

Коморбидность гастроэнтерологической и сердечно-сосудистой патологии как проблема клинической практики

Рябова А.Ю., Козлова И.В., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М.

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, г. Саратов, Большая Казачья ул.,112, Россия

Для цитирования: Рябова А.Ю., Козлова И.В., Шаповалова Т.Г., Шашина М.М. Коморбидность гастроэнтерологической и сердечно-сосудистой патологии как проблема клинической практики. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;199(3): 107–114. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-107-114

Рябова Анна Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Козлова Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Шаповалова Татьяна Германовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Шашина Марина Михайловна, к.м.н., доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

✉ Для переписки:

Рябова Анна Юрьевна

anna917@bk.ru

Резюме

Цель обзора: обобщить имеющиеся в литературе и представить практикующему врачу сведения о связи заболеваний желудочно-кишечного тракта с сердечно-сосудистой патологией.

Основные положения. Коморбидность заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой патологии (КВП) обусловлена сходными факторами риска и патогенетическими механизмами. Результаты научных исследований пациентов с патологией ЖКТ свидетельствуют о более высоких кардиальных рисках и частоте развития СВП, в сравнении с общей популяцией.

Заключение. Заболевания желудочно-кишечного тракта могут выступать в качестве факторов риска, звеньев патогенеза, элементов клинической картины патологии органов пищеварения. Необходим мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении пациентов с коморбидными сердечно-сосудистой патологией болезнями ЖКТ для оптимизации тактики ведения.

Ключевые слова: коморбидность, гастроэнтерологические заболевания, сердечно-сосудистая патология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-199-3-107-114>

Comorbidity of gastroenterological and cardiovascular pathology as a problem of clinical practice

A. Yu. Ryabova, I. V. Kozlova, T. G. Shapovalova, M. M. Shashina

Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, 410012, Bolshaya Kazachyia St., 112, Saratov, Russia

For citation: Ryabova A. Yu., Kozlova I. V., Shapovalova T. G., Shashina M. M. Comorbidity of gastroenterological and cardiovascular pathology as a problem of clinical practice. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;199(3): 107–114. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-107-114

✉ **Corresponding author:**

Anna Yu. Ryabova

anna917@bk.ru

Anna Yu. Ryabova, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; assistant professor; Doctor of Medical Sciences; ORCID: 0000-0003-1469-0367, Scopus Author ID: 57213286335

Irina V. Kozlova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; ORCID: 0000-0002-5056-4504, Scopus Author ID: 7102626490

Tatyana G. Shapovalova, Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; Professor; Doctor of Medical Sciences; ORCID: 0000-0001-6186-6746, Scopus Author ID: 6603614978

Marina M. Shashina, Associate Professor of the Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; assistant professor; Candidate of Medical Sciences; ORCID: 0000-0002-0282-4359

Summary

The purpose of the review: to summarize the information available in the literature and to present to the practitioner information on the relationship of diseases of the gastrointestinal tract with cardiovascular pathology.

Basic provisions. The comorbidity of diseases of the gastrointestinal tract and cardiovascular pathology (CVP) is due to similar risk factors and pathogenetic mechanisms. The results of scientific studies of patients with gastrointestinal tract pathology indicate higher cardiac risks and the incidence of CVP in comparison with the general population.

Conclusion. Gastrointestinal disorders can act as risk factors, links in pathogenesis, elements of the clinical picture of CVP. A multidisciplinary approach is needed in the treatment of patients with chronic gastrointestinal pathology in order to best address the underlying problems and existing cardiovascular diseases in this category.

Keywords: comorbidity, gastroenterological diseases, cardiovascular pathology

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

В последние годы в медицинском сообществе все чаще обсуждается проблема коморбидности заболеваний. Это связано с трудностями диагностики, отсутствием стандартов ведения коморбидных пациентов, неизбежной полипрагмазией, прогностической неблагоприятностью коморбидности в сравнении с монопатологией, а также ориентированностью клинических рекомендаций для практического здравоохранения на отдельные заболевания [1].

Взаимосвязь между заболеваниями сердечно-сосудистой системой и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также печени находится в стадии активных исследований [2]. Коморбидность

кардиоваскулярной патологии (КВП) и заболеваний ЖКТ обусловлена сходными факторами риска, в число которых входят несбалансированное питание, избыточный вес и ожирение, курение, малоподвижный образ жизни, гиперхолестеринемия [3]. Общими являются и патогенетические механизмами, включающими низкоактивное хроническое воспаление, нарушения вегетативной стимуляции, иммунные дисфункции, нарушение проницаемости эпителиального кишечного барьера [4].

Цель обзора: обобщить имеющиеся в литературе и представить практикующему врачу сведения о связи заболеваний желудочно-кишечного тракта с кардиоваскулярной патологией.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и кардиоваскулярная патология

Небольшие наблюдательные исследования и опубликованные клинические случаи позволяют предположить роль ГЭРБ в развитии фибрилляции предсердий (ФП) [3]. Обсуждаются следующие

патогенетические механизмы развития ФП при ГЭРБ: локальное воспаление стенки левого предсердия, учитывая его близость к пищеводу, влияние системного воспаления при развитии эзофагита [3].

Получены результаты исследований, свидетельствующие о корреляции уровней интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) при ГЭРБ с частотой пароксизмов ФП [5]. Не исключается влияние вагусной стимуляции, возникающей при эзофагитах, на возникновение нарушений ритма [6]. Выявлена ассоциация симпатовагального дисбаланса при ГЭРБ с развитием ФП [5].

Имеются сведения о развитии очаговых перикардитов и миокардитов, ассоциированных с ГЭРБ [7], что, в свою очередь, может выступать триггером развития нарушений ритма.

Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы могут способствовать развитию ГЭРБ или ухудшать

ее течение. Не исключается также механическое воздействие гигантских параэзофагеальных грыж на левое предсердие путем прямого давления, что приводит к уменьшению кровоснабжения сердца, вызывая относительную ишемию, которая может привести к приступам стенокардии [8] и аритмии [9].

Обнаружено, что лечение ГЭРБ ингибиторами протонной помпы (ИПП) при пароксизмальной форме ФП приводит к урежению пароксизмов [6]. Предполагается опосредованное влияние на миокард лечебных эффектов препаратов на слизистую пищевода. Не исключают возможность влияния ИПП на функционирование АТФ-зависимых калиевых каналов сердца [10].

Заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки и КВП

Функциональная диспепсия относится к наиболее часто встречающейся гастроэнтерологической патологии [11]. Нарушения вегетативной нервной системы имеют большое значение в патофизиологии функциональной диспепсии. Чрезмерная активация блуждающего нерва не ограничивается ЖКТ, но также влияет на другие системы органов, в основном на сердце [12]. В литературе описан «гастрокардиальный» синдром, обусловленный рефлекторным взаимодействием нервной системы ЖКТ и сердца. Симптомокомплекс включает боли в груди некардиального происхождения, одышку, сердцебиение, перебои в работе сердца [12]. В рамках гастрокардиального синдрома описаны также суправентрикулярные тахикардии до 80% которых составляют атриовентрикулярные реципрокные тахикардии и атриовентрикулярные узловое реципрокные тахикардии [13].

Подавление кислотности у пациентов с функциональной диспепсией приводило к купированию кардиалгий, урежению нарушений сердечного ритма [12, 13].

ИБС и патология верхних отделов ЖКТ имеют общие факторы риска, к которым относятся курение, несбалансированное питание, ожирение, стрессы и др. Проведенное исследование случай-контроль выявило повышенный риск развития язвенной бо-

лезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ИБС [14]. Традиционно развитие пептических язв у этой категории пациентов связывают с применением дезагрегантов и новых оральных антикоагулянтов [15] в качестве базисной терапии ИБС [16].

В последние годы растет объем сведений об участии *Helicobacter pylori* (Н.р.) в развитии атеротромбоза [17]. Было выявлено, что в группе пациентов положительных по Н.р., частота клинически значимого коронарного стеноза была выше, чем в группе с отрицательными результатами по Н.р. (7,6% против 2,9%, $P=0,01$) [17]. Предложены различные патогенетические механизмы для объяснения связи инфекции *H. pylori* с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В частности, обсуждается роль Н.р. в развитии и поддержании системного воспаления, индуцирующего повреждение эндотелия коронарных сосудов [17]; окислительного стресса [19]; дисрегуляции метаболизма липидов [20]; увеличении агрегации тромбоцитов [18], вторичной гипергомоцистеинемии [21].

Проведение эффективной эрадикации при Н.р.-ассоциированной патологии способствует улучшению течения ИБС: уменьшению частоты приступов стенокардии, снижению потребности в антиангинальных препаратах, повышению толерантности к физической нагрузке [18, 20].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и КВП

В настоящее время нет единого мнения об этиологии и патогенезе ВЗК [22]. Болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) характеризуются хроническим воспалительным процессом, поражающим главным образом желудочно-кишечный тракт. Описанные сердечно-сосудистые проявления у пациентов с ВЗК включают перикардит, миокардит, венозную и артериальную тромбоэмболию, аритмии, атриовентрикулярную блокаду, сердечную недостаточность, эндокардит, вальвулопатию и артериит Такаюсу [23]. Некоторые из перечисленных заболеваний предположительно имеют общий патогенез с ВЗК, другие могут быть результатом лекарственной терапии ВЗК [24, 25]. Частота сердечно-сосудистых проявлений при ВЗК колеблется от 6% до 47% [23].

Патогенетическая связь ВЗК и заболеваний сердца продолжает изучаться. Обсуждают роль системного воспаления при различных заболеваниях в развитии эндотелиальной дисфункции, как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Выявлена

роль медиаторов воспаления при ВЗК в развитии дисфункции сосудистого эндотелия [22]. Тяжесть течения ВЗК коррелировала с выраженностью повреждения эндотелия, нарушением реологических свойств крови со склонностью к тромбозам, снижением перфузии с развитием микротромбозов [22].

Перикардиты и миокардиты – наиболее частые сердечно-сосудистые проявления ВЗК [23]. Клиническая картина и диагностика при миокардите неспецифична [27]: могут проявляться симптомы, сходные с проявлениями острого коронарного синдрома, сердечной недостаточности, аритмиями, возможна внезапная смерть [27]. Возникновение такой клинической картины в течение первых 28 дней с начала лечения препаратами 5-АСК в ядре случаев вызывает подозрение на кардиотоксичность препарата [23].

Хронический воспалительный процесс, опосредованный провоспалительными цитокинами, через ишемию и окислительный стресс вызывает

структурные изменения сердца и электрическое ремоделирование миокарда, что приводит к нарушению ритма и проводимости [28]. У пациентов с ВЗК обнаружено снижение вариабельности сердечного ритма, как проявление вегетативной дисрегуляции с повышением симпатической активности и снижением парасимпатического тонуса, что также способствует развитию аритмий [29]. Вариабельность сердечного ритма у пациентов с ВЗК коррелирует с периодами активности, длительностью заболевания и маркерами воспаления [30].

Частота такого сердечно-сосудистого заболевания, как ИБС, среди пациентов с ВЗК выше, чем в общей популяции [31]. Недавнее датское когортное исследование выявило повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ВЗК при низкой распространенности традиционных сердечно-сосудистых факторов риска [32].

Патогенетические факторы повышенного риска ССЗ у пациентов с ВЗК нуждаются в уточнении. Связь между ВЗК и высоким риском ИБС связана с хроническим воспалением, аномалиями кишечного микробиома, эндотелиальной дисфункцией, тромбозом, дисфункцией липидов и эффектами применения кортикостероидов [32].

Нарушение микробиома кишечника в настоящее время рассматривается в качестве одной из возможных причин нарушений липидного обмена [32, 33]. Дисбиоз кишечника способствует развитию неспецифического воспаления, которое является патогенетической основой атеросклероза [34]. При исследовании фекальной микробиоты у пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов выявлено увеличение численности бактерий Firmicutes, Collinsella, Proteobacteria, Roseburia, Bacteroides, Eubacterium, участвующих в синтезе триметиламин-N-оксида, способствующего развитию атерогенеза [33, 35]. Обнаружено, что повышение уровня триметиламин-N-оксида в сыворотке связано с увеличением числа инфарктов миокарда у пациентов, перенесших сердечно-сосудистые операции, независимо от дислипидемии [35]. Было выявлено значительно увеличенное количество инфарктированных коронарных артерий в самом высоком квинтиле и квинтиле триметиламин-N-оксида по сравнению с самым низким квинтилем (ОШ 11,9; 95% ДИ 3,88–36,7, $p \leq 0,001$) и квинтилем (ОШ 14,1; 95% ДИ 3,88–51,2; $p \leq 0,001$) соответственно [35]. Определенная роль отводится метаболитам кишечной микробиоты [33]. В данном контексте рассматривается внепеченочный сывороточный амилоидный острофазовый белок (SAA), который вырабатывается эпителиальными клетками и макрофагами толстой кишки. Белок усиливает захват ЛПВП макрофагами и способствует снижению антиатерогенных свойств плазмы [33, 34].

Заболевания печени и КВП

Ранее считалось, что нарушения сердечной функции при наличии цирроза печени связаны с токсическим действием алкоголя [45]. По мере накопления сведений об изменениях функций сердца при циррозах печени, появился термин «цирротическая кардиомиопатия» (ЦКМП). ЦКМП – заболевание сердца, наблюдаемое у боль-

Одним из важных факторов, связывающих ВЗК с КВП, является гиперкоагуляция [32]. При ВЗК описаны различные нарушения свертывающей системы и ее клеточных элементов [36]. Повышение уровня факторов свертывания крови у больных БК и ЯК связано с активностью заболевания [37]. Угнетение антикоагулянтных механизмов не только увеличивает тромбообразование, но и потенцирует воспалительный процесс [36]. Определенная роль в развитии атерогенеза отводится системе CD40/CD40L, которая участвует в формировании иммунновоспалительных реакций в сердечно-сосудистой системе, тромбообразовании, развитии аутоиммунных болезней [38].

Пациенты с ВЗК обычно имеют высокий уровень гомоцистеина в плазме и слизистой оболочке толстой кишки [32]. Гомоцистеин является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [32, 39], что предполагает роль гипергомоцистеинемии в атерогенезе у пациентов с ВЗК.

Исследование 701 пациента с ВЗК (54% БК и 46% ЯК) выявило нарушение липидного спектра у обследованных: низкий уровень ЛПВП и высокий уровень триглицеридов по сравнению с общей популяцией (все $p < 0,001$) [40].

Предполагается также влияние артериальной ригидности повышение частоты ССЗ у пациентов с ВЗК [41]. Артериальная ригидность рассматривается как одно из центральных звеньев сердечно-сосудистого континуума и ассоциирована с повышением жесткости артерий [42]. В 2021г был опубликован обзор результатов систематического обзора и мета-анализа, посвященный оценке влияния инфекции Н.р. и ВЗК на жесткость артерий [41]. Скорость пульсовой волны, считается прогностическим маркером в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в различных группах населения и при различных заболеваниях [42]. Сделан вывод, что скорость каротидно-бедренной пульсовой волны увеличивается у пациентов старше 18 лет с воспалительным заболеванием кишечника для обоих полов [41]. Предложено использование данного показателя для оценки эффективности иммунотерапии при ВЗК и прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у этой группы пациентов [41].

Исследование еще одного субклинического маркера атеросклероза – толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) сонных артерий в группе пациентов с ВЗК обнаружило его статистически значимое увеличение [43]. Существенной разницы ТИМ сонных артерий у пациентов с БК и ЯК не выявлено [43]. Таким образом, больные ВЗК имеют повышенный риск развития атеросклероза и, как следствие, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [44].

ных циррозами печени, независимо от этиологии. ЦКМП характеризуется систолической и диастолической дисфункцией и электрофизиологическими нарушениями [46]. Предложены диагностические и вспомогательные критерии ЦКМП [46]. Распространенность ЦКМП у лиц с циррозом печени достигает 50% [46].

ЦКМП характеризуется нормальным или высоким сердечным выбросом [47]. Однако при повышении нагрузки на сердце возникает систолическая дисфункция, в результате сердце не может поддерживать адекватное артериальное кровообращение [47]. Распространенность и степень систолической дисфункции у пациентов с циррозом печени варьирует [48]. Диастолическая дисфункция при циррозе печени возникает в результате гипертрофии левого желудочка, измененной структурой коллагена, фиброза и субэндотелиального отека, что приводит к высокому давлению наполнения левого желудочка [46]. Диастолическая дисфункция поражает не менее 50% пациентов с циррозом печени [48]. Исследования показали корреляцию между диастолической и циркуляторной дисфункцией, развитием асцита, гепаторенального синдрома и выживаемостью [49].

Удлиненный интервал QT является наиболее распространенным электрофизиологическим

нарушением при циррозе печени и встречается более чем у 50% пациентов [46]. Частота удлинения интервала QT у пациентов с циррозом печени находится в диапазоне 30–60% и положительно коррелирует с тяжестью заболевания печени [46]. Эта аномалия ассоциирована с тяжелыми нарушениями ритма, включая желудочковую аритмию и внезапную смерть [50]. Патология удлинения интервала QT при циррозе печени выяснена не полностью [51]. Воздействие на сердце эндотоксинов, цитокинов, солей желчных кислот играет важную роль в развитии симпатикотонии, характерной для цирроза печени [51]. Гиперактивность симпатической системы вызывает повреждение миокарда и подавляет активность бета-адренорецепторов миокарда [51]. Использование бета-блокаторов у пациентов с ЦКМП в течение 6-ти месяцев не улучшало функцию и морфологию сердца [52].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и КВП

В литературе представлено множество исследований, связывающих атеросклеротическую ИБС и НАЖБП [53–56]. НАЖБП была идентифицирована как независимый фактор риска повышенной заболеваемости, связанной с ССЗ, и смертности от всех причин [53–56]. ССЗ и НАЖБП имеют двунаправленную связь, при которой одно состояние усиливает другое [53]. Проспективное когортное исследование Wong et al. выявило более высокую распространенность стеноза коронарных артерий (84,6% против 64,1%; $p < 0,001$) и потребность в чрескожном коронарном вмешательстве (68,3% против 43,4%; $p < 0,001$) у пациентов с НАЖБП, по сравнению с пациентами без НАЖБП [54]. Дополнительный анализ 1051 участника Framingham Heart Study показал, что у пациентов с НАЖБП по данным мультidetекторной компьютерной томографии наблюдались более высокие сердечно-сосудистые факторы риска, включая артериальную гипертензию (отношение шансов [ОШ], 1,42; $P < 0,001$) и СД2 (ОШ, 1,43; $P < 0,001$) [55]. Систематический обзор и метаанализ 34 исследований показали, что НАЖБП связана с повышенным риском возникновения ССЗ (отношение рисков (HR) 1,37), в частности, с повышенным риском ИБС (HR 2,31)

и артериальной гипертензии (HR 1,16), по сравнению с пациентами без НАЖБП [56]. Метаанализ 16 когортных исследований с медианой 7-летнего наблюдения показал, что у пациентов с НАЖБП в 64 раза выше вероятность фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия, чем у пациентов без НАЖБП [57]. Проведенное ретроспективное когортное исследование с участием 134 368 человек с сахарным диабетом 2 типа показало, что у пациентов с НАЖБП не только выше вероятность эпизодических или рецидивирующих сердечно-сосудистых событий (HR, 1,70), но и более высокая смертность от всех причин (HR, 1,60), по сравнению с пациентами без заболеваний печени [58].

Таким образом, хотя причинный механизм, с помощью которого ССЗ способствует развитию НАЖБП, еще предстоит выяснить, НАЖБП была идентифицирована как независимый фактор риска повышенной заболеваемости, связанной с ССЗ, и смертности от всех причин [53–58]. Вышеизложенное подтверждает необходимость агрессивной модификации метаболических факторов риска с целью снижения заболеваемости, связанной с печенью и сердечно-сосудистой патологией [59].

Заболевания желчного пузыря и КВП

«Холецистокардиальный синдром» (ХКС) (синдром Боткина) исторически присутствует в отечественной медицине, подчеркивая сложность дифференциальной диагностики нарушений работы сердца, связанных с желчнокаменной болезнью, и собственно ССЗ [60–62]. Механизмы реализации ХКС включают рефлекторное влияние на миокард со стороны желчевыводящих путей, метаболические нарушения, связанные с вторичным нарушением функции печени и поджелудочной железы, инфекционно-токсическим воздействием на миокард [60–62].

Исследование уровней фосфолипидов, желчных кислот имеет все большее значение в диагностике сердечно-сосудистых рисков [63]. Известно, что желчные кислоты играют важную роль в метаболизме липидов. Проведенное исследование 7438 пациентов с подозрением на ИБС, которым была проведена коро-

нография, выявило зависимость наличия и тяжести поражения коронарных артерий от уровня желчных кислот в сыворотке крови [64]. Пациенты с ИБС имели более низкий уровень желчных кислот в сыворотке крови, чем лица без ИБС. У пациентов с ИМ уровень желчных кислот был самым низким (ОШ 2,04, 95%, доверительный интервал (1,71–2,44), С-индекс 0,9269) [64].

Проведенный анализ гепато-гастроэнтерологических и кардиальных отношений свидетельствует о взаимосвязи заболеваний ЖКТ и КВП. Желудочно-кишечные расстройства могут выступать в качестве факторов риска, звеньев патогенеза, элементов клинической картины КВП. Необходим мультидисциплинарный подход в лечении пациентов с хронической патологией ЖКТ для наилучшего решения основных проблем и имеющих сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории.

Литература | References

- Oganov R. G., Simanenkov V. I., Bakulin I. G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.) doi:10.15829/1728–8800–2019–1–5–66
Оганов Р. Г., Симаненков В. И., Бакулин И. Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):5–66. <https://doi.org/10.15829/1728–8800–2019–1–5–66>
- Martins J.C.S., Mendes L. S.C., Duraes A. R. Cardiovascular Complications of Gastrointestinal Diseases. *J Gastrointest Dig Syst*. 2015;5:351. doi:10.4172/2161–069X.1000351
- Gesualdo M., Scicchitano P., Carbonara S., et al. The association between cardiac and gastrointestinal disorders: causal or casual link? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 May;17(5):330–8. doi: 10.2459/JCM.0000000000000351. PMID: 26702598.
- Simanenkov V.I., Maev I. V., Tkacheva O. N., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (in Russ) doi:10.15829/1728–8800–2021–2758
Симаненков В. И., Маев И. В., Ткачева О. Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1): 2758. doi: 10.15829/1728–8800–2021–2758
- Issac T. T., Dokainish H., Lakkis N. M. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50: 2021–2028.
- Mohamed A., Ochoa Crespo D., Kaur G., et al. Gastroesophageal Reflux and Its Association With Atrial Fibrillation: A Traditional Review. *Cureus*. 2020, September 11;12(9): e10387. doi:10.7759/cureus.10387
- Maruyama T., Fukata M., Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: natural and therapeutic linkage of the two common diseases. *J Arrhythm*. 2018, 35:43–51. 10.1002/joa3.12125
- Shavkuta G. V., Cherkasov M. F., Pakhomova V. M., et al. Stomach in the chest or what we know about giant hiatal hernias. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(1):115–120. (In Russ.) doi:10.21886/2712–8156–2021–2–1–115–120
Шавкута Г. В., Черкасов М. Ф., Пахомова В. М. и др. Желудок в грудной клетке, или что нам известно о гигантских грыжах пищеводного отверстия диафрагмы. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(1):115–120. doi:10.21886/2712–8156–2021–2–1–115–120
- Xu L., Zhang Y., Xie J., Liu Y., Xu L. Association between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019; 111:874–9. doi:10.17235/reed.2019.5389/2017
- Jeremic N., Petkovic A., Srejavic I., et al. Effects of ischemia and omeprazole preconditioning on functional recovery of isolated rat heart. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015, 30:266–275. doi:10.5935/1678–9741.20150020
- Ivashkin V. T., Mayev I. V., Sheptulin A. A., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2017–27–1–50–61
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шептулин А. А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2017; 27(1):50–61. DOI: 10.22416/1382–4376–2017–27–1–50–61
- Saeed M., Bhandohal J. S., Visco F., Pekler G., Mushiye V. Gastrocardiac syndrome: a forgotten entity. *Am J Emerg Med*. 2018; 36:1525. doi:10.1016/j.ajem.2018.05.002
- Qureshi K., Naeem N., Saleem S., et al. Recurrent Episodes of Paroxysmal Supraventricular Tachycardia Triggered by Dyspepsia: A Rare Case of Gastrocardiac Syndrome. *Cureus*. 2021;13(9): e17966. Published 2021 Sep 14. doi:10.7759/cureus.17966
- Chmiela M., Gajewski A., Rudnicka K. *Helicobacter pylori* vs coronary heart disease – searching for connections. *World J Cardiol*. 2015;7(4):187–203. doi:10.4330/wjc.v7.i4.187
- Moroz E. V., Karateev A. E., Kryukov E. V., Chernetsov V. A. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(6):675–684. (In Russ.) doi: 10.14412/1995–4484–2017–675–684
Мороз Е. В., Каратеев А. Е., Крюков Е. В., Чернецов В. А. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(6):675–684. doi: 10.14412/1995–4484–2017–675–684
- Simonova Zh.G., Martusevich A. K., Tarlovskaya E. I. Clinical and pathogenetic aspects of the course of coronary heart disease in combination with peptic ulcer. *Therapeutic archive*; 2014;(1): 33–36. (in Russ.)
Симонова Ж. Г., Мартусевич А. К., Тарловская Е. И. Клинико-патогенетические аспекты течения ишемической болезни сердца в сочетании с язвенной болезнью. *Терапевтический архив*. 2014; 1: 33–36.
- Buzás G. M. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5226–5234. doi:10.3748/wjg.v20.i18.5226
- V Lee M., Baek H., Park J. S., et al. Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with sub-clinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2018;13(3): e0193646. Published 2018 Mar 2. doi:10.1371/journal.pone.0193646
- Kountouras J., Polyzos S. A., Katsinelos P., et al. Cardio-cerebrovascular disease and *Helicobacter pylori*-related metabolic syndrome: We consider eradication therapy as a potential cardio-cerebrovascular prevention strategy. *Int J Cardiol*. 2017;229: 17–18. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.265
- Zuin M., Rigatelli G., Del Favero G., et al. Coronary artery disease and *Helicobacter pylori* infection: Should we consider eradication therapy as cardiovascular prevention strategy? *Int J Cardiol*. 2016;223: 711–712. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.08.320
- Fallah, Soudabeh et al. *Helicobacter pylori* Infection is a Significant Factor Risk for Hyperhomocysteinemia in the Patients with Coronary Artery Disease. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 2016; 59: e16150509. doi: 10.1590/1678–4324–2016150509

22. Khlynova O. V., Stepina E. A. Specific Features of Vascular Endothelium in Patients with Severe Forms of Inflammatory Bowel Diseases. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):98–104. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2018–28–5–98–104
- Хлынова О. В., Степина Е. А. Особенности состояния сосудистого эндотелия у лиц с тяжелыми формами воспалительных заболеваний кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):98–104. doi:10.22416/1382–4376–2018–28–5–98–104
23. Bunu D.M., Timofte C. E., Ciocoiu M., et al. Cardiovascular Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Preventive Strategies. *Gastroenterol Res Pract*. 2019 Jan 13;2019:3012509. doi: 10.1155/2019/3012509. PMID: 30733802; PMCID: PMC6348818.
24. Patel R.S., Rohit Reddy S., Llukmani A., et al. Cardiovascular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of the Pathogenesis and Management of Pericarditis. *Cureus*. 2021 Mar 20;13(3):e14010. doi: 10.7759/cureus.14010. PMID: 33884251; PMCID: PMC8054944.
25. Olpin J.D., Sjoberg B. P., Stilwill S. E., Jensen L. E., Rezvani M., Shaaban A. M. Beyond the Bowel: Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Radiographics*. 2017 Jul-Aug;37(4):1135–1160. doi: 10.1148/rg.2017160121. Epub 2017 May 26. PMID: 28548906.
26. Castellon X., Bogdanova V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. *Aging Dis*. 2016;7(1):81–89. Published 2016 Jan 2. doi:10.14336/AD.2015.0803
27. Bracamonte-Baran W., Čiháková D. Cardiac autoimmunity: myocarditis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1003:187–221. doi: 10.1007/978–3–319–57613–8_10
28. Efe T. H., Cimen T., Ertem A. G., et al. Atrial electromechanical properties in inflammatory bowel disease. *Echocardiography*. 2016;33(9):1309–1316. doi: 10.1111/echo.13261
29. Pattanshetty D. J., Gajulapalli R. D., Anna K., Biyyani R. S. S. Prevalence of QT interval prolongation in inflammatory bowel disease. *The Turkish Journal of Gastroenterology*. 2016;27(2):136–142. doi: 10.5152/tjg.2015.150349
30. Engel T., Ben-Horin S., Beer-Gabel M. Autonomic dysfunction correlates with clinical and inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015;21(10):2320–2326. doi: 10.1097/MIB.0000000000000508
31. Koutroumpakis E., Ramos-Rivers C., Regueiro M., et al. Association Between Long-Term Lipid Profiles and Disease Severity in a Large Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2016 Mar;61(3):865–71. doi: 10.1007/s10620–015–3932–1. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26514677.
32. Harbord M., Annese V., Vavricka S. R., et al. The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;10(3):239–254. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv213
33. Oynotkina O.S., Nikonov E. L., Demidova T. Y., et al. Changes in the intestinal microbiota as a risk factor for dyslipidemia, atherosclerosis and the role of probiotics in their prevention. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (9): 94–101. doi: 10.26442/00403660.2020.09.000784
- Ойноккина О. Ш., Никонов Е. Л., Демидова Т. Ю. и др. Изменения кишечной микробиоты как фактор риска развития дислипидемии, атеросклероза и роль пробиотиков в их профилактике. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (9): 94–101. doi: 10.26442/00403660.2020.09.000784
34. Fadeev G. A., Fatykhov R. G., Tsibulkin N. A., Mikhoparova O. Yu., Oschepkova O. B., Abdrakhmanova A. I. Inflammatory mechanisms in genesis of atherosclerosis. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2020; 13 (6): 62–67. (in Russ.) doi: 10.20969/VSKM.2020.13(6).62–67
- Воспалительные механизмы в генезе атеросклероза / Г. А. Фадеев, Р. Г. Фатыхов, Н. А. Цибульский, и др. // *Вестник современной клинической медицины*. – 2020. – Т. 13, вып. 6. – С. 62–67. doi: 10.20969/VSKM.2020.13(6).62–67
35. Mafune A., Iwamoto T., Tsutsumi Y., et al. Associations among serum trimethylamine-N-oxide (TMAO) levels, kidney function and infarcted coronary artery number in patients undergoing cardiovascular surgery: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol*. 2016 Oct;20(5):731–739. doi: 10.1007/s10157–015–1207-y
36. Owczarek D., Cibor D., Głowacki M. K., Rodacki T., Mach T. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathology and risk factors for hypercoagulability. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):53–63. doi:10.3748/wjg.v20.i1.53
37. Landman C., Nahon S., Cosnes J., et al. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(3):582–589. doi:10.1097/MIB.0b013e31827eea5f
38. Daub S., Lutgens E., Münzel T., Daiber A. CD40/CD40L and Related Signaling Pathways in Cardiovascular Health and Disease-The Pros and Cons for Cardioprotection. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8533. Published 2020 Nov 12. doi:10.3390/ijms21228533
39. Ganguly P., Alam S. F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutr J*. 2015;14:6. doi:10.1186/1475–2891–14–6
40. Aarestrup J., Jess T., Kobylecki C. J., Nordestgaard B. G., Allin K. H. Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *J Crohns Colitis*. 2019 Mar 26;13(3):319–323. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy164
41. Chavez L., Mayrovitz H. N. Assessing the Impact of *Helicobacter pylori* Infection and Inflammatory Bowel Disease on Pulse Wave Velocity and Arterial Stiffness. *Cureus*. 2021;13(5):e14944. doi:10.7759/cureus.14944
42. Fomina E. S., Nikiforov V. S. Arterial Stiffness and Vascular Aging: Effects of Hypertension. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(3):196–202. (in Russ.) doi:10.20514/2226–6704–2021–11–3–196–202
- Фомина Е. С., Никифоров В. С. Артериальная жесткость и сосудистое старение: последствия артериальной гипертензии. *Архив внутренней медицины*. 2021; 11(3): 196–202. doi:10.20514/2226–6704–2021–11–3–196–202
43. Cappello M., Licata A., Calvaruso V., et al. Increased expression of markers of early atherosclerosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med*. 2017 Jan;37:83–89. doi: 10.1016/j.ejim.2016.10.004
44. Biondi R. B., Salmazo P. S., Bazan S. G. Z., Hueb J. C., de Paiva S. A. R., Sasaki L. Y. Cardiovascular Risk in Individuals with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:107–113. Published 2020 Apr 24. doi:10.2147/CEG.S243478

45. Patel V. B., Why H. J., Richardson P. J., Preedy V. R. The effects of alcohol on the heart. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 1997 Mar;16(1):15–43.
46. Chayanupatkul M., Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int.* 2014;8(3):308–315. doi:10.1007/s12072-014-9531-y
47. Carvalho M. V. H., Kroll P. C., Kroll R. T. M., Carvalho V. N. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart. *Braz J Med Biol Res.* 2019;52(2): e7809. doi:10.1590/1414-431X20187809
48. Ruiz-del-Árbol L., Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol.* 2015;21(41):11502–11521. doi:10.3748/wjg.v21.i41.11502
49. Naqvi I. H., Mahmood K., Naeem M., Vashwani A. S., Ziaullah S. The heart matters when the liver shatters! Cirrhotic cardiomyopathy: frequency, comparison, and correlation with severity of disease. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(4):247–256. doi:10.5114/pg.2016.57962
50. Batchvarov V., Camm A. J., Gersh B. J., Downey B. C. *QT dispersion: Measurement and interpretation.* 2018. Available at: <http://www.uptodate.com> (Access on 2020 April 17)
51. Mozos I. Arrhythmia risk in liver cirrhosis. *World J Hepatol.* 2015;7(4):662–672. doi:10.4254/wjh.v7.i4.662
52. Silvestre O., Farias A. Q., Ramos D., Furtado M. S., Rodrigues A., Ximenes R. O., et al. B-blocker therapy for cirrhotic cardiomyopathy: a randomized-controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30(8):930–937. doi:10.1097/MEG.0000000000001128
53. Arslan U., Yenerçag M. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and coronary heart disease. *World J Clin Cases.* 2020 Oct 26;8(20):4688–4699. doi:10.12998/wjcc.v8.i20.4688
54. Wong V. W.-S., Wong G. L., Yeung J. C., Fung C. Y., Chan J. K., Chang Z. H., et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study. *Hepatology* 2016;63(3):754–763. doi:10.1002/hep.28253
55. Ma J., Hwang S. J., Pedley A., Massaro J. M., Hoffmann U., Chung R. T., et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol.* 2017;66(2):390–397. doi:10.1016/j.jhep.2016.09.022
56. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J., Bi J., Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:33386. Published 2016 Sep 16. doi:10.1038/srep33386
57. Targher G., Byrne C. D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65(3):589–600. doi:10.1016/j.jhep.2016.05.013
58. Wild S. H., Walker J. J., Morling J. R., et al. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. *Diabetes Care.* 2018;41(2):341–347. doi:10.2337/dc17-1590
59. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
60. Trukhan D. I., Degovtsov E. N., Davydov E. L. Cholecystocardial syndrome in real clinical practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2021;4(4):212–219. (In Russ.) doi:10.21518/2079-701X-2021-4-212-219
Трухан Д. И., Деговцов Е. Н., Давыдов Е. Л. Холецистокардиальный синдром в реальной клинической практике. *Медицинский Совет.* 2021;4(4):212–219. doi:10.21518/2079-701X-2021-4-212-219
61. Ryabova A. Yu., Shapovalova T. G., Shashina M. M., et al. Acute cholecystitis disguised as acute myocardial infarction. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2016;2(2):68–70. (In Russ.)
Острый холецистит под маской острого инфаркта миокарда / А. Ю. Рябова, Т. Г. Шаповалова, М. М. Шашина [и др.] *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016; 2(114): 68–70.
62. Oganezova I. A., Egorova S. V., Skvortsova T. E., Medvedeva O. I. Cholecystocardiac syndrome: troubles of differential diagnosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2018;2(2):110–114. (In Russ.)
Оганезова И. А., Егорова С. В., Скворцова Т. Е., Медведева О. И. Холецистокардиальный синдром: трудности дифференциальной диагностики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018;2(2):110–114.
63. Chevli P. A., Freedman B. I., Hsu F. C., et al. Plasma metabolomic profiling in subclinical atherosclerosis: the Diabetes Heart Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Dec 7;20(1):231. doi: 10.1186/s12933-021-01419-y
64. Li W., Shu S., Cheng L., Hao X., Wang L., Wu Y., Yuan Z., Zhou J. Fasting serum total bile acid level is associated with coronary artery disease, myocardial infarction and severity of coronary lesions. *Atherosclerosis.* 2020 Jan;292:193–200. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.11.026