

ПРОБЛЕМА КОМОРБИДНОСТИ С УЧЁТОМ СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КИСЛОТОЗАВИСИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Ольга Витальевна Хлынова, Александр Васильевич Туев, Людмила Николаевна Береснева*,
Александр Валерьевич Агафонов

Пермская государственная медицинская академия

Реферат

В настоящее время проблема коморбидного течения заболеваний остаётся важной как для науки, так и для практического здравоохранения. Артериальная гипертензия — общемировая проблема, занимающая ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний. Кислотозависимые заболевания, включая гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, также имеют широкую распространённость в популяции с тенденцией к росту и занимают лидирующие позиции среди заболеваний желудочно-кишечного тракта. Сочетание артериальной гипертензии и кислотозависимых заболеваний представляет собой принципиально новое состояние регуляторных систем организма. Синтропия их не случайна, поскольку в течении обеих нозологий выявляются общие этиологические и патогенетические связи. Суточный профиль артериального давления и вариабельности ритма сердца при синтропии данных нозологий имеют ряд особенностей. Наличие и прогрессирование воспалительных изменений слизистой оболочки пищевода и двенадцатиперстной кишки у данной категории пациентов способствует формированию определённого профиля артериального давления. В представленном обзоре литературы проанализированы данные о распространённости, общности этиологических и патогенетических факторов, особенностях гемодинамики и клинической картины у пациентов с артериальной гипертензией при её ассоциированном течении с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Освещены результаты работ о характеристике особенностей вегетативной регуляции, суточного профиля артериального давления и состояния центральной гемодинамики при сочетании обсуждаемых заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кислотозависимые заболевания, язвенная болезнь желудка, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, коморбидность.

THE PROBLEM OF CONCOMITANT DISEASES WITH A FOCUS ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM CONDITION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ACID-RELATED DISEASES O.V. Khlynova, A.V. Tuv, L.N. Beresneva, A.V. Agafonov. Perm State Medical Academy, Perm, Russia. At present, the problem of concomitant diseases still remains very important for medical science as well as for medical practice. Arterial hypertension is one of the most actual global healthcare problems, holding the leading place among cardiovascular diseases. Acid-related diseases, including gastroesophageal reflux disease and duodenal ulcer are also widely-spread with the tendency of prevalence growth, and are having the leading place among gastrointestinal diseases. The combination of arterial hypertension and acid-related diseases is a new state of an organism regulation. Their synchronism is not accidental, as both diseases share links of the general etiology and pathogenesis. The daily arterial pressure profile and heart rhythm variability has a number of distinctive features when the diseases collide. The presence and progression of esophageal and duodenal mucous membranes inflammation in these patients promotes the certain arterial blood pressure profile formation. The data concerning the prevalence, common etiology and pathogenesis, features of hemodynamics and clinical manifestations in patients with arterial hypertension associated with peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease are reviewed. Data of autonomic regulation features, 24-hour blood pressure profile and central hemodynamics condition in patients the combination with the mentioned diseases are also covered. **Key-words:** arterial hypertension, acid-related diseases, peptic ulcer disease, gastroesophageal reflux disease, concomitant diseases.

Одной из главных особенностей современной клинической медицины является тот факт, что различные заболевания всё более утрачивают свой мононозологический характер, приобретая статус коморбидности. Термин «коморбидность» (лат. *co* — вместе, *morbus* — болезнь) в 1970 г. ввёл американский эпидемиолог Alvan Feinstein, который вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [43]. Однако принципиальное уточнение термину дали Н.С. Крамер и М. van den Akker, определив коморбидность как сочетание у одного больного двух или более хронических заболеваний, патогенетически взаи-

мосвязанных между собой или совпадающих по времени, вне зависимости от активности каждого из них [16, 51]. Неслучайный характер связи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и неспецифическими патофизиологическими механизмами.

В последнее время всё чаще появляются указания на такие комбинации, как язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), хронический гастродуоденит и дислипидемии, сахарный диабет и ЯБ ДПК, бронхиальная астма и ЯБ ДПК, артериальная гипертензия (АГ) и кислотозависимые заболевания (КЗЗ) [11, 34, 37].

АГ — одна из актуальных проблем здравоохранения во всём мире. По материалам исследования, проведённого в рамках Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение АГ в

Российской Федерации», распространённость АГ за последние 10 лет практически не изменилась и составляет 39,5% [24, 26]. АГ характеризуется отсутствием адекватного контроля в масштабе популяции. Даже в странах с высоким уровнем организации здравоохранения этот показатель сегодня не превышает 25–27% [49]. Однако при этом в рекомендациях различного уровня нет сведений об особенностях ведения больных с АГ при её сочетании с КЗЗ, хотя даны положения о её сочетании с сахарным диабетом, аденомой предстательной железы и пр.

В последнее время не только кардиоваскулярная патология отнесена к числу так называемых болезней цивилизации («болезней адаптации»), к ним причисляют и такие КЗЗ, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ЯБ ДПК и др. [16]. Частота сочетания АГ и КЗЗ, по данным различных авторов, колеблется от 11,6 до 50% [16, 35–37]. Такой разброс может свидетельствовать о недостаточной изученности проблемы. Исследования, посвящённые этой теме, можно разделить на две группы: клинические наблюдения, констатирующие частое сочетание АГ с патологическими изменениями желудочно-кишечного тракта, и многочисленные работы, направленные на выяснение механизмов дисфункции желудка при АГ [1, 9, 45, 52].

Около 20 лет назад впервые началось изучение сочетанного течения АГ и КЗЗ, выявлен ряд общих этиологических факторов. Так, Ю.В. Смирнов и соавт. [32] установили следующие возможные этиологические факторы: наследственная предрасположенность, частые стрессовые ситуации, курение, злоупотребление алкоголем, ожирение, гиперхолестеринемия, возраст, низкая физическая активность, возбудимый тип нервных процессов, нарушение клеточных мембран, что в свою очередь свидетельствует о многофакторности указанных видов патологии.

Следует отметить, что ассоциированное течение АГ и КЗЗ может иметь тесные патогенетические взаимосвязи: системные нарушения на уровне артериол, нейроэндокринные сдвиги, изменения гемостаза [16]. Так, гемодинамические нарушения, свойственные АГ, играют существенную роль в патогенезе язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны (ЯЭПГДЗ) [29]. Известно, что при сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при АГ, структурные изменения крупных сосудов лежат в основе уменьшения податливости и повышения ригидности сосудистой стенки, которые вызывают прогрессирование поражения органов-мишеней. Процесс ремоделирования сосудов включает две стадии: стадию функциональных изменений сосудов, которая начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов, и морфологическую стадию, характеризующуюся структурным уменьшением просвета сосудов вследствие утолщения их медиального слоя. Вместе с гипертрофией гладкомышечных

клеток сосудов увеличивается содержание компонентов экстрацеллюлярного матрикса — преимущественно эластина и коллагена. В стенках сосудов развиваются дистрофические и некробиотические изменения в виде набухания и некроза эндотелия, слипания и разрыхления базальной мембраны, плазматического пропитывания. Нарушение тонуса крупных сосудов, уменьшение сердечного выброса, преобладание спастического типа микроциркуляции при АГ обуславливают уменьшение количества мелких артерий, питающих слизистую оболочку желудка и ДПК, способствуют облитерации части внутриорганных артерий и шунтов, сокращению площади капиллярного русла [23]. В результате развиваются межклеточный отёк, истончение, укорочение, извилистость желудочных желёз, снижение слоя ямочного эпителия и общего количества клеток в железе [4, 20].

Существует ряд исследований, свидетельствующих о нарушении регионарного кровотока и микроциркуляции в фазе обострения ЯБ желудка и ДПК, которое проявляется периваскулярным отёком, спазмом сосудов, капиллярным стазом, агглютинацией эритроцитов и тромбозом артериол, повышением проницаемости сосудистой стенки, в результате чего уменьшаются просвет и внешний диаметр сосуда, что в конечном итоге затрудняет диффузию кислорода из сосудистого русла в клетки и создаёт условия для развития тканевой гипоксии. Таким образом, одна из причин язвообразования в гастродуоденальной зоне — нарушение микроциркуляции, на которое оказывает значительное влияние сократительная способность миокарда [29].

Гемостатические факторы играют решающую роль в формировании тромба в повреждённых участках сосудистой системы. Тромбоциты выделяют биологически активные агенты, не только играющие центральную роль при тромбозе, но и обуславливающие утолщение интимы. Длительный стаз в капиллярной системе в сочетании с характерным для АГ повышением агрегационных свойств эритроцитов и тромбоцитов, увеличением вязкости крови приводит к образованию тромбоцитарных агрегатов в местах сужения сосудов. В результате существенно снижается энергообеспечение слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в связи со структурными изменениями митохондрий и падением активности дыхательных ферментов. На фоне тромбоза, затруднения притока крови и веностаза развивается ишемический некроз вплоть до язвенного поражения желудка и ДПК [18]. Иначе говоря, образование язв слизистой оболочки желудка и ДПК у больных с АГ связано со снижением локального кровообращения и защитного барьера, а основными факторами агрессии являются гипоксия и связанные с ней трофические нарушения [3, 10]. Приблизительно у трети больных с АГ формируется хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, наиболее частым проявлением которой бывают язвенные поражения слизистой оболочки желудка [28].

Тканевая гипоксия и ацидоз слизистой оболочки активируют тканевую калликреин-кининовую систему, что способствует усугублению расстройств микроциркуляции. Повышение АД сопровождается нарушением функций эндотелия сосудов, характер этих нарушений зависит от моделей артериального давления (АД) и сосудистого бассейна [2].

Крайне немногочисленны исследования, посвящённые изучению особенностей нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка при ассоциированном течении ЯЭПГДЗ и АГ. Рядом авторов было продемонстрировано, что морфологические изменения слизистой оболочки желудка при АГ у больных с ЯЭПГДЗ достоверно нарастают при усилении АГ от 1-й степени ко 2-й и 3-й. Следовательно, не только сам факт сочетания ЯЭПГДЗ с АГ, но и выраженность последней влияет на особенность течения гастродуоденальной патологии, в том числе и на степень морфологических изменений в слизистой оболочке желудка [30]. С патогенетической точки зрения обнаружен важный механизм взаимного отягощения, при котором системные циркуляторные нарушения, свойственные АГ, усугубляют воспалительно-деструктивные процессы слизистой оболочки гастродуоденальной зоны.

Другое эпидемиологическое исследование продемонстрировало наличие связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями и хеликобактерной инфекцией, ведущая роль которой в патогенезе ЯЭПГДЗ считается доказанной. Существуют единичные исследования, посвящённые анализу сочетанной патологии *Helicobacter pylori*-ассоциированных КЗЗ с АГ [42]. При изучении клинико-эндоскопических параметров у 160 больных ЯЭПГДЗ без АГ (контрольная группа) и у 442 пациентов с АГ (основная группа) было продемонстрировано, что при наличии АГ чаще выявлялись инфицирование *H. pylori*, увеличение тяжести язвенного процесса, развитие осложнённых и атипичных форм заболевания [31].

Известно, что большую роль в патогенезе АГ играют изменения ионной проницаемости плазматической мембраны. В.Н. Ослопов и соавт., изучая уровень Na-Li-противотранспорта в эритроцитах у пациентов с АГ и ЯБ ДПК, обнаружили, что его интенсивность у больных только АГ повышена в 46% случаев, у больных только ЯБ — в 45%, у практически здоровых — в 25%, а при сочетании ЯБ и АГ — в 75% случаев. Используемый для диагностики тест по определению мембранной проницаемости может указывать на возможность развития синтропии сосудистой и пищеварительной патологии, так как мембранные нарушения часто выявляют на ранних стадиях заболевания [25].

Заслуживает внимания точка зрения Я.М. Вахрушева и соавт. [5], согласно которой эрозия желудка и ДПК — самостоятельная нозологическая форма даже при ЯБ.

В России, согласно данным официальной статистики, доля больных с впервые выявленной ЯБ ДПК за последние годы возросла с 18 до 26%, а

под диспансерным наблюдением с этим диагнозом находятся около 3 млн человек [19, 21]. Присоединение патологии сердечно-сосудистой системы к нарушениям в системе пищеварения (в частности, к ЯБ) способно изменить соотношение основных патогенетических факторов и характер клинического течения гастроэнтерологического заболевания. Так, Г.А. Папикян и соавт. [27] пришли к заключению, что продолжительность АГ и гипертрофия левого желудочка определяют и характер течения ЯБ. Кроме того, гипертрофия миокарда левого желудочка — один из факторов риска перфорации желудка при ЯБ, а уменьшение процентного содержания натрия и кальция в сыворотке крови — пусковой фактор патологического повышения концентрации норадреналина у чувствительных людей.

Представляют интерес наблюдения, согласно которым хронические эрозии желудка могут быть ранним доклиническим маркёром развития гипертонической болезни и ИБС [8], обострение ЯБ приводит к ухудшению кардиогемодинамических и реологических показателей [6], а иммунологическая реактивность организма зависит от состояния липид-транспортной системы, что может влиять на течение и прогноз как ЯБ, так и гипертонической болезни [39]. При изучении клинико-морфологических особенностей обнаружено, что ЯБ, сочетающаяся с АГ, чаще (64%), чем в отсутствие АГ (43%), протекала на фоне эрозивных поражений желудка и/или ДПК [29]. В.В. Щекотовым и соавт. проведена оценка клинического течения ЯБ на фоне АГ. Во всех группах больных ЯБ преобладала классическая форма: чётко выраженная сезонность и чередование периодов обострений и ремиссий, характерный болевой синдром, типичные диспептические расстройства. Вместе с тем, в случае первичного возникновения ЯБ и присоединения к ней АГ была тенденция к нарастанию интенсивности симптомов, увеличению тяжести обострений. В то же время, при первичном развитии АГ некоторые больные отмечали слабо выраженные симптомы обострения ЯБ, отсутствие чётких периодов обострений и ремиссий [38]. Особенностью показателей суточного мониторирования АД у больных АГ в сочетании с ЯБ была меньшая степень гипертонической нагрузки, что выражалось в значительно более низких значениях средних величин индекса времени гипертензии, систолического АД в дневные часы и величины утреннего подъёма систолического и диастолического АД. Выявлялось недостаточное ночное снижение систолического АД (nondipper). Сочетание недостаточного ночного снижения с повышением средних значений АД может стать сильным и независимым предиктором смертности от сердечно-сосудистых осложнений [12].

Сочетание ГЭРБ и АГ также представляет несомненный интерес. Уже в силу своей распространённости ГЭРБ и АГ должны были бы довольно часто встречаться вместе. Однако в зарубежной литературе существуют единичные данные о частоте данного коморбидного состояния. Так,

бразильские авторы [48] представили результаты исследования, в котором изучали частоту и структуру сопутствующих ГЭРБ заболеваний у пациентов в возрасте от 18 до 80 лет. Было установлено, что АГ была наиболее частым сопутствующим заболеванием и встречалась у пациентов с ГЭРБ в 21% случаев. Эндоскопическая картина ГЭРБ при сопутствующей АГ была неоднородной, эндоскопически негативная форма ГЭРБ встречалась у 29% пациентов, эрозивный эзофагит выявлен в 21% случаев [11, 14, 36].

В связи с увеличением распространённости ГЭРБ в развитых странах интерес клиницистов к изучению данной патологии неуклонно растёт. Заболевание обнаруживают приблизительно у 40% взрослого населения, причём такая ситуация стабильно сохраняется на протяжении последних десятилетий [22, 47, 48]. Заметим, что ГЭРБ выделена в самостоятельную нозологию сравнительно недавно, а как нозологическая единица официально утверждена Международной рабочей группой по изучению её диагностики и лечения в октябре 1997 г. в г. Генвале (Бельгия). В том же году на VI Европейской неделе гастроэнтерологии в Бирмингеме было сказано, что «XXI век — век ГЭРБ» [44]. В 1998 г. ГЭРБ была отнесена к пяти состояниям, которые в наибольшей мере ухудшают качество жизни пациентов [40, 41, 46, 50].

Что касается исследований сочетанного течения ГЭРБ и патологии сердечно-сосудистой системы, то нужно отметить, что большинство работ посвящено исключительно сочетанию ГЭРБ и ИБС. Распространённость обеих нозологических форм сопоставима, при этом установлено, что у больных ИБС поражение эзофагогастродуоденальной зоны встречается в 35% случаев [33]. Действительно, патологический гастроэзофагеальный рефлюкс может запускать каскад патогенетических механизмов, инициирующих дестабилизацию коронарного кровотока, ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма. Ранее было установлено, что наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса ассоциировано с увеличенной продолжительностью и асинхронностью процессов реполяризации миокарда, снижением показателей вариабельности ритма сердца, которые, как известно, являются маркерами повышенного риска фатальных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [13]. Выявлены взаимосвязи глубины воспалительно-деструктивных изменений нижней трети пищевода и маркёров электрической нестабильности миокарда у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ. В исследовании, проведённом Л.В. Кокаровцевой и соавт. [14], по изучению показателей суточного мониторинга АД у пациентов с сочетанным течением ГЭРБ и АГ чаще встречались пациенты «*pondipper*» (недостаточное ночное снижение систолического АД), а по диастолическому АД в 14% случаев выявлены «*overdipper*» (чрезмерное ночное снижение); величина утреннего подъёма систолического и диастолического АД при сочетании АГ и ГЭРБ оказалась выше, чем при изолированной

АГ. Было установлено, что сочетанное течение АГ и ГЭРБ проявлялось более «мягким» течением АГ, о чём свидетельствовали данные о величинах гипертензивной нагрузки, вариабельности АД в течение суток, а также значения скорости утреннего подъёма АД у больных с сочетанной патологией. Ассоциация АГ с эндоскопически негативной ГЭРБ характеризовалась более тяжёлым течением АГ — большей частотой возникновения нарушений ритма сердца и большей величиной гипертензивной нагрузки. Сочетание АГ с эндоскопически позитивной ГЭРБ более благоприятно для больных в плане переносимости АГ из-за значимо низкой гипертензивной нагрузки [34].

Безусловно, взаимодействие между желудочно-кишечным трактом и сердечно-сосудистой системой представляет несомненный интерес. Близость расположения с сердцем и общность иннервации способны при переполнении желудка, патологии пищевода по типу висцеро-висцеральных рефлексов провоцировать аритмии, имитировать ИБС. Патология верхнего отдела желудочно-кишечного тракта может приводить к функциональным расстройствам сердечно-сосудистой системы, возникающим опосредовано через вегетативную нервную систему.

Дисфункцию вегетативного отдела нервной системы рассматривают как фактор неинфекционной желудочно-кишечной патологии [7]. Принято считать, что на развитие АГ большое влияние оказывает симпатическое звено регуляции, а на формирование КЗЗ — парасимпатическое [15]. Известно, что предпосылкой к КЗЗ могут быть не только поражения блуждающего нерва, но и нарушение сбалансированного влияния на желудочно-кишечный тракт обоих отделов вегетативной нервной системы. Более того, существуют данные о том, что при лёгком и среднетяжёлом течении заболеваний отмечено снижение влияния симпатического звена, а при тяжёлом — увеличение [17]. В исследовании, посвящённом изучению вариабельности ритма сердца у пациентов с АГ и ЯБ [31], показано, что при данной синтропии в сравнении с изолированным течением показатели вариабельности ритма сердца достоверно снижаются, свидетельствуя о существенном ослаблении адаптационных возможностей организма. Сопутствующая АГ не только усугубляет присутствующие у пациентов с ЯБ вегетативные расстройства, но и видоизменяет их в сторону относительной симпатикотонии, сочетающейся с парасимпатической недостаточностью. Указанные сдвиги усиливаются по мере увеличения степени АГ, отражая возможность неблагоприятного развития как самой АГ, так и ЯБ, а одновременное снижение pNN_{50} (процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов более чем на 50 мс) более 1% и SDNN (среднее значение стандартных отклонений интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи) менее 50 мс при кардиоинтервалографии свидетельствует об опасности аритмии и диагностируется при ЯБ с АГ в 6 раз чаще (36%), чем при

изолированно протекающей ЯБ, возрастая у пациентов с АГ 3-й степени до 54%.

В недавно опубликованной работе Е.А. Китаевой и соавт. [11] было установлено, что при ассоциированном течении КЗЗ и АГ временные и спектральные показатели variability ритма сердца достоверно снижаются, достигая наименьших значений у пациентов с сочетанием АГ и ЯБ ДПК в стадии обострения, а также с появлением рефлюкс-эзофагита. У больных с сочетанием АГ и КЗЗ в сравнении с пациентами с изолированной АГ происходит достоверное снижение средних величин диастолического АД в дневные и ночные часы, индексов времени АД и индексов площади АД как для систолического, так и для диастолического АД в течение всех периодов мониторинга. Кроме того, выявлены взаимосвязи между показателями суточного профиля АД и клинко-эндоскопическими вариантами заболеваний, что будет влиять на прогноз и течение обеих нозологических форм [34].

Исходя из изложенного, можно заключить, что КЗЗ и АГ следует рассматривать как многоуровневые, многофакторные и гетерогенные заболевания, которые закономерно сочетаются между собой. Общность патогенетических и этиологических процессов позволяет предположить, что их сочетанное течение не является случайным и может усугублять развитие основного патологического процесса, приводя к срыву адаптивных механизмов. Патогенетическим триггером декомпенсации следует считать вегетативную дисфункцию с последующим усугублением патологии сердечно-сосудистой системы. Решение медицинских проблем обеих нозологических форм невозможно без совместного участия специалистов кардиологического и гастроэнтерологического профиля в связи с высокой распространённостью и тяжестью поражения органов при данной синтропии, а также отсутствием возможности адекватного лечения и профилактики без учёта специфики основного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян В.М., Григорян Э.Г., Егонян Г.А. Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области при гипертонической болезни // Новое в гастроэнтерологии. — 1996. — №1. — С. 6-7.
2. Бутков М.А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — №6. — С. 5-9.
3. Васильев Ю.В. Зантак (ранитидин) в терапии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2002. — №3. — С. 68-70.
4. Васильев Ю.В., Яшина Н.В. Актуальные вопросы клинической медицины. — М., 2007. — С. 82-87.
5. Вахрушев Я.М., Белова Е.В., Ефремова Л.И. Эрозии гастродуоденальной зоны: самостоятельная нозологическая форма или фаза язвенной болезни // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — №2. — С. 19-21.
6. Головач И.Ю. Влияние противоязвенной терапии при гастродуоденальной патологии на состояние сердечно-сосудистой системы // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1996. — №4. — С. 26.

7. Головской Б.В., Ховаева Я.Б. Периферические вегетативные синдромы при гастроэнтерологических заболеваниях // Гастро-бюллетень. — 2000. — №1-2, прил. 1. — С. 19.
8. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Ласый В.П. и др. Кислотозависимые заболевания органов пищеварения, ассоциированные с метаболическим синдромом // Гелеон Рихтер в СНГ. — 2001. — №1. — С. 34-66.
9. Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б., Тараченко Ю.В. Клинико-диагностические особенности заболеваний органов пищеварения у больных с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2006. — №5. — С. 139-140.
10. Ивашкин В.Т., Шентулин А.А., Труханов А.С. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (пособие для врачей). — М., 2005. — 30 с.
11. Китаева Е.А., Туев А.В., Хлынова О.В. Variability ритма сердца у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями // Пермск. мед. ж. — 2010. — Т. 27, №5. — С. 26-32.
12. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. Рекомендации по артериальной гипертензии 2007: текст, контекст и размышления // Кардиология. — 2008. — №2. — С. 72-87.
13. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагальной гипертензии в сочетании с кислотозависимыми заболеваниями // Клин. мед. — 2004. — №9. — С. 33-35.
14. Кокаровцева Л.В., Туев А.В., Хлынова О.В. Структурно-функциональное ремоделирование сердца у больных с сочетанием гипертонической и гастроэзофагеальной рефлюксной болезней // Пермск. мед. ж. — 2008. — Т. 5, №25. — С. 65-70.
15. Комаров Ф.И., Гребнев А.Л. Руководство по гастроэнтерологии. — М.: Медицина, 1995. — С. 456-457.
16. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клин. мед. — 2000. — №1. — С. 56-68.
17. Кузьмина А.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // Леч. врач. — 2004. — №4. — С. 5-8.
18. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Хроническая ишемическая болезнь органов кровообращения. — М.: Анахарсис, 2003. — 63 с.
19. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Язвенная болезнь: современные подходы к диагностике и терапии // Леч. врач. — 2010. — №7. — С. 20-24.
20. Луцевич Э.В., Белов И.Н. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений. От хирургии к терапии? // Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова. — 2008. — №1. — С. 4-7.
21. Маев И.В., Самсонов А.А. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии // Consil. med. — 2005. — Т. 1. — С. 6-11.
22. Машарова А.А., Бордин Д.С., Кожурин Т.С. Преимущество пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Леч. врач. — 2010. — №7. — С. 78-81.
23. Михеева О.М. Язвенная болезнь у пожилых пациентов с артериальной гипертензией // Клин. геронтол. — 2008. — №1. — С. 17-29.
24. Обновление Европейских рекомендаций по лечению артериальной гипертензии: анализ Европейского общества гипертензии // Артериал. гипертенз. — 2010. — Т. 16, №1. — С. 4-42.
25. Ослопов В.Н., Смирнов Ю.В., Билич И.Л. Состояние мембранной проницаемости при сочетании артериальной гипертензии с патологией органов пищеварения // Кардиология. — 1998. — №32. — С. 13-14.

26. Ощепкова Е.В. Пятилетние итоги реализации Федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации» (2002-2006 гг.) // Терап. архив. — 2007. — №9. — С. 25-30.
27. Папикян Г.А., Хачатрян Г.С., Багдасарян Э.Г. Компьютерная оценка некоторых признаков язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 1992. — №11-12. — С. 46-48.
28. Самсонова М.Г. Роль висцерального кровотока при заболеваниях органов пищеварения // Рос. гастроэнтерол. ж. — 2000. — №1. — С. 17-24.
29. Самсонов А.А., Казюлин А.Н., Сальман И.К., Лебедева Е.Г. Роль сосудистой патологии в патогенезе язвенной болезни // Терап. архив. — 1992. — Т. 64, №2. — С. 138-141.
30. Смирнова Л.Е. К проблеме коморбидности язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии // Клин. мед. — 2003. — №3. — С. 9-15.
31. Смирнова Л.Е., Шпак Л.В., Виноградов В.Ф. Особенности коморбидного течения язвенно-эрозивных поражений гастродуоденальной зоны и артериальной гипертензии // Клин. мед. — 2005. — №4. — С. 43-47.
32. Смирнов Ю.В., Ослопов В.Н., Билич И.Л. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертензии и язвенной болезни // Терап. архив. — 2006. — №2. — С. 48-52.
33. Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца // Consil. Med. Прилож. — 2002. — Т. 4, №6. — С. 32-39.
34. Туев А.В., Кутаева Е.А., Хлынова О.В. Особенности суточного профиля АД у пациентов с эссенциальной АГ, ассоциированной с кислотозависимыми заболеваниями // Рос. кардиол. ж. — 2010. — Т. 86, №5. — С. 4-7.
35. Успенский Ю.П. Проблема сочетанной патологии в клинике гастроэнтерологии // Гастроэнтерол. Санкт-Петербурга. — 2005. — №3-4. — С. 33-36.
36. Хлынова О.В., Туев А.А. Артериальная гипертензия и кислотозависимые заболевания. — Пермь: Полиграфкомплект, 2008. — 119 с.
37. Хлынова О.В., Туев А.В., Кокаровцева Л.В., Кутаева Е.А. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Урал. мед. ж. — 2010. — Т. 10, №75. — С. 37-41.
38. Шеколов В.В., Репин В.Н., Кравцова Т.Ю. и др. Ассоциация язвенной болезни и артериальной гипертензии в острый период язвенного кровотечения: психоэмоциональные дисфункции // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2006. — Т. 5, №23. — С. 42.
39. Юнатов Г.И. Липидтранспортная и иммунная системы у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2000. — №5. — С. 145.
40. Camilleri M., Dubois D., Coulie B. et al. Prevalence and socioeconomic impact of functional gastrointestinal disorders in the United States: results from the US Upper Gastrointestinal Study // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3. — P. 543-552.
41. Carlsson R., Dent J., Watts R. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in primary care: an international study of different treatment strategies with omeprazole. International GORD Study Group // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 10. — P. 119-124.
42. Danesh J., Collins R., Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? // Lancet. — 1997. — Vol. 350. — P. 430-436.
43. Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease // J. Chron. Dis. — 1970. — Vol. 23, N 7. — P. 455-468.
44. French-Belgian Consensus Conference on Adult Gastro-esophageal Reflux Disease. Diagnosis and treatment report of a meeting held in Paris, France on 21-22 January 1999. The jury of the consensus conference // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2000. — Vol. 12. — P. 129-137.
45. Gudlaugsdottir S., Verschuren W.M.M., Dees J. Hypertension is frequently present in patients with reflux esophagitis or Barrett's esophagus but not in those with non-ulcer dyspepsia // Eur. J. Intern. Med. — 2007. — Vol. 13. — P. 369-375.
46. Jones R.H., Hungin A.D.S., Philips J. et al. Gastro-esophageal reflux disease in primary care in Europe: clinical presentation and endoscopic findings // Eur. J. Gen. Pract. — 2005. — Vol. 1. — P. 149-154.
47. Lagergren J., Bergström R., Lindgren A., Nyrén O. Symptomatic gastroesophageal reflux disease as a risk factor for esophageal adenocarcinoma // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 340. — P. 825-831.
48. Nandurkar S., Talley N.J. Epidemiology and natural history of reflux disease // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 5. — P. 743-757.
49. Reappraisal of European guidelines of hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J. Hypertens. — 2009. — Vol. 27. — P. 2121-2158.
50. Revicki D.A., Wood M., Maton P.N. et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life // Am. J. Med. — 2008. — Vol. 104. — P. 252-258.
51. Van den Akker M., Buntinx F., Metsemakers J.F. et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases // J. Clin. Epidemiol. — 2008. — Vol. 51, N 5. — P. 367-375.
52. Yukinaka M., Nomura M., Saijo T. Evaluation of autonomic nervous function in patients with essential hypertension complicated with peptic ulcer // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 15, N 1. — P. 40-44.