

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
"ДОНЕЦКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО" МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ШЕВЧЕНКО ВИКТОРИЯ ВЛАДИМИРОВНА**

**НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С  
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ИХ  
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ**

3.1.24. – Нервные болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Статинова Елена Анатольевна

Донецк – 2026 год

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Актуальность .....	12
1.2. Особенности иннервации пищевода: «кишечно-мозговая ось» .....	15
1.3. Неврологические нарушения у пациентов с патологией ЖКТ .....	31
1.3.1. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с ГЭРБ .....	32
1.3.2. Вегетативная дисфункция у пациентов с ГЭРБ .....	38
1.3.3. Нарушение когнитивной сферы у пациентов с ГЭРБ .....	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	47
2.1. Дизайн исследования .....	47
2.2. Методы исследования.....	52
2.3. Статистический анализ.....	57
2.4. Лечение больных ГЭРБ с неврологическим дефицитом .....	59
2.4.1. Базисная терапия пациентов с ГЭРБ.....	59
2.4.2. Лечение пациентов с ГЭРБ с неврологическим дефицитом .....	61
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ГЭРБ .....	62
3.1. Клинические проявления ГЭРБ в группе исследования .....	62
3.2. Клинико-неврологические характеристики пациентов с ГЭРБ .....	66
3.2.1. Клинико-неврологическая характеристика психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЭРБ .....	66
3.2.2. Нейрокогнитивные нарушения у пациентов с ГЭРБ.....	77
3.2.3. Клинико-неврологические характеристики пациентов с ГЭРБ с нарушением ВНС .....	86
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ.....	92
4.1. Результаты лечения психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЭРБ .	92

4.2. Результаты обследованных больных ГЭРБ с нейрокогнитивными нарушениями в динамике .....	105
4.3. Результаты лечения нарушения ВНС у пациентов с ГЭРБ .....	118
5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	126
ВЫВОДЫ .....	136
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	139
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ .....	140
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	141

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к хроническим рецидивирующим заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и характеризуется спонтанным или регулярно повторяющимся забросом в пищевод желудочного и/или дуоденального содержимого. Распространённость ГЭРБ в популяции составляет 8,8 – 33,1 % во всех регионах мира – лидируя в Европе и Северной Америке и менее всего распространена в странах Азии. На территории Российской Федерации, по различным данным, частота ГЭРБ составляет от 11,0 до 38,8 % (Вовк Е.И. и соавт., 2020; Awadalla N.J., 2019; Iwakiri K. et al., 2022).

В типичный симптомокомплекс ГЭРБ входят изжога, отрыжка, регургитация, одинофагия, дисфагия, некардиальная боль в грудной клетке по ходу пищевода. Однако следует отметить, что спектр нарушений, в этиологии которых гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) играет ведущую роль, достаточно широк и мало изучен. ГЭРБ может проявляться внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся кардиальные, легочные, оториноларингологические и стоматологические проявления (Маев И.В. и соавт., 2025а; Шкляев А.Е. и соавт., 2022; Fuchs K.H. et al., 2021).

Внепищеводные симптомы встречаются у 25 % случаев ГЭРБ, из-за чего в современной врачебной практике они часто «маскируются» под другие заболевания и утрачивают мононозологический характер, переходя в разряд ко- и мультиморбидности (Маев И.В. и соавт., 2025б; Domakunti R. et al., 2022; Iwakiri K. et al., 2022).

Длительный период времени ГЭРБ остаётся объектом повышенного внимания ряда специалистов: помимо профильных гастроэнтерологов, лечением атипичных проявлений занимаются пульмонологи, аллергологи, оториноларингологи, кардиологи, психиатры (Vaezi M.F. et al., 2018; Perera M.J. et al., 2021; Zhang M. et al., 2021).

В клинической практике разработано немало новых методов диагностики и схем лечения, направленных на компенсацию классических пищеводных проявлений ГЭРБ, однако недостаточно внимания уделяется изучению внепищеводных проявлений

неврологического спектра при данной патологии (Костюкевич О.И. и соавт., 2018; Spechler S.J., 2020).

В симптомокомплексе нарушений ГЭРБ не учитываются изменения неврологического профиля, формирующиеся вследствие влияния заболевания на гипоталамо-лимбико-ретикулярный комплекс. Воздействие рефлюкса на слизистую оболочку пищевода вызывает реакцию структур лимбической системы и проявляется развитием психических и висцеральных эффектов с вовлечением гипоталамуса, в котором находятся центры, связанные с поведенческими реакциями и эмоциями. Вовлечение лимбико-ретикулярной системы влияет на интеллектуально-мнестические функции и может сопровождаться дисфорией, эмоциональным растормаживанием или другими мотивационными расстройствами, что влечёт за собой развитие стресса у пациентов. Стресс, связанный с истощением на фоне ГЭРБ, может приводить к увеличению кислотного рефлюкса (Дегтярев В.П., 2018; Одарущенко О.И. и соавт.; 2019; Zhang N. et al., 2024). Для клиники ГЭРБ также характерны симптомы вегетативной дистонии (Сапожникова Т.В. и соавт., 2022; Скоромец А.А., 2007; Johnson D. et al., 2020; Huang Y. et al., 2024), которые проявляются в виде диссомнии, изменении сердечного ритма и артериального давления, кризов симпатoadреналовой, вагоинсулярной и смешанной направленности.

Сложность лечения внепищеводных симптомов ГЭРБ неврологического характера заключается в их рефрактерности к традиционным схемам терапии и требует особого подхода (Spechler, S.J., 2020; Евсютина Ю.В., 2017).

Учитывая вышеизложенное, особую значимость приобретают работы, посвящённые анализу распространённости неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ, которые позволяют прогнозировать развитие клинических симптомов и корректировать тактику медикаментозной терапии, что и определяет актуальность данной темы.

### **Степень разработанности темы исследования**

Неврологические нарушения у пациентов с ГЭРБ являются одной из актуальных проблем клинической неврологии из-за их распространённости, высокого риска прогрессирования клинических проявлений и недостаточно

эффективного лечения. В литературе представлена ограниченная и часто противоречивая информация о распространенности нейрокогнитивных, психоэмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов с ГЭРБ, что требует дальнейших научных исследований.

#### **Цель исследования:**

На основе комплексного клиничко-неврологического обследования улучшить диагностику неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ и оптимизировать тактику лечения.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить и изучить основные клиничко-неврологические синдромы у пациентов с ГЭРБ, оценить их взаимосвязь с течением ГЭРБ.
2. Выявить и оценить степень тяжести психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЭРБ в зависимости от клинической формы ГЭРБ.
3. Выявить и оценить степень тяжести нейрокогнитивных нарушений у пациентов с ГЭРБ и их особенности в сочетании с психоэмоциональными нарушениями.
4. Выявить и оценить основные клинические проявления вегетативной дисфункции у пациентов с ГЭРБ.
5. Провести корреляционный анализ основных неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ и определить основные факторы их развития.
6. Разработать схему медикаментозной терапии неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ и провести оценку её эффективности.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые на основе комплексного клиничко-неврологического обследования были получены новые данные о состоянии нейрокогнитивной, психоэмоциональной и вегетативной функций ЦНС у пациентов с ГЭРБ.

Впервые уточнены особенности нейрокогнитивных нарушений у пациентов с ГЭРБ. Установлено, что данные нарушения чаще проявляются в виде легкого когнитивного дефицита, обусловленного длительным болевым синдромом,

тревожно-депрессивными расстройствами и хроническим воспалением слизистой пищевода.

Уточнены ведущие психоэмоциональные расстройства у пациентов с ГЭРБ. Показано, что тревожные и депрессивные расстройства различной степени тяжести являются одним из важных факторов, влияющих на клиническое течение основного заболевания и эффективность терапии.

Определены ведущие факторы, которые влияют на тяжесть течения ГЭРБ, такие как ГЭР, диспептические расстройства, снижение аппетита, изжога. Эти проявления вовлекают вегетативную нервную систему (ВНС) — чаще с преобладанием симпатикотонии — и оказывают влияние на психическое здоровье, вызывая эмоциональный дискомфорт, который проявляется тревожностью и депрессией.

Впервые проведён корреляционный анализ между клиническими, нейрокогнитивными, психоэмоциональными и вегетативными показателями у пациентов с ГЭРБ. Установлены значимые корреляционные зависимости между длительностью ГЭРБ, уровнем тревожности и депрессии. Установлена умеренная положительная зависимость между MMSE и MoCa, ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ, между тревогой по HADS и ситуативной тревожностью оСХ, тревогой по HADS и личностной тревожностью оСХ, между тревогой и депрессией по HADS. Выявлена умеренная прямая зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ; заметная положительная зависимость между ситуативной и личностной тревожностью оСХ, между уровнями депрессии по ШБ и тревоги по HADS. Установлена умеренная положительная зависимость между показателями оВ и личностной тревожностью оСХ, оВ и ситуативной тревожностью оСХ, длительностью ГЭРБ и синдромом вегетативной дистонии оВ.

Показано положительное влияние предложенной схемы лечения на когнитивные функции, состояние психоэмоциональной сферы и вегетативной нервной системы у пациентов с ГЭРБ.

## **Теоретическая и практическая значимость работы**

Представлена теоретическая оценка клинико-неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ, определены основные факторы, влияющие на развитие психоэмоциональных, нейрокогнитивных и вегетативных нарушений.

Показано, что тревожно-депрессивные расстройства являются пусковым фактором, вовлекающим в структуру ГЭРБ изменения в когнитивной сфере и ВНС.

Выявлены корреляционные связи, позволяющие определить наиболее значимые факторы и их взаимосвязь, которые влияют на тяжесть заболевания, клинические проявления ГЭРБ и позволяют прогнозировать эффективность медикаментозной терапии.

## **Методология и методы исследования**

В основу методологии исследования положен системный подход, направленный на анализ результатов исследования больных ГЭРБ с использованием опросника GERD-Q. Основными этапами исследования являлись: изучение данных современной отечественной и зарубежной литературы, формирование когорты пациентов с учётом критериев включения и исключения, комплексное обследование, динамическая оценка и интерпретация полученных данных. В исследовании применялись клинико-неврологические, нейрокогнитивные (MMSE, MoCA, тест рисования часов), психоэмоциональные (ШБ, оСХ, HADS), вегетативные (исследования исходного вегетативного тонуса (ВИК, оВ), вегетативной реактивности (исследование ортостатической и клиностатической проб, глазосердечного рефлекса Даньини-Ашнера), вегетативного обеспечения деятельности при физической или умственной нагрузках) методы обследования, опросник качества жизни SF-36, статистические (параметрические, непараметрические) и инструментальные (измерение артериального давления и регистрация электрокардиограммы (ЭКГ)) методы.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов с ГЭРБ в клинической картине наблюдаются неврологические нарушения, среди которых чаще встречаются психоэмоциональные, нейрокогнитивные и вегетативные нарушения.

2. Психоэмоциональные нарушения проявляются преимущественно лёгкими и в меньшей степени – средней степени тяжести тревожно-депрессивными расстройствами, и наблюдаются у всех обследуемых пациентов с ГЭРБ.

3. Нейрокогнитивные нарушения у пациентов с ГЭРБ выявляются у трети обследованных и проявляются в виде лёгких когнитивных расстройств, среди которых: рассеянность внимания, нарушение памяти на текущую и на недавнюю информацию, нарушение избирательности внимания, снижение темпа познавательной деятельности, нарушение гностической функции.

4. Длительность и тяжесть ГЭРБ, гендерный фактор, возраст пациентов влияют на развитие неврологических нарушений.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных автором результатов, которые изложены в диссертационной работе, основываются на использовании современных методов диагностики, высокоинформативных методов клинического исследования, достаточном объёме материала исследования, применении методик, адекватных поставленным задачам, и современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных и проверенных фактах, которые согласуются с опубликованными данными. Все исследования проведены на метрологически поверенном оборудовании.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертационной работы представлены на научных форумах: VI Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать ...болезнь», посвященного 92-й годовщине основания ГОО ВПО «ДонНМУ имени М.Горького» (г.Донецк, 15-16 декабря 2022 г.); I Научно-практической конференции с международным участием «Контраверсии и инновации в детской и общей неврологии» (г. Донецк, 21 апреля 2023 г.); Республиканской научно-практической интернет-конференции «Проблема коморбидности в клинике внутренних болезней» (г.Донецк, 26 апреля 2024 г.); Научно-практической интернет-конференции «Актуальные вопросы гастроэнтерологии... и не только» (г.Донецк, 25 октября 2024

г.); VIII Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (г.Донецк, 25-26 ноября 2024г.).

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы к представлению в Диссертационный совет 21.2.400.05 на совместном заседании кафедры неврологии и медицинской генетики и кафедры факультетской терапии им. А.Я.Губергрица ФГБОУ ВО ДОНГМУ МИНЗДРАВА РОССИИ, протокол № 6 от 28.01.2026г.

### **Личный вклад соискателя**

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. В соавторстве с научным руководителем определено методологическое построение работы. Автор непосредственно участвовала в разработке самой идеи, организации и проведении всех этапов исследования, разработке дизайна исследования, получении научных результатов. Соискатель самостоятельно провела информационный поиск, анализ научной литературы, осуществила подбор и распределение пациентов в группы. На всех этапах работы провела клинико-неврологическое обследование. Диссертант проанализировала полученные данные и провела их статистическую обработку, оформила текст диссертации и научных публикаций. Совместно с научным руководителем автор выполнила формулировку основных научных положений, целей, задач и выводов диссертации. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых журналах и доложены на научных конференциях. В научных работах, опубликованных по материалам диссертации в соавторстве, соискателю принадлежала ведущая роль в формулировании цели, задач, статистической обработке и анализе результатов. Автором не были заимствованы результаты и идеи соавторов публикаций.

### **Публикации**

По результатам исследования опубликовано 14 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рецензируемых журналах высшей аттестационной комиссии Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук и 11 тезисов в сборниках и материалах конференций, конгрессов, форумов.

### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 160 страницах компьютерного текста и имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, две главы собственных исследований, анализ и обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендации, перечень условных сокращений, список используемой литературы. Список литературы включает 166 источников, из них 78 отечественных и 88 иностранных источников.

Диссертация содержит 10 таблиц и 18 рисунков.

# ГЛАВА 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Актуальность

Заболевания органов пищеварения в последние десятилетия обращают на себя повышенное внимание и связаны с тенденцией увеличения частоты патологий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в развитых странах мира. В период с 1999 г. ГЭРБ была внесена в одну из рубрик Международной классификации болезней 10-го пересмотра в качестве самостоятельной нозологической единицы и рассматривалась как одна из кислотозависимых патологий. В настоящее время патология ЖКТ занимает одну из лидирующих позиций среди гастроэнтерологических заболеваний и характеризуется рецидивирующим течением, существенным снижением качества жизни и работоспособности, а также трудностями диагностики и лечения, из-за чего обретает всё большую клиническую и социальную значимость. ГЭРБ в популяции составляет от 8,8 до 33,1 % во всех регионах мира, лидируя в Европе и Северной Америке и менее всего распространяясь в странах Азии. На территории Российской Федерации, по различным данным, частота ГЭРБ составляет от 11,0 до 38,8 % [1; 4; 5; 7; 23; 61; 72; 80; 106; 147; 158; 161].

Согласно принятому определению, ГЭРБ представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание патологическое состояние. Его патогенез связан с дисфункцией моторно-эвакуаторных механизмов органов гастроэзофагеальной зоны. Ключевой патофизиологический признак заболевания – периодический заброс в пищевод содержимого желудка, а в ряде случаев – и содержимого двенадцатиперстной кишки, что провоцирует появление клинических симптомов и повреждение СО пищевода с последующим развитием в нём дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита и рефлюкс-эзофагита (РЭ), а у части больных —

цилиндроклеточной метаплазии (пищевода Барретта) [11; 22; 36; 67; 95; 100; 115; 138; 143; 148; 151; 161].

В соответствии с современными концепциями патогенеза, развитие ГЭРБ преимущественно обусловлено дисфункцией пищеводно-желудочного соединения. В число структур, которые участвуют в формировании заболевания, входят: нижний пищеводный сфинктер (НПС), ножки диафрагмы. Ключевыми патогенетическими механизмами выступают: нарушение работы пищеводно-желудочного соединения, расстройство пищеводного клиренса и повреждение целостности СО пищевода. Указанные нарушения развиваются вследствие изменений двигательной активности верхних отделов пищеварительного тракта. Это приводит к формированию как пищеводных, так и внепищеводных клинических проявлений заболевания под влиянием ряда триггерных факторов. Среди значимых триггерных факторов выделяют: повышенную агрессивность рефлюксата (гиперсекреция соляной кислоты, наличие компонентов желчи), большой объем рефлюксата, повышенную чувствительность слизистой пищевода, гипосаливацию, замедление опорожнения желудка, воздействие стрессовых факторов и др. [6; 8; 27; 28; 39; 66; 110; 112; 118].

Согласно данным научных исследований, клинически значимый дискомфорт у пациентов с ГЭРБ обычно возникает при соблюдении одного из следующих критериев: наличие симптомов низкой интенсивности, регистрируемых на протяжении двух и более дней в течение недели; присутствие симптомов умеренной или высокой интенсивности, возникающих чаще одного раза в неделю. Таким образом, частота и выраженность симптоматики выступают ключевыми индикаторами перехода субклинического течения заболевания в стадию, требующую терапевтического вмешательства [29; 38; 49; 57; 60; 78; 106]. Клиническая картина ГЭРБ традиционно характеризуется типичным симптомокомплексом, включающим: изжогу, отрыжку, регургитацию, одинофагию, дисфагию, некардиальную боль в грудной клетке по ходу пищевода. Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что спектр патологических состояний, в этиопатогенезе которых ГЭР занимает ключевую позицию, отличается значительной широтой и остаётся недостаточно исследованным. Многообразие

клинических проявлений может обуславливаться комплексом факторов: генетической предрасположенностью индивидуума, особенностями образа жизни, характером питания, социально-демографическими характеристиками исследуемой популяции, вариативностью методологических подходов к диагностике и оценке симптомов. ГЭРБ также может проявляться внепищеводными (атипичными) симптомами, к которым относятся кардиальные, лёгочные, оториноларингологические и стоматологические проявления [4; 28; 53; 55; 71; 119; 137].

Внепищеводные симптомы встречаются в четверти случаев ГЭРБ, из-за чего в реалиях современной врачебной практики часто «маскируются» под различные заболевания, утрачивая моноэтиологический характер и переходя в разряд ко- и мультиморбидности. Симптомы ГЭРБ испытывают ежедневно до 10 % населения, еженедельно – 20 – 30 %, ежемесячно – около 50 % пациентов [38; 55; 61; 66].

Разработано немало методов диагностики и схем лечения, направленных на компенсацию классических и атипичных проявлений ГЭРБ. Однако остаётся малоизученным вопрос внепищеводных проявлений ГЭРБ неврологического характера. Также значимость проблематики ГЭРБ обусловлена наличием грозных осложнений в виде развития пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. В связи с чем ГЭРБ остаётся объектом повышенного внимания ряда специалистов: помимо профильных гастроэнтерологов, на долю которых приходится наибольшая часть консультаций пациентов с ГЭРБ, лечением атипичных проявлений зачастую занимаются пульмонологи, аллергологи, оториноларингологи, стоматологи, кардиологи, абдоминальные хирурги, онкологи и неврологи. Поскольку ни один из признаков и симптомов ГЭРБ не является специфическим и обычно имеют низкую чувствительность, не существует «золотого стандарта» диагностики данного заболевания. Диагноз основывается на сочетании симптомов, эндоскопической оценки СО пищевода, мониторинга рефлюкса и ответа на терапевтическое вмешательство [1; 7; 23; 71; 94].

Необходимо уточнить, что правильная идентификация фенотипов ГЭРБ имеет решающее значение для определения оптимальной схемы терапии в каждом конкретном случае. В соответствии с имеющимися стандартами лечения основу

фармакотерапии данного заболевания составляют антисекреторные препараты. Предпочтение в лечении ГЭРБ отдаётся ингибиторам протонной помпы (ИПП) [17; 24; 25; 30; 63; 64; 77; 72; 160; 152]. Однако всё ещё не разработаны и не утверждены критерии комплексного лечения, которые будут учитывать симптоматические проявления, эндоскопические и структурные данные, двигательные и функциональные характеристики данной анатомической области [1; 23; 28; 77; 93; 160].

В связи с высокой распространённостью вегетативных дисфункций, изменений психоэмоциональной сферы и когнитивных нарушений у пациентов с ГЭРБ рекомендовано изучение комбинированной фармакотерапии неврологических нарушений в комплексной терапии пациентов с ГЭРБ. Это позволит купировать симптомы, сократить продолжительность и стоимость терапии, улучшить качество жизни, достичь стойкой ремиссии и/или выздоровления [19; 55; 73; 71; 133; 159].

## **1.2. Особенности иннервации пищевода: «кишечно-мозговая ось»**

Многочисленные исследования, которые направлены на изучение взаимоотношений ЖКТ и мозга, также имеющие название «кишечно-мозговая ось» (gut-brain axis), сохраняют свою актуальность с момента их открытия И.П. Павловым более 100 лет назад. На сегодняшний день механизмы указанного взаимодействия всё ещё не получили исчерпывающего научного объяснения, что обуславливает устойчивый интерес к данной проблематике в рамках современных нейронаучных исследований [87; 150]. В рамках изучения этой оси ряд исследователей акцентирует внимание на особо тесной функциональной взаимосвязи, прослеживаемой в кишечной структуре между: микробиотой (сообществом кишечных микроорганизмов) и энтеральной (кишечной) нервной системой [5; 35; 87; 99].

Микробиота кишечника – это совокупность просветной микрофлоры ЖКТ человека (аэробы: энтеробактерии, стрепто-, стафило-, энтеро- и пептострептококки; анаэробы: бактероиды, бифидо- и лактобактерии,

энтерококки, клостридии, эубактерии; сарцины, дрожжеподобные грибы, бактериофаги, протеи, археи, вирусы и др.), которая обеспечивает комменсальные (безвредные для человека) и мутуалистические (взаимовыгодные) отношения с организмом человека [42; 56; 91; 102; 103; 104; 149].

Микробиота осуществляет широкий спектр физиологических функций, среди которых ключевыми выступают следующие: трофико-энергетическое обеспечение организма – реализуется посредством биосинтеза (метаболитов, нейроэндокринных гормонов, нейроактивных соединений, психоактивных веществ), вовлекая в регуляцию нейротрансмиссии и оказывая влияние на психические процессы в центральной нервной системе (ЦНС), а также на коммуникационные сети головного мозга (включая блуждающий нерв); поддержание гомеостаза (ионного и физико-химических параметров гомеостаза приэпителиальной зоны); иммуно-метаболическая активность, которая заключается в выработке витаминов, взаимодействии с ключевыми сигнальными молекулами и клетками иммунной системы, участвующими в специфических реакциях иммунной защиты; цитопротективные и защитные функции, которые проявляются в энергообеспечении эпителия ЖКТ, повышении резистентности эпителиальных клеток к мутагенам (канцерогенам), ингибировании роста патогенов и их адгезии в эпителии; участие в метаболических циклах – в частности, в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, стероидов и других макромолекул [24; 31; 65; 92; 165]; укрепление кишечного барьера за счёт стимуляции продукции эпителиальных муцинов, элиминации супероксидных радикалов, модуляции цитокинового ответа; регуляция морфофункциональных процессов ЖКТ (контроль перистальтики кишечника, участие в дифференцировке эпителиальных тканей, содействие регенерации эпителия) [24]. Таким образом, микробиота играет интегративную роль в гомеостазе и обеспечении большинства физиологических процессов на уровне организма.

Численность кишечных микроорганизмов составляет около 100 трлн, что десятикратно превышает общее количество клеток человеческого организма [24; 30; 91; 101; 102; 103; 104]. Генетический потенциал микробиоты оценивается

примерно в 4 млн генов, что стократно превосходит количество генов в человеческом геноме [91; 101]. Таксономическое разнообразие характеризуется следующими показателями, такими как микробиом ЖКТ – свыше 17 семейств, 45 родов и 1000 видов микроорганизмов, из которых около 100 относятся к анаэробам – 90–99 % общей популяции микробиома. Среди анаэробов доминируют представители типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*; реже выявляются *Verrucomicrobia*, *Proteobacteria*, *Cyanobacteria* и *Actinobacteria* [91; 102; 103; 104; 121; 24; 30; 35; 40]. Качественный и количественный состав микробиоты различается в разных отделах ЖКТ. Пищевод в норме не обладает собственной резидентной микрофлорой. В различных отделах кишечника концентрация микроорганизмов варьирует в диапазоне  $10^4$  до  $10^{14}$  клеток/мл содержимого. Общая масса кишечной микробиоты может достигать 2–3 кг, что сопоставимо с массой головного мозга или печени у взрослого человека [24; 40; 91; 101; 102]. При этом каждый вид бактерий в составе микробиоты обладает разными свойствами. Например, *Bifidobacterium* sp. (тип *Actinobacteria*) оказывает противовоспалительный эффект, положительно влияя на целостность кишечного барьера, а *Clostridium difficile* является основным этиологическим фактором в развитии антибиотико-ассоциированной диареи и псевдомембранозного колита [22; 36; 46].

Микробиота кишечника реализует множество физиологических функций, что обуславливает её значимую роль в ключевых гомеостатических процессах. В частности, она активно вовлечена, с одной стороны в метаболизм углеводов, а с другой – в регуляцию иммунных реакций. Данный эффект достигается посредством синтеза и секреции широкого спектра биологически активных соединений, а также компонентов клеток, которые реализуют функцию сигнальных молекул: гамма-аминомасляная кислота, тирамин, гистамин, серотонин, глутамин, глутаминовая кислота, холин, алкилхолины, фосфорилхолин, циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат (цАМФ) и циклический 3', 5'-гуанозинмонофосфат (цГМФ), короткоцепочечные жирные кислоты, деконъюгированные и подвергшиеся вторичному бактериальному метаболизму производные желчных кислот, пептиды, подобные нейротензину, соматостатину,

кальцитонину, белки, подобные инсулину, гонадотропным гормонам и пролактину, бактериоцины, микроцины, токсины, нуклеиновые кислоты (ДНК) бактериальных хромосом, транспозоны и пр. Эти вещества обеспечивают межклеточную коммуникацию, модулируют метаболические пути и участвуют в поддержании иммунологического баланса макроорганизма. Данные «сигнальные молекулы» обеспечивают дистанционную взаимосвязь между микробиотой и макроорганизмом, образуя таким образом ось «микробиота – кишечник – печень – мозг» [24; 40; 92; 150; 143]. В частности:

- короткоцепочечные жирные кислоты – бутират, пропионат и ацетат – оказывают прямое влияние на восстановление микроглии, обладают противоопухолевым и противовоспалительным действием, влияют на аппетит, предупреждает развитие окислительного стресса, оказывает эпигенетическую регуляцию посредством ингибции гистондеацетилаз [68; 106; 158];

- триптофан (незаменимая  $\alpha$ -аминопропионовая кислота) – биологический прекурсор моноаминов: серотонина (участвующего в синтезе мелатонина) и ниацина (витамина, участвующего в окислительно-восстановительных реакциях, образовании ферментов и т.д.) [90; 49; 61; 74; 76];

- триптамин серотонин (нейромедиатор и гормон, высвобождаемый энтерохромаффинными клетками мейсснеровского сплетения пищевода) – возбуждает рецепторы эфферентных волокон блуждающего нерва, стимулирует сенсорные нейроны, регулирует моторику антрального отдела желудка, участвует в пролиферации клеток, восстановительных и аллергических реакциях, регуляции иммунных клеток, оказывает нейродегенеративное влияние при дефиците гистаминергической передачи [79; 90];

- моноамин гистамин – участвует в пролиферации клеток, заживлении ран, аллергических реакциях, регуляции иммунных клеток [65; 79];

- гамма-аминомасляная кислота (медиатор пре- и постсинаптического торможения в ЦНС) – участвует в регуляции гормонов передней доли гипофиза [90; 51];

- грелин (белок, регулирующий аппетит) – является фактором модуляции в процессах метаболизма, энергетического гомеостаза, воспаления, нейромодуляции и протекции нейродегенеративных заболеваний [40];
- цитокины (иммунорегуляторные молекулы) – посредством кровотока проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в определённые участки циркумвентрикулярных органов (сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган, постремная зона, субкомиссуральный орган, нейрогипофиз, срединное возвышение, а также шишковидное тело, сосудистые сплетения в боковых, третьем и четвертом желудочках) и влияют на функцию лимбической системы (гипоталамус, гипофиз, передние ядра таламуса и т.д.) [99; 105].

В последние десятилетия научное сообщество демонстрирует устойчивый интерес к исследованию микробиоты и её роли в жизнедеятельности макроорганизма. На протяжении более чем 15 лет активно проводятся экспериментальные исследования, в которых применяются различные модельные системы. В частности, широко используются гнотобиотические модели – лабораторные мыши, лишённые собственной микробиоты (так называемые *germ-free* или безмикробные мыши). Это позволяет: выявлять причинно-следственные связи между составом микробиоты и физиологическими процессами в организме-хозяине; изучать механизмы взаимодействия микробиоты с различными системами макроорганизма; оценивать влияние отсутствия или изменения микробиоты на метаболизм, иммунитет и другие ключевые функции [123].

В ряде исследований – 2015 г. Ogbonnaya E.S et al. и 2016 г. Luczynski P. et al. – с использованием модели *germ-free* мышей уточнялась возможность участия микробиоты в развитии нервной системы. В ходе исследования эта гипотеза нашла подтверждение: было продемонстрировано нарушение нейрогенеза и морфологии в гиппокампе и миндалине подопытных животных [20; 123; 129]. В период 2018 – 2022 гг. были продолжены исследования, посвящённые изучению роли микробиоты в функционировании оси «кишечник – мозг». Полученные в этих работах данные позволили установить критическую значимость микробиоты для процессов иммунного, эндокринного и нейроэндокринного созревания в период

формирования нервной системы, подтвердить её участие в поддержании нормального функционирования нервной системы на последующих этапах развития, а также продемонстрировать наличие причинно-следственных связей между дисбиотическими изменениями в кишечной микробиоте и развитием ряда неврологических заболеваний. Таким образом, результаты указанных исследований существенно расширили представления о механизмах взаимодействия микробиоты с нервной системой и подчеркнули её патогенетическую роль в нейропатологии [98; 107; 20]. Результаты исследования на модели хронического социального стресса (2025 г., Дорофеева Н.А. и соавт.) согласуются с данными о роли микробиоты в развитии соответствующих процессов. Было установлено, что у мышей, подвергавшихся социальному стрессу, в миндалевидном теле происходили атрофические изменения нейронов, а в гиппокампе возникали изменения плотности и морфологии нейронов. Хотя это исследование не было напрямую посвящено *germ-free* мышам, оно подчёркивает уязвимость этих структур мозга к внешним воздействиям [16].

В многочисленных исследованиях корреляции микробиоты кишечника с нейродегенеративными заболеваниями, проводимых с 2020 г., было установлено, что изменения качества и количества микробиоты кишечника могут быть связаны с патогенезом неврологических расстройств (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, острые нарушения мозгового кровообращения, рассеянный склероз), психиатрических заболеваний (стресс, аутизм, депрессия, шизофрения) и др. [89; 90; 92; 139; 11; 152; 157; 130].

При исследовании нейроактивного потенциала микробиоты кишечника человека доказана связь микробиома с психическим здоровьем человека (2023 г.), указано, что дисбиоз связан с изменением путей регуляции, нарушением проницаемости ГЭБ и развитием нейровоспаления, что может приводить к снижению когнитивных функций, тревожным состояниям и депрессии [7].

В период с 2021 года в ходе ряда научных исследований было подтверждено, что ось «кишечник – мозг» может выступать фактором, повышающим риск развития депрессивных расстройств. Более того, в отдельных клинических

ситуациях данная ось способна играть первостепенную роль в модуляции стрессовых реакций организма [25; 32;81].

В работе 2022 г. Епишиной И.В., Будановой Е.В. показано, что при дисбиозе кишечника и состояниях, сопровождающихся повышением проницаемости кишечного барьера, в крови повышается концентрация липополисахаридов. При проникновении инфекционных агентов через ГЭБ может произойти гибель нейронов из-за воспаления, оксидативного стресса и накопления липополисахаридов и амилоида микробного происхождения, что приводит к развитию признаков болезни Альцгеймера. Микробиота может также продуцировать нейротоксические вещества (такие как липополисахариды и амилоидные белки), которые могут достигать ЦНС через ГЭБ или блуждающий нерв, способствуя активации микроглии и развитию нейровоспаления [17]. Это согласуется с работами Connel E. et al. (2022 г.) и Fu Y. et al. (2024 г.), где также отмечается влияние на нейродегенеративные заболевания метаболизма кишечной микробиоты. Так было установлено, что метаболиты кишечной микробиоты могут опосредовать воспалительные реакции, вызывать цитотоксичность и оказывать прямое воздействие на нейрональные клетки. Нарушение ГЭБ из-за изменений в микробиоте кишечника позволяет пептидам Аβ, провоспалительным факторам и иммунным клеткам проникать в мозг с периферии, что приводит к изменениям во внутренней среде мозга [87; 146].

В 2024 – 2025 гг. в рамках научных исследований была детально изучена динамическая двунаправленная взаимосвязь оси «кишечник – мозг», интегрирующей функции кишечного микробиома, желудочно-кишечного тракта и ЦНС. Ключевыми элементами этой оси выступают кишечная микробиота, энтеральная нервная система, вегетативная нервная система (в т. ч. блуждающий нерв как прямой проводящий путь), эндокринная и иммунная системы и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось (ГГНО). Микробиом кишечника оказывает системное влияние на физиологию, включая нейрорегуляцию, поскольку участвует в нейрогенезе и миелинизации нервных волокон, влияет на созревание микроглии (резидентных макрофагов ЦНС), поддерживает целостность

ГЭБ и модулирует развитие и функционирование ГГНО. Микробиота продуцирует различные гормоны, метаболиты (в т. ч. короткоцепочечные жирные кислоты), нейромедиаторы (включая серотонин и др.), которые опосредуют коммуникацию между кишечником и мозгом. Связь между кишечником и ЦНС реализуется через комплекс путей: нервный – преимущественно через блуждающий нерв, обеспечивающий прямую афферентную и эфферентную сигнализацию; эндокринный – через продукцию гормонов и нейропептидов, влияющих на гипоталамус и гипофиз; иммунный – посредством цитокинов и хемокинов, регулирующих нейровоспаление и активность микроглии; гуморальный – через циркулирующие метаболиты и микробные продукты, проникающие в системный кровоток и воздействующие на ЦНС. ГГНО выступает центральным звеном стрессового ответа организма. Её активация приводит к выбросу кортизола, регулируя адаптивные реакции на стресс, влияя на воспалительные процессы, модулируя нейропластичность и когнитивные функции. При хроническом стрессе наблюдается гиперактивация ГГНО, которая сопровождается стойким повышением уровня кортизола, нарушением обратной регуляции оси, усилением нейровоспаления. Дисбиоз провоцирует повышение проницаемости кишечного барьера («синдром дырявого кишечника»), проникновение эндотоксинов (например, липополисахаридов) в кровоток, системное воспаление и нейровоспаление, изменение синтеза нейромедиаторов (в т. ч. снижение серотонина) и нарушение работы ГГНО. При этом данные процессы ассоциированы с развитием депрессивных расстройств, когнитивных нарушений, нейродегенеративных заболеваний и тревожных состояний [47; 99; 124].

В систематическом обзоре 15 рандомизированных контролируемых исследований микробиоты людей (с 2016 г. по настоящее время) было выявлено, что некоторые коммерчески доступные штаммы пробиотиков из родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* при приеме внутрь в суточных дозах  $10^9$ – $10^{10}$  колониеобразующих единиц на протяжении 1–2 месяцев, оказывали терапевтическое действие в виде улучшения поведенческих реакций при некоторых расстройствах ЦНС (тревога, депрессия, расстройства аутистического спектра и обсессивно-компульсивные

расстройств) и улучшали определённые аспекты памяти [128]. Отметим, что нарушение микробиоценоза (нездоровая диверсификация микробиоты) возможно за счёт ключевых причин, среди которых ятрогенные воздействия (длительная антибактериальная терапия без последующего восстановления микробиоты, приём ингибиторов протонной помпы, использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и других фармакологических агентов), психоэмоциональные стрессы, нарушение циркадных ритмов, функциональные расстройства моторики кишечника и иные патологические состояния [96; 97].

ЖКТ реализует множество жизненно важных функций, среди которых доминируют: секреторная, моторно–эвакуаторная, всасывательная, экскреторная и инкреторная, защитная за счёт формирования барьера против вредоносных агентов совместно с иммунно–гуморальной системой, рецепторная и гемопоэтическая. Транспортировка пищевых субстратов и регуляция локального кровотока в ЖКТ обеспечивается за счёт перистальтических движений кишечной стенки и сложной сети интрамуральных нервных ганглиев, интегрированных в энтеральную нервную систему, координирующей моторную, секреторную и сосудистую активность кишечника [98; 108; 109; 110]. Таким образом, целостность микробиоценоза и слаженная работа нейро-иммуно-эндокринных механизмов ЖКТ выступают ключевыми детерминантами гомеостаза макроорганизма.

Энтеральная (кишечная) нервная система (ЭНС) представляет собой автономный отдел ВНС, локализованный в стенке кишечника. Она сформирована из двух основных нейронных сетей: миэнтериального (Ауэрбахово) и подслизистого (Мейсснеро) сплетений. Эти структуры обеспечивают полный сенсомоторный рефлекс, оказывающий влияние на циркумвентрикулярные органы с вовлечением структур неокортекса [107; 112]. Рефлекторные дуги ЭНС подразделяются на два типа: аксонные – включают афферентные нервные волокна, связанные с ЦНС и контактирующие с эффекторными клетками и интрамуральные рефлексы, которые реализуются нейронами, расположенными непосредственно в стенке ЖКТ [98; 113]. Данные рефлексы оказывают воздействие на

циркумвентрикулярные органы посредством вовлечения блуждающего нерва, крестцовых нервов, чревных нервов, ядра одиночного пути и иных структур ЦНС.

Регуляция ЭНС осуществляется по восходящему принципу через четыре последовательных уровня: первый уровень (локальный, кишечный) начинается в пределах ЭНС и включает кишечные и подслизистые (экстрамуральные симпатические и интрамуральные парасимпатические) ганглии, обеспечивающие эфферентную иннервацию, стимулируя моторику ЖКТ; дендритные окончания чувствительных нервных клеток в интрамуральных и спинальных ганглиях, осуществляющих афферентную иннервацию; энтероглиальные клетки, которые формируют нейротрансмиссивную связь между нервной и иммунной системами кишечника посредством синтеза цитокинов и регуляции бактериальной адгезии [114; 115]; второй этап контроля (периферический) локализуется в пара- и превертебральных ганглиях, расположенных между симпатическими ганглиями и органом-мишенью, опосредуя висцеральные рефлекторные реакции [114; 115; 116]; третий уровень (спинномозговой) представлен сегментарным аппаратом спинномозгового тракта для симпатической иннервации – между  $T_{IV}$ – $L_{II}$  позвонками и для парасимпатической иннервации – между  $S_{II}$ – $S_V$  позвонками. Регуляция осуществляется через ядро одиночного пути в стволе головного мозга и дорсальное моторное ядро блуждающего нерва, доминирующего в верхних отделах ЖКТ, опосредованной холинергическими входами, а спинномозговые афферентные волокна поднимаются по спинноталамическому тракту, переходя на четвертый уровень контроля иннервации [98; 116]; четвертый уровень (центральный, церебральный) – обеспечивается нейронами корковых и базальных ганглиев, от которых сигналы по афферентным волокнам блуждающего нерва достигают ядра одиночного пути, затем от него проходят в кору полушарий головного мозга к таламусу, в паравентрикулярное ядро гипоталамуса и центральное ядро миндалина, а также к другим ядрам расположенным в стволе мозга (таким как парабрахияльная область, синюшное пятно, дорсальное ядро шва и другие висцеральные двигательные центры или дыхательные сети и др.). Спинномозговые афферентные волокна поднимаются по спинноталамическому

тракту, входят в грацильное и клиновидное ядра и проецируются в таламус через медиальный лемниск. Эти волокна через парабрахиальное ядро поступают в лимбическую долю (островковую кору) [98; 118]. Иннервация от гипоталамуса распространяется на ретикулярную формацию, лимбическую систему, мозжечок и неокортекс [115; 116]. Таким образом, ЭНС функционирует в рамках многоуровневой иерархической системы, интегрирующей локальные кишечные процессы с центральными регуляторными механизмами ЦНС.

Блуждающий нерв (n. vagus) – наиболее протяжённый из черепных нервов, выполняющий двунаправленную коммуникативную функцию между периферическими органами и ЦНС. Волокна блуждающего нерва экспрессируют ряд ключевых рецепторных структур: серотониновые рецепторы подтипа 5-HT<sub>3</sub>, toll-подобные рецепторы 4-го типа (TLR4) и рецепторы свободных жирных кислот (FFAR). Их терминальные ветви проецируются в различные структуры головного мозга, обеспечивая передачу сенсорной и регуляторной информации. Стимуляция постганглионарных волокон межмышечного нервного сплетения инициирует два синхронных процесса: первый – сокращение кишечной мышцы в области контакта с нервным волокном (распространение перистальтической волны); второй – активация ингибиторных нейронов для миорелаксации дистальнее перистальтической волны. Около 90 % волокон блуждающего нерва выполняют афферентную функцию, транслируя информацию от органов пищеварительного тракта в головной мозг [98; 117]. Заднее двигательное ядро блуждающего нерва служит источником преганглионарных парасимпатических волокон, которые иннервируют все отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), за исключением дистальных сегментов толстого кишечника и прямой кишки [98; 116]. Блуждающий нерв не вступает в прямой контакт с содержимым просвета кишечника. Его взаимодействие с кишечной средой осуществляется опосредованно через метаболиты, модифицированные энтероэндокринными клетками кишечного эпителия [116; 117; 118; 119], и посредством глутаматергической нейротрансмиссии, которая, вероятно, передаёт в головной мозг информацию о нутритивном статусе организма. Таким образом, блуждающий

нерв выступает ключевым звеном оси «кишечник – мозг», обеспечивая: моторную регуляцию ЖКТ, передачу сенсорной информации в ЦНС, интеграцию метаболических сигналов от кишечной микробиоты и энтероэндокринной системы.

В исследованиях показано, что наличие миогенного тонуса позволяет лучше оценивать как возбуждение, так и торможение поражения парасимпатическими (блуждающими) и симпатическими нервами [65; 147]. В целом было обнаружено, что симпатические нервы не оказывают существенного влияния на тоническое сокращение и релаксацию НПС. Систематическое изучение влияния блуждающего нерва показало, что он оказывает как тонизирующее, так и ингибирующее действие на давление в НПС [109]. Так, было обнаружено, что ваготомия вызывает сокращение НПС, а эфферентная стимуляция блуждающего нерва – частотно-зависимое расслабление НПС [147; 148; 150].

В ряде исследований был также выявлен эндокринный эффект нервных клеток ЖКТ, подтверждающий взаимосвязь кишечной нервной системы с ЦНС и ВНС: гастрин, холецистокинин-подобный пептид обнаружен в нервных волокнах, в сером веществе коры головного мозга, в нейро- и аденогипофизе; гастрин-рилизинг-пептид (бомбезин) выявлен в препаратах ЖКТ и головного мозга; субстанция Р – в клеточных телах и отростках ауэрбаховского и мейсснеровского сплетений, клетках СО пилорического отдела желудка и толстой кишки, в эндокринных клетках, гипоталамусе и черной субстанции [98; 106].

Афферентные волокна блуждающего нерва реализуют не только моторную регуляцию пищеварительной системы, но и обеспечивают двунаправленную нейрокоммуникацию между ЖКТ и центральными структурами головного мозга. Посредством связей с ЭНС афферентные волокна проецируются в ядро одиночного пути, достигают гипоталамуса, взаимодействуют с висцеросенсорной зоной таламуса и распространяются к неокортексу. При этом передача сигналов носит опосредованный характер и осуществляется через метаболиты, продуцируемые кишечной микробиотой, нейроэндокринные гормоны, нейроактивные соединения, модифицированные энтероэндокринными клетками кишечного эпителия.

Ключевым механизмом трансляции информации выступает глутаматергическая нейротрансмиссия [98]. ЦНС осуществляет контроль над функциями ЖКТ через автономные эфферентные пути. В этом процессе особую роль играет гипоталамус, который координирует энергетический метаболизм, регуляцию пищевого поведения (потребления пищи), водно-солевой обмен, пищеварительные процессы и гемодинамические параметры [129]. Таким образом, блуждающий нерв формирует интегративную ось «кишечник – мозг», где восходящие пути обеспечивают передачу периферических сигналов в ЦНС, и нисходящие пути реализуют центральную регуляцию висцеральных функций. Тревожные и/или депрессивные расстройства как результат хронического стресса ведут к анатомическим и биохимическим изменениям в корковых и подкорковых структурах мозга, вызывая нарушение синтеза серотонина и других нейромедиаторов, воздействующих не только на функции ЖКТ, но и на другие функции автономной нервной системы [139].

В пищеводе мышечные волокна представлены двумя видами: в шейном отделе позвоночника – поперечно-полосатые мышцы, а в грудном – фазные гладкие [98]. Поперечно-полосатая мускулатура пищевода иннервируется нижними двигательными нейронами, и перистальтика в этом сегменте обусловлена последовательной активацией двигательных нейронов соматического компонента блуждающего нерва (двойное ядро). Как первичные, так и вторичные перистальтические сокращения опосредованы централизованно. Гладкая мускулатура пищевода имеет фазную природу и иннервируется интрамуральными тормозными (высвобождающими оксид азота) и возбуждающими (высвобождающими ацетилхолин) нейронами, которые получают сигналы от отдельных групп преганглионарных нейронов, расположенных в дорсальных двигательных ядрах ствола мозга (блуждающие нервы).

Первичная перистальтика в этом сегменте реализуется за счёт центральных и периферических механизмов. Её физиологический цикл в гладкомышечном сегменте реализуется посредством деглутативного торможения и последующего за ним возбуждения. Вторичная перистальтика регулируется исключительно

периферическими механизмами и воспроизводит ту же двухфазную последовательность из первичного торможения с последующим возбуждением. НПС представлен тонической мускулатурой, которая отличается от мышцы тела пищевода и обеспечивает поддержание базального тонуса для предотвращения патологического рефлюкса [132; 133].

НПС является в большей степени функциональной, а не анатомической структурой. Анатомически нижним пищеводным сфинктером считается утолщение мышечной оболочки брюшной части пищевода, расположенное в пределах его кардиального сужения и сформированное циркулярным мышечным слоем его и косыми волокнами мышечной оболочки желудка [151]. При этом НПС, как и гладкая мускулатура тела пищевода, также иннервируется тормозными и возбуждающими нейронами. Периферическая нервная система поддерживает тонизирующее закрытие сфинктера благодаря своему миогенному свойству [134; 135]. Тормозные нервы опосредуют расслабление нижнего пищеводного сфинктера, а возбуждающие нервы опосредуют рефлекторное сокращение или ответное сокращение НПС. Клинические нарушения моторики пищевода могут быть классифицированы на основе нарушений тормозной и возбуждающей иннерваций и гладкой мускулатуры. Основная функция пищевода заключается в транспортировке принятой пищи в желудок. Механизмы, осуществляющие эту функцию, долгое время были предметом дискуссий и исследований [80; 98]. Перистальтика гладкомышечного отдела пищевода существенно отличается от моторной активности кишечника. Ключевое различие заключается в способности пищевода генерировать первичную перистальтику – процесс, частично подконтрольный волевому контролю (в отличие от кишечной перистальтики) [80; 121]. Данный механизм обусловлен последовательной активацией холинергических возбуждающих нервов. Механизм перистальтической активности гладкой мускулатуры пищевода имеет многоуровневую организацию и включает как центральные регуляторные компоненты, так и периферические нейроэфektorные взаимодействия [121; 137; 138]. Одной из критически важных функций пищевода выступает предотвращение ГЭР посредством формирования

барьерного механизма, препятствующего ретроградному забросу желудочного содержимого. Несмотря на отсутствие чётко анатомически детерминированного сфинктера, инструментальные исследования внутрипросветного давления позволили выявить физиологический сфинктер. Экспериментальные наблюдения продемонстрировали релаксацию мышечных волокон в момент глотания, поддержание базального тонического напряжения в покое. Эти данные послужили стимулом для углублённого изучения нервно-мышечных механизмов базального тонического закрытия и регуляторных процессов, обеспечивающих расслабление мышц как в контексте глотания, так и вне его [137; 138; 139].

Центральная последовательность двигательных нейронов в стволе головного мозга отвечает за перистальтику поперечно-полосатой мышцы пищевода. Более того, было обнаружено, что центральные механизмы являются единственным стимулятором перистальтики в поперечно-полосатой мышце пищевода, а каких-либо периферических механизмов стимуляции обнаружено не было. Это привело к необходимости дальнейшего изучения иннервации пищевода, в ходе которых было установлено, что гладкая мышца пищевода, в отличие от поперечно-полосатой мышцы, проявляет ряд уникальных реакций благодаря интрамуральным нервам [145]. К данным реакциям можно отнести так называемую «реакцию на выключение» (отложенное сокращение) и градиент латентности [118; 153].

В ходе данного исследования было обнаружено, что круговая гладкая мышца пищевода оставалась неподвижной во время электрической стимуляции, но сокращалась только после прекращения раздражения. Авторы исследования предположили, что круговая мышца пищевода на самом деле может быть заторможена в течение периода стимуляции, а после прекращения действия стимула сокращается. Сходный эффект был выявлен при механическом влиянии на стенки пищевода – спадание пищевода после его растяжения, также вызывало ответное сокращение. Таким образом, был сделан вывод, что сокращение круговых мышц пищевода было восстановлением после стимуляции тормозных нервов. Также в ходе работы было выявлено, что кольца гладкой мускулатуры пищевода из самой проксимальной его части имели самую длинную задержку сокращения, в

то время как кольца из самой дистальной части – самую короткую задержку сокращения [145; 147; 148]. Эти исследования показали, что в стенке гладкомышечной части пищевода существует встроенный градиент латентности и представили революционный взгляд на то, что местные тормозные нервы отвечают за перистальтику гладкой мускулатуры пищевода. В ходе данных исследований в гладких мышцах пищевода не выявили холинергических возбуждающих нервов, и, соответственно, их участие в перистальтике, однако Крист и соавт. (1984 г.) провели повторное исследование наличия холинергических нервов в круговой гладкой мускулатуре пищевода, используя атропин в качестве антагониста. Было обнаружено, что в круговой мышце пищевода существуют как холинергические возбуждающие, так и нехолинергические тормозные реакции с ответным возбуждением. Экспериментальные исследования выявили следующие закономерности нервно-мышечной регуляции пищевода: ответные реакции на электростимуляцию в виде индуцированных коротких серий электрических стимулов, которые дифференцированы при применении более продолжительных стимулов, стимулов различной интенсивности и антагонизма с использованием атропина. Активация холинергических нервов сокращает латентность циркулярного мышечного сокращения и демонстрирует градиентную зависимость (её влияние максимально в проксимальных отделах пищевода и постепенно ослабевает в дистальном направлении) [150; 151; 153].

Ингибирующее воздействие тормозящего нерва минимально выражены в проксимальных сегментах, но усиливаются по мере продвижения к дистальным отделам пищевода. Модель периферического механизма, представленная на основании нейронных градиентов, описывала периферический и центральный механизмы регуляции. Также авторы исследования установили, что периферический уровень указывал на градиентный характер нейронной активности. Центральный уровень подтверждался фактом сохранения перистальтических сокращений после периферической денервации, прекращением перистальтики после цервикальной ваготомии и тем, что эфферентная стимуляция блуждающего нерва вызывала не спастическое сокращение, а координированную

перистальтику, аналогичную физиологическому глотанию. В отличие от механизмов, реализуемых в поперечно-полосатой мускулатуре, центр глотания способен инициировать несинхронную, одновременную активацию миэнтериальных нейронов. При этом перистальтика может полностью обеспечиваться периферическим регуляторным механизмом. Экспериментальные подтверждения периферической регуляции подкреплялись тем, что эфферентная стимуляция блуждающего нерва (аналогично активации интрамуральных нейронов в мышечных полосах) индуцировала холинергические (чувствительные к атропину) и нехолинергические сокращения в зависимости от параметров стимула; стимуляция блуждающего нерва оказывала прямое влияние на скорость перистальтических волн в пищеводе, а повторная стимуляция блуждающего нерва поддерживала гладкую мускулатуру пищевода в состоянии покоя вплоть до финального стимула, после которого развивались перистальтические сокращения. Для исследования торможения мышцы пищевода, не имеющей базового сокращения, Раттан и его коллеги одновременно регистрировали мембранные потенциалы от круговой мышцы пищевода и внутрипросветное давление в пищеводе, зафиксировав гиперполяризацию гладкой мышечной мембраны во время латентного периода перистальтического сокращения пищевода [151; 160].

Таким образом, данные, представленные в научной литературе, на протяжении длительного временного периода последовательно детализировали и уточняли механизмы двунаправленной взаимосвязи в рамках оси «кишечник – мозг».

### **1.3. Неврологические нарушения у пациентов с патологией ЖКТ**

У пациентов, страдающих ГЭРБ, по данным немногочисленных исследований, выявляется ухудшение качества жизни независимо от клинико-эндоскопических изменений пищевода, а стандартная терапия улучшает физические показатели, опосредованно влияя на психологические составляющие качества жизни, но при этом не всегда достигается уровень здоровых людей [21,

63]. Это обуславливает необходимость уточнения неврологических нарушений, уточнения метода диагностики и коррекции данных нарушений. На основании данных исследований в период с 2000 г. мы выделили три категории неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ: пациенты с ГЭРБ, имеющие признаки вегетативной дисфункции нервной системы; пациенты с ГЭРБ, имеющие психоэмоциональные нарушения; пациенты с ГЭРБ, имеющие когнитивные расстройства.

### **1.3.1. Психоэмоциональные нарушения у пациентов с ГЭРБ**

Несмотря на широкую распространённость и высокую частоту тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ГЭРБ, эта тема остается мало исследованной. Недостаточно внимания уделено вопросам роли психологических, поведенческих и соматических факторов в развитии и прогрессировании ГЭРБ, что может быть одной из причин недостаточной эффективности стандартных схем терапии данной патологии [1; 139].

В исследовании Черкашиной Е.А. и соавт. (2010 г.) помимо симпатического преобладания влияний ВНС отмечено наличие признаков психологической дезадаптацией пациентов. Так, психологический статус у больных с ГЭРБ демонстрировал отсутствие отличий в показателях депрессивности по сравнению со здоровыми людьми, однако были достоверно высокими уровни личностной и ситуационной тревожности у пациентов с ГЭРБ [67];

В 2019 г. Трухан Д.И. и соавт., исследуя роль ВНС в патогенезе ГЭРБ, установили, что у пациентов с РЭ отмечались более выраженные изменения в когнитивно-эмоциональной сфере, что проявлялось преимущественно тревожными нарушениями (высокий уровень ситуативной тревожности, тревожный тип отношения к болезни), экстернальным положением локус-контроля личности и приводило к изменению вегетативного обеспечения деятельности, что требовало психологической и медикаментозной коррекции в виде назначения дневных транквилизаторов, аксиолитиков небензодиазепинового ряда или

нейролептиков, оказывающих вегетостабилизирующий эффект, а также назначение ряда психотерапевтических вмешательств (гипноз, прогрессивное мышечное расслабление по Якобсону и т. д.) [59];

В нескольких работах за 2014 г. Гришечкина И.А. и соавт. при оценке когнитивной сферы у пациентов с ГЭРБ изучали показатель локус-контроля личности и алекситимии, в связи с тем, что у пациентов часто проявлялись тревога и депрессия. При этом алекситимия была более выражена в группе больных с НЭРБ. Исследователи объединили все неврологические проявления в комплекс когнитивно-эмоциональных расстройств, и пришли к выводу, что более выраженные изменения в когнитивно-эмоциональной сфере, проявляющиеся преимущественно тревожными нарушениями (высокий уровень ситуативной тревожности, тревожный тип отношения к болезни) и экстернальным положением локус-контроля личности, требуют психологической и возможно медикаментозной коррекции [14]. Что подтвердилось уже в 2015 г. в поперечном открытом исследовании Гришечкиной И.А. В ходе исследования пациентов с ГЭРБ с длительностью анамнеза около 2 лет была установлена высокая частота когнитивно-эмоциональных отклонений [13; 12];

В исследовании Yang X.J. et al. (2015 г.) было установлено, что тревога и депрессия играют важную роль в возникновении и прогрессировании ГЭРБ и, особенно, НЭРБ, что приводит к снижению качества жизни у этих пациентов. Согласно данным кросс-секционного исследования, у пациентов с ГЭРБ, в особенности с её неэрозивной формой, отмечались статистически значимые более высокие показатели выраженности депрессивных и тревожных расстройств по сравнению с контрольной группой [159];

Сходные результаты были получены в двух независимых исследованиях Javadi S.A.H.S. et al. (2017 г.) и Choi J. et al. (2018 г.), которые сходны в ключевом выводе: тревожность и депрессия ассоциированы с ГЭРБ, причём выраженность связи зависит от подтипа заболевания. В исследованиях дифференцировали эрозивную рефлюксную болезнь и НЭРБ. В обоих исследованиях выявлена наиболее сильная ассоциация с тревожностью и депрессией (Choi J. et al.: значимая

связь с ситуационной (OR = 1,89) и личностной тревожностью (OR = 1,78), а также депрессией (OR = 2,21); Javadi S.A.H.S. et al.: уровень тревожности и депрессии достоверно выше, чем в группах эрозивной рефлюксной болезни и контроля ( $p < 0,001$ )), в то время как связь эрозивной рефлюксной болезни с психологическими факторами менее выражена, но статистически значима. Также в группах контроля в обоих исследованиях уровни тревожности и депрессии были ниже, чем у пациентов с ГЭРБ. В работах выявлено, что имеется двунаправленная связь, так как данные подтверждают, что тревожность и депрессия не просто сопутствуют ГЭРБ, но и может влиять на её фенотип. Особенно это касается НЭРБ, где психоэмоциональные нарушения наиболее выражены, а так же необходимо учитывать подтип ГЭРБ при оценке психологического статуса пациента (для НЭРБ скрининг на тревожность и депрессию может быть особенно важен) [86; 113];

В 2018 г. Li P. et al. у пациентов с ГЭРБ провели анкетирование с использованием симптоматического опросника на выраженность психопатологической симптоматики SCL-90-R. По результатам анкетирования были выявлены значительные различия по показателям депрессии, тревожности, паранойяльных идей, психотизма и глобального индекса тяжести. Так, у пациентов с длительностью симптомов  $\geq 2$  лет отмечались достоверно более высокие показатели баллов по депрессии, тревожности и психотизму. При сравнении пациентов только с типичными симптомами и больных с сочетанием типичных и атипичных симптомов ГЭРБ было обнаружено, что у второй группы пациентов значительно чаще отмечались более высокие показатели соматизации, тревожности, глобального индекса тяжести и психотизма. Кроме того, в работе отмечались значительно более высокие баллы в категориях депрессия, тревога, паранойяльные идеи, психотизм и глобальный индекс тяжести у женщин, чем у мужчин [119];

Lee Y.S. et al. (2018 г.) в ходе проведённого исследования установлено, что пациенты с ГЭРБ демонстрируют более высокий риск развития психических расстройств по сравнению с лицами, не имеющими данного заболевания [118];

Hyun M.K. et al. (2019 г.) в поперечном исследовании пациентов определили, что нарушения сна были связаны с пищеварительными симптомами, особенно сильная связь наблюдалась с болями в животе (aOR = 1,63, 95% CI = 1,19–2,25), кислотным рефлюксом (aOR = 1,48, 95% CI = 1,17–1,86), вздутием живота (aOR = 1,80, 95% CI = 1,42–2,28) и отрыжкой (aOR = 1,59, 95% CI = 1,42–2,03). По выводам авторов установлено, что пищеварительные симптомы и нарушения сна взаимосвязаны [111];

В работе Одарущенко О.И. и соавт. (2019 г.), выполнено обследование с помощью авторской компьютерной программы и выявлены больные ГЭРБ, которые характеризовались наличием невротоподобного радикала в структуре личности, склонностью к фиксации на своих соматических ощущениях и переживаниях. Часто наблюдались признаки выраженной и сильной степени хронического утомления. В эмоциональной сфере в большей степени было выражено состояние стресса. Это позволило определить индивидуальные способы психокоррекционной работы с пациентами с ГЭРБ, персонифицировать восстановительное лечение и профилактическую работу с ними [49];

Liu Y. et al. (2020 г.) в ходе мета-анализа отметили, что многие исследования устанавливают взаимосвязь между функциональными расстройствами ЖКТ и психологическими факторами. В ходе анализа источников была установлена тесная взаимосвязь между мозгом и пищеварительной системой. Так уточнено, что стресс и эмоции могут влиять на работу ЖКТ, а также на возникновение желудочно-кишечных симптомов и заболеваний. Аналогичным образом, состояние органов ЖКТ может влиять на эмоциональное состояние человека, а различные психологические факторы влияют на тяжесть функциональных расстройств пищеварительной системы через восприятие боли посредством воздействия на ось кишечник – мозг. По данным мета-анализа эта концепция также применима к пациентам с ГЭРБ [122];

В перекрестном исследовании Bai P. et al. 2021 г. изучалась распространённость ГЭРБ у молодых пациентов и ее связь с тревогой и депрессией. Был сделан вывод, что тревога и депрессия были значительно более

распространены у пациентов с ГЭРБ (40,3 % и 42,6 % соответственно) по сравнению с группой контроля (19,5 % и 18,3 % соответственно). Ученые рекомендовали проводить скрининг молодого населения, чтобы свести к минимуму риск долгосрочных осложнений, а также изучение наличие депрессии и тревоги у пациентов с установленным диагнозом ГЭРБ [80];

В исследовании Perera M.J. et al. (2021 г.) показана взаимосвязь психологического дистресса с симптомами поражения ЖКТ [133];

В исследовании Сапожниковой Т.В. и соавт. (2022 г.), посвящённом анализу вегетативного и психического статуса пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, выявлены существенные изменения психосоматического профиля. Данные изменения характеризуются дисфункцией двух ключевых компонентов психосоматического статуса и психосоциального. Клинически это проявляется комплексом симптомов и состояний, таких как аффективные нарушения (повышенная эмоциональная ранимость, тревожность, мнительность, обидчивость); психопатологическая симптоматика (нарастание тревожно-ипохондрических проявлений, формирование фобических расстройств и признаки истеро-невротического реагирования) и социально-психологические изменения (повышенная потребность в социальной поддержке, снижении коммуникативной активности, уменьшение уровня самооценки, проявления ангедонии) [54];

По данным глобального мета-анализа He M. et al. (2022 г.), который был проведен на основе 9 исследований с привлечением практически 1 500 000 человек, была выявлена значительная положительная связь между тревожно-депрессивным состоянием и ГЭРБ. Риск депрессии выявлялся значимо выше в 2,63 раза, а риск тревожности выше в 3,43 раза у больных ГЭРБ. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ГЭРБ преобладает тревожная симптоматика над депрессивной. Кроме того, эпидемиологический анализ выявил значимое повышение распространённости ГЭРБ среди лиц с тревожно-депрессивными расстройствами: частота встречаемости заболевания в данной группе превышает популяционные показатели в 2,23 раза [109];

В работе Zamani M. et al. (2023 г.) авторы на основании мета-анализа 36 исследований оценивали масштаб связи между ГЭРБ и распространёнными психическими расстройствами, в частности тревогой и депрессией. На основании исследования установлено, что и тревожные расстройства, и депрессия встречались достоверно чаще у пациентов с ГЭРБ по сравнению со здоровыми контрольными группами. Согласно трём когортным исследованиям, пациенты с ГЭРБ имели повышенный риск развития тревоги/депрессии, а лица с тревогой/депрессией — повышенный риск развития ГЭРБ. В трех исследованиях с использованием менделевской рандомизации показано, что генетическая предрасположенность к тревоге и депрессии связана с повышенным риском развития ГЭРБ, и наоборот. Результаты исследования указывали на вероятную двустороннюю причинно-следственную связь между тревожно-депрессивными расстройствами и ГЭРБ [162];

В исследовании Wang Y. et al. (2023 г.) изучали взаимосвязь между проявлениями тревоги/депрессии у пациентов с НЭРБ путем исследования динорфина – важного элемента висцеральной гиперчувствительности и связанных с ней путей. В результате данного исследования была выявлена корреляция между повышением уровня динорфина в сыворотке крови и развитием тревоги/депрессии в данной группе пациентов [156];

Faruqi A.A. в 2017 г. в ходе нерандомизированного открытого несравнительного многоцентрового исследования применили к лечению в комплексной терапии пациентам с ГЭРБ с проявлениями тревожности антидепрессант из группы трициклических соединений (амитриптилина). Результатами исследования было установлено, что комбинация амитриптилина и ИПП (пантопразола) была эффективна и безопасна для лечения пациентов с ГЭРБ с сопутствующей тревожностью [96].

Si X.-B. et al. (2021 г.) провели систематический обзор литературы, в ходе которого выявили, что флупентиксол-мелитрацен и СИОЗС могут быть потенциально эффективными схемами для достижения ремиссии симптомов ГЭР.

При этом флуpentиксол-мелитрацен признан наиболее эффективным антидепрессантом с наибольшей вероятностью достижения ремиссии [140].

### **1.3.2. Вегетативная дисфункция у пациентов с ГЭРБ**

Исследование функционирования ВНС у пациентов с ГЭРБ обусловлено спецификой анатомо-физиологических характеристик нервной системы и её двунаправленной коммуникации с желудочно-кишечным трактом в рамках оси «кишечник – мозг». Установлено, что ЦНС осуществляет регуляцию посредством перистальтической активности пищевода и функции НПС через n. vagus и симпатические волокна. Патологические механизмы развития ГЭРБ могут быть связаны со снижением симпатической активности и/или дисфункцией парасимпатического отдела ВНС. Эти нарушения способны приводить к снижению тонуса НПС, за счёт чего возрастания частоты и продолжительности спонтанных релаксаций НПС, прогрессирующих в патологический рефлюкс [69; 70]. Таким образом, дисрегуляция ВНС выступает одним из ключевых функциональных нарушений, вовлечённых в патогенез ГЭРБ и сопутствующих расстройств работы органов и систем.

На основании клиничко-неврологических обследований пациентов с ГЭРБ были выявлены следующие основные жалобы: нарушение цикла сна/бодрствования, снижение/потеря аппетита, диспептические расстройства, головные боли преимущественно диффузного характера во второй половине дня, головокружение, ощущение слабости и/или повышенной утомляемости, эмоциональная лабильность, изменение сердечного ритма (тахи- и брадикардии), изменение артериального давления (артериальная гипер- и гипотензия), симпатоадреналовые, вагоинсулярные и смешанные пароксизмы, нарушение концентрации внимания, снижение фона настроения и раздражительность [12; 19; 69; 73].

В медицинской научной литературе имеются разрозненные, часто противоречащие друг-другу публикации в период с 2000 г. касательно изучения

вегетативных нарушений нервной системы у пациентов, страдающих ГЭРБ, и возможности их коррекции:

- в 2003 г. исследователи Шемятенков В.Н. и соавт. при изучении состояния ВНС для подбора поддерживающей терапии у больных ГЭРБ доказали эффективность блокаторов гистаминовых H<sub>2</sub>-рецепторов у больных ГЭРБ со значительной активацией парасимпатического отдела ВНС, выраженном солитарном рефлексе и повышенной лабильности ВНС [75];

- - Титов А.Н. и соавт. в 2009 г. исследовали избыточный парасимпатический вегетативный тонус как патогенетический фактор влияния на клиническую картину ГЭРБ, особенности рефлюксов, клиренс пищевода на разных его уровнях. В ходе исследования было установлено, что вегетативный тонус у всех пациентов ГЭРБ распределялся следующим образом: у 35 % пациентов преобладал парасимпатический вегетативный тонус, у 61 % определялся нормальный вегетативный статус (эйтония) и лишь у 4 % пациентов отмечалось повышение симпатического тонуса (симпатикотония). У половины (50 %) обследованных пациентов с ГЭРБ определялись признаки вегетативной дистонии в виде abortивных или развернутых кризов (панические атаки), которые зачастую сочетались с эмоциональной лабильностью и астенизацией. Был сделан вывод о дисбалансе в системе вегетативной регуляции функций верхних отделов ЖКТ по типу преобладания парасимпатического вегетативного тонуса у больных ГЭРБ дискоординирующего моторику и тонус пищевода, что приводит к увеличению количества высоких и длительных (патологических) ГЭР, проявляющихся внепищеводными нарушениями ГЭРБ. Кроме того, у больных ГЭРБ отметили высокий уровень личностной и ситуативной тревожности (ваготония) [57];

- в 2010 г. Черкашина Е.А. и соавт. отметили корреляцию между выявленным повышенным тонусом симпатического отдела нервной системы и показателями, отражающими тонус сосудов. Был сделан вывод, что поддержание вегетативных нарушений, возможно, было обусловлено психологической дезадаптацией пациентов [67];

- в 2013г. Kim J.Y. et al. выявили, что пациенты с НЭРБ в Корее больше страдали от симптомов рефлюксной болезни и дисфункций сна и настроения, чем пациенты с эрозивной рефлюксной болезнью. У пациентов с НЭРБ в сравнении с пациентами с ГЭРБ дисфункция сна и тревожное настроение встречались значительно чаще, а качество жизни было снижено. Ученые предположили, что эти факторы могут влиять на тяжесть НЭРБ [116];

- Зверева С.И. и соавт. в 2016 г. в ходе исследования суточной внутрипищеводной рН-метрии у пациентов с ГЭРБ обнаружили, что вегетативный показатель ритма у данных пациентов был достоверно выше средних значений, что свидетельствует о большей активности симпатической нервной системы. Кроме того, была показана корреляция значений рН, соответствующим кислым рефлюксам, с большим напряжением симпатического отдела ВНС. Вегетативная дисфункция нарушала функционирование внутреннего ингибиторного рефлекса, и могла приводить к расстройствам аккомодации фундального отдела и задержке опорожнения желудка, способствуя развитию ГЭР [2019];

- в 2017 г. Стагниева И.В. в ходе исследования выявила, что вегетативная дистония по типу парасимпатикотонии определялась у 38,3 % больных с ГЭРБ, нормотония – у 48,1 %, симпатикотония – у 13,6 %. Степень выраженности симптомов вегетативной дистонии не зависела от активности ГЭРБ. Автор пришла к выводу, что вегетативная дистония на фоне высокого уровня невротизации (более 57 %) может служить предиктором развития внепищеводных осложнений ГЭРБ [55];

- в исследованиях Ксеновой С.И. и соавт., в 2018г., которое было направлено на изучение оценки вклада дисрегуляции ВНС в формирование клинических проявлений ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела, указывало на то, что нарушение симпатико-парасимпатических взаимодействий, срыв сегментарных и компенсаторное повышение надсегментарных механизмов вегетативной регуляции определяет особенности течения ГЭРБ у пациентов с избыточной массой тела [34];

- в 2019 г. Трухан Д.И. и соавт., изучали роль ВНС в патогенезе ГЭРБ. При анализе частоты встречаемости вегетативных жалоб статистически значимых отклонений в группах здоровых и пациентов в большинстве исследований не обнаружено. Однако, у взрослых пациентов заболевание чаще ассоциировалось с парасимпатикотонией, у пациентов с эндоскопически-позитивной ГЭРБ достоверно чаще встречались разнообразные нарушения вегетативного тонуса, реактивности и обеспечения деятельности [60];

- в работе 2019 г. Май Т.В. и соавт., при изучении связи вегетативного тонуса с эффективностью терапии ГЭРБ ИПП, у пациентов с сохраняющимися эндоскопическими признаками РЭ до начала лечения ИПП наблюдались более низкие показатели стандартного отклонения NN-интервалов (SDNN) и общей мощности спектра (TP), а также значимое преобладание активности симпатического отдела ВНС по сравнению с группой пациентов без эндоскопически видимых изменений слизистой пищевода. Также была выявлена корреляционная связь между степенью повреждения СО пищевода и показателями вариабельности сердечного ритма, а именно уровнем TP до начала лечения ИПП. Уточнено, что рост TP на фоне терапии считался благоприятным прогностическим признаком для заживления повреждений СО пищевода [38; 39];

- В исследовании, проведенном Фирсовой Л. Д. с соавторами в 2022 году, установлено, что одной из распространённых причин вегетативной дисфункции выступает врождённая неполноценность вегетативных регуляторных механизмов. Данная патология может носить локальный характер – затрагивать иннервацию отдельного сегмента, что клинически проявляется склонностью к функциональным расстройствам соответствующего органа. В прежней медицинской номенклатуре подобные изолированные нарушения обозначались термином «органные неврозы». Кроме того, исследование подтверждает существование вторичных вегетативных нарушений, которые развиваются на фоне психических заболеваний, неврологических и соматических расстройств. Таким образом, вегетативная дисфункция имеет двухуровневую этиологию за счёт первичного (врождённого) генеза с конституциональной неполноценностью вегетативной регуляции и

вторичного генеза, возникающего в следствие иных патологических процессов. Исследователи предположили, что медикаментозная коррекция только гастроэнтерологической симптоматики неполноценна, а улучшение состояния пациентов – будет нестойким, что вызывает необходимость корректировать собственно дисфункции ВНС назначением психофармакологических препаратов, оказывающих вегетостабилизирующий эффект, и психотерапии, что приводит к гармонизации психического состояния за счёт снижения степени дисфункциональности вегетативного реагирования [63];

- в исследовании Сапожниковой Т.В. и соавт. (2022 г.), посвящённом комплексной оценке вегетативного и психического статуса пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ, были получены следующие ключевые результаты, уточняющие, что в патогенезе функциональных гастроинтестинальных расстройств ведущую роль играют нарушения вегетативной регуляции и психосоматические дисфункции. Данные патофизиологические механизмы обуславливают характерные клинические особенности рассматриваемой группы заболеваний, такие как полиморфизм клинических проявлений (многообразие симптоматики, варьирующее по интенсивности и локализации), минимальное вовлечение морфологического субстрата (отсутствие значимых структурных изменений в тканях ЖКТ при инструментальном обследовании) и высокая обратимость расстройств (возможность практически полного купирования симптомов при адекватной коррекции вегетативных и психосоматических нарушений). Дисфункции регуляторного аппарата при функциональных заболеваниях ЖКТ протекают по гипер- и гипореактивным типам, что проявляется клинической симптоматикой, характерной для пациентов с преобладанием симпатической направленности ВНС. Авторами был сделан вывод о том, что в виду нарастающей частоты развития функциональных расстройств ЖКТ необходимо совершенствование схем их лечения, что позволит снизить трудопотери среди работающего населения [54; 53].

- в 2024 г. в исследовании Huang Y. et al. выявили, что пациенты с ГЭРБ и нарушением сна испытывают более тяжёлые симптомы рефлюкса и ночного

кислотного рефлюкса, которые могут быть связаны с вегетативной дисфункцией. В исследовании также подчёркивалось, что моторная регуляция желудочно-кишечного тракта находится под влиянием кишечной нервной системы, которая сочетается с внешней вегетативной иннервацией. Блуждающий нерв оказывает значительное воздействие на перистальтику пищевода и функцию НПС, а симпатическое возбуждение может стимулировать тонус сфинктера и снижать моторику [110].

- в исследовании Хамрабаевой Ф.И. (2024 г.) установлено, что то применение сульпирида в комплексе с ИПП у пациентов с ГЭРБ и синдромом вегетативной дистонии приводило к существенной положительной динамике клинических проявлений по сравнению с группой контроля. Препарат способствовал снижению выраженности вегетативных проявлений, улучшению эмоционального состояния и качества жизни пациентов. Однако это исследование не фокусируется на парасимпатикотоническом типе вегетативной дистонии и не упоминает атипичные нейролептики [64].

### **1.3.3. Нарушение когнитивной сферы у пациентов с ГЭРБ**

Изучению нарушений когнитивной сферы у пациентов, страдающих ГЭРБ, уделено мало внимания. Чаще всего ученые эпизодически указывают на изменения когнитивной функции в ходе исследования вегетативной дисфункции и психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЭРБ:

- В исследовании Singh-Manoux A. et al. (2014 г.) было обнаружено, что повышенный уровень интерлейкина-6 в среднем возрасте предсказывал когнитивное снижение в долгосрочной перспективе. При этом СРБ в этом исследовании не был связан с когнитивным ухудшением [142]. В работе Тополянской С.В. (2017 г.) отмечалось, что нарушение регуляции интерлейкина-6 сопряжено с модуляцией когнитивных функций. В метаанализе исследований с участием более 15 тысяч человек, не страдавших деменцией, было обнаружено, что у лиц с высоким уровнем циркулирующего интерлейкина-6 риск глобального

снижения когнитивных способностей был в 1,42 раза выше, чем у пациентов с низким уровнем интерлейкина-6 [59];

В ряде других работ (Cryan J.F. et al., 2019 г.; Gau S.Y. et al., 2022 г.) изучалась стабильность микробиоты кишечника на фоне старения организма. Было предположено, что причинами ухудшения стабильности микробиоты может быть связанная со старением нарушение иммунной регуляции, приводящее к хроническому воспалительному состоянию, а также дисбиоз. Авторы предположили, что ГЭРБ может усугубить уже существующий дисбиоз и иммунную дисрегуляцию у пожилых пациентов и тем самым повысить риск развития деменции [88; 100; 98]. При этом возможное взаимодействие между микробиотой кишечника и мозгом может включать влияние на вегетативную нервную активность, энтероэндокринную работу и активацию врожденной иммунной системы [88]. Такая гипотеза изучалась ранее Quigley E.M.M. (2017 г.). Ученый предположил корреляцию между дисбиотической микробиоты и возникновением нейродегенеративных заболеваний, а также влияния иммунной активации оси "кишечник-мозг" и последующим нейровоспалением ЭНС. Также в ряде работ (Colombo A.V. et al.; Rappolla M.A. et al.; Qian X.H. et al.) 2021 г. установлено, что метаболиты, вырабатываемые микробиотой кишечника (в частности, молекулы индола, жирные кислоты и нейротрансмиттеры) коррелируют с развитием деменции [87; 132; 134];

- Ранее в научной литературе изучалась корреляция развития деменции с приемом ИПП, однако были получены противоречивые результаты [80; 85; 104; 139];

- Так, в работе Booker et al. (2016 г.) было установлено, что применение статинов, ИПП и антигипертензивных препаратов ассоциировалось со снижением риска развития деменции [82]. В то время, как в Goldstein et al. 2017 г. в своем исследовании определили, что прием ИПП не ассоциировался с повышенным риском развития деменции [105]. Однако в ретроспективном когортном исследовании Chen L.Y. et al. (2020 г.) были получены противоположные результаты. Так, авторы, оценивая связи накопительного воздействия H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов и ИПП на риск развития деменции в возрасте

≥ 65 лет обнаружили, что у пациентов с ГЭРБ, изолированно принимавших препараты H<sub>2</sub>-блокаторов гистаминовых рецепторов, риск развития деменции был выше, чем в группе пациентов с ГЭРБ без приема данных препаратов. Такие же результаты были выявлены и в группе пациентов с ГЭРБ, принимавших ИПП, по отношению к пациентам с ГЭРБ без приема данной группы препаратов [8583];

- В исследовании Soenen et al. (2016 г.) изучался вопрос ГЭРБ как потенциального продрома дементных нарушений. В результате исследования был сделан вывод, что процесс нейродегенерации и старение могут приводить к дисфункции моторики ЖКТ [143];

- Вопрос корреляции возраста с развитием деменции у пациентов с ГЭРБ рассматривался также в исследовании Gau S.Y. et al. (2022 г.). Исследователи изучали старение как основной предиктор развития деменции у пациентов с ГЭРБ. Результаты, полученные в обоих исследованиях, подтверждают эту концепцию, так как в подгруппах пожилых людей риск дементных отклонений значительно увеличивался. Кроме того, была отмечена ассоциация между ГЭРБ и деменцией у пациентов с ГЭРБ в возрасте старше 70 лет, с кратностью риска развития деменции 1,34 [101];

- Также в исследовании Gau S.Y. et al. 2022 г. было выявлено, что у пациентов с ГЭРБ совокупная частота деменции была значительно выше, чем в контрольной группе. В ходе исследования было установлено, что ряд сопутствующих заболеваний и патологических состояний ассоциирован с повышенным риском развития деменции. К таким состояниям относятся артериальная гипертензия (гипертония), ожирение, заболевания, обусловленные злоупотреблением алкоголем, хроническая сердечная недостаточность, перенесенные нарушения мозгового кровообращения, язвенная болезнь, тревожные и депрессивные расстройства. Наличие коморбидных состояний может выступать в качестве значимых факторов риска в патогенезе деменции. Для пациентов без сопутствующих заболеваний связь между ГЭРБ и деменцией также была значительной. Кроме того, в ходе исследования было установлено, что у пациентов

с ГЭРБ, принимающих ИПП, риск развития деменции был выше, чем у пациентов без ГЭРБ – дозозависимый эффект [101];

- Tack J. & Pandolfino J.E. (2018 г.) в кросс-секционном исследовании отметили корреляцию нестабильного психического состояния (стресса) в роли развития как ГЭРБ, так и деменции. В результате работ было выявлено, что ГЭРБ связана со значительным риском развития депрессии и тревоги, при этом как в раннем, так и в позднем возрасте депрессия считается важнейшим фактором риска и продромом деменции [147].

В связи с чем на основании полученных данных необходимо производить дальнейшие исследования, направленные на изучение механизмов, которые являются общими для ГЭРБ и деменции для уточнения их корреляций.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### 2.1. Дизайн исследования

В контролируемом, лонгитудинальном, когортном, рандомизированном исследовании приняли участие 153 пациента, которые дали информированное согласие на участие в исследовании, которое было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и соответствует законодательству РФ. Пациенты находились на лечении за период с 2019 г. по 2021 г. в условиях гастроэнтерологического отделения ГБУ ДНР РКБ им. М.И. Калинина, среди которых были 72 пациента с изолированной, эндоскопически негативной ГЭРБ с типичными клиническими симптомами; 81 пациент с эндоскопически позитивной ГЭРБ с катаральным и/или эрозивным РЭ в стадии А-D.

В исследование не включали 13 пациентов с врожденными или приобретенными аномалиями пищевода, НПС, пищеводного отверстия диафрагмы (короткий пищевод, короткий НПС, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы); 8 пациентов с поражением пищевода в рамках системных диффузных заболеваний соединительной ткани (склеродермический пищевод и т.д.) и/или осложненным течением ГЭРБ (пептическая язва пищевода, стриктура пищевода, пищевод Барретта) и 5 пациентов с лекарственно индуцированной ГЭРБ; 7 пациентов, которые первично были включены в группу исследования, однако по разным причинам не прошли повторное и/или контрольное обследование. Среди соматической патологии пациентов с ГЭРБ имели место контролируемая артериальная гипертензия у 23/120 (19% ± 7) и церебральный атеросклероз без значимых гемодинамических сдвигов у 34/120 (28,33% ± 8) пациентов.

Среди пациентов с ГЭРБ критериями исключения из исследования являлись грубые соматические патологии органов и систем у пациентов (нарушения ритма сердца: несинусовый ритм, множественные наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы по данным ЭКГ, неконтролируемая артериальная гипертензия, нарушение коронарного или мозгового кровообращения в анамнезе, тяжелые

полиорганные, онкологические, дисметаболические заболевания), психические расстройства, а также детский, подростковый, пожилой и старческий возраст.

Таким образом, в исследовании остались 120 пациентов с ГЭРБ (по МКБ-10 код K21.1, K21.9), которые составили группу исследования (ГИ).

В контрольную группу вошли 30 практически здоровых человек – сотрудников ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, которые проходили ежегодный предварительный и периодический медицинский осмотр на базе Учебно-научно-лечебного комплекса (университетская клиника), у которых не выявлялись неврологические и гастроэнтерологические заболевания, пол и возраст которых были сопоставимы с показателями лиц, вошедших в исследование.

Были детально выяснены жалобы, анамнез, проведены объективный соматический и неврологический осмотр по общепринятой методике (оценка высшей нервной деятельности, черепных нервов, двигательной системы, исследование функции мозжечка, экстрапирамидной системы, чувствительной системы, исследование менингеальных симптомокомплексов, вегетативной функции), инструментальные обследования.

Диагноз ГЭРБ у лиц группы исследования подтвержден проведением эзофагогастродуоденоскопии и/или рентгенографии пищевода и желудка с контрастированием барием после консультации гастроэнтеролога. В соответствии с классификацией рефлюкс – эзофагита (г. Лос-Анджелес, 1994 г.) в зависимости от эндоскопической картины при проведении эзофагогастродуоденоскопии определялись стадии А-D.

Возраст пациентов ГИ находился в интервале от 19 до 60 лет, при этом пациентов до 25 лет было 12/120 (10,0 %) человек, из них 4 мужчин и 8 женщин, в возрасте от 25 лет до 40 лет было 45/120 (37,5 %) пациентов, из них 21 мужчина и 24 женщины, в возрасте от 40 лет до 55 лет было 47/120 (39,2 %) пациентов, из них 20 мужчин и 27 женщин, в группе пациентов 55 лет и старше было 16/120 (13,3 %) пациентов, из них 6 мужчин и 10 женщин.

Пациенты с давностью заболевания 10 лет и более встречались чаще остальных ( $p < 0,01$ ) – 89/120 (74,2 %  $\pm$  4,0) пациентов, из них 39 мужчин и 50 женщин. Диапазон от 5 до 10 лет был вторым по распространённости среди пациентов и включал в себя 21/120 (17,5 %  $\pm$  3,5) пациента, среди которых 10

женщин и 11 мужчин. В исследовании участвовало 6/120 (5,0 %  $\pm$  2,0) пациентов, из них 1 мужчина и 5 женщин с давностью заболевания до 1 года, и у 4/120 (3,3 %) женщин длительность ГЭРБ была от 1 года до 5 лет (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Характеристика пациентов с ГЭРБ по возрасту и давности заболевания (Абс. / %  $\pm$  m) (Разработан автором)

Показатели		Всего n = 120
Возраст	до 25 лет	12/10,0 $\pm$ 2,7
	от 25 до 40 лет	45/37,5 $\pm$ 4,4
	от 40 до 55 лет	47/39,2 $\pm$ 4,5
	55 лет и старше	16/13,3 $\pm$ 3,1
Давность заболевания	до 1 года	6/5,0 $\pm$ 2,0
	от 1 до 5 лет	4/3,3 $\pm$ 1,6
	от 5 до 10 лет	21/17,5 $\pm$ 3,5
	10 лет и более	89/74,2 $\pm$ 4,0

Примечание: далее других таблицах n – количество обследованных.

Таблица 2.2 – Характеристика пациентов с ГЭРБ по полу, возрасту и давности заболевания (Абс. / %) (Разработана автором)

Показатели		Изолированная, эндоскопически негативная ГЭРБ с типичными клиническими симптомами n = 54/45,0	Эндоскопически позитивная ГЭРБ с катаральным и/или эрозивным РЭ в стадии А-D n = 66/55,0	ГЭРБ с классическими внепищеводными проявлениями n = 28/23,3
Пол	Ж	29/54	39/59	11/39
	М	25/46	27/41	17/61
Возраст	до 25 лет	9/17	5/8	4/14
	от 25 до 40 лет	24/44	20/30	6/21
	от 40 до 55 лет	16/30	34/52	6/21
	55 лет и старше	5/9	7/10	12/43
Давность заболевания	до 1 года	4/7	2/3	1/4
	от 1 года до 5 лет	2/4	2/3	3/11
	от 5 до 10 лет	7/13	15/23	10/35
	10 лет и более	41/76	47/71	14/50

Среди всех пациентов (Таблица 2.2) изолированная, эндоскопически негативная ГЭРБ с типичными клиническими симптомами выявлена у 54/120 (45,0 %  $\pm$  4,5) пациентов, среди них 29 женщин и 25 мужчин, а эндоскопически позитивная ГЭРБ с катаральным и/или эрозивным РЭ в стадии А-D обнаружена у 66/120 (55,0 %  $\pm$  4,5) пациентов, из которых было 39 женщин и 27 мужчин. При этом ГЭРБ с классическими внепищеводными проявлениями встречался у 28/120 (23,3 %  $\pm$  3,9) пациентов, из них у 11 женщин и 17 мужчин.

Изолированная, эндоскопически негативная ГЭРБ с типичными клиническими симптомами встречалась из 54 пациентов у 9 (17 %  $\pm$  5) чаще в возрасте до 25 лет, у 24 (44 %) пациентов в возрастной группе от 25 лет до 40 лет, у 16 (30 %  $\pm$  6) пациентов в возрасте от 40 лет до 55 лет и реже у 5 (9 %  $\pm$  4) пациентов в возрасте 55 лет и старше.

При длительности ГЭРБ до 1 года изолированная, эндоскопически негативная ГЭРБ с типичными клиническими симптомами выявлена у 4/54 (7 %  $\pm$  4) пациентов, с длительностью ГЭРБ от 1 года до 5 лет – 2 (4 %  $\pm$  3) пациентов, от 5 до 10 лет – 7 (13 %  $\pm$  5) пациентов, с анамнезом ГЭРБ 10 лет и более у 41 (76 %  $\pm$  6).

Эндоскопически позитивная ГЭРБ с катаральным и/или эрозивным РЭ в стадии А-D встречался у 5/66 (8 %  $\pm$  3) пациентов в возрасте до 25 лет, у 20 (30 %  $\pm$  6) пациентов в возрасте от 25 до 40 лет, у 34 (52 %  $\pm$  6) пациентов в возрасте от 40 до 55 лет, у 7 (10 %  $\pm$  4) пациентов в возрасте 55 лет и старше.

При длительности ГЭРБ до 1 года позитивная ГЭРБ с катаральным и/или эрозивным РЭ в стадии А-D встречалась у 2/66 (3 %  $\pm$  2) пациентов, с длительностью ГЭРБ от 1 года до 5 лет – 2 (3 %  $\pm$  2) пациентов, при длительности ГЭРБ от 5 до 10 лет – 15 (23 %  $\pm$  5) пациентов, давность ГЭРБ 10 лет и более встречалась у 47 (71 %  $\pm$  6) пациентов этой категории.

ГЭРБ с классическими внепищеводными проявлениями была установлена у 4/28 (14 %  $\pm$  7) пациентов в возрасте до 25 лет, в возрасте от 25 до 40 лет и от 40 до 55 лет в равной степени у 6 (21 %  $\pm$  8) пациентов, в возрасте 55 лет и старше – 12 (43 %  $\pm$  9) пациентов.

При давности заболевания до 1 года классические внепищеводные проявления встречались у 1/28 (4 %  $\pm$  4) пациента, у 3 (11 %  $\pm$  6) пациентов при длительности

ГЭРБ от 1 года до 5 лет, среди 10 (35 % ± 9) пациентов при давности ГЭРБ от 5 до 10 лет и у 14 (50 % ± 9) при длительности ГЭРБ 10 лет и более.

Все 120 пациентов в соответствие с целями исследования были разделены с превалярованием неврологических нарушений на 3 группы исследования: ГИ1 – пациенты с ГЭРБ с изолированными психоэмоциональными нарушениями; ГИ2 – пациенты с ГЭРБ и нейрокогнитивными нарушениями с психоэмоциональными расстройствами; ГИ3 – пациенты с ГЭРБ и нарушением ВНС и психоэмоциональными нарушениями. Далее каждая из групп в случайном (рандомизированном) порядке были разделены на 2 подгруппы (Рисунок 2.1).

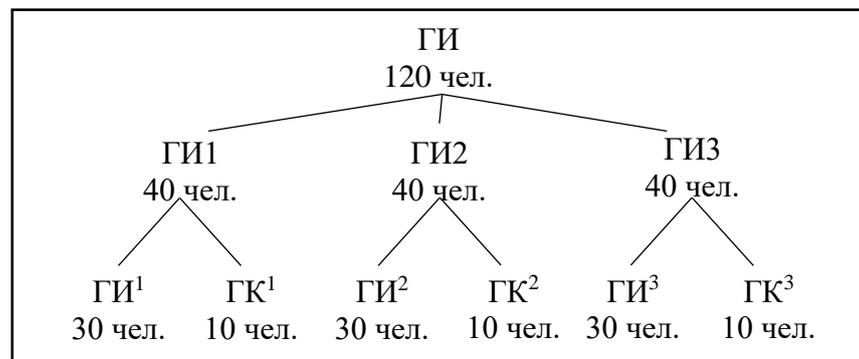


Рисунок 2.1 – Распределение пациентов на группы и подгруппы (Разработан автором)

Примечание:

ГИ<sup>1</sup> – лица, которым в стандартную лечебную схему был дополнительно включен препарат темгиколурил 0,3 гр. 1 таб. 3 р/д;

ГИ<sup>2</sup> – лица, которым в стандартную лечебную схему был дополнительно включен препарат аминоксилотной кислоты гидрохлорид 0,25 гр. 1 таб. 2 р/д;

ГИ<sup>3</sup> – лица, которым в стандартную лечебную схему был дополнительно включен комбинированный препарат (алкалоид красавки, эрготамина тартрат, фенобарбитал) 1 таб. 3 р/д;

ГК<sup>1</sup>, GK<sup>2</sup>, GK<sup>3</sup> – лица, которые принимали только базовую схему терапии ГЭРБ.

Обследованные не отличались между собой по возрастным группам, а также по средневозрастным показателям, составляя соответственно для ГИ1 с нейрокогнитивными нарушениями – 40,0 ± 13,6 лет; ГИ2 с психоэмоциональными нарушениями – 41,7 ± 12,4 лет; ГИ3 с нарушением ВНС – 41,9 ± 9,9 лет.

В ГИ1 у 28/40 (70 % ± 7) пациентов – 13 мужчин и 15 женщин – длительность ГЭРБ была 10 лет и более; у 8 (20 % ± 6) пациентов, 3 женщин и 5 мужчин, длительность ГЭРБ была от 5 лет до 10 лет; у 1 (2,5 % ± 3) женщины длительность ГЭРБ была от 1 года до 5 лет; у 3 (8 % ± 4) женщин длительность ГЭРБ была до 1 года.

В ГИ2 при длительности ГЭРБ до 1 года вошли 2/40 (5 % ± 3) пациентов, среди которых по 1 женщине и мужчине; у 1 (3 % ± 3) женщины была длительность ГЭРБ от 1 года до 5 лет; у 4 (10 % ± 5) пациентов, у 2 женщин и 2 мужчин была длительность патологии от 5 лет до 10 лет; значимо чаще встречались пациенты с длительностью ГЭРБ 10 лет и более ( $p < 0,01$ ), эта категория представлена среди 33 (83 % ± 6) пациентов, из которых значимо больше 20 женщин ( $p = 0,041$ ) и 13 мужчин.

В ГИ3 у 1/40 (2,5 % ± 3) женщина с длительностью ГЭРБ до 1 года; 2 (5 % ± 3) женщины ГЭРБ беспокоила от 1 года до 5 лет; 28 (70 % ± 7) пациентов – 13 мужчин и 15 женщин – длительность ГЭРБ была 10 лет и более; у 9 (23 % ± 7) пациентов по 5 женщин и 4 мужчин с длительностью ГЭРБ была от 5 лет до 10 лет.

## 2.2. Методы исследования

Для диагностики тревожности и депрессии все пациенты заполняли опросник диагностики самооценки Спилбергера – Ханина (оСХ), шкалу депрессии Бека (ШБ), госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS).

Методика диагностики самооценки Спилбергера-Ханина (оСХ) – это методика, представляющая собой инструмент, позволяющий дифференцированно оценивать ситуативную (реактивную) и личностную тревожность. Этот тест определяет выраженность тревожности в структуре личности исследуемых пациентов. Тест Спилбергера состоит из 20 высказываний, относящихся к тревожности как состоянию (состояние тревожности, реактивная или ситуативная тревожность) и из 20 высказываний на определение тревожности как диспозиции, личностной особенности (свойство тревожности) [65].

Шкала депрессии Бека (ШБ) разработана на основе клинических наблюдений, в ходе которых был идентифицирован ограниченный набор наиболее релевантных и клинически значимых симптомов депрессии, а также наиболее

часто регистрируемых у пациентов жалоб. В соответствии со степенью выраженности симптома, пунктам присвоены значения от 0 (симптом отсутствует, или выражен минимально) до 3 (максимальная выраженность симптома). Отдельные категории содержат альтернативные утверждения, обладающие равнозначным удельным весом в общей оценке. Расчёт показателя по каждой категории осуществляется следующим образом: каждому пункту шкалы присваивается оценка в диапазоне от 0 до 3 баллов, отражающая степень выраженности симптома (с нарастанием тяжести). Общий суммарный балл варьируется от 0 до 62 баллов и демонстрирует тенденцию к снижению по мере улучшения клинического состояния пациента.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS - The hospital Anxiety and Depression Scale Zigmond A.S., Snaith R.P.) – это субъективная шкала, предназначенная для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Шкала состоит из 14 утверждений, которые разделены в 2 подшкалы: - 1 подшкала – «тревога», 2 подшкала – «депрессия». Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и подвегающиеся кодировке по нарастанию тяжести симптома от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). Для интерпретации данных полученные баллы суммируются по каждой подшкале. При этом выделяются 3 области значений: 0–7 баллов — норма; 8–10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше — оценивается выраженная тревога/депрессия [45].

Для оценки когнитивных функций по DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition) изучались комплексное внимание, восприятие и психомоторная функция, обучаемость и память, речь, управляющие функции, социальный интеллект при помощи сбора жалоб, заполнения краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) [97], Монреальской когнитивной шкалы (MoCA) [44] и теста рисования часов.

Оценка когнитивных функций по DSM-5 включает анализ нескольких аспектов, среди которых: комплексное внимание, в котором уделяют внимание на устойчивость внимания, избирательность, способность работать с несколькими источниками информации одновременно; темп познавательной деятельности;

восприятие и психомоторную функцию с изучением зрительного восприятия, зрительно-конструктивных способностей, гнозиса и праксиса; обучаемость и память, в том числе память на текущую информацию, недавнюю, отдалённую и очень отдалённую информацию, включая события жизни, семантическую и процедурную память; экспрессивную и рецептивную речь; управляющие функции на способность планирования, принятия решений, коррекцию ошибок, интеллектуальную гибкость; социальный интеллект на узнавание эмоций и мотивов поведения окружающих людей.

Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) или тест Фольштейна представляет собой стандартизированный опросник из 30 пунктов, позволяющих оценить тяжесть и динамику когнитивных нарушений. Продолжительность обследования занимает 5–10 минут. Нормальным считается результат равный или более 28 баллов из 30. Оценка в диапазоне 25-27 – недементные нарушения (преддементные когнитивные нарушения); 20-24 балла свидетельствует о легкой когнитивной дисфункции, 11-19 баллов – умеренный когнитивный дефицит, при результате 10 и менее баллов у пациентов – тяжелые когнитивные нарушения.

Монреальская когнитивная шкала (MoCA) широко используемая скрининг-оценка для выявления когнитивных нарушений. Этот тест состоит из 30 пунктов, который проводится примерно за 10 минут. Основы этого теста включают кратковременную память, исполнительную функцию, внимание, сосредоточенность и многое другое. Баллы MoCA варьируются от 0 до 30. Оценка 26 баллов и выше считается нормальной [44].

Тест рисования часов представляет собой стандартизированный скрининговый инструмент для выявления когнитивных нарушений. Процедура предполагает, что испытуемый самостоятельно изображает циферблат часов, размещает на нем цифровые обозначения в корректной последовательности и указывает заданное время (например, десять минут восьмого) с помощью стрелок, располагая их на соответствующих позициях. Диагностическая значимость методики заключается не только в выявлении когнитивного дефицита, но и в возможности проведения дифференциальной диагностики различных форм деменции, неглекта. При интерпретации результатов, указывается, что 10 баллов

является нормой, при этом круг нарисован правильно, цифры расставлены в правильных местах, а стрелки верно указывают на ранее заданное время.

Исследование ВНС состояло из объективного осмотра кожных покровов, исследования дермографизма и потоотделения, измерения температуры тела в подмышечных областях с двух сторон, исследования величины зрачков. При оценке состояния сердечно - сосудистой системы производились измерения пульса на лучевых артериях, систолического и диастолического артериального давления (САД/ДАД), подсчитывалась частота дыхательных движений за минуту. Проводили исследование функции тазовых органов.

При исследовании вегетативной реактивности оценивали вегетативные реакции, возникающие в ответ на функциональные нагрузочные пробы: ортостатическую с оценкой изменений показателей вегетативного статуса при переходе из горизонтального положения в вертикальное, клиностатическую с анализом вегетативных реакций при переходе из вертикального положения в горизонтальное, глазосердечный рефлекс Даньини-Ашнера с реакцией сердечно-сосудистой системы на надавливание на глазные яблоки; исследование вегетативной обеспеченности деятельности выполняли с нагрузкой в два этапа: физическая была с использованием стандартизированной пробы (20 приседаний за 30 секунд), а умственная с применением арифметических тестов (вычитание от 1000 по 7 или тест Шульте) с регистрацией на каждом этапе частоты пульса (уд./мин) пальпаторно и по данным ЭКГ, артериального давления (мм рт. ст.), показателей ЭКГ в 12 стандартных отведениях: ЧСС, интервалы R-R, P-Q, комплекс QRS, положение сегмента ST относительно изолинии с измерениями до нагрузки, на пике нагрузки и через 1, 3 и 5 минут восстановительного периода; исследования исходного вегетативного тонуса вычисляли посредством вегетативного индекса Кердо (ВИК) и заполнением опросников для выявления признаков вегетативных изменений А.М. Вейна (oB) [10]. ВИК вычисляли по общепринятой формуле:

$$\text{Index} = 100 * (1 - \text{ДАД} / \text{Пульс})$$

где:

ДАД — диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.);

Пульс — частота сердечных сокращений за минуту (уд./мин).

При повышении этого индекса больше + 15, мы оценивали состояние как симпатикотонию (преобладание симпатических влияний в деятельности ВНС), меньше – 15 – парасимпатикотония (преобладание парасимпатических влияний), если значение находилось в диапазоне между -15 и +15, оценивалось как – нормотония.

Также использовали опросник для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна (оВ): Метод заполнения опроса: оценивали нижеописанные показатели, ответом на вопросы да или нет. Далее суммировали полученные баллы за все "положительные" вопросы. Если пациент набирал в сумме менее 15 баллов, то у него дисфункция ВНС не диагностировалась. Если более 15, но менее 25, то вегетососудистая дистония имела место и носила невыраженный характер. Если пациент набирал более 25 баллов, то вегетососудистая дистония требует медикаментозной коррекции.

Всем больным проводили фиброгастродуоденоскопию, по показаниям выполняли рентгенисследование желудка с контрастированием барием, оценивание по данным опросника GERD-Q, опросника SF-36.

Опросник GERD-Q является чувствительным и неинвазивным скрининговым инструментом для диагностики ГЭРБ. Шкала состоит из 6 вопросов, которые входят в 3 группы по два вопроса. Группа А – это вопросы, свидетельствующие в пользу рефлюксной болезни. Группа Б – вопросы, ставящие под сомнение диагноз рефлюксной болезни, больше подходящие под критерии функциональной диспепсии. И группа С – это два вопроса в пользу рефлюксной болезни по косвенным данным, свидетельствующим о снижении качества жизни. Максимальное количество баллов – 18. В том случае, если при заполнении этого опросника пациент получает более 8 баллов, это обязывает врача к назначению медикаментозной терапии, поскольку диагноз рефлюксной болезни будет весьма высок.

Опросник качества жизни SF-36 (англ. The Short Form-36) — это неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента, который отражает общее благополучие и степень удовлетворенности теми сторонами жизнедеятельности человека, на которые влияют состояние здоровья. SF-36 состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье,

жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Значения по каждой шкале нормированы в диапазоне от 0 до 100, причём более высокий балл отражает лучшую оценку соответствующего аспекта здоровья. На основании этих шкал вычисляются два интегративных параметра — психологический и физический компоненты здоровья [62].

Измерение артериального давления (САД/ДАД, мм рт. ст.) проводили аускультативным методом по Короткову (в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2018 г.)) с помощью механического тонометра Microlife мод. BP AG1-40, оснащённого манжетой универсального размера (22–42 см) и манометром с погрешностью  $\pm 3$  мм рт. ст.

Регистрацию ЭКГ выполняли с применением двух приборов: трёхканального электрокардиографа АИР203, тип АИР3.944110.002 (регистрация в 3 стандартных отведениях, скорость лентопротяжки 25 мм/с, амплитуда калибровочного сигнала 1 мВ = 10 мм) и 12-канального электрокардиографа SCHILLER CARDIOVIT AT-1, тип 36578-07 с регистрацией ЭКГ в 12 стандартных отведениях (скорость записи 25 и 50 мм/с, частотный диапазон 0,05–150 Гц, разрешение 16 бит) с изучением интервалов R-R, P-Q, комплекс QRS, положение сегмента ST относительно изолинии, величины зубцов R и T.

Все методы обследования, запланированные в данной работе, проводились у пациентов перед началом терапии, на 14-й день назначения терапии, на 30-й день назначения терапии. Преимущества различных вариантов лечения оценивались по результатам опросов во всех лечебных группах.

### **2.3. Статистический анализ**

Полученные результаты обрабатывались методами математической статистики в пакетах лицензионных программ “Microsoft Excel” (создание базы данных), и “Statistica for Windows 10”.

Количественные показатели шкал и опросников, использованных в исследовании, оценивались на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или

критерия Колмогорова-Смирнова с коррекцией Лилефорса (при числе исследуемых более 50), а также показателей асимметрии и эксцесса [46].

Полученные данные показателей количественного характера, имеющие нормальное распределение, были объединены в вариационные ряды, в которых проводился расчёт средних арифметических величин ( $M$ ) и стандартных отклонений ( $\pm SD$ ), а также границ 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) [46]. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей [46; 50].

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался  $t$ -критерий Стьюдента по следующей формуле:

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}}$$

где:  $M_1$  и  $M_2$  – сравниваемые средние величины,  $m_1$  и  $m_2$  – стандартные ошибки средних величин, соответственно.

Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Для проверки статистических гипотез о различиях относительных частот в независимых малых выборках нами использовался  $\phi^*$  - критерий Фишера (угловое преобразование) [50]. Для сопоставления показателей, измеренных в двух сравниваемых парных выборках испытуемых в разных условиях (до начала и в конце исследования), нами применялся  $W$ -критерий Вилкоксона.

Для анализа взаимосвязей между переменными, представленными количественными данными с распределением, отклоняющимся от нормального, применялся непараметрический статистический метод – расчёт коэффициента ранговой корреляции Спирмена [46; 50]. Данный коэффициент был рассчитан по следующей формуле:

$$\rho = 1 - \frac{6 \cdot \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью  $t$ -критерия, рассчитываемого по следующей формуле:

$$t = \frac{r\sqrt{n-2}}{\sqrt{1-r^2}}$$

Если рассчитанное значение  $t$  было меньше критического при заданном числе степеней свободы и уровне значимости, делался вывод об отсутствии статистической значимости взаимосвязи. Если больше – то корреляционная связь считалась статистически значимой. Значения коэффициента корреляции  $r$  интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 Шкала Чеддока

Количественная мера тесноты связи	Качественная характеристика силы связи
0,1-0,3	слабая
0,3-0,5	умеренная
0,5-0,7	заметная
0,7-0,9	высокая
0,9-0,99	весьма высокая

В таблицах и в тексте формат представления непараметрических данных следующий: Абс./ %  $\pm m$  (95% ДИ).

В таблицах, отражающих результаты собственных исследований, для изучаемых показателей приводится значение среднего и его ошибки ( $M, m$ ).

## 2.4. Лечение больных ГЭРБ с неврологическим дефицитом

### 2.4.1. Базисная терапия пациентов с ГЭРБ

Лечение обследованных больных с ГЭРБ включало диету – стол №1 по М.И. Певзнеру с максимальным ограничением горячей и холодной пищи, газированных напитков. Кратность приемов пищи – 3–4-разовое питание с отказом от «перекусов».

Соблюдение рекомендаций после приемов пищи: не ложиться и не пребывать в неудобном сидячем (полусогнутом) положении в течении 1,5-2 часов после

приема пищи, не принимать пищу непосредственно перед сном, сон с возвышенным изголовьем.

Рекомендована модификация образа жизни: отказ от алкоголя и курения, коррекция массы тела, рекомендуется исключать ситуации и действия, провоцирующие повышение внутрибрюшного давления, в том числе использование сдавливающей одежды и ортопедических приспособлений (тугих поясов, корсетов, бандажей), подъем тяжестей массой свыше 8–10 кг двумя руками, профессиональная или бытовая деятельность, предполагающая регулярные наклоны туловища вперед, физические нагрузки, вызывающие чрезмерное напряжение мышц передней брюшной стенки.

Индивидуальный подбор схемы медикаментозной терапии для всех пациентов, который зависит от наличия эзофагита и его степени и включает в себя базисный лечебный комплекс терапии ГЭРБ, состоящий из комплекса препаратов:

- часто ингибитор протонного насоса (омепразол или пантопразол (нольпаза) 40 мг 2 р/д за 20 мин до еды *per os* – 2 недели, затем 20 мг 2 р/д за 20 мин до еды *per os* – 2 недели или пантопразол (нольпаза) 40 мг 2 р/д за 20 мин до еды *per os* – 10 дней, затем 20 мг 2 р/д за 20 мин до еды *per os* – 10 дней, затем 20 мг утром натощак *per os* длительно);

- противорвотное средство - центральный антагонист дофаминовых рецепторов (домперидон (мотилиум) 1 таб. 3 р/д за 20-30 мин до еды *per os* – 1 месяц);

- антацидное средство (чаще альмагель по 1 дозе 3 р/д за 1 – 1,5 часа до еды и на ночь *per os* – 1 месяц; гевискон по 1 дозе 3 р/д за 1 – 1,5 часа до еды и на ночь *per os* – 1 месяц; фосфалюгель по 1 пак. 3 р/д через 1 час после еды и на ночь *per os* – 3 недели);

- антисептическое кишечное и вяжущее средство (де-нол по 120 мг 3 р/д через 1 час после еды и на ночь *per os* – 2-3 недели или 1 месяц с последующей коррекцией дозы и кратности)

- редко гепатопротекторное средство (урсодиолизин 250 мг 2 капс. 1 р/д вечером *per os* – 1 месяц).

Только базисную терапию принимали 30 пациентов с ГЭРБ (25 %), которые были отобраны случайным образом и составили группу контроля. В эту группу вошли 10 пациентов с признаками нейрокогнитивных нарушений – ГК<sup>1</sup>, 10 пациентов с

психоэмоциональными нарушениями – ГК<sup>2</sup> и 10 пациентов с дисфункцией ВНС – ГК<sup>3</sup>, т.е. представители каждой этиологической группы.

#### **2.4.2. Лечение пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с неврологическим дефицитом**

Ни один из обследованных пациентов не подвергался плановому или ургентному оперативному вмешательству на органах ЖКТ.

Больные ГИ<sup>1</sup> с нейрокогнитивными и психоэмоциональными нарушениями – 30 пациентов (25,0 %), помимо базисной терапии получали темгиколурил 300 мг 1 таб. 3 раза в день per os в течение 1 месяца.

Больные ГИ<sup>2</sup> с нарушениями из второй группы – 30 пациентов (25,0 %) в дополнение к базисной терапии получали препарат аминокислоты гидрохлорид по 250 мг 1 таб. 2 раза в день per os в течение 1 месяца.

Больные ГИ<sup>3</sup> с дисфункцией ВНС и психоэмоциональными нарушениями – 30 пациентов (25,0 %) получали в дополнение к базисной терапии комплексный препарат красавки сумма алкалоидов 100 мкг + эрготамина тартрат 300 мкг + фенобарбитал 20 мг 1 таб. 3 раза в день per os в течение 1 месяца.

Контроль исследования нами проводился на 14 и 30 сутки с момента начала приема терапии.

### ГЛАВА 3

## КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ГЭРБ

### 3.1. Клинические проявления ГЭРБ в группе исследования

У всех обследованных больных ГЭРБ имели место диспептические явления. У 100/120 (83,3% ± 3,4) пациентов была распространена изжога, в том числе и в ночное время: среди 48/51 (94% ± 3) мужчин и 52/69 (75% ± 5) женщин, различие встречаемости статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Отрыжка воздухом выявлена у 93/120 (77,5% ± 3,8) пациентов, среди них 44/69 (64% ± 6) женщины и значимо чаще мужчины – 49/51 (96% ± 3) человек ( $p < 0,05$ ). Отрыжка кислым и горечью во рту присутствовала у 73/120 (60,8% ± 4,5) пациентов, среди них 37/69 (54% ± 6) женщин и 36/51 (71% ± 6) мужчин. Отрыжку съеденной пищей отмечали 36/120 (30,0% ± 4,2) пациентов, из них 12/69 (17% ± 5) женщин и статистически чаще среди 24/51 (47% ± 7) мужчин ( $p < 0,05$ ). Тошнота беспокоила 78/120 (65,0% ± 4,4) пациентов с ГЭРБ, из них 48/69 (70% ± 6) женщин и 30/51 (59% ± 7) мужчин. Рвоту отмечали 33/120 (27,5% ± 4,1) пациента, из них 10/69 (15% ± 4) женщин и значимо чаще 23/51 (45% ± 7) мужчины ( $p < 0,05$ ). Одинофагия определялась среди 38/120 (31,7% ± 4,2) пациентов, из них среди 30/51 (59% ± 7) мужчин и значимо реже у 8/69 (12% ± 4) женщин ( $p < 0,05$ ). Ощущение распирания, тяжести и дискомфорта в эпигастрии сопровождало 64/120 (53,3% ± 4,6) пациента, из них 38/69 (55% ± 6) женщин и 26/51 (51% ± 7) мужчин. Некардиальные боли в груди и по ходу пищевода присутствовали у 47/120 (39,2% ± 4,5) пациентов, из них у 32/51 (63% ± 7) мужчин и статистически реже у 15/69 (22% ± 5) женщин ( $p < 0,05$ ). Жалобы на першение и боль в горле предъявляли 28/120 (23,3% ± 3,9) пациентов – 11/69 (16% ± 4) из них женщины, а 17/51 (33% ± 7) – мужчины, другие диспептические явления не имели статистически значимого различия встречаемости по полу пациентов (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Диспептические явления у пациентов с ГЭРБ (Разработана автором)

Вид дисфункции	Количество пациентов с диспептическими нарушениями		
	Всего n = 120	Ж n = 69 (57,5%)	М n = 51 (42,5%)
Изжога, в том числе и ночная	100/83,3 ± 3,4 (76,7-90,0)	52/75 ± 5 (65-86)	48/94 ± 3 (87-100) *
Отрыжка воздухом	93/77,5 ± 3,8 (70,0-85,0)	44/64 ± 6 (52-75)	49/96 ± 3 (90-100) *
Отрыжка кислым и горечью во рту	73/60,8 ± 4,5 (52,1-69,6)	37/54 ± 6 (41-65)	36/71 ± 6 (58-83)
Отрыжка съеденной пищей	36/30,0 ± 4,2 (21,8-38,2)	12/17 ± 5 (8-26)	24/47 ± 7 (33-61) *
Тошнота	78/65,0 ± 4,4 (56,5-73,5)	48/70 ± 6 (58-80)	30/59 ± 7 (45-72)
Рвота	33/27,5 ± 4,1 (19,5-35,5)	10/15 ± 4 (6-23)	23/45 ± 7 (31-59) *
Одинофагия	38/31,7 ± 4,2 (23,3-40,0)	8/12 ± 4 (4-19)	30/59 ± 7 (45-72) *
Ощущение распирания, тяжести и дискомфорта в эпигастрии	64/53,3 ± 4,6 (44,4-62,3)	38/55 ± 6 (43-67)	26/51 ± 7 (37-65)
Некардиальные боли в груди и по ходу пищевода	47/39,2 ± 4,5 (30,4-47,9)	15/22 ± 5 (12-32)	32/63 ± 7 (49-76) *
Першение и боль в горле	28/23,3 ± 3,9 (15,8-30,9)	11/16 ± 4 (7-25)	17/33 ± 7 (20-46)

Примечание:

\* - означает различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ) при сравнении частоты встречаемости между мужчинами и женщинами

Среди всех больных ГЭРБ у 81/120 (67,5% ± 4,3) пациента отмечалось усиление симптомов в ночное время суток, среди них 38/69 (55% ± 6) женщин и значимо чаще у 43/51 (84% ± 5) мужчин ( $p < 0,05$ ). Данное состояние 56/81 (69,1% ± 5,1) пациентов чаще всего связывали с малым углом подъема головного конца кровати (менее 15 см), среди них 24/38 (63% ± 8) женщины и 32/43 (74% ± 7) мужчины. Предшествующий поздний прием пищи (менее чем за 1 час до сна) был причиной усиления жалоб ночью у 47/81 (58% ± 6) пациентов, среди которых 27/38 (71% ± 7) женщин и 20/43 (47% ± 8) мужчин. Взаимосвязь усиления жалоб в ночное время со сном на животе отмечалась у 31/81 (38% ± 5) пациента, из них 17/38 (45% ± 8) женщин и 14/43 (33% ± 7) мужчин (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Причины усиления диспептических явлений в ночное время суток у пациентов с ГЭРБ (Разработана автором)

Вид дисфункции	Пациенты с диспептическими нарушениями		
	Всего 81/67,5 ± 4 (59,1 – 75,9)	Ж 38/55 ± 6 (43 – 67)	М 43/84 ± 5 (74 – 94) *
малый угол подъема головного конца кровати (менее 15 см)	56/69,1 ± 5 (59 – 79)	24/63 ± 8 (47 – 79)	32/74 ± 7 (61 – 88)
поздний прием пищи (менее чем за 1 час до сна)	47/58 ± 6 (47 – 69)	27/71 ± 7 (56 – 86)	20/47 ± 8 (31 – 61)
сон на животе	31/38 ± 5 (27 – 49)	17/45 ± 8 (28 – 61)	14/33 ± 7 (18 – 47)

Примечание:

\* - означает различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ) при сравнении частоты встречаемости между мужчинами и женщинами.

ГЭРБ у 28/120 (23,3% ± 3,9) больных, среди которых было 14 женщин и мужчин соответственно, протекала с наличием классических внепищеводных проявлений, таких как хронический кашель, связанный с рефлюксом – у 12 пациентов, среди которых 5 женщин и 7 мужчин, хронический ларингит – у 11 больных, из них 6 женщин и 5 мужчин, бронхиальная астма – у 5 человек, из которых 3 женщины и 2 мужчин.

Среди пациентов с ГЭРБ в возрастной группе до 25 лет классические внепищеводные нарушения выявлялись у 4 пациентов, из них у 1 женщины и 3 мужчин; в возрастной группе от 25 до 40 лет выявлено 6 пациентов, из них по 3 мужчин и женщин; в возрасте от 40 до 55 лет выявлено 6 пациентов, из них 4 женщин и 2 мужчин. В возрастной группе 55 лет и более классические внепищеводные проявления ГЭРБ выявлены у 12 больных, в равной степени у 6 женщин и мужчин.

Классические внепищеводные проявления ГЭРБ с длительностью заболевания до 1 года встречались у 1 мужчины; при длительности ГЭРБ от 1 года до 5 лет нарушения встречались у 3 пациентов, среди которых 2 женщины и 1 мужчина. При длительности ГЭРБ от 5 до 10 лет внепищеводные нарушения встречались у 10 пациентов, среди которых 4 женщины и 6 мужчин. При длительности ГЭРБ 10 лет и

более классические внепищеводные нарушения встречались среди 14 больных, из них 8 женщин и 6 мужчин.

Усиление жалоб на изжогу, чувство распирания в эпигастрии, тошноту и отрыжку имелось у 52/120 (43,3%  $\pm$  4,5) пациентов, из них 29 (56%  $\pm$  7) женщин и 23 (44%  $\pm$  7) мужчины, с повышенной массой тела (индекс массы тела свыше 25). При этом различий в характере пищи, провоцирующей возникновение или усиление изжоги, дискомфорта и тяжести в области эпигастрия, отрыжки съеденной пищей после еды в зависимости от формы ГЭРБ выявлено не было.

У подавляющего большинства больных ГЭРБ среди 107/120 (89,2%  $\pm$  2,8) пациентов, из них 60 (56,1%  $\pm$  4,8) женщин и 47 (43,9%  $\pm$  4,8) мужчин, жалобы усиливались на фоне диетических погрешностей, в частности при употреблении следующих продуктов и напитков: кислые фруктовые соки; продукты, стимулирующие газообразование (молочная продукция; сезонные фрукты и сухофрукты: бананы, абрикосы, груши, яблоки, персики, сливы, арбуз, изюм, курага; овощи: разные сорта капусты, кукуруза, редис, репа, чеснок, лук, сельдерей, морковь; бобовые культуры (фасоль, горох, чечевица и др.), хлебобулочные изделия, включая чёрный хлеб и цельнозерновые продукты; а также жирные блюда, шоколада, кофеинсодержащие напитки, острые специи в т.ч. перец, употребление алкогольных напитков, пища экстремальной температуры (слишком горячая или слишком холодная), газированных напитков.

Наращение жалоб на изжогу, чувство распирания в эпигастрии, тошноту и отрыжку, крайне редко рвоту при повышении нагрузки на мышцы брюшного пресса, при работе в наклонном положении, ношении тугих поясов, корсетов, ремней и т.п. возникало у 48/120 (40,0%  $\pm$  4,5) больных, среди 26 (54%  $\pm$  7) женщин и 22 (46%  $\pm$  7) мужчин. Усиление изжоги, чувство распирания и дискомфорта в эпигастрии, тошнота и отрыжка на фоне выраженных психоэмоциональных и стрессовых ситуаций возникали у 45/120 (37,5%  $\pm$  4,4) пациентов, из них 29 (64%  $\pm$  7) женщин и 16 (36%  $\pm$  7) мужчин.

На фоне длительного анамнеза заболевания из 110/120 (91,7%  $\pm$  2,5) пациентов с длительностью ГЭРБ от 5 до 10 лет и 10 лет и более ситофобия развилась у 42 (38,2%  $\pm$  4,6) больных, из них 23 (55%  $\pm$  8) женщины и 19 (45%  $\pm$  8) мужчин.

При исследовании неврологического статуса у 72/120 (60,0%  $\pm$  4,5) пациентов выявлена рассеянная неврологическая симптоматика, снижение сухожильных рефлексов у 36 (30,0%  $\pm$  4,2) человек, а нарушение координации движений у 34 (28,3%  $\pm$  4,1) пациентов.

### **3.2. Клинико-неврологические характеристики пациентов с ГЭРБ**

#### **3.2.1. Клинико-неврологическая характеристика психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЭРБ**

В группе пациентов с психоэмоциональными нарушениями не было выявлено пациентов, страдающих дисфункцией ВНС и нейрокогнитивными нарушениями.

Среди всех пациентов с нервными нарушениями в ГИ1 вошли 40/120 (33,3%  $\pm$  4) исследуемых с психоэмоциональными нарушениями, среди которых было 22 женщины и 18 мужчин.

Среди наиболее распространенных жалоб у пациентов были выявлены чувство страха и тревоги, нарушение цикла сна, снижение фона настроения и раздражительность, ангедония.

Пациенты были разделены в случайном порядке на ГИ<sup>1</sup>, которую составили 30/40 (75%  $\pm$  7) человек, из них 17 женщин и 13 мужчин и ГК<sup>2</sup> – 10/40 (25%  $\pm$  7) пациентов, среди которых было 5 женщин и 5 мужчин.

По данным методики диагностики оСХ выявлены различные уровни ситуативной и личностной тревожности у 40 пациентов. При этом низкий уровень ситуативной тревожности встречался среди 12 (30%  $\pm$  7) пациентов, из которых 8 женщин и 4 мужчин; низкий уровень личностной тревожности был распространен среди 11 (28%  $\pm$  7) больных, из них 5 женщин и 6 мужчин. Умеренный уровень ситуативной тревожности был выявлен у 21 (53%  $\pm$  8) пациента, из которых 13

женщин и 8 мужчин, тогда как такой же уровень личностной тревожности установлен у 22 ( $55\% \pm 8$ ) пациентов, из которых было 11 женщин и 11 мужчин. Выраженная ситуативная тревожность встречалась у 7 ( $18\% \pm 6$ ) больных, из которых статистически значимо чаще диагностировалось у мужчин ( $p = 0,016$ ), в то время как личностная тревожность выявлялась также у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, но статистически значимо чаще встречалась у женщин ( $p = 0,016$ ).

В возрастной группе до 25 лет по оСХ чаще имели место признаки низкого уровня ситуативной тревожности у 3/40 ( $8\% \pm 4$ ) женщин и выраженного уровня ситуативной тревожности у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины; низкий уровень личностной тревожности был выявлен у 2 ( $5\% \pm 3$ ) женщин, а умеренный – у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, по 1 женщине и 1 мужчине.

В возрастной группе от 25 лет до 40 лет: признаки низкой ситуативной тревожности выявлялись у 5/40 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них 4 женщины и 1 мужчина; умеренный уровень выявлен у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, 6 из них женщины, 3 – мужчины; выраженный уровень ситуативной тревожности установлен у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них 1 женщина и 2 мужчин. Низкий уровень личностной тревожности установлен у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них у 2 женщин и 1 мужчины. Умеренный уровень личностной тревожности был выявлен у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, среди которых было 5 женщин и 4 мужчин. Выраженная личностная тревожность была выявлена у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 4 женщин и 1 мужчины.

В возрастной группе от 40 лет до 55 лет низкий уровень ситуативной тревожности выявлен у 2/40 ( $5\% \pm 3$ ) мужчин; умеренный уровень ситуативной тревожности выявлен среди 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, у 5 женщин и 3 мужчин; выраженный уровень ситуативной тревожности выявлен у 3 ( $8\% \pm 6$ ) мужчин. В то время как низкий уровень личностной тревожности был выявлен у 4 ( $10\% \pm 7$ ) пациентов, среди них 1 женщина и 3 мужчин; умеренный уровень личностной тревожности был выявлен у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 3 женщин и 5 мужчин; выраженный уровень личностной тревожности установлен у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины.

В возрастной группе пациентов 55 лет и старше у 2/40 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, у 1 женщины и 1 мужчины, был выявлен низкий уровень ситуативной тревожности; у 4

(10% ± 5) пациентов, среди которых было 2 мужчин и 2 женщины, выявлен умеренный уровень ситуативной тревожности; низкий уровень личностной тревожности диагностирован у 2 (5% ± 3) мужчин; умеренный уровень личностной тревожности выявлен у 3 (8% ± 6) пациентов, среди них 2 женщины и 1 мужчина; выраженная личностная тревожность была выявлена у 1 (3% ± 3) женщины (Рисунок 3.1 и Рисунок 3.2).

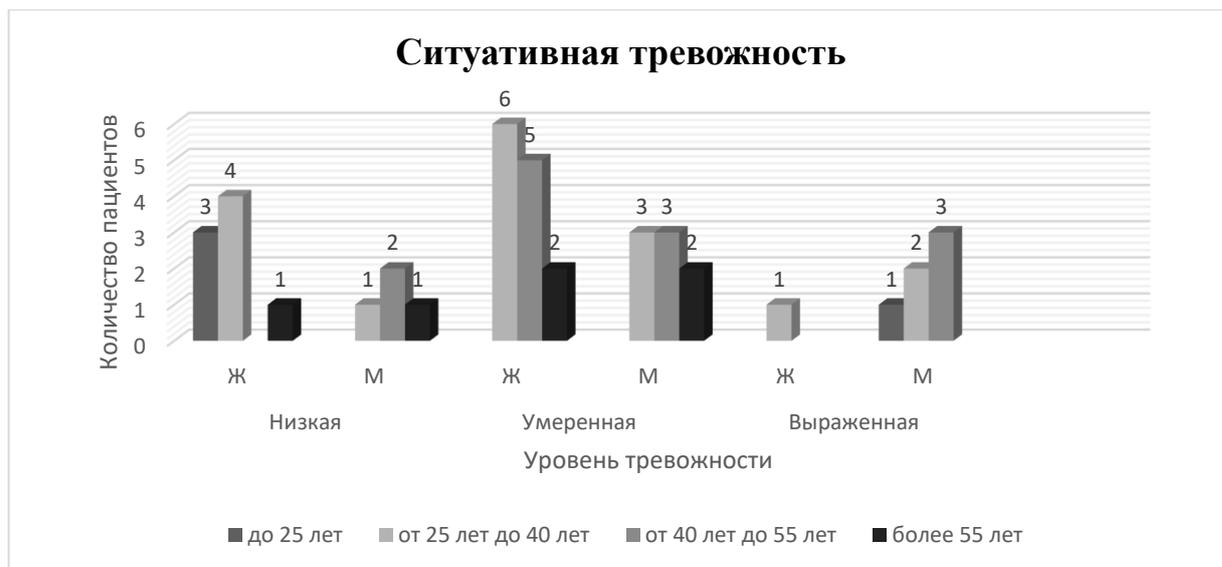


Рисунок 3.1 - Распространённость ситуативной тревожности по оСХ в разных возрастных группах пациентов с ГЭРБ (Разработан автором)

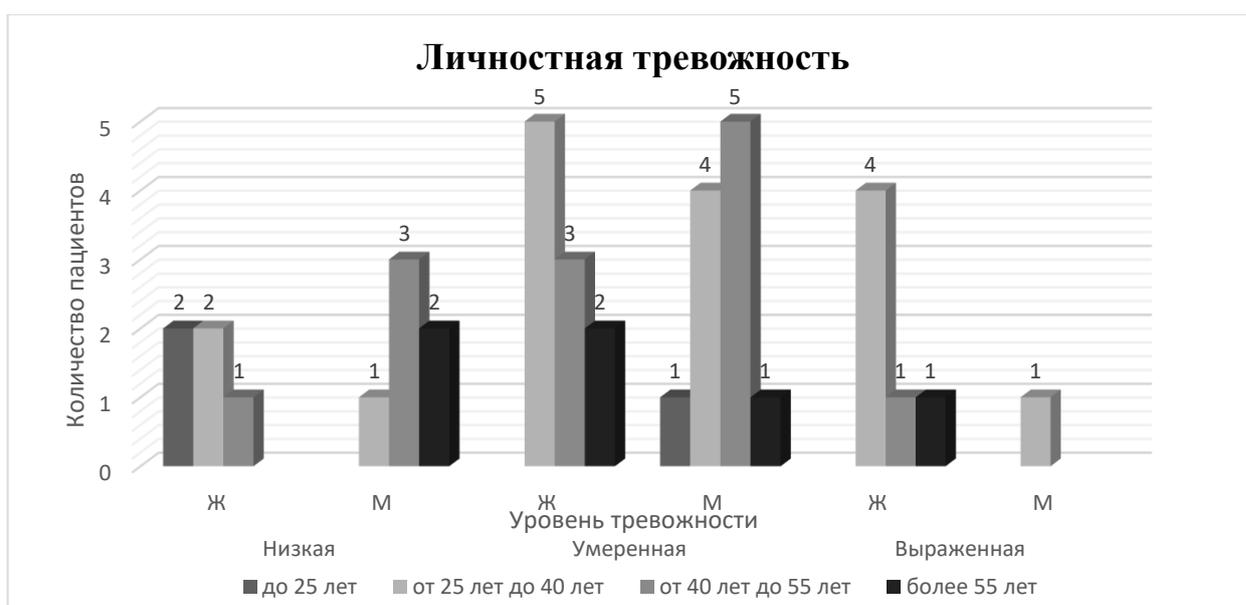


Рисунок 3.2 - Распространённость личностной тревожности по оСХ в разных возрастных группах пациентов с ГЭРБ (Разработан автором)

Данные по распространённости ситуативной и личностной тревожности по оСХ среди пациентов страдающих ГЭРБ с психоэмоциональными нарушениями в зависимости от длительности ГЭРБ распределились следующим образом: у пациентов, с анамнезом ГЭРБ до 1 года, низкий уровень ситуативной и личностной тревожности был выявлен у 3 ( $8\% \pm 6$ ) женщин. В группе пациентов с анамнезом ГЭРБ от 1 года до 5 лет у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины был выявлен низкий уровень ситуативной и умеренный уровень личностной тревожности.

В группе пациентов с длительностью ГЭРБ от 5 лет до 10 лет был выявлен низкий уровень ситуативной тревожности у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов. Умеренный уровень ситуативной тревожности обнаружен у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов. Выраженная ситуативная тревожность была установлена у 2 ( $5\% \pm 3$ ) мужчин. В этой категории пациентов низкий уровень личностной тревожности был выявлен у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов. Умеренный уровень личностной тревожности выявлен у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов.

У пациентов с ГЭРБ с длительностью заболевания 10 лет и более низкий уровень ситуативной тревожности выявлен у 6 ( $15\% \pm 6$ ) человек, среди них 3 женщины и 3 мужчин. Умеренный уровень ситуативной тревожности определялся у 17 ( $43\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 11 женщин и 6 мужчин. Выраженный уровень ситуативной тревожности выявлен у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, среди них у 1 женщины и 4 мужчин. В то время как низкий уровень личностной тревожности выявлен у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов, у 1 женщины и 5 мужчин. Умеренный уровень личностной тревожности определялся у 15 ( $38\% \pm 8$ ) пациентов, из них 8 женщин и 7 мужчин. Выраженный уровень личностной тревожности в данной группе пациентов выявлен у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины (Рисунок 3.3 и Рисунок 3.4).

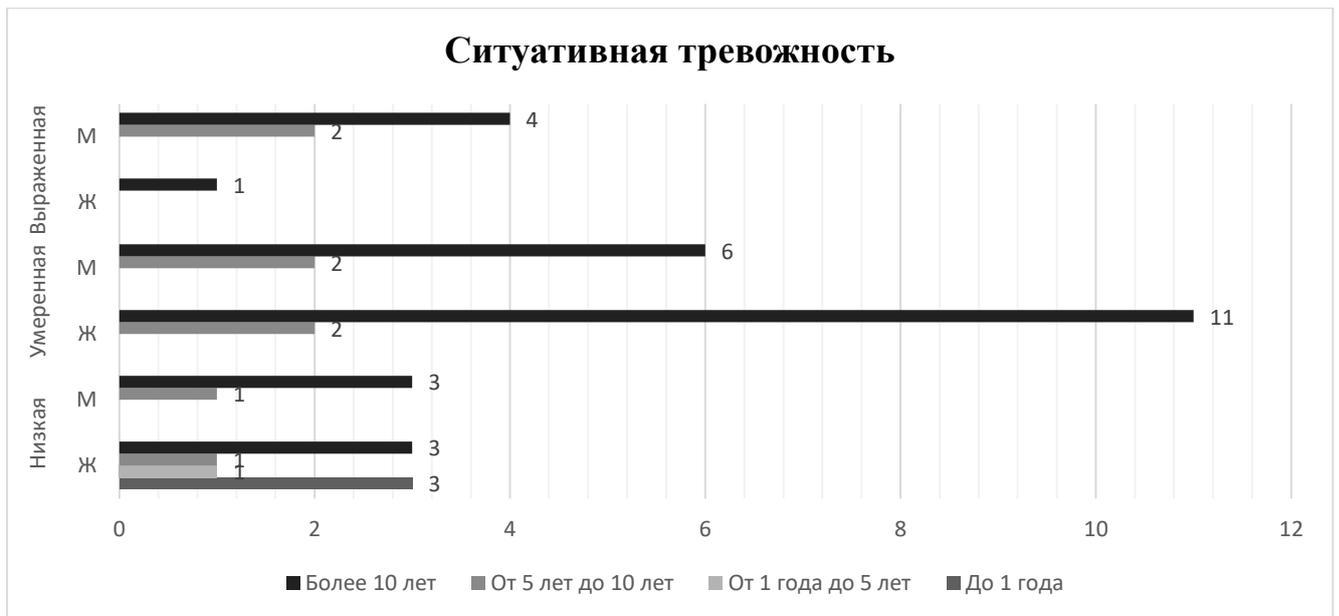


Рисунок 3.3 - Распространённость ситуативной тревожности по оСХ у пациентов с ГЭРБ в зависимости от длительности ГЭРБ (Разработан автором)



Рисунок 3.4 – Распространённость личностной тревожности по оСХ у пациентов с ГЭРБ в зависимости от длительности ГЭРБ (Разработан автором)

В ГИ<sup>1</sup> низкий уровень ситуативной тревожности выявлен у 12 (40% ± 9) пациентов, из которых было 8 женщин и 4 мужчин, а низкий уровень личностной тревожности был распространен среди 10 (28% ± 7) больных, из них 4 женщин и 6 мужчин. Умеренный уровень ситуативной тревожности был выявлен у 21 (53% ±

8) пациента, из которых было 13 женщин и 8 мужчин, тогда как этот же уровень личностной тревожности установлен у 22 ( $55\% \pm 8$ ) пациентов, из них по 11 женщин и мужчин. Выраженная ситуативная тревожность встречалась среди 7 ( $18\% \pm 6$ ) больных, из которых статистически значимо чаще среди мужчин – 6 пациентов ( $p = 0,016$ ), в то время как личностная тревожность встречалась у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, но из них статистически значимо чаще встречалась среди женщин – 6 пациентов ( $p = 0,016$ ) и у 1 мужчины.

В ГК<sup>1</sup> признаки умеренного уровня ситуативной тревожности были выявлены у 7 пациентов, из них было 5 женщин и 2 мужчин, а высокий уровень ситуативной тревожности у 3 мужчин. Признаки личностной тревожности низкого уровня определялись у 1 пациента, умеренный – у 6 пациентов, из них 2 женщины и 4 мужчин, признаки высокого уровня личностной тревожности были у 3 больных, из них 2 женщин и 1 мужчина.

По данным ШБ у всех 40 пациентов с психоэмоциональными нарушениями выявлена депрессия различной степени выраженности. Так у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов выявлены признаки легкой степени депрессии, среди них было 5 женщин и 3 мужчин. У 11 ( $28\% \pm 7$ ) пациентов – 4 женщины и 7 мужчин выявлена умеренная депрессия, а выраженная депрессия была диагностирована у 19 ( $48\% \pm 8$ ) пациентов, чаще у женщин ( $p = 0,031$ ). Тяжелая депрессия установлена у 2 ( $5\% \pm 3$ ) мужчин.

По ШБ в возрастной группе до 25 лет у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины выявлена легкая депрессия. Среди 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов выявлена умеренная депрессия. Признаки выраженной депрессии имели место у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. В возрастной группе от 25 лет до 40 лет была установлена легкая депрессия у 4 ( $10\% \pm 7$ ) женщин. Признаки выраженной депрессии выявлены у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, среди которых было 6 женщин и 3 мужчин. Тяжелая депрессия установлена у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины. В возрастной группе от 40 лет до 55 лет была выявлена легкая депрессия у 3 ( $8\% \pm 4$ ) мужчин. Признаки умеренной депрессии установлены у 2 ( $5\% \pm 3$ ) больных, выраженная депрессия определялась у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них было 3 женщины и 2 мужчин, тяжелая депрессия – у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины. В возрасте 55

лет и более умеренная депрессия была выявлена у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов – 2 мужчин и 2 женщины. Выраженная депрессия установлена у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и 1 мужчины (Рисунок 3.5).

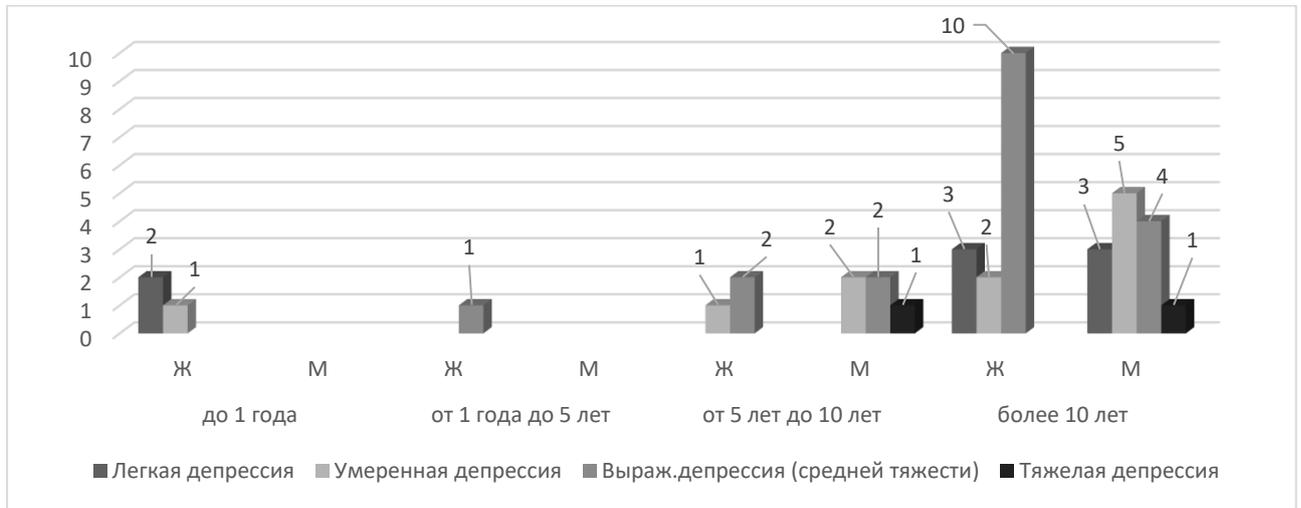


Рисунок 3.5 - Распространённость депрессии по ШБ у пациентов с психоэмоциональными нарушениями в зависимости от длительности ГЭРБ (Разработан автором)

У пациентов с длительностью ГЭРБ до 1 года легкая депрессия была выявлена у 2 ( $5\% \pm 3$ ) женщин; умеренная депрессия – у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины; выраженная депрессия установлена у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. При длительности ГЭРБ от 5 лет до 10 лет было выявлено 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациента, среди которых была 1 женщина и 2 мужчин с умеренной депрессией. У 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них 2 мужчин и 2 женщины, выявлена выраженная депрессия. У 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента определены признаки тяжелой депрессии. При длительности ГЭРБ 10 лет и более у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов выявлено наличие признаков легкой депрессии – у 3 мужчин и 3 женщин. Умеренная депрессия присутствовала у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 2 женщин и 5 мужчин. Выраженная степень депрессии была выявлена у 14 ( $35\% \pm 8$ ) пациентов, чаще у женщин ( $p = 0,035$ ). Признаки тяжелой депрессии выявлены у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины (Рисунок 3.6).

В ГИ<sup>1</sup> признаки депрессии легкой степени выявлены у 6/30 ( $20\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 4 женщин и 2 мужчин. Умеренная степени депрессии выявлялась у 8 ( $27\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 3 женщин и 5 мужчин.

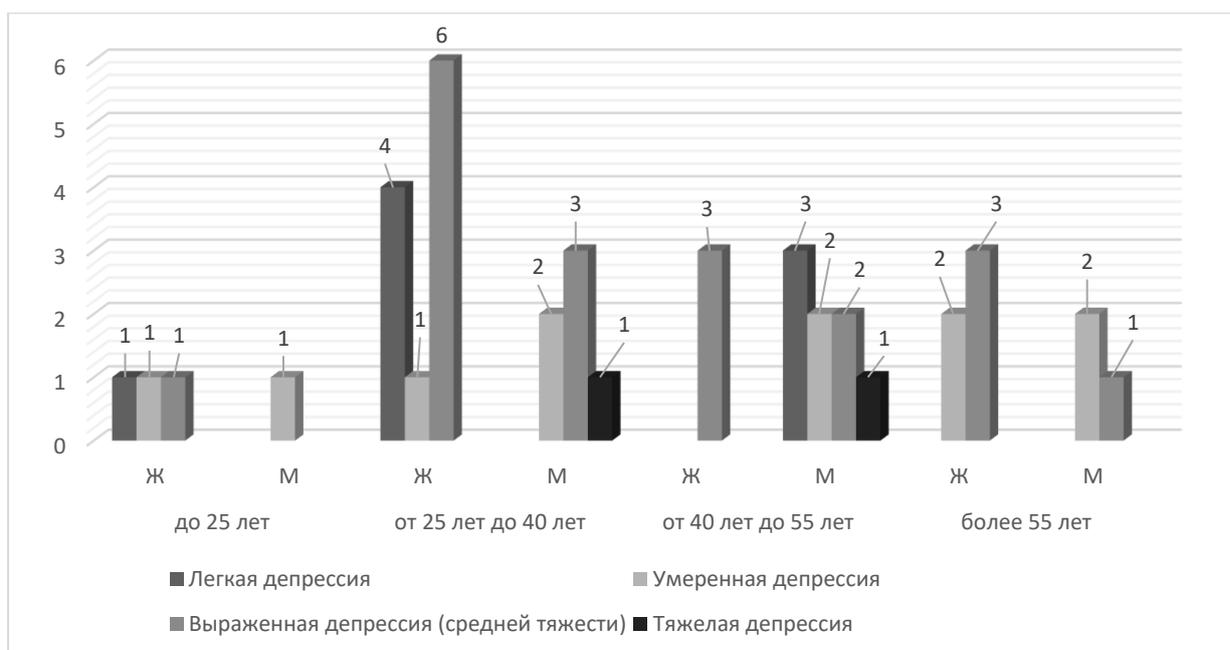


Рисунок 3.6 - Распространённость депрессии по ШБ у пациентов с ГЭРБ в разных возрастных группах с психоэмоциональными нарушениями (Разработан автором)

Выраженная степень депрессии встречалась у 15 ( $50\% \pm 9$ ) больных, из них чаще у женщин ( $p = 0,03$ ). У 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента диагностирована тяжелая степень депрессии.

В ГК<sup>1</sup> депрессия легкой степени тяжести выявлена у 2 пациентов, у 1 женщины и 1 мужчины. Умеренная степень тяжести обнаружена у 3 пациентов, из них у 1 женщины и 2 мужчин. Выраженная степень депрессии установлена у 4 пациентов, из них было 3 женщины и 1 мужчина. Тяжелая депрессия была у 1 пациента.

У 40 пациентов выявлены нарушения по шкале HADS. Депрессия не была диагностирована у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, у 1 женщины и 1 мужчины; у 34 ( $85\% \pm 6$ ) пациентов, из них 19 женщин и 15 мужчин выявлена субклиническая депрессия; выраженная депрессия установлена у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них 2 мужчин и 2 женщин. Признаки тревоги не выявлены у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов; субклинический уровень тревоги присутствовал у 24 ( $60\% \pm 8$ ) пациентов, из которых было 15 женщин и 9 мужчин; признаки выраженной тревоги были выявлены у 14 ( $35\% \pm 8$ ) пациентов, из них было 8 мужчин и 6 женщин.

По данным HADS у 2/40 ( $5\% \pm 3$ ) женщин в возрасте до 25 лет выявлен субклинический уровень депрессии. Выраженный уровень депрессии у 2 ( $5\% \pm 3$ )

пациентов, из них у 1 мужчины и 1 женщины. У 4 (10% ± 5) пациентов, у 3 женщин и у 1 мужчины, выявлен субклинический уровень тревоги.

В возрастной категории пациентов от 25 лет до 40 лет выявлено 12/40 (30% ± 7) пациентов с субклинической депрессией, из них 8 женщин и 4 мужчин. Среди 5 (13% ± 5) пациентов, из них 3 женщины и 2 мужчин, выявлены признаки выраженной депрессией. У 1 (3% ± 3) мужчины отсутствовали признаки тревоги. Субклинический уровень тревоги обнаружен у 14 (35% ± 8) пациентов, из которых было 10 женщин и 4 мужчин ( $p = 0,035$ ). У 2 (5% ± 3) пациентов, среди них у 1 женщины и 1 мужчины, установлен выраженный уровень тревоги.

В возрастной группе пациентов от 40 лет до 50 лет у 2 (5% ± 3) пациентов – 1 женщина и 1 мужчина, не выявлено проявлений депрессии. У 5 (13% ± 5) пациентов, 2 женщины и 3 мужчин установлен субклинический уровень депрессии, у 4 (10% ± 5) пациентов выявлен выраженный уровень депрессии. У 9 (23% ± 7) пациентов, из них 7 женщин и 2 мужчин, выявлена субклиническая тревога. У 2 (5% ± 3) пациентов, у 1 мужчины и у 1 женщины, выявлена выраженная тревога.

В возрастной группе 55 лет и более у 5 (13% ± 5) пациентов, среди них 3 женщины и 2 мужчин, присутствовала субклиническая депрессия. Выраженная депрессия беспокоила 3 (8% ± 4) пациентов, из них 2 женщины и 1 мужчина. Не было выявлено признаков тревоги у 1 (3% ± 3) женщины. У 7 (18% ± 6) пациентов установлен субклинический уровень тревоги, из них 4 женщины и 3 мужчин (Рисунок 3.7 и Рисунок 3.8).

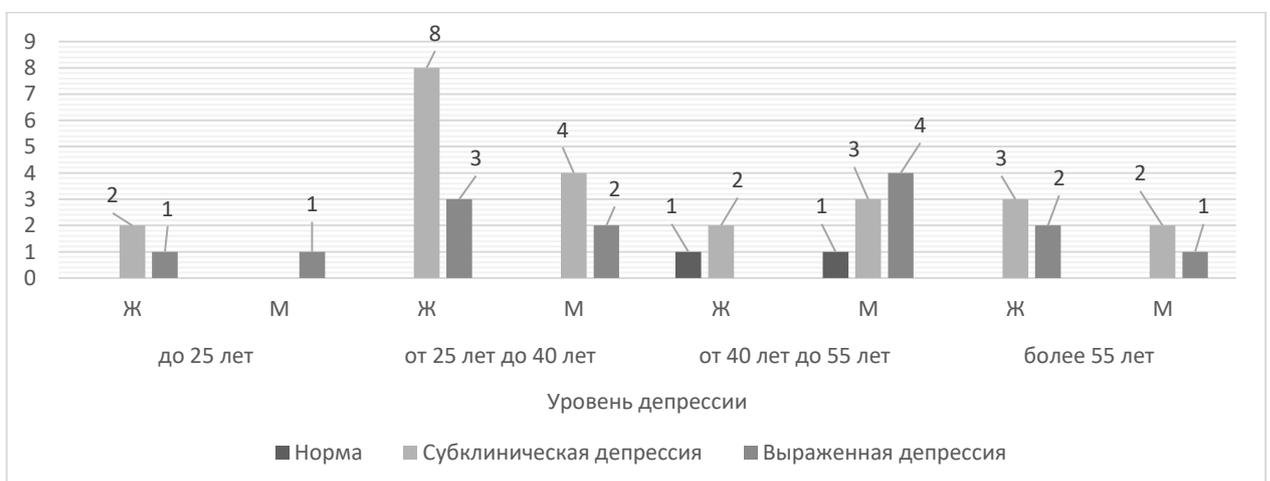


Рисунок 3.7 - Распространённость депрессии у пациентов с ГЭРБ и психоэмоциональными нарушениями по шкале HADS в разных возрастных группах (Разработан автором)

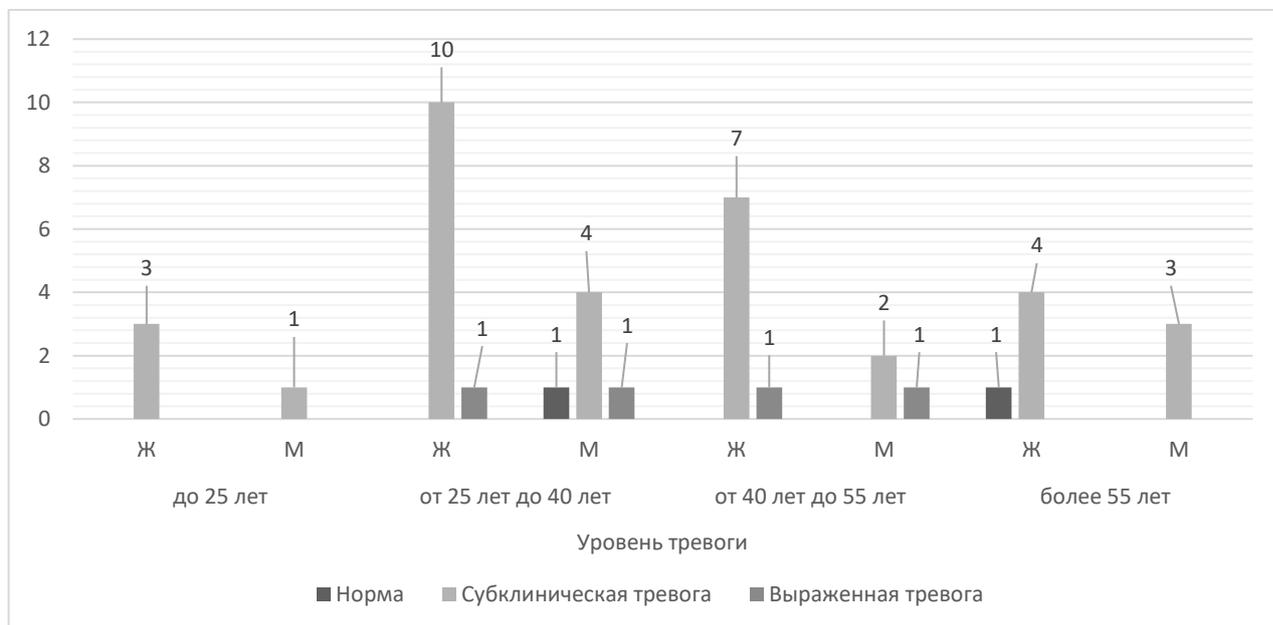


Рисунок 3.8 - Распространённость тревоги у пациентов с ГЭРБ и психоэмоциональными нарушениями по шкале HADS в разных возрастных группах (Разработан автором)

По данным HADS у пациентов с психоэмоциональными нарушениями с длительностью заболевания до 1 года выявлено 3 ( $8\% \pm 4$ ) женщины с субклиническим уровнем депрессии и тревоги. При длительности заболевания от 1 года до 5 лет у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины выявлена выраженная депрессия и субклиническая тревога. При длительности ГЭРБ от 5 до 10 лет выявлено 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов с субклинической депрессией, из них у 3 женщин и 2 мужчин. У 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов обнаружены признаки выраженной депрессии. Также 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, из которых было 3 женщины и 4 мужчины, имели признаки субклинической тревоги и 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчина страдал выраженной тревогой. При длительности заболевания ГЭРБ 10 лет и более выявлено 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациента у которых отсутствует депрессия. У 16 ( $40\% \pm 8$ ) пациентов, из которых было 9 женщин и 7 мужчин, определялись признаки субклинической депрессии.

Выраженная депрессия была установлена у 5 (13% ± 5) мужчин. У 1 (3% ± 3) мужчины не определялись признаки тревоги. Среди 23 (58% ± 8) пациентов, из которых было 12 женщин и 11 мужчин, имелись признаки субклинического уровня тревоги. У 3 (8% ± 4) пациентов, из которых 2 женщины и 1 мужчина, был обнаружен выраженный уровень тревоги (Рисунок 3.9 и Рисунок 3.10).

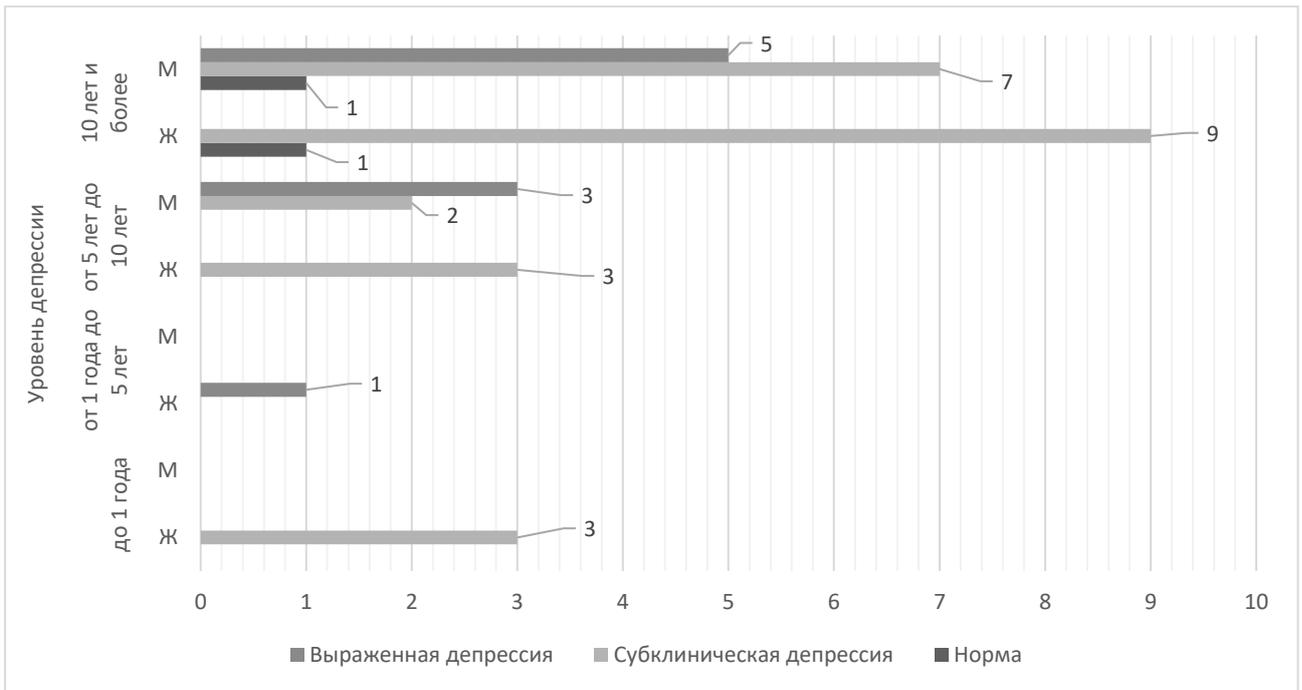


Рисунок 3.9 - Распространённость депрессии по шкале HADS в зависимости от длительности ГЭРБ у пациентов с психоэмоциональными нарушениями (Разработан автором)

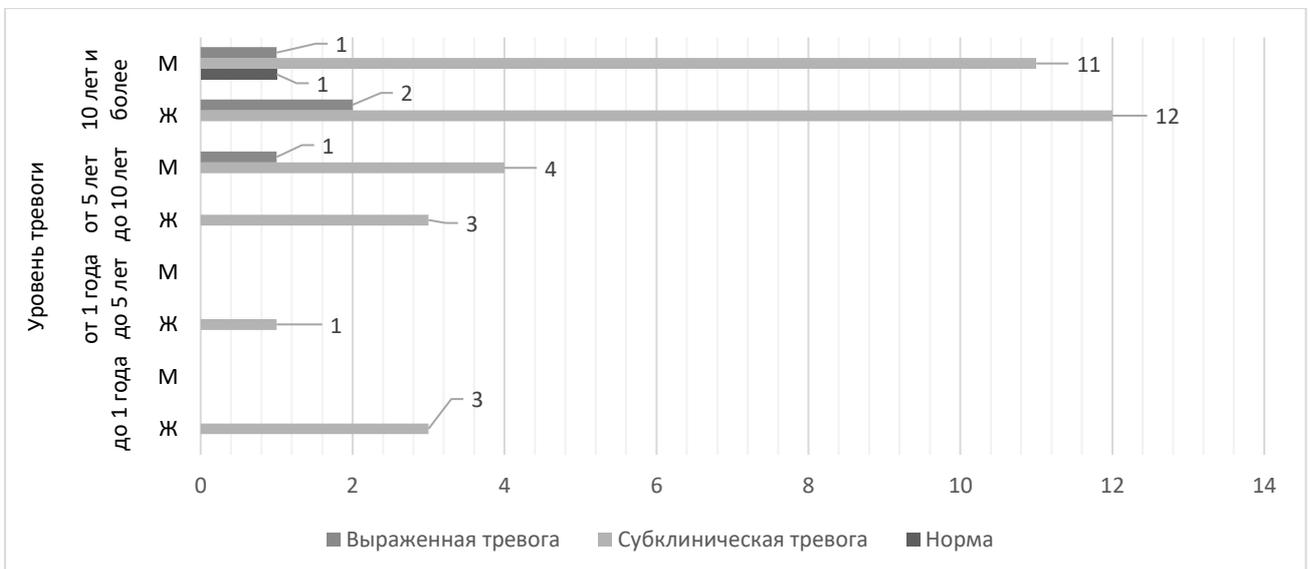


Рисунок 3.10 - Распространённость тревоги по шкале HADS в зависимости от длительности ГЭРБ у пациентов с психоэмоциональными нарушениями (Разработан автором)

По данным ВИК и оВ у всех 40 пациентов с психоэмоциональными нарушениями нами не выявлено признаков нарушений ВНС.

Среди пациентов данной категории с психоэмоциональными проявлениями страдающих ГЭРБ не выявлено нарушений когнитивной функции по DSM-5.

У всех пациентов с психоэмоциональными нарушениями по данным опросника SF-36 в начале исследования выявлено снижение уровня физического и психологического компонентов здоровья.

Показатели опросника GERD-Q у всех 40 пациентов с психоэмоциональными нарушениями в пределах значений, соответствующих ГЭРБ.

### **3.2.2. Нейрокогнитивные нарушения у пациентов с ГЭРБ**

Следует сказать, что у всех пациентов с нейрокогнитивными нарушениями имелись психоэмоциональные расстройства разной степени выраженности. Клинические проявления психоэмоциональных нарушений у пациентов, которые имели нейрокогнитивные расстройства, достоверно не отличались от группы пациентов с психоэмоциональными нарушениями без нейрокогнитивных нарушений.

На основании данных опроса в ГИ2 у 40/120 ( $33,3\% \pm 4,3$ ) пациентов, из них 24 ( $60\% \pm 4$ ) женщины и 16 ( $40\% \pm 8$ ) мужчин, были выявлены нейрокогнитивные нарушения различной степени тяжести. Пациенты были разделены в случайном порядке на ГИ<sup>2</sup>, которую составили 30 ( $75\% \pm 7$ ) человек, из них 18 женщин и 12 мужчин и ГК<sup>2</sup> – 10 ( $25\% \pm 7$ ) пациентов, среди которых 6 женщин и 4 мужчин.

У всех 40 пациентов наблюдался комплекс нарушений когнитивных функций в сочетании двух и более дисфункций на каждого пациента по DSM-5. У пациентов,

страдающих ГЭРБ с нейрокогнитивными нарушениями, среди изменений в категории «Комплексное внимание» у 24/40 (60% ± 8) человек, из которых 16 женщин и 8 мужчин, выявлена рассеянность внимания. Нарушение избирательности внимания беспокоило 15 (38% ± 8) пациентов, среди которых было 10 женщин и 5 мужчин. Нарушение раздельного внимания установлено у 7 (18% ± 6) пациентов, из них 4 женщины и 3 мужчин, а снижение темпа познавательной деятельности выявлено среди 10 (25% ± 7) пациентов, из них 2 женщины и 8 мужчин ( $p = 0,017$ ). При этом распространённость рассеянности внимания встречалась значимо чаще ( $p < 0,05$ ) чем другие дисфункции в этой категории.

В категории «Восприятие и психомоторная функция» среди 5/40 (13% ± 5) пациентов, у 2 женщин и 3 мужчин, было выявлено нарушение зрительного восприятия. У 7/40 (18% ± 6) пациентов установлено нарушение зрительно-конструктивных способностей, среди них было 3 женщин и 4 мужчин. Нарушение гностической функции выявлено среди 10/40 (25% ± 7) пациентов, из них по 5 женщин и мужчин. Нарушение праксиса определялось среди 9/40 (23% ± 7) пациентов, из них 5 женщин и 4 мужчин.

В категории «Обучаемость и память» статистически значимо реже встречалось нарушение памяти на отдаленную и очень отдаленную информацию ( $p < 0,05$ ) и определялось среди 3/40 (8% ± 4) пациентов, из них у 1 женщины и 2 мужчин. Нарушение памяти на текущую информацию встречалось среди 22/40 (55% ± 8) пациентов, из них 12 женщин и 10 мужчин. Нарушение памяти на недавнюю информацию распространялось у 17/40 (43% ± 8) пациентов, у 8 женщин и 9 мужчин.

Категория «Речь» включала в себя нарушение экспрессивной речи среди 4/40 (10% ± 5) пациентов, по 2 мужчин и женщин соответственно, а нарушение рецептивной речи встречалось у 1 (3% ± 3) пациента – женщины.

Изменение «Управляющих функций» в виде нарушения планирования встречалось среди 5/40 (13% ± 5) пациентов, из которых 3 женщины и 2 мужчин. Нарушение принятия решения отмечено у 2 (5% ± 3) пациентов, по 1 женщине и мужчине соответственно. Среди 4 (10% ± 5) пациентов, из них у 1 женщины и 3 мужчин, выявлены нарушения функции коррекции ошибок, а нарушения

интеллектуальной гибкости распространялось среди 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов, у 2 женщин и 4 мужчин.

В категории «Социальный интеллект» у 5/40 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 1 женщины и 4 мужчин, было установлено нарушение узнавания эмоций окружающих, а нарушение узнавания мотивов поведения окружающих имело место у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, среди которых была 1 женщина и 2 мужчин (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Основные клинические характеристики у пациентов с ГЭРБ по DSM-5 (Разработана автором)

Когнитивная функция (категория)	Вид дисфункции	Пациенты с когнитивной дисфункцией		
		Всего n = 40	Ж n = 24	М n = 16
Комплексное внимание	Рассеянность внимания	24/60 $\pm$ 8 (44 – 75) *	16/67 $\pm$ 10 (47 – 86)	8/50 $\pm$ 13 (25 – 75)
	Нарушение избирательности внимания	15/38 $\pm$ 8 (22 – 53)	10/42 $\pm$ 10 (21 – 61)	5/31 $\pm$ 12 (8 – 54)
	Нарушение раздельного внимания	7/18 $\pm$ 6 (5 – 29)	4/17 $\pm$ 8 (1 – 32)	3/19 $\pm$ 10 (0 – 38)
	Снижение темпа познавательной деятельности	8/20 $\pm$ 6 (7 – 32)	2/8 $\pm$ 6 (0 – 19)	6/38 $\pm$ 12 (13 – 61)
Восприятие и психомоторная функция	Нарушение зрительного восприятия	5/13 $\pm$ 5 (2 – 23)	2/8 $\pm$ 6 (0 – 19)	3/19 $\pm$ 10 (0 – 38)
	Нарушение зрительно-конструктивных способностей	7/18 $\pm$ 6 (5 – 29)	3/13 $\pm$ 7 (0 – 26)	4/25 $\pm$ 11 (3 – 46)
	Нарушение гностической функции	9/23 $\pm$ 7 (9 – 35)	4/17 $\pm$ 8 (1 – 32)	5/31 $\pm$ 12 (8 – 54)
	Нарушение праксиса	9/23 $\pm$ 7 (9 – 35)	5/21 $\pm$ 8 (4 – 37)	4/25 $\pm$ 11 (3 – 46)
Обучаемость и память	Нарушение памяти на текущую информацию	22/55 $\pm$ 8 (39 – 70)	12/50 $\pm$ 10 (30 – 70)	10/63 $\pm$ 12 (38 – 86)
	Нарушение памяти на недавнюю информацию	17/43 $\pm$ 8 (27 – 58)	8/33 $\pm$ 10 (14 – 52)	9/56 $\pm$ 12 (31 – 81)
	Нарушение памяти на отдаленную и очень отдаленную информацию	3/8 $\pm$ 4 (0 – 16) *	1/4 $\pm$ 4 (0 – 12)	2/13 $\pm$ 8 (0 – 29)
Речь	Нарушение экспрессивной речи	4/10 $\pm$ 5 (0 – 19)	2/8 $\pm$ 6 (0 – 19)	2/13 $\pm$ 8 (0 – 29)
	Нарушение рецептивной речи	1/3 $\pm$ 3 (0 – 7)	1/4 $\pm$ 4 (0 – 12)	0/6 $\pm$ 5

Когнитивная функция (категория)	Вид дисфункции	Пациенты с когнитивной дисфункцией	Когнитивная функция (категория)	Вид дисфункции
Управляющие функции	Нарушение планирования	5/13 ± 5 (2 – 23)	3/13 ± 7 (0 – 26)	2/13 ± 8 (0 – 29)
	Нарушение принятия решений	2/5 ± 3 (0 – 12)	1/4 ± 4 (0 – 12)	1/6 ± 6 (0 – 18)
	Нарушение функции коррекции ошибок	4/10 ± 5 (0 – 19)	1/4 ± 4 (0 – 12)	3/19 ± 10 (0 – 38)
	Нарушение интеллектуальной гибкости	6/15 ± 6 (3 – 26)	2/8 ± 6 (0 – 19)	4/25 ± 11 (3 – 46)
Социальный интеллект	Нарушение узнавания эмоций окружающих	5/13 ± 5 (2 – 23)	1/4 ± 4 (0 – 12)	4/25 ± 11 (3 – 46)
	Нарушение узнавания мотивов поведения окружающих	3/8 ± 4 (0 – 16)	1/4 ± 4 (0 – 12)	2/13 ± 8 (0 – 29)

Примечание:

\* - означает различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ) при сравнении частоты встречаемости в пределах категории.

В ГИ<sup>2</sup> вошли пациенты, которые имели изменения когнитивной функции по DSM-5. Так в категории «Комплексное внимание» рассеянность внимания присутствовала у 20/30 (67% ± 9) пациентов, нарушение избирательности внимания у 12 (40% ± 9) больных; нарушение отдельного внимания у 6 (20% ± 7) человек; снижение темпа познавательной деятельности у 9 (30% ± 8) пациентов. Из категории «Восприятие и психомоторная функция» нарушение зрительного восприятия у 4 (13% ± 6) больных, нарушение зрительно-конструктивных способностей у 5 (17% ± 7) человек, нарушение гностической функции у 9 (30% ± 8) пациентов, нарушение праксиса у 7 (23% ± 8) больных. В категории «Обучаемость и память» нарушение памяти на текущую информацию было у 18 (60% ± 9) пациентов, нарушение внимания на недавнюю информацию у 13 (43% ± 9) больных, нарушение памяти на отдаленную и очень отдаленную информацию у 3 (10% ± 6) человек. Из категории «Речь» нарушение экспрессивной речи было у 4 (13% ± 6) больных, а нарушение рецептивной речи было у 1 (3% ± 3) пациента. «Управляющие функции» в виде нарушения планирования было у 4 (13% ± 6) пациентов, нарушение принятия решений у 2 (7% ± 5) человек, нарушение функции коррекции ошибок у 4 (13% ± 6)

пациентов, нарушение интеллектуальной гибкости у 5 ( $17\% \pm 7$ ) больных. Из категории «Социальный интеллект» нарушение узнавания эмоций окружающих было среди 4 ( $13\% \pm 6$ ) пациентов, а нарушение узнавания мотивов поведения окружающих у 2 ( $7\% \pm 5$ ) больных.

В ГК<sup>2</sup> также вошли пациенты из этих категорий в следующем количестве: в категории «Комплексное внимание» было 4 пациентов с рассеянностью внимания, 3 больных с нарушением избирательного внимания, по 1 пациенту было с нарушением отдельного внимания и снижением темпа познавательной деятельности. В категории «Восприятие и психомоторная функция» по 1 больному имели нарушение зрительного восприятия и нарушения гностической функции, и по 2 человек имели нарушение зрительно-конструктивных конструкций и нарушение праксиса. В категории «Обучаемость и память» было по 4 пациента с нарушением памяти на текущую информацию и нарушением памяти на недавнюю информацию. Из категории «Управляющие функции» у 1 человека было нарушение планирования и нарушение интеллектуальной гибкости. Категория «Социальный интеллект» была нарушением узнавания эмоций окружающих у 1 пациента и нарушением узнавания мотивов поведения также у 1 больного. Пациентов в ГК<sup>2</sup> из категории «Речь» представлено не было. Распределение пациентов представлено в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Распределение пациентов группы исследования и группы контроля с нейрокогнитивными нарушениями в соответствии с когнитивной дисфункцией по DSM-5 (Разработана автором)

Когнитивная функция	Вид дисфункции	Количество пациентов с когнитивной дисфункцией	
		ГИ <sup>2</sup> n = 30	ГК <sup>2</sup> n = 10
Комплексное внимание	Рассеянность внимания	20/67 ± 9 (49 – 84)	4/40 ± 16
	Нарушение избирательности внимания	12/40 ± 9 (22 – 57)	3/30 ± 10
	Нарушение отдельного внимания	6/20 ± 7 (5 – 34)	1/10 ± 10
	Снижение темпа познавательной деятельности	9/30 ± 8 (13 – 46)	1/10 ± 10

Когнитивная функция	Вид дисфункции	Количество пациентов с когнитивной дисфункцией	
		ГИ <sup>2</sup> n = 30	ГК <sup>2</sup> n = 10
Восприятие и психомоторная функция	Нарушение зрительного восприятия	4/13 ± 6 (1 – 26)	1/10 ± 10
	Нарушение зрительно-конструктивных способностей	5/17 ± 7 (3 – 30)	2/20 ± 13
	Нарушение гностической функции	9/30 ± 8 (13 – 46)	0/8 ± 8
	Нарушение праксиса	7/23 ± 8 (8 – 39)	2/20 ± 13
Обучаемость и память	Нарушение памяти на текущую информацию	18/60 ± 9 (42 – 78)	4/40 ± 16
	Нарушение памяти на недавнюю информацию	13/43 ± 9 (25 – 61)	4/40 ± 16
	Нарушение памяти на отдаленную и очень отдаленную информацию	3/10 ± 6 (0 – 21)	0/8 ± 8
Управляющие функции	Нарушение планирования	4/13 ± 6 (1 – 26)	1/10 ± 10
	Нарушение принятия решений	2/7 ± 5 (0 – 16)	0/8 ± 8
	Нарушение функции коррекции ошибок	4/13 ± 6 (1 – 26)	0/8 ± 8
	Нарушение интеллектуальной гибкости	5/17 ± 7 (3 – 30)	1/10 ± 10
Социальный интеллект	Нарушение узнавания эмоций окружающих	4/13 ± 6 (1 – 26)	1/10 ± 10
	Нарушение узнавания мотивов поведения окружающих	2/7 ± 5 (0 – 16)	1/10 ± 10

Примечание:

В таблице и далее ГИ – группа исследования; ГК – группа контроля

При оценке когнитивных функций по MMSE недементные нарушения выявлены у 12/40 (30% ± 7) пациентов, среди которых было 9 женщин и 3 мужчин, у 17 (43% ± 8) пациентов имели место дементные нарушения легкой степени тяжести, из них у 9 женщин и 8 мужчин, 11 (29% ± 7) пациентов страдали деменцией умеренной степени тяжести, среди которых было 6 женщин и 5 мужчин (Таблица 3.5).

Таблица 3.5 – Показатели нарушений у пациентов с ГЭРБ по данным MMSE  
(Разработана автором)

Когнитивные расстройства	Количество пациентов с когнитивной дисфункцией		
	Всего n = 40	Ж n = 24	М n = 16
Недементные нарушения	12/30 ± 7 (15 – 44)	9/38 ± 10 (18 – 57)	3/19 ± 10 (0 – 38)
Деменция легкой степени тяжести	17/43 ± 8 (27 – 58)	9/38 ± 10 (18 – 57)	8/50 ± 13 (26 – 75)
Деменция умеренной степени тяжести	11/29 ± 7 (11 – 38)	6/25 ± 9 (4 – 37)	5/31 ± 12 (8 – 54)

Таблица 3.6 – Распределение пациентов с когнитивными нарушениями у пациентов с ГЭРБ в зависимости от возраста (Разработана автором)

Возрастные группы пациентов	Степень когнитивного дефицита	Количество пациентов с когнитивными нарушениями		
		Всего n = 40	Ж n = 24	М n = 16
до 25 лет	недементные расстройства	3/8 ± 4 (0 – 16)	2/8 ± 6 (0 – 19)	1/6 ± 6 (0 – 18)
от 25 до 40 лет	недементные расстройства	7/18 ± 6 (5 – 29)	5/21 ± 8 (4 – 37)	2/13 ± 8 (0 – 29)
	дементные расстройства легкой степени	10/25 ± 7 (11 – 38)	4/17 ± 8 (1 – 32)	6/38 ± 12 (13 – 61)
	дементные расстройства умеренной степени	1/3 ± 3 (0 – 7)	0/4 ± 4	1/6 ± 6 (0 – 18)
от 40 до 55 лет	недементные расстройства	1/3 ± 3 (0 – 7)	1/4 ± 4 (0 – 12)	0/6 ± 5
	дементные расстройства легкой степени	7/18 ± 6 (5 – 29)	5/21 ± 8 (4 – 37)	2/13 ± 8 (0 – 29)
	дементные расстройства умеренной степени	8/20 ± 6 (7 – 32)	5/21 ± 8 (4 – 37)	3/19 ± 10 (0 – 38)
55 лет и старше	недементные расстройства	1/3 ± 3 (0 – 7)	1/4 ± 4 (0 – 12)	0/6 ± 5
	дементные расстройства умеренной степени	2/7 ± 4 (0 – 7)	1/4 ± 4 (0 – 12)	1/6 ± 6 (0 – 18)

В результате исследования установлено, что в возрасте до 25 лет у 3/40 (8% ± 4) пациентов, из них 2 женщины и 1 мужчина, имелись недементные нарушения когнитивной функции. В возрасте от 25 лет до 40 лет нарушения когнитивной функции были выявлены у 18 (45% ± 8) пациентов: недементные расстройства были диагностированы у 7 (18% ± 6) пациентов, из них у 5 женщин и 2 мужчин;

дементные нарушения легкой степени присутствовали среди 10 ( $25\% \pm 7$ ) пациентов, из них были 4 женщины и 6 мужчин; дементные расстройства умеренной степени установлены у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины. Среди пациентов в возрасте от 40 до 55 лет были выявлены недементные расстройства у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины; легкие нарушения установлены у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, из них было 2 мужчин и 5 женщин; дементные расстройства умеренной степени выраженности выявлены у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, из них 3 мужчин и 5 женщин. В возрастном диапазоне 55 лет и старше у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины установлено наличие недементных нарушений; у 2 ( $7\% \pm 4$ ) пациентов, у 1 мужчины и женщины – нарушения умеренной степени выраженности (Таблица 3.6).

При длительности ГЭРБ до 1 года когнитивный дефицит по данным MMSE установлен у 2/40 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, среди которых была 1 женщина и 1 мужчина. В группе пациентов с длительностью ГЭРБ от 1 года до 5 лет нарушения были выявлены у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. При длительности патологии от 5 лет до 10 лет нарушения были у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, у 2 женщин и 2 мужчин. Значимо чаще нарушения когниции выявлялись при длительности ГЭРБ 10 лет и более ( $p < 0,01$ ), эта категория представлена среди 33 ( $83\% \pm 6$ ) пациентов, из которых значимо больше женщин ( $p = 0,041$ ) – 20 человек и 13 мужчин.

По данным MMSE в ГИ<sup>2</sup> вошли 8/30 ( $27\% \pm 8$ ) пациентов с недементными нарушениями, чаще женщины – 6 человек, реже мужчины – 2 больных ( $p = 0,018$ ); у 12 ( $40\% \pm 9$ ) пациентов, из них 7 женщин и 5 мужчин, выявлены дементные нарушения легкой степени тяжести; у 10 ( $34\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 5 женщин и 5 мужчин, выявлена деменция умеренной степени тяжести. В ГК<sup>1</sup> вошли 4 пациента, из них 3 женщины и 1 мужчина, с недементными нарушениями; 5 пациентов, среди которых 2 женщины и 3 мужчин, имели дементные нарушения легкой степени тяжести; у 1 женщины установлена деменция умеренной степени тяжести.

По данным MoCa-теста в ГИ<sup>2</sup> снижение когнитивной функции выявлено у 40 ( $33,3\% \pm 4,3$ ) пациентов, среди 16 ( $40\% \pm 8$ ) мужчин и чаще среди 24 ( $60\% \pm 8$ )

женщин ( $p = 0,036$ ), а тест рисования часов выявил дисфункцию у 36 ( $30,0\% \pm 4,2$ ) больных, среди 21 ( $58\% \pm 8$ ) женщины и 15 ( $42\% \pm 8$ ) мужчин.

Тест рисования часов выявил когнитивные нарушения среди 36 ( $90\% \pm 5$ ) больных, из них у 21 женщины и 15 мужчин. В ГИ<sup>2</sup> снижение когниции выявлялось у 26 ( $87\% \pm 6$ ) пациентов, из них 15 женщин и 11 мужчин. В ГК<sup>1</sup> у 10 пациентов, из них было 6 женщин и 4 мужчин.

По данным исследований в ГИ<sup>2</sup> не выявлена дисфункция ВНС по данным ВИК и оВ.

При исследовании психоэмоциональной сферы среди 40 пациентов с нейрокогнитивными нарушениями были выявлены психоэмоциональные нарушения различной степени выраженности. По данным оСХ у 28 ( $70\% \pm 7$ ) пациентов, среди них 17 женщин и 11 мужчин, чаще выявлялся низкий уровень ситуативной тревожности ( $p < 0,01$ ); умеренная ситуативная тревожность определялась у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, среди которых 4 женщины и 3 мужчин; высокая – выявлена у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них 3 женщины и 2 мужчины. Среди 28 ( $70\% \pm 7$ ) пациентов, из которых 16 женщин и 12 мужчин, чаще была распространена личностная тревожность низкого уровня ( $p < 0,01$ ); у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них 3 мужчин и 1 женщина, выявлена умеренная личностная тревожность; высокой личностной тревожностью из 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов чаще страдали женщины – 7 человек и 1 мужчина ( $p < 0,01$ ).

По данным ШБ среди 40 пациентов с нейрокогнитивными нарушениями у 19 ( $48\% \pm 8$ ) пациентов не было выявлено признаков депрессии; субдепрессия выявлена у 11 ( $28\% \pm 7$ ) пациентов, статистически чаще среди женщин, чем у мужчин ( $p < 0,05$ ); у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов имела место умеренная депрессия, среди них 3 женщины и 2 мужчин; выраженная депрессия выявлена у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, среди которых 3 женщины и 1 мужчина; признаки тяжелой депрессии диагностированы у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины.

Среди всех пациентов с нейрокогнитивными нарушениями по данным HADS у 24/40 ( $60\% \pm 8$ ) пациентов признаков тревоги не выявлено, среди которых 13 женщин и 11 мужчин, а у 26 ( $65\% \pm 8$ ) пациентов, среди которых по 13 женщин и мужчин, нет

признаков депрессии. Субклинический уровень тревоги выявлен у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, среди которых было 5 женщин и 3 мужчин, а субклинический уровень депрессии диагностирован у 10 ( $25\% \pm 7$ ) пациентов, из них чаще среди 8 женщин и реже у 2 мужчин ( $p = 0,001$ ). Тревога выраженной степени тяжести обнаружена у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, чаще среди 6 женщин, реже у 2 мужчин ( $p = 0,018$ ). Депрессия выраженной степени тяжести выявлена у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, у 3 женщин и 1 мужчины.

У всех 40 пациентов с нейрокогнитивными нарушениями по данным опросника SF-36 в начале исследования выявлено снижение уровня физического и психологического компонентов здоровья.

Показатели опросника GERD-Q у всех пациентов с когнитивными нарушениями в пределах значений, соответствующих ГЭРБ.

### **3.2.3. Клинико-неврологические характеристики пациентов с ГЭРБ с нарушением ВНС**

У всех пациентов ГИЗ с дисфункцией ВНС выявлены психоэмоциональные нарушения различной степени тяжести. Следует отметить, что выраженность психоэмоциональных нарушений с вегетативной дисфункцией достоверно выше, чем в группе пациентов только с психоэмоциональными нарушениями.

На основании данных объективного осмотра, заполнения опросников и шкал в ГИЗ у всех 40 ( $33,3\% \pm 4$ ) пациентов, из них 23 ( $58\% \pm 8$ ) женщины и 17 ( $42\% \pm 8$ ) мужчин, были выявлены нарушения ВНС различной степени выраженности.

Так у 40 (100,0%) пациентов с ГЭРБ на основании данных клинико-неврологического обследования выявлены следующие жалобы: нарушение сна/бодрствования – у 35 ( $88\% \pm 5$ ) пациентов; чувство тревоги, страха – у 27 ( $68\% \pm 7$ ) больных; диспептические расстройства среди 27 ( $68\% \pm 7$ ) человек; снижение или потеря аппетита – у 25 ( $63\% \pm 8$ ) пациентов; головные боли преимущественно

диффузного характера во второй половине дня – у 25 (63% ± 8) больных; головокружение – среди 34 (85% ± 6) человек; ощущение слабости, повышенной утомляемости – у 17 (43% ± 8) пациентов; чувство нехватки воздуха – у 15 (38% ± 8) пациентов; эмоциональная лабильность у 17 (43% ± 8) человек; нарушение сердечного ритма в виде тахикардии – у 8 (20% ± 6) больных; брадикардия – у 3 (8% ± 4) пациентов; артериальная гипертензия – у 11 (28% ± 7) человек; артериальная гипотензия – у 9 (23% ± 7) пациентов; симпато-адреналовые кризы у 4 (10% ± 5) пациентов; вагоинсулярные пароксизмы у 1 (3% ± 3) человека; смешанные пароксизмы у 1 (3% ± 3) больного; нарушение концентрации внимания – у 25 (63% ± 8) человек, снижение фона настроения – у 25 (63% ± 8) больных; ангедония – у 11 (28% ± 7) пациентов.

При исследовании кожных покровов у 29 (73% ± 7) пациентов ( $p < 0,01$ ) выявлена сухость, бледность кожных покровов и белый или розовый дермографизм, в то время как у 11 (27% ± 7) пациентов отмечались гиперемия, гипергидроз и красный возвышающий дермографизм (Рисунок 3.11). При проверке ортоклиностагического рефлекса у 8 (20% ± 6) пациентов с ГЭРБ в клиностагической фазе выявлено замедление пульса на 12-18 ударов в минуту, а у 24 (60% ± 8) пациентов в ортостагической фазе исследования отмечено возрастание пульса более чем на 12 ударов в минуту, из них у 15 (38% ± 8) – отмечено увеличение артериального давления свыше 20 мм рт. ст. Повышенная вегетативная реактивность с замедлением пульса более чем на 10 ударов в минуту при рефлексе Даньини-Ашнера установлена у 7 (18% ± 6) пациентов, а извращенная реактивность с учащением пульса определяется у 23 (58% ± 8) ( $p < 0,01$ ). После физической или умственной нагрузки у 7 (18% ± 6) пациентов отмечается снижение частоты сердечных сокращений по сравнению с исходными показателями и с данными контрольной группой, а у 26 (65% ± 8) пациентов ( $p < 0,01$ ) зафиксировано повышение систолического артериального давления – 140 и более мм рт. ст., а прирост пульса составил от 19 до 38 ударов в минуту, что указывало на значительный прирост пульса по сравнению с исходными значениями.

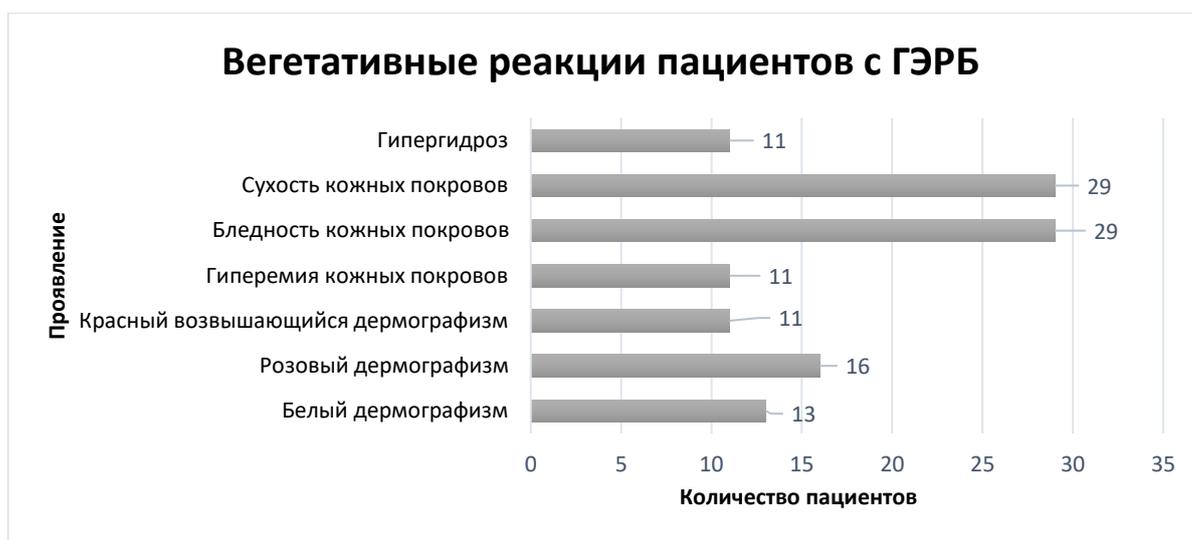


Рисунок 3.11 – Вегетативные реакции у пациентов с ГЭРБ (Разработан автором)

При исследовании ВИК среди всех пациентов определялись различные нарушения ВНС. Так статистически значимо чаще в ГИЗ выявлялась симпатикотония – у 27 (67% ± 8) пациентов ( $p < 0,01$ ), из них у 14 женщин и 13 мужчин. Выраженный уровень симпатикотонии был установлен у 2 (5% ± 3) женщин. У 8 (20% ± 6) пациентов, из них у 6 женщин и 2 мужчин, выявлена парасимпатикотония. Признаки выраженной парасимпатикотонии определялись у 3 (8% ± 4) больных, из них 1 женщина и 2 мужчин (Рисунок 3.12)

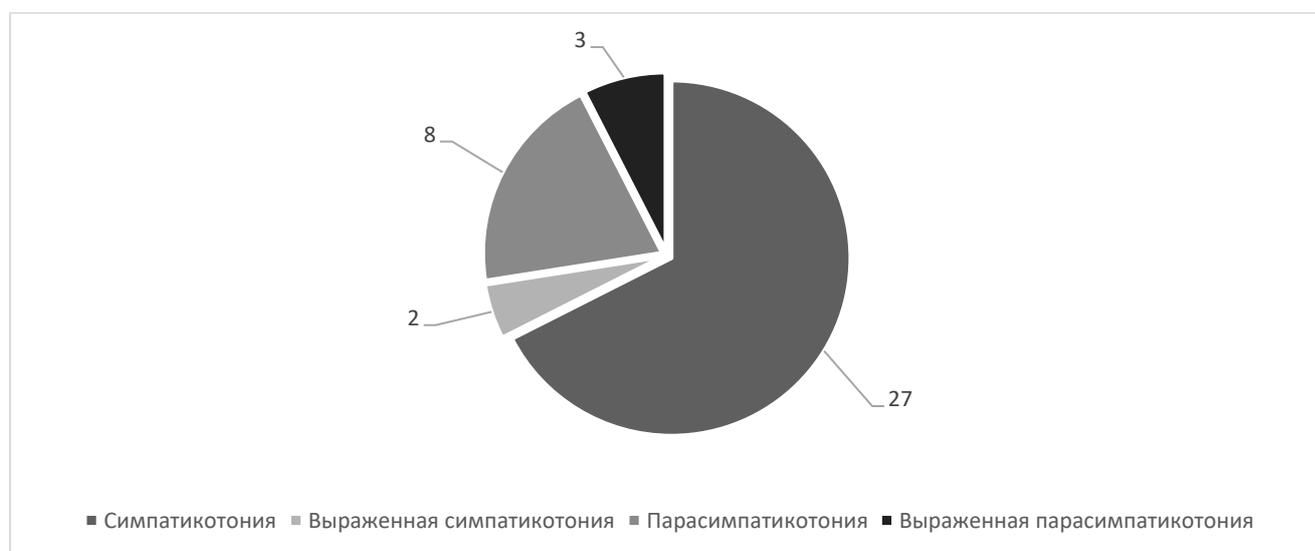


Рисунок 3.12 – Основные проявления вегетативной дисфункции у пациентов с ГЭРБ (Разработан автором)

У пациентов в возрасте до 25 лет симпатикотония выявлена у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, среди них у 2 женщин и 1 мужчины. Парасимпатикотония выявлена у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, у 1 женщины и 1 мужчины. В возрасте от 25 до 40 лет симпатикотония выявлена у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, из них 4 женщины и 5 мужчин. Выраженная парасимпатикотония выявлена у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента. В возрастном диапазоне от 40 лет до 55 лет выявлено 12 ( $30\% \pm 7$ ) пациентов с симпатикотонией, у 6 мужчин и у 6 женщин. Выраженная симпатикотония выявлена у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. У 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов установлена парасимпатикотония. Признаки выраженной парасимпатикотонии выявлены у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, у 1 мужчины и у 1 женщины. В возрасте 55 лет и более у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов выявлена симпатикотония, среди них было 2 женщины и 1 мужчина. Признаки выраженной симпатикотонии выявлены у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. Парасимпатикотония установлена у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины.

Нарушение ВНС у пациентов при длительности ГЭРБ до 1 года в виде симпатикотонии было выявлено у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. При длительности ГЭРБ от 1 года до 5 лет выявлен 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациент с явлениями симпатикотонии и 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациент с парасимпатикотонией. При длительности ГЭРБ от 5 лет до 10 лет у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 5 женщин и у 3 мужчин, вегетативная нервная система была в пределах симпатикотонии. У 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента выявлена парасимпатикотония, а признаки выраженной парасимпатикотонии встречались у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента. При длительности ГЭРБ 10 лет и более нами статистически значимо чаще были выявлены признаки симпатикотонии у 17 ( $43\% \pm 8$ ) пациентов ( $p = 0,002$ ), из них у 10 мужчин и у 7 женщин. Выраженная симпатикотония установлена у 2 ( $5\% \pm 3$ ) женщин. Признаки парасимпатикотонии обнаружены у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов, чаще встречалась у 5 женщин, реже у 1 мужчины ( $p = 0,035$ ). Выраженная парасимпатикотония диагностировалась у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 1 мужчины и 1 женщины.

После разделения пациентов ГИЗ на ГИ<sup>3</sup> и ГК<sup>3</sup> в произвольном порядке больные перераспределились в следующем порядке: в ГИ<sup>3</sup> вошли 30 пациентов, из

которых статистически значимо чаще у 21 (70% ± 8) пациента, из них 11 женщин и 10 мужчин, выявлялось превалирование симпатического отдела ВНС ( $p < 0,05$ ); у 1 (3% ± 3) женщины выявлялись признаки выраженной симпатикотонии; среди 6 (20% ± 7) пациентов, из них 4 женщины и 2 мужчин, превалировала парасимпатикотония; признаки выраженной парасимпатикотонии выявлялись у 2 (7% ± 5) пациентов, из них у 1 женщины и 1 мужчины. В ГК<sup>3</sup> у 6 пациентов, из них у 3 женщин и 3 мужчин, имелись признаки симпатикотонии; у 1 пациентки выявлена выраженная симпатикотония; 2 женщины имеют признаки превалирования парасимпатического отдела ВНС; у 1 мужчины признаки выраженной парасимпатикотонии.

По данным оВ у всех пациентов ГИЗ выявлен синдром вегетативной дистонии.

У пациентов с нарушением ВНС по данным шкалы Спилбергера-Ханина выявлена ситуативная и личностная тревожность разной степени выраженности. Так из 40 больных у 33 (83% ± 6) пациентов, из них значимо чаще среди женщин – у 21 пациента ( $p = 0,02$ ) и 12 мужчин, статистически значимо чаще выявлялся низкий уровень ситуативной тревожности ( $p < 0,01$ ), а у 7 (18% ± 6) пациентов, из них 2 женщины и 5 мужчин выявлен умеренный уровень ситуативной тревожности. У 32 (80% ± 6) пациентов, из них 15 женщин и 17 мужчин, статистически значимо чаще устанавливался низкий уровень личностной тревожности ( $p < 0,01$ ), у 7 (18% ± 6) женщин выявлен умеренный уровень личностной тревожности, и у 1 (3% ± 3) женщины выявлена выраженная личностная тревожность.

В соответствии с данными ШБ из 40 пациентов у 24 (60% ± 8) не было выявлено депрессивных нарушений, среди них 11 женщин и 13 мужчин. Признаки легкой депрессии выявлены у 10 (25% ± 7) пациентов, из них чаще среди 8 женщин, чем у 2 мужчин ( $p = 0,001$ ). Умеренная депрессия обнаружена у 4 (10% ± 5) пациентов, у 2 мужчин и 2 женщин, также у 2 (5% ± 3) женщин выявлена выраженная депрессия.

По данным HADS у 17 (43% ± 8) пациентов, из них 10 женщин и 7 мужчин нет признаков тревоги. Статистически значимо чаще у пациентов не выявлялись

признаки депрессии – у 26 (65% ± 8) пациентов, из них 10 женщин и 16 мужчин ( $p = 0,021$ ). У 21 (53% ± 8) пациента, из которых 11 женщин и 10 мужчин, выявлен субклинический уровень тревоги, а у 11 (28% ± 7) пациентов, из которых чаще страдали 10 женщин, значительно реже выявлялся субклинический уровень депрессии – у 1 мужчины ( $p < 0,01$ ). У 2 (5% ± 3) женщин выявлена тревога, и у 3 (8% ± 4) женщин – депрессия выраженной степени.

По данным теста рисования часов у пациентов с дисфункцией ВНС выявлены нарушения у 5 (13% ± 5) пациентов, среди которых 4 женщины и 1 мужчина. Статистически значимо чаще у 35 (87% ± 5) пациентов, из которых 19 женщин и 16 мужчин, не выявлено нарушения когнитивных функций.

Среди пациентов с ГЭРБ и дисфункцией ВНС по DSM-5 лишь у 1 (3% ± 3) мужчины имеется рассеянность внимания.

У всех 40 пациентов с нарушением функции ВНС по данным опросника SF-36 в начале исследования выявлено снижение уровня физического и психологического компонентов здоровья.

Показатели опросника GERD-Q у всех пациентов с дисфункцией ВНС в пределах значений, соответствующих ГЭРБ.

## ГЛАВА 4

### ЛЕЧЕНИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЭРБ

#### 4.1. Результаты лечения психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЭРБ

Нами была подобрана терапия психоэмоциональных нарушений у пациентов с ГЭРБ препаратом Мебикар (темгиколурил) в дозировке 300 мг 1 таб. кратностью приема 3 раза в день *per os* в течение 1 месяца.

На повторных обследованиях на 14 и 30 сутки исследования по данным оСХ были выявлены различные уровни ситуативной и личностной тревожности у пациентов ГИ1.

Признаки низкого уровня ситуативной тревожности в ГИ1 14 сутки выявлялись у 16 (40% ± 8) пациентов, из них у 11 женщин и у 5 мужчин, а к концу исследования на 30 сутки значительно чаще встречались у 27 (68% ± 7) пациентов ( $p < 0,05$ ), из которых статистически чаще у 16 женщин и у 11 мужчин ( $p = 0,024$ ;  $p = 0,034$ ). Низкий уровень личностной тревожности на 14 сутки исследования оставался без динамики, однако к концу исследования на 30 сутки приема терапии статистически значительно чаще выявлялся у 29 (73% ± 7) пациентов ( $p < 0,01$ ), из них значительно чаще у 17 женщин ( $p < 0,01$ ) и у 12 мужчин. Умеренный уровень ситуативной тревожности 14 сутки диагностирован у 24 (60% ± 8) пациентов, из которых было у 11 женщин и у 13 мужчин, на контрольном осмотре на 30 сутки приема терапии выявлялся значительно реже у 13 (33% ± 7) пациентов ( $p = 0,034$ ), из них у 7 мужчин и значительно реже среди 6 женщин ( $p = 0,031$ ). Личностная тревожность умеренного уровня 14 сутки диагностировалась у 27 (68% ± 7) пациентов, из них у 15 женщин и у 12 мужчин, а на контрольном исследовании значительно реже у 11 (28% ± 7) пациентов ( $p = 0,005$ ), из них значительно реже у 5 женщин ( $p = 0,044$ ) и у 6 мужчин. Пациентов с признаками выраженной ситуативной тревожности 14 и 30 сутки лечения выявлено не было. А личностная тревожность

выраженной степени сохранялась 14 сутки исследования у 2 ( $5\% \pm 3$ ) женщин, а при контрольном осмотре на 30 сутки приема терапии не диагностировалась (Рисунок 4.3).

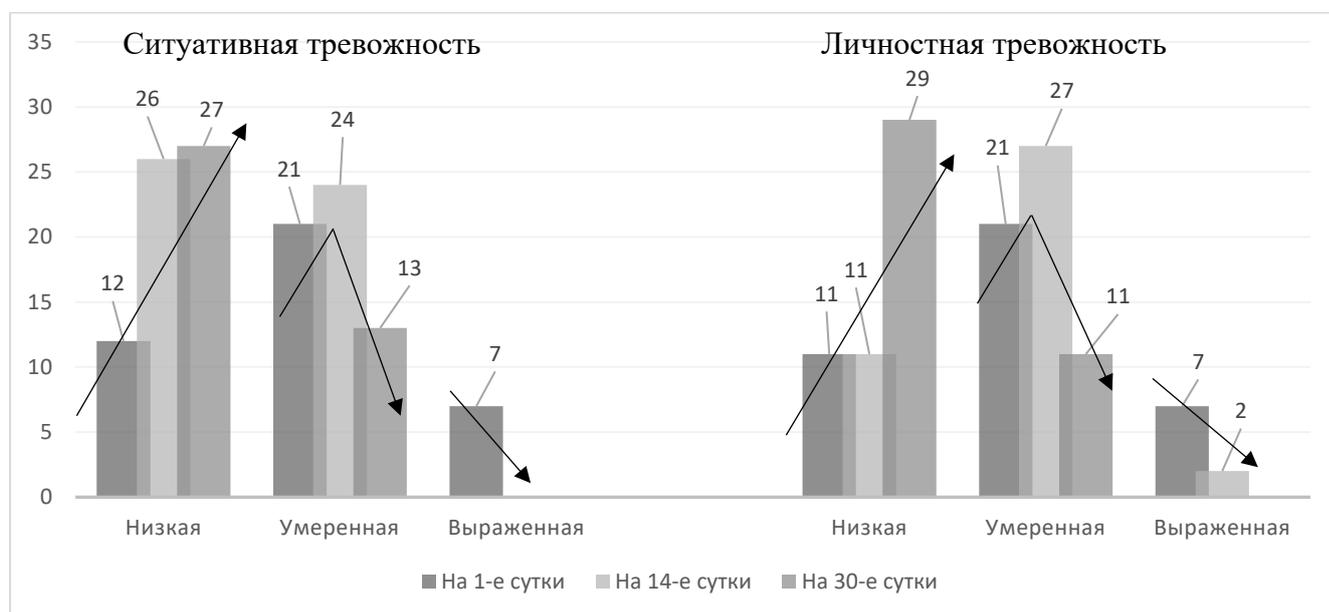


Рисунок 4.3 - Динамика ситуативной и личностной тревожности по оСХ в ГИ1 на фоне проводимой терапии (Разработан автором)

Распространённость ситуативной и личностной тревожности по оСХ в ГИ1 в возрастной группе до 25 лет на 14 и 30 сутки исследования выявила низкий уровень ситуативной тревожности у 3 ( $8\% \pm 4$ ) женщин и умеренный уровень ситуативной тревожности у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины. В этой возрастной группе низкий уровень личностной тревожности на 14 сутки диагностировался у 2 ( $5\% \pm 3$ ) женщин, а на 30 сутки исследования выявлялся у 3 ( $8\% \pm 4$ ) женщин.

При этом умеренный уровень личностной тревожности на 14 сутки сохранялся на прежнем уровне у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 1 мужчины, а на 30 сутки приема терапии выявлялся только у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины.

В возрастной категории от 25 лет до 40 лет признаки низкого уровня ситуативной тревожности на 14 сутки выявлялись у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 6 женщин и у 2 мужчин, а на 30 сутки приема терапии диагностировалось значительно чаще у 11 ( $28\% \pm 7$ ) пациентов ( $p = 0,044$ ), из них у 7 женщин и у 4 мужчин. Умеренный уровень ситуативной тревожности на 14 сутки выявлялся у 9 ( $23\% \pm 7$ )

пациентов, из них у 5 женщин и у 4 мужчин, а на 30 сутки исследования выявлен у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 2 мужчин. Низкий уровень личностной тревожности выявлен на 14 сутки у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 1 мужчины, на 30 сутки исследования статистически значимо чаще распространялся у 12 ( $30\% \pm 7$ ) пациентов, из них чаще у 8 женщин ( $p = 0,017$ ). Умеренный уровень личностной тревожности на 14 сутки диагностирован у 12 ( $30\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 7 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 2 мужчин. При осмотре на 14 сутки у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины выявлялись признаки выраженной личностной тревожности, которые на 30 сутки приема терапии не диагностировались.

В возрастной группе от 40 до 55 лет на 14 сутки терапии выявлялись признаки низкого уровня ситуативной тревожности у 2 ( $5\% \pm 3$ ) мужчин, а на 30 сутки исследования значимо чаще выявлялись у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов ( $p = 0,033$ ), из них у 2 женщин и у 5 мужчин. Умеренный уровень ситуативной тревожности на 14 сутки исследования выявлялся у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, из которых было 3 женщины и 6 мужчин, а на 30 сутки исследования диагностировался у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 3 мужчин. Признаки низкого уровня личностной тревожности были выявлены на 14 сутки исследования у 3 ( $8\% \pm 4$ ) мужчин, а на контрольном осмотре на 30 сутки приема терапии у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 6 мужчин. Умеренный уровень личностной тревожности на 14 сутки от начала терапии диагностировался у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, среди них у 3 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки выявлялся значительно реже у 2 ( $5\% \pm 3$ ) мужчин ( $p = 0,017$ ), и значимо реже у женщин ( $p = 0,006$ ).

В возрастной группе пациентов 55 лет старше и лет на 14 сутки от начала приема терапии низкий уровень ситуативной тревожности определялись у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины, а на 30 сутки диагностировался у 6 ( $16\% \pm 6$ ) пациентов, из которых было 4 женщины и 2 мужчин. Умеренный уровень ситуативной тревожности на 14 сутки был диагностирован у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 2 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии у 2

(5% ± 3) пациентов, из них у 1 женщины и 1 мужчины. Низкий уровень личностной тревожности на 14 сутки от начала лечения диагностирован у 2 (5% ± 3) мужчин, а на 30 сутки терапии сохранялся у 5 (13% ± 5) пациентов, значительно чаще у 3 женщин ( $p = 0,006$ ), и у 2 мужчин. Умеренный уровень личностной тревожности на 14 сутки исследования определялся у 5 (13% ± 5) пациентов, из них у 4 женщин и у 1 мужчины, а на 30 сутки терапии сохранялся у 3 (8% ± 4) пациентов, из которых было 2 женщины и 1 мужчина. Выраженная личностная тревожность на 14 сутки сохранялась у 1 (3% ± 3) женщины, однако на 30 сутки не диагностировалась.

Распространённости ситуативной и личностной тревожности по оСХ среди пациентов страдающих ГЭРБ с психоэмоциональными нарушениями в зависимости от длительности ГЭРБ в течении исследования изменилась. У пациентов с анамнезом ГЭРБ до 1 года на 14 и 30 сутки от начала приема терапии сохранялись низкий уровень ситуативной и личностной тревожности у 3 (8% ± 6) женщин. В группе пациентов с анамнезом ГЭРБ от 1 года до 5 лет на 14 и 30 сутки исследования диагностировались признаки низкого уровня ситуативной тревожности у 1 (3% ± 3) женщины. На 14 сутки исследования уровня личностной тревожности была диагностирована у 1 (3% ± 3) женщины с признаками умеренного уровня нарушения, а на 30 сутки от начала приема лечения выявлялся низкий уровень тревоги у 1 (3% ± 3) женщины.

В группе пациентов с длительностью ГЭРБ от 5 лет до 10 лет на 14 сутки исследования был выявлен низкий уровень ситуативной тревожности у 5 (13% ± 5) пациентов, из них было 3 женщины и 2 мужчин, а к 30 суткам исследования количество пациентов значительно выросло до 7 (18% ± 6) пациентов ( $p = 0,033$ ), из них было 3 женщин и 4 мужчин. Признаки умеренного уровня ситуативной тревожности сохранялись у 3 (8% ± 4) мужчин, а на 30 сутки исследования выявлены у 1 (3% ± 3) мужчины. Низкий уровень личностной тревожности на 14 сутки от начала лечения сохранялся у 3 (8% ± 4) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины, а на 30 сутки исследования количество пациентов статистически возросло до 7 (18% ± 6) пациентов ( $p = 0,033$ ), из них было 3 женщин и 4 мужчин. Умеренная личностная тревожность сохранялась на 14 сутки исследования у 5

(13% ± 5) пациентов, из них у 1 женщины и 4 мужчин, а на 30 сутки приема лечения нарушения сохранялись значимо меньше у 1 (3% ± 3) пациента – мужчины ( $p = 0,016$ ).

У пациентов с длительностью анамнеза ГЭРБ 10 лет и более признаки низкого уровня ситуативной тревоги на 14 сутки от начала терапии выявлены у 7 (18% ± 6) пациентов, из них у 4 женщин и у 3 мужчин, а на 30 сутки исследования количество пациентов статистически значимо возросло до 16 (40% ± 8) пациентов ( $p = 0,004$ ), из них чаще встречались у 9 женщин ( $p = 0,026$ ) и у 7 мужчин. Умеренная ситуативная тревожность присутствовала на 14 сутки у 21 (53% ± 8) пациента, из них у 11 женщин и у 10 мужчин, но на 30 сутки от начала лечения снизилась до 12 (30% ± 7) пациентов, из них было 6 мужчин и 6 женщин. Низкий уровень личностной тревожности сохранялся на 14 сутки терапии у 5 (13% ± 5) пациентов – мужчин, но к концу исследования на 30 сутки значимо возросло количество до 18 (45% ± 8) пациентов, из них значимо чаще чем на 1 сутки исследования встречались женщины – 10 пациентов ( $p < 0,01$ ). Умеренная личностная тревожность на 14 сутки возросла до 21 (53% ± 8) пациента, из них диагностировалась у 13 женщин и у 8 мужчин, а на 30 сутки от начала лечения выявлялась у 10 (25% ± 7) пациентов, среди которых у 5 женщин и у 5 мужчин. Признаки выраженной личностной тревоги на 14 сутки диагностированы у 2 (5% ± 3) пациентов, но к 30 суткам от начала исследования значимо снизились и не выявлялись среди пациентов ( $p < 0,05$ ).

На 14 сутки в ГИ<sup>1</sup> оСХ признаки низкого уровня ситуативной тревожности диагностировались у 15 (50% ± 9) пациентов, из них у 10 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки исследования значимо чаще у 25 (83% ± 7) пациентов ( $p < 0,05$ ), у 14 женщин и значимо больше у 11 мужчин ( $p = 0,016$ ). Умеренная ситуативная тревожность на 14 сутки диагностирована у 15 (50% ± 9) пациентов, из них у 7 женщин и у 8 мужчин, а на 30 сутки исследования сохранялась статистически реже у 5 (17% ± 7) пациентов, из них у 2 мужчин и значимо меньше у 3 женщин ( $p = 0,044$ ). Признаков высокого уровня ситуативной тревожности на 14 и 30 сутки не диагностировалось. Признаки личностной тревожности низкого уровня на 14 сутки

от начала лечения установлено у 11 (37% ± 9) пациентов, у 5 женщин и у 6 мужчин, а на 30 сутки исследования диагностировано значимо чаще у 26 (87% ± 6) пациентов, из них у 11 мужчин и значимо чаще чем на 1 сутки исследования у 15 женщин ( $p < 0,01$ ). Признаки умеренного уровня личностной тревожности на 14 сутки терапии были диагностированы у 17 (57% ± 9) пациентов, из них у 10 женщин и у 7 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии значимо реже только у 4 (13% ± 6) пациентов ( $p < 0,01$ ), среди них значимо реже у 2 женщин и у 2 мужчин ( $p = 0,006$ ;  $p = 0,03$ ). Выраженная ситуативная тревожность на 14 сутки терапии была диагностирована у 2 (7% ± 5) пациентов – женщин, а на 30 сутки терапии не определялась. При обработке данных, диагностированных на 1 сутки терапии и на 30 сутки от начала приема лечения оСХ по критерию Вилкоксона выявлено значимое снижение уровня ситуативной и личностной тревожности ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ). Проведенный корреляционный анализ установил умеренную прямую зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,035$ ), заметную положительную зависимость между ситуативной и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,002$ ).

В ГК<sup>1</sup> ситуативная тревожность низкого уровня на 14 сутки исследования выявлялась у 1 женщины, а в последующем на 30 сутки терапии у 2 женщин. Признаки умеренного уровня ситуативной тревожности выявлялась у 9 пациентов, из них у 4 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки после начала приема терапии у 8 пациентов, из них у 3 женщин и у 5 мужчин. Признаки низкого уровня личностной тревожности на 14 сутки не диагностировались, но на 30 сутки исследования встречались у 3 пациентов, из них было 2 женщины и 1 мужчина. Умеренный уровень личностной тревожности на 14 сутки от начала терапии у всех пациентов, из них у 5 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки терапии у 7 пациентов, из них у 3 женщин и у 4 мужчин. Критерий Вилкоксона показал снижение показателя личностной и ситуативной тревожности оСХ в конце исследования ( $p = 0,005$ ;  $p = 0,005$ ).

На динамических осмотрах пациентов по данным ШБ у всех 40 пациентов выявлялись нарушения различной степени выраженности. Легкая степень

депрессии на 14 сутки от начала терапии выявлялась у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, из них было 3 женщины и 4 мужчин, а на 30 сутки исследования значимо чаще выявлялась у 14 ( $35\% \pm 8$ ) пациентов, среди них было 6 женщин и значимо чаще 8 мужчин ( $p = 0,047$ ). Умеренная степень депрессии на 14 сутки у 16 ( $40\% \pm 8$ ) пациентов, среди них было 7 женщин и 9 мужчин, а на 30 сутки исследования у 13 ( $33\% \pm 7$ ) пациентов, из них статистически значимо чаще у 10 женщин ( $p = 0,035$ ) и у 3 мужчин. Выраженная депрессия на 14 сутки исследования у 17 ( $43\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 12 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии диагностировалось у 13 ( $33\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 10 женщин и у 3 мужчин. К 30 суткам приема терапии депрессия не диагностировалась у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 5 мужчин.

По ШБ в возрастной группе до 25 лет на 14 сутки от начала лечения на 14 сутки легкая степень депрессии была установлена у 2 ( $5\% \pm 3$ ) женщин, и сохранялось до конца исследования на 30 сутки от приема терапии. Умеренная степень депрессии была выявлена на 14 сутки у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, у 1 женщины и 1 мужчины, а на 30 сутки исследования сохранялась только у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. Также на 30 сутки от начала приема терапии выявлена 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщина, у которой нет признаков депрессии.

В возрастной группе от 25 лет до 40 лет на 14 сутки исследования выявлены признаки легкой депрессии у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины, а на 30 сутки от начала терапии у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них была 1 женщина и 3 мужчин. Умеренная степень депрессии на 14 сутки диагностировалась у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 3 мужчин, а на 30 день исследования изменения обнаружены у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, из них значимо чаще у 6 женщин ( $p = 0,015$ ) и 1 мужчины. Выраженная депрессия на 14 сутки установлена у 11 ( $28\% \pm 7$ ) пациентов, из них было 8 женщин и 3 мужчин, а на 30 сутки диагностированы у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 1 мужчины.

В возрастной группе от 40 до 55 лет была выявлена легкая депрессия на 14 сутки терапии у 4 ( $10\% \pm 5$ ) мужчин, а на 30 сутки выявлялась у 3 ( $8\% \pm 4$ ) мужчин. Умеренная степень депрессии на 14 сутки терапии была диагностирована у 2 ( $5\% \pm 3$ ) мужчин, а на 30 сутки выявлялась у 3 ( $8\% \pm 4$ ) женщин. Выраженная степень

депрессии на 14 сутки обнаруживалась у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 2 мужчин, а на 30 сутки значимо реже у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента ( $p = 0,035$ ) – мужчины. На 30 сутки терапии выявлено 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациента, по 1 женщине и 1 мужчине, у которых нет признаков депрессии.

В возрасте 55 лет и более на 14 сутки от начала терапии признаков легкой депрессии не обнаружено, однако на 30 сутки терапии диагностированы у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 2 мужчин с признаками легкой депрессии. Депрессия умеренной степени тяжести на 14 сутки выявлялась у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 3 мужчин, а на 30 сутки изменения сохранялись у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, у 1 женщины и у 1 мужчины. На 14 сутки исследования выраженная степень депрессии выявлена у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины, а на 30 сутки от начала терапии среди пациентов не выявлена. На 30 сутки приема терапии у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины не было диагностировано признаков депрессии.

На 14 сутки исследования по ШБ у пациентов с длительностью ГЭРБ до 1 года легкая депрессия была выявлена у 3 ( $8\% \pm 4$ ) женщин, а на 30 сутки исследования только у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. На 30 сутки исследования у 2 ( $5\% \pm 3$ ) женщин не было выявлено признаков депрессии. При длительности ГЭРБ от 1 года до 5 лет на 14 сутки исследования умеренная степень депрессии диагностировалась у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины, а на 30 сутки выявлена только 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациентка с легкой степенью депрессии. При длительности ГЭРБ от 5 лет до 10 лет на 14 сутки было выявлено у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 3 мужчин с депрессией умеренной степени тяжести, а на 30 сутки терапии жалобы сохранялись у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 2 мужчин. На 14 сутки от начала приема терапии выраженная степень депрессии встречалась у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 2 мужчин, а у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины не выявлено признаков депрессии. При длительности ГЭРБ 10 лет и более легкая степень депрессии была выявлена у 4 ( $10\% \pm 5$ ) мужчин, а на 30 сутки у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, у 3 женщин и у 6 мужчин. Признаки умеренной депрессии на 14 сутки исследования у 10 ( $25\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 6 мужчин, а на 30 сутки от начала приема терапии выявлялись у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, среди них значимо чаще чем на 1

сутки исследования среди 8 женщин и значительно реже, чем первично у 1 мужчины ( $p = 0,017$ ;  $p = 0,035$ ). Выраженная степень депрессии на 14 суток от начала лечения выявлялась у 14 ( $35\% \pm 8$ ) пациентов, из них чаще у 11 женщин чем у 3 мужчин ( $p = 0,006$ ), а на 30 суток статистически значительно реже, чем на 14 суток исследования, среди 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов ( $p = 0,007$ ), из них значительно реже от первоначального у 3 женщин ( $p = 0,014$ ) и 2 мужчин. На 30 суток выявлено 5 ( $13\% \pm 5$ ;  $p = 0,035$ ) пациентов, из них 1 женщина и 4 мужчин.

В ГИ<sup>1</sup> признаки депрессии легкой степени на 14 суток исследования диагностированы у 6 ( $20\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 3 женщин и 3 мужчин, а на 30 суток депрессия выявлялась у 11 ( $37\% \pm 9$ ) пациентов, из них у 5 женщин и у 6 мужчин. Умеренная степень депрессии на 14 суток от начала терапии выявлялась у 13 ( $43\% \pm 9$ ) пациентов, из них у 6 женщин и у 7 мужчин, а на 30 суток терапии у 10 ( $33\% \pm 9$ ) пациентов, из них значительно чаще среди 8 женщин ( $p = 0,044$ ) и 2 мужчин. Выраженная степень депрессии на 14 суток исследования диагностировалась у 11 ( $37\% \pm 9$ ) пациентов, из них у 6 женщин и у 7 мужчин, на 30 суток выявлялась значительно реже у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины. На 30 суток исследования выявлялось у 8 ( $27\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 5 мужчин. Критерий Вилкоксона показал на значительно снижение уровня депрессии на 30 суток ( $p < 0,0001$ ). Был проведен корреляционный анализ и выявлена заметная положительная зависимость между уровнями депрессии по ШБ и тревоги по HADS ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,003$ ).

В ГК<sup>1</sup> на 14 суток исследования депрессия легкой степени тяжести выявлялась у 1 мужчины, а на 30 суток было у 3 пациентов, из них у 1 женщины и 2 мужчин. Признаки умеренной степени тяжести депрессии на 14 суток определялись у 3 пациентов, из них у 1 женщины и у 2 мужчин, а на 30 суток от начала терапии у 3 пациентов, среди них у 2 женщины и у 1 мужчины. Выраженная степень депрессии на 14 суток установлена у 6 пациентов, из них 4 женщины и 2 мужчин, а на 30 суток исследования у 4 пациентов, из них у 2 женщин и у 3 мужчин. Критерий Вилкоксона на 30 суток исследования показал на снижение уровня депрессии по отношению к первичным данным ШБ ( $p = 0,008$ ).

По шкале HADS на 14 сутки терапии не было выявлено признаков депрессии у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов – мужчин, а на 30 сутки статистически значимо больше у 22 ( $55\% \pm 8$ ) пациентов ( $p < 0,05$ ), среди них значимо больше было 12 женщин и 10 мужчин ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). Субклинический уровень депрессии выявлялся на 14 сутки у 38 ( $95\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 22 женщин и у 16 мужчин, а на 30 сутки значимо реже у 18 ( $45\% \pm 8$ ) пациентов, статистически значимо реже у 10 женщин и у 8 мужчин ( $p = 0,017$ ;  $p = 0,04$ ). Выраженного уровня депрессии на 14 и 30 сутки не диагностировано, что было значимо меньше ( $p < 0,05$ ). Признаки тревоги отсутствовали у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины, а на 30 сутки исследования значительно чаще встречается у 21 ( $53\% \pm 8$ ) пациента ( $p < 0,05$ ), из них значимо чаще у 11 женщин и у 10 мужчин ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). Субклинический уровень тревоги на 14 сутки исследования диагностирован у 36 ( $90\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 19 женщин и у 17 мужчин, а на 30 сутки терапии выявлен у 18 ( $45\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 10 женщин и статистически значимо реже у 8 мужчин ( $p = 0,003$ ). Выраженная депрессия на 14 и 30 сутки выявлялась у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины, что было статистически значимо меньше ( $p = 0,016$ ).

По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии в возрасте до 25 лет на 14 сутки от начала приема терапии диагностирован субклинический уровень депрессии у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, у 3 женщин и у 1 мужчины, а на 30 сутки у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины. На 14 сутки субклинический уровень тревоги установлен у 3 ( $8\% \pm 3$ ) пациентов – женщин, а на 30 сутки исследования у 3 ( $8\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины. На 30 день от начала терапии признаки депрессии и тревоги не были диагностированы у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины.

В возрастной категории пациентов от 25 лет до 40 лет на 14 сутки от начала терапии нет признаков депрессии у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациентов – мужчины, а на 30 сутки исследования статистически чаще у 10 ( $25\% \pm 7$ ) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них чаще встречались у 7 женщин ( $p < 0,05$ ) и у 3 мужчин. Субклинический уровень депрессии на 14 сутки был выявлен у 16 ( $40\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 11 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки значимо реже у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов ( $p = 0,012$ ), из

них значимо реже у 4 женщин ( $p = 0,02$ ) и у 3 мужчин. Субклинически выраженная тревога на 14 сутки исследования выявлена у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины, а на 30 сутки терапии снизилась до 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов ( $p = 0,036$ ), из них была у 5 женщин и у 2 мужчин. Клинически выраженная тревога на 14 и 30 сутки от начала приема терапии выявлялась у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины. На 30 сутки исследования значимо чаще выявлялись у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, у которых нет признаков тревоги ( $p < 0,05$ ), из них чаще у 5 женщин ( $p < 0,05$ ) и у 4 мужчин.

В возрастной группе пациентов от 40 лет до 50 лет на 14 сутки не выявлено признаков депрессии у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчина, а на 30 сутки значимо чаще у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов ( $p = 0,033$ ), из них у 2 женщин и у 5 мужчин ( $p = 0,035$ ). Признаки субклинической депрессии встречались у 10 ( $25\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 7 мужчин, а на 30 сутки исследования только у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 4 мужчин. Признаков депрессии не выявлено на 14 сутки от начала терапии у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины, а на 30 сутки исследования значимо чаще у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них у 3 женщин и у 4 мужчин. Признаки субклинического уровня тревоги на 14 сутки диагностированы у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, среди них у 2 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки исследования только у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов – мужчин, значимо реже среди женщин ( $p < 0,05$ ).

В возрастной группе 55 лет и более на 14 сутки от начала терапии выявлен субклинический уровень депрессии выявлен у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 5 женщин и у 3 мужчин, а на 30 сутки исследования у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 1 мужчины. На 30 сутки исследования диагностировано 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них 1 женщина и 3 мужчин без признаков депрессии. Субклиническая тревога на 14 сутки выявлена у 25 ( $63\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 13 женщин и у 12 мужчин, а на 30 сутки только у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 1 мужчины. На 30 сутки терапии не выявлено признаков тревоги у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, было 2 мужчин и 2 женщины.

При давности развития ГЭРБ до 1 года по данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии у пациентов с нервно-психическими нарушениями на 14 сутки

от начала терапии выявлен субклинический уровень тревоги и депрессии у 3 (8% ± 4) женщин, а на 30 сутки терапии сохранялся у 1 (3% ± 3) женщины. На 30 день исследования выявлено 2 (5% ± 3) пациента – женщины, у которых не диагностировано признаков тревоги и депрессии.

При длительности заболевания от 1 года до 5 лет на 14 и 30 сутки исследования субклинический уровень депрессии и тревоги сохранялся у 1 (3% ± 3) женщины.

При длительности проявления ГЭРБ от 5 до 10 лет на 14 сутки исследования диагностирован субклинический уровень депрессии у 8 (20% ± 6) пациентов, из них у 3 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки исследования сохранялся у 4 (10% ± 5) пациентов, из них у 1 женщины и 3 мужчин. Субклинически выраженная тревога на 14 сутки от начала терапии выявлялась у 7 (18% ± 6) пациентов, из них у 2 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки сохранялась у 3 (8% ± 4) пациентов, из них у 1 женщины и у 2 мужчин. На 30 сутки исследования у 4 (10% ± 5) пациентов, из них у 2 мужчин и у 2 женщин нет признаков депрессии, однако чаще у 5 (13% ± 5) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них у 2 женщин и у 3 мужчин не диагностировано признаков тревоги.

При длительности заболевания ГЭРБ 10 лет и более на 14 сутки не диагностировано признаков депрессии у 2 (5% ± 3) пациентов – мужчин, а на 30 сутки исследования их количество статистически значимо возросло до 16 (40% ± 8) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них значимо чаще встречались у 8 мужчин и у 8 женщин ( $p = 0,002$ ;  $p = 0,002$ ). Субклиническая депрессия на 14 сутки от начала лечения выявлена у 26 (65% ± 8) пациентов, из них у 15 женщин и у 11 мужчин, а на 30 сутки у 12 (30% ± 7) пациентов, из них у 7 женщин и у 5 мужчин. На 14 сутки не выявлено признаков тревоги у 3 (8% ± 4) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины, а на 30 день исследования значимо чаще у 14 (35% ± 8) пациентов ( $p < 0,05$ ), среди них у 7 женщин и значительно больше у 7 мужчин ( $p = 0,006$ ). Субклинический уровень тревоги на 14 сутки исследования выявлен у 25 (63% ± 8) пациентов, из них у 13 женщин и у 12 мужчин, а на 30 сутки исследования

сохранялся значимо реже у 13 ( $33\% \pm 7$ ) пациентов ( $p = 0,012$ ), из них у 7 женщин и у 6 мужчин. Выраженная тревога сохранялась на 30 сутки у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины.

Критерий Вилкоксона в  $GI^1$  показал, что произошло значительное снижение уровней тревоги и депрессии на 30 сутки исследования при сравнении с данными исследований, полученных на 1 сутки терапии ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ), в то время как в  $GK^1$  снизился только показатель тревоги ( $p = 0,008$ ). Проведенный корреляционный анализ установил, что существует высокая прямая зависимость в  $GI^1$  между тревогой и депрессией HADS ( $r = 0,88$ ;  $p < 0,0001$ ).

По данным ВИК и оВу у всех 40 пациентов с психоэмоциональными нарушениями нет признаков дисфункции ВНС.

Среди пациентов данной категории с психоэмоциональными нарушениями страдающих ГЭРБ не диагностировано нарушений когнитивной функции по DSM-5.

По данным MMSE на 14 сутки не диагностированы нарушения когнитивной функции у 28 ( $70\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 18 женщин и у 10 мужчин, а на 30 сутки у 35 ( $88\% \pm 5$ ) пациентов, среди них у 18 женщин и у 17 мужчин. Недементные нарушения на 14 сутки выявлялись у 12 ( $30\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 8 мужчин, а на 30 сутки исследования значимо реже у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 1 мужчины.

По данным MoCa-тест у всех 40 пациентов этой группы исследования нет нарушений когнитивной функции. По данным теста рисования часов на 14 сутки дисфункция не выявлена у 36 ( $90\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 20 женщин и у 16 мужчин, а на 30 сутки исследования у 39 ( $97\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 22 женщины и у 17 мужчин.

У всех пациентов с психоэмоциональными нарушениями по данным опросника SF-36 в начале исследования выявлено повышение уровня физического и психологического компонентов здоровья.

Показатели опросника GERD-Q у всех 40 пациентов с психоневрологическими нарушениями в пределах значений, соответствующих ГЭРБ.

#### 4.2. Результаты обследованных больных ГЭРБ с нейрокогнитивными нарушениями в динамике

Пациентам с нейрокогнитивными нарушениями и психоэмоциональными нарушениями в комплексной терапии ГЭРБ нами назначен прием препарата аминафенилмасляная кислоты гидрохлорид в дозе 250 мг 1 таб. 2 раза в день per os в течение 1 месяца.

Оценку когнитивных нарушений оценивали на 14 и 30 сутки от начала терапии. Распределение когнитивной дисфункции по DSM-5 у пациентов, страдающих ГЭРБ с нейрокогнитивными нарушениями, было представлено следующим образом: среди изменений в категории «Комплексное внимание» на 14 сутки рассеянность внимания выявлялась среди 16/40 (40% ± 8) пациентов, среди них значимо меньше ( $p = 0,004$ ) женщин – 12 пациентов и 4 мужчин, а на 30 сутки нарушение сохранялось среди 11 (28% ± 7) пациентов, что было статистически значимо меньше чем при оценке статуса на 1 сутки ( $p = 0,01$ ), из них 6 женщин и 5 мужчин. Распространённость нарушения избирательности внимания значимо снизилось на 14 сутки исследования ( $p = 0,04$ ) и выявлялось у 8 (20% ± 6) пациентов, а в последующем сохранялась статистически значимо реже только у 4 (10% ± 5) человек ( $p < 0,01$ ), среди которых на 30 суток от начала терапии значимо реже ( $p < 0,01$ ) встречались женщины – 1 пациент и 3 мужчин. Нарушение отдельного внимания на 14 суток было выявлено у 6 (15% ± 6) пациентов из них было 3 мужчин и 3 женщины, и значимо реже сохранялось на 30 суток исследования у 2 (5% ± 3) пациентов ( $p = 0,036$ ), из них у 1 женщины и 1 мужчины. Снижение темпа познавательной деятельности диагностировалось на 14 суток статистически реже у 3 (8% ± 4) пациентов ( $p = 0,014$ ) – мужчин ( $p = 0,022$ ;  $p = 0,047$ ), на 30 суток значимо реже лишь у 1 (3% ± 3) мужчины ( $p = 0,002$ ). При этом распространённость рассеянности внимания сохраняло различие статистически значимое ( $p < 0,02$ ) по отношению к распространённости нарушения отдельного внимания и снижения темпа познавательной деятельности.

В категории «Восприятие и психомоторная функция» нарушение зрительного восприятия сохранялось на 14 суток у 4 (10% ± 5) пациентов, у 2 женщин и 2 мужчин,

а на 30 сутки диагностировалось у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, у 1 женщины и у 2 мужчин. Нарушение зрительно-конструктивных способностей сохранялось на 14 сутки у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов, среди них у 2 женщин и у 4 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 4 мужчин. Нарушение гностической функции на 14 сутки нами диагностировано у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 5 женщин и у 4 мужчин, на 30 сутки сохранялось среди 7 ( $18\% \pm 6$ ) человек, из них у 5 женщин и у 2 мужчин. Нарушение праксиса на 14 сутки установлено у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 2 мужчин, а на 30 сутки сохранялось у 4 ( $10\% \pm 5$ ) больных, из них было 3 женщины и 1 мужчина.

В категории «Обучаемость и память» статистически значимо реже ( $p < 0,003$ ) встречалось нарушение памяти на отдаленную и очень отдаленную информацию на 14 сутки и 30 сутки исследования у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 1 женщины и 1 мужчины. Нарушение памяти на текущую информацию на 14 сутки диагностировалось у 19 ( $48\% \pm 8$ ) пациентов, из них было 9 женщин и 10 мужчин, а на 30 сутки исследования встречалось значимо реже среди 10 ( $25\% \pm 7$ ) пациентов ( $p = 0,002$ ), из них значимо реже среди женщин ( $p = 0,01$ ). Нарушение памяти на недавнюю информацию сохранялось на 14 сутки у 12 ( $30\% \pm 7$ ) пациентов, из них было 7 женщин и 5 мужчин, на 30 сутки диагностировалось у 11 ( $28\% \pm 7$ ) пациентов, среди них было 7 женщин и 4 мужчин.

В категории «Речь» на 14 сутки нарушение экспрессивной речи выявлялось у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, среди них была 1 женщина и 2 мужчин, а на 30 сутки диагностировалось у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента. Нарушение рецептивной речи встречалось у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента на 14 сутки, а на 30 сутки исследования не выявлялось среди пациентов ГИ2.

При исследовании «Управляющих функций» на 14 и 30 сутки исследования нарушение планирования установлено у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из которых было 2 женщины и 2 мужчин. Нарушение принятия решения на 14 сутки диагностировалось у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 1 женщины и 1 мужчины, на 30 сутки у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчины. Нарушения функции коррекции ошибок на 14 сутки диагностировалось у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 3 мужчин, а на 30 сутки приема терапии выявлялось у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчины, значимо

снизившись у женщин ( $p = 0,006$ ). Нарушение интеллектуальной гибкости на 14 сутки диагностировано у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 2 мужчин, на 30 сутки – у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них было у 2 женщин и 1 мужчины.

В категории «Социальный интеллект» распространённость нарушения узнавания эмоций окружающих снизилось к 14 суткам исследования и устанавливалось у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов – мужчин, а на 30 сутки выявлялось у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов – мужчин. На 14 сутки исследования нарушения узнавания мотивов поведения окружающих нами было выявлено сохранение жалоб у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 2 мужчин, а на 30 сутки диагностировалось у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины, значительно снизившись среди мужчин ( $p = 0,022$ ) (Рисунок 4.1).

В ГИ<sup>2</sup> в категории «Нарушения комплексного внимания» выявлялись изменения следующих показателей: рассеянность внимания, на 1 сутки исследования диагностированная у 20 ( $67\% \pm 9$ ) пациентов, на 14 сутки регрессировала у 5 пациентов, а на 30 сутки статистически значимо снизилась еще на 6 пациентов ( $p = 0,003$ ), и диагностировалась у 9 ( $30\% \pm 8$ ) пациентов.

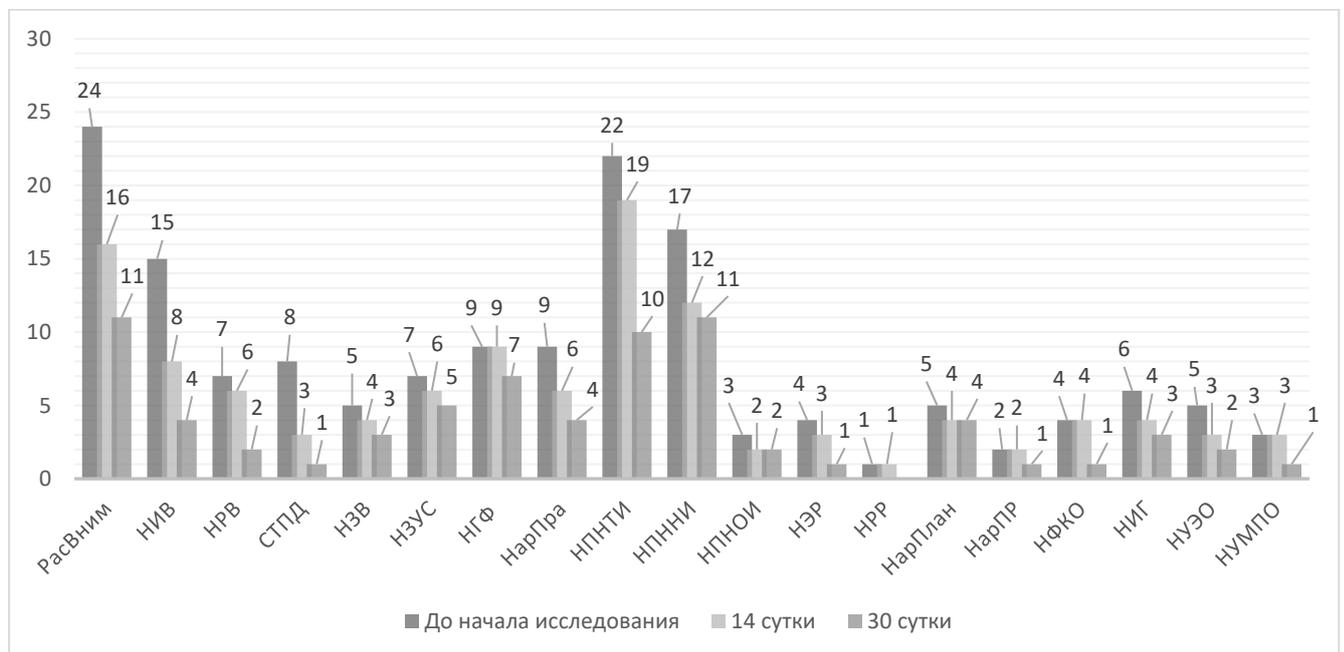


Рисунок 4.1 – Динамика когнитивных нарушений по DSM-5 у пациентов ГИ1 на фоне проводимой терапии (Разработан автором)

Примечание:

РасВним – рассеянность внимания; НИВ – нарушение избирательности внимания; НРВ – нарушение раздельного внимания; СТПД – снижение темпа познавательной деятельности; НЗВ

– нарушение зрительного восприятия; НЗКС - нарушение зрительно-конструктивных способностей; НГФ – нарушение гностической функции; НарПра – нарушение праксиса; НПНТИ – нарушение памяти на текущую информацию; НПННИ – нарушение памяти на недавнюю информацию; НПНОИ – нарушение памяти на отдаленную и очень отдаленную информацию; НЭР – нарушение экспрессивной речи; НРР – нарушение рецептивной речи; НарПлан – нарушение планирования; НарПП – нарушение принятия решений; НФКО – нарушение функции коррекции ошибок; НИГ – нарушение интеллектуальной гибкости; НУЭО – нарушение узнавания эмоций окружающих; НУМПО – нарушение узнавания мотивов поведения окружающих.

Нарушение избирательности внимания, которое было установлено на 1 сутки исследования у 12 ( $40\% \pm 9$ ) пациентов, на 14 сутки значительно снизилось и диагностировалась у 5 ( $17\% \pm 7$ ) человек ( $p = 0,025$ ), а на 30 сутки исследования сохранялось только у 3 ( $10\% \pm 6$ ) пациентов ( $p < 0,01$ ). Нарушение раздельного внимания, которое было установлено на 1 сутки исследования у 6 ( $20\% \pm 7$ ) пациентов, на 14 сутки исследования диагностировалось среди 5 ( $17\% \pm 7$ ) человек, а на 30 сутки значительно снизилось и выявлялось у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента ( $p = 0,021$ ). Снижение темпа познавательной деятельности, на 1 сутки установленное у 9 ( $30\% \pm 8$ ) пациентов, на 14 сутки статистически значительно снизилось до 3 ( $10\% \pm 6$ ) человек ( $p = 0,027$ ), а 30 сутки снизилось и диагностировалось у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента ( $p = 0,001$ ).

При исследовании в категории «Восприятие и психомоторная функция» нарушение зрительного восприятия, на 1 сутки диагностировалось у 4 ( $13\% \pm 6$ ) пациентов, снизилось на 14 сутки на 1 пациента, а на 30 сутки исследования диагностировалось у 2 ( $7\% \pm 5$ ) пациентов. Нарушение зрительно-конструктивных способностей, диагностированное на 1 сутки исследования у 5 ( $17\% \pm 7$ ) пациентов, на 14 сутки исследования снизилось на 1 пациента, и на 30 сутки выявлялось у 3 ( $10\% \pm 4$ ) пациентов. Нарушение гностической функции, которое было выявлено на 1 сутки исследования у 9 ( $13\% \pm 7$ ) человек, сохранялось на прежнем уровне 14 сутки, но снизилось до 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов на 30 сутки исследования. Нарушение праксиса, выявленное на 1 сутки у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, при повторном осмотре

на 14 сутки исследования, было выявлено у 4 ( $10\% \pm 6$ ) человек, а на 30 сутки исследования сохранялось у 2 ( $7\% \pm 5$ ) пациентов ( $p = 0,036$ ).

По данным исследований в категории «Обучаемость и память» нарушение памяти на текущую информацию, на 1 сутки диагностированное у 18 ( $60\% \pm 9$ ) пациентов, на 14 сутки обращения уменьшилось на 3 человека, а на 30 сутки значительно снизилось и диагностировалось у 7 ( $23\% \pm 8$ ) пациентов ( $p = 0,002$ ). Нарушение памяти на недавнюю информацию, установленное на 1 сутки исследования у 13 ( $43\% \pm 9$ ) пациентов, на 14 сутки выявлялось у 8 ( $27\% \pm 8$ ) пациентов, а на 30 сутки исследования было диагностировано у 7 ( $23\% \pm 8$ ) человек. Нарушение памяти на отдаленную и очень отдаленную информацию, на 1 сутки диагностированное у 3 ( $10\% \pm 6$ ) пациентов, сохранялось у 2 ( $7\% \pm 5$ ) пациентов на 14 и 30 сутки исследования.

В категории «Речь» нарушение экспрессивной речи, установленное на 1 сутки у 4 ( $13\% \pm 6$ ) пациентов, уменьшилось на 1 пациента на 14 сутки, и сохранялось на 30 сутки исследования лишь у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента. Нарушение рецептивной речи, установленное на 1 сутки у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента, сохранялось на 14 сутки, однако регрессировало на 30 сутки исследования.

При исследовании категории «Управляющие функции» нарушение планирования, которое на 1 сутки исследования диагностировалось у 4 ( $13\% \pm 6$ ) пациентов, на 14 сутки сохранялось у 3 ( $10\% \pm 6$ ) пациентов, а на 30 сутки исследования выявлялось у 2 ( $7\% \pm 5$ ) пациентов. Нарушение принятия решений, установленное на 1 сутки у 2 ( $7\% \pm 5$ ) пациентов, также сохранялось на 14 сутки, а в конце исследования на 30 сутки диагностировалось у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациентов. Нарушение функции коррекции ошибок, на 1 сутки диагностированное у 4 ( $13\% \pm 6$ ) пациентов, сохранялось на 14 сутки, а на 30 сутки диагностировалось у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента. Нарушение интеллектуальной гибкости, первично диагностированное на 1 сутки у 5 ( $17\% \pm 7$ ) пациентов, на 14 сутки исследования было диагностировано у 3 ( $10\% \pm 6$ ) пациентов, а на 30 сутки исследования было выявлено у 2 ( $7\% \pm 5$ ) пациентов.

В категории «Социальный интеллект» нарушение узнавания эмоций окружающих, ранее выявленное на 1 сутки исследования у 4 ( $13\% \pm 6$ ) пациентов, на 14 сутки диагностировалось у 2 ( $7\% \pm 5$ ) пациентов, а в последующем на 30 сутки установлено у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациентов. Нарушение узнавания мотивов поведения окружающих, установленное на 1 сутки у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины, сохранялось на 14 сутки, и на 30 сутки не было выявлено у пациентов.

В ГК<sup>2</sup> среди 10 пациентов в категории «Нарушения комплексного внимания» изменились следующие показатели: рассеянность внимания, которая была выявлена у 4 пациентов на 1 сутки исследования, в последующем на 14 сутки была диагностирована у 1 пациента ( $p = 0,05$ ), однако на 30 сутки была диагностирована у 2 пациентов. Снижение темпа познавательной деятельности, выявленное на 1 сутки у 1 пациента, на 14 и 30 сутки не выявлялось. На 1 сутки исследования диагностированная распространённость нарушения избирательного внимания среди 3 пациентов и нарушение раздельного внимания у 1 пациента сохранялись на прежнем уровне на 14 и 30 сутки исследования. В категории «Восприятие и психомоторная функция» распространённость нарушения гностической функции, которая была установлена на 1 сутки у 1 пациента, при последующих исследованиях на 14 и 30 сутки исследования регрессировала. Показатели распространённости нарушения зрительного восприятия у 1 пациента, нарушения зрительно-конструктивных способностей у 2 пациентов и нарушения праксиса у 2 пациентов диагностировалась на 14 и 30 сутки исследования. Распространение нарушения в категории «Обучаемость и память» в показателях нарушения памяти на текущую информацию среди 4 пациентов, нарушения памяти на недавнюю информацию у 4 пациентов сохранялось на 14 и 30 сутки исследования. Качество «Управляющих функций», а именно нарушение планирования у 1 пациента и нарушение интеллектуальной гибкости у 1 пациента осталось на прежнем уровне на 14 и 30 сутки исследования (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 Динамика когнитивных нарушений у пациентов с ГЭРБ по DSM-5 на 30 сутки от начала терапии (Абс. / %) (Разработана автором)

Когнитивная функция	Вид дисфункции	Количество пациентов с когнитивной дисфункцией	
		ГИ <sup>2</sup> n = 30	ГК <sup>2</sup> n = 10
Комплексное внимание	Рассеянность внимания	9/30 ± 8 (13 – 46)	2/20 ± 13
	Нарушение избирательности внимания	3/10 ± 6 (0 – 21)	1/10 ± 10
	Нарушение разделного внимания	1/3 ± 3 (0 – 10)	1/10 ± 10
	Снижение темпа познавательной деятельности	1/3 ± 3 (0 – 10)	0/8 ± 8
Восприятие и психомоторная функция	Нарушение зрительного восприятия	2/7 ± 5 (0 – 16)	1/10 ± 10
	Нарушение зрительно-конструктивных способностей	3/10 ± 6 (0 – 21)	2/20 ± 13
	Нарушение гностической функции	7/23 ± 8 (8 – 39)	0/8 ± 8
	Нарушение праксиса	2/7 ± 5 (0 – 16)	2/20 ± 13
Обучаемость и память	Нарушение памяти на текущую информацию	7/23 ± 8 (8 – 39)	3/30 ± 10
	Нарушение памяти на недавнюю информацию	7/23 ± 8 (8 – 39)	4/40 ± 16
	Нарушение памяти на отдаленную и очень отдаленную информацию	2/7 ± 5 (0 – 16)	0/8 ± 8
Речь	Нарушение экспрессивной речи	1/3 ± 3 (0 – 10)	0/8 ± 8
	Нарушение рецептивной речи	0/3 ± 3	0/8 ± 8
Управляющие функции	Нарушение планирования	2/7 ± 5 (0 – 16)	2/20 ± 13
	Нарушение принятия решений	1/3 ± 3 (0 – 10)	0/8 ± 8
	Нарушение функции коррекции ошибок	1/3 ± 3 (0 – 10)	0/8 ± 8
	Нарушение интеллектуальной гибкости	2/7 ± 5 (0 – 16)	1/10 ± 10
Социальный интеллект	Нарушение узнавания эмоций окружающих	1/3 ± 3 (0 – 10)	1/10 ± 10
	Нарушение узнавания мотивов поведения окружающих	0/3 ± 3	1/10 ± 10

В соответствии с результатами при оценке когнитивных нарушений по шкале MMSE на 14 сутки недементные нарушения сохранялись среди 12 (30% ± 7) пациентов, из них 9 женщин и 3 мужчин, а на 30 сутки у 20 (50% ± 8) пациентов, из них у 13 женщин и у 7 мужчин. Дементные нарушения легкой степени тяжести на 14 сутки исследования диагностированы у 21 (53% ± 8) пациента, из которых у 11

женщин и у 10 мужчин, а на 30 сутки исследования выявлены у 19 (48% ± 8) пациентов, из них у 10 женщин и у 9 мужчин. Деменция умеренной степени тяжести на 14 сутки выявлялась у 7 (18% ± 6) пациентов, из них у 4 женщин и у 3 мужчин, а на 30 сутки статистически значимо ниже ( $p = 0,035$ ) было у 1 (3% ± 3) пациента (Рисунок 4.2).

В возрастной категории до 25 лет на 14 сутки когнитивные нарушения недементного характера сохранялись у 2 (5% ± 3) пациентов, среди которых были 1 женщина и 1 мужчина, а деменция умеренной степени тяжести выявлена у 1 женщины, а на 30 сутки выявлялись когнитивные нарушения недементного характера у 2 (5% ± 3) больных, 1 женщине и мужчине, а у 1 (3% ± 3) пациента - женщина деменция легкой степени тяжести.



Рисунок 4.2 - Динамика когнитивных нарушений по шкале MMSE в ГИ2 на фоне проводимой терапии (Разработан автором)

В возрасте от 25 лет до 40 лет на 30 сутки терапии выявлена 1 (3% ± 3) женщина, у которой нет когнитивных нарушений. Нарушения когниции недементного характера при повторном посещении установлены у 6 (15% ± 6) пациентов, из них 4 женщины и 2 мужчин, а на 30 сутки лечения у 12 (30% ± 7) пациентов, из которых 7 женщин и 6 мужчин. При повторном осмотре деменция

легкой степени тяжести сохранялась у 12 ( $30\% \pm 7$ ) пациентов, из них 5 женщин и 7 мужчин, а в конце исследования у 5 ( $13\% \pm 5$ ) больных, из них 2 женщины и 3 мужчин.

В возрастной категории от 40 лет до 55 лет на 14 сутки и в конце лечения на 30 сутки когнитивный дефицит недементного характера сохранялся у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины. Дементные нарушения легкой степени тяжести на повторном осмотре установлены у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, из них 5 женщин и 3 мужчин, а при завершении исследования – у 10 ( $25\% \pm 7$ ) больных, из них 6 женщин и 4 мужчин. Дементное расстройство умеренной степени тяжести на 14 сутки сохранялись у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, по 1 женщине и мужчине соответственно, а в конце исследования не выявлялись, за счёт перераспределения пациентов в группу с легкими и недементными нарушениями. В возрасте старше 55 лет на 14 и 30 сутки нарушения когнитивной функции недементного уровня сохранялись у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины. Легкие дементные нарушения были выявлены на 30 сутки у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчины, за счёт изменения уровня когнитивного дефицита. Деменция умеренной степени тяжести на 14 сутки в данной возрастной категории выявлялась у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины, а в конце исследования у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины, у которой ранее на 14 сутки исследования выявлялась деменция тяжелой степени тяжести. Дементные расстройства тяжелой степени тяжести выявлялись у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины на 14 сутки, но регрессировали на 30 сутки от начала приема лечения.

При проведении обследования на 14 и 30 сутки при длительности ГЭРБ до 1 года когнитивный дефицит сохранялся у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, среди которых была 1 женщина и 1 мужчина; в группе пациентов с длительностью ГЭРБ от 1 года до 5 лет когнитивные нарушения сохранялись у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины; при длительности патологии от 5 лет до 10 лет когнитивные нарушения выявлялись у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, у 2 женщин и 2 мужчин. При длительности ГЭРБ 10 лет и более при повторном осмотре на 14 сутки когнитивная дисфункция была представлена у 33 ( $83\% \pm 6$ ) пациентов, среди которых было 20 женщин и 13 мужчин, а на 30 сутки – выявлялась у 32 ( $80\% \pm 6$ ) пациентов, среди которых у 19 женщин и у 13 мужчин.

По данным MMSE в ГИ<sup>2</sup> на 30 сутки исследования на фоне проводимой терапии у 1 (3% ± 3) пациента нет когнитивной дисфункции. На 14 сутки исследования недементные нарушения присутствовали у 9 (30% ± 8) пациентов, из них чаще у 7 женщин ( $p = 0,005$ ), а в конце исследования на 30 сутки – значительно чаще среди 14 (47% ± 9) пациентов, из них у 8 женщин и у 6 мужчин. Дементные нарушения легкой степени тяжести на повторной консультации выявлены у 15 (50% ± 9) пациентов, из них 8 женщин и 7 мужчин, а в конце исследования нарушения сохранялись у 14 (47% ± 9) пациентов, из них у 8 женщин и 6 мужчин. На повторном осмотре деменция умеренной степени тяжести выявлялась у 5 (17% ± 7) больных, из них 2 женщины и 3 мужчин, а в конце исследования значительно реже у 1 (3% ± 3) пациента – женщины ( $p < 0,001$ ).

В ГИ<sup>2</sup> критерий Вилкоксона показал, что результаты MMSE на 30 сутки от начала приема лечения были ниже по отношению к первоначальным ( $p < 0,0001$ ). При проведении корреляционного анализа установлено, что существует умеренная положительная зависимость между данными MMSE и MoCa ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,021$ ).

В ГК<sup>2</sup> при повторном осмотре на 14 сутки недементные нарушения выявлены у 3 пациентов, из них у 2 женщин и 1 мужчины, а на 30 сутки исследования у 5 пациентов, среди них 4 мужчин и 1 женщина. Деменция легкой степени тяжести на 14 сутки диагностирована у 6 пациентов, у 3 женщин и 3 мужчин, а на 30 сутки от начала исследования изменения диагностировались у 5 пациентов, из них у 2 женщин и у 3 мужчин. На 14 сутки исследования умеренная деменция сохранялась у 1 женщины, однако к концу исследования на 30 сутки изменения когнитивной сферы у пациентки соответствовали уровню легкой степени тяжести.

По данным MoCa-теста при исследовании на 14 сутки нарушение когнитивной функции выявлялось у 36 (90% ± 5) пациентов, из них 20 женщин и 16 мужчин, а на 30 сутки исследования значительно реже ( $p < 0,01$ ) среди 28 (70% ± 7) больных, из них по сравнению с результатами на 1 сутки исследования статистически реже встречались женщины – 15 пациентов ( $p = 0,021$ ).

В ГИ<sup>2</sup> из всех пациентов по данным МоСа-теста на 14 сутки от начала терапии нарушения выявлены у 26 (87% ± 6) пациентов, из них у 14 женщин и у 12 мужчин, а на 30 сутки от начала приема лечения выявлялись значимо реже ( $p < 0,05$ ) у 18 (60% ± 9) больных, из которых статистически реже среди женщин – 9 пациентов ( $p = 0,008$ ), и 9 мужчин. Критерий Вилкоксона показал, что на 30 сутки от начала лечения результаты МоСа-теста повысились к первым суткам от начала лечения ( $p < 0,0001$ ).

В ГК<sup>2</sup> при осмотрах на 14 и 30 сутки нарушения когнитивной функции сохранялись у всех пациентов. Следует отметить, что критерий Вилкоксона показал в ходе конечного тестирования, значения МоСа-теста стали несколько выше ( $p = 0,001$ ).

Тест рисования часов на 14 сутки исследовании выявил сохранение когнитивных нарушений у 36 (90% ± 5) пациентов, из них у 21 женщины и у 15 мужчин, а на 30 сутки нарушения встречались значительно реже у 27 (68% ± 7) пациентов ( $p = 0,004$ ), из них у 15 женщин и 12 мужчин. В ГИ<sup>1</sup> на 14 сутки нарушения выявлялись у 26 (87% ± 6) пациентов, из них у 15 женщин и у 11 мужчин, а на 30 сутки исследования нарушение выявлялось значимо реже у 18 (60% ± 9) пациентов ( $p = 0,007$ ), из них у 10 женщин и у 8 мужчин. По данным результатов исследования по критерию Вилкоксона установлено статистически значимое увеличение показателей теста рисования часов ( $p < 0,0001$ ). В ГК<sup>1</sup> при осмотрах на 14 и 30 сутки исследования нарушение когнитивных функций сохранялось у всех пациентов, однако также установлено значимое увеличение показателей теста рисования часов по критерию Вилкоксона ( $p = 0,043$ ).

На 14 и 30 сутки по данным исследований у пациентов ГИ1 не наблюдалось дисфункции ВНС по данным ВИК и опросника Вейна.

На 14 сутки приема терапии по данным оСХ значимо чаще выявлялась низкая ситуативная тревожность ( $p < 0,01$ ) у 30 (75% ± 7) пациентов, среди них у 17 женщин и у 13 мужчин, а на 30 сутки у 33 (83% ± 6) пациентов, среди них у 20 женщин и у 13 мужчин.

Умеренная ситуативная тревожность на 14 сутки исследования выявлена у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, среди которых было 7 женщин и 2 мужчин, а на 30 сутки исследования у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 3 мужчин. Высокая ситуативная тревожность на 14 сутки исследования значительно снизилась и выявлялась у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчины ( $p = 0,035$ ).

На 14 сутки проведения исследования личностная тревожность низкого уровня была распространена среди 30 ( $75\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 18 женщин и у 12 мужчин, а на 30 сутки исследования у 35 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 20 женщин и у 15 мужчин, встречаясь чаще, чем другие уровни нарушения ( $p < 0,01$ ). Умеренная личностная тревожность на 14 сутки исследования диагностировалась у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, у 4 мужчин и у 4 женщин, а на 30 сутки нарушение выявлялось у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов – женщин, значительно реже встречаясь у мужчин ( $p < 0,01$ ). На 14 сутки от начала приема терапии высокая личностная тревожность сохранялась значительно реже у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов – женщин ( $p = 0,033$ ), а на 30 сутки исследования была выявлена у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчины.

По данным критерия Вилкоксона в  $GI^2$  на 30 сутки исследования значительно снизились результаты показателей оСХ: ситуативная тревожность ( $p < 0,0001$ ); личностная тревожность ( $p = 0,001$ ). Проведенный нами корреляционный анализ установил, что существует заметная прямая зависимость ситуационной и личностной тревожности оСХ ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,0001$ ). А в  $GK^2$  на 30 сутки исследования установлено снижение только ситуативной тревожности ( $p = 0,02$ ).

По данным ШБ среди пациентов с нейрокогнитивными нарушениями на 14 сутки не было диагностировано признаков депрессии у 21 ( $53\% \pm 8$ ) пациентов, среди них у 11 женщин и у 10 мужчин, а на 30 сутки значительно больше пациентов у 31 ( $78\% \pm 7$ ) пациента, из них статистически значительно больше женщин – 18 пациентов. Субдепрессия на 14 сутки исследования была выявлена у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, среди них у 6 женщин и у 3 мужчин, а на 30 суток от начала приема терапии значительно реже у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов ( $p = 0,044$ ), из них статистически значительно меньше женщин ( $p = 0,026$ ). Умеренная депрессия на 14 суток от начала лечения была диагностирована у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 2 мужчин, а на 30 суток исследования

выявлены у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов – женщин. На 14 сутки выраженная депрессия была выявлена у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, среди которых 2 женщины и 1 мужчина, а в конце исследования на 30 сутки у 2 ( $5\% \pm 3$ ) больных, из них у 1 женщины и 1 мужчины. На 14 сутки тяжелая депрессия диагностирована у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. Критерий Вилкоксона в ГИ<sup>1</sup> показал снижение уровня депрессии по данным ШБ на 30 сутки по сравнению с первичным осмотром на 1 сутки исследования ( $p = 0,001$ ). Был проведен корреляционный анализ и выявлена умеренная зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,36$ ).

Среди всех пациентов с нейрокогнитивными нарушениями по данным HADS на 14 сутки исследования признаков тревоги не выявлено у 26 ( $65\% \pm 8$ ) пациентов, среди которых были 14 женщин и 12 мужчин, а к концу исследования на 30 сутки у 31 ( $78\% \pm 7$ ) пациента, из них у 19 женщин и у 12 мужчин. Субклинический уровень тревоги при повторном исследовании выявлен у 9 ( $23\% \pm 7$ ) пациентов, среди которых было 7 женщин и 2 мужчин, а на 30 сутки у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, среди них у 5 женщин и у 3 мужчин. Тревога выраженной степени тяжести на 14 сутки установлена у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, у 3 женщин и у 2 мужчин, а на 30 сутки исследования нарушения диагностированы у 1 ( $3\% \pm 3$ ) мужчины, значительно реже среди женщин ( $p < 0,01$ ). На 14 сутки от начала приема терапии признаков депрессии не выявлено у 32 ( $80\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 18 женщин и у 12 мужчин, а на 30 сутки от начала приема лечения стало значительно больше у 33 ( $83\% \pm 6$ ) пациентов ( $p = 0,036$ ), из них у 19 женщин и у 14 мужчин. На 14 сутки исследования субклинический уровень депрессии был выявлен у 5 ( $13\% \pm 5$ ) женщин, а на 30 сутки у 7 ( $18\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 5 женщин и у 2 мужчин. На 14 сутки исследования депрессия выраженной степени тяжести диагностирована у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента, а на 30 сутки исследования выраженной депрессии у пациентов выявлено не было, что было значительно реже чем 1 сутки исследования ( $p = 0,001$ ). По результатам HADS на 30 сутки исследования критерий Вилкоксона установил снижение уровня тревоги ( $p = 0,001$ ) и депрессии ( $p = 0,006$ ) в ГИ<sup>1</sup>. При проведении корреляционного анализа было установлено, что существует умеренная положительная зависимость между тревогой по HADS и

ситуативной тревожностью оСХ ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,017$ ), тревогой по HADS и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,023$ ), тревогой и депрессией по HADS ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,014$ ).

У всех 40 пациентов с нейрокогнитивными нарушениями по данным опросника SF-36 в начале исследования выявлено повышение уровня физического и психологического компонентов здоровья.

Показатели опросника GERD-Q не изменялись в ходе исследования.

#### **4.3. Результаты лечения нарушения ВНС у пациентов с ГЭРБ**

Пациентам с нарушением ВНС был назначен комплексный препарат, содержащий красавки сумма алкалоидов 100 мкг + эрготамина тартрат 300 мкг + фенобарбитал 20 мг по 1 таб. 3 раза в день per os в течение 1 месяца.

При проведении повторных консультаций у пациентов с дисфункцией ВНС в ГИЗ были выявлены динамические изменения жалоб. Так на 14 и 30 сутки приема назначенной терапии выявленные жалобы у пациентов распределялись следующим образом: нарушение сна / бодрствования – 27 (68% ± 7) / 21 (53% ± 8) пациент; чувство тревоги, страха – у 23 (58% ± 9) / 18 (45% ± 8) больных; диспептические расстройства – у 22 (55% ± 8) / 19 (48% ± 8) человек; снижение или потеря аппетита – у 20 (50% ± 8) / 18 (45% ± 8) пациентов; головные боли преимущественно диффузного характера во второй половине дня – у 19 (48% ± 8) / 16 (40% ± 8) больных; головокружение – у 30 (75% ± 7) / 24 (60% ± 8) человек; ощущение слабости, повышенной утомляемости – у 16 (40% ± 8) / 13 (33% ± 7) пациентов; чувство нехватки воздуха – у 13 (33% ± 7) / 11 (28% ± 7) пациентов; эмоциональная лабильность среди 14 (35% ± 8) / 10 (25% ± 7) человек; нарушение сердечного ритма в виде тахикардии – у 6 (15% ± 6) / 4 (10% ± 5) больных; брадикардия – у 2 (5% ± 3) / 2 (5% ± 3) пациентов; артериальная гипертензия – у 7 (18% ± 6) / 5 (13% ± 5) человек; артериальная гипотензия – у 7 (18% ± 6) / 6 (15% ± 6) пациентов; пароксизмы симпато-адреналовые среди 3 (8% ± 4) / 3 (8% ± 4) пациентов; вагоинсулярные пароксизмы у 1 (3% ± 3) / 0 (2% ± 2) человека; смешанные

пароксизмы у 1 ( $3\% \pm 3$ ) / 0 ( $2\% \pm 2$ ) больного; нарушение концентрации внимания – у 17 ( $43\% \pm 8$ ) / 12 ( $30\% \pm 7$ ) человек; снижение фона настроения – у 17 ( $43\% \pm 8$ ) / 10 ( $43\% \pm 8$ ) больных; ангедония – у 8 ( $20\% \pm 6$ ) / 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов.

При изучении ВИК на 14 сутки исследования нормальный тонус ВНС выявлялся у 10 ( $25\% \pm 7$ ) пациентов, из них среди 7 женщин и 3 мужчин, а на 30 сутки исследования статистически значимо чаще у 27 ( $68\% \pm 7$ ) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них у 15 женщин и у 12 мужчин. Признаки симпатикотонии на 14 сутки терапии диагностировались у 21 ( $53\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 11 женщин и у 10 мужчин, а на 30 сутки исследования значимо реже у 8 ( $20\% \pm 6$ ) женщин ( $p < 0,01$ ). Признаки выраженной симпатикотонии на 14 сутки выявлялся у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины, а на 30 сутки назначения лечения не диагностировались среди пациентов. Признаки парасимпатикотонии на 14 сутки исследования были выявлены у 8 ( $20\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 4 мужчин, а на 30 сутки от начала приема терапии сохранялись значимо реже только у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов. Выраженная парасимпатикотония на 30 сутки исследования сохранялась у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины (Рисунок 4.4).

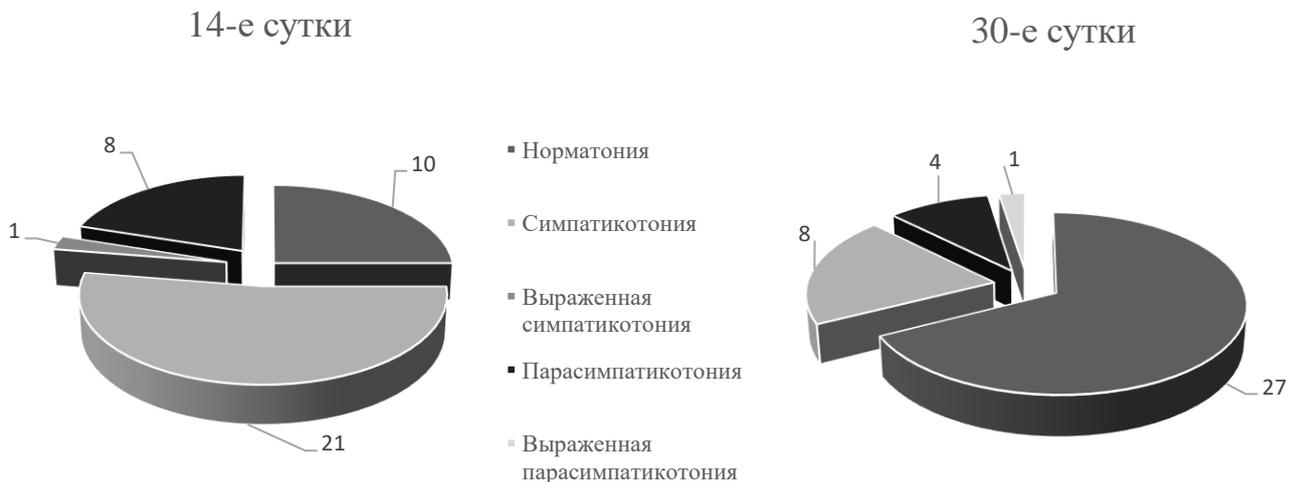


Рисунок 4.4 - Динамика нарушения вегетативной дисфункции у пациентов ГИЗ на фоне проводимой терапии (Разработан автором)

У пациентов в возрастной группе до 25 лет на 14 сутки лечения у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов – женщин диагностирована нормотония, а на 30 сутки исследования у 4 ( $10\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 2 мужчин. Признаки симпатикотонии на 14 сутки выявлялись у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов, у 1 женщины и у 1 мужчины, а на 30 сутки исследования диагностировались у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины. Парасимпатикотония на 14 сутки выявлялась у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчины, на 30 сутки от начала приема лечения в этой группе пациентов не определялась.

В возрастной категории от 25 лет до 40 лет на 14 сутки у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчины определялся нормальный тонус ВНС, а уже на 30 сутки исследования статистически чаще нормотония встречалась у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов ( $p = 0,016$ ), из них у 2 женщин и у 4 мужчин. Симпатикотония на повторном приеме сохранялась у 11 ( $28\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 6 женщин и у 5 мужчин, а на 30 сутки от начала приема лечения значимо реже у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов ( $p = 0,026$ ), из них у 2 женщин и 1 мужчины. Парасимпатикотония сохранялась на 14 и 30 сутки исследования у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – мужчины.

В возрасте от 40 лет до 55 лет на 14 сутки у 6 ( $15\% \pm 6$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 2 мужчин, выявлена нормотония, а на 30 сутки исследования нормальный тонус ВНС значимо чаще встречался у 13 ( $33\% \pm 7$ ) пациентов ( $p = 0,031$ ), из них у 9 женщин и у 4 мужчин. На 14 сутки от начала терапии симпатикотония выявлялась у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 2 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии диагностировалась у 3 ( $8\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 2 мужчин. Выраженная симпатикотония выявлялась у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины на 14 сутки от начала терапии, однако на 30 сутки исследования не выявлялась. Парасимпатикотония на 14 сутки сохранялась у 5 ( $13\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 4 женщин и у 1 мужчины, а на 30 сутки исследования сохранялась у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины. На 30 сутки исследования у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины выявлялись признаки выраженной парасимпатикотонии.

В возрастной категории 55 лет и более на 14 сутки от начала терапии нормальный тонус ВНС выявлялся у 1 ( $3\% \pm 3$ ) пациента – женщины, а на 30 сутки

исследования был определен у 4 (10% ± 5) пациентов, из них у 2 женщин и у 2 мужчин. Симпатикотония на 14 сутки исследования была установлена у 3 (8% ± 4) пациентов, из них у 2 женщин и у 1 мужчины, а на 30 сутки исследования у 1 (3% ± 3) пациента – женщины. Признаки выраженной симпатикотонии сохранялись на 14 сутки от начала терапии у 1 (3% ± 3) пациента – мужчины, а на 30 сутки исследования не определялись.

При длительности ГЭРБ до 1 года на 14 и 30 сутки исследования у 1 (3% ± 3) пациента – женщины выявлялся нормальный тонус ВНС. При давности ГЭРБ от 1 года до 5 лет на 14 и 30 сутки явления норматонии и симпатикотонии выявлялись у 1 (3% ± 3) женщины соответственно.

У пациентов с длительностью ГЭРБ от 5 лет до 10 лет на 14 сутки исследования у 7 (18% ± 6) пациентов, из них у 5 женщин и у 2 мужчин, выявлена симпатикотония, которая на 30 сутки от начала терапии встречалась значимо реже у 2 (5% ± 3) пациентов – женщин ( $p = 0,017$ ). На 14 сутки исследования у 1 (3% ± 3) женщины выявлена выраженная симпатикотония, а на 30 сутки от начала терапии явления выраженной симпатикотонии диагностируются у 1 (3% ± 3) мужчины. Парасимпатикотония на 14 сутки определялась у 2 (5% ± 3) пациентов – мужчин, однако на 30 сутки исследования не определялась в указанной группе пациентов. В конце исследования норматония определялась у 6 (15% ± 6) пациентов, из них у 3 женщин и у 3 мужчин.

В наиболее крупной категории пациентов с длительностью ГЭРБ 10 лет и более на 14 сутки исследования норматония определялась у 8 (20% ± 6) пациентов, из которых у 5 женщин и у 2 мужчин, а на 30 сутки исследования выявлялась статистически значимо чаще у 19 (48% ± 8) пациентов ( $p = 0,003$ ), из них значимо чаще у 10 женщин и у 9 мужчин ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). Симпатикотония на 14 сутки исследования определялась у 13 (33% ± 7) пациентов, из них у 5 женщин и у 8 мужчин, а на 30 сутки исследования значимо реже у 5 (13% ± 5) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них значимо реже среди у 2 женщин и у 3 мужчин ( $p = 0,033$ ;  $p = 0,014$ ). На 14 сутки исследования у 6 (15% ± 5) пациентов, из них у 4 женщин и у 2 мужчин определяются признаки парасимпатикотонии, которые не

выявляются на 30 сутки исследования в этой группе пациентов. На 30 сутки исследования у 3 ( $8\% \pm 4$ ) пациентов имеются признаки выраженной симпатикотонии, из них у 2 женщин и 1 мужчины, а признаки выраженной парасимпатикотонии у 1 ( $3\% \pm 3$ ) женщины.

В ГИ<sup>3</sup> на 14 сутки лечения была выявлена нормотония у 8 ( $27\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 6 женщин и у 2 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии значимо чаще у 25 ( $63\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 14 женщин и у 11 мужчин ( $p < 0,05$ ). На 14 сутки исследования признаки симпатикотонии выявлены у 16 ( $53\% \pm 9$ ) пациентов, из них у 8 женщин и у 8 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии значимо реже у 3 ( $3\% \pm 3$ ) пациентов ( $p < 0,01$ ), из них статистически значимо меньше у 2 женщин ( $p < 0,05$ ) и у 1 мужчины ( $p < 0,05$ ). Признаки превалирования парасимпатического отдела ВНС на 14 сутки исследования сохранялось у 6 ( $20\% \pm 7$ ) пациентов, из них у 3 женщин и у 3 мужчин, а на 30 сутки исследования выявлялось у 2 ( $7\% \pm 5$ ) пациентов, из них у 1 женщины и у 1 мужчины. Критерий Вилкоксона показал, что произошло изменение показателя ВИК на 30 сутки исследования к первоначальным данным ( $p = 0,041$ ).

В ГК<sup>3</sup> на 14 и 30 сутки исследования диагностировалось 2 пациента, у 1 женщины и у 1 мужчины с нормотонией; на 14 и 30 сутки терапии у 5 пациентов, из них у 3 женщин и у 2 мужчин, сохранялись признаки симпатикотонии; на 14 сутки у 1 женщины диагностирована выраженная симпатикотония, однако на 30 сутки исследования нарушение не определялось среди пациентов; на 14 и 30 сутки терапии признаки парасимпатикотонии выявлялись у 2 пациентов, у 1 женщины и у 1 мужчины; проявления выраженной парасимпатикотонии на 14 сутки исследования диагностированы не были, а на 30 сутки определялись у 1 женщины (Рисунок 4.5).

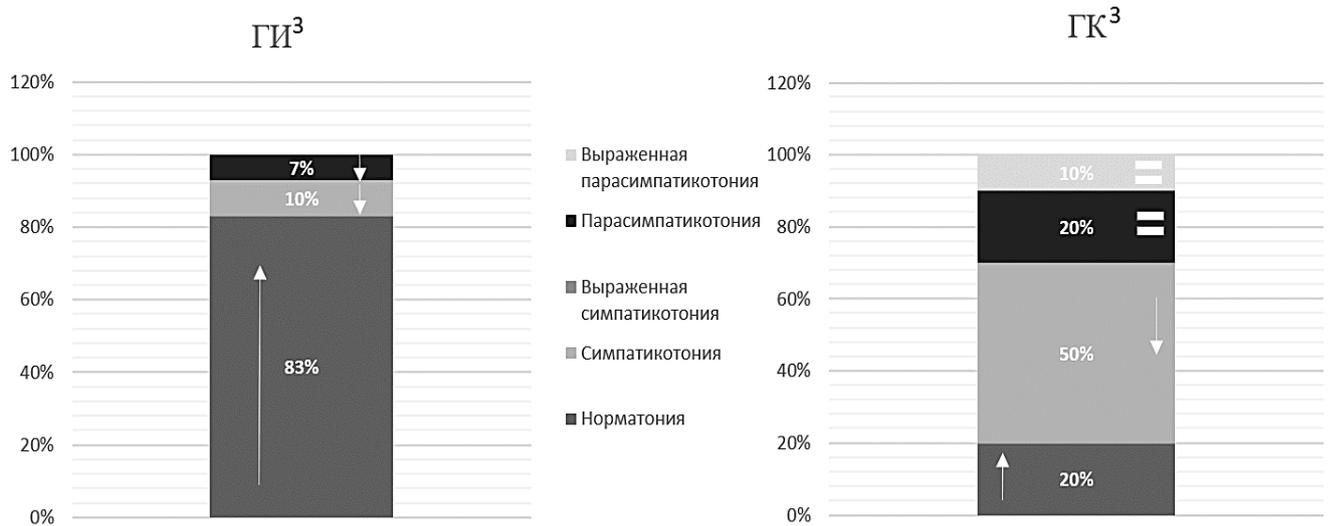


Рисунок 4.5 - Динамика вегетативных нарушений у пациентов с ГЭРБ в GI<sup>3</sup> и GK<sup>3</sup> на 30 сутки от начала терапии (Разработана автором)

По данным оВ на 14 сутки у 40 пациентов, из них у 23 женщин и у 17 мужчин выявлялись признаки дисфункции ВНС, однако на 30 сутки исследования признаки нарушения сохранялись у 22 (55% ± 8) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них статистически реже у 13 женщин ( $p = 0,012$ ) и у 9 мужчин ( $p = 0,027$ ). При контрольном исследовании статистически значимо чаще выявлялись пациенты, у которых отсутствовали признаки дисфункции ВНС у 18 (45% ± 8) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них у 10 женщин и у 8 мужчин. В GI<sup>3</sup> критерий Вилкоксона показал значительное снижение показателя оВ на 30 сутки ( $p < 0,0001$ ). Проведенный корреляционный анализ установил, что в GI<sup>3</sup> существует умеренная положительная зависимость между показателями оВ и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,015$ ), оВ и ситуативной тревожностью оСХ ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,042$ ), длительностью ГЭРБ и синдромом вегетативной дистонии оВ ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,045$ ).

У пациентов с вегетативной дисфункцией по данным оСХ на 14 сутки выявлены признаки низкой ситуативной тревожности у 35 (88% ± 5) пациентов, из них у 21 женщины и у 14 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии значимо чаще у 40 пациентов, из них у 23 женщин и у 17 мужчин ( $p < 0,05$ ). Умеренная ситуативная тревожность к середине исследования выявлялась у 5 (13% ± 5) пациентов, из них у 2 женщин и у 3 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии не диагностировалась.

Личностная тревожность низкого уровня на 14 сутки выявлялась у 37 (93% ± 4) пациентов, из них у 20 женщин и у 17 мужчин, а на 30 сутки исследования значительно чаще у 40 пациентов, из них у 23 женщины и у 17 мужчин ( $p < 0,05$ ). Умеренный уровень личностной тревожности на 14 сутки лечения диагностирован у 3 (8% ± 4) пациентов – женщин, а на 30 сутки от начала терапии в группе исследования не выявлялся. При этом в ГИ<sup>3</sup> выявлено значимое снижение ситуативной и личностной тревожности на 30 сутки терапии, и уточнено критерием Вилкоксона ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ). Был проведен корреляционный анализ и выявлена умеренная прямая зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,009$ ).

В соответствии с данными ШБ на повторной консультации депрессивных нарушений не было выявлено у 27 (68% ± 7) больных, среди них у 14 женщин и у 13 мужчин, а на 30 сутки исследования значительно чаще среди 35 (88% ± 5) пациентов ( $p = 0,001$ ), из них у 20 женщин и у 15 мужчин. На 14 сутки лечения депрессия легкого уровня выявлялась у 11 (28% ± 7) пациентов, из них у 7 женщин и у 4 мужчин, на 30 сутки исследования сохранялся реже у 5 (13% ± 5) пациентов, из них значимо реже у 3 женщин ( $p = 0,047$ ) и у 2 мужчин. Умеренная депрессия на повторном исследовании сохранялась у 2 (5% ± 3) женщин, а на 30 сутки исследования регрессировала у всех пациентов. Признаков выраженной депрессии на 14 и 30 сутки не диагностировалось. Критерий Вилкоксона в ГИ<sup>3</sup> показал снижение показателя уровня депрессии на 30 сутки исследования по отношению к первичному тестированию ( $p < 0,0001$ ).

По данным HADS на 14 сутки нет признаков депрессии у 30 (75% ± 7) пациентов, из них у 14 женщин и у 16 мужчин, а на 30 сутки исследования значительно чаще у 39 (97% ± 3) пациентов ( $p < 0,05$ ), из них встречаясь статистически чаще у 22 женщин ( $p = 0,002$ ) и у 17 мужчин. Субклинический уровень депрессии выявлялся на 14 сутки исследования у 10 (25% ± 7) пациентов, из них у 9 женщин и 1 мужчины, а на 30 сутки исследования сохранялся статистически значимо реже у 1 (3% ± 3) пациента ( $p = 0,002$ ) – женщины. Клинически выраженного уровня депрессии на 14 и 30 сутки терапии не определялось. На 14 сутки исследования

признаки тревоги отсутствовали у 24 ( $60\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 13 женщин и у 11 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии встречался статистически значимо чаще у 38 ( $95\% \pm 3$ ) пациентов, из них значимо чаще у 22 женщин ( $p = 0,002$ ) и у 16 мужчин ( $p = 0,012$ ). Субклинический уровень тревоги на 14 сутки лечения выявлялся у 16 ( $40\% \pm 8$ ) пациентов, из них у 10 женщин и у 6 мужчин, а на 30 сутки от начала терапии встречался значимо реже у 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов ( $p < 0,05$ ), у 1 женщины и у 1 мужчины. Критерий Вилкоксона в ГИ<sup>3</sup> указал на снижение показателя уровня тревоги и депрессии на 30 сутки терапии по отношению к первичному тестированию ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ).

При проведении оценивания по MMSE среди пациентов с ГЭРБ и дисфункцией ВНС на 14 сутки лечения не выявлялось когнитивной дисфункции у 39 ( $97\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 22 женщин и у 17 мужчин, а на 30 сутки исследования у 38 ( $95\% \pm 3$ ) пациентов, из них у 23 женщин и у 15 мужчин. На 30 сутки исследования выявлено 2 ( $5\% \pm 3$ ) пациентов – мужчин с недементными нарушениями.

По данным MoCa-теста из всех обследованных с дисфункцией ВНС у всех пациентов на 14 и 30 сутки терапии не выявлено когнитивной дисфункции.

По данным теста рисования часов у пациентов с дисфункцией ВНС на 30 сутки терапии выявлено 3 ( $8\% \pm 3$ ) пациентов, из них 2 женщины и 1 мужчина. Статистически значимо чаще на 30 сутки исследования встречались пациенты без признаков когнитивной дисфункции – у 37 ( $93\% \pm 4$ ) пациента ( $p < 0,01$ ), из них 21 женщина и 16 мужчин.

Среди пациентов с ГЭРБ и дисфункцией ВНС по DSM-5 патологии у пациентов не выявлено.

У всех 40 пациентов с нарушением функции ВНС по данным опросника SF-36 при динамических исследованиях выявлено повышение уровня физического и психологического компонентов здоровья.

Показатели опросника GERD-Q у всех пациентов с дисфункцией ВНС в пределах значений, соответствующих ГЭРБ.

## ГЛАВА 5

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведённое клинико-неврологическое исследование выявило, что основными неврологическими нарушениями у пациентов с ГЭРБ были: психоэмоциональные нарушения – у всех больных; нейрокогнитивные – у 40 (33%); вегетативные – у 40 (33%). У части пациентов имело место сочетание неврологических нарушений: в виде психоэмоциональных и вегетативных нарушений – у 40 (33%), психоэмоциональных и нейрокогнитивных расстройств – у 51 (43 %).

Результаты оСХ показали, что у всех пациентов были признаки ситуативной и личностной тревожности; у 77 (64%) пациентов по данным ШБ была выявлена депрессия разной степени выраженности, что согласовалось с результатами HADS, где данный показатель составил 66 (55%) случаев, тревогу отмечали 77 (64%) пациентов.

Проведенное исследование показывало значительное снижение уровня депрессии и тревоги по данным оСХ, ШБ и HADS в ГИ<sup>1</sup> по сравнению с ГК<sup>1</sup>, что может свидетельствовать о эффективности проводимого лечения. Имеющаяся прямая корреляция между уровнями депрессии и тревоги подчеркивает необходимость комплексного подхода к лечению этих состояний у пациентов с ГЭРБ.

Данные исследований на 14 и 30 сутки терапии было выявлено, что в ГИ<sup>1</sup> наблюдается снижение уровня как ситуативной, так и личностной тревожности у 25 (83%) и у 26 (87%) пациентов соответственно, что подтверждается статистическими данными ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ). В ГК<sup>1</sup> также наблюдалось снижение уровней тревожности, однако не имело статистической значимости.

Была выявлена умеренная прямая зависимость между ситуативной тревожностью и депрессией ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,035$ ), что может быть объяснено тем, что оба эти состояния часто взаимосвязаны и могут усиливать друг друга. Заметная

положительная зависимость выявленная между ситуативной и личностной тревожностью ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,002$ ), что можно объяснить тем, что у людей с высоким уровнем ситуативной тревожности часто наблюдаются повышенный уровень личностной тревожности, что подтверждает их тесную взаимосвязь. Проанализировав данные HADS на 14 и 30 сутки исследования установлено, что в ГИ<sup>1</sup> наблюдается значительное снижение уровня депрессии и составляет 22 (55%) пациентов ( $p < 0,05$ ), что подтверждено статистическими данными ( $p < 0,0001$ ). В ГК<sup>1</sup> наблюдается снижение уровня депрессии, но данный показатель был менее значителен по сравнению с группой ГИ2 ( $p = 0,008$ ). В ГИ<sup>1</sup> депрессия выраженной степени встречалась статистически значимо чаще у 2 (5%) женщин ( $p = 0,03$ ), в то время как в ГК<sup>1</sup>, умеренная и выраженная степени депрессии были относительно равномерно распределены между мужчинами и женщинами.

Психоэмоциональные нарушения проявляли себя в виде тревожных расстройств у всех пациентов ГИ1, депрессии и тревоги – у 38 (95%), а сочетание тревожных расстройств и тревожно-депрессивных нарушений – у 36 (90%) пациентов.

Следует отметить, что у 28 (70%) пациентов были выявлены умеренные и выраженные уровни как ситуативной, так и личностной тревожности, при этом мужчины чаще страдали от выраженной ситуативной тревожности, а женщины – от выраженной личностной тревожности. У 4 (10%) пациентов до 25 лет преобладал низкий и умеренный уровень тревожности, в остальных возрастных группах преобладали умеренные уровни как ситуативной, так и личностной тревожности – в 13 (33%) случаев. Нами было установлено, что все пациенты ГИ2 по ШБ имели депрессию разной степени выраженности, при этом самой распространённой формой была выраженная депрессия и встречалась – у 19 (48%) пациентов, чаще среди женщин – 13 (68%;  $p = 0,031$ ).

В разных возрастных группах по данным ШБ были выявлены разные уровни депрессии: так в группе до 25 лет депрессия была преимущественно лёгкой и умеренной – у 3 (8%) пациентов; в возрасте от 25 до 40 лет распространённость выраженной депрессии составила 9 (23%) случаев и была наиболее значительной,

в то время как в возрастной группе от 40 до 55 лет депрессия была представлена в основном лёгкой, умеренной и выраженной степенью – у 10 (25%) пациентов; умеренная и выраженная депрессия была равномерно распределена (4/10%; 4/10% соответственно) в группе 55 лет и старше. При этом женщины чаще страдали выраженной депрессией – 13 (33%) случаев, особенно в возрастной группе от 25 до 40 лет, а мужчины – умеренной депрессией – у 11 (28%) пациентов.

У пациентов с длительностью ГЭРБ до 1 года депрессия в основном была лёгкой или умеренной – у 3 (8%) пациентов. Женщины чаще страдали выраженной депрессией, особенно в группах с длительностью ГЭРБ от 5 лет и более – у 12 (30%) пациентов. У мужчин чаще выявлялась умеренная депрессия при длительности ГЭРБ 10 лет и более – у 5 (13%) пациентов, в то время как тяжёлая депрессия превалировала у лиц мужского пола при длительности ГЭРБ от 5 до 10 лет, а также 10 лет и более – у 2 (5%) пациентов.

Лёгкая степень депрессии была выявлена у 2 (5%) пациентов с длительностью ГЭРБ до 1 года; умеренная депрессия – у 3 (8%) пациентов с длительностью ГЭРБ от 5 до 10 лет; признаки выраженной депрессии чаще наблюдались у пациентов с длительностью ГЭРБ 10 лет и более – у 14 (35%) пациентов; а тяжёлая депрессия была выявлена лишь у небольшой части пациентов – в 2 (5%) случаях.

Полученные данные оСХ и ШБ соответствовали показателям HADS. Так анализируя возрастные группы мы установили, что в группе до 25 лет были более выражены субклинические уровни депрессии и тревоги – у 2 (5%) пациентов; в группе от 25 до 40 лет – субклинические и выраженные уровни депрессии и тревоги – у 2 (5%); в группе от 40 до 55 лет выраженные уровни депрессии и тревоги чаще встречаются – у 2 (5%) мужчин, тогда как субклинические уровни тревоги – у 2 (5%) женщин; в возрастной группе 55 лет и старше субклинические уровни тревоги (2/5%; 3/8%) и депрессии (3/8%; 4/10%) примерно равномерно были распределены между мужчинами и женщинами. Анализ длительности ГЭРБ и психоэмоциональных нарушений показал, что пациенты с ГЭРБ до 1 года имели субклинические уровни депрессии и тревоги в 3 (8%) случаях; при длительности

ГЭРБ от 1 до 5 лет – выраженной депрессии и субклинической тревоги – у 1 (3%); у пациентов с длительностью ГЭРБ от 5 до 10 лет преобладали субклинические уровни депрессии и тревоги у 5 (13%), и чаще наблюдались у мужчин; при длительности ГЭРБ 10 лет и более значительно возрастала частота субклинической депрессии и тревоги, чаще среди женщин.

Установлена заметная положительная зависимость между уровнями депрессии по ШБ и тревоги по HADS, что указывает на взаимосвязь этих состояний ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,003$ ), эту зависимость можно объяснить специфическими причинами, характерными для пациентов ГЭРБ: ГЭР, диспептические расстройства, снижение аппетита, изжога, хроническая боль по ходу пищевода.

При анализе данных в начале исследования было установлено, что у 23 (20%) пациентов с ГЭРБ имели место недементные признаки когнитивных нарушений, выявленных с помощью MMSE и теста рисования часов, однако при проведении MoCa-теста когнитивные расстройства отсутствовали.

Наиболее частыми нейрокогнитивными проявлениями в ГИ2 были: рассеянность внимания – у 24 (60%;  $p < 0,05$ ), нарушение памяти на текущую информацию – у 22 (55%), нарушение памяти на недавнюю информацию – у 17 (43%), нарушение избирательности внимания – у 15 (38%), снижение темпа познавательной деятельности – у 10 (25%), нарушение гностической функции – у 10 (25%), нарушение праксиса – у 9 (23%) пациентов, что указывает на высокую степень когнитивной нагрузки.

В категории «комплексное внимание» рассеянность внимания была наиболее распространённой дисфункцией – у 24 (60 %) пациентов; из «восприятия и психомоторной функции» страдала гностическая функция – у 10 (25%) и праксис – у 9 (23%); нарушение «речи», выявлялось значительно реже – у 5 (13%) пациентов; нарушения «управляющих функций» в виде расстройства планирования и принятия решений – у 7 (18%) пациентов; изменение «социального интеллекта» с нарушением узнавания эмоций – у 5 (13%) и нарушение узнавания мотивов поведения окружающих – у 3 (8%) пациентов.

Было установлено, что когнитивные нарушения в ГИ2 варьируют от недементных до дементных умеренной степени. При этом наиболее часто встречались дементные нарушения лёгкой степени – у 17 (43%) пациентов, умеренной степени тяжести – у 11 (28%). При анализе возрастных групп установлено, что в группах от 25 до 55 лет 17 (43%) пациентов имели более высокую частоту дементные нарушения лёгкой степени тяжести, а в возрастной группе 55 лет и старше у 2 (5 %) пациентов выявлялись дементные нарушения умеренной степени тяжести. При этом чем длительнее пациент страдал ГЭРБ, тем чаще выявлялись когнитивные нарушения. Так при длительности ГЭРБ 10 лет и более когнитивные расстройства встречались значительно чаще – в 33 (83%) случаев, что, вероятно, связано не только с длительностью заболевания, но и с тяжестью ГЭРБ, длительным болевым синдромом, наличием депрессии и тревоги, нарушением сна и снижением качества жизни. У 24 (60%) женщин когнитивные нарушения встречались чаще, чем у мужчин – 16 (40%).

У большинства пациентов ГИЗ с расстройствами ВНС статистически значимо чаще ( $p < 0,01$ ) преобладала симпатикотония – у 26 (65%) пациентов; реже – у 8 (20%) пациентов выявлялась парасимпатикотония; выраженная симпатикотония встречались – у 2 (5%), выраженная парасимпатикотония – у 3 (9,5%) пациентов. Симпатикотония чаще встречалась в возрасте до 40 лет – у 11 (28%) пациентов, тогда как парасимпатикотония чаще наблюдалась у женщин в возрасте от 40 до 55 лет и составила 4 (10%) случаев.

Выявлено, что симпатикотония чаще встречалась при длительности ГЭРБ от 10 лет и более – у 28 (70%) пациентов; парасимпатикотония выявлялась реже – у 8 (20%) пациентов, но была более значима при длительности ГЭРБ 10 лет и более – у 6 (15%), особенно у женщин. Мы уточнили, что симпатикотония и парасимпатикотония проявлялись в меньшей степени на ранних стадиях ГЭРБ, но усугублялись при увеличении длительности заболевания. Установлены гендерные различия: так, у женщин чаще встречалась дисфункция ВНС, которая, как правило, была связана с длительностью основного заболевания.

У пациентов с психоэмоциональными расстройствами и дисфункцией ВНС были выявлены изменения по оСХ в виде преобладания низкого уровня ситуативной и личностной тревожности у 27 (68%) пациентов ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ). При этом женщины чаще страдали от умеренной и выраженной личностной тревожности – в 8 (20%) случаях, а мужчины – 13 (33%) пациентов не имели депрессивных нарушений по данным ШБ. Согласно данным HADS, большинство пациентов – 17 (43%) – не имели признаков тревоги или депрессии; однако изолированно субклинический уровень тревоги выявлялся – у 21 (53%) и депрессии – у 11 (28%) пациентов.

Большинство пациентов с ГЭРБ и дисфункцией ВНС не имели значимых когнитивных нарушений. Женщины и мужчины показывали одинаковые результаты по данным MMSE и MoCa тестов, что говорит о том, что когнитивные функции у большинства пациентов остаются в норме.

В ходе исследования нами были описаны корреляционные связи между уровнем тревожности, депрессии и вегетативными нарушениями по данным ряда шкал и тестов (оСХ, ШБ, HADS, MMSE, MoCa). Установлены значимые корреляционные зависимости между длительностью ГЭРБ, уровнем тревожности и депрессии. В ГИ2 при проведении корреляционного анализа было установлено, что существует: умеренная положительная зависимость между данными MMSE и MoCa ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,021$ ); заметная прямая зависимость ситуационной и личностной тревожности оСХ ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлена: умеренная зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,36$ ), существует умеренная положительная зависимость между тревогой по HADS и ситуативной тревожностью оСХ ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,017$ ), тревогой по HADS и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,023$ ), тревогой и депрессией по HADS ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,014$ ). В ГИ2 корреляционный анализ установил: умеренную прямую зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,035$ ), заметную положительную зависимость между ситуативной и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,002$ ), заметную положительную зависимость между уровнями депрессии по ШБ и тревоги по HADS ( $r = 0,52$ ;  $p =$

0,003), высокую прямую зависимость между тревогой и депрессией HADS ( $r = 0,88$ ;  $p < 0,0001$ ). В ГИЗ корреляционный анализ показал, что существует: умеренная положительная зависимость между показателями оВ и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,015$ ), оВ и ситуативной тревожностью оСХ ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,042$ ), длительностью ГЭРБ и синдромом вегетативной дистонии оВ ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,045$ ), умеренная прямая зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,009$ ).

Для лечения неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ нами в комплексную терапию для коррекции психоэмоциональных нарушениях (ГИ1) назначался темгиколурил 0,3 гр. 1 таб. 3 р/д 1 месяц, при нейрокогнитивных нарушениях (ГИ2) – аминокислота гидрохлорид 0,25 гр. 1 таб. 2 р/д 1 месяц, пациентам с вегетативной дисфункцией – комбинированный препарат (ГИ3) – алкалоид красавки 100 мкг + эрготамина тартрат 300 мкг + фенобарбитал 20 мг 1 таб. 3 р/д 1 месяц. Выбор препаратов был максимально направлен на уменьшение клинических проявлений неврологических проявлений. В ГК1, ГК2, ГК3 пациенты принимали только базовую схему терапии ГЭРБ.

Было установлено, что 3 (8%) женщины, чаще страдающие высоким уровнем личностной тревожности, на фоне проводимой терапии отметили положительную динамику, при этом существовала заметная прямая зависимость между ситуативной и личностной тревожностью ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,0001$ ).

Анализ данных ШБ у пациентов ГИ<sup>1</sup> показал высокую распространённость субдепрессии и умеренной депрессии у 16 (40%), особенно среди 12 (30%) женщин. На 30 сутки от начала терапии наблюдалось снижение уровня депрессии у 24 (60%) пациентов. Выраженная и тяжёлая степени депрессии практически не наблюдались к окончанию лечения ( $p = 0,001$ ). Была установлена умеренная зависимость между ситуативной тревожностью и депрессией ( $r = 0,36$ ) у пациентов с нарушением в когнитивной сфере.

Анализ данных HADS показал, что у значительного числа пациентов показатели тревоги и депрессии улучшались и составили 31 (78%) и 33 (83%) соответственно. Между уровнем тревоги и депрессии выявлена умеренная

положительная зависимость ( $r = 0,45$ ), а также была выявлена умеренная положительная зависимость между тревогой по HADS и ситуативной ( $r = 0,43$ ), и личностной тревожностью ( $r = 0,41$ ) по оСХ. На фоне терапии психоэмоциональное состояние пациентов улучшилось и максимально положительные результаты были отмечены на 30 день терапии.

Корреляция между данными MMSE и MoCa подтверждает надежность этих методов диагностики. Использование методов корреляционного анализа позволило лучше понять взаимосвязи между различными видами когнитивной дисфункции и тревожности, и их динамику в процессе лечения.

В ходе терапии наблюдалось значительное улучшение когнитивных нарушений в ГИ<sup>2</sup> у 18 (45%) на 30 день от начала терапии. Количество пациентов с недементными и дементными нарушениями лёгкой степени увеличилось и составило 39 (95%) пациентов, с умеренной деменцией также отметили положительный результат 10 (25%) пациентов.

В ГК<sup>2</sup> также имело место снижение когнитивных нарушений, однако они были менее выражены по сравнению с ГИ<sup>2</sup> и не являлись статистически значимыми.

По данным MoCa-теста первично выявлялась высокая распространённость когнитивных нарушений, особенно среди женщин. При анализе данных на 30 сутки исследования выявлено снижение количества пациентов с когнитивными нарушениями 24 (60%) и 18 (45%) соответственно. В ГИ<sup>2</sup> наблюдались улучшения по данным MoCa-теста – у 18 (60%) больных, что подтверждалось критерием Вилкоксона ( $p < 0,0001$ ) по сравнению с ГК<sup>2</sup>. В ГК<sup>2</sup> нарушения когнитивной функции сохранялись у всех пациентов. MoCa-тест на 30 день показал, что у всех пациентов сохранялись когнитивные нарушения, но выраженность их достоверно была меньше ( $p = 0,001$ ).

В ГИ<sup>2</sup> по тесту рисования часов установлено, что на 30 день у 18 (60%) пациентов отмечено снижение выраженности когнитивных нарушений, особенно в группе ГИ<sup>2</sup>, что было подтверждено статистическими данными ( $p < 0,0001$ ). У женщин результаты были лучше, чем у мужчин (9/30%; 4/13% соответственно). В

ГК<sup>2</sup> когнитивные нарушения сохранялись у всех 10 (100%) пациентов, но значения теста рисования часов показали улучшение ( $p = 0,043$ ).

В ходе исследования установлено, что среди пациентов с нейрокогнитивной дисфункцией по данным оСХ был наиболее распространен низкий уровень ситуативной и личностной тревожности на всех этапах исследования. Уровень ситуативной и личностной тревожности снизился к концу исследования, особенно в ГИ<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ;  $p = 0,001$ ) и составил 33 (83%) и 30 (75%) соответственно. В ГК<sup>2</sup> наблюдалось снижение тревожности, однако значимость имело ( $p = 0,02$ ) только снижение ситуативной тревожности.

В ходе исследования пациентов с дисфункцией ВНС установлено, что на 14 и 30 сутки у 24 (60%) пациентов наблюдается снижение частоты жалоб на головокружение, у 21 (53%) – нарушение сна, у 18 (45%) – чувства тревоги и страха, у 19 (48%) – диспептические расстройства и у 16 (40%) пациентов головные боли, в то время как в 2 (5%) и 3 (8%) – брадикардия, частота симпато-адреналовых кризов – изменений практически не наблюдалось. Следует отметить, что количество жалоб на артериальную гипертензию и гипотензию составило 5 (13%) и 6 (15%) соответственно.

Нами установлено улучшение состояния пациентов в ГИЗ, за счёт уменьшения больных с превалированием симпатического отдела ВНС, и переходом их в состояние нормотонии на 30 день исследования. Выявлялось уменьшение клинических проявлений симпатикотонии и парасимпатикотонии на 30 день исследования у 27 (68%) пациентов ( $p < 0,05$ ). Критерий Вилкоксона выявил изменения показателя ВИК на 30 сутки ( $p = 0,041$ ). В ходе исследования выявлена умеренная положительная зависимость между длительностью ГЭРБ и синдромом вегетативной дистонии, установлено, что чем дольше пациент болеет ГЭРБ тем дисбаланс со стороны ВНС более значимый ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,045$ ).

По данным оВ на 30 сутки отмечено значительное уменьшение количества пациентов с дисфункцией ВНС до 22 ( $55\% \pm 8$ ) пациентов ( $p < 0,0001$ ), при этом зафиксировано статистически значимое снижение частоты дисфункции ВНС как у женщин, так и у мужчин ( $p = 0,012$ ;  $p = 0,027$ ). Установлена положительная

корреляционная связь умеренной степени между показателями оВ и уровнем личностной и ситуативной тревожности оСХ ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,015$ ;  $r = 0,37$ ;  $p = 0,042$ ), что указывает на взаимосвязь между дисфункцией ВНС и тревожными расстройствами.

Отметим, что в ходе исследования пациенты с дисфункцией ВНС показали улучшение состояния тревожности по оСХ на фоне терапии на 14 и 30 день, снижения как ситуативной – у 35 (88%), так и личностной тревожности – у 37 (93%) пациентов ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ). Выявлена корреляция между ситуативной тревожностью и депрессией ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,009$ ).

В ходе исследования мы наблюдали снижение частоты депрессивных нарушений по ШБ у пациентов на 14 и 30 дни в виде увеличения количества пациентов без признаков депрессии среди 35 (88%) пациентов, снижения признаков лёгкой депрессии – у 5 (13%) пациентов. При анализе результатов HADS нами установлено, улучшение состояния пациентов в виде снижения уровня тревоги и депрессии, что подтверждено статистическими методами Вилкоксона, особенно в ГИЗ ( $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ).

Статистический анализ подтвердил значительное снижение показателя оВ, а корреляционный анализ выявил взаимосвязь между дисфункцией ВНС и разными видами тревожности, и длительности ГЭРБ с выраженностью дисфункции ВНС, что подчеркивает необходимость.

## ВЫВОДЫ

В диссертационной работе представлено теоретическое обоснование и новое решение актуальной научной задачи – изучение основных неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ для улучшения диагностики и повышения эффективности лечения на основе комплексного клинико-неврологического обследования.

1. У пациентов с ГЭРБ выявлены основные неврологические синдромы: психоэмоциональный у 120 (100%), нейрокогнитивный – у 40 (33,3%) и вегетативный – у 51 (42,5 %) пациентов. Имело место сочетание психоэмоциональных проявлений с вегетативным синдромом у 40 (33,3%) и психоэмоциональных проявлений с нейрокогнитивным синдромом у 40 (33,3%) пациентов.

2. Основными проявлениями психоэмоциональных нарушений были тревожные расстройства у всех пациентов, депрессия и тревога – у 95%, а сочетание тревожных расстройств с тревожно-депрессивными нарушениями – у 90% пациентов. Чаще были выявлены умеренные и выраженные уровни как ситуативной, так и личностной тревожности, при этом мужчины страдали выраженной ситуативной тревожностью, а женщины – выраженной личностной тревожностью. Было установлено, что все пациенты имели депрессию разной степени выраженности, при этом самой распространенной формой была выраженная депрессия.

3. Нейрокогнитивные нарушения наблюдались в виде рассеянности внимания – у 60% ( $p < 0,05$ ) пациентов, нарушение памяти – у 81%, нарушение внимания – у 38%, нарушение гностической функции – у 25%, нарушение праксиса – у 23% пациентов, что показывает высокую степень когнитивной нагрузки и обусловлены причинами характерными ГЭРБ: хронический болевой синдром, тревожно-депрессивные расстройства и хроническое воспаление слизистой пищевода.

4. Вегетативные нарушения наблюдались чаще в виде нарушения сна/бодрствования – у 88%, головокружения – у 85%, чувство тревоги, страха – у 68%, диспептических расстройств – у 68% человек, нарушения аппетита – у 63%, цефалгии – у 63%, ангедонии – у 28% пациентов, что было обусловлено вовлечением в патологический процесс энтеральной нервной системы как части вегетативной нервной системы.

5. Установлены корреляционные связи между уровнем тревожности, депрессии и вегетативными нарушениями. Выявлены значимые корреляционные зависимости между длительностью ГЭРБ, уровнем тревожности и депрессии. У пациентов с психоэмоциональными и нейрокогнитивными нарушениями установлена умеренная положительная зависимость между MMSE и MoCa ( $r = 0,42$ ;  $p = 0,021$ ); заметная прямая зависимость ситуационной и личностной тревожности оСХ ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,0001$ ), умеренная зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,36$ ), умеренная положительная зависимость между тревогой по HADS и ситуативной тревожностью оСХ ( $r = 0,43$ ;  $p = 0,017$ ), тревогой по HADS и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,41$ ;  $p = 0,023$ ), тревогой и депрессией по HADS ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,014$ ). Изменения в психоэмоциональной сфере показали умеренную прямую зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,035$ ), заметную положительную зависимость между ситуативной и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,54$ ;  $p = 0,002$ ), заметную положительную зависимость между уровнями депрессии по ШБ и тревоги по HADS ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,003$ ), высокую прямую зависимость между тревогой и депрессией HADS ( $r = 0,88$ ;  $p < 0,0001$ ). При психоэмоциональных и вегетативных нарушениях выявлена умеренная положительная зависимость между показателями оВ и личностной тревожностью оСХ ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,015$ ), оВ и ситуативной тревожностью оСХ ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,042$ ), длительностью ГЭРБ и синдромом вегетативной дистонии оВ ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,045$ ), умеренная прямая зависимость между ситуативной тревожностью оСХ и депрессией ШБ ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,009$ ).

6. Применение анксиолитиков (темгиколурилом 0,3 гр. 1 таб. 3 р/д – 1 месяц), нейропротекторов (аминофенилмасляной кислоты гидрохлорид 0,25 гр. 1 таб. 3 р/д – 1 месяц) и вегетотропных препаратов (красавки сумма алкалоидов 100 мкг + эрготамина тартрат 300 мкг + фенобарбитал 20 мг по 1 таб. 3 р/д – 1 месяц) влияет на снижение клинических проявлений неврологических нарушений у пациентов с ГЭРБ и способствует более эффективному лечению основного заболевания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показано комплексное клинико-неврологическое обследование пациентов с ГЭРБ с оценкой нейрокогнитивного (MMSE, MoCa), психоэмоционального статуса (СХ, HADS) и вегетативной нервной системы (ВИК, ШБ) и SF-36.

2. Включение в комплексную медикаментозную терапию вегетотропных, нейрометаболических препаратов и анксиолитиков может быть рекомендовано у пациентов с ГЭРБ для улучшения эффективности лечения и реабилитации пациентов.

3. Рекомендовано при эндоскопически позитивной форме ГЭРБ – которая клинически характеризуется образованием эрозивных нарушений стенок пищевода – на начальных этапах лечения с целью профилактики психоэмоциональных нарушений включать анксиолитик темгиколурил, который не оказывает влияния на моторику пищевода и ЖКТ.

**ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ВНС	–	вегетативная нервная система
ГГНО	–	гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось
ГЭБ	–	гематоэнцефалический барьер
ГЭР	–	гастроэзофагеальный рефлюкс
ГЭРБ	–	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
НПС	–	нижний пищеводный сфинктер
НЭРБ	–	неэрозивная рефлюксная болезнь
РЭ	–	рефлюкс-эзофагит
СО	–	слизистая оболочка
ЦНС	–	центральная нервная система
ЭКГ	–	электрокардиограмма

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Андреев, Д. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: новые подходы к оптимизации фармакотерапии / Д. Н. Андреев, А. В. Заборовский, Е. Г. Лобанова // МС. — 2021. — № 5. — С. 30–37.
2. Ардатская, М. Д. Коррекция микробиоты кишечника при тревожно-депрессивных расстройствах / М. Д. Ардатская // ЛВ. — 2023. — № 10. — С. 38–48.
3. Безруков, Ю. Н. Особенности клинического течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от психосоматического состояния пациентов : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 — внутренние болезни / Ю. Н. Безруков. — Санкт-Петербург, 2017. — 24 с.
4. Белоусова, Л. Н. Обзор современных клинических рекомендаций по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Л. Н. Белоусова, И. А. Оганезова, И. Г. Бакулин // Профилактическая медицина. — 2023. — Т. 26, № 5. — С. 95–101. — DOI: 10.17116/profmed20232605195.
5. Берко, О. М. Современная диагностика ГЭРБ — обновлённая версия Лионского консенсуса 2.0 / О. М. Берко, О. А. Саблина // Эффективная фармакотерапия. — 2024. — Т. 20, № 18. — С. 70–75.
6. Бондаренко, В. М. Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммуновоспалительные механизмы патологии мозга и кишечника / В. М. Бондаренко, Е. В. Рябиченко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — № 2. — С. 112–120.
7. Бордин, Д. С. Многоцентровое исследование распространённости симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России / Д. С. Бордин, Р. А. Абдулхаков, М. Ф. Осипенко [и др.] // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, № 1. — С. 48–56.
8. Валитова, Э. Р. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: анализ современных рекомендаций / Э. Р. Валитова, М. В.

Чеботарева, О. И. Березина, Д. С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. — 2022. — Т. 18, № 22. — С. 94–99.

9. Васильева, Е. Ф. Регуляторная роль кишечной микробиоты в воспалении при депрессии и тревоге / Е. Ф. Васильева // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2023. — Т. 123, № 11. — С. 33–39. — DOI: 10.17116/jnevro202312311133.

10. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / А. М. Вейн. — Москва : МИА, 2003. — С. 54–55.

11. Вовк, Е. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике терапевта поликлиники: terra incognita / Е. И. Вовк, Ю. В. Седякина, М. М. Шамуилова [и др.] // Consilium Medicum. — 2020. — Т. 22, № 8. — С. 9–26.

12. Григолашвили, М. А. Корреляция между изменениями микробиоты кишечника и моторными и немоторными проявлениями болезни Паркинсона. Обзор / М. А. Григолашвили, М. Б. Бейембаева, Е. В. Шаяхметова [и др.] // Эпомен: медицинские науки. — 2025. — № 20. — С. 235–255.

13. Гришечкина, И. А. Вегетативный тонус, вегетативная реактивность, вегетативное обеспечение деятельности у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / И. А. Гришечкина // Омский научный вестник. — 2013. — № 1 (118). — С. 14–15.

14. Гришечкина, И. А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь — психосоматические проявления / И. А. Гришечкина // Фармация и фармакология. — 2015. — № 3 (Прил. 1). — С. 41–42.

15. Гришечкина, И. А. Особенности психовегетативного статуса и серотонинэргической системы при различных клинических вариантах гастроэзофагеального рефлюкса / И. А. Гришечкина, Д. И. Трухан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2014. — № 9 (109). — С. 48–51.

16. Дорофеев, Н. А. Морфометрические изменения в гиппокампе и миндалевидном теле мышей при моделировании хронического стресса поражения

/ Н. А. Дорофеев, А. В. Смирнов, Д. Д. Самаркин [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2025. — № 3. — С. 65–72.

17. Евсютина, Ю. В. Пробиотики в профилактике и лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта / Ю. В. Евсютина // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2018. — Т. 26, № 3. — С. 18–22.

18. Епишина, И. В. Роль микробиоты человека в развитии нейродегенеративных заболеваний / И. В. Епишина, Е. В. Буданова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2022. — Т. 122, № 10. — С. 57–65. — DOI: 10.17116/jnevro202212210157.

19. Жилина, А. А. Генетические предикторы развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у жителей Забайкальского края / А. А. Жилина, Н. В. Ларева, С. М. Цвингер // Дальневосточный медицинский журнал. — 2022. — № 1. — С. 23–28.

20. Зверева, С. И. Оценка вегетативного статуса пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / С. И. Зверева, Е. А. Рябова // Научный альманах. — 2016. — № 1–2 (15). — С. 377–381.

21. Зелтынь, А. Е. Клинико-патогенетическая взаимосвязь расстройств тревожно-депрессивного спектра и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: терапевтические следствия / А. Е. Зелтынь // Социальная и клиническая психиатрия. — 2022. — № 4. — С. 68–74.

22. Ивашкин, В. Т. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского научного медицинского общества терапевтов, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Научного сообщества по изучению микробиома человека) / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов, И. В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2024. — Т. 34, № 5. — С. 111–135. — DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-5-111-135.

23. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни /

В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. С. Трухманов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2020. — Т. 30, № 4. — С. 70–97.

24. Ивашкин, В. Т. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, И. В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26, № 5. — С. 56–65.

25. Казюлин, А. Н. Эволюция терапии пробиотиками в клинике внутренних болезней / А. Н. Казюлин, А. Ю. Гончаренко, Е. Е. Павлеева, И. Е. Калягин // РМЖ. — 2019. — № 12. — С. 89–96.

26. Карауш, А. К. Влияние кишечного микробиома на эмоциональные состояния / А. К. Карауш // Актуальные исследования. — 2023. — № 18 (148), ч. I. — С. 53–56.

27. Карпенко, Д. Г. Пациентка старческого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: сложности амбулаторного ведения в условиях мультиморбидности / Д. Г. Карпенко // Клиническая геронтология. — 2021. — Т. 27, № 5–6. — С. 59–63.

28. Кляритская, И. Л. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. Л. Кляритская, В. В. Кривой, Ю. С. Работягова // Крымский терапевтический журнал. — 2019. — № 4. — С. 14–22.

29. Кляритская, И. Л. Современные направления диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И. Л. Кляритская, В. В. Кривой, И. А. Иськова, Т. А. Цапьяк // Крымский терапевтический журнал. — 2024. — № 4. — С. 5–12.

30. Кнорринг, Г. Ю. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и альгинаты: диагностика, лечение, профилактика / Г. Ю. Кнорринг, Ю. В. Седякина // Consilium Medicum. — 2021. — № 5. — С. 407–411.

31. Кожевников, А. А. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования / А. А. Кожевников, К. В. Раскина, Е. Ю. Мартынова [и др.] // РМЖ. — 2017. — № 17. — С. 1244–1247.

32. Котрова, А. Д. Микробиота кишечника и энтерогепатическая циркуляция желчных кислот / А. Д. Котрова, К. А. Саладин, А. Н. Шишкин // Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. — Desktop2020. — № 1. — С. 553–558.

33. Краснорущая, О. Н. Обзор современных представлений о концепции двунаправленной оси взаимодействия кишечной микробиоты и ЦНС в патогенезе депрессивных расстройств / О. Н. Краснорущая, О. Ю. Ширяев, Т. Ю. Гречко [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. — 2026. — № 1. — DOI: 10.33920/med-01-2601-01.

34. Ксенева, С. И. Дискоординация вегетативного обеспечения функций в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / С. И. Ксенева, Е. В. Бородулина, В. В. Удут // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2018. — Т. 166, № 7. — С. 22–25.

35. Ливзан, М. А. Антибиотик-ассоциированная диарея в практике клинициста: подходы к профилактике и терапии / М. А. Ливзан, М. М. Федорин // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2022. — № 6 (5). — С. 259–265.

36. Ливзан, М. А. Моторные нарушения верхних отделов желудочно-кишечного тракта как актуальная проблема гастроэнтерологии: от патогенеза к рациональной терапии / М. А. Ливзан, С. Р. Абдулхаков, Н. В. Бакулина [и др.] // РМЖ. — 2025. — № 9. — С. 19–27. — DOI: 10.32364/2225-2282-2025-9-4.

37. Лифшиц, К. Влияние микробиомы в норме и на здоровье человека / К. Лифшиц, И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева // МС. — 2017. — № 1. — С. 155–159.

38. Маев, И. В. Современные аспекты диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у коморбидных пациентов / И. В. Маев, Г. Л. Юренев, Е. М. Миронова // Доказательная гастроэнтерология. — 2025. — Т. 14, № 4. — С. 5–13.

39. Маев, И. В. Фенотипы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: классификация, механизмы развития и критерии диагностики / И. В. Маев, Е. В. Баркалова, М. А. Овсепян, Д. Н. Андреев // *Consilium Medicum*. — 2022. — Т. 24, № 5. — С. 277–285. — DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201703.

40. Май, Т. В. Определение вероятности наличия рефрактерности к ингибиторам протонной помпы при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Т. В. Май, О. А. Карпович, Т. Н. Якубчик // *Материалы Республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвящённой 60-летию Гродненского государственного медицинского университета*. — 2018. — С. 505–507.

41. Марьянович, А. Т. Единый механизм пептидной регуляции мозга и кишки / А. Т. Марьянович, М. В. Андреевская // *Российские биомедицинские исследования*. — 2020. — Т. 5, № 1. — С. 3–11.

42. Мехтиев, С. Н. Квадротерапия ГЭРБ: новый подход к старой проблеме / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева, О. М. Берко // *РМЖ*. — 2023. — № 2. — С. 83–86.

43. Микробиота : монография / под ред. Е. Л. Никоновой, Е. Н. Поповой. — Москва : Медиа Сфера, 2019. — 255 с.

44. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA-тест) [Электронный ресурс] / URL: (дата обращения: 15.02.2026).

45. Морозова, М. А. Валидация русскоязычной версии Госпитальной шкалы тревоги и депрессии в общей популяции / М. А. Морозова, С. С. Потанин, А. Г. Бениашвили [и др.] // *Профилактическая медицина*. — 2023. — Т. 26, № 4. — С. 7–14.

46. Наследов, А. Д. SPSS 19. Профессиональный статистический анализ данных / А. Д. Наследов. — Санкт-Петербург : Издательский дом «Питер», 2011. — 399 с. — С. 321.

47. Николаева, И. В. Современные стратегии диагностики и лечения *Clostridium difficile*-инфекции (обзор литературы) / И. В. Николаева, И. В. Шестакова, Г. Х. Муртазина // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2018. — № 1. — С. 34–42.

48. Новикова, А. П. Ось «Микробиота-кишечник-мозг»: обзор взаимосвязей / А. П. Новикова, Т. И. Оконенко, Г. А. Антропова // Современные вопросы биомедицины. — 2024. — Т. 8, № 4 (30). — DOI: 10.24412/2588-0500-2024\_08\_04\_9.

49. Одарущенко, О. И. Психологическая диагностика и реабилитация пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / О. И. Одарущенко, А. В. Шакула, А. И. Павлов // Вестник восстановительной медицины. — 2019. — № 3. — С. 59–64.

50. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — 2-е изд., перераб. и доп. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 168 с.

51. Попович, Ю. А. Роль триптофана и его метаболитов в патогенезе атопического дерматита у больных различных возрастных групп / Ю. А. Попович, В. П. Федотов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. — 2015. — № 1–2. — С. 16–19.

52. Путилина, М. В. Эффективная нейромодуляция как основа современной нейропротекции в терапии сосудистых заболеваний нервной системы / М. В. Путилина // Нервные болезни. — 2022. — № 1. — С. 72–76.

53. Радциг, Е. Ю. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: взгляд оториноларинголога / Е. Ю. Радциг, Д. И. Константинов // Терапевтический архив. — 2021. — Т. 93, № 4. — С. 521–525.

54. Сапожникова, Т. В. Вегетативный и психический статус пациентов с функциональными заболеваниями ЖКТ / Т. В. Сапожникова, К. В. Сапожников, С. А. Парфенов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — Т. 198, № 2. — С. 159–168.

55. Стагниева, И. В. Вегетативная дистония как предиктор развития патологии ЛОР-органов у больных ГЭРБ / И. В. Стагниева // Таврический медико-биологический вестник. — 2017. — Т. 20, № 3. — С. 187–190.

56. Статинова, Е. А. Вегетативные и психоэмоциональные нарушения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е. А. Статинова, В. В.

Шевченко, О. А. Голубова [и др.] // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2021. — № 4 (56). — С. 70–76.

57. Статинова, Е. А. Неврологические нарушения у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е. А. Статинова, В. В. Шевченко, А. Г. Джоджуа // Университетская Клиника : материалы V Международного медицинского форума Донбасса (11–12 ноября 2021 г.). — Приложение. — С. 440.

58. Титов, А. Н. Особенности клинических проявлений ГЭРБ на фоне ваготонии / А. Н. Титов, С. Н. Шуленин, Е. П. Уманская [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2009. — Т. 11, № 3. — С. 50–56.

59. Тополянская, С. В. Роль интерлейкина 6 при старении и возрастассоциированных заболеваниях / С. В. Тополянская // Клиницист. — 2020. — № 3–4. — С. 10–17.

60. Трухан, Д. И. Внепищеводные симптомы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: в фокусе ларингофарингеальный рефлюкс / Д. И. Трухан, Н. А. Чусова, О. В. Дрокина // Consilium Medicum. — 2020. — Т. 22, № 12. — С. 44–51.

61. Трухан, Д. И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: актуальные аспекты диагностики и лечения в реальной клинической практике терапевта / Д. И. Трухан, И. А. Викторова // Медицинский совет. — 2019. — № 14. — С. 22–31.

62. Уэр, Дж. Э. Обследование здоровья SF-36. Руководство и интерпретация / Дж. Э. Уэр, К. К. Сноу, М. Косински, Б. Гандек ; Институт здравоохранения, Медицинский центр Новой Англии. — Бостон, Массачусетс, 1993.

63. Фирсова, Л. Д. Вегетативная дисфункция у гастроэнтерологических пациентов: вопросы диагноза и лечения / Л. Д. Фирсова, В. В. Полякова // Эффективная фармакотерапия. — 2022. — Т. 18, № 42. — С. 70–75.

64. Хамрабаева, Ф. И. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с синдромом вегетативной дистонии комбинацией ингибитора протонной помпы рабепразола и нейролептика сульпирида / Ф. И. Хамрабаева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2020. — № 7. — С. 92–95. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-92-95.

65. Ханин, Ю. Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера / Ю. Л. Ханин. — Ленинград, 1976. — 18 с.

66. Цуканов, В. В. Новые международные рекомендации по ведению пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: диагностика и лечение типичных синдромов / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Доктор.Ру. — 2022. — Т. 21, № 6. — С. 29–34.

67. Цыганкова, О. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с внепищеводными проявлениями, формированием пищевода Барретта на фоне грыжи пищеводного отверстия диафрагмы / О. В. Цыганкова, Л. Д. Латынцева, Т. И. Батлук [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2019. — № 3 (163). — С. 16–23.

68. Черкашина, Е. А. Состояние вегетативной нервной системы у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Е. А. Черкашина, Я. С. Черкашин, С. В. Симонова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2010. — № 3 (Приложение 1). — С. 201.

69. Шалагинова, И. Г. Эпигенетический механизм влияния микробиоты кишечника на развитие постстрессорного нейровоспаления / И. Г. Шалагинова, Л. В. Мацкова, Н. М. Гуничева, И. А. Ваколюк // Экологическая генетика. — 2019. — Т. 17, № 4. — С. 91–102.

70. Шевченко, В. В. Вегетативные нарушения у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. В. Шевченко // Сборник материалов 83-го международного медицинского конгресса молодых учёных «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (Донецк, 2021). — С. 123–124.

71. Шевченко, В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как предиктор развития неврологических нарушений / В. В. Шевченко, А. М. Бубликова, А. А. Токарева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. — 2022. — № 1. — С. 209–213.

72. Шевченко, В. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь как предиктор развития неврологических нарушений / В. В. Шевченко, А. М.

Бубликова, А. А. Токарева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. — 2022. — № 1. — С. 209–213.

73. Шевченко, В. В. Стандартная фармакотерапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как часть терапии вторичной хронической инсомнии / В. В. Шевченко, О. А. Голубова, Д. Ф. Шевченко [и др.] // Материалы IV Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждает... болезнь» (12–13 ноября 2020 г.) : научно-практический журнал «Университетская клиника» (приложение). — Донецк, 2020. — С. 601–602.

74. Шевченко, В. В. Терапия вторичной хронической инсомнии путём современной фармакотерапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / В. В. Шевченко, Д. Ф. Шевченко, В. В. Масенко [и др.] // Материалы XXII Всероссийской научной конференции с международным участием «Молодёжь и медицинская наука в XXI веке» (15 февраля – 1 апреля 2021 г.). — Киров, 2021. — С. 204–205.

75. Шейбак, В. М. Триптофан: ключевой метаболит гомеостаза и регулятор функций организма / В. М. Шейбак, А. Ю. Павлюковец // Гепатология и гастроэнтерология. — 2021. — Т. 5, № 2. — С. 143–149.

76. Шемятенков, В. Н. Состояние вегетативной нервной системы как критерий выбора поддерживающей терапии у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / В. Н. Шемятенков, С. В. Турукин, А. Д. Свищев // Успехи современного естествознания. — 2003. — № 11. — С. 93–94.

77. Шестопалов, А. В. Метаболиты триптофана — медиаторы оси «Микробиом кишечника — жировая ткань» / А. В. Шестопалов, О. П. Шатова, А. М. Гапонов [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2021. — Т. 11, № 1. — С. 16–24.

78. Шкляев, А. Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: диагностика, медикаментозное лечение, бальнеотерапия / А. Е. Шкляев, В. М. Дударев // Архивъ внутренней медицины. — 2022. — № 3 (12). — С. 195–202.

79. Bagga, D. Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures / D. Bagga [et al.] // Gut Microbes. — 2018. — № 9. — P. 486–496.

80. Bai, P. Gastroesophageal Reflux Disease in the Young Population and Its Correlation With Anxiety and Depression / P. Bai, S. Bano, S. Kumar [et al.] // *Cureus*. — 2021. — Vol. 13, № 5. — Art. e15289.

81. Bertollo, A. G. Hypothalamus-pituitary-adrenal and gut-brain axes in biological interaction pathway of the depression / A. G. Bertollo, C. F. Santos, M. D. Bagatini, Z. M. Ignácio // *Front Neurosci*. — 2025. — Vol. 19. — Art. 1541075. — DOI: 10.3389/fnins.2025.1541075.

82. Booker, A. Risk factors for dementia diagnosis in German primary care practices / A. Booker, L. E. Jacob, M. Rapp [et al.] // *Int Psychogeriatr*. — 2016. — Vol. 28, № 7. — P. 1059–1065.

83. Bruckner, J. J. The microbiota promotes social behavior by modulating microglial remodeling of forebrain neurons / J. J. Bruckner, S. J. Stednitz, M. Z. Grice [et al.] // *PLoS Biology*. — 2022. — Vol. 20, № 11. — Art. e3001838.

84. Cao, Y. Gut microbiota variations in depression and anxiety: a systematic review / Y. Cao, Y. Cheng, W. Pan, J. Diao, L. Sun, M. Meng // *BMC Psychiatry*. — 2025. — Vol. 25, № 1. — Art. 443. — DOI: 10.1186/s12888-025-06871-8.

85. Chen, L. Y. Clinical Use of Acid Suppressants and Risk of Dementia in the Elderly: A Pharmaco-Epidemiological Cohort Study / L. Y. Chen, H. J. Lin, W. T. Wu [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. — 2020. — Vol. 17, № 21. — P. 8271.

86. Choi, J. M. Association Between Anxiety and Depression and Gastroesophageal Reflux Disease: Results From a Large Cross-sectional Study / J. M. Choi, J. I. Yang, S. J. Kang [et al.] // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. — 2018. — Vol. 24. — P. 593–602.

87. Colombo, A. V. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote A $\beta$  plaque deposition / A. V. Colombo, R. K. Sadler, G. Llovera [et al.] // *Elife*. — 2021. — Vol. 10. — Art. e59826.

88. Connell, E. Microbial-derived metabolites as a risk factor of age-related cognitive decline and dementia / E. Connell, G. Le Gall, M. G. Pontifex [et al.] // *Mol Neurodegeneration*. — 2022. — Vol. 17. — Art. 43.

89. Cryan, J. F. The Microbiota-Gut-Brain Axis / J. F. Cryan, K. J. O’Riordan, C. S. M. Cowan [et al.] // *Physiol Rev.* — 2019. — Vol. 99, № 4. — P. 1877–2013.
90. Deng, H. Altered gut microbiota and its metabolites correlate with plasma cytokines in schizophrenia inpatients with aggression / H. Deng, L. He, C. Wang [et al.] // *BMC Psychiatry.* — 2022. — Vol. 22, № 1. — Art. 629.
91. Dinan, K. Gut Microbes and Neuropathology: Is There a Causal Nexus? / K. Dinan, T. G. Dinan // *Pathogens.* — Switzerland, 2022. — Vol. 11, № 7. — Art. 796.
92. Domakunti, R. A Study on the Correlation Between Endoscopic Findings and Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) / R. Domakunti, Y. R. Lamture // *Cureus.* — 2022. — Vol. 14, № 4. — Art. e24361.
93. Doroszkiewicz, J. The Role of Gut Microbiota and Gut-Brain Interplay in Selected Diseases of the Central Nervous System / J. Doroszkiewicz [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences.* — 2021. — Vol. 22, № 18. — Art. 10028.
94. Dulbecco, M. Abordaje terapéutico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico / M. Dulbecco, M. Guzmán // *Acta Gastroenterol Latinoam.* — 2022. — Vol. 52, № 2. — P. 153–165.
95. Durazzo, M. Extra-Esophageal Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease: 2020 Update / M. Durazzo, G. Lupi, F. Cicerchia [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* — 2020. — Vol. 9, № 8. — Art. 2559.
96. Faruqui, A. A. Gastroesophageal Reflux Disease Associated With Anxiety: Efficacy and Safety of Fixed Dose Combination of Amitriptyline and Pantoprazole / A. A. Faruqui // *Gastroenterology Research.* — 2017. — Vol. 10, № 5. — P. 301–304.
97. Folstein, M. F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. McHugh // *Journal of Psychiatric Research.* — 1975. — Vol. 12, № 3. — P. 189–198.
98. Fowler, S. Circadian Rhythms and Melatonin Metabolism in Patients With Disorders of Gut-Brain Interactions / S. Fowler, E. C. Hoedt, N. J. Talley [et al.] // *Frontiers in Neuroscience.* — 2022. — Vol. 16. — Art. 825246.
99. Fu, Y. The role of the gut microbiota in neurodegenerative diseases targeting metabolism / Y. Fu, Z. Gu, H. Cao, C. Zuo, Y. Huang, Y. Song, Y. Jiang, F. Wang //

Front Neurosci. — 2024. — Vol. 18. — Art. 1432659. — DOI: 10.3389/fnins.2024.1432659.

100. Fuchs, K. H. Current Insights in the Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease / K. H. Fuchs, A. Meining // *Chirurgia*. — 2021. — Vol. 116, № 5. — P. 515–523.

101. Gau, S. Y. Higher Dementia Risk in People With Gastroesophageal Reflux Disease: A Real-World Evidence / S. Y. Gau, J. N. Lai, H. T. Yip [et al.] // *Front Aging Neurosci*. — 2022. — Vol. 14. — Art. 830729.

102. Gebrayel, P. Microbiota medicine: towards clinical revolution / P. Gebrayel [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. — 2022. — Vol. 20, № 1. — P. 111.

103. Giuffrè, M. A story of liver and gut microbes: How does the intestinal flora affect liver disease? A review of the literature / M. Giuffrè, M. Campigotto, G. Campisciano [et al.] // *Am. J. Physiol. Liver Physiol*. — 2020. — Vol. 318. — P. 889–906.

104. Giuffrè, M. You Talking to Me? Says the Enteric Nervous System (ENS) to the Microbe. How Intestinal Microbes Interact with the ENS / M. Giuffrè, R. Moretti, G. Campisciano [et al.] // *J Clin Med*. — 2020. — Vol. 9, № 11. — P. 3705.

105. Goldstein, F. C. Proton Pump Inhibitors and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia / F. C. Goldstein, K. Steenland, L. Zhao [et al.] // *J Am Geriatr Soc*. — 2017. — Vol. 65, № 9. — P. 1969–1974.

106. Gyawali, C. P. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0 / C. P. Gyawali, R. Yadlapati, R. Fass, D. Katzka, J. Pandolfino, E. Savarino, D. Sifrim, S. Spechler, F. Zerbib, M. R. Fox, S. Bhatia, N. de Bortoli, Y. K. Cho, D. Cisternas, C. L. Chen, C. Cock, A. Hani, J. M. Remes Troche, Y. Xiao, M. F. Vaezi [et al.]; Roman, S. (coord.) // *Gut*. — 2024. — Vol. 73, № 2. — P. 361–371. — DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616.

107. Hamamah, S. Role of Microbiota-Gut-Brain Axis in Regulating Dopaminergic Signaling / S. Hamamah [et al.] // *Biomedicines*. — 2022. — Vol. 10. — Art. 436. — 24 p.

108. Hartstra, A. V. Infusion of donor feces affects the gut–brain axis in humans with metabolic syndrome / A. V. Hartstra [et al.] // *Molecular Metabolism*. — 2020. — № 42. — Art. 101076.

109. He, M. Association Between Psychosocial Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review and Meta analysis / M. He, Q. Wang, D. Yao [et al.] // *J Neurogastroenterol Motil*. — 2022. — Vol. 28, № 2. — P. 212–221.

110. Huang, Y. Exacerbation of symptoms, nocturnal acid reflux, and impaired autonomic function are associated with sleep disturbance in gastroesophageal reflux disease patients / Y. Huang, J. Liu, L. Xu, W. Qi, J. Dai, B. Wang, J. Tian, X. Fu, Y. Yu // *Front Med (Lausanne)*. — 2024. — Vol. 11. — Art. 1438698. — DOI: 10.3389/fmed.2024.1438698. — PMID: 39234038; PMCID: PMC11371777.

111. Hyun, M. K. Association between digestive symptoms and sleep disturbance: a cross-sectional community-based study / M. K. Hyun, Y. Baek, S. Lee // *BMC Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 19, № 1. — Art. 34.

112. Iwakiri, K. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021 / K. Iwakiri, Y. Fujiwara, N. Manabe [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. — 2 Newton 022. — Vol. 57, № 4. — P. 267–285.

113. Javadi, S. A. H. S. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder / S. A. H. S. Javadi, A. A. Shafikhani // *Electronic Physician*. — 2017. — Vol. 9, № 8. — P. 5107–5112.

114. Johnson, D. A Revolutionizing Approach to Autism Spectrum Disorder Using the Microbiome / D. Johnson, V. Letchumanan, S. Thuraijasingam [et al.] // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 12, № 7. — Art. 1983.

115. Katzka, D. A. Advances in the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease / D. A. Katzka, P. J. Kahrilas // *The BMJ*. — 2020. — Vol. 371.

116. Kim, J. Y. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea / J. Y. Kim, N. Kim, P. J. Seo [et al.] // *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. — 2013. — Vol. 19, № 3. — P. 344–354.

117. Koopman, N. The Multifaceted Role of Serotonin in Intestinal Homeostasis / N. Koopman, D. Katsavelis, A. S. T. Hove [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — Vol. 22, № 17. — Art. 9487.

118. Lee, Y. S. Comorbid risks of psychological disorders and gastroesophageal reflux disorder using the national health insurance service-national sample cohort: a STROBE-compliant article / Y. S. Lee, B. H. Jang, S. G. Ko, Y. Chae // *Medicine (Baltimore)*. — 2018. — Vol. 97. — Art. e0153.

119. Li, P. The psychological results of 438 patients with persisting GERD symptoms by Symptom Checklist 90-Revised (SCL-90-R) questionnaire / P. Li, F. Wang, G. Z. Ji [et al.] // *Medicine*. — 2018. — Vol. 97, № 5. — Art. e9783.

120. Li, Y. Associations among gastroesophageal reflux disease, mental disorders, sleep and chronic temporomandibular disorder: a case-control study / Y. Li, M. Fang, L. Niu [et al.] // *Canadian Medical Association Journal*. — 2019. — Vol. 191. — P. E909–E915.

121. Lin, C. Role of Gut Microbiota in the Development and Treatment of Colorectal Cancer / C. Lin, X. Cai, J. Zhang [et al.] // *Digestion*. — 2019. — Vol. 100, № 1. — P. 72–78.

122. Liu, Y. Association between gastroesophageal reflux disease and depression disorder: A protocol for systematic review and meta-analysis / Y. Liu, P. Zhou, S. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2020. — Vol. 99, № 43. — Art. e22696.

123. Luczynski, P. Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: differential effects in the amygdala and hippocampus / P. Luczynski, S. O. Whelan, C. O'Sullivan [et al.] // *The European Journal of Neuroscience*. — 2016. — Vol. 44, № 9. — P. 2654–2666.

124. Mallick, R. Roles of the gut microbiota in human neurodevelopment and adult brain disorders / R. Mallick, S. Basak, R. K. Das, A. Banerjee, S. Paul, S. Pathak, A. K. Duttaroy // *Front Neurosci*. — 2024. — Vol. 18. — Art. 1446700. — DOI: 10.3389/fnins.2024.1446700.

125. Margolis, K. G. The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood / K. G. Margolis [et al.] // *Gastroenterology*. — 2021. — Vol. 160, № 5. — P. 1486–1501.

126. Megur, A. The Microbiota-Gut-Brain Axis and Alzheimer's Disease: Neuroinflammation Is to Blame? / A. Megur, D. Baltriukienė, V. Bukelskienė, A. Burokas // *Nutrients*. — 2020. — Vol. 13, № 1. — Art. 37. — DOI: 10.3390/nu13010037.

127. Mörkl, S. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry / S. Mörkl [et al.] // *Current Nutrition Reports*. — 2020. — Vol. 9, № 3. — P. 171–182.

128. O'Mahony, L. Short-chain fatty acids modulate mast cell activation / L. O'Mahony // *Allergy*. — 2020. — № 75. — P. 1848–1849.

129. Ogbonnaya, E. S. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome / E. S. Ogbonnaya, G. Clarke, F. Shanahan [et al.] // *Biological Psychiatry*. — 2015. — Vol. 78, № 4. — P. 7–9.

130. Ouyang, Q. Relationship between gut microbiota and multiple sclerosis: a scientometric visual analysis from 2010 to 2023 / Q. Ouyang, H. Yu, L. Xu, M. Yu, Y. Zhang // *Front Immunol*. — 2024. — Vol. 15. — Art. 1451742. — DOI: 10.3389/fimmu.2024.1451742.

131. Pal, G. K. Integration of Microbiota-Gut-Brain Axis: Significance of Autonomic Neural Influence / G. K. Pal // *Int J Clin Exp Physiol*. — 2021. — Vol. 8, № 1. — P. 1–2.

132. Pappolla, M. A. Indoles as essential mediators in the gut-brain axis. Their role in Alzheimer's disease / M. A. Pappolla, G. Perry, X. Fang [et al.] // *Neurobiol Dis*. — 2021. — Vol. 156. — Art. 105403.

133. Perera, M. J. Are Anxious and Depressive Symptoms Associated with Gastrointestinal Symptoms in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL)? / M. J. Perera, N. Schneiderman, D. Sotres-Alvarez [et al.] // *J Racial and Ethnic Health Disparities*. — 2021. — Vol. 8. — P. 712–722.

134. Qian, X. H. Inflammatory pathways in Alzheimer's disease mediated by gut microbiota / X. H. Qian, X. X. Song, X. L. Liu [et al.] // *Ageing Res Rev*. — 2021. — Vol. 68. — Art. 101317.

135. Quigley, E. M. M. Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases / E. M. M. Quigley // *Curr Neurol Neurosci Rep.* — 2017. — Vol. 17, № 12. — Art. 94.

136. Ross, P. R. Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science / P. R. Ross [et al.] // *Nutrients.* — 2019. — Vol. 11, № 4. — Art. 923.

137. Sadiku, E. Extra-esophageal symptoms in individuals with and without erosive esophagitis: a case-control study in Albania / E. Sadiku, E. Hasani, I. Këlliçi [et al.] // *BMC Gastroenterology.* — 2021. — Vol. 21, № 1. — Art. 76.

138. Sandhu, D. S. Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease / D. S. Sandhu, R. Fass // *Gut and Liver.* — 2018. — Vol. 12, № 1. — P. 7–16.

139. Schächtle, M. A. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease and Its Implications for Translational Research / M. A. Schächtle, S. P. Rosshart // *Frontiers in Cellular Neuroscience.* — 2021. — № 15. — Art. 698172. — 16 p.

140. Si, X. B. Comparative Efficacy of Antidepressants for Symptoms Remission of Gastroesophageal Reflux: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials / X. B. Si, L. Y. Huo, D. Y. Be, L. Yu // *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology.* — 2021. — Vol. 32. — P. 843–853.

141. Simpson, C. A. Bugs and Brains, the Gut and Mental Health Study: a mixed-methods study investigating microbiota composition and function in anxiety, depression and irritable bowel syndrome / C. A. Simpson, O. S. Schwartz, D. Eliby [et al.] // *BMJ Open.* — 2021. — Vol. 11, № 3. — Art. e043221.

142. Singh-Manoux, A. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife / A. Singh-Manoux, A. Dugravot, E. Brunner, M. Kumari, M. Shipley, A. Elbaz, M. Kivimaki // *Neurology.* — Newton 014. — Vol. 83, № 6. — P. 486–493. — DOI: 10.1212/WNL.0000000000000665.

143. Soenen, S. The ageing gastrointestinal tract / S. Soenen, C. K. Rayner, K. L. Jones [et al.] // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* — 2016. — Vol. 19, № 1. — P. 12–18.

144. Spielberger, C. D. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory / C. D. Spielberger, R. L. Gorsuch, R. E. Lushene. — Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970.

145. Strandwitz, P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota / P. Strandwitz // *Brain Res.* — 2018. — Vol. 1693. — P. 128–133.

146. Szeligowski, T. The Gut Microbiome and Schizophrenia: The Current State of the Field and Clinical Applications / T. Szeligowski, A. L. Yun, B. R. Lennox, P. W. J. Burnet // *Front Psychiatry.* — 2020. — Vol. 11. — Art. 156. — DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00156.

147. Tack, J. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease / J. Tack, J. E. Pandolfino // *Gastroenterology.* — 2018. — Vol. 154, № 2. — P. 277–288.

148. Tandarto, K. Correlation between Quality of Life and Gastroesophageal Reflux Disease / K. Tandarto, R. Tenggara, F. Chriestya [et al.] // *Majalah Kedokteran Bandung.* — 2020. — Vol. 52, № 2. — P. 81–86.

149. Teimouri, A. Association between Sleep Quality and Gastroesophageal Reflux in Medical Students / A. Teimouri, B. Amra // *Middle East Journal of Digestive Diseases.* — 2021. — Vol. 13, № 2. — P. 139–144.

150. Underwood, M. A. Bifidobacterium longum subspecies infantis: Champion colonizer of the infant gut / M. A. Underwood, J. B. German, C. B. Lebrilla [et al.] // *Pediatr Res.* — 2015. — № 77. — P. 229.

151. Vaezi, M. F. Extraesophageal Symptoms and Diseases Attributed to GERD: Where is the Pendulum Swinging Now? / M. F. Vaezi, D. Katzka, F. Zerbib // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association.* — 2018. — Vol. 16, № 7. — P. 1018–1029.

152. Vakil, N. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S. V. van Zanten, P. Kahrilas, J. Dent, R. Jones; Global Consensus Group // *The American Journal of Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 101, № 8. — P. 1900–1943. — DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x.

153. Vich Vila, A. Impact of commonly used drugs on the composition and metabolic function of the gut microbiota / A. Vich Vila, V. Collij, S. Sanna [et al.] // *Nat Commun.* — 2020. — Vol. 11, № 1. — Art. 362.

154. Wang, H. The gut–brain axis in Alzheimer’s disease: how gut microbiota modulate microglial function / H. Wang, F. Yang, Z. Gao, Z. Cheng, X. Liang // *Frontiers in Aging.* — 2025. — Vol. 6. — Art. No. 1704047. — DOI: 10.3389/fragi.2025.1704047.

155. Wang, H. X. Gut Microbiota-brain Axis / H. X. Wang, Y. P. Wang // *Chin Med J.* — 2016. — Vol. 129. — P. 2373–2380.

156. Wang, Y. Dynorphin participates in interaction between depression and non-erosive reflux disease / Y. Wang, B. Zhou, S. Fang [et al.] // *Esophagus: Official Journal of the Japan Esophageal Society.* — 2023. — Vol. 20, № 1. — P. 158–169.

157. Xiang, W. Fecal microbiota transplantation: a novel strategy for treating Alzheimer’s disease / W. Xiang, H. Xiang, J. Wang, Y. Jiang, C. Pan, B. Ji, A. Zhang // *Front Microbiol.* — 2023. — Vol. 14. — Art. 1281233. — DOI: 10.3389/fmicb.2023.1281233.

158. Yadlapati, R. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review / R. Yadlapati, C. P. Gyawali, J. E. Pandolfino [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association.* — 2022. — Vol. 20, № 5. — P. 984–994.

159. Yang, H. Acetic acid alleviates the inflammatory response and liver injury in septic mice by increasing the expression of TRIM40 / H. Yang, L. Meng, D. Ai [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine.* — 2019. — Vol. 17, № 4. — P. 2789–2798.

160. Yang, X. J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life / X. J. Yang, H. M. Jiang, X. H. Hou [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* — 2015. — Vol. 21, № 14. — P. 4302–4309.

161. Young, A. GERD: A practical approach / A. Young, M. A. Kumar, P. N. Thota // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* — 2020. — Vol. 87, № 4. — P. 223–230.

162. Zamani, M. Association Between Anxiety/Depression and Gastroesophageal Reflux: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Zamani, S. Alizadeh-Tabari, W.

W. Chan, N. J. Talley // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2023. — Vol. 118, № 12. — P. 2133–2143. — DOI: 10.14309/ajg.0000000000002411.

163. Zhang, M. Dietary and Lifestyle Factors Related to Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review / M. Zhang, Z. K. Hou, Z. B. Huang [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management*. — 2021. — Vol. 17. — P. 305–323.

164. Zhang, N. A scientometrics analysis and visualization of refractory gastroesophageal reflux disease / N. Zhang, M. Han, Q. W. Zheng, M. Y. Zhang, W. L. Zhi, J. J. Li, L. X. Cui, J. L. Tian, Y. Wang, S. Q. Fang // *Frontiers in Pharmacology*. — 2024. — Vol. 15. — Art. 1393526. — DOI: 10.3389/fphar.2024.1393526.

165. Zheng, Z. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease / Z. Zheng, Y. Shang, N. Wang [et al.] // *International Journal of Biological Sciences*. — 2021. — Vol. 17, № 15. — P. 4154–4164.

166. Zhernakova, A. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity / A. Zhernakova, A. Kurilshikov, M. J. Bonder [et al.] // *Science*. — N. Y., 2016. — Vol. 352, № 6285. — P. 565–569.