



# Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца — существует ли синдром взаимногоотягощения?

О.П. Алексеева\*, Д.В. Пикулев

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

**Цель обзора:** представить данные о взаимном отягощающем влиянии на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

**Основные положения.** Сочетание ИБС и ГЭРБ является распространенной клинической ситуацией. В последние годы появляется все больше информации, свидетельствующей о неслучайности сосуществования обоих заболеваний. Помимо общих факторов риска, установлен целый ряд патофизиологических механизмов, обуславливающих патогенетическую связь ИБС и ГЭРБ. Рефлюксная болезнь вносит неблагоприятный вклад в течение хронической ИБС, в том числе повышая риск развития инфаркта миокарда (ИМ). Доказано совпадение эпизодов ишемии миокарда на ЭКГ с эпизодами изжоги, выявлена корреляция патологического рефлюкса и депрессии сегмента ST, показана триггерная роль рефлюкса в отношении приступов стенокардии и нарушений сердечного ритма. Проаритмические влияния ГЭРБ на миокард объясняются дисбалансом вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического тонуса. В свою очередь, как стабильная стенокардия, так и перенесенный ИМ способствуют более агрессивному и рефрактерному течению рефлюкс-эзофагита (РЭ) и являются триггерами возникновения рефлюксных симптомов.

**Заключение.** В основе коморбидного течения ИБС и ГЭРБ лежат сложные ассоциации, эта клиническая ситуация характеризуется синдромом взаимного отягощения. Учитывая высокую распространенность сочетания обоих заболеваний, представляется актуальной выработка патогенетически обоснованных подходов к ведению данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** ГЭРБ, ИБС, патогенетическая связь, синдром взаимного отягощения

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Алексеева О.П., Пикулев Д.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца — существует ли синдром взаимного отягощения? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73>

## Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Heart Disease: Is There a “Mutual Burden” Syndrome?

Olga P. Alekseeva\*, Dmitry V. Pikulev

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

**Aim.** This review aims to generalize data on the mutual aggravating effect on the course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and coronary heart disease (CHD).

**General findings.** The combination of CHD and GERD is a common clinical situation. In recent years, more and more information has appeared indicating a non-accidental character of the comorbidity of both diseases. In addition to common risk factors, a number of pathophysiological mechanisms have been established that determine a pathogenetic relationship between CHD and GERD. Reflux disease contributes adversely to chronic coronary heart disease, e.g. by increasing the risk of developing myocardial infarction (MI). The co-occurrence of myocardial ischemia episodes (registered by ECG) with those of heartburn has been identified. A correlation between pathological reflux and ST segment depression has been found. A trigger role of reflux in relation to angina attacks and heart rhythm disturbances has been determined. The pro-arrhythmic effects of GERD on the myocardium are explained by an imbalance of the autonomic nervous system with a predominance of the parasympathetic tone. In turn, both stable angina and myocardial infarction contribute to a more aggressive and refractory course of reflux esophagitis (RE), thus triggering reflux symptoms.

**Conclusion.** The comorbid course of coronary heart disease and GERD is based on complex associations; this clinical

cal situation is characterized by a mutual burden syndrome. Given the high prevalence of a combination of both diseases, it seems relevant to develop pathogenetically substantiated approaches to the management of this category of patients.

**Keywords:** GERD, coronary heart disease, pathogenetic relationship, mutual burden syndrome

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Alekseeva O.P., Pikulev D.V. Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Heart Disease: Is There a "Mutual Burden" Syndrome? Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):66–73. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73>

Важнейшей особенностью современной патологии человека является преобладание хронических болезней с различными сочетаниями у одного и того же пациента. Возникновению полиморбидности способствует высокая встречаемость сосуществующих болезней. Одним из глобальных заболеваний по праву считается гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Диапазон оценок распространенности ГЭРБ в мире на 2014 год составил 18,1–27,8 % в Северной Америке, 8,8–25,9 % в Европе, 2,5–7,8 % в Восточной Азии, 8,7–33,1 % на Ближнем Востоке, 11,6 % в Австралии и 23,0 % в Южной Америке [1].

К сожалению, широких эпидемиологических исследований коморбидного течения ГЭРБ и ишемической болезни сердца (ИБС) не проводилось. По разным данным, частота подобного сочетания колеблется от 24,2 % у пациентов с острой болью в груди до 69 % среди больных ИБС с рефрактерным болевым синдромом в грудной клетке [2, 3]. Таким образом, сосуществование ИБС и ГЭРБ является распространенной клинической ситуацией.

Исторически сочетание ИБС и ГЭРБ рассматривалось с позиции дифференциальной диагностики болевого синдрома в грудной клетке. Актуальность этой проблемы сохраняется, что подтверждается тенденцией к росту числа госпитализированных пациентов с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС) с одновременным уменьшением количества больных, у которых этот диагноз верифицируется [4].

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на неслучайность сосуществования обоих заболеваний. К настоящему времени установлен целый ряд патофизиологических механизмов, как обуславливающих патогенетическую связь ИБС и ГЭРБ, так и способствующих их взаимному отягощению.

### Влияние ГЭРБ на течение ИБС

Общая распространенность ишемических изменений на ЭКГ у больных ГЭРБ составляет около 1,1 %, у половины из этой категории пациентов возникают приступы так называемой «связанной стенокардии» [5]. В основе возникновения связанной стенокардии лежит эзофагокардиальный рефлекс, обусловленный раздражением пищевода и развитием вследствие этого коронарспазма. У больных с атеросклерозом коронарных артерий по этому

механизму происходит дополнительное нарушение перфузии миокарда (Chauhan A., 1996) [6].

В многочисленных работах в ходе эзофагокардиомониторирования больных ИБС в сочетании с ГЭРБ обнаружено совпадение эпизодов ишемии миокарда на ЭКГ с эпизодами изжоги, выявлена корреляция патологического рефлюкса и депрессии сегмента ST, показана триггерная роль рефлюкса в отношении приступов стенокардии и нарушений сердечного ритма [7–9].

Как известно, рефлюкс желудочного содержимого в пищевод является одной из причин развития эзофагоспазма (ЭС) [10]. У пациентов с вариантной стенокардией обнаружена связь по времени периодов спазма пищевода с эпизодами ЭКГ-регистрируемой ишемии [11].

Одновременно было установлено, что при нарушении моторики пищевода у больных ИБС возможно формирование порочного круга: ЭС провоцирует ишемию миокарда, которая, в свою очередь, способствует новым эпизодам спазма пищевода [11]. Кроме того, боль при ЭС может вызывать нарушение коронарного кровотока в результате усиления адренергической активности в целом за счет повышения частоты сердечных сокращений и артериального давления.

Усугублению ишемии миокарда способствует десатурация кислорода, сопровождающая 60 % эпизодов рефлюкса [12].

Таким образом, имеющиеся данные убедительно демонстрируют, что патологический гастроэзофагеальный рефлюкс у больных ИБС способен вызвать нарушение кровоснабжения миокарда. Вследствие этого у пациентов с ГЭРБ и ИБС при учащении рефлюксов закономерно наблюдается снижение порога возникновения стенокардии, увеличение показателей болевой и безболевой ишемии миокарда, отмечается более длительная продолжительность ишемических эпизодов [2, 9].

Кроме того, пациенты с сочетанием ИБС и ГЭРБ характеризуются наименьшей толерантностью к физической нагрузке по результатам велоэргометрической пробы по сравнению с больными с изолированно протекающими заболеваниями [9].

В то же время у значительной части больных ИБС в сочетании с ГЭРБ отмечаются боли в груди без сопутствующих ишемических изменений на ЭКГ, хотя самими больными они могут расцениваться как приступ стенокардии. Почти в половине случаев — это некардиальные боли, связанные

с рефлюксом, висцеральной гиперчувствительностью пищевода или пищеводной дисмоторикой [2].

Возможны также проявления висцеро-висцеральной гипералгезии, когда сосуществующие альгогенные условия в двух внутренних органах могут взаимно усиливать болевые симптомы [13].

Отягощающее влияние ГЭРБ на течение ИБС может быть обусловлено и формированием проаритмогенного потенциала, реализация которого происходит при учащении и усилении рефлюксов. Установлено, что наличие рефлюкс-эзофагита (РЭ) способствует появлению ЭКГ-признаков усиления электрической нестабильности миокарда в виде снижения variability сердечного ритма, что сопровождается повышенным риском возникновения аритмий у больных ИБС [7, 14–16]. Проаритмические влияния на миокард объясняются во многом развивающимся при ГЭРБ дисбалансом вегетативной нервной системы с преобладанием парасимпатического тонуса [17].

В свете вышеприведенных данных значительный интерес представляет роль ГЭРБ в развитии острых форм ИБС.

В 2003 г. в работе S. Johansson и соавт. впервые был выявлен повышенный риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов среднего возраста в ближайшие дни после появления у них рефлюксных симптомов. Авторы, однако, пришли к окончательному выводу, что продромальные ишемические симптомы были неверно истолкованы как проявления гастроэзофагеального рефлюкса, поэтому ГЭРБ не является самостоятельным предиктором ИМ [18].

В 2016 году на Тайване завершилось крупнейшее на сегодняшний день демографическое исследование ГЭРБ в качестве фактора риска ИМ. Когорта исследования включала 54 422 больных ГЭРБ. Оказалось, что ГЭРБ прямо связана с повышенным риском возникновения ИМ (ОР = 1,48; 95 % ДИ: 1,31–1,66) [19].

Предполагается несколько объяснений этой негативной ассоциации.

Во-первых, весьма вероятен вклад рефлекторных воздействий на коронарный кровоток и рефлюкс-индуцированных нарушений ритма, описанных выше.

Во-вторых, увеличение частоты случаев развития ИМ на фоне ГЭРБ может быть обусловлено системным воспалительным процессом, индуцированным РЭ. Уровень провоспалительных медиаторов (IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) существенно повышен у пациентов с эрозивным РЭ. Повышенные уровни IL-1 $\beta$  и IL-8 обнаружены также при неэрозивной форме ГЭРБ, где роль воспаления слизистой оболочки пищевода гораздо менее очевидна [20]. В свою очередь, системная воспалительная реакция способствует как нестабильности атеросклеротических бляшек, так и увеличению в целом сердечно-сосудистого риска.

В-третьих, не исключается индукция ГЭРБ эндотелиальной дисфункции, что подтверждается

значимым повышением уровня эндотелина-1 и продуктов перекисного окисления липидов, снижением уровня метаболитов оксида азота у больных ИБС в сочетании с ГЭРБ [21].

Не меньшую роль играет влияние пищеводной дисмоторики, сопутствующей ГЭРБ, на течение ИБС. Так, например, при наблюдении за группой пациентов с ИБС в сочетании с моторной дисфункцией пищевода в течение 2 лет у 20 % из них развились негативные кардиальные события, включавшие внезапную сердечную смерть, ИМ, операции коронарного шунтирования и процедуры ангиопластики [22].

Как минимум существует еще один, неоднозначный, механизм взаимодействия ГЭРБ и ИБС.

В последние годы сложилось мнение, что патологический ночной рефлюкс во время сна может представлять собой отдельную клиническую форму ГЭРБ. Помимо респираторных симптомов ночная ГЭРБ ассоциирована с различными проблемами со сном. Более того, обнаружено обратное влияние инсомнии на ГЭРБ — депривация сна способствует гипералгезии пищевода к кислотной перфузии [23].

Наибольший интерес в плане эзофагокардиального взаимодействия представляет вопрос об ассоциации гастроэзофагеального рефлюкса с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), который приводит к развитию апноэ/гипопноэ и рецидивирующей гипоксемии.

Однозначных мнений по взаимосвязи, частоте встречаемости и течению СОАС у пациентов с ГЭРБ на данный момент нет. Однако в одном из последних популяционных исследований, которое включало наблюдение за 2640 жителями Скандинавии в течение 9-летнего периода, обнаружено, что возникновение или появление новых симптомов СОАС было наиболее распространено среди испытуемых с ночными симптомами ГЭРБ. С другой стороны, во время эпизодов СОАС создаются благоприятные условия для усиления гастроэзофагеального рефлюкса [24, 25].

Если рассматривать эпидемиологию СОАС среди населения в целом, то установлено, что его распространенность колеблется от 9 до 38 % с превалированием у мужчин. Она увеличивается с возрастом и в некоторых группах пожилых пациентов достигает 90 % у мужчин и 78 % у женщин [26].

В последние годы открыты механизмы связи СОАС с нейрокогнитивной, эндокринной, сердечно-сосудистой системами и метаболическими нарушениями. Доказано, что СОАС не просто усугубляет течение сердечной недостаточности (СН), способствует нарушениям ритма сердца, являясь предиктором возникновения и рецидива фибрилляции предсердий, но и повышает риск общей смертности вне зависимости от причин [27, 28].

СОАС вносит неблагоприятный вклад и в течение ИБС: частота, продолжительность приступов стенокардии, количество эпизодов депрессии

сегмента ST в течение суток и суммарная продолжительность депрессии ST прямо зависят от наличия и тяжести СОАС, при этом отмечается увеличение доли ночной ишемии [29].

Рассматривая сочетание ГЭРБ и ИБС с точки зрения сопутствующих инсомнии и СОАС, вполне обоснованно допустить развитие при этом взаимоотношающейся ситуации вследствие существования патофизиологических механизмов, объединяющих эти три состояния.

Таким образом, не подлежит сомнению, что наличие у пациента с ИБС сопутствующей ГЭРБ вызывает значительное ухудшение течения коронарной патологии.

### Влияние ИБС на течение ГЭРБ

Логично предположить, что, в свою очередь, существует влияние ИБС на течение ГЭРБ.

У пациентов с сочетанием ГЭРБ и ИБС по данным суточной рН-метрии были выявлены наибольшие отклонения по тяжести гастроэзофагеального рефлюкса (общая частота и продолжительность рефлюксов) по сравнению с изолированным течением ГЭРБ [9]. Как следствие, обнаружена тенденция нарастания степени тяжести эрозивного РЭ в зависимости от функционального класса стенокардии и наличия ИМ в анамнезе [30]. Кроме того, у пациентов с ИБС встречается более частая рефрактерность к лечению сопутствующего эрозивного РЭ [31].

Считается, что ухудшение течения ГЭРБ при ИБС возникает, в том числе, по причине комплексного нарушения моторной функции ЖКТ. Одним из проявлений такой взаимосвязи, приведенным выше, является возникновение эпизодов ЭС под влиянием ишемии миокарда. Кроме того, дисмоторика верхних отделов ЖКТ способствует изменению состава рефлюксата в виде увеличения количества смешанных (слабощелочных и слабокислых) рефлюксов. Это еще одна из причин торпидного течения ГЭРБ при ИБС [31].

Негативное влияние сердечной патологии во многом обусловлено применяемой кардиотропной терапией блокаторами медленных кальциевых каналов, нитратами и дезагрегантами. Дополнительно нарушению резистентности слизистой оболочки пищевода при ИБС способствуют снижение регионального кровотока и гипоксия слизистой, вызванные эндотелиальной дисфункцией [21].

Как результат, у пациентов со стабильной стенокардией или перенесших ИМ значительно повышается относительный риск манифестации ГЭРБ [32].

Существует вполне обоснованное предположение о возможной взаимосвязи ИБС и ГЭРБ на нейрогуморальном уровне. Хорошо известен факт, что мелатонин оказывает огромное влияние на многие факторы, которые имеют прямое отношение к патогенезу ГЭРБ [33]. В то же время при изучении как хронических форм ИБС, так и ОКС установлены различные нарушения про-

дукции мелатонина, которые, вероятно, могут способствовать формированию ГЭРБ или ее обострению [34].

Все это свидетельствует о том, что ИБС не только вызывает более агрессивное течение сопутствующей ГЭРБ, но и может выступать как триггер рефлюксных симптомов.

### Влияние антисекреторной терапии ГЭРБ на течение ИБС

В целом ряде исследований установлены позитивные эффекты антисекреторной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП), связанные с купированием эпизодов «связанной стенокардии» и рефлексорных нарушений сердечного ритма. У больных стабильной стенокардией в сочетании с ГЭРБ отмечена эффективность приема ИПП в виде урежения приступов стенокардии, уменьшения потребности в нитроглицерине и общего снижения частоты возникновения болей в груди [30, 35, 36].

Назначение ИПП при сочетании ИБС и ГЭРБ вызывает не только клиническое улучшение, но и способствует повышению толерантности к физической нагрузке в виде увеличения продолжительности нагрузки на тредмиле, как до первых болевых ощущений, так и до появления максимальной депрессии сегмента ST [37]. Большое практическое значение имеет тот факт, что при длительном наблюдении за пациентами с ИБС, получавших ИПП, обнаружено почти 2-кратное уменьшение потребности в оказании неотложной медицинской помощи и случаев госпитализации [38].

В ходе эзофагокардиомониторирования зафиксировано уменьшение рефлюкс-индуцированной ишемии миокарда, снижение частоты и уменьшение продолжительности эпизодов депрессии сегмента ST при проведении курса лечения омега-3 в дополнение к кардиотропной терапии [2].

По результатам Тайваньского исследования было установлено, что у больных ГЭРБ, которые принимали ИПП, риск развития ИМ был несколько ниже по сравнению с пациентами, не получавшими ИПП (ОР = 0,57) [19].

Улучшение как симптомов, так и коронарного кровотока у больных ИБС в сочетании с ГЭРБ под влиянием ИПП связано, главным образом, с уменьшением повреждения слизистой оболочки пищевода, снижением стимуляции хемо- и механорецепторов, вторичной двигательной реакции с гипертензивными сокращениями мышц пищевода. Вследствие этого, а также в результате угнетения желудочной секреции, происходит уменьшение стимулов для возникновения рефлексорного влияния на миокард.

Рассматриваются и не рефлюкс-зависимые механизмы улучшения кардиальной патологии в результате применения ИПП.

Уменьшение болевых ощущений в груди у больных ИБС на фоне приема ИПП может быть



следствием феномена висцеро-висцеральной гипералгезии, когда при лечебном воздействии на один из взаимодействующих органов проявляется положительный эффект в отношении другого [17]. Кроме того, объяснить причину улучшения симптомов стенокардии может факт стимуляции эндогенной системы анальгезии под влиянием ИПП в виде увеличения уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови [39].

Немаловажным положительным аспектом антисекреторной терапии является ее влияние на качество жизни пациентов с коморбидной патологией. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании более высокие показатели испытуемых по шкале SF-36 отмечались после курса приема омепразола наряду с общим снижением частоты эпизодов ишемии миокарда. Предполагается, что в улучшение показателей физического здоровья дополнительный вклад вносит уменьшение ИПП разнообразных симптомов, связанных с повреждением желудочно-кишечного тракта, вызванных аспирином [2, 35].

Получены обнадеживающие сведения, что использование ИПП у больных с СН различной этиологии в целом ассоциировано с более низкой сердечной смертностью, чем у лиц без антисекреторной терапии или получавших H<sub>2</sub>-гистаминовые блокаторы [40, 41].

Улучшить исходы СН в значительной степени позволяет снижение риска эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, что приводит к уменьшению частоты кровотечений и анемий. Обсуждаются также противовоспалительные эффекты ИПП, их непосредственное влияние на миокард.

Таким образом, терапия ИПП, нормализующая рН пищевода, приводит к уменьшению ишемии миокарда, главным образом, за счет устранения феномена «связанной ангины» — висцеро-висцерального эзофагокардиального рефлекса, снижающего коронарную перфузию, но не исключены различные плейотропные воздействия.

С другой стороны, в последнее время стала появляться информация о возможных негативных эффектах ИПП при длительном назначении в отношении ИБС с повышением риска сердечно-сосудистой смертности [42–45]. При этом обнаружено, что взаимодействие между различными представителями ИПП и клопидогреем не достигает статистически значимого уровня [46]. В литературе обсуждается возможность ускоренной кальцификации артериальных сосудов при ГЭРБ вследствие некоторых метаболических эффектов ИПП, в частности гипомагниемии, гипотицианокобаламинемии [47–51]. Предварительные итоги выполненных исследований по проблеме неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанных с ИПП, подведены в систематическом обзоре с метаанализом, опубликованном в 2018 г. В обзор включены в общей сложности 22 исследования, в метаанализ вошли

данные 16 исследований на 447 408 участниках. Повышенный риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при монотерапии ИПП (без клопидогреем) установлен лишь по результатам наблюдательных исследований, но не по итогам рандомизированных контролируемых исследований. Авторы обзора пришли к выводу, что, вследствие неоднозначности имеющихся на сегодняшний день данных и ввиду отсутствия явных доказательств, преждевременно говорить о наличии четкой связи между терапией ИПП и повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [52].

### ГЭРБ как предиктор возникновения ИБС

Новые данные, полученные сравнительно недавно, представляют проблему взаимоотношений ИБС и ГЭРБ в несколько ином свете. Результаты некоторых эпидемиологических исследований предварительно указывают на то, что ГЭРБ связана с повышенным риском *последующего* развития ИБС. В одно из таких исследований были включены 12 960 пациентов с ГЭРБ, период наблюдения составил 11 лет. Общая заболеваемость ИБС в когорте ГЭРБ была на 82 % выше, чем в когорте сравнения [53].

Одно из объяснений этой негативной ассоциации заключается в том, что ГЭРБ отражает *метаболический* риск развития в будущем ИБС. В чем это состоит?

С одной стороны, мужской пол, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, курение и злоупотребление алкоголем непосредственно влияют на ГЭРБ; клинические проявления и тяжесть РЭ связаны с метаболическими факторами. Продemonстрирована прямая зависимость между количеством компонентов метаболического синдрома, наличием и степенью тяжести РЭ [54–57]. Среди перечисленных состояний самым значимым независимым предиктором развития РЭ считается абдоминальное ожирение [54]. В дополнение к механическому влиянию увеличенной массы тела на появление рефлюкса, значительную роль в возникновении РЭ играет провоспалительная активность адипоцитов. Из отдельных метаболических показателей положительная корреляция рефлюксных симптомов обнаружена с гипертриглицеридемией, а обратная связь — с уровнем ЛПВП [55, 57].

С другой стороны, ожирение и дислипидемия, гипертензия, диабет, алкоголизм и курение являются общеизвестными факторами риска ИБС.

Таким образом, ГЭРБ, в частности, РЭ, возможно рассматривать как еще один из компонентов метаболического синдрома, увеличивающий степень риска развития ИБС.

Дополнительное подтверждение предположения о ГЭРБ как предикторе ИБС получено в ходе изучения кальцификации коронарных артерий, которое признано независимым фактором риска ИБС [58]. В проспективное исследование был включен 8221 участник, всем им исходно и на протяжении

10 лет в последующем проводились эзофагогастроуденоскопия и коронарная компьютерная томография для оценки степени кальцификации коронарных сосудов. Более выраженное прогрессирование кальцификации венечных артерий было отмечено у лиц с РЭ. Данная взаимосвязь уменьшалась при дополнительной коррекции на показатели массы тела, окружности талии, наличие гипертонии, уровень HbA1c, холестерина, ЛПНП и триглицеридов, что указывает на значительную роль метаболических факторов в прогрессиру-

нии коронарного кальциноза у лиц с РЭ. Можно предположить, что РЭ является хотя и косвенным, но тесно связанным с ИБС фактором риска [59].

Подводя итог и анализируя накопленные данные о взаимоотношениях ИБС и ГЭРБ, следует признать, что в основе их сосуществования лежат сложные ассоциации. Представляется логичным заключение, что для более полного понимания взаимосвязей и взаимозависимости патологии пищевода и сердца требуется проведение дальнейших масштабных исследований.

## Литература / References

1. El-Serag H.B., Sweet S., Winchester C.C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2014;63:871–80.
2. Liu Y., He S., Chen Y., et al. Acid Reflux in Patients with Coronary Artery Disease and Refractory Chest Pain. *Internal Medicine*. 2013;52(11):1165–71.
3. Mohammed S.B., Gadad A., Nayak B.S., Beharry V. Prognosis of the Midlife-Elderly from ECG Testing to Gastroesophageal Reflux Disease and Coronary Artery Disease. *J Fam Med Dis Prev*. 2016;2:029.10.23937/2469-5793/1510029.
4. Bhuiya F., Pitts S.R., McCaig L.F. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: United States, 1999–2008. NCHS data brief, no 43. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2010.
5. Kato H., Ishii T., Akimoto T., Urita Y., Sugimoto M. Prevalence of linked angina and gastroesophageal reflux disease in general practice. *World J Gastroenterol*. 2009;15(14):1764–68.
6. Chauhan A., Petch M.C., Schofield P.M. Cardio-oesophageal reflex in humans as a mechanism for “linked angina”. *Eur Heart J*. 1996;17(3):407–13.
7. Гриценгер В.Р., Липатова Т.Е., Губанова Г.В. и др. Функциональные особенности стабильной стенокардии напряжения, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Инновации в науке: сб. ст. по матер. XVIII междунар. науч.-практ. конф. Часть II. Новосибирск: СибАК; 2013:112–20. [Gritzinger R.V., Lipatova T.E., Gubanova, G.V. et al. Functional features of angina pectoris associated with gastroesophageal reflux disease. Innovations in science: collected articles on the mater. of XVIII international scienc.-pract. conf. Part II. Novosibirsk: SibAK; 2013:112–20 (In Rus.)].
8. Dobrzycki S., Baniukiewicz A., Korecki J. et al. Does gastroesophageal reflux provoke the myocardial ischemia in patients with CAD? *Int J Cardiol*. 2005;104:67–72.
9. Федосеева О.С. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца: особенности клинического течения и инструментальной диагностики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Fedoseeva O.S. Relationship of gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: features of clinical course and instrumental diagnosis: Author's abstract. MD degree thesis. M., 2012 (In Rus.)].
10. Фирсова Л.Д., Пичугина И.М., Янова О.Б., Березина О.И., Бордин Д.С. Клинико-патогенетические особенности эзофагоспазма. *Тер арх*. 2015;87(4):36–40. [Firsova L.D., Pichugina I.M., Yanova O.B., Berezhina O.I., Bordin D.S. Clinical and pathogenetic features of esophageal spasm. *Ter arh*. 2015;87(4): 36–40 (In Rus.)].
11. Manfrini O., Bazzocchi G., Luati A., Borghi A., Monari P., Bugiardini R. Coronary spasm reflects inputs from adjacent esophageal system. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol*. 2006;290(5):2085–91.
12. Salvado R., Watson T.J., Herbella F. et al. Association of gastroesophageal reflux and O<sub>2</sub> desaturation: a novel study of simultaneous 24-h MII-pH and continuous pulse oximetry. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:854–61.
13. Giamberardino M.A., Costantini R., Affaitati G., Fabrizio A., Lapenna D., Tafuri E., Mezzetti A. Viscero-
- visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain*. 2010;151(2):307–22.
14. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма. *Клин мед*. 2004;9:33–5. [Kozlova I.V., Loginov S.V., Schwartz Yu.G. Gastroesophageal reflux and the degree of esophagitis in patients with coronary heart disease: effect on myocardial repolarization and heart rate variability. *Klin med*. 2004;9:33–5 (In Rus.)].
15. Chen C.L., Orr W.C., Yang C.C., Kuo T.B. Cardiac autonomic regulation differentiates reflux disease with and without erosive esophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(9):1001–6.
16. Еремينا Е.Ю., Зверева С.И., Рябова Е.А. Значение показателей вариабельности сердечного ритма у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Мед алф*. 2017;19(2):32–4. [Eremina E.Yu., Zvereva S.I., Ryabova E.A. The value of heart rate variability in patients with gastroesophageal reflux disease. *Med Alf*. 2017;19(2):32–4 (In Rus.)].
17. Floria M., Barboi O., Grecu M., Cijevschi Prelipcean C., Balan G., Drug V.L. Atrial fibrillation and sympathovagal balance in patients with gastroesophageal reflux disease. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(2):88–93.
18. Johansson S., Wallander M.A., Ruigómez A. et al. Is there any association between myocardial infarction, gastro-oesophageal reflux disease and acid-suppressing drugs? *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:973–8.
19. Lei W-Y., Wang J-H., Wen S-H., Yi C-H., Hung J-S., Liu T-T. et al. Risk of acute myocardial infarction in patients with gastroesophageal reflux disease: A nationwide population-based study. *PLoS One* 2017;12(3):e0173899.
20. Rieder F., Biancani P., Harnett K., Yerian L., Falk G.W. Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis and carcinogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;98(5):571–81.
21. Oparin A., Vnukova A. Uloga endotelne disfunkcije u mehanizmu nastanka Gastroezofagusne refluksne bolesti kod bolesnika s koronarnom bolesti srca. *Acta Clin Croat*. 2017;56(4):635–9.
22. Howarth D., Oldfield G., Booker J. et al. Esophageal dysfunction in patients with atypical chest pain investigated with esophageal scintigraphy and myocardial perfusion imaging: an outcome study. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:490–7.
23. Fujiwara Y., Fass R. Gastroesophageal reflux disease and sleep disturbances. *J Gastroenterol*. 2012;47:760–9.
24. Emilsson Ö.I., Bengtsson A., Franklin K.A., Torén K., Benediktsdóttir B., Farkhooy A., Weyler J., Dom S., De Backer W., Gislason T., Janson C. Nocturnal gastro-oesophageal reflux, asthma and symptoms of OSA: a longitudinal, general population study. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1347–54.
25. Федорова С.О., Козлова Н.М., Лаврик С.Ю. Синдром обструктивного апноэ сна, ассоциированный с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Сиб мед журн*. 2016;142(3):5–8. [Fedorova O.S., Kozlova N.M., Lavrik S.Y. Obstructive sleep apnoea associated with gas-

- troesophageal reflux disease. *Sib Med J.* 2016;142(3):5–8 (In Rus.).
26. *Senaratna C.V. et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2016. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.002
  27. *Labarca G., Cruz N.R., Descalzi F.* Compromiso multi-sistémico en apnea obstructive del sueño. *Rev Med Chile.* 2014;142:748–57.
  28. *Pan L., Xie X., Liu D. et al.* Obstructive sleep apnoea and risks of all-cause mortality: preliminary evidence from prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2016;20:345–53.
  29. *Шайдюк О.Ю.* Влияние синдрома апноэ во сне на клиническое течение и качество жизни больных ишемической болезнью сердца. *Рос кард журн.* 2012;5(97):70–4. [*Shaidyuk O.Yu.* Sleep apnoea syndrome effect on clinical course and quality of life in patients with coronary heart disease. *Russ J Cardiol.* 2012;5(97):70–4 (In Rus.).]
  30. *Пикулев Д.В., Алексеева О.П., Долбин И.В.* Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: особенности сочетанного течения. *Мед альманах.* 2012;1(20):43–9. [*Pikulev D.V., Alekseeva O.P., Dolbin I.V.* Coronary heart disease and gastroesophageal reflux disease: features of the combined course. *Med almanas.* 2012;1(20):43–9 (In Rus.).]
  31. *Минущкин О.Н., Шулешиова А.Г., Бондарева К.А., Данилов Д.В.* Терапия эрозивного эзофагита, формируемого «смешанным» рефлюктом, у пациентов с ИБС. *Мед совет.* 2018;14:73–7. [*Minushkin O.N., Shuleshova A.G., Bondarev K.A., Danilov D.V.* Therapy for erosive esophagitis induced by mixed reflux in patients with CHD. *Med Council.* 2018;14:73–7 (In Rus.).]
  32. *Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M.A. et al.* Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:58–65.
  33. *Опарин А.А. и др.* Роль мелатонина при коморбидной патологии заболеваний ЖКТ с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Новости медицины и фармации.* 2013;6:89–92. [*Oparin A.A. et al.* Role of melatonin in comorbid pathology of gastrointestinal diseases with hypertension and coronary heart disease. *News of medicine and pharmacy.* 2013;6:89–92 (In Rus.).]
  34. *Михайлова З.Д., Шаленкова М.А.* Роль мелатонина у больных с острым коронарным синдромом. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение.* 2017;2(13):39–44. [*Mikhailova Z.D., Shalenkova M.A.* Role of melatonin in patients with acute coronary syndrome. *Cardiology: News. Opinions. Training.* 2017;2(13):39–44 (In Rus.).]
  35. *Budzyński J., Pulkowski G., Suppan K., Fabisiak J., Majer M., Kłopotcka M., Galus-Pulkowska B., Wasielewski M.* Improvement in health-related quality of life after therapy with omeprazole in patients with coronary artery disease and recurrent angina-like chest pain. A double-blind, placebo-controlled trial of the SF-36 survey. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2011;9:77.
  36. *Talwar V., Wurm P., Bankart M.J., Gershlick A.H., de Caestecker J.S.* Clinical trial: chest pain caused by presumed gastroesophageal reflux in coronary artery disease: controlled study of lansoprazole vs. placebo. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:191–9.
  37. *Swiatkowski M., Budzyński J., Kłopotcka M., Pulkowski G., Suppan K., Fabisiak J., Morawski W., Majer M.* Suppression of gastric acid production may improve the course of angina pectoris and the results of treadmill stress test in patients with coronary artery disease. *Med Sci Monit.* 2004;10(9):524–9.
  38. *Liuzzo J.P., Ambrose J.A., Diggs P.* Proton pump inhibitors for patients with coronary artery disease associated with reduced chest pain, emergency department visits, and hospitalizations. *Clinical cardiology.* 2005;28(8):369–74.
  39. *Budzyński J., Pulkowski G., Kłopotcka M., Augustyńska B., Sinkiewicz A., Suppan K. et al.* Original research Treatment with double dose of omeprazole increases endorphin plasma level in patients with coronary artery disease. *Arch Med Sci.* 2010;6(2):201–07.
  40. *Oudit G.Y., Bakal J.A., McAlister F.A., Ezekowitz J.A.* Use of oral proton pump inhibitors is not associated with harm in patients with chronic heart failure in an ambulatory setting. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(11):1211–5.
  41. *Akiohi Y. et al.* Associations of Acid Suppressive Therapy With Cardiac Mortality in Heart Failure Patients. *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005110.
  42. *Shirayev T.P., Bullen A.* Proton Pump Inhibitors and Cardiovascular Events: A Systematic Review. *Heart Lung Circ.* 2018;27(4):443–50.
  43. *Shah N.H., Le Pendu P., Bauer-Mehren A., Ghebremariam Y.T., Iyer S.V., Marcus J. et al.* Proton Pump Inhibitor Usage and the Risk of Myocardial Infarction in the General Population. *PLoS One* 2015;10(6):e0124653.
  44. *Pello Lázaro A.M., Cristóbal C., Franco-Peláez J.A., Tarín N., Aceña Á., Carda R. et al.* Use of Proton-Pump Inhibitors Predicts Heart Failure and Death in Patients with Coronary Artery Disease. *PLoS One* 2017;12(1):e0169826.
  45. *Комаров А.Л., Шахматова О.О., Мурасеева В., Новикова Е.С., Гуськова Е.В., Панченко Е.П.* Прием ингибиторов протонной помпы и прогноз пациентов после плановых чрескожных коронарных вмешательств. *Тер арх.* 2018;9:92–100. [*Komarov A.L., Shakhmatova O.O., Muraseeva V., Novikova E.S., Guskova E.V., Panchenko E.P.* Proton pump inhibitors receiving and prognosis of patients after scheduled percutaneous coronary interventions. *Ter arch.* 2018;9:92–100 (In Rus.).]
  46. *Wen H., Jin T., Xue K., Weijie C., Zengzhang L.* Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis. *Medicine.* 2018;97:3(e9638).
  47. *Ito T., Jensen R.T.* Association of long-term proton pump inhibitor therapy with bone fractures and effects on absorption of calcium, vitamin B12, iron, and magnesium. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12:448–57.
  48. *Toh J., Ong E., Wilson R.* Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;3(3):243–53.
  49. *Cheungpasitporn W., Thongprayoon C., Kittanamongkolchai W., Srivali N., Edmonds P.J., Ungprasert P., O'Corragain O.A., Korpaisarn S., Erickson S.B.* Proton pump inhibitors linked to hypomagnesemia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ren Fail.* 2015;37:1237–41.
  50. *Драпкина О.М., Шепель Р.Н.* Связь между дефицитом витамина В12, риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и процессами старения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(1):100–06 [*Drapkina O.M., Shepel R.N.* The Link between Vitamin B12 Deficiency, Risk of Cardiovascular Diseases and Aging Process. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(1):100–06 (In Rus.).]
  51. *Okamoto T., Hatakeyama S., Hosogoe S. et al.* Proton pump inhibitor as an independent factor of progression of abdominal aortic calcification in patients on maintenance hemodialysis. *PLoS One* 2018;13(7):e0199160.
  52. *Batchelor R., Kumar R., Gilmartin-Thomas J.F.M., Hopper I., Kemp W., Liew D.* Systematic review with meta-analysis: risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:780–96.
  53. *Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H.* Association between gastroesophageal reflux disease and coronary heart disease: A nationwide population-based analysis. *Medicine.* 2016;95(27):e4089.
  54. *Chung S.J., Kim D., Park M.J. et al.* Metabolic syndrome and visceral obesity as risk factors for reflux oesophagitis: a cross-sectional case-control study of 7078 health check-up Koreans. *Gut.* 2008;57:1360–5.
  55. *Nomura M., Tashiro N., Watanabe T., Hirata A., Abe I., Okabe T. et al.* Association of symptoms of gastroesophageal reflux with metabolic syndrome parameters in patients with endocrine disease. *Gastroenterol.* 2014;86:3206.

56. *Mohammadi M., RamezaniJolfaie N., Alipour R., Zarrati M.* Is Metabolic Syndrome Considered to Be a Risk Factor for Gastroesophageal Reflux Disease (Non-Erosive or Erosive Esophagitis): A Systematic Review of the Evidence. *Iran Red Crescent Med J.* 2016;18(11):e30363.
57. *Hsieh Y.H., Wu M.F., Yang P.Y. et al.* What is the impact of metabolic syndrome and its components on reflux esophagitis? A cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2019;19(1):33.
58. *Osawa K., Nakanishi R., Budoff M.* Coronary Artery Calcification. *Glob Heart.* 2016;11:287–93.
59. *Min Y.W., Song B.G., Kim H.S., Kim K., Lee H., Min B-H. et al.* Associations between reflux esophagitis and the progression of coronary artery calcification: A cohort study. *PLoS One* 2017;12(10):e0184996.

### Сведения об авторах

**Алексеева Ольга Поликарповна\*** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралака ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: al\_op@mail.ru;  
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

**Пикулев Дмитрий Владиславович** — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралака ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Контактная информация: 603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.

### Information about the authors

**Olga P. Alekseeva\*** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: al\_op@mail.ru;  
603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1.

**Dmitry V. Pikulev** — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: 603005, Nizhny Novgorod, Minin and Pozharsky square, 10/1.

Поступила: 06.05.2019 Принята после доработки: 10.06.2019 Опубликовано: 30.08.2019  
Submitted: 06.05.2019 Revised: 10.06.2019 Published: 30.08.2019

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author