



Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и метаболического синдрома

Булгакова Е. Д.¹, Шрайнер Е. В.^{1,2}, Хавкин А. И.^{3,4}, Лифшиц Г. И.^{1,2}, Николайчук К. М.¹, Денисов М. Ю.¹

¹Новосибирский государственный университет, (ул. Пирогова 1, Новосибирск, 630090, Россия)

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, (ул. Академика Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090, Россия)

³ Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

⁴ Белгородский государственный исследовательский университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, (ул. Победы, 85, Белгород, Белгородская обл., 308015, Россия)

Для цитирования: Булгакова Е. Д., Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Лифшиц Г. И., Николайчук К. М., Денисов М. Ю. Взаимосвязь гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024; 222 (2): 131–140. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-131-140

✉ Для переписки:
Шрайнер Евгения Владимировна
sch704@icloud.com

Булгакова Елизавета Дмитриевна, врач терапевт, ординатор второго года Института медицины и психологии В. Зельмана

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А. В. Мазурина; руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Лифшиц Галина Израилевна, д.м.н., зав. лаборатории персонализированной медицины; проф. кафедры внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана

Николайчук Кирилл Михайлович, студент Института медицины и психологии В. Зельмана

Денисов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана

Шрайнер Евгения Владимировна, к.м.н., врач гастроэнтеролог, педиатр, старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета

Резюме

В настоящее время особое внимание обращает на себя явление коморбидности хронических неинфекционных заболеваний. Возникновению коморбидности способствует высокая встречаемость сосуществующих вместе болезней. Одним из таких сочетаний является ГЭРБ и метаболический синдром (МС). ГЭРБ и МС являются многофакторными заболеваниями, патогенезы которых переплетаются и взаимно отягощают течение друг друга.

Во всем мире и РФ ежегодно прослеживается отчетливый тренд к увеличению заболеваемости патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта, а именно гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Распространенность ожирения в России за 40 лет наблюдения возросла в 4 раза среди мужчин и в 1,5 раза среди женщин.

Несмотря на высокую встречаемость, до настоящего времени в МКБ-10 диагноз «метаболический синдром» отсутствует. МС кодируют на основании составляющих его патологий (ожирение, дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия). Лечение данной коморбидной патологии требует мультидисциплинарного подхода, тем самым оказывая высокую нагрузку на систему здравоохранения. В данной статье отображены особенности патогенеза и клинической картины ГЭРБ, а также сочетание данной патологии с компонентами МС.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода, метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность

EDN: BVABWU



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-222-2-131-140>

The relationship between gastroesophageal pathogenic reflux and metabolic syndrome

E. D. Bulgakova¹, E. V. Shrayner^{1,2}, A. I. Khavkin^{3,4}, G. I. Lifshits^{1,2}, K. M. Nikolaychuk¹, M. Yu. Denisov¹

¹ Novosibirsk State University (1, Pirogova st., 630090, Novosibirsk, Russian Federation)

² Institute of chemical, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS, (8, Lavrentiev Avenue, Novosibirsk, 630090, Russia)

³ Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, 62 Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russian Federation

⁴ Belgorod State Research University (985, Pobedy str., Belgorod, Belgorod region, Russia, 308015)

For citation: Bulgakova E. D., Shrayner E. V., Khavkin A. I., Lifshits G. I., Nikolaychuk K. M., Denisov M. Yu. The relationship between gastroesophageal pathogenic reflux and metabolic syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024; 222 (2): 131–140. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-222-2-131-140

✉ **Corresponding author:**

Evgenia V. Shrayner
sch704@icloud.com

Elizaveta D. Bulgakova, internist, second-year resident at the Zelman Institute of Medicine and Psychology
Evgenia V. Shrayner, M.D., PhD, gastroenterologist, pediatrician, docent of the Department of Obstetrics and Gynecology V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; researcher of the institute of chemical; *ORCID: 0000-0003-3606-4068*

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the department of gastroenterology and dietology named after A. V. Mazurin, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology and Hepatology of the Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

Galina I. Lifshits, MD, Head of the Laboratory of Personalized Medicine; Professor of the Department of Internal Medicine V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; *ORCID: 0000-0001-9048-7710*

Kirill M. Nikolaychuk, student at the V. Zelman Institute of Medicine and Psychology; *ORCID: 0000-0001-8364-6066*

Mikhail Yu. Denisov, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology; *ORCID: 0000-0003-1173-7553*

Summary

Currently, special attention is drawn to the phenomenon of comorbidity of chronic non-infectious diseases. The emergence of comorbidity is facilitated by the high incidence of coexisting diseases. One such combination is GERD and metabolic syndrome (MS). GERD and MS are multifactorial diseases, the pathogenesis of which is intertwined and mutually aggravates each other.

Every year throughout the world and the Russian Federation, there is a clear trend towards an increase in the incidence of pathology of the upper gastrointestinal tract, namely gastroesophageal reflux disease (GERD). The prevalence of obesity in Russia over 40 years of observation has increased 4 times among men and 1.5 times among women.

Despite the high incidence, to date there is no diagnosis of “metabolic syndrome” (MS) in ICD-10. MS is coded based on its constituent pathologies (obesity, dyslipidemia, insulin resistance, arterial hypertension). Treatment of this comorbid pathology requires a multidisciplinary approach, thereby placing a high burden on the healthcare system. This article displays the features of the pathogenesis and clinical picture of GERD, as well as the combination of this pathology with the components of MS.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, Barrett’s esophagus, esophageal adenocarcinoma, metabolic syndrome, obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance

Введение

Хронические неинфекционные заболевания являются основной причиной смерти во всем мире. Наиболее распространенным хроническим неинфекционным заболеванием является метаболический синдром [3–8].

Во всем мире и РФ ежегодно увеличивается количество людей, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, так в России произошел скачок с 99,4 на 1000 населения в 1996 году, до 112,4 — в 2010 году, прослеживается отчетливый тренд к увеличению заболеваемости патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1]. Метаболический синдром связан со статистически значимым увеличением риска развития симптомов неэрозивной рефлюксной болезни (НЭРБ), эрозивного эзофагита, пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода. Распространенность ожирения как основного звена.

Метаболический синдром является собирательным понятием, которое включает в себя группу заболеваний или патологических состояний, проявляющихся определенными системными нарушениями [5, 6]. На сегодняшний день разработаны единые критерии диагностики метаболического синдрома (МС), которые включают в себя увеличение массы висцерального жира, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность) и гиперинсулинемию, что вызывает нарушение всех обменных процессов в организме человека [5, 6, 9]. По данным центра контроля и профилактики заболеваний (NHANES), распространенность метаболического синдрома среди взрослого населения США в 2016 г. составляла 34,7% [7], а во всем мире МС составил более 603,7 миллиона среди взрослых [10]. При этом избыточный вес в 2016 г. в мире был только зарегистрирован более, чем у 1,9 млрд взрослых старше 18 лет, из них свыше 650 млн страдают ожирением (около 13% взрослого населения планеты — 11% мужчин и 15% женщин) [2, 11].

Был проведен анализ ИМТ у 19,2 миллионов пациентов старше 18 лет (9,9 миллиона мужчин и 9,3 миллиона женщин) во всем мире в период с 1975 по 2014 гг., выяснилось, что на территории России ожирением страдали в 1975 г. порядка 2,5 млн мужчин и 12 млн женщин, а в 2014 г. — 10,7 млн мужчин и 18,7 млн женщин [12]. При этом морбидное ожирение (в данном исследовании оценивалось как ИМТ $\geq 35,0$ кг/м²) в 1975 г. было зафиксировано у 0,2 млн мужчин и 2,9 млн женщин, в 2014 г. — у 2,2 млн мужчин и 7,3 млн женщин, что делает ожирение ведущим фактором развития метаболического синдрома [12].

По данным «World Obesity Federation» к 2035 году:

- Большая часть мирового населения (51%, или более 4 миллиарда человек) будет иметь избыточную массу тела или страдать ожирением;
- Каждый четвертый человек будет жить с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) в сравнении с каждым седьмым на сегодняшний период;

- Прогнозируется увеличение детского ожирения в два раза и более в сравнении с 2020 годом. Считается, что показатели удвоятся среди мальчиков до 208 миллионов (рост на 100%), а также среди девочек до 175 миллионов (рост на 125%);
- Аналитики демонстрируют более высокий темп роста избыточной массы у детей в сравнении со взрослыми [8].

Увеличение распространенности метаболического синдрома впервые наблюдалось в странах Западной Европы и США, чему способствовал так называемый «западный образ жизни». «Западный образ жизни» включает в себя диету с высоким содержанием жиров, низким содержанием клетчатки, нарушение режима сна и малоактивный образ жизни [3, 4]. Компоненты МС и диетические погрешности является одним из предрасполагающих факторов к развитию рефлюкс-эзофагита. Нередко патогенезы ГЭРБ и МС сочетаются, что взаимноотягощает течение вышеупомянутых патологий. Наличие МС способствует более тяжелому течению ГЭРБ [13].

ГЭРБ — патологическое состояние, возникающее в результате ретроградного заброса содержимого желудка в пищевод, что приводит к появлению симптомов и осложнений, которые снижают качество жизни [14].

Распространенность ГЭРБ значительно возросла за последние 20 лет параллельно с увеличением распространенности ожирения [15]. Согласно метаанализу Eusebi L. N. et al., опубликованному в 2018 году, общемировая распространенность ГЭРБ составляет 13,3% (95% ДИ: 12,0–14,6%) [16], в России распространенность ГЭРБ варьирует от 11,3 до 34,2% [17, 18].

В среднем распространенность ГЭРБ у мужчин (12,5%) и женщин (13,9%) существенно не отличается, однако с возрастом наблюдается прирост ГЭРБ у женщин, достигая максимума в пожилом возрасте (24%), в то время как у мужчин возрастная динамика не отмечается [19]. При этом заболеваемость выше у лиц старше 50 лет, курильщиков, а также у лиц, страдающих ожирением [16].

Частые изжога и/или регургитация достоверно ассоциированы с частой отрыжкой воздухом, хроническим кашлем, диспепсией, болью за грудиной, тошнотой, дисфонией, дисфагией, одинофагией, а также с запором [19]. Внутри самой нозологии изменение клинико-эндоскопических форм характеризуется ежегодным прогрессированием НЭРБ в ГЭРБ с частотой до 30%. Течение ГЭРБ от легкой до тяжелой степени составляет 10–22%, переход ГЭРБ в пищевод Барретта составляет 10–22% [20].

Длительное течение ГЭРБ без применения адекватной терапии приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, а также к развитию таких грозных осложнений, как пищевод Барретта (ПБ) и аденокарциномы пищевода (АКП) [14].

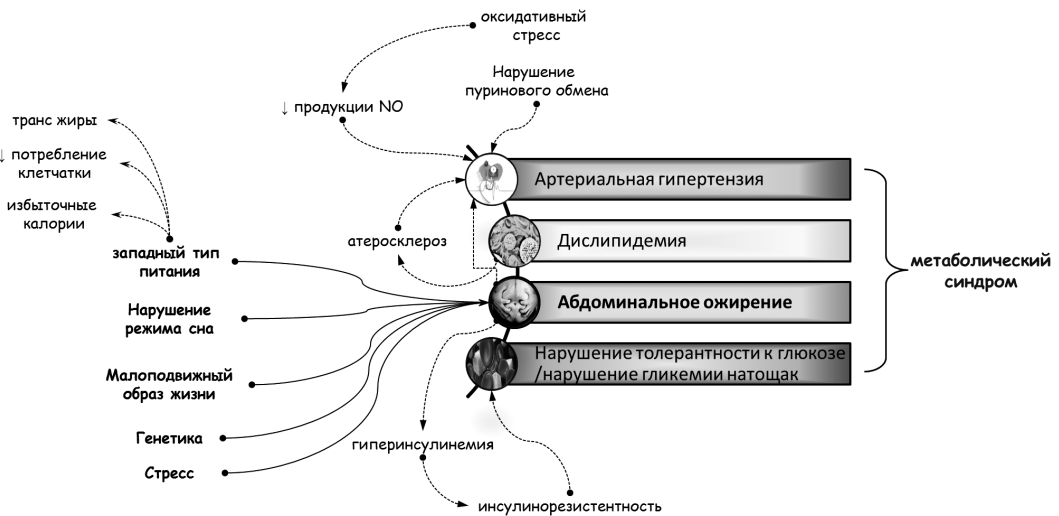
Роль ГЭРБ и ожирения в канцерогенезе посредством окислительного стресса

Окислительный стресс возникает в результате дисбаланса между выработкой окислителей — свободными радикалами и химически активными метаболитами, включая активные формы кислорода (АФК), активные формы азота (АФА) и выработкой антиоксидантов, которые могут элиминировать АФК или АФА. АФК являются продуктами нормальных процессов клеточного метаболизма. Митохондрии, где перенос электронов на молекулы кислорода происходит на уровне дыхательной цепи, являются местом генерации основных АФК, таких как супероксидный анион-радикал (O₂⁻), перекись водорода (H₂O₂), радикалы гидроксила (OH) и др. В норме клетки имеют антиоксидантные системы, для того чтобы поддерживать АФК на низком уровне. Избыточное накопление АФК вызывает окислительный стресс, который приводит к повреждению клеточных структур, действуя на нуклеиновые кислоты (ДНК, РНК), белки и липиды [21].

Рецидивирующие эпизоды желудочно-пищеводного рефлюкса приводят к повреждению эпителиоцитов пищевода, что приводит к значительной продукции H₂O₂ и быстрому повышению уровня других внутриклеточных АФК. Во время воспалительного процесса к очагу поврежденной ткани мигрируют тучные клетки, макрофаги, лейкоциты, что усиливает высвобождение и накопление АФК

в месте повреждения. Данные клетки продуцируют различные цитокины, хемокины и метаболиты в виде растворимых медиаторов, которые способствуют дальнейшему привлечению воспалительных клеток к месту повреждения и ещё большей продукции АФК. Каскад реакций активизирует ядерный фактор κВ (NF-κB), сигнальный белок и активатор транскрипции 3 (STAT3), фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF-1α). Активация этих онкогенных сетей способствует генерации дополнительных АФК. Опухолевые клетки приспосабливаются к окислительному стрессу, способствуя онкогенезу, его прогрессированию и резистентности к проводимой терапии [21].

Отягощающим фактором в этом процессе является ожирение. При ожирении возникающая гипертрофия и гиперплазия адипоцитов приводит к изменению профиля продукции адипокинов (снижение адипонектина, повышение лептина), повышению продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, 6, 8, ФНО-α), С-реактивного белка, свободных жирных кислот, а также АФК (супероксидные радикалы, H₂O₂) [22]. Эти вещества индуцируют развитие хронического медленно прогрессирующего воспаления, окислительного стресса и приводят к прогрессированию канцерогенеза.



Взаимосвязь ГЭРБ и компонентов МС

Ожирение

Компоненты МС, такие как избыточная масса тела или ожирение, являются доказанными факторами риска ГЭРБ и ее осложнений, таких как ПБ и АКП [23]. При изучении сочетания ГЭРБ и избыточной массы тела/ожирения выяснилось, что основной вклад в развитие патологического гастроэзофагеального рефлюкса вносит увеличение количества висцерального жира. Избыточное накопление жира в верхних отделах полости живота способствует повышению внутрибрюшного давления, тем

самым приводит к забросу желудочного/дуоденального содержимого в пищевод [15, 23].

Исследования Hampel N. et al. говорят о достоверной связи между ожирением, тяжестью симптомов и прогрессированием ГЭРБ [24, 25]. Вероятность ГЭРБ увеличивается в 1,43 раз при избыточной массе тела (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,16–1,77) и практически в 2 раза при ожирении (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,46–2,57) [23, 24]. В тоже время имеются работы показывающие, что избыточная масса тела/ожирение, связанные

с отложением жировой ткани в нижней части тела (глутеофеморальная жировая ткань), коррелируют с уменьшением частоты развития эрозивного эзофагита. Глутеофеморальная жировая ткань действует как «метаболический буфер» (избыточная энергия может безопасно накапливаться без метаболических последствий) за счет более высокой чувствительности к инсулину, адипонектину и меньшей секреции провоспалительных цитокинов в сравнении с висцеральной жировой тканью [26].

Также доказано по результатам рН-импедансометрии, что частота возникновения кислых и некихлых рефлюксов прямо коррелирует с показателем ИМТ [27, 28].

Ожирение является фактором риска моторных нарушений пищевода [18, 29]. Время эзофагального транзита у пациентов с ожирением значительно выше, чем у лиц с нормальной массой тела [23, 25], увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 3,5 кг/м² обеспечивает рост риска прогрессирования симптомов ГЭРБ [30]. При увеличении ИМТ на 1 единицу происходит увеличение внутрижелудочного давления на 0,3 мм рт. ст. [31], что приводит к более выраженной дисфагии у пациентов с ожирением [23, 32]. При выполнении манометрии пищевода было выявлено, что у людей с ожирением более высокие показатели желудочного давления и среднего градиента гастрозофагеального давления, что способствует прогрессированию

Инсулинорезистентность

Сочетание переядания и гиподинамии является ключевым звеном в развитии ожирения и инсулинорезистентности (ИР). В основе накопления жировых масс в организме лежит избыточное поступление животных жиров, содержащих насыщенные жирные кислоты (стеариновая и пальмитиновая), трансгенные жирные кислоты (элаидовая), а также избыточное поступление омега-6-ненасыщенных жирных кислот, что характерно для западного типа питания. Если масса потребляемого жира превосходит возможности организма по его окислению, то развивается и прогрессирует ожирение. Переядание в комплексе с гиподинамией приводит к замедлению процесса липолиза и утилизации триглицеридов в мышечной и жировой тканях, а также снижению транслокации транспортеров глюкозы в мышцах, что приводит к развитию инсулинорезистентности [5, 42, 43].

Известно, что жировая ткань является метаболически активным органом, который выделяет более десятка гормонов, влияющих на аппетит, чувство насыщения и энергетический обмен в организме. Гипертрофированные адипоциты вырабатывают большое количество различных химических соединений:

- провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6,8, СРБ и др.). Возросшая продукция провоспалительных цитокинов нарушает проведение сигналов инсулина к его мишеням, что способствует развитию инсулинорезистентности [44, 45].
- лептина, участвующего в регуляции энергетического обмена [45]. Уровень циркулирующего лептина имеет прямую связь с количеством избыточной жировой ткани [46]. Обнаружена

ГЭРБ и развитию гиперконтрактильного пищевода [33]. Гиперконтрактильный пищевод (пищевод Jackhammer) — это спастические нарушения двигательной функции пищевода, характеризующиеся интенсивными сокращениями пищевода. Клинически проявляется выраженной дисфагией и болью в грудной клетке. Основные критерии для постановки диагноза (по результатам манометрии):

1. интегральная сократимость дистального сегмента (ИСДС) >8000 мм рт. ст.;

2. за время исследования зарегистрировано $\geq 20\%$ сокращений с указанными значениями ИСДС [34].

Wahba G. et al. в мета-анализе продемонстрировали, что гиперконтрактильность пищевода на 5,18% чаще выявляется у пациентов с висцеральным ожирением в сравнении с общей популяцией (95% ДИ 1,76–14,3%) [35].

Висцеральное ожирение способствует развитию грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД), которая отягощает течение ГЭРБ [32, 36]. При обследовании 690 пациентов показано, что пациенты с центральным ожирением имеют 2-кратный риск развития ГПОД в сравнении с пациентами, обладающими нормальным ИМТ (95% ДИ: 1,10–3,39) [37, 38].

Абдоминальное ожирение, вне зависимости от ИМТ, ассоциировано с повышенным риском развития ПБ (1,4 раз) (суммарное ОШ 1,98, 95% ДИ 1,52–2,57) и АКП (4,76 раз) (суммарное ОШ 2,51, 95% ДИ 1,54–4,06) [39, 40, 41].

корреляция между избыточной продукцией лептина и выраженностью артериальной гипертензии. Лептин, взаимодействуя через меланокортиновую систему, активирует симпатическую нервную систему, что приводит к повышению артериального давления [45, 47]. Повышенный уровень лептина в сыворотке крови коррелирует с повышенным риском развития ПБ у мужчин [48], в развитии инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, особенно с избыточной массой тела.

- адипонектина — адипоцитокина, который оказывает сенсibiliзирующее действие на инсулин, ингибирует процесс глюконеогенеза в печени, усиливает окисление жирных кислот и оказывает противовоспалительное действие [46]. У пациентов с ГЭРБ имеется обратная связь между уровнем адипонектина и развитием эрозивного эзофагита и ПБ [45, 48].

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа (СД 2), имеют в 1,5 раза выше риск развития ГЭРБ в сравнении с пациентами, не имеющими данной патологии [49]. При СД 2 развитие ГЭРБ обусловлено снижением давления в кардиальном сфинктере, так как гипергликемия увеличивает время переходных расслаблений пищеводного сфинктера. Резкое повышение или снижение (вдвое) уровня глюкозы крови может вызывать соответственно задержку либо ускорение опорожнения желудка, тем самым увеличивая давление в желудке [50].

Результаты манометрии показали, что пациенты, принимающие инсулин, имели более выраженную слабость глотания при отсутствии корреляции

с уровнями гликозилированного гемоглобина. Эпизоды острой гипергликемии были связаны с более низкой моторикой пищевода и более выраженной дисфагией. Наличие вегетативной, периферической нейропатии, ретинопатии связано с высокой частотой случаев развития эрозивного эзофагита в сравнении с пациентами без нейропатии [51].

В работе «Сигналы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, вызванной препаратами на основе инкретина: анализ диспропорциональности с использованием японской базы данных отчетов о побочных эффектах лекарств» ученые, обращают внимание на терапию, которая проводится агонистами рецепторов ГПП-1 (эксенатид и лираглутид) [52].

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) представляет собой эндогенный пептидный гормон, продуцируемый кишечными L-клетками (подвздошной кишки) в ответ на прием пищи. Сначала образуется пептидный предшественник ГПП-1. Далее в результате протеолитического расщепления и амидирования белок-предшественник ГПП-1 превращается

в две активные формы ГПП-1 с одинаковой биологической активностью — ГПП-1 и амидированный ГПП-1. Обе формы обладают схожим эффектом, одинаково воздействуя на эндокринную систему поджелудочной железы [53]. ГПП-1 разрушается дипептидилпептидазой IV — сериновой аминопептидазой, экспрессируемой в различных органах, таких как печень, поджелудочная железа, кишечник и мозг. ГПП-1 стимулирует секрецию инсулина в бета-клетках поджелудочной железы в условиях гипергликемии и снижает секрецию глюкагона в альфа-клетках, восстанавливая чувствительность к инсулину, что приводит к нормогликемии. Увеличение концентрации ГПП-1 в периферическом кровообращении регулирует чувство голода и сытости [54].

Эксенатид и лираглутид обладают прямым действием на рецепторы ГПП-1 в головном мозге, в результате чего возникает замедление эвакуации пищевого химуса из желудка в нижележащие отделы ЖКТ, что обуславливает появление ГЭРБ-подобных симптомов, в частности, тошноты [55].

Дислипидемия

Kim Y. M. et al. в когортном исследовании на 52 605 пациентах пришли к выводу, что высокий уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови имеет прямую связь с развитием и ухудшением течения ГЭРБ. Ученые использовали интрадуоденальное введение длинноцепочечного ТГ после еды и выявили длительное расслабление нижнего пищеводного сфинктера, что способствовало развитию и прогрессированию ГЭРБ [56]. В мета-анализе Wang T. et al. пришли к выводу, что использование ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой) в дозе более 2 г/сут приводит к снижению уровня ТГ и холестерина не-ЛПВП (non-high-density lipoprotein cholesterol) [57].

Применение длинноцепочечных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой клинически одобрено для лечения гипертриглицеридемии и является эффективным, безопасным вариантом для снижения уровня ТГ в качестве монотерапии или в качестве дополнения к основной терапии [58].

Теоретически статины могут снижать проявления ГЭРБ у пациентов с гипертриглицеридемией, что и было продемонстрировано в ретроспективном перекрестном одноцентровом исследовании Khoury T. et al., в котором приняли участие 4148 человек. Назначение непрерывного приема статинов

в течение > 6 месяцев в дозировке 20–40 мг, показало защитное действие, которое позволило минимизировать прогрессирование ГЭРБ, а также снизить клинические проявления рефлюкс-эзофагита (суммарное ОШ 0,463, 95% ДИ 0,370–0,579). Защитный эффект статинов был наиболее выражен при сравнении контрольной группы (без эзофагита) с группами А — В (в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией) [59].

Экспериментально было установлено, что препараты из группы статинов, используемые для снижения липидного профиля, помимо своего прямого назначения, оказывают другие эффекты, в частности, противоопухолевый [49]. Статины за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-Р), образуют метаболический блок мевалонатного пути, который необходим для пренилирования белков (этап посттрансляционной модификации протоонкогенов RAS и RHO), N-гликозилирования, трансляции мРНК и синтеза коэнзима Q, что нарушает каскад реакций образования опухолевых клеток [60].

Применение симвастатина в дозе 40 мг и выше при АКП приводит к уменьшению роста раковых клеток (Eca-109, OE-19), пролиферации, увеличению апоптоза и ослаблению метастатического процесса [61, 62].

Артериальная гипертензия

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в РФ среди взрослого населения составляет 30–45%. Распространенность данной патологии увеличивается с возрастом, достигая 60% и выше у лиц старше 60 лет [63]. Согласно прогнозу, к 2025 году число пациентов с АГ увеличится на 15–20% и достигнет почти 1,5 миллиардов [64].

По данным статьи «Мировые тенденции в распространении артериальной гипертензии и прогресс в лечении и контроле с 1990 по 2019 гг.: объединенный анализ 1201 популяционно-репрезентативного

исследования с участием 104 миллионов человек» в 2019 году у лиц в возрастной группе от 30 до 79 лет гипертония составила 41,2% у женщин и 47,3% у мужчин. Была отмечена низкая осведомленность пациентов о наличии имеющегося у них заболевания [65].

Проведен анализ распространенности ГЭРБ и АГ у 27929 пациентов в зависимости от возраста и пола: сочетанная патология обнаружена в 5,62% населения, повышенная встречаемость выявлена в возрастной группе 40 лет и старше, чаще среди мужчин [66]. В другом исследовании выявлено, что более выраженная

симптоматика ГЭРБ при сочетании с АГ в отличие от изолированной ее формы, проявляющаяся гистологически обильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода клеточными элементами [67]. Пациенты с ГЭРБ имели значительно более высокое ночное АД, чем пациенты без ГЭРБ. Наблюдение показало, что антисекреторная терапия приводит к нормализации параметров мониторинга АД и рН пищевода [68], а патологические рефлюксы способны вызывать снижение показателей вариабельности сердечного ритма, тем самым провоцируя развитие фатальных аритмий вплоть до внезапной сердечной смерти [69].

У пациентов с АГ со временем возникает ремоделирование артерий пищевода, что приводит к уменьшению просвета сосудов и тканевой гипоксии.

В результате возникает хронический эзофагит, в том числе эрозивно-язвенного характера, нарушается моторика пищевода, развивается ГЭРБ [65].

Ряд авторов указывают на побочные эффекты у препаратов групп β-адреноблокаторов и антагонистов кальция, которые применяются для нормализации АД, в частности, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера, более высокий риск развития эзофагита. Клинически доказано, что в случае сочетанного течения АГ и ГЭРБ применение комбинации ИПП + прокинетики + гипотензивная терапия, приводит к более быстрому исчезновению клинико-эндоскопических симптомов ГЭРБ, в отличие от тех случаев, когда пациенты с сочетанной патологией получали монотерапию ИПП [68, 69].

Заключение

Пищеводные, внепищеводные симптомы ГЭРБ и компоненты метаболического синдрома взаимно отягощают друг друга, тем самым способствуя декомпенсации состояния. Сочетание МС с ГЭРБ требует более внимательного диагностического и терапевтического подхода в каждом отдельном случае. Подбор лекарственной терапии затруднен, так как необходимо применять несколько классов препаратов с различными механизмами действия и возможностями межлекарственных взаимодействий,

учитывая побочные эффекты, способные повлиять на тяжесть заболевания.

Связь ГЭРБ и компонентов МС требует дополнительного изучения. Проблема сочетанного течения ГЭРБ и МС требует оптимизации подхода в диагностике, лечении и реабилитации пациентов с указанной коморбидной патологией, наличие которой сопряжено с снижением трудоспособности, ухудшением качества жизни и риском ранней инвалидизации.

Литература | References

- Belyaeva Yu. N. Diseases of the digestive system as a medical and social problem. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;3(3):566–567. ID: 2013–03–231-A-2493.
Беляева Ю. Н. Болезни органов пищеварения как медико-социальная проблема. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2013;3(3):566–567. ID: 2013–03–231-A-2493.
- Alferova V. I., Mustafina S. V. Prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96–105. (in Russ.) doi: 10.14341/omet12809.
Алфёрова В. И., Мустафина С. В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. doi: 10.14341/omet12809.
- Bishehsari F., Voigt R. M., Keshavarzian A. Circadian rhythms and the gut microbiota: from the metabolic syndrome to cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Dec;16(12):731–739. doi: 10.1038/s41574-020-00427-4.
- Mozzak M., Szulinska M., Bogdanski P. You Are What You Eat-The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders-A Review. *Nutrients*. 2020 Apr 15;12(4):1096. doi: 10.3390/nu12041096.
- Monisov F. M. Metabolic syndrome / F. M. Monosov, T. S. Zaletova // Selected issues of science of the XXI century: A collection of scientific articles / Scientific editor S. P. Akutina. Volume Part VI. Moscow. Pero Publishing House. 2021, pp. 20–25. (in Russ.) EDN: QJFFBA.
Монисов, Ф. М. Метаболический синдром / Ф. М. Монисов, Т. С. Залетова // Избранные вопросы науки XXI века: Сборник научных статей / Научный редактор С. П. Акутина. Том Часть VI. — Москва: Издательство «Перо», 2021. — С. 20–25. — EDN QJFFBA.
- James M., Varghese T.P, Sharma R., Chand S. Association Between Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus According to International Diabetic Federation and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Criteria: a Cross-sectional Study. *J Diabetes Metab Disord*. 2020 May 5;19(1):437–443. doi: 10.1007/s40200-020-00523-2.
- Masroui S., Moazzeni S. S., Cheraghloo N., Azizi F., Hadaegh F. The clinical value of metabolic syndrome and its components with respect to sudden cardiac death using different definitions: Two decades of follow-up from the Tehran Lipid and Glucose Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 3;21(1):269. doi: 10.1186/s12933-022-01707-1.
- Lobstein T., Jackson-Leach R., Powis J., Brinsden H., Gray M. World Obesity Atlas 2023 Press Release. March 2023, pp. 10–34.
- Kokh N. V., Slepukhina A. A., Lifshits G. I. Approaches to prevention and treatment of metabolic syndrome: nutrigenetics. *Siberian Medical Review*. 2017; (5): 105–109. (in Russ.) doi: 10.20333/2500136-2017-5-105-109.
Кох НВ, Слепухина АА, Лифшиц ГИ. Подходы к профилактике и лечению метаболического синдрома: нутригенетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(5): 105–109. doi: 10.20333/2500136-2017-5-105-109.
- GBD 2015 Obesity Collaborators; Afshin A., Forouzanfar M. H., Reitsma M. B. et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13–27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
- Shrayner E. V., Kokh N. V., Lifshits G. I. Association of environmental factors with overweight and obesity in pre-school and primary school children. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):148–153. (in Russ.) doi: 10.29001/2073-8552-2021-36-3-148-153.

- Шрайнер Е. В., Кох Н. В., Лифшиц Г. И. Ассоциация средовых факторов с избыточной массой тела и ожирением у детей дошкольного и младшего школьного возраста. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2021;36(3):148–153. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-148-153.
12. Pikhart H., Bobak M., Malyutina S., et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377–1396. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X
 13. Bou Daher H., Sharara A. I. Gastroesophageal reflux disease, obesity and laparoscopic sleeve gastrectomy: The burning questions. *World J Gastroenterol*. 2019 Sep 7;25(33):4805–4813. doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4805.
 14. Mayev I. V., Andreev D. N., Ovsepyan M. A., Barkalova E. V. Gastroesophageal reflux disease: risk factors, modern diagnostic capabilities and treatment optimization. *Medical advice*. 2022;16(7):16–26. (in Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26.
 Маев И. В., Андреев Д. Н., Овсепян М. А., Баркалова Е. В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: факторы риска, современные возможности диагностики и оптимизации лечения. *Медицинский совет*. 2022;16(7):16–26. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-7-16-26.
 15. Kim T. J., Lee H., Baek S. Y., Kim K., Min Y. W., Min B. H., Lee J. H., Son H. J., Rhee P. L., Kim J. J. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Erosive Esophagitis: A Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019 Sep;10(9):e00077. doi: 10.14309/ctg.0000000000000077.
 16. Eusebi L. H., Ratnakumaran R., Yuan Y., Solaymani Dodaran M., Bazzoli F., Ford A. C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018;67(3):430–40. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313589.
 17. Bor S., Lazebnik L. B., Kitapcioglu G., Manannikof I., Vasiliev Y. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. *Dis Esophagus*. 2016;29(2):159–65. doi: 10.1111/dote.12310.
 18. Bordin D. S., Abdulkhakov R. A., Osipenko M. F., Solovyeva A. V., Abdulkhakov S. R., Kirilenko N. P. et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(1):48–56. (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.01.201322.
 Бордин Д. С., Абдулхаков Р. А., Осипенко М. Ф., Соловьева А. В., Абдулхаков С. Р., Кириленко Н. П. и соавт. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив*. 2022; 94(1):48–56. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201322.
 19. Lazebnik L. B., Masharova A. A., Bordin D. S. et al. [Multicentre study “Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia” (MEGRE): first results]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2009;(6):4–12. Russian. PMID: 20205320.
 Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С. и соавт. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 6. -С. 4–12.
 20. Chatila A. T., Nguyen M. T. T., Krill T., Roark R., Bilal M., Reep G. Natural history, pathophysiology and evaluation of gastroesophageal reflux disease. *Dis Mon*. 2020;66(1):100848. doi: 10.1016/j.disamonth.2019.02.001.
 21. Peng D., Zaika A., Que J., El-Rifai W. The antioxidant response in Barrett’s tumorigenesis: A double-edged sword. *Redox Biol*. 2021 May;41:101894. doi: 10.1016/j.redox.2021.101894.
 22. Andreev D. N., Curly Yu. A. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Therapeutic Archive*. 2021. No.8. (in Russ.)
 Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021. № 8.
 23. Camilleri M., Malhi H., Acosta A. Gastrointestinal Complications of Obesity. *Gastroenterology*. 2017 May;152(7):1656–1670. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.052.
 24. Hampel H., Abraham N. S., El-Serag H. B. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med*. 2005;143(3):199–211. doi: 10.7326/0003-4819-143-3-200508020-00006.
 25. Nirwan J. S., Hasan S. S., Babar Z. U., Conway B. R., Ghori M. U. Global Prevalence and Risk Factors of Gastroesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
 26. Rubenstein J. H., Morgenstern H., Chey W. D. et al. Protective role of gluteofemoral obesity in erosive oesophagitis and Barrett’s oesophagus. *Gut*. 2014 Feb;63(2):230–5. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304103.
 27. Hajar N., Castell D. O., Ghomrawi H. Impedance pH confirms the relationship between GERD and BMI. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1875–9. doi: 10.1007/s10620-012-2131-6.
 28. Mayev I. V., Barkalova E. V., Ovsepyan M. A., Kucheryav Yu. A., Andreev D. N. The possibilities of pH-impedance and high-resolution manometry in the management of patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):76–83. (in Russ.)
 Маев И. В., Баркалова Е. В., Овсепян М. А., Кучерявый Ю. А., Андреев Д. Н. Возможности рН-импедансометрии и манометрии высокого разрешения при ведении пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):76–83.
 29. Zhilina A. A., Lareva N. V., Luzina E. V., Tomina E. A., Zhigzhitova E. B., Ustinova E. E. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease. The current state of the problem. *Siberian Medical Review*. 2019;(3):5–9. (in Russ.) doi: 10.20333/2500136-2019-3-5-9.
 Жилина А. А., Ларева Н. В., Лузина Е. В., Томина Е. А., Жигжитова Е. Б., Устинова Е. Е. Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современное состояние проблемы. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(3):5–9. doi: 10.20333/2500136-2019-3-5-9.
 30. Sirchak Y. S., Stan M. P., Pichkar Y. I., Sirchak S. S. Clinical and endoscopic features of gastroesophageal reflux disease in patients with obesity. *Medical alphabet*. 2019;2(13):49–51. (In Russ.)
 Сирчак Е. С., Стан М. П., Пичкар Й. И., Сирчак С. С. Клинико-эндоскопические особенности гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных с ожирением. *Медицинский алфавит*. 2019;2(13):49–51.
 31. Kuznetsova E. I., Rymareva E. A., Dicheva D. T., Andreev D. N. Gastroesophageal reflux disease and diabetes mellitus: pathophysiological mechanisms of comorbidity. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 23–28. (in Russ.) doi: 10.26442/20751753.2019.8.19049.
 Кузнецова Е. И., Рымарева Е. А., Дичева Д. Т., Андреев Д. Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и сахарный диабет: патофизиологические механизмы коморбидности. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 23–28. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190497.

32. Mayev I. V., Busarova G. A., Andreev D. N. Diseases of the esophagus. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 357 P.
Маев И. В. Болезни пищевода / Маев И. В., Бусарова Г. А., Андреев Д. Н. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — ISBN 978-5-9704-4874-8. — С. 357.
33. Zheng Z., Shang Y., Wang N., Liu X., Xin C., Yan X., Zhai Y., Yin J., Zhang J., Zhang Z. Current Advancement on the Dynamic Mechanism of Gastroesophageal Reflux Disease. *Int J Biol Sci.* 2021 Oct 3;17(15):4154–4164. doi: 10.7150/ijbs.65066.
34. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Trukhmanov A. S., Storonova O. A., Abdulkhakov S. A., Andreev D. N. et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on Clinical Use of High-Resolution Manometry in Diagnosis of Esophageal Disorders. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(3):61–88. (In Russ.)
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., Сторонова О. А., Абдулхаков С. Р., Андреев Д. Н. и соавт. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по клиническому применению манометрии высокого разрешения при заболеваниях пищевода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; 30(3):61–88.
35. Wahba G., Bouin M. Jackhammer esophagus: A meta-analysis of patient demographics, disease presentation, high-resolution manometry data, and treatment outcomes. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(11): e13870. doi: 10.1111/nmo.13870.
36. Khan M., Mukherjee A. J. Hiatal hernia and morbid obesity- 'Roux-en-Y gastric bypass' the one step solution. *J Surg Case Rep.* 2019 Jun 28;2019(6): rjz189. doi: 10.1093/jscr/rjz189.
37. 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 соавт. 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.
38. Assakran B. S., Alrakbi K., Alharbi M. A. et al. Prevalence of Asymptomatic Hiatal Hernia in Obese Patients During Preoperative Upper Gastrointestinal Endoscopy Assessments and Correlation With Body Mass Index. *Cureus.* 2021 Feb 17;13(2): e13396. doi: 10.7759/cureus.13396.
39. Singh S., Sharma A. N., Murad M. H., Buttar N. S., El-Serag H. B., Katzka D. A., Iyer P. G. Central adiposity is associated with increased risk of esophageal inflammation, metaplasia, and adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Nov;11(11):1399–1412.e7. doi: 10.1016/j.cgh.2013.05.009.
40. Tikhonov S. V., Simanenkov V. I., Bakulina N. V., Vorzheinova V. A., Papin K. V., Rodionova N. V., Korzhilova T. M. Multitarget therapy in patients with GERD and obesity. *Medical alphabet.* 2021;1(6):8–13. (In Russ.)
Тихонов С. В., Симаненков В. И., Бакулина Н. В., Воржеинова В. А., Папин К. В., Родионова Н. В., Коржилова Т. М. Мультицелевая терапия у пациентов с ГЭРБ и ожирением. Медицинский алфавит. 2021;1(6):8–13.
41. Kaibysheva V. O., Kashin S. V., Karasev A. V., Merkulova A. O., Krainova E. A., Fedorov E. D., Shapovalyants S. G. Barrett's esophagus: the current state of the problem. *Evidence-based gastroenterology.* 2020;9(4):33–54. (in Russ.)
Кайбышева В. О., Кашин С. В., Карасев А. В., Меркулова А. О., Крайнова Е. А., Федоров Е. Д., Шаповальянц С. Г. Пищевод Барретта: современное состояние проблемы. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(4):33–54.
42. Albracht-Schulte K., Kalupahana N. S., Ramalingam L., Wang S., Rahman S. M., Robert-Mc Comb J., Moustaid-Moussa N. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem.* 2018 Aug;58:1–16. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.02.012.
43. González-Becerra K., Ramos-Lopez O., Barrón-Cabrera E., Riezu-Boj J. I., Milagro F. I., Martínez-López E., Martínez J. A. Fatty acids, epigenetic mechanisms and chronic diseases: a systematic review. *Lipids Health Dis.* 2019 Oct 15;18(1):178. doi: 10.1186/s12944-019-1120-6.
44. Romantsova T. I. Adipose tissue: colors, depot and functions. *Obesity and metabolism.* 2021;18(3):282–301. (in Russ.) doi: 10.14341/omet12748.
Романцова Т. И. Жировая ткань: цвета, депо и функции. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):282–301. doi: 10.14341/omet12748.
45. Miron I., Dumitrascu D. L. Gastrointestinal motility disorders in obesity. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019;15(4):497–504. doi: 10.4183/aeb.2019.497.
46. Shrayner E. V., Khavkin A. I., Gvozdeva E. D., Sturov V. G., Lifshits G. I. Evaluation of the effectiveness of correction of vitamin D deficiency in adolescents with obesity and overweight. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;202(6): 97–105. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-97-105.
Шрайнер Е. В., Хавкин А. И., Гвоздева Е. Д., Стуров В. Г., Лифшиц Г. И. Оценка эффективности коррекции дефицита витамина D у подростков с ожирением и избыточной массой тела. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6): 97–105. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-97-105.
47. Alipkina S. I., Nalobin D. S., Galiakberova A. A. et al. Leptin and its receptor in normal and pathological conditions. *Advances in Modern Biology.* 2019;139(4):352–364. doi: 10.1134/S0042132419040033.
Алипкина С. И., Налобин Д. С., Галиакберова А. А. и соавт. Лептин и его рецептор в норме и при патологии. Успехи современной биологии. 2019;139(4):352–364. doi: 10.1134/S0042132419040033.
48. Chang M. L., Yang Z., Yang S. S. Roles of Adipokines in Digestive Diseases: Markers of Inflammation, Metabolic Alteration and Disease Progression. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 5;21(21):8308. doi: 10.3390/ijms21218308.
49. Yuan S., Larsson S. C. Adiposity, diabetes, lifestyle factors and risk of gastroesophageal reflux disease: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol.* 2022 Jul;37(7):747–754. doi: 10.1007/s10654-022-00842-z.
50. Kuznetsov K. O., Mikheeva A. J., Ishmukhametova A. A. et al. Diabetic gastroenteropathy: modern methods of diagnosis and treatment. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(5):67–78. (In Russ.) doi: 10.14341/probl13082.
Кузнецов К. О., Михеева А. Я., Ишмухаметова А. А. и соавт. Диабетическая гастроэнтеропатия: современные методы диагностики и лечения. Probl Endocrinol (Mosk). 2022 г.; 68(5):67–78. doi: 10.14341/probl13082.
51. George N. S., Rangan V., Geng Z., Khan F., Kichler A., Gabbard S., Ganocy S., Fass R. Distribution of Esophageal Motor Disorders in Diabetic Patients With Dysphagia. *J Clin Gastroenterol.* 2017 Nov/Dec;51(10):890–895. doi: 10.1097/MCG.0000000000000894.

52. Noguchi Y., Katsuno H., Ueno A. et al. Signals of gastroesophageal reflux disease caused by incretin-based drugs: a disproportionality analysis using the Japanese adverse drug event report database. *J Pharm Health Care Sci.* 2018 Jun 18;4:15. doi: 10.1186/s40780-018-0109-z.
53. Wettergren A., Pridal L., Wøjdemann M., Holst J. J. Amidated and non-amidated glucagon-like peptide-1 (GLP-1): non-pancreatic effects (cephalic phase acid secretion) and stability in plasma in humans. *Regulatory Peptides.* 1998;77(1-3): 83-87. doi: 10.1016/s0167-0115(98)00044-5.
54. Bulgakova S. V., Romanchuk N. P., Treneva E. V. Glucagon-like peptide 1, brain, neurodegenerative diseases: a modern view. *Bulletin of Science and Practice.* 2020;(4):153-172. (in Russ.) doi: 10.33619/2414-2948/53/19.
- Булгакова С. В., Романчук Н. П., Тренева Е. В. Глюкагоноподобный пептид 1, головной мозг, нейродегенеративные заболевания: современный взгляд. *Бюллетень науки и практики.* 2020. № 4.-С. 153-172. doi: 10.33619/2414-2948/53/19.
55. Wharton S., Davies M., Dicker D., Lingway L., Mosenzon O., Rubino D. M., Pedersen S. D. Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice. *Postgrad Med.* 2022 Jan;134(1):14-19. doi: 10.1080/00325481.2021.2002616.
56. Kim Y. M., Kim Y., Kim J. H., Park J. S., Baik S. J., Chun J., Youn Y. H., Park H. γ Triglyceride-glucose index is associated with gastroesophageal reflux disease and erosive reflux disease: a health checkup cohort study. *Sci Rep.* 2022 Dec 5;12(1):20959. doi: 10.1038/s41598-022-25536-0.
57. Wang T., Zhang X., Zhou N., Shen Y., Li B., Chen B. E., Li X. Association Between Omega-3 Fatty Acid Intake and Dyslipidemia: A Continuous Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2023 Jun 6;12(11):e029512. doi: 10.1161/JAHA.123.029512.
58. Kytikova O. Yu., Novgorodtseva T. P., Denisenko Yu. K., Antonyuk M. V., Gvozdenko T. A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the management. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2023; (87):124-137 (in Russ.) doi: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137.
- Кытикова О. Ю., Новгородцева Т. П., Денисенко Ю. К., Антонюк М. В., Гвозденко Т. А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в коррекции дислипидемии и снижении остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2023. Вып.87. С. 124-137. doi: 10.36604/1998-5029-2023-87-124-137.
59. Khoury T., Mari A., Amara H., Jabaren M., Watad A., Nseir W., Sbeit W., Mahamid M. Impact of Chronic Statins Use on the Development of Esophagitis in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Feb 3; 2019:6415757. doi: 10.1155/2019/6415757.
60. Mustafin R. N. Possibilities of using statins in comprehensive antitumor treatment. *MD-Onco.* 2022;2(3):59-64. (In Russ.) doi: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-59-64.
- Мустафин Р. Н. Возможности применения статинов в комплексном противоопухолевом лечении. *MD-Onco.* 2022;2(3):59-64. doi:10.17650/2782-3202-2022-2-3-59-64.
61. Snider E. J., Kaz A. M., Inadomi J. M., Grady W. M. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2020 Jul 24;8(4):253-260. doi: 10.1093/gastro/goaa040.
62. Chen Y., Li L. B., Zhang J., Tang D. P., Wei J. J., Zhuang Z. H. Simvastatin, but not pravastatin, inhibits the proliferation of esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma cells: a cell-molecular study. *Lipids Health Dis.* 2018 Dec 22;17(1):290. doi: 10.1186/s12944-018-0946-7.
63. Muromtseva G. A., Kontseva A. V., Konstantinov V. V. et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(6):4-11. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
- Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и соавт. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2014;13(6):4-11. doi: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
64. Kearney P. M., Whelton M., Reynolds K., Muntner P., Whelton P. K., He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
65. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Lancet* 2021;398:957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
66. Nikolaev Yu. A., Sevostyanova E. V., Mitrofanov I. M., Polyakov V. Ya., Dolgova N. A., Polyakova M. G. Features of occurrence of arterial hypertension combined with gastroesophageal reflux disease in the modern clinic of internal diseases. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 2015;10 (part 2):244-248. (in Russ.)
- Николаев Ю. А., Севостьянова Е. В., Митрофанов И. М., Поляков В. Я., Долгова Н. А., Полякова М. Г. Особенности встречаемости артериальной гипертензии, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в современной клинике внутренних болезней. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* — 2015. — № 10 (часть 2) — С. 244-248.
67. Ismailova H. Z., Chamsutdinov N. U. Comparative assessment of the clinical and functional state of the upper gastrointestinal tract in patients with gastroesophageal reflux disease and arterial hypertension combined with gastroesophageal reflux disease. *Bulletin of New Medical Technologies.* 2016;23(1):112-119. (in Russ.)
- Исмаилова Х. З., Чамсутдинов Н. У. Сравнительная оценка клинко-функционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и артериальной гипертензией, сочетанной с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Вестник новых медицинских технологий.* — 2016 — Т. 23. — No1. — С. 112-119.
68. Li Z.-T., Ji F., Han X.-W., Wang L., Yue Y.-Q., Wang Z.-G. Affiliations expand The Role of Gastroesophageal Reflux in Provoking High Blood Pressure Episodes in Patients With Hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2018 Sep;52(8):685-690. doi: 10.1097/MCG.0000000000000933.
69. Matoshina I. V., Livzan M. A., Fedorin M. M., Lapteva I. V. Clinically significant stigmas of GERD severity and dissociation with the degree of damage to the esophageal mucosa — is esophagoprotection mandatory? *Experimental and clinical gastroenterology.* 2021;190(6): 5-11. doi: 10.31146/1682-8658-ed-190-6-5-11.
- Матошина И. В., Ливзан М. А., Федорин М. М., Лаптева И. В. Клинически значимые стигмы выраженности ГЭРБ и диссоциация со степенью повреждения слизистой пищевода — обязательность эзофагопротекции? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;190(6): 5-11. doi: 10.31146/1682-8658-ед-190-6-5-11.