

Эпидемиология и коморбидность артериальной гипертензии и желчнокаменной болезни

Григорьева И. Н.^{1,2}, Рагино Ю. И.¹, Романова Т. И.¹

В обзоре приведены современные данные по распространенности артериальной гипертензии (АГ) и желчнокаменной болезни (ЖКБ). Показана неоднородность сведений о зависимости между сердечно-сосудистыми заболеваниями, АГ и ЖКБ. По нашим данным, в Новосибирске в популяционной выборке женщин 25-64 лет с ЖКБ и без ЖКБ (n=870) распространенность АГ (по критериям АД $\geq 160/95$, проект ВОЗ МОНИКА, 1994-1995гг) составляла 41,6% и 31,3%, $p < 0,05$. В этой женской популяции в целом (n=1663) распространенность АГ составляла 30,8%. Но с критериями АД $\geq 140/90$ соответствующие цифры распространенности АГ были схожими: 55,4%, 47,1% и 49,0%. Представлены доказательства связи между ЖКБ и толщиной "интимы-медиа" сонных артерий как маркера атеросклероза, освещены основные механизмы, ответственные за развитие АГ при ЖКБ. Сопоставлены гастроэнтерологическая симптоматика, показатели АД, липидов крови, качества жизни, которые были хуже у коморбидных больных ЖКБ и АГ, чем при ЖКБ или АГ. Показана целесообразность активного подхода к выявлению ЖКБ и АГ в аспекте их вклада в сердечно-сосудистый прогноз.

Российский кардиологический журнал. 2019;24(6):143–148
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-143-148>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, желчнокаменная болезнь, сердечно-сосудистые заболевания, распространенность, коморбидность.

Конфликт интересов: не заявлен.

Финансирование. "Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению" ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия.

Григорьева И. Н.* — д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, рук. группы биохимических исследований в гастроэнтерологии; профессор кафедры терапии Центра постдипломного медицинского образования медицинского факультета, ORCID: 0000-0003-0069-7744, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель, зав. лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-4936-8362, Романова Т. И. — к.м.н., ученый секретарь, с.н.с. лаборатории гастроэнтерологии, ORCID: 0000-0001-8514-2304.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
 igrigorieva@ngs.ru

АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, МС — метаболический синдром, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИМ — толщина "интимы-медиа" сонных артерий, ФР — факторы риска, ХЭ — холецистэктомия, ОР — отношение шансов, odds ratio, HR — отношение рисков, hazard ratio.

Рукопись получена 07.05.2019
 Рецензия получена 20.05.2019
 Принята к публикации 03.06.2019



Epidemiology and comorbidity of arterial hypertension and gallstone disease

Grigorieva I. N.^{1,2}, Ragino Yu. I.¹, Romanova T. I.¹

The review presents current data on the Arterial Hypertension (AH) and Gallstone Disease (GSD) prevalence. The heterogeneity of the relationship between cardiovascular diseases, AH and GSD was shown. According to our data, in Novosibirsk, in the population sample of women 25-64 years with/without GSD (n=870) prevalence of AH (criteria blood pressure (BP) $\geq 160/95$, WHO MONICA project, 1994-1995) was 41,6% and 31,3%, $p < 0,05$. In this female population as a whole (n=1663) prevalence of AH was 30,8%. But with the criteria of BP $\geq 140/90$, the corresponding indicators of prevalence of AH were similar: 55,4%, 47,1% and 49,0%. The evidence of the association between the GSD and the carotid arteries intima-media thickness, as atherosclerosis marker, is presented, and the main mechanisms of development of AH in GSD are highlighted. Gastroenterological symptoms, BP, blood lipids, quality of life were compared, which were worse in comorbid patients with GSD and AH than in GSD or AH. The expediency of an active approach to the detection of GSD and AH in terms of their contribution to cardiovascular prognosis is shown.

Russian Journal of Cardiology. 2019;24(6):143–148
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-143-148>

Key words: arterial hypertension, gallstone Disease, cardiovascular diseases, prevalence, comorbidity.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Funding. "Epidemiological monitoring of the state of public health and the study of molecular genetic and biological mechanisms for the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnostics, prevention and treatment" state task № 0324-2018-0001, Reg. № АААА-А17-117112850280-2.

¹Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk;
²Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia.

Grigorieva I. N. ORCID: 0000-0003-0069-7744, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Romanova T. I. ORCID: 0000-0001-8514-2304.

Received: 07.05.2019 **Revision Received:** 20.05.2019 **Accepted:** 03.06.2019

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и, в частности, артериальная гипертензия (АГ), остаются наиболее распространенной причиной смертности во всем мире [1-8]. Доказано, что повышенное артериальное давление (АД) является независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых катастроф [1]. ССЗ можно предотвратить путем модификации ФР у людей, подверженных сердечно-сосудистому риску. Одним из таких ФР ССЗ многие авторы признают желчнокаменную болезнь (ЖКБ) [2-12]. Было опубликовано несколько обсервационных исследований, сообщающих о наличии связи между ЖКБ и ССЗ [2, 4-10], или об отсутствии таковой [13-15]. В 1885г С. П. Боткиным впервые описан “холести-сто-кардиальный синдром”, заключающийся в развитии приступа стенокардии в момент появления желчной колики [16]. На фоне ССЗ у больных с ЖКБ, с одной стороны, растет вероятность обострения хронического холецистита, частоты холецистэктомий (ХЭ) и их осложнений [11, 12, 17], с другой стороны, увеличивается риск инфарктов миокарда, инсультов, сердечно-сосудистой смертности [18]. Наличие ССЗ признано независимым ФР развития острого холецистита (отношение шансов, odds ratio (OR) = 1,826, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,325-2,517) в мультивариантном анализе [17]. И, наоборот, у лиц, перенесших ХЭ, существенно повышен риск ССЗ (OR=2,8, 95% ДИ 1,8-4,8, $p=0,001$) [12]. В крупных проспективных исследованиях в США (2018) было подтверждено, что для больных ЖКБ в анамнезе по сравнению с лицами без ЖКБ отношение рисков (hazard ratio — HR) общей смертности составляло 1,16 (95% ДИ 1,13-1,20), смертности от ССЗ — HR=1,11 (95% ДИ 1,05-1,17), независимо от традиционных ФР [6].

В мета-анализе Upala S, et al. (2017) продемонстрировано ($n=980448$), что объединенное отношение рисков (pooled HR) ССЗ у больных ЖКБ составило 1,28 (95% ДИ 1,23-1,33) [5]. В когортном популяционном исследовании в Копенгагене (2017) доказана ($n=5928$) ассоциация ЖКБ со всеми ССЗ (HR=1,36, 95% ДИ 1,17-1,59) [7]. В популяционном исследовании в Тайване (2013) установлено ($n=27924$), что у больных ЖКБ существенно повышено отношение рисков ССЗ (HR=1,32, 95% ДИ 1,22-1,43) по сравнению с лицами без ЖКБ [8]. В мета-анализе 8 когортных исследований для оценки связи между ЖКБ и ССЗ, опубликованных с 1980 по 2017гг и включающих около миллиона участников, объединенный относительный риск (pooled RR) для фатальных и нефатальных событий ССЗ (random-effects model), ассоциированный с ЖКБ, составляет 1,23 (95% ДИ 1,17-1,30) [9]. Два свежих метаанализа приводят сходные характеристики ассоциации ЖКБ и ССЗ. В систематическом обзоре и метаанализе Zhao SF, et al. (2019) доказано ($n=1272177$), что наличие ЖКБ ассоциировано с повышением отношения рисков как заболеваемости ССЗ

(HR=1,24, 95% ДИ 1,17-1,31), так и распространенности ССЗ (OR=1,23, 95% ДИ 1,21-1,25) [10]. Систематический обзор с метаанализом Fairfield CJ, et al. (2019) демонстрирует значительную связь между ЖКБ и ССЗ ($n=1269137$), с увеличением отношения рисков ССЗ на 23% между лицами с и без ЖКБ после стандартизации на вмешивающиеся переменные (конфаундеры): стандартизованное HR=1,23 (95% ДИ 1,16-1,30) [4]. В иранском кросс-секционном исследовании (2018), напротив, не обнаружено связи между ЖКБ и ССЗ [13]. По мнению авторов это может быть связано с улучшением образа жизни пациентов с ЖКБ и снижением уровней ФР ССЗ в этой группе, а также небольшим объемом выборки ($n=105$), и потому недостоверными различиями.

Результаты исследования возможной зависимости между АГ и ЖКБ противоречивы: в одних исследованиях сообщается о повышении риска АГ у больных ЖКБ [11, 19-23], в других — нет [15, 24-25]. Учитывая высокую распространенность АГ и ЖКБ во всем мире, представляется целесообразным проанализировать исследования, посвященные ЖКБ как возможному предиктору АГ.

По данным систематического анализа популяционных исследований из 90 стран (2016) АГ (критерии АГ — АД $\geq 140/90$ мм рт.ст., ранее выявленная АГ и/или прием антигипертензивных препаратов) выявлена у 31,1% (95% ДИ, 30,0-32,2) взрослых людей в мире или у 1,4 млрд человек: у 28,5% (95% ДИ 27,3-29,7) лиц в странах с высоким уровнем дохода и у 31,5% (95% ДИ 30,2-32,9) лиц в странах с низким и средним уровнем дохода (p -значение для разности = 0,001) [2]. Распространенность АГ в эпидемиологическом исследовании PURE (2013), проведенном в 17 странах мира, включая Европу, составила 40,8% (95% ДИ, 40,5-41,0) [3]. В Южной Америке в кросс-секционном национальном исследовании в Бразилии (2018) распространенность АГ составила 32,3% (95% ДИ 31,7-33,0) [26]. Распространенность АГ в Африке в Танзании (2017) составляла 28,0% [27]. Распространенность АГ была самой низкой в сельской Индии (3,4% у мужчин и 6,8% у женщин) [28].

АГ и ЖКБ имеют много общих ФР (возраст, ожирение, женский пол, гипоальфахолестеринемия, гипертриглицеридемия, сахарный диабет (СД), метаболический синдром — МС, низкая физическая активность, нездоровое питание и т.д.) [9, 11, 19-21, 29-33] и достаточно трудно отделить эти общие ФР от потенциально причинно-следственного патогенеза.

ЖКБ является одной из наиболее важных проблем общественного здравоохранения в развитых странах: по распространенности ЖКБ занимает третье место после ССЗ и СД [34]. ЖКБ считается самой частой патологией среди гастроэнтерологических заболеваний [35]. По данным 24 Всемирного конгресса гастроэнтерологов (2014) ЖКБ встречается >10% населения

Земли [35]. Меньшая частота ЖКБ отмечена у жителей Японии (3,6%), Азии (5%) и Африки (4,2%) [33]. В США ежегодно диагностируется 20-25 млн больных ЖКБ, а медицинские расходы на профилактику и лечение ЖКБ составляют 62 млрд долларов в год [36]. В США ежегодно проводится ~750 тыс. ХЭ, затраты только на хирургические вмешательства на желчном пузыре в США оцениваются в 6,5 млрд долларов [35].

В СССР с 1956 по 1985гг выявлено увеличение заболеваемости ЖКБ в среднем на 5% каждые 5 лет, а в Москве (1991-1993гг), выявлен рост заболеваемости в 1,32 раза, т.е. с 109388 случаев в 1991г до 144614 в 1993г [37]. По данным Департамента здравоохранения Москвы, заболеваемость ЖКБ составляет 222 человека на 100 тыс. населения, а распространенность — 2985 человек на 100 тыс. населения [38].

В рамках проекта ВОЗ МОНИКА (“Мониторинг заболеваемости и смертности от ССЗ и ФР, их определяющих” — “Monitoring of trends and Determinants of Cardiovascular Disease”; принципиальный исследователь в Новосибирске — акад. РАН Ю.П. Никитин, координатор скрининга — проф. С.К. Малютин) в 1994-1995гг в Новосибирске было проведено популяционное скринирующее исследование населения; по данным ультразвукового исследования желчевыводящих путей ЖКБ диагностировали в женской и мужской популяции в возрасте 35-54 лет ($n=399$) в 8,3% и 4,7% случаев, соответственно, и среди женщин в возрасте 25-64 лет ($n=870$) — в 10,5% случаев [37].

По нашим данным, в этой популяционной выборке женщин в возрасте 25-64 лет с ЖКБ достоверно чаще выявляли АГ (по критериям систолического АД (САД) ≥ 160 мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД) ≥ 95 мм рт.ст., принятым для популяционных исследований (протокол “MONICA”, World Health Organization) (41,6%) по сравнению с женщинами без ЖКБ (31,3%) [39]. В указанной женской популяционной выборке 25-64 лет в целом ($n=1663$) распространенность АГ составляла 30,8% [40]. При этом показано, что наличие АГ у больных с ЖКБ не сопровождалось изменением липидного профиля [34]. Нами не была выявлена ассоциация АГ и ЖКБ с полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента [41]. Связь АГ с частотой ЖКБ у женщин 20-65 лет была подтверждена в клиническом исследовании у работников железнодорожного транспорта г. Новосибирска ($r=+0,38$, $p<0,01$) [42].

При более позднем анализе данных программы ВОЗ МОНИКА по другим критериям АГ (АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или приеме гипотензивных в течение двух предшествующих недель) распространенность АГ у женщин в возрасте 25-64 лет составляла 49,0% [43], у женщин с ЖКБ — 55,4%, без ЖКБ — 47,1%, $p>0,05$. В Красноярском крае в рамках Российского мультицентрового эпидемиологиче-

ского исследования ESSE-RF (Epidemiological Survey of cardiovascular diseases in different regions of the Russian Federation, 2017) распространенность АГ составила 49,4% [44].

В Центральном Китае распространенность АГ в 2000-2011гг по данным China Health and Nutrition Survey составляла 36,9% [31]. В Южном Китае (2013) распространенность АГ составляла 29,0% [32]. В популяционном наблюдении в Северо-Западном Китае (2014) было показано ($n=9455$), что частота АГ среди 1240 больных ЖКБ составляла 33,5%, а в контрольной группе — 24,2% ($p=0,00$) [21]. В кросс-секционном исследовании, проведенном в Восточном Китае (2012), среди 918 лиц с ЖКБ частота АГ составляла 43,7%, а среди 6652 лиц без ЖКБ — 31,2%, $p<0,0001$ [19]. Распространенность АГ среди 384 больных ЖКБ, проживающих в Западном Китае, была равна 29,9%, у 3189 лиц без ЖКБ — 16,5%, $p<0,05$ [33]. В пекинском исследовании Xu Q, et al. (2012) показана прямая связь между ЖКБ и АГ в анамнезе ($OR=1,37$) [22]. В популяционном исследовании в Иране (2014), выявлена связь между САД, ДАД и ЖКБ в унивариантном анализе, связь ДАД и ЖКБ была значимой и при множественном логистическом регрессионном анализе [20]. При исследовании ФР ЖКБ в Тайване показано отсутствие связи между ЖКБ и АГ в исследованиях, выполненных в XX и в XIX веке. Так, при изучении тайваньской популяции в 1999г показано отсутствие ассоциации ЖКБ и повышенного АД [15]. В 2019г Chen CH, et al. в общенациональном тайваньском популяционном исследовании сообщили, что частота АГ у 9362 лиц без ЖКБ больше (44,5%), чем у 9362 лиц с ЖКБ (41,7%, $p<0,001$) [24]. При этом авторы указывают, что АГ, гиперлипидемия и СД были наиболее частыми сопутствующими заболеваниями — в порядке убывания частоты — у мужчин с ЖКБ [24]. В кросс-секционном исследовании Muhammad N, et al. (2012) среди 410 пакистанских пациентов с ЖКБ в 31,7% случаев была выявлена АГ [45]. В исследовании “случай-контроль”, проведенном в Индии (2011), была показана прямая ассоциация между АГ и ЖКБ ($OR=2,2$, 95% ДИ 1,1-4,2) [23]. В кросс-секционном исследовании, проведенном в Иране (2015), ЖКБ не была ассоциирована не только с АГ, но и с такими общепризнанными ФР ЖКБ, как возраст, женский пол, а также гиперлипидемия [14]. Возможно, это обусловлено как небольшой выборкой (37 больных ЖКБ и 158 лиц без ЖКБ), но и таким ограничением, как учет только анамnestического упоминания пациентов об исследуемых заболеваниях (СД, АГ, гиперлипидемия и др.) вместо подтверждения диагноза на основе лабораторных данных.

Некоторые авторы рассматривают ЖКБ как проявление МС [11, 19, 46-48]. В нашем исследовании у женщин с ЖКБ 3 компонента МС встречались в 19,4% [46]. В исследовании Cojocaru C, et al. (2010) при наличии АГ наряду с другими компонентами МС

риск ЖКБ повышался в 3 раза независимо от дислипидемии ($p < 0,001$) [47].

В кросс-секционном исследовании было показано, что присутствие камней в желчном пузыре связано с атеросклерозом [49]. Толщина слоя “интимедиа” сонных артерий (ТИМ), которая является независимым маркером атеросклероза, была выше у лиц с ЖКБ в национальном популяционном исследовании в Южной Корее [50]. Прямая связь между наличием ЖКБ и ТИМ была продемонстрирована также у мужчин в Южной Корее в многомерном анализе с учетом возраста, индекса массы тела и уровня глюкозы крови натощак (стандартизованный коэффициент корреляции Пирсона $r = 0,109$, $p = 0,04$), т.е. наличие ЖКБ было независимым ФР [51]. В работе Méndez-Sánchez N, et al. (2008) было показано увеличение ТИМ у пациентов с ЖКБ на 18% ($p < 0,05$), а увеличение ТИМ на 0,1 мм сопровождалось увеличением распространенности ЖКБ в 1,25 раза (95% ДИ, 1,02-1,53; $p = 0,027$) [18]. Повышение ТИМ у больных ЖКБ, по мнению авторов, означает повышенный риск инсультов и инфарктов миокарда. По результатам общенационального популяционного исследования в Тайване (2014) среди больных ЖКБ был доказан более высокий риск развития ишемического инсульта ($HR = 1,28$, 95% ДИ 1,25-1,31, $p < 0,0001$), и геморрагического инсульта ($HR = 1,33$, 95% ДИ 1,25-1,41, $p < 0,0001$) [50]. Повышение АД также связано со снижением эластичности крупных артерий. В исследовании тайваньской популяции распространенность повышенной артериальной жесткости составила 47,2 и 31,9% у лиц с ЖКБ и без ЖКБ ($p < 0,001$) [52], в китайском исследовании также было подтверждено повышение артериальной жесткости у больных ЖКБ [48]. Отмечена связь между выявлением ЖКБ и развитием атеросклероза брюшной аорты и сонных артерий [53], а также с наличием абдоминально-тазовой атероматозной бляшки [54]. Возникающая при атеросклерозе дисфункция эндотелия, как известно, является одним из патогенетических механизмов возникновения АГ. В эксперименте было показано, что импульсация от механорецепторов желчного пузыря при его кратковременном растяжении через афферентные пути блуждающего нерва приводит к активизации эфферентных симпатических механизмов, которые далее стимулируют бета-1-адренорецепторы, чем способствуют повышению частоты сердечных сокращений, а при стимуляции альфа-1 и альфа-2 адренорецепторов происходит вазоконстрикция, в т.ч. коронарных артерий, и повышение АД [55]. В осуществлении этого рефлекса помимо вегетативной нервной системы, также установлена роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [56]. Связь между АГ и ЖКБ у человека в развитие нейрогуморальной теории также может основываться на повышении симпатического тонуса

с нарушением моторики желудочно-кишечного тракта, что является ФР развития ЖКБ, наблюдаемым у больных АГ [48].

По нашим данным, полученным в клиническом исследовании, включавшем 152 пациентки в возрасте 30-60 лет (с ЖКБ и АГ, с ЖКБ без АГ и с АГ без ЖКБ, критерии АГ — АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. и/или прием гипотензивных препаратов), сопоставимых по возрасту, ИМТ, частоте сопутствующих ССЗ и СД ($p > 0,05$), гастроэнтерологическая симптоматика, уровень АД и липидов сыворотки крови, а также показатели качества жизни (по опроснику MOS SF-36 по шкалам РФФ, РЭФ, ФФ и ОЗ) были хуже у коморбидных больных ЖКБ и АГ, по сравнению с больными с ЖКБ или с АГ [57]. Среди больных с сопутствующими гастроэнтерологическими заболеваниями в популяционном исследовании, проведенном в Корее (2017), было выявлено, что у больных язвенным колитом была выше распространенность ЖКБ, чем у лиц без язвенного колита ($OR = 2,178$; $p = 0,007$), а также выявлена значимая ассоциация между АГ и ЖКБ ($OR = 2,799$, 95% ДИ 1,035-7,569, $p = 0,047$) [58].

Начиная с широко известного эпидемиологического исследования “Framingham Heart Study” (1948) в течение многих десятилетий продолжается изучение ФР ССЗ, в частности, ЖКБ, как прикладных фрагментов [59, 60]. Однако несмотря на социально-медицинскую значимость АГ и ЖКБ до сих пор нет популяционных исследований, учитывающих в комплексе не только основные ФР этих заболеваний, но и дополнительные аспекты (прием медикаментов; сопутствующие заболевания и др.), связанных с повышением риска не только АГ, но и заболеваний гастроэнтерологического профиля. Поэтому пока нет единого мнения, является ли наличие ЖКБ эпифеноменом или независимым ФР АГ. Таким образом, раннее выявление групп риска по ЖКБ и выполнение ХЭ может предотвратить осложнения АГ и позволит провести эти мероприятия в то время, когда они наиболее эффективны. Приведенные данные свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований механизмов связи между АГ и ЖКБ и подчеркивают важность признания ЖКБ в качестве ФР ССЗ.

Финансирование. “Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению” ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36 (12):2284-309. doi:10.1097/HJH.0000000000001961.
- Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134 (6):441-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310 (9):959-68. doi:10.1001/jama.2013.184182.
- Fairfield CJ, Wigmore SJ, Harrison EM. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease *Sci Rep*. 2019;9:5830. doi:10.1038/s41598-019-42327-2.
- Upala S, Sanguankeo A, Jaruvongvanich V. Gallstone Disease and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Scand J Surg*. 2017;106 (1):21-7. doi:10.1177/1457496916650998.
- Zheng Y, Xu M, Heianza Y, et al. Gallstone disease and increased risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33 (11):1925-31. doi:10.1111/jgh.14264.
- Shabanzadeh DM, Skaaby T, Sørensen LT, et al. Screen-detected gallstone disease and cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol*. 2017;32 (6):501-10. doi:10.1007/s10654-017-0263-x.
- Olaiya MT, Chiou HY, Jeng JS, et al. Significantly increased risk of cardiovascular disease among patients with gallstone disease: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2013;8 (10): e76448. doi:10.1371/journal.pone.0076448.
- Fan LL, Chen BH, Dai ZJ. The relation between gallstone disease and cardiovascular disease. *Sci. Reports*. 2017;7:15104. doi:10.1038/s41598-017-15430-5.
- Zhao SF, Wang AM, Yu XJ, et al. Association between gallstone and cardio-cerebrovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2019;17 (4):3092-100. doi:10.3892/etm.2019.7291.
- Mendez-Sanchez N, Bahena-Aponte J, Chavez-Tapia N, et al. Strong association between gallstones and cardiovascular disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100 (4):827-30. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41214.x.
- Chavez-Tapia NC, Kinney-Novelo IM, Sifuentes-Renteria SE, et al. Association between cholecystectomy for gallstone disease and risk factors for cardiovascular disease. *Ann Hepatol*. 2012;11 (1):85-9.
- Seddighi S, Ghidari ME, Sadeghi A, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with biliary stones: a descriptive cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018;11 (Suppl 1): S14-S19.
- Froutan Y, Alizadeh A, Mansour-Ghanaei F, et al. Gallstone disease founded by ultrasonography in functional dyspepsia: prevalence and associated factors. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8 (7):11283-8.
- Chen CY, Lu CL, Lee PC, et al. The risk factors for gallstone disease among senior citizens: an Oriental study. *Hepatogastroenterology*. 1999;46 (27):1607-12.
- Alekseev SA, Bordakov VN. Surgical diseases: textbook in 2 parts. Part 2. — Minsk: the highest school, 2017. p. 33. (In Russ.) Алексеев С.А., Бордаков В.Н. Хирургические болезни: учебное пособие в 2 частях. Ч. 2. Минск: Высшая школа, 2017. с. 33. ISBN 978-985-06-2805-3.
- Cho JY, Han HS, Yoon YS, et al. Risk factors for acute cholecystitis and a complicated clinical course in patients with symptomatic cholelithiasis. *Arch Surg*. 2010;145 (4):329-33. doi:10.1001/archsurg.2010.35.
- Méndez-Sánchez N, Zamora-Valdes D, Flores-Rangel JA, et al. Gallstones are associated with carotid atherosclerosis. *Liver Int*. 2008;28:402-6. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01632.x.
- Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18 (31):4215-20. doi:10.3748/wjg.v18.i31.4215.
- Zamani F, Sohrabi M, Alipour A, et al. Prevalence and risk factors of cholelithiasis in Amol city, northern Iran: a population based study. *Arch Iran Med*. 2014;17 (11):750-4. doi:10.14171/AIM.006.
- Zhu L, Ali A, Zhang C, et al. Prevalence of and risk factors for gallstones in Uighur and Han Chinese. *World J Gastroenterol*. 2014;20 (40):14942-9. doi:10.3748/wjg.v20.i40.14942.
- Xu Q, Tao LY, Wu Q, et al. Prevalences of and risk factors for biliary stones and gallbladder polyps in a large Chinese population. *HPB (Oxford)*. 2012;14 (6):373-81. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00457.x.
- Sachdeva S, Khan Z, Ansari MA, et al. Lifestyle and gallstone disease: scope for primary prevention. *Indian J Community Med*. 2011;36:263-7. doi:10.4103/0970-0218.91327.
- Chen CH, Lin CL, Kao CH. Erectile Dysfunction in Men With Gallbladder Stone Disease: A Nationwide Population-Based Study. *Am J Mens Health*. 2019;13 (2):1557988319839589. doi:10.1177/1557988319839589.
- Niemi M, Kervinen K, Rantala A, et al. The role of apolipoprotein E and glucose intolerance in gallstone disease in middle aged subjects. *Gut*. 1999;44 (4):557-62.
- Malta DC, Gonçalves RPF, Machado IE, et al. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2018;21 (suppl 1): e180021. doi:10.1590/1980-549720180021.supl1.
- Galson SW, Staton CA, Karia F, et al. Epidemiology of hypertension in Northern Tanzania: a community-based mixed-methods study. *BMJ Open*. 2017;7 (11): e018829. doi:10.1136/bmjopen-2017-018829.
- Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22 (1):11-9.
- Grigorieva IN, Romanova TI. The Main risk factors and quality of life in patients with cholelithiasis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2011;4:21-5. (In Russ.) Григорьева И.Н., Романова Т.И. Основные факторы риска и качество жизни у больных желчнокаменной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;4:21-5.
- Kim HS, Cho SK, Kim CS, et al. Big data and analysis of risk factors for gallbladder disease in the young generation of Korea. *PLoS One*. 2019;14 (2): e0211480. doi:10.1371/journal.pone.0211480.
- Chen C, Yuan Z. Prevalence and risk factors for prehypertension and hypertension among adults in Central China from 2000-2011. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40 (8):734-43.
- Hu L, Huang X, You C, et al. Prevalence and Risk Factors of Prehypertension and Hypertension in Southern China. *PLoS One*. 2017;12 (1): e0170238. doi:10.1371/journal.pone.0170238.
- Sun H, Tang H, Jiang S, et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15 (15):1886-91.
- Grigorieva IN. Ursodeoxycholic acid in internal medicine. M.: Medical Practice-M, 2012. p. 47. (In Russ.) Григорьева И.Н. Урсодоэзоксиколевая кислота во внутренней медицине. М.: Медпрактика-М, 2012. с. 47. ISBN 978-5-98803-257-1.
- Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs*. 2016;39 (4):297-309. doi:10.1097/SGA.0000000000000235.
- Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases. *Gastroenterology*. 2009;136:376-86. doi:10.1053/j.gastro.2008.12.015.
- Grigorieva IN, Nikitin YuP. Prevalence of cholelithiasis in different regions. *Clinical medicine*. 2007;9:27-30. (In Russ.) Григорьева И.Н., Никитин Ю.П. Распространенность желчнокаменной болезни в различных регионах. *Клиническая медицина*. 2007;9:27-30.
- Lazebnik LB, Kopaneva MI, Ezhova TB. the Need for medical care after surgery on the stomach and gall bladder (literature review and own data). *Therapeutic archive*. 2004;2:83-7. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Копанева М.И., Ежова Т.Б. Потребность в медицинской помощи после оперативных вмешательств на желудке и желчном пузыре (обзор литературы и собственные данные). *Терапевтический архив*. 2004;2:83-7.
- Grigorieva IN, Tikhonov AV, Shakhmatov SG, et al. Arterial hypertension and coronary heart disease as risk factors for gastrointestinal tract in women. *Gastro-Bulletin*. 2000;1-2:49-50. (In Russ.) Григорьева И.Н., Тихонов А.В., Шахматов С.Г. и др. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца как факторы риска ЖКБ у женщин. *Гастро-бюллетень*. 2000;1-2:49-50.
- Malyutina SK, Simonova GI, Gafarov VV, et al. A Prospective study of the contribution of hypertension to the risk of cardiovascular events. *Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2003;23 (4):6-10. (In Russ.) Малюткина С.К., Симонова Г.И., Гафаров В.В., и др. Проспективное изучение вклада артериальной гипертензии в риск развития сердечно-сосудистых событий. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2003;23 (4):6-10.
- Grigorieva IN, Maksimov VN, Malyutina SK, et al. Gallstone disease associated with hypertension, but not with polymorphisms of angiotensin converting enzyme (epidemiological study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2008;5 (Suppl. 32). p. 584. (In Russ.) Григорьева И.Н., Максимов В.Н., Малюткина С.К. и др. Желчнокаменная болезнь ассоциирована с артериальной гипертензией, но не с полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента (эпидемиологическое исследование). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колонопроктологии*. 2008;5 (Прил. 32). с. 584.
- Kudelkina NA, Eliseenko AV. Cholelithiasis and functional disorders of the biliary tract in railway workers of Western Siberia (clinical and epidemiological study). *Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2009;3:95-104. (In Russ.) Куделькина Н.А., Елисеенко А.В. Желчнокаменная болезнь и функциональные расстройства билиарного тракта у железнодорожников Западной Сибири (клинико-эпидемиологическое исследование). *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2009;3:95-104.
- Malyutina SK, Ryabikov AN, Shakhmatov SG, et al. Arterial hypertension and target organ damage: prognostic value of myocardial hypertrophy in the Siberian population. *Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2011;31 (5):53-8. (In Russ.) Малюткина С.К., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г., и др. Артериальная гипертензия и поражение органов-мишеней: прогностическое значение гипертрофии миокарда в сибирской популяции. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2011;31 (5):53-8.
- Artyukhov IP, Grinshteyn YI, Petrova MM, et al. Prevalence of arterial hypertension in the Krasnoyarsk Krai (Siberia, Russia). *BMC Cardiovasc Disord*. 2017;17 (1):138. doi:10.1186/s12872-017-0559-5.

45. Muhammad N, Rahimnadjad NA, Rahimnadjad MK, et al. Assessment of Characteristics of Patients with Cholelithiasis from economically deprived Rural Localities. BMC Res. Notes. 2012;5 (1):334.
46. Grigorieva IN, Logvinenko EV, Yamilikhanova AYU, et al. A look at cholelithiasis through the prism of metabolic syndrome. Bulletin of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences. 2011;31 (5):72-8. (In Russ.) Григорьева ИН, Логвиненко ЕВ, Ямликханова АЮ, и др. Взгляд на желчнокаменную болезнь через призму метаболического синдрома Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2011;31 (5):72-8.
47. Cojocaru C, Pandeale GI. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2010;114 (3):677-82.
48. Yu KJ, Zhang JR, Li Y, et al. Gallstone disease is associated with arterial stiffness progression. Hypertens Res. 2017;40 (1):314. doi:10.1038/hr.2016.109.
49. Jiang ZY, Sheng X, Xu CY, et al. Gallbladder Gallstone Disease Is Associated with Newly Diagnosed Coronary Artery Atherosclerotic Disease: A Cross-Sectional Study. PLOS ONE. 2013;8: e75400. doi:10.1371/journal.pone.0075400.
50. Wei CY, Chung TC, Chen CH, et al. Gallstone disease and the risk of stroke: a nationwide population-based study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23 (7):1813-20. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.04.024.
51. Kim JH, Ryoo JG, Lee JW, et al. Gallstones are Associated with Intima-Media Thickness of Common Carotid Arteries in Men. Korean J Fam Med. 2014;35 (3):136-42. doi:10.4082/kjfm.2014.35.3.136.
52. Wang JY, Lu FH, Sun ZJ, et al. Gallstone disease associated with increased risk of arterial stiffness in a Taiwanese population. J Hum Hypertens. 2017;31 (10):616-9. doi:10.1038/jhh.2017.43.
53. Medvedeva VN, Kuritsyna SI, Medvedev VN. Atherosclerosis of the abdominal aorta and carotid arteries and its correction with the content of lipids in the blood serum in cholelithiasis. Cardiology. 2003;37 (8):40-5. (In Russ.) Медведева В.Н., Курицина С.И., Медведев В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его коррекция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни. Кардиология. 2003;37 (8):40-5.
54. Serin HI, Yilmaz YK, Turan Y, et al. The association between gallstone disease and plaque in the abdominopelvic arteries. J Res Med Sci. 2017;27 (22):11. doi:10.4103/1735-1995.199087.
55. Vacca G, Battaglia A, Grossini E, et al. Reflex coronary vasoconstriction caused by gallbladder distension in anesthetized pigs. Circulation. 1996;94 (9):2201-9.
56. Molinari C, Grossini E, Mary DA, et al. Effect of distension of the gallbladder on plasma renin activity in anesthetized pigs. Circulation. 2000;101 (21):2539-45.
57. Lebedeva MS, Grigorieva IN, Maximov VN. Lipid profile, blood pressure, quality of life and clinical features of the course of cholelithiasis in combination with hypertension. Atherosclerosis. 2015;11 (3):56-62. (In Russ.) Лебедева М.С., Григорьева И.Н., Максимов В.Н. Липидный профиль, артериальное давление, качество жизни и клинические особенности течения желчнокаменной болезни в сочетании с артериальной гипертензией. Атеросклероз. 2015;11 (3):56-62.
58. Jeong YH, Kim KO, Lee HC, et al. Gallstone prevalence and risk factors in patients with ulcerative colitis in Korean population. Medicine (Baltimore). 2017;96 (31): e7653. doi:10.1097/MD.00000000000007653.
59. Bortnichak EA, Freeman DH, Ostfeld AM. The association between cholesterol cholelithiasis and coronary heart disease in Framingham, Massachusetts. Am J Epidemiology. 1985;121 (1):19-30.
60. Grigorieva IN, Ragino Yul, Romanova TI, et al. On the Association between coronary heart disease and cholelithiasis (epidemiological study) Atherosclerosis. 2019;1:25-9. (In Russ.) Григорьева ИН, Рагино ЮИ, Романова ТИ, и др. К вопросу об ассоциации между ишемической болезнью сердца и желчнокаменной болезнью (эпидемиологическое исследование) Атеросклероз. 2019;1:25-9.