

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ И ИДИОПАТИЧЕСКИХ ЯЗВ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

УДК [616.12-008+616.34-002.44]-076

Поступила 10.09.2014 г.

Д.А. Чижиков, врач-хирург, эндоскопист¹;Л.Б. Фомин, аспирант²;В.И. Борисов, д.м.н., профессор кафедры общей и клинической фармакологии²¹Гороховецкая центральная районная больница, Гороховец, Владимирская обл., 601480, ул. Конституции, 4;²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучение особенностей вегетативной регуляции с помощью спектрального анализа вариабельности ритма сердца для дифференциальной диагностики язвенной болезни и идиопатической язвы, локализованной в двенадцатиперстной кишке.

Материалы и методы. Уровень стресса оценивали по степени изменения вагосимпатического баланса. В качестве маркера напряжения вагосимпатического баланса использовали соотношение низких и высоких частот в спектре частот сердечного ритма. Результаты эндоскопических исследований сопоставляли с анализами на наличие *Helicobacter pylori*, вегетативный статус изучали с применением спектрального анализа вариабельности ритма сердца.

Результаты. Установлены статистически значимые различия в соотношении низких и высоких частот в спектре частот, полученных при спектральном анализе сердечного ритма у больных с Hp-положительными и Hp-негативными язвами 12-перстной кишки. Данный результат подтверждает стрессовый характер идиопатических язв. Идиопатические язвы отличаются значительным увеличением значений LF/HF, что может служить дифференциально-диагностическим критерием для различных типов язв 12-перстной кишки.

Заключение. Методика спектрального анализа вариабельности ритма сердца может использоваться для дифференциальной диагностики язвенной болезни 12-перстной кишки и идиопатических язв.

Ключевые слова: диагностика язвенной болезни; вариабельность ритма сердца; идиопатические язвы 12-перстной кишки; *Helicobacter pylori*.

English

The Use of Heart Rate Variability Technique for Differential Diagnostics of Peptic Ulcer and Idiopathic Duodenal Ulcers

D.A. Chizhikov, Surgeon, Endoscopist¹;L.B. Fomin, PhD Student²;V.I. Borisov, MD, DSc, Professor, Department of General and Clinical Pharmacology²¹Gorokhovets Central District Hospital, 4 Constitutsiya St., Gorokhovets, Vladimir region, 601480, Russian Federation;²Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

The aim of the investigation was to study the peculiarities of autonomic regulation using spectral analysis of heart rate variability for differential diagnostics of peptic ulcer and idiopathic duodenal ulcer.

Materials and Methods. A stress level was assessed by vagosympathetic balance rate. Low-high frequency ratio in a frequency spectrum of heart rate was used as a marker of vagosympathetic balance of stress. Endoscopic findings were compared with *Helicobacter pylori* test, and autonomic status was studied using spectral analysis of heart rate variability.

Results. We found significant differences in low/high frequency ratio in the spectrum of heart rate of patients with Hp-positive and Hp-negative duodenal ulcers. The result proved stress nature of idiopathic ulcers. Idiopathic ulcers are characterized by significant increase of LF/HF that can serve as a differential diagnostic criterion for different types of duodenal ulcers.

Для контактов: Чижиков Дмитрий Алексеевич, e-mail: Dmach@yandex.ru

Conclusion. Spectral analysis of heart rate variability can be used in differential diagnostics of peptic ulcers and idiopathic ulcers.

Key words: peptic ulcer diagnostics; heart rate variability; idiopathic duodenal ulcers; *Helicobacter pylori*.

Язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки (пептическая язва, *peptic ulcer*) страдают от 2 до 10% взрослого населения [1]. В отечественной литературе традиционно принято разделять собственно язвенную болезнь и симптоматические язвы [2]. В зарубежной литературе вместо термина «симптоматические язвы» чаще применяется термин «идиопатические язвы» [3].

В связи с признаваемой в последние годы значительной ролью микроорганизма *Helicobacter pylori* в патогенезе и этиологии язв желудка и 12-перстной кишки часто стала применяться классификация, отражающая выявление этого возбудителя у больных с язвами желудка и 12-перстной кишки. Также в этой классификации выделяются язвы, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) [4].

Различают:

Helicobacter-положительные язвы;

язвы, связанные с приемом НПВС;

язвы, не связанные ни с *Helicobacter pylori*, ни с приемом НПВС, — идиопатические язвы.

Язвенная болезнь и идиопатические язвы во многом сходны по своим клиническим проявлениям, но подходы к их лечению различны.

Ведущим фактором, вызывающим идиопатические язвы, является стресс. По последним данным [3], сейчас во всем мире наблюдается рост заболеваемости идиопатическими язвами, которые не связаны с общепринятыми причинами этой патологии: микроорганизмы вида *Helicobacter pylori*, НПВС.

Доля идиопатических язв в общем количестве язвенных заболеваний сейчас составляет по разным данным 10–30% [5]. Одним из ярких подтверждений влияния стресса на их возникновение являются наблюдения за динамикой частоты возникновения язв до и после землетрясения в Японии в 2011 г.: доля идиопатических язв увеличилась в 2011 г. по сравнению с 2010 г. с 13 до 24% [6]. Эти данные обуславливают необходимость оценивать уровень стресса при диагностике и на разных этапах лечения гастроэнтерологических заболеваний [7].

Среди многочисленных методов оценки уровня стресса у человека наиболее прост и общедоступен анализ вариабельности ритма сердца (ВРС). Система кровообращения может служить индикатором адаптационных реакций организма в целом и стресса в частности. Анализ ВРС, таким образом, позволяет оценить как результат адаптационной реакции организма, так и степень участия в этой реакции различных уровней и звеньев регуляторных механизмов [8].

Метод ВРС основан на распознавании и измерении временных интервалов между R-зубцами электрокардиограммы (R–R-интервалы), построении динамических рядов кардиоинтервалов и последующем анализе полученных числовых рядов различными математическими методами.

Математический аппарат анализа ВРС включает целый комплекс методов: статистическую оценку ряда кардиоинтервалов, в том числе стандартные методы описательной статистики (вычисление среднеквадратичного отклонения, коэффициента вариации и других характеристик ряда) и методы оценки распределения (вариационная пульсометрия); скаттерографию; методы цифровой фильтрации; спектральный анализ и др.

В настоящее время определение параметров ВРС признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердца [9], помогающим изучить взаимоотношения мозга и внутренних органов. Соотношение низких и высоких частот (LF/HF) используется в качестве индекса симпатико-парасимпатического баланса [10].

Нейрогенные структуры, такие как вегетативная нервная система, корково-подкорковые образования, ретикулярная формация, играют важную роль в формировании гастродуоденальной патологии. Вегетативная нервная система оказывает влияние как на моторику желудочно-кишечного тракта, так и на показатели секреции желудочного сока [7]. Применение анализа ВРС может иметь большие перспективы при диагностике патологии желудочно-кишечного тракта, однако работ по изучению вегетативного гомеостаза с помощью оценки спектральных характеристик ВРС при гастродуоденальной патологии немного как в отечественной, так и в зарубежной литературе [11].

Цель исследования — изучение особенностей вегетативной регуляции с помощью спектрального анализа вариабельности ритма сердца для дифференциальной диагностики язвенной болезни и идиопатической язвы, локализованной в 12-перстной кишке.

Материалы и методы. Анализ ВРС осуществляли путем обработки электрокардиограмм, полученных с помощью компьютерного электрокардиографа «ВНС-Ритм» и оригинальной программы «Поли-Спектр» («Нейрософт», Россия), согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов и Северо-Американского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1996) [12].

Программа «Поли-Спектр» автоматически регистрирует частоту сердечных сокращений — HR (heart rate), отражает влияние на первичный генератор сокращений сердца (так называемый синусовый узел) как симпатического отдела вегетативной нервной системы (физиологическая задача — «борьба и бегство», поддержание реакции стресса), так и парасимпатического отдела (задача — ассимиляция, восстановление энергозатрат организма от симпатической активации). Показатель HR преимущественно коррелирует с симпатической активностью. Кроме того, программа позволяет получать сведения о нижеперечисленных показателях ВРС.

1. С помощью методов временной области (опираются на статистические методы):

SDNN (standart deviation NN-intervals) — стандартное отклонение интервалов между ударами сердца, отражает как парасимпатические (преимущественно), так и симпатические влияния;

RMSSD (root mean square of the successive differences) — квадратный корень из суммы квадратов разностных значений;

pNN50 — число разностей, значения которых выше, чем 50 мс, в процентах от общего числа интервалов.

Считается, что RMSSD и pNN50 изменяются односторонне и отражают синусовую аритмию, связанную с дыханием; определяются влиянием парасимпатического отдела.

2. С помощью корреляционной ритмографии или скаттерографии. Скаттерограмма — графическое представление динамического ряда кардиоинтервалов в виде «облака» путем построения ряда точек в прямоугольной системе координат. При этом по оси ординат откладывается каждый текущий R–R-интервал, а по оси абсцисс — каждый последующий R–R-интервал. Определяются параметры:

S — площадь «облака»;

L — длина «облака»;

L/W — соотношение длины «облака» к его ширине.

3. С помощью вариационной пульсометрии. Сущность метода заключается в получении закона распределения кардиоинтервалов как случайных величин. Для этого строится кривая распределения — гистограмма. По данным вариационной пульсометрии вычисляется ряд производных показателей:

ИВР — индекс вегетативного равновесия ($ИВР = A_{Mo}/X$); определяет соотношение симпатической и парасимпатической регуляции сердечной деятельности;

ВПР — вегетативный показатель ритма ($ВПР = 1/Mo \cdot X$); позволяет судить о вегетативном балансе: чем меньше величина ВПР, тем больше вегетативный баланс смещен в сторону преобладания парасимпатической регуляции;

ПАПР — показатель адекватности процессов регуляции ($ПАПР = A_{Mo}/Mo$); отражает соответствие между уровнем функционирования синусового узла и симпатической активностью;

ИН — индекс напряжения регуляторных систем ($ИН = A_{Mo}/2X \cdot Mo$); отражает степень централизации управления сердечным ритмом.

4. С помощью спектрального метода анализа ВРС. Применение спектрального анализа позволяет количественно оценить влияние на работу сердца различных регуляторных систем:

LF/HF — отношение значений низкочастотного и высокочастотного компонентов ВРС (характеризует симпатико-парасимпатический баланс).

При исследовании рассматривалась локализация патологии в 12-перстной кишке, поскольку распространенность язвенной болезни в 12-перстной кишке в 4–20 раз выше, чем в желудке. Обработку данных и статистический анализ выполняли с помощью программы Microsoft Excel с использованием дисперсионного анализа. В качестве вероятности ошибки применяли величину $p < 0,01$.

Все исследования ВРС выполнены у 275 человек, из них женщин — 153 (55,6%) и мужчин — 122 (44,4%). Возраст пациентов — от 10,5 до 88 лет, средний возраст — $52,9 \pm 15,9$ года. У большинства из них (209 человек) имелись подозрения на патологию пищевода, желудка и 12-перстной кишки, 66 человек обследовано по другим причинам: профосмотры, обследование при направлении на операцию (гинекологическая патология, перед коронарографией и т.п.).

Эндоскопическое исследование (видеоцентр АОНУА, модель VME, Китай) проведено в связи с подозрением на патологию желудочно-кишечного тракта, а также по другим причинам.

По результатам эндоскопических находок (наличие или отсутствие язвы 12-перстной кишки) все обследуемые разделены на две группы. В группу контроля (220 человек) включены лица, у которых по клиническо-инструментальным данным не выявлена язва 12-перстной кишки.

Все пациенты с язвой 12-перстной кишки обследовались на наличие *Helicobacter pylori*. Проводилось цитологическое исследование с окраской мазков по Романовскому–Гимзе, а также применялся быстрый уреазный тест на *Helicobacter pylori*. При отрицательном результате теста назначался анализ на определение антител к *Helicobacter pylori* в периферической крови (HEXAGON H. PYLORI тест, HUMAN Diagnostics, Германия) [13].

Параллельно с вышеназванным обследованием всем пациентам проводилось исследование на ВРС. В соответствии с международными стандартами ВРС исследуется в течение 5 мин. К исследованию приступают не ранее чем через 1,5–2 ч после еды, в тихой затененной комнате. За 12 ч до исследования отменяются кофе, алкоголь, рекомендуется воздерживаться от стрессов (физических, психических). Запись ритмограмм проводится утром в промежутке с 9 до 12 ч в комфортных условиях (температура около 22°C). Перед исследованием обязательна отмена физиотерапевтических процедур и медикаментозного лечения с учетом срока выведения лекарств из организма. Непосредственно перед записью ритмограмм необходим период адаптации к условиям исследования в течение 5–10 мин. Если адаптация оказалась недостаточной, из анализа исключается искаженный участок либо анализ отменяется. Исследование проводится в положении больного лежа на спине.

Для анализа ВРС используются ритмограммы только хорошего качества с синусовым ритмом, с малым количеством артефактов и экстрасистол (до 10% от общего числа R–R-интервалов). При этом перед расчетом показателей ВРС необходима коррекция этих «помех». Нецелесообразно анализировать ритмограммы при смещении водителя ритма (нижнепредсердный ритм, узловой ритм). Фильтрация помех заключается в исключении такого очередного R–R-интервала, который отличается от предыдущего более чем на 20%.

Данное исследование было одобрено Этическим комитетом НижГМА и соответствует требованиям Хельсинкской декларации (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре

2000 г. (Эдинбург, Шотландия)). Все пациенты дали письменное информированное согласие для научного анализа их данных.

Результаты. Первый этап работы состоял в изучении информативности предложенного комплекса показателей ВРС на основе их статистического анализа. На втором этапе проверялись клиничко-инструментальные сопоставления.

Статистический анализ выполнен для 17 показате-

лей ВРС, получаемых с помощью программы «Поли-Спектр». Инструмент «Корреляция» пакета анализа программы Microsoft Excel 2010 выявил уровень их связей. Многие параметры оказались тесно связанными между собой, взаимозависимыми, имеющими одну основу, что делает использование такого количества параметров излишним. Например, SDNN коррелирует с RMSSD, pNN50, S, L, ИВР на 80–94%; ПАПР — на 93% с ИИ и т.п. Эти данные позволили упростить дальнейшие исследования за счет исключения ряда дублирующих показателей. Наиболее информативными были признаны показатели SDNN, LF/HF, L/W, ПАПР, ВПР и ИВР. Они были использованы для дальнейшей работы.

На втором этапе вначале проверено совпадение инфицированности пациентов *Helicobacter pylori* с наличием у них язв по данным эндоскопического исследования. Установлено, что в группе больных с подтвержденным эндоскопически диагнозом язвы 12-перстной кишки *Helicobacter pylori* присутствует у 30 человек из 55.

Далее была проверена возможность использовать методику анализа ВРС для диагностики язвенной болезни. Для этого сравнили показатели ВРС в двух группах: больные с язвами 12-перстной кишки любой этиологии (n=55) и группа без язвы 12-перстной кишки (n=220) (табл. 1).

Эти данные и расчет коэффициентов корреляции Пирсона между показателями ВРС и наличием у пациента язвы 12-перстной кишки позволили выявить, что наиболее тесно связан с фактом наличия язвы 12-перстной кишки показатель соотношения LF/HF (см. рисунок, табл. 2). Вероятно, это обусловлено тем, что он отражает симпатико-парасимпатический баланс (и уровень стрессорной реакции) пациента. Коэффициент корреляции Пирсона между фактом наличия язвы и изменением соотношения LF/HF равен 0,41 (p<0,001).

Корреляция между другими показателями ВРС и фактом наличия язвы была значительно ниже. Эти данные позволили обосновать использование соотношения LF/HF как наиболее чувствительного параметра ВРС для установления наличия язвы 12-перстной кишки.

На заключительном этапе были исследованы особенности ВРС у пациентов с язвой 12-перстной кишки, подтвержденной эндоскопически (n=55). Они были разделены на две группы в зависимости от результатов анализов на *Helicobacter pylori*: группа Нр-положительная (n=30) и группа Нр-отрицательная (n=25).

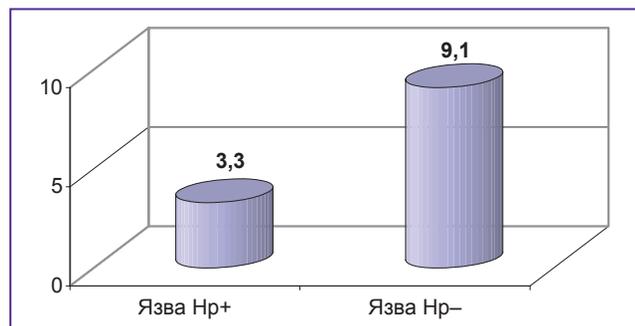
Для определения сопоставимости групп использовались метод дисперсионного анализа, критерий Стьюдента. Выявлены значительные различия в значениях показателя LF/HF в группе с Нр-положительной язвой 12-перстной кишки (3,3) и в группе с Нр-отрицательной язвой (9,1) — p<0,00001, что говорит о выраженном дисбалансе ВНС в сторону преобладания тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы. Отсутствие связи с *Helicobacter pylori* дает основание назвать Нр-отрицательные язвы истинно «идиопатическими».

Рассмотрим примеры обследования больных с вы-

Таблица 1

Показатели вариабельности ритма сердца при язвенном поражении 12-перстной кишки и в группе контроля (M±σ)

Показатели	Больные с язвами 12-перстной кишки (n=55)	Контрольная группа (без язвы 12-перстной кишки) (n=220)
Возраст, лет	46,4±15,0	54,6±15,8
HR	84,6±13,0	74,1±14,8
SDNN	22,7±13,5	29,9±19,7
LF/HF	6,0±3,5	2,6±2,3
L/W	4,2±1,2	3,0±1,2
ИВР	0,1±0,1	0,2±0,2
ПАПР	118,2±71,6	97,2±61,9
ВПР	17,1±11,8	10,7±7,2



Сравнение соотношения LF/HF в группах с Нр-положительной и Нр-отрицательной язвой 12-перстной кишки

Таблица 2

Показатели вариабельности ритма сердца у больных с язвенной болезнью 12-перстной кишки в зависимости от наличия и отсутствия инфицированности *Helicobacter pylori* (M±σ)

Показатели	Язва Нр-положительная (n=30)	Язва Нр-отрицательная (n=25)
Возраст, лет	46,1±17,6	46,8±11,3
HR	80,2±12,5	89,9±11,8
SDNN	27,6±15,5	16,9±7,2
LF/HF	3,3±1,7	9,1±2,1
L/W	3,6±0,8	5,0±1,2
ИВР	0,2±0,1	0,10±0,05
ПАПР	77,4±29,7	167,1±76,8
ВПР	14,6±12,7	20,0±10,1

Таблица 3

Примеры использования методики спектрального анализа вариабельности ритма сердца

Пациенты	Пол	Возраст, лет	Дата выполнения	LF/HF	Нр-мазок	Хелик-тест на <i>Helicobacter pylori</i>	Нр-антитела
О.	Жен.	36,4	04.06.14	0,61	+	+	+
М.	Муж.	30,2	04.08.14	4,95	–	–	–
С.	Муж.	38,9	08.08.14	1,7	–	–	+
Г.	Муж.	35,6	25.08.14	3,28	–	–	–
А.	Муж.	16,9	24.09.14	0,39	–	+	+
Е.	Муж.	29,2	26.09.14	1,17	+	+	+

явленной эндоскопически язвой 12-перстной кишки с помощью предлагаемой методики (табл. 3).

В день выполнения гастроскопии были взяты мазки из антрального отдела желудка, проведен «Хелик»-тест на *Helicobacter pylori*, взята кровь на антитела к микроорганизму. Также в этот день произведена оценка вариабельности сердечного ритма.

Как видно из табл. 3, наблюдается расхождение в результатах различных тестов на *Helicobacter pylori*. Следовательно, судить о характере язвы 12-перстной кишки не всегда возможно.

Вариабельность ритма сердца (а именно показатель LF/HF) у больных М. (4,95) и Г. (3,28) однозначно превышала норму (до 2,2). Таким образом, этим пациентам уже в день обследования можно было обоснованно поставить диагноз «идиопатическая язва» и назначить соответствующее лечение.

У пациентов С. и А. результаты анализов на *Helicobacter pylori*, проведенные в день выявления язвы, были противоречивы. Обследование ВРС не показало идиопатического характера язв: LF/HF находился на уровне нормы (1,7) у С. и даже ниже ее у А. (0,39). Выполненные анализы крови на антитела к *Helicobacter pylori* были положительными.

У пациентов О. и Е. результаты анализов на *Helicobacter pylori* были положительными как по тестам, выполненным непосредственно после обследования, так и по результатам обследования крови на наличие антител. Показатель LF/HF у обоих находился в пределах нормы (0,61 и 1,17). Таким образом, зависимость язвы от *Helicobacter pylori* у данных пациентов не вызвала сомнений.

Назначение последним четырем пациентам антихеликобактерной терапии было обосновано.

Использование предлагаемой диагностической методики позволяет существенно сократить время и повысить достоверность выявления идиопатических язв 12-перстной кишки.

Таким образом, методика анализа ВРС с использованием программы «Поли-Спектр» позволяет оценить особенности вегетативного управления у больных с гастроэнтерологической патологией. Данная методика не является инвазивной процедурой, занимает мало времени — не более 10 мин на одного больного.

Заключение. Соотношение LF/HF — наиболее информативный показатель для анализа вариабельности ритма сердца при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (особенно при язве 12-перстной кишки). Для идиопатических язв характерно значительное увеличение значений LF/HF.

Это позволяет предложить использование методики определения вариабельности ритма сердца, а именно критерия LF/HF, для дифференциальной диагностики язвенной болезни и идиопатических язв 12-перстной кишки.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

- Ивашкин В.Т., Богданов Д.Ю., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
- Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2008; 1: 59–68.
- Iijima K., Kanno T., Koike T., Shimosegawa T. *Helicobacter pylori*-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20(3): 706–713, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i3.706>.
- Gisbert J.P., Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30(8): 791–815, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04105.x>.
- Araújo M., Borini P., Guimãraes R. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? *Arq Gastroenterol* 2014; 51(2): 155–161, <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032014000200016>.
- Kanno T., Iijima K., Abe Y., Koike T., Shimada N., Hoshi T., et al. Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. *J Gastroenterol* 2013; 48(4): 483–490, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-012-0681-1>.
- Вейн А.М. Идеи невризма в гастроэнтерологии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1997; 3: 38–45.

8. Агаджанян Н., Баевский Р., Берсенева А. Проблемы адаптации и учение о здоровье. М: Изд-во РУДН; 2006.

9. Billman G.E. Heart rate variability — a historical perspective. *Front Physiol* 2011; 2: 86, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>.

10. Thayer J.F., Ehs F., Fredrikson M., Sollers J.J., Wager T.D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(2): 747–756, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.

11. Rajendra Acharya U., Paul Joseph K., Kannathal N., Lim C.M., Suri J.S. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006; 44(12): 1031–1051, <http://dx.doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>.

12. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5): 1043–1065.

13. HUMAN Diagnostics Worldwide, http://www.human.de/en/productNew/Rapid_Screening_Tests/Reagents_and_Consumables/Infectious_Diseases.php (дата обращения: 13.11.2014).

References

1. Ivashkin V.T., Bogdanov D.Yu., Lapina T.L. *Gastroenterologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Gastroenterology: national guidance]. Moscow: GEOTAR-Media; 2013.

2. Kalinin A.V. Symptomatic gastroduodenal ulcers and peptic ulcer: similarity and differences? *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2008; 59–68.

3. Iijima K., Kanno T., Koike T., Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. *World J Gastroenterol* 2014; 20(3): 706–713, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i3.706>.

4. Gisbert J.P., Calvet X. Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol*

Ther 2009; 30(8): 791–815, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04105.x>.

5. Araújo M., Borini P., Guimãraes R. Etiopathogenesis of peptic ulcer: back to the past? *Arq Gastroenterol* 2014; 51(2): 155–161, <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-28032014000200016>.

6. Kanno T., Iijima K., Abe Y., Koike T., Shimada N., Hoshi T., et al. Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. *J Gastroenterol* 2013; 48(4): 483–490, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-012-0681-1>.

7. Veyn A.M. Nervism ideas in gastroenterology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 1997; 3: 38–45.

8. Agadzhanian N., Baevskiy R., Berseneva A. *Problemy adaptatsii i uchenie o zdorov'e* [Adaptation problems and theory of health]. Moscow: Izd-vo RUDN; 2006.

9. Billman G.E. Heart rate variability — a historical perspective. *Front Physiol* 2011; 2: 86, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>.

10. Thayer J.F., Ehs F., Fredrikson M., Sollers J.J., Wager T.D. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(2): 747–756, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.

11. Rajendra Acharya U., Paul Joseph K., Kannathal N., Lim C.M., Suri J.S. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput* 2006; 44(12): 1031–1051, <http://dx.doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>.

12. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5): 1043–1065.

13. HUMAN Diagnostics Worldwide, http://www.human.de/en/productNew/Rapid_Screening_Tests/Reagents_and_Consumables/Infectious_Diseases.php (submission date: 13.11.2014).