

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-26-32

## Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фибрилляция предсердий: коморбидность или синдром перекреста? Позиция гастроэнтеролога

Белоусова Л. Н., Чижова О. Ю., Бакулин И. Г., Сушилова А. Г.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Россия, Санкт-Петербург, Кирочная ул. 41

## Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: comorbidity or overlap syndrome? View of gastroenterologist

L. N. Belousova, O. Yu. Chizhova, I. G. Bakulin, A. G. Sushilova

Federal public budget educational institution of higher education "North-West State Medical University n.a. I. I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191015, Russia, Saint-Petersburg, Kirochnaya Str. 41

**Для цитирования:** Белоусова Л. Н., Чижова О. Ю., Бакулин И. Г., Сушилова А. Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и фибрилляция предсердий: коморбидность или синдром перекреста? Позиция гастроэнтеролога. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;170(10): 26–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-26-32

**For citation:** Belousova L. N., Chizhova O. Yu., Bakulin I. G., Sushilova A. G. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: comorbidity or overlap syndrome? View of gastroenterologist. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;170(10): 26–32. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-26-32

### ✉ Corresponding author:

**Белоусова Лия Николаевна**

Liya N. Belousova

liya-belousova@yandex.ru

**Белоусова Лия Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса**Чижова Ольга Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса**Бакулин Игорь Геннадьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса.**Сушилова Анастасия Геннадьевна**, студентка лечебного факультета

Liya N. Belousova, PhD, Associate Professor of the Department of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology n.a. S. M. Ryss.

Olga Yu. Chizhova, professor of the Department of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology n.a. S. M. Ryss, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1716-7654>**Bakulin Igor Gennadievich**, PhD, Professor, Head of the Chair of the Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietology n.a. S. M. Ryss.**Anastasiya G. Sushilova**, student of the medical faculty

## Резюме

Фибрилляция предсердий (ФП) по-прежнему занимает особое место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, как по причине высокой распространённости, тесной ассоциации с социально значимыми заболеваниями, так и в связи с высокими рисками смерти, инсульта и других тромбоэмболических осложнений. В свою очередь больной с ФП — всегда коморбидный больной, и среди экстракардиальной патологии обращает внимание преобладание заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в частности. В последние годы появляется все больше данных, указывающих на неслучайность этого сочетания. Многими авторами ГЭРБ рассматривается как еще один независимый фактор риска ФП, а другие предлагают рассматривать ФП как внеэзофагеальное проявление ГЭРБ, конечно, при отсутствии других кардиальных факторов риска. В данном обзоре рассмотрены основные патофизиологические механизмы, определяющие патогенетическую связь ФП и ГЭРБ, известные к настоящему времени.

**Ключевые слова** — коморбидность, фибрилляция предсердий, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ГЭРБ, внеэзофагеальное проявление ГЭРБ.

## Summary

Atrial fibrillation (AF) still occupies a special place in the structure of cardiovascular diseases, both due to its high prevalence, close association with socially significant diseases, and due to the high risks of death, stroke, and other thromboembolic complications. In turn, a patient with AF is always a comorbid patient, and among extracardiac pathology, the prevalence of diseases of the upper gastrointestinal tract, especially gastroesophageal reflux disease (GERD), pay attention. Recently

more and more data have appeared that indicate the non-randomness of this combination. Many authors consider GERD as another independent risk factor for AF, while others propose to consider AF as an extra-esophageal manifestation of GERD, of course, in the absence of other cardiac risk factors. This review discusses the main pathophysiological mechanisms that determine the pathogenetic relationship of AF and GERD, known to date.

**Keywords:** comorbidity, atrial fibrillation, gastroesophageal reflux disease GERD, extra-esophageal manifestation of GERD.

## Актуальность

Несмотря на большой прогресс в диагностике и лечении кардиоваскулярной патологии, сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения, в том числе и в России, по-прежнему лидируя среди причин смертности. Фибрилляция предсердий (ФП) занимает особое место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, как по причине ее высокой распространённости, тесной ассоциации с такими социально значимыми заболеваниями и факторами риска как артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет, так и в связи с высоким риском смерти, частоты инсульта и других тромбозомболических осложнений [1,2,3,4]. Если рассмотреть детально так называемый портрет больного ФП, мы увидим, как правило, коморбидного пациента, преимущественно с экстракардиальной патологией. При этом среди больных с ФП в 66% преобладает экстракардиальная коморбидная патология [5], среди которой обращает внимание рост распространённости заболеваний органов пищеварения с преобладанием патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в частности. В настоящее время ГЭРБ по своей распространённости выходит на лидирующие позиции среди других заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и встречается у 20–40% населения. В России ГЭРБ зарегистрирована у 18–46% взрослого населения [6]. Текущие эпидемиологические данные свидетельствуют, что заболеваемость имеет неуклонную тенденцию к росту во всех регионах мира, при этом обращают внимание такие общие факторы риска с ФП как возраст старше 50 лет, табакокурение, ожирение, сахарный диабет, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [7,8]. Обращает внимание, что распространённость ГЭРБ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна значительно выше, чем у населения в целом [9, 10]. В объяснении этого большинство авторов единодушны и отмечают роль повышенного отрицательного внутригрудного давления в момент апноэ сна [11]. С другой стороны, происходящие во время апноэ гемодинамические реакции в виде снижения сердечного выброса и преднагрузки, системная вазоконстрикция, рост постнагрузки могут быть причиной увеличения

метаболических потребностей сердца, его ремоделирования с последующим развитием нарушений ритма, и в частности ФП [12,13].

Интересны работы, посвящённые эпидемиологическим исследованиям сочетанной патологии ФП и ГЭРБ.

В 2012 году опубликованы результаты крупного популяционного проспективного исследования с включением 29 688 пациентов с впервые диагностированной ГЭРБ и 29 597 субъектов контрольной группы, сопоставимых по возрасту и сопутствующим заболеваниям, включая артериальную гипертензию, сахарный диабет, гиперлипидемию, сердечную недостаточность, ишемический инсульт, хроническую обструктивную болезнь легких и тиреотоксикоз. В течение трех лет наблюдения авторы регистрировали случаи развития ФП в обеих группах. Дальнейший метаанализ с применением логрангового критерия выживаемости продемонстрировал достоверно большую частоту развития ФП именно в группе больных ГЭРБ, а применение регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса показало, что ГЭРБ независимо связана с повышенным риском развития ФП (коэффициент риска, 1.31; 95% доверительный интервал, 1.06–1.61,  $p = 0.013$ ) [14].

Исследование 2015 года было проведено ретроспективно в Корее. Были проанализированы медицинские карты 1612 госпитализированных пациентов с впервые выявленной неклапанной ФП при отсутствии признаков ГЭРБ. Контрольную группу составили 1612 амбулаторных пациентов без признаков ФП и ГЭРБ. Через 6 месяцев проанализированы случаи с впервые зарегистрированной ГЭРБ в обеих группах: число пациентов с ГЭРБ было достоверно выше в группе ФП, чем в контрольной группе (129 пациентов против 98 субъектов исследования соответственно,  $P 0,037$ ) [15].

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на неслучайность сосуществования обоих заболеваний. К настоящему времени установлен целый ряд патофизиологических механизмов, обуславливающих патогенетическую связь ФП и ГЭРБ [16,17]. Понимание этой взаимосвязи чрезвычайно важно для выбора тактики лечения данной категории пациентов. В данном обзоре мы рассмотрим основные известные механизмы и факторы, обуславливающие это взаимовлияние.

## Общие патогенетические механизмы

Задняя стенка левого предсердия (ЛП) и пищевод разделены слоем ткани толщиной около 5 мм [18]. Теоретически можно предположить

взаимовлияние ЛП и пищевода, особенно если ЛП находится в контакте с нижним отделом пищевода.

В 2007 году опубликована работа, авторы которой изучали влияние грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) на ФП. Так как анатомически пищевод лежит непосредственно позади ЛП, то выпячивание содержимого брюшной полости в это ограниченное пространство при ГПОД может predisполагать к механическому сжатию и растяжению предсердия, что увеличивает вероятность развития ФП [19].

Представляет интерес исследование по изучению влияния ГПОД на развитие ФП, проведенная в клинике Мэйо (Mayo Clinic), США. Авторы проанализировали данные больных, наблюдавшихся в клинике с 1976 г. по 2006 г. За это время ГПОД была диагностирована у 111429 пациентов (средний возраст  $61.4 \pm 13.8$  лет, 47.9% мужчин), среди них 7865 пациентов (7,1%) имели ФП (средний возраст  $73.1 \pm 10.5$  лет; 55% мужчин). И у мужчин, и у женщин с ГПОД моложе 55 лет ФП встречалась в 17,5 и в 19 раз чаще, чем в общей популяции соответственно [20]. Один из клинических примеров представлен на рис. 1.

Похожие результаты опубликовали Go и соавт. в 2001 г., отметив 21-кратное увеличение встречаемости ФП у мужчин с ГПОД моложе 55 лет и 16-кратное у женщин с ГПОД моложе 55 лет. Полученные данные позволили авторам прийти к заключению, что ГПОД можно рассматри-

вать как независимый фактор риска развития ФП. У пациентов с ГПОД аритмии могут быть следствием механической компрессии передней стенки ЛП проходящей по пищеводу пищей. Если это происходит регулярно и продолжается длительно, на протяжении многих лет, то может привести к хронической ишемии данной зоны с последующим формированием патологических путей возбуждения миокарда по типу re-entry [21]. Интерес представляет и гипотеза о переходе воспаления в результате рефлюкс-эзофагита на близко расположенную стенку ЛП, что может индуцировать развитие ФП [22]. Кроме того, локальный воспалительный процесс в пищеводе при ГЭРБ способен влиять на вегетативную иннервацию слизистой оболочки пищевода, стимулируя блуждающий нерв и создавая аритмогенный субстрат для возникновения и поддержания ФП [23,24]. В поддержку этой гипотезы служат результаты сканирующей электронной микроскопии с выявлением лейкоцитарной инфильтрации в эндотелии ЛП у пациентов с клапанной ФП после операции на открытом сердце по замене клапана [25].

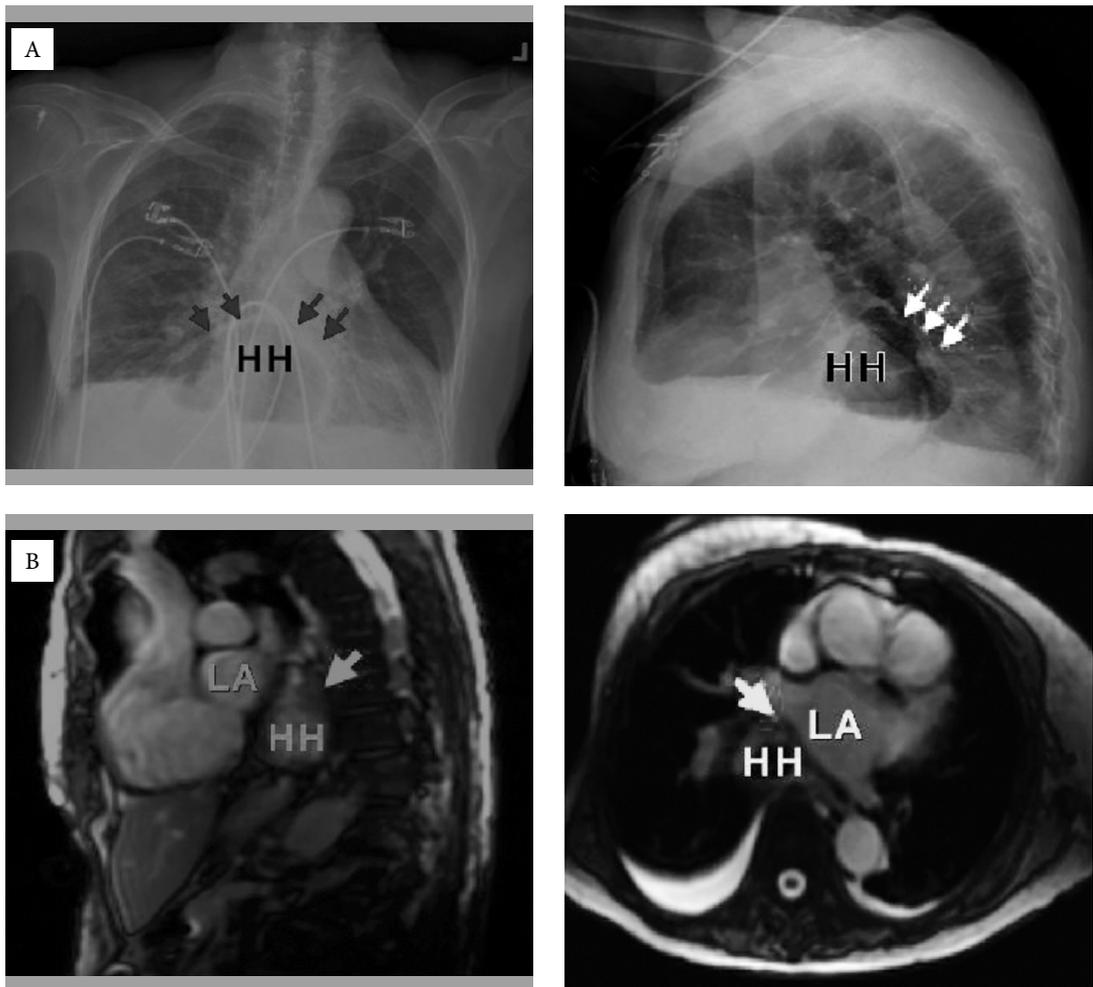
Эпизоды фибрилляции предсердий могут индуцироваться кинетической активностью различных отделов желудочно-кишечного тракта, начиная с глотания и прохождения пищи через

**Рисунок 1.**

Признаки ГПОД по результатам обзорной рентгенографии и компьютерной томографии грудной клетки. А: Рентгенография грудной клетки. НН, ГПОД, крупное грыжевое выпячивание в грудную клетку, В: близость ГПОД (НН) грыжевого мешка (красная стрелка) и левого предсердия (LA) на компьютерной томограмме [20].

**Figure 1.**

Large hiatal hernia according to the results of chest X-rays and CT-scanning. A: Chest X-rays demonstrating large hiatal hernia (HH) (red arrows). Note close proximity to the left atrium (LA). B: Cardiac magnetic resonance imaging illustrating large HH (red arrows) in close proximity to the LA.



пищевод, заканчивая вздутием живота и дефекацией [26,27,28]. Описаны случаи спонтанного восстановления синусового ритма после проведения операции фундопликации по Ниссену у больных с пароксизмальной формой ФП при отсутствии иной кардиальной патологии [29].

Сердце и пищевод имеют сходные сенсорные пути, и ощущения, возникающие в пищеводе, часто трудно отличить от ощущений сердечного происхождения. Роль автономной нервной системы для инициации и поддержания ФП при ГЭРБ изучается достаточно давно. В 1990 году Tougas и соавт. оценили изменения вариабельности сердечного ритма на электрическую и механическую стимуляцию пищевода, показав, что оба вида раздражителей усиливают управляемую дыханием

ваготонию при уменьшении симпатической активности [30]. Suoto и соавт. с использованием суточного рН+ЭКГ-мониторирования и терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) доказали вегетативное влияние химического раздражения пищевода на нейрокардиальную функцию ( $P < 0,05$ ) и резюмировали, что кислотосупрессия у пациентов с сочетанием ГЭРБ и ФП улучшает как симптомы ГЭРБ, так и симптоматику со стороны ССС ( $P < 0,01$ ) [31]. Chauhan и соавт. продемонстрировали уменьшение скорости коронарного кровотока и развитие типичного приступа стенокардии при нормальных коронарных артериях в случаях стимуляции пищевода кислотой у пациентов с ГЭРБ, предположив, что это одна из основных причин коронарного синдрома Х [32].

## Влияние медикаментозной терапии ГЭРБ на ФП

На сегодняшний день существует ряд немногочисленных исследований, свидетельствующих о том, что терапия ИПП может облегчить течение ФП, и о возможности их применения как в дополнение к стандартному антиаритмическому лечению для пациентов с сопутствующей ГЭРБ. Можно предположить, что положительное влияние ИПП при ФП опосредуется устранением триггера кардиогастрального рефлекса, вызванного кислотным рефлюксом [33,34,35,36].

В последнее время появляются данные, свидетельствующие об антиоксидантном и противовоспалительном действии ИПП [37]. Biswas и соавт., чтобы изучить фрагментацию ДНК как показатель апоптоза, выделяли ДНК из эпителиальных клеток поверхности слизистой оболочки фундальной слизи нормальных крыс и крыс, подвергнутых сдерживающему стрессу без или после предварительной обработки омега-3 (8 мг/кг). Выявлено, что чрезмерное образование оксида азота, индуцируемого слизистой оболочкой желудка в результате стресса, способствует апоптозу через усиленное образование активных форм кислорода. Исследование продемонстрировало, что ИПП обладают уникальной способностью блокировать окислительное повреждение ДНК, выделенной из эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка крысы и человека, что указывает на его мощную антиоксидантную роль в защите ДНК от повреждающего действия активных радикалов [38].

В лабораторных условиях были обнаружены желудочные изоформы  $K^+/H^+$ -АТ-фазы и рецепторы для связывания ИПП в клетках сердца млекопитающих, что подтвердило участие  $K^+/H^+$ -АТ-фазы в регуляции функции сердца [39]. Jeremic N и соавт. *in vitro* изучали влияние введения ИПП в кровотоки крыс на степень повреждения миокарда до и после индукции ишемии. Было выявлено, что введение омега-3 до индукции ишемии оказывало защитное действие на восстановительную функцию миокарда; это позволило сделать заключение, что ИПП могут иметь антиаритмический и кардиопротективный эффекты [40].

Вместе с тем есть исследования, демонстрирующие недостаточную доказанность положительного эффекта ИПП при сочетании ГЭРБ и ФП. В 2015 году в Японии была проведена работа, состоящая из трех частей. В первой участвовали 147 пациентов с различными видами аритмий, всем пациентам была назначена антиаритмическая терапия и/или антикоагулянты. Во вторую группу входили пациенты с диагностированными ФП и ГЭРБ ( $n=27$ ). В третью группу вошли пациенты с диагнозом ФП и ГЭРБ и с имплантированным кардиостимулятором. Всем пациентам инициирована терапия ИПП в течение 6 месяцев. По результатам исследования общие симптомы ГЭРБ ( $p < 0,001$ ), рефлюкс ( $p < 0,001$ ) и регургитация ( $p = 0,013$ ) были значительно снижены на фоне ИПП, также уменьшилась субъективная частота и продолжительность ( $p = 0,001$ ), тяжесть ( $p < 0,001$ ) симптомов ФП, однако анализ данных не подтвердил значительных изменений, касающихся количества ( $p = 0,138$ ) и максимальной продолжительности ( $p = 0,345$ ) пароксизмов ФП [41].

Более того, существует ряд исследований, показывающих аритмогенное влияние антисекреторной терапии. Одним из предложенных механизмов является гипомагниемия и сопутствующие электролитные нарушения (гипокальциемия) [42,43]. Точный патогенез гипомагниемии до сих пор неясен, в нескольких сообщениях рассматривается ИПП-индуцированное нарушение всасывания магния в ЖКТ. Хотя большинство пероральной магния абсорбируется пассивно через парацеллюлярные пути между энтероцитами, ИПП влияют на работу второй транспортной системы магния – трансклеточных катионных каналов, которые позволяют адаптироваться к низкому потреблению магния путем увеличения его фракционного поглощения. Считается, что хроническое использование ИПП ухудшает этот адаптивный кишечный ответ на низкое потребление магния с пищей. Феномен гипокальциемии, вторичной по отношению к гипомагниемии, развивается из-за функционального гипопаратиреоза [44], а также из-за снижения биодоступности кальция в условиях ахлоргидрии желудка [45].

## Влияние медикаментозной терапии ФП на ГЭРБ

В свою очередь известно, что большое количество лекарственных средств могут способствовать развитию ГЭРБ и ухудшать течение уже существующего поражения пищевода. Для контроля ЧСС у пациентов с ФП, при сопутствующей ИБС, а также в случаях некардиальной боли в груди, вызываемой нарушением моторики пищевода при ГЭРБ, часто назначаются нитраты и блокаторы кальциевых каналов. Эти препараты вызывают расслабление нижнего пищеводного сфинктера, способствующее нарушению пищеводного клиренса и появлению рефлюкса [46].

Согласно стандартам терапии, для профилактики эмболических осложнений назначают антикоагулянты. Прием варфарина, по данным некоторых исследований, может являться независимым фактором риска ГЭРБ [47]. Дабигатран, независимо от дозы, способен вызывать диспепсию, нарушение моторики верхних отделов пищеварительного тракта и симптомы ГЭРБ [48], у пятой части больных при ЭГДС при приеме дабигатрана выявляется эзофагит [49].

## Заключение

Таким образом, общие факторы риска, рост заболеваемости как верхних отделов органов ЖКТ, так и ФП значительно повышают вероятность развития коморбидной патологии. В связи с этим вопросы о патогенетической взаимосвязи, а также выборе патогенетической терапии приобретают большое значение, особенно принимая во внимание риски геморрагических осложнений со стороны ЖКТ.

Многими авторами ГЭРБ рассматривается как еще один независимый фактор риска ФП, а другие предлагают рассматривать ФП как внеэзофагеальное проявление ГЭРБ, конечно, при отсутствии других кардиальных причин. В любом случае вопросы сочетанной патологии верхних отделов ЖКТ и ФП требуют комплексного подхода с участием гастроэнтеролога.

## Литература | References

1. Kirchof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur. Heart J.* 2016; vol. 37 (38): 2893–2962. Available at: <https://academic.oup.com/ejcts/article/50/5/e1/2444542> (Accessed 8 November 2019).
2. Чижова О. Ю., Белоусова Л. Н., Бакулин И. Г. Управление рисками желудочно-кишечных кровотечений у коморбидных больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 583–590. Chizhova O. Y., Belousova L. N., Bakulin I. G. Upravlenie riskami zheludochno-kishechnyh krovotечений u komorbidnyh bol'nyh s serdechno-sosudistyimi zabolevanijami [Risk Controlling of Gastrointestinal Bleeding in Comorbid Patients with Cardiovascular Diseases]. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*, 2018; vol. 14 (4):583–590. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2018–14–4–583–590
3. Бакулин И. Г., Чижова О. Ю., Белоусова Л. Н., и др. Эффективность и безопасность применения новых пероральных антикоагулянтов с позиции гастроэнтеролога. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2018; Т. 10 (2):12–18. Bakulin I. G., Belousova L. N., Pakhomova I. G., Chizhova O. Yu. Jeffektivnost' i bezopasnost' primeneniya novykh peroral'nykh antikoagulyantov s pozicii gastroenterologa [Efficacy and safety of new oral anticoagulants: Position of gastroenterologist]. *Herald of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov*. 2018; vol. 10 (2):12–18. (In Russ.) doi: 10.17816/mechnikov201810212–18
4. Колбин А. С., Мосикян А. А., Татарский Б. А. Социально-экономическое бремя фибрилляции предсердий в России: динамика за 7 лет (2010–2017 годы). Вестник аритмологии. 2018; № 92:42–48. Kolbin A. S., Mosikyan A. A., Tatarsky B. A. Social'no-ekonomicheskoe bremja fibrilljaciei predserdij v Rossii: dinamika za 7 let (2010–2017 gody) [Socioeconomic burden of atrial fibrillations in russia: seven-year trends (2010–2017)]. *Journal of arrhythmology*. 2018; 92: pp.42–48. (In Russ.)
5. Хидирова Л. Д., Яхонтов Д. А., Зенин С. А. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; Т. 8 (2): 21–29. L. D. Khidirova, D. A. Yakhontov, S. A. Zenin. Osobennosti techenija fibrilljaciei predserdij u pacientov s komorbidnost'ju v zavisimosti ot provodimoj terapii. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij*. 2019 [Atrial fibrillation in comorbid patients depending on the treatment regiment]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019, vol. 8, no. 2 pp 21–29. doi: 10.17802/2306–1278–2019–8–2–21–29 (In Russ.)
6. Ивашкин В. Т. и др. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Терапевтический архив. 2018; Т. 90 (8): 4–12. Ivashkin V. T., Maev, I. V. et al. Modern achievements in the diagnosis and treatment of the refractory gastroesophageal reflux disease [Sovremennye dostizhenija v diagnostike i lechenii refrakternoj formy gastrojezofageal'noj refljuksnoj bolezni]. *Terapevticheskij arhiv*. 2018. – vol. 90. – no. 8. – pp.4–12. (In Russ.)
7. Eusebi L. H. et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*. 2018; vol. 67 (3):430–440.

8. Гуров А.Н., Катунцева Н.А., Белоусова Е.А. Анализ заболеваемости, частоты госпитализаций и уровня летальности при патологии органов пищеварения в Московской области// Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 1. – Вып. 40 – С. 129.  
Gurov A. N., Katuntseva N. A., Belousova E. A. Osnovnye pokazateli sostojanija zdorov'ja naselenija Moskovskoj oblasti v 2012–2014 gg [Analiz zabolevaemosti, chastoty gospi talizacij i urovnja letal'nosti pri patologii organov pishhevarenija v Moskovskoj oblasti]. Al'manah klinicheskoi mediciny. 2015. – vol. 1. – no. 40. – 129 P. (In Russ.)
9. Taylor D. J. et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. *Sleep*. 2007; vol. 30 (2):213–218.
10. Jung H., Choung R. S., Talley N. J. Gastroesophageal reflux disease and sleep disorders: evidence for a causal link and therapeutic implications. *Journal of neurogastroenterology and motility*. 2010; vol. 16 (1): 22.
11. Linz D. et al. Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: *Therapeutic implications*. *Sleep medicine reviews*. 2016; vol. 26:87–94.
12. Чижова О. Ю. Клинические аспекты obstructивных нарушений дыхания во сне и ассоциированных с ними состояний: Дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2006. – 252 с.  
Chizhova O. Yu. Clinical aspects of obstructive sleep apnea and comorbidities [dissertation] Saint Petersburg; 2006. 252 p. (In Russ.)
13. Способ определения степени риска развития комплекса респираторных, сердечнососудистых и метаболических расстройств у лиц с obstructивными нарушениями дыхания во сне// Патент России № 2308886–2007– Бюл.30 / Чижова О. Ю., Болдуева С. А., и др.  
Chizhova O. Ju., Boldueva S. A et al. Sposob opredelenija stepeni riska razvitija kompleksa respiratornyh, serdechnosudistyh i metabolicheskikh rasstrojstv u lic s obstructivnymi narushenijami dyhanija vo sne [Method for determining the risk of complex respiratory, cardiovascular and metabolic disorders in persons with obstructive sleep breathing disorders]. Patent RF, no 2308886, 2007. (In Russ)
14. Huang C. C. et al. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *PLoS One*. 2012; vol. 7 (10): e47575.
15. Hwang J. J. et al. Is atrial fibrillation a risk factor for gastroesophageal reflux disease occurrence? *Medicine*. 2015; vol. 94 (43): e1921.
16. Coutinho E. L. Fernando A. M. Herbella et al. Objective Evaluation of Gastroesophageal Reflux Disease in Patients with Paroxysmal Atrial Fibrillation *World journal of surgery*. 2018; vol. 42(5): 1458–1462.
17. Maruyama T, Fukata M., Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: Natural and therapeutic linkage of the two common diseases. *Journal of arrhythmia*. 2019, vol. 35, no. 1, pp.43–51.
18. Daoud EG, Hummel JD, Houmsse M, et al. Daoud E. G. et al. Comparison of computed tomography imaging with intraprocedural contrast esophagram: implications for catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2008; vol. 5(7):975–980.
19. Khouzam R. N. et al. Echocardiographic aspects of hiatal hernia: A review. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2007; vol. 35 (4):196–203
20. Roy R. R. et al. Hiatal hernia is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in young patients. *Journal of atrial fibrillation*. 2013; vol. 6 (2): 894.
21. Go A. S. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *Jama*. 2001; vol. 285 (18): 2370–2375.
22. Gutierrez A., Van Wagoner D. R. Oxidant and inflammatory mechanisms and targeted therapy in AF: An update. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2015; vol. 66 (6): 523.
23. Schotten U. et al. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiological reviews*. 2011; vol. 91 (1): 265–325.
24. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circulation journal*. 2015: CJ-15.
25. Sonoda Y., Teshima Y, Abe I et al. Macrophage infiltration into the endothelium of atrial tissue in atrial fibrillation. *Circulation Journal*. 2017, 44 P.
26. Tada H, Kaseno K, Kubota S, et al. Swallowing-induced atrial tachyarrhythmias: prevalence, characteristics, and the results of the radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin. Electrophysiol*. 2007; 30:1224–1232
27. Tandeter H., Kobal S., Katz A. Swallowing-induced atrial tachyarrhythmia triggered by salbutamol: case report and review of the literature. *Clinical cardiology*. 2010; vol. 33 (6):116–120.
28. Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Tsutsui H. Swallowing-induced multifocal atrial tachycardia originating from right pulmonary veins. *Journal of electrocardiology*. 2011; 1;44(3):395-e1.
29. Gillinov A. M., Rice T. W. Prandial atrial fibrillation: off-pump pulmonary vein isolation with hiatal hernia repair. *The Annals of thoracic surgery*. 2004; vol.78 (5):1836–1838
30. Tougas G, Kamath M, Watteel G, Fitzpatrick D, Fallen EL, Hunt RH, Upton AR. Modulation of neurocardiac function by oesophageal stimulation in humans. *Clinical Science*. 1997;1;92(2):167–74.
31. Cuomo R. et al. Oesophageal acid exposure and altered neurocardiac function in patients with GERD and idiopathic cardiac dysrhythmias. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006; vol. 24 (2):361–370
32. Chauhan A., Petch M. C., Schofield P. M. Effect of oesophageal acid instillation on coronary blood flow. *The Lancet*. 1993; vol. 341(8856):1309–1310.
33. Lin K. et al. Proton pump inhibitors as also inhibitors of atrial fibrillation. *European journal of pharmacology*. 2013; vol. 718 (1–3):435–440.
34. Nakamura H. et al. Case of paroxysmal atrial fibrillation improved after the administration of proton pump inhibitor for associated reflux esophagitis. *Fukuoka igaku zasshi. Hukuoka acta medica*. 2007; vol. 98 (6):270–276.
35. Liu T. et al. Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation. *The American journal of cardiology*. 2008; vol. 101 (12):1749–1752.
36. Weigl M. et al. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study. *Southern medical journal*. 2003; vol. 96 (11):1128–1133.
37. Alshekhani M. PPI: Non-Classical Uses. *Gastroenterol Hepatol*. 2017, vol. 6 no. 4. Available at: <https://medcraveonline.com/GHOA/GHOA-06-00205.pdf> (Accessed 8 November 2019).
38. Biswas K. et al. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through

- scavenging of hydroxyl radical. *Journal of Biological Chemistry*. 2003; vol. 278, (13): 278.
39. Beisvag V, Falck G, Loennechen JP, et al. Identification and regulation of the gastric H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase in the rat heart. *Acta physiologica scandinavica*. 2003; vol. 179 (3):251–262
40. Jeremic N. et al. Effects of ischemia and omeprazole preconditioning on functional recovery of isolated rat heart. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2015; vol. 30 (2):266–275.
41. Odashiro K. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disorder in arrhythmic patients and adjunctive effects of proton pump inhibitors on comorbid atrial fibrillation. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol*. 2015; vol. 4:644–650.
42. Sivakumar J. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia and hypocalcaemia: case review. *International journal of physiology, pathophysiology and pharmacology*. 2016; vol. 8 (4):169.
43. William J. H., Danziger J. Magnesium Deficiency and Proton-Pump Inhibitor Use: A Clinical Review. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; vol. 56 (6):660–668
44. Diniotis B. et al. Hypocalcemia in malignancy-unexpected but common. *Cureus*. 2015; vol. 7.(12) doi:10.7759/cureus.442
45. Toh J. W. T., Ong E., Wilson R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors. *Gastroenterology report*. 2014; vol. 3 (3):243–253.
46. Mungan Z., Pinarbaşı-Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease. *Turk J. Gastroenterol*. 2017; vol. 28 (1):38–43.
47. Nakaji G, Kogawa Y, Nakamura H, Fujihara M, Fukata M, Yasuda S, Odashiro K, Maruyama T, Akashi K. Influence of common cardiac drugs on gastroesophageal reflux disease: multicenter questionnaire survey. *Journal of Arrhythmia*. 2011; 27(Supplement): PJ1\_032-.
48. Bytzer P, Connolly SJ, Yang S, Ezekowitz M, Formella S, Reilly PA, Aisenberg J. Analysis of upper gastrointestinal adverse events among patients given dabigatran in the RE-LY trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 11(3):246–52.
49. Toya Y, Nakamura S, Tomita K, Matsuda N, Abe K, Abiko Y, Orikasa S, Akasaka R, Chiba T, Uesugi N, Sugai T. Dabigatran-induced esophagitis: The prevalence and endoscopic characteristics. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016; 31(3):610–4.