

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**СТРІЛЬЧУК ЛАРИСА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 616.12-005.4:616.366]-036-0,92-0,35

**АВТОНОМНА ВІСЦЕРО-ВІСЦЕРАЛЬНА КАРДІОНЕЙРОПАТІЯ У  
ПАЦІЄНТІВ З БІЛАРНИМИ УРАЖЕННЯМИ: ПОШИРЕНІСТЬ,  
МЕХАНІЗМИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ,  
ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ**

14.01.02 – внутрішні хвороби

**РЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Тернопіль – 2023

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України

**Науковий консультант:** доктор медичних наук, професор  
**Склярів Євген Якович,**  
Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького МОЗ України,  
завідувач кафедри терапії № 1, медичної діагностики та  
гематології і трансфузіології факультету післядипломної  
освіти

**Офіційні опоненти:** докторка медичних наук, професорка  
**Хухліна Оксана Святославівна,**  
Буковинський державний медичний університет МОЗ  
України, завідувачка кафедри внутрішньої медицини,  
клінічної фармакології та професійних хвороб

докторка медичних наук, професорка  
**Журавльова Лариса Володимирівна,**  
Харківський національний медичний університет МОЗ  
України, завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 3  
та ендокринології

докторка медичних наук, професорка  
**Сірчак Єлизавета Степанівна,**  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН  
України, завідувачка кафедри пропедевтики внутрішніх  
хвороб

Захист дисертації відбудеться 06 квітня 2023 р. об 11.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д.58.601.03 у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових стрільців, 8).

Учений секретар докторської ради Д 58.601.03

Я.І. Іванків

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються провідними причинами захворюваності, інвалідизації та смертності у всьому світі (S. Francula-Zaninovic et al., 2018; R.S. Vasan et al., 2020). Значна поширеність ССЗ та недостатня ефективність їх профілактики і лікування змушують медичну спільноту шукати нові терапевтично-превентивні напрямки (S. Francula-Zaninovic et al., 2018; C.J. Lavie, 2021), одним з яких є врахування взаємовпливу органів (Y. Oishi et al., 2020). У теперішню епоху поліморбідності лікарям доводиться мати справу не з ураженням окремого органу або системи, а з дисфункцією певних міжорганних осей (Y. Oishi et al., 2020), до яких належить і вісь «жовчний міхур (ЖМ) – серце». Реалізація функціонування цих осей забезпечується автономною нервовою системою (P.R. Brumovsky et al., 2010; R.D. Foreman et al., 2015) за рахунок двонаправлених рефлексів взаємовпливу внутрішніх органів (C.H. Chen et al., 2017).

Про взаємодію серця та ЖМ у світлі концепції «organ crosstalk» відомо давно (R. Babcock, 1919; S.R. Roberts, 1929; S.M. Laird, 1938; H.A. Patterson, 1954; N. Markoff, E. Kaiser, 1962). Сучасна доказова медицина також підтвердила зв'язки уражень ЖМ та серця (M. Fosio et al., 2022). Так, описано виникнення ішемічних змін на електрокардіограмі (ЕКГ) у пацієнтів з холециститом без хвороб серця (N. Patel et al., 2011); крос-секційне дослідження 1270 випадків показало, що холелітіаз достовірно асоціювався з ангіографічно підтвердженим ураженням коронарних артерій (КА) (Z.-Y. Jiang et al., 2013); за даними автопсії 300 хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) морфологічно доведено коморбідний хронічний холецистит у 76,7% (J. Wirth et al., 2015), а німецька гілка дослідження EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, n=46468) виявила, що через 8 років спостереження частота інфаркту міокарда (ІМ) була істотно вищою в осіб з холелітіазом, ніж в осіб з інтактним ЖМ (J. Wirth et al., 2015).

Незважаючи на виявлені зв'язки, остаточно не встановлено, чи є поєднання ССЗ та хвороб ЖМ епіфеноменом, тобто, виключно наслідком спільних етіопатогенетичних чинників, чи окремим патологічним станом, а саме, біліарною та постбіліарною автономними вісцеро-вісцеральними кардіонейропатіями (БАВВКНП та ПБКНП). Механізм виникнення та клінічному значенню цих кардіонейропатій дотепер не приділяється належної уваги, чіткий перелік їхніх ознак відсутній, а лікувально-профілактичні підходи не окреслені, що зумовлює актуальність та доцільність нашого дослідження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження виконане в рамках наукових досліджень кафедр ЛНМУ ім. Данила Галицького «Патологія дихальної, серцево-судинної та травної систем у хворих з цукровим діабетом та ожирінням: особливості патогенезу, діагностики та лікування» (номер державної реєстрації – 0116U004505), «Основи патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної системи у клініці та в експерименті» (номер державної реєстрації – 0120U002142) та «Метаболічні предиктори перебігу хвороб внутрішніх органів на фоні ожиріння та їх прогностичне значення» (номер державної реєстрації – 0117U001081).

**Мета дослідження:** визначити поширеність, клінічні прояви, діагностичні ознаки, провідні механізми розвитку та прогностичний вплив біліарної та постбіліарної автономних вісцеро-вісцеральних кардіонейропатій, на підставі чого сформулювати стратегію і тактику ведення пацієнтів із такими патологічними станами.

**Завдання дослідження:**

- 1) встановити поширеність біліарної та постбіліарної автономних вісцеро-вісцеральних кардіонейропатій у пацієнтів кардіоваскулярного та ревматологічного профілів;
- 2) виокремити клінічні прояви біліарної автономної вісцеро-вісцеральної кардіонейропатії та її інструментальні характеристики;
- 3) визначити клінічно-інструментальні ознаки постбіліарної кардіонейропатії;
- 4) оцінити роль аферентної патологічної імпульсації, активації системного запалення та ендогенної інтоксикації, порушень гемостазу та імунітету, окисного стресу у розвитку та прогресуванні біліарної та постбіліарної автономних вісцеро-вісцеральних кардіонейропатій;
- 5) дослідити прояви метаболічних порушень – ліпідного дистрес-синдрому та порушення толерантності до глюкози – як патогенетичних механізмів формування біліарної та постбіліарної автономних вісцеро-вісцеральних кардіонейропатій;
- 6) встановити вплив різних патологічних станів ЖМ на розвиток та перебіг біліарної автономної вісцеро-вісцеральної кардіонейропатії;
- 7) дослідити вплив наявності біліарної та постбіліарної автономних вісцеро-вісцеральних кардіонейропатій на тривалий (17-50 місяців) прогноз перебігу хронічних форм ІХС за сумарною кінцевою точкою та її окремими компонентами;
- 8) обґрунтувати стратегію та тактику ведення пацієнтів з біліарною та постбіліарною автономними вісцеро-вісцеральними кардіонейропатіями, визначити ефективність запропонованої схеми лікування, сформулювати додаткові показання для фармакологічної корекції та холецистектомії (ХЕ).

*Об'єкт дослідження* – ураження серця за умов поєднання з біліарними ураженнями.

*Предмет дослідження* – клінічні та інструментальні прояви уражень серця; ознаки біліарної та постбіліарної автономних вісцеро-вісцеральних кардіонейропатій; параметри запалення, ендогенної інтоксикації, ліпідного та вуглеводного метаболізму, окисного стресу, імунітету, гемостазу; прогностичні фактори; ефективність модифікованого лікування.

*Методи дослідження:* комплекс фізикальних, клінічних, стандартних лабораторних (загальноклінічні, біохімічні), спеціальних лабораторних (спектрофотометрія, імуноферментний аналіз, імунофенотипування) та інструментальних (ЕКГ, моніторинг ЕКГ за Н.Холтером, сонографія, доплерографія, варіабельність серцевого ритму) методів для виявлення основних ознак досліджуваних кардіонейропатій; анкетування для оцінки відповіді пацієнтів на запропонований терапевтичний комплекс; математичні розрахунки для обчислення додаткових індексів отриманих показників; параметричні та непараметричні статистичні методи для виявлення асоціацій та закономірностей.

**Наукова новизна отриманих результатів** полягає у тому, що уперше були сформульовані клінічні та лабораторно-інструментальні ознаки БАВВКНП (зміни структурно-функціонального стану ЖМ; тахікардія; аритмії, переважно шлуночкові екстрасистолії; переважання симпатичної регуляції; вищий ризик кардіохірургічного оперативного втручання (РОВ) за шкалою EUROSCORE; подовження електричної систоли шлуночків та перевага електричної активності лівого передсердя (ЛП), депресія ST та неспецифічні зміни зубця T на ЕКГ; збільшення обох шлуночків та ЛП на ехокардіограмі (ЕхоКГ); стенози правої коронарної артерії (ПКА) та передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої коронарної артерії (ЛКА)); ознаки ПБКНП (ХЕ в анамнезі; тахікардія; аритмії, переважно фібриляція передсердь (ФП); здовження електричної систоли шлуночків; ураження ПМШГ ЛКА та огинаючої гілки (ОГ) ЛКА).

Вперше описано, що ПБКНП є клінічно сприятливішим станом, ніж БАВВКНП, оскільки характеризувалась меншою частотою серцевих скорочень (ЧСС) та меншою частотою тахікардій і аритмій, зокрема шлуночкових екстрасистолій та ФП, відсутністю епізодів депресії ST, кращою внутрішньошлуночковою провідністю за даними холтерівського моніторингу та кращими структурно-функціональними характеристиками серця на ЕхоКГ.

Вперше доведена патогенетична роль комплексу патогенетичних механізмів розвитку БАВВКНП та ПБКНП, до яких належать рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації від ЖМ (у випадку БАВВКНП), активація системної запальної відповіді, пригнічення імунітету, інтенсифікація ендогенної інтоксикації, окисного стресу та коагуляційного гемостазу, ліпідний дистрес-синдром та порушення гомеостазу глюкози, вегетативна дисфункція з симпатичним овердрайвом, що може мати генетичне підґрунтя.

Доведено, що у пацієнтів зі стабільними формами ІХС наявність БАВВКНП та ПБКНП є несприятливим фактором у довготривалому аспекті, оскільки погіршує 3-річний загальний прогноз на 15 % порівняно з пацієнтами з інтактним ЖМ. Крім того, БАВВКНП є несприятливим прогностичним фактором щодо виникнення життєво небезпечних аритмій, що потребують невідкладної госпіталізації.

Показано, що БАВВКНП та ПБКНП можуть маскувати прояви ІХС та утруднювати її діагностику, а їхні патогенетичні механізми – викликати швидке прогресування уражень коронарних судин, дифузні зміни міокарда та тим самим зумовлювати поганий довготривалий кардіоваскулярний прогноз.

Вперше запропонований єдиний патогенетичний ланцюг уражень ЖМ, який від інтактного ЖМ через біліарний складж, холестероз та поліпоз веде до перегинів тіла ЖМ, згодом – до деформацій шийки міхура та розвитку холециститу і, зрештою, до холелітіазу. Показано, що погіршення стану ЖМ відповідно до вектору цього ланцюга у пацієнтів з ІХС істотно корелювало з жіночою статтю, збільшеною частотою виявлення тахікардії та різноманітних аритмій, вищим РОВ за EUROSCORE; активацією синдромів запалення та ендогенної інтоксикації (СЕІ), ліпідного дистрес-синдрому (за такими показниками як загальний холестерин (ЗХС),  $\beta$ -ліпопротеїди (БЛП), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ) та розрахунковими індексами [коефіцієнт атерогенності (КАтер), співвідношення моноцити/ліпопротеїни високої щільності,

індекси Castelli I та II]); порушеннями глюкозного метаболізму (за пероральним глюкозотолерантним тестом (ПГТТ)), коагуляційного гемостазу (за рівнем D-димерів, розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) та загального фібриногену (ЗФ)); ЕКГ-змінами (зростання частоти виявлення порушень ритму та провідності, депресій сегменту ST та ознак гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ)); ЕхоКГ-змінами (зростання частоти виявлення гіпокінезій, зниження фракції викиду (ФВ), а у пацієнтів з ревматичними хворобами – також збільшення розміру правого шлуночка (ПШ)); результатами коронарографії (наростання частоти виявлення стенозів ПМШГ та відмінності у поширеності різних типів кровопостачання).

Вперше запропонована оптимізація стратегії лікування пацієнтів із ССЗ та біліарними ураженнями за трьома напрямками: нутрицевтичний підхід з корекцією маси тіла; модифікований фармакологічний вплив та ХЕ. Показано, що запропонована модифікована комплексна схема лікування БАВВКНП та ПБКНП мала достатню ефективність, хорошу переносимість, нормалізувала артеріальний тиск (АТ) і ЧСС та зменшувала прояви ліпідного дистрес-синдрому за умов застосування не менше пів року і була більш ефективною за умов тривалого анамнезу ССЗ (20 років та більше) та надмірної маси тіла або ожиріння.

Вперше доведена доцільність своєчасної ХЕ без відтермінувань. Оскільки у кардіоревматологічних пацієнтів спостерігається збільшення розмірів та об'єму ЖМ зі зменшенням його скоротливої здатності паралельно із погіршенням структурно-функціональних показників серця, доцільним способом переривання цього патогенетичного ланцюга є ХЕ. Оскільки, за отриманими даними, ПБКНП є клінічно сприятливішим станом, ніж БАВВКНП, це обґрунтовує потребу у своєчасній ХЕ.

**Практичне значення отриманих результатів** полягає у формулюванні ознак БАВВКНП та ПБКНП, які можуть використовуватись у щоденній діяльності терапевтів, сімейних лікарів, кардіологів, гастроентерологів, хірургів. Запропоновані формули для розрахунку ймовірного ступеня стенозу КА та доведена доцільність визначення POV за EUROSCORE у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС).

Оскільки показано, що погіршення стану ЖМ відповідно до описаного патологічного ланцюга зумовлює появу тахікардії та аритмій, активацію синдромів запалення та ендогенної інтоксикації, ліпідний дистрес-синдром, погіршення толерантності до глюкози, коагуляційний дистрес, а також супроводжується змінами ЕКГ (у т.ч., холтеровського моніторингу), ЕхоКГ, коронарографії, це вимагає прицільної уваги до стану ЖМ та проведення його ультразвукового обстеження у кардіоревматологічних пацієнтів.

Оскільки кардіоваскулярна патологія асоціюється із розтягненням ЖМ та зменшенням його скоротливості, які ініціюють патологічну імпульсацію від міхура, а ПБКНП, на відміну від БАВВКНП, супроводжується меншою ЧСС та меншою частотою тахікардій, аритмій, епізодів депресії ST, кращими параметрами ЕхоКГ та ліпідно-вуглеводного метаболізму, у пацієнтів з БАВВКНП доцільне своєчасне скерування до хірурга відповідного профілю для розгляду питання щодо проведення ХЕ. Нами запропоновано удосконалені показання до ХЕ з урахуванням стану серця, ліпідного дистрес-синдрому та порушень вуглеводного метаболізму. Також

пропонується оптимізувати лікування БАВВКНП та ПБКНП за рахунок застосування комплексу медикаментозних препаратів, який має достатню ефективність, хорошу переносимість, нормалізує АТ та ЧСС за умов застосування не менше пів року, є більш ефективним за умов довготривалого серцево-судинного анамнезу та надмірної маси тіла чи ожиріння.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені у практику у відділенні реанімації та інтенсивної терапії кардіологічної клініки Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів), терапевтичних відділеннях відокремленого підрозділу «Лікарня князя Лева» КНП Львівського ЗТМО «Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги» (м. Львів), ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» (м. Чернівці), КП МО Луцької міської територіальної громади» (м. Луцьк), КП Волинської обласної клінічної лікарні (м. Луцьк). Основні положення роботи використовуються у педагогічному процесі на кафедрах ЛНМУ ім. Данила Галицького (терапії №1 та медичної діагностики, гематології і переливання крові ФПДО, пропедевтики внутрішньої медицини, внутрішньої медицини № 2, ендокринології) та кафедрі внутрішніх хвороб №1 Запорізького державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувачки.** Особисто проведені науково-патентний пошук та аналіз наукової літератури з проблеми; за участю наукового консультанта визначено мету та завдання дослідження; створено відповідний дизайн та визначено шляхи досягнення мети. Особисто здобувачкою здійснені відбір та клінічне обстеження пацієнтів проспективного дослідження, проведений ретроспективний аналіз медичної документації та результатів обстеження пацієнтів. Власноруч сформовані групи порівняння, оцифровані результати стаціонарних та амбулаторних обстежень, створені комп'ютерні бази даних, проведена статистична обробка результатів. Особисто написані та підготовлені до друку усі наукові публікації та рукопис дисертації та автореферату. Запозичень ідей та розробок співавторів у публікаціях не було.

**Апробація результатів дослідження:** XVI, XVIII, XX Національні конгреси кардіологів України (Київ, 2015, 2017, 2019); науково-практичні конференції з міжнародною участю, присвячені пам'яті академіка Л.Т. Малої: «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття» (Харків, 2015), «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії», (Харків, 2017), «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (Харків, 2018), «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» (Харків, 2019), «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» (Харків, 2019); X ювілейна південноукраїнська науково-практична конференція «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини» (Одеса, 2015); науково-практична конференція «Актуальні питання внутрішньої медицини» (Дніпропетровськ, 2016); міжнародна науково-практична конференція «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини» (Харків, 2016); науково-практична конференція «Новітні тенденції у діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб» (Харків, 2019); науково-практична конференція «Проблемні перспективи

розвитку клінічної та профілактичної медицини» (Харків, 2019); Всеукраїнська науково-практична конференція «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини» (Запоріжжя, 2019); III Науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2020), Всеукраїнська науково-практична інтернет-конференція «Фізіологія, валеологія, медицина: сучасний стан та перспективи розвитку» (Харків, 2021); науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку» (Харків, 2021); обласна науково-практична конференція «Якісна діагностика – запорука успішного лікування» (Рівне, 2022).

**Публікація результатів дослідження.** За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 73 наукові праці, із них 13 статей у закордонних періодичних виданнях (5 – у журналах, що індексуються у наукометричній базі SCOPUS, 3 – у журналах, що індексуються у WEB of Science), 1 одноосібний розділ у закордонній монографії, 26 статей у фахових виданнях України (з них 12 одноосібних), 9 – в інших вітчизняних журналах, 19 публікацій у матеріалах з'їздів та конференцій, 5 розділів у колективних вітчизняних монографіях.

**Структура та обсяг дисертації.** Робота викладена на 509 сторінках друкованого тексту, з яких 339 сторінок займає основний текст. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку 495 використаних джерел (73 кирилицею, 422 латиницею), чотирьох додатків на 93 сторінках. Дисертація ілюстрована 124 таблицями і 32 рисунками.

## **ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріал, методологія та методи досліджень.** Дисертаційне дослідження виконано на кафедрі терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології ФПДО ЛНМУ імені Данила Галицького. Набір клінічного матеріалу здійснювався на базах клінічних кафедр ЛНМУ: КНП ЛМР «Клінічна лікарня швидкої медичної допомоги м. Львова», КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр», КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня», КНП ЛМР «8-а міська клінічна лікарня м. Львова», Військовий клінічний госпіталь 1120 Західного командування, КП РОР «Рівненський обласний клінічний лікувально-діагностичний центр (РОКЛДЦ) ім. В. Поліщука». Дослідження ґрунтується на даних обстежень 1326 пацієнтів (720/54,30 % стаціонарних пацієнтів [ретроспективний етап] та 606/45,70 % амбулаторних пацієнтів та обстежених амбулаторно здорових добровольців [проспективний етап]).

Характер дослідження дуалістичний – відкрите проспективне обсерваційне порівняльне контрольоване динамічне та відкрите ретроспективне порівняльне. Проспективне дослідження включало оцінку тривалого прогнозу за умов наявності БАВВКНП та ПБКНП. До комбінованих кінцевих точок включено появу серцево-судинних ускладнень, які вимагали госпіталізації: гострі форми ІХС (ГКС, ІМ, нестабільна стенокардія [НС]), аритмії, декомпенсація серцевої недостатності (СН),



інсульт чи транзиторне порушення мозкового кровообігу або смерть від вказаних причин; розвиток цукрового діабету (ЦД).

Відповідно до мети та завдань були розроблені структура та дизайн дослідження (рис. 1), визначені критерії включення та виключення з дослідження, обґрунтований обсяг стандартних і додаткових клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

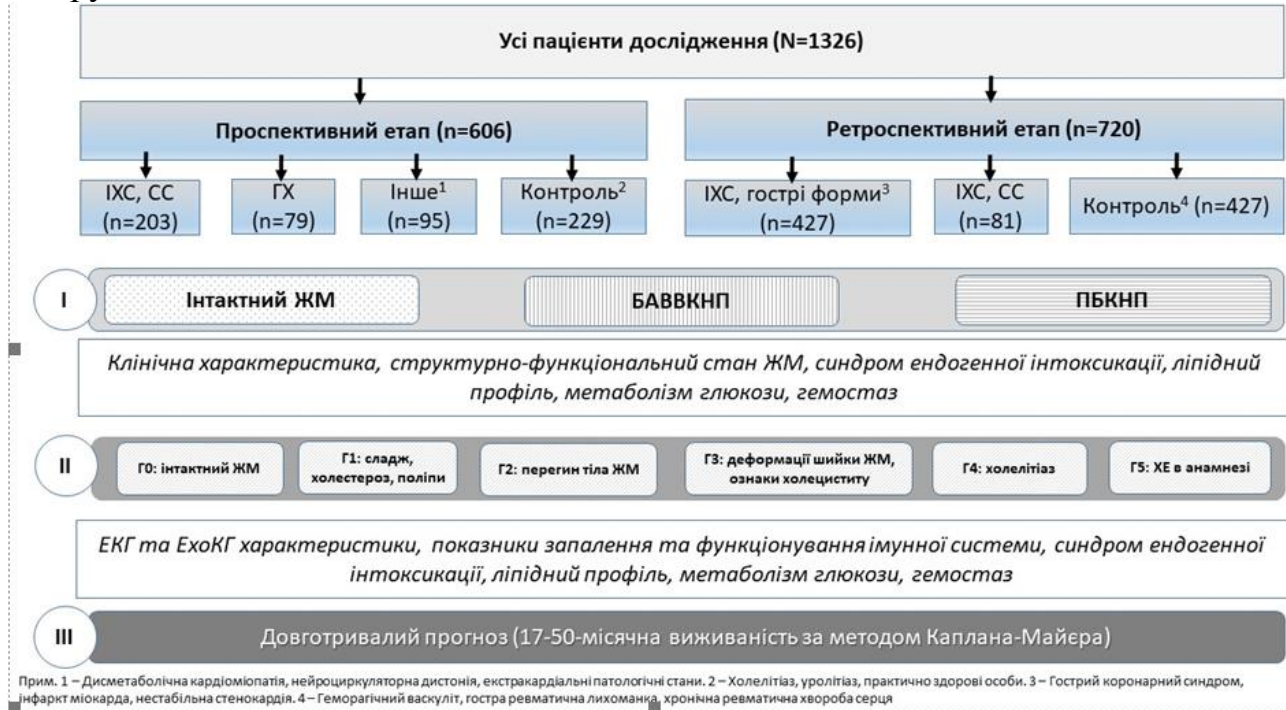


Рисунок 1 – Дизайн дослідження

Загальні критерії включення до дослідження: 1) клінічно, лабораторно та інструментально верифіковані відповідно до нормативних документів діагнози ІХС, артеріальної гіпертензії (АГ), геморагічного васкуліту (ГВ), гострої ревматичної лихоманки (ГРЛ), хронічної ревматичної хвороби серця (ХРХС) з вадами, жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ), уролітіазу; 2) якісно проведене ультразвукове дослідження (УЗД) серця та ЖМ за стандартними методиками; 3) відсутність критеріїв виключення; 4) достатній комплайєнс; 5) наявність інформованої згоди пацієнта.

Критерії виключення: 1) неконтрольована АГ; 2) СН IV функціонального класу (ФК) за NYHA, 3) середньої важкості чи важка печінкова, ниркова та/чи дихальна недостатність, 4) декомпенсація ЦД, 5) важка патологія залоз ендокринної системи (щитоподібна залоза, наднирники) з дисбалансом гормонів; 6) гострі некротичні та/чи інфекційні процеси, 7) вагітність чи/та лактація, 8) онкологічні процеси будь-якої локалізації; 9) тривале застосування глюкокортикоїдних препаратів та/чи цитостатиків; 10) порушення мозкового кровообігу та/або психіатричні проблеми, що утруднюють контакт з пацієнтом; 11) незадовільний комплайєнс або відсутність інформованої згоди, 12) дефекти у проведенні чи протоколі УЗД ЖМ та серця.

Критерії інтактного ЖМ: 1) відсутність скарг, притаманних ураженню біліарної системи (нудота та блювання, гіркота у роті, погіршення самопочуття

після вживання жирної їжі, ниючі чи гострі болі у правому підребер'ї); 2) відсутність змін ЖМ в анамнезі; 3) відсутність об'єктивних симптомів ураження біліарної системи – доступність ЖМ для пальпації, болючість у проекції ЖМ, позитивні симптоми Мерфі, Ортнера; 4) ультразвукова картина нормальної будови ЖМ без анатомічних дефектів, товщина стінки ЖМ 2-3 мм, відсутність ознак згущення жовчі та тіней у просвіті ЖМ, відсутність перивезикулярних змін.

Обстеження, верифікація діагнозу, стратифікація та лікування обстежених пацієнтів проводились відповідно до низки нормативних документів (Наказ МОЗ України №436 від 03.07.2006 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»); Наказ МОЗ України №816 від 23.11.2011 (Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «ІХС: стабільна стенокардія напруги. Первинна допомога»); Наказ МОЗ України №152 від 02.06.2016 (УКПМД «Стабільна ІХС»); Наказ МОЗ України №164 від 02.03.2016 (Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ГКС без елевації сегменту ST); Наказ МОЗ України за №271 від 13.06.2005 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Гастроентерологія»); Наказ МОЗ України №1051 від 28.12.2009 (Про надання медичної допомоги хворим гастроентерологічного профілю); Наказ МОЗ України №676 від 12.10.2006 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія») зі змінами, внесеними згідно наказів №263 від 11.04.2014 та №762 від 20.11.2015; Рекомендації Європейської антиревматичної Ліги (European League Against Rheumatism EULAR), 1997 та 2019; Міжнародна статистична класифікація хвороб X перегляду.

У пацієнтів з гострими формами ІХС, яким планувалось аортокоронарне шунтування (АКШ), визначали РОВ за Європейською системою оцінки ризику кардіохірургічного оперативного втручання (The European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, EuroSCORE) за допомогою онлайн-калькулятора (<http://www.euroscore.org/calc.html>). Визначення переважання симпатичної чи парасимпатичної іннервації у пацієнтів з гострими формами ІХС проводилось за оцінкою варіабельності серцевого ритму системою «Кардіотехніка» та за анкетною С.М. Пухлика (1998). Ефективність запропонованої модифікованої схеми лікування у амбулаторних пацієнтів оцінювали за результатами опитування лікарів за власноруч розробленою анкетною із застосуванням шкали Лікерта від (-5) до (+5), де (-5) – значне погіршення стану і посилення симптомів, 0 – ефект відсутній, (+5) – значне покращення стану чи зникнення усіх симптомів.

Лабораторне обстеження пацієнтів включало розгорнутий клінічний аналіз периферійної крові, загальний аналіз сечі, визначення параметрів вуглеводного, ліпідного та білкового метаболізму, активності запалення та ендогенної інтоксикації, гемостазу та окисного стресу, функціонального стану печінки та нирок. Крім абсолютних показників, додатково обчислено низку розрахункових параметрів ліпідного і вуглеводного метаболізму, запалення та ендогенної інтоксикації. Для визначення активності синдрому запалення використовували рівень лейкоцитів та вміст клітинних елементів запалення у гемограмі, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), показник якісного аналізу на С-реактивний білок

(СРБ) та вміст високочутливого СРБ (вчСРБ), сіалових кислот, серомукоїдів, загального фібриногену (ЗФ), білкових фракцій, антистрептолізину-0, фактору некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНПа); додатково розраховували 8 інтегральних гематологічних індексів запалення (індекс зсуву лейкоцитів, відношення лейкоцитів до ШОЕ, відношення нейтрофілів до ШОЕ, відношення несегментоядерних нейтрофілів до ШОЕ, індекс активності запалення, інтегрований індекс запалення, відношення нейтрофілів до лімфоцитів (Н/Лі), відношення нейтрофілів до моноцитів). Стан імунної системи оцінювали за відносним та абсолютним вмістом лімфоцитів та моноцитів у периферійній крові, індексом відношення лімфоцитів до моноцитів (Лі/М), індексом імунореактивності (ІР), імунорегуляторним (ІРІ) та імуноефекторним (ІЕІ) індексами, вмістом основних класів імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA, IgE) та циркулюючих імунних комплексів, спонтанним тестом відновлення нітросинього тетразолію, рівнем компонентів комплементу С3 та С4. Оцінка ліпідного дистрес-синдрому передбачала визначення стандартних параметрів ліпідограми (ЗХС, ТГ, холестерин ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької щільності [ХС-ЛПВЩ, ХС-ЛПНЩ та ХС-ЛПДНЩ]) та розрахункових показників (відношення моноцитів до ХС-ЛПВЩ (М/ЛПВЩ), КАтер, індексів Castelli-I та -II, тригліцерид-глюкозного індексу). Стан вуглеводного метаболізму визначали за вмістом глюкози натще та додатковими показниками (рівень глюкози, інсуліну та С-пептиду у ПГТТ [натще, на 30, 60 і 120 хвиликах]; наростаючі площі під кривими глюкози та інсуліну (0-30 хв, 30-120 хв); індекси НОМА-IR, QUICKI, Shuster, Matsuda, deFronzo; рівень глікованого гемоглобіну).

Гемостаз оцінювали за скринінговими показниками (гематокрит, тромбоцити крові, протромбіновий індекс (ПІ), протромбіновий час (ПЧ), ЗФ) та, додатково, за агрегаційною активністю тромбоцитів з аденозинтрифосфатом, РФМК, D-димером, міжнародним нормалізованим відношенням. Синдром ендогенної інтоксикації оцінювали за рівнями креатиніну та сечовини, їх відношенням, вмістом специфічних ендотоксичних речовин (молекули середньої маси (МСМ), L-аргінін, нітрити сечі), частотою збільшення вмісту загального білірубіну (ЗБ, >20,5 мкмоль/л) та низькою інтегральних гематологічних індексів інтоксикації (індекс реактивної відповіді нейтрофілів, лейкоцитарний індекс інтоксикації, лейкоцитарний індекс інтоксикації у модифікації Б.А. Рейса, гематологічний індекс інтоксикації, ядерний індекс інтоксикації, показник інтоксикації, сумарний індекс інтоксикації). Функціональний стан печінки оцінювали за рівнями ЗБ, прямої та непрямої його фракцій, аспартат-та аланінамінотрансферази (АСТ, АЛТ), лужної фосфатази,  $\gamma$ -глютамілтранспептидази, розрахунком індексу Ф. де Рітіса. Інфікування вірусами гепатитів В та С виключалось за допомогою полімеразної ланцюгової реакції; за клінічними показаннями визначалися титри антинуклеарних та антимітохондріальних антитіл. Для визначення функціонального стану нирок проводили загальний аналіз сечі, визначали загальний білок колориметричним методом. Додатково за показаннями визначали маркери кардіонекрозу, натрійуретичний пептид, вміст гормонів щитоподібної залози, онкомаркери (за умов їх підвищення пацієнти виключались із дослідження).

Структурно-функціональний стан серця оцінювали за результатами ЕКГ (у т.ч., холтерівського моніторингу), ЕхоКГ, доплерівського дослідження, коронарної

ангіографії, визначення варіабельності серцевого ритму, тредміл-тесту; стан ЖМ – за УЗД органів черевної порожнини високої роздільної здатності. Додатково за показаннями проводили езофагогастроуденоскопію з біопсією слизової оболонки, ендоскопічну ретроградну холангіо-панкреатографію, рентгенографію органів грудної клітки, комп'ютерне визначення функції зовнішнього дихання, пульсоксиметрію, консультації суміжних спеціалістів.

Статистичну обробку проводили після створення баз даних у програмі “Microsoft Office Excel” за допомогою пакета програм Statistica 7.0. Перед початком статистичного аналізу дані перевірені на нормальність розподілу за критеріями Shapiro-Wilk's та Колмогорова-Смирнова, відповідно до чого приймалася гіпотеза про нормальність чи ненормальність розподілу. Рандомізація вибірок проводилась за використанням таблиць випадкових чисел, згенерованих програмою Statistica. За умов нормального та наближеного до нормального розподілу даних за К.Ф. Гаусом, використовували параметричні методи статистики з визначенням парного  $t$ -критерію Стьюдента (У. Госсета), результати наведені як  $(M \pm m)$ , де  $M$  – середня арифметична величина,  $m$  – середнє квадратичне (стандартне) відхилення. Серед цих показників проведено точково-бісеріальний кореляційний аналіз за К. Пірсоном ( $r$ ) та рангово-бісеріальний за Ч.Е. Спірменом ( $r$ ). За умов  $r \leq 0,30$  – зв'язок розцінювали як дуже слабкий, за  $r = 0,31-0,50$  – слабкий, за  $r = 0,51-0,70$  – середній, за  $r \geq 0,71$  – високої сили. За умов негауссівського розподілу даних використовувались непараметричні методи аналізу, результати якого представлені як медіана [перший; четвертий квантилі], а порівняльний аналіз проводився за критеріями В. Краскела – В.А. Уолліса (Kruskal-Wallis one-way analysis of variance) та попарно між групами за  $U$ -критерієм Х.Б. Манна – Д.Р. Уїтні. Кореляційний аналіз проведено за М. Кендалл (Kendall rank correlation coefficient  $\tau$ ). До уваги приймалися лише істотні значення ( $p < 0,05$ ) коефіцієнтів кореляції, за умов  $\tau \leq 0,25$  зв'язок вважався слабким,  $\tau = 0,26-0,74$  – середньої сили,  $\tau \geq 0,75$  – високої сили. Зв'язані сукупності в одній групі перевірені за допомогою критерію знакових рангів Ф. Вілкоксона (Wilcoxon signed-ranks test for matched pairs). Серед даних лабораторних обстежень, згрупованих за провідним синдромом уражень (запальний, інтоксикаційний, ліпідний дистрес), проведено статистичне ранжування та визначено середній ранг (midrank). Розраховували відносний ризик (relative risk, RR), визначали його похибку ( $S$ ), нижню та верхню межі 95% довірчого інтервалу (ДІ). Статистична значимість  $p < 0,05$  встановлювалася, якщо у довірчий інтервал не входить 1,00. Ознаки кардіонейропатій перевірені за допомогою ROC-аналізу (receiver operating characteristic) з визначенням площі під кривою «чутливість-специфічність» AUC (area under curve) за методом суми трапецій.

Аналіз 3-річної виживаності без розвитку ускладнень в амбулаторних пацієнтів проводився за методом Е.Л. Каплана – П. Майєра з оцінкою кумулятивної частки виживаності (%) пацієнтів у різні терміни спостереження і визначенням істотної різниці між групами інтактного ЖМ та БАВВКНП чи ПБКНП за  $F$ -критерієм Д. Кокса та тестом Гехана – Ф. Вілкоксона. Для порівняння незалежних сукупностей за якісними ознаками використовували відносний ризик, відношення шансів, критерій  $\chi^2$  Pearson і точний критерій Fisher у разі таблиць  $2 \times 2$ . За рівень значущості приймали  $p < 0,05$ .

Усі клінічні дослідження виконані з дотриманням вимог та положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини» із врахуванням світових та вітчизняних нормативно-правових документів (Директиви ЄС №609 (від 24.11.1986); стандартів GCP (Good Clinical Practice, 1996); Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997); Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, 2004, 2013); Міжнародного керівництва щодо етики для біомедичних досліджень за участі людей як досліджуваних Ради міжнародних організацій медичних наук; Наказів МОЗ України №690 від 23.09.2009; №944 від 14.12.2009; №616 від 03.08.2012. Матеріали були розглянуті на засіданнях комісії з питань біомедичної етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів ЛНМУ імені Данила Галицького з наданням позитивного висновку щодо проведення наукового дослідження із залученням пацієнтів (початковий етап – протокол №8 від 23.11.2020; заключний етап – протокол №10 від 21.11.2022).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Серед пацієнтів з ССЗ поширеність БАВВКНП та ПБКНП була досить високою. Це стосувалось і пацієнтів з ІХС, в яких частота БАВВКНП була вищою, ніж частота інтактного стану ЖМ ( $67,05 \pm 2,2$  % проти  $24,94 \pm 2,07$  %;  $p < 0,01$ ), і пацієнтів з ревматологічними захворюваннями ( $28,7 \pm 4,5$ % проти  $9,7 \pm 3,7$  %,  $p < 0,05$ ) (табл. 1). Частота ПБКНП серед осіб з гострими та хронічними формами ІХС становила  $8,02 \pm 1,30$  %, а серед пацієнтів ревматологічного профілю  $2,80 \pm 1,13$  %; вона була вищою за умов хронічних форм ІХС, ніж гострих, та ГВ, ніж ГРЛ. Отримані результати загалом відповідають даним літератури (С.Ј. Fairfield et al., 2019; S. Zhao et al., 2019).

Таблиця 1 – Поширеність біліарної автономної вісцero-вісцeralьної кардіонейропатії та інтактного жовчного міхура у 566 хворих на ішемічну хворобу серця та частота діагнозу супутньої ішемічної хвороби серця у пацієнтів з біліарною автономною вісцero-вісцeralьною кардіонейропатією

Ознака	N	БАВВКНП	Інтактний ЖМ	p
Гострі форми ІХС, які потребували АКШ	98	$65,31 \pm 4,81$ %	$29,59 \pm 4,6$ %	<b>&lt; 0,01</b>
ІМ, лікований медикаментозно	142	$80,28 \pm 3,33$ %	$12,68 \pm 2,7$ %	<b>&lt; 0,01</b>
Нестабільна стенокардія	116	$56,90 \pm 4,60$ %	$37,93 \pm 4,50$ %	<b>&lt; 0,05</b>
Стабільні форми ІХС	81	$60,49 \pm 5,43$ %	$22,22 \pm 4,6$ %	<b>&lt; 0,01</b>
<b>Усі форми ІХС (стаціонарне лікування) разом</b>	437	$67,05 \pm 2,25$ %	$24,94 \pm 2,07$ %	<b>&lt; 0,01</b>
Стабільні форми ІХС, амбулаторні пацієнти	129	$45,74 \pm 4,38$ %	$54,26 \pm 4,38$ %	= 0,07
Супутня ІХС при ревматологічних хворобах	163	$28,71 \pm 4,50$ %	$9,67 \pm 3,70$ %	<b>&lt; 0,05</b>

За наявності БАВВКНП ЧСС була достовірно вищою у пацієнтів з стабільною стенокардією (СС: 72,80 уд./хв. проти 65,56 уд./хв.,  $p < 0,05$ ) та гострими формами ІХС (ІМ та НС:  $p = 0,05-0,09$ ). БАВВКНП у понад 2 рази частіше супроводжувалася тахікардією  $> 80$  уд./хв. у пацієнтів з ХРХС (48,9 % проти 22,2 %), особливо у осіб, що підлягали оперативній корекції вади (55,0 % проти 20,0 %), обидва  $p < 0,05$ . Серед 637 хворих кардіоревматологічного профілю тахікардії  $> 100$  уд./хв. майже удвічі частіше супроводжували БАВВКНП, ніж інтактний ЖМ (12,33 % проти 6,75 %,  $p < 0,05$ ). Це відрізняється від даних інших авторів, за якими ознакою уражень ЖМ є брадиаритмії (R.K. Ola et al., 2020).

Важливим клінічним проявом БАВВКНП ми вважаємо аритмії. Серед 577 проаналізованих пацієнтів БАВВКНП супроводжувалась істотно частішими аритміями (33,54 % проти 22,11 %), зокрема, при гострих формах ІХС (36,54 % проти 24,49 %), ГВ (24,39 % проти 3,49 %), гострих та хронічних ревматичних хворобах (31,62 % проти 16,87 %), усі  $p < 0,05$ . Серед усіх пацієнтів з ІХС екстрасистоля за умов БАВВКНП зустрічалась в 1,6 разів частіше, істотно при ІХС,НС (21,31 % проти 7,69 %; переважно шлуночкова – 14,75 % проти 2,56 %, обидва  $p < 0,05$ ). Це відповідає даним когортного дослідження ( $n = 230076$ ), яке виявило достовірно вищу частоту розвитку ФП на тлі ЖКХ порівняно з групою контролю, аналогічною за віком, статтю та коморбідними станами (Т.С. Но et al., 2021).

За нашими даними, БАВВКНП супроводжувалась переважанням симпатичної регуляції над парасимпатичною (критерій Kruskal-Wallis=0,011). Аналіз варіабельності серцевого ритму показав, що порівняно з особами з інтактним ЖМ, у пацієнтів з БАВВКНП були більшими загальна потужність спектру ( $1604,50 \pm 315,13$  мс<sup>2</sup> проти  $960,67 \pm 67,84$  мс<sup>2</sup>,  $p = 0,05$ ) та зона низьких частот ( $572,43 \pm 136,91$  мс<sup>2</sup> проти  $145,67 \pm 10,23$  мс<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ), яка відображає активність симпатичної нервової системи, натомість зона високих частот, що відповідає парасимпатичній нервовій системі, була меншою на 13,48%. Це може бути проявом симпатичного овердрайву – чинника ризику несприятливих кардіоваскулярних подій, АГ та прокоагулянтного стану (P. Valensi, 2021).

За автоматичним аналізом параметрів ЕКГ, БАВВКНП супроводжувалася істотним здовженням електричної систоли шлуночків (QT: 482,25 мс проти 365,25 мс, QTc: 553,25 мс проти 412,25 мс, обидва  $p < 0,05$ ) та появою переваги електричної активності лівих відділів серця (менший кут осі зубця Р: 43,67° проти 64,10,  $p < 0,05$ , табл. 2), що можна розцінювати як непрямі ознаки безсимптомної ішемії та високий ризик розвитку аритмій.

Таблиця 2 – Результати автоматичного аналізу параметрів ЕКГ у пацієнтів з біліарною автономною вісцеро-вісцеральною кардіонейропатією та інтактним жовчним міхуром

Показник, одиниці	БАВВКНП	Інтактний ЖМ	p	Дельта,%
Тривалість QRS, мс	105,50 ± 0,50	97,25 ± 6,00	> 0,05	+ 8,48
Тривалість PR, мс	123,50 ± 17,29	151,50 ± 8,77	> 0,05	- 18,48
Тривалість QT, мс	482,25 ± 41,74	365,25 ± 9,78	< 0,05	+ 32,03
Тривалість QTc, мс	553,25 ± 49,08	412,25 ± 5,14	< 0,05	+ 34,20

Кут осі P, град	43,67 ± 5,24	64,10 ± 7,30	< 0,05	- 31,87
Кут осі QRS, град	17,37 ± 25,95	15,97 ± 23,11	> 0,05	+ 8,76
Кут осі T, град	38,22 ± 10,13	67,00 ± 21,58	> 0,05	- 42,95

Проаритмогенне подовження інтервалу QT багатократно описувалося у осіб з первинним біліарним холангітом та цирозом печінки (P.G. Lanzieri et al., 2017; Z. Wang et al., 2022). Здовження електричної систоли серця у осіб з БАВВКНП може бути свідченням стійкого хронічного запалення низької інтенсивності та дисфункції автономної нервової системи.

В аспекті змін ЕКГ БАВВКНП характеризувалася також частішою депресією сегменту ST (13,9 % проти 0 %,  $p < 0,05$ ) та неспецифічних змін зубця T порівняно із нормальним станом ЖМ ( $p = 0,08$ ). У літературі, натомість, частіше описується елевація сегменту ST на тлі холецистити, іноді – у поєднанні із неспецифічною інверсією зубця T. Механізмом цього вважають активацію аферентних вагусних шляхів та підвищення активності реніну крові внаслідок розтягнення ЖМ (A.D. D'Alessandro et al., 2019).

За даними ЕхоКГ БАВВКНП мала також певні особливості (табл. 3). Порівняно із групою з інтактним ЖМ, вона істотно частіше супроводжувалась структурними змінами аортального клапана (45,6 % проти 13,8 %), дилатацією ЛШ (23,44 % проти 6,90 %) та ПШ (70,31 % проти 48,27 %) (ІХС, ГКС); більшим розміром ПШ (2,36 см проти 2,21 см) та нижчою ФВ (45,44 % проти 50,28 %), (ІХС, ІМ); розширенням кореня аорти (3,65 см проти 3,42 см) та дилатацією ЛП (4,15 см проти 3,89 см), частішим виявленням недостатності мітрального клапана (НМК: 95,45 % проти 66,67 %) та недостатності трикуспідального клапана (НТК: 27,27 % проти 7,14 %) (ІХС,НС); усі  $p < 0,05$ . На нашу думку, слід ретельно стежити за станом серця та великих судин у осіб з ЖКХ, оскільки для цієї популяції було продемонстровано достовірно вищі показники захворюваності на аневризму та розшарування аорти, при чому проведення ХЕ дозволяло достовірно цей ризик зменшити (С. Chen et al., 2021).

Певні особливості клініки БАВВКНП виявлені і у пацієнтів ревматологічного профілю (табл. 3). У них БАВВКНП характеризувалася більшим ступенем НМК (ГВ: 0,54 у.о. проти 0,21 у.о.); більш вираженою гіпертрофією міокарда (задня стінка ЛШ [ЗСЛШ]: 0,96 см проти 0,87 см; 1,40 см проти 1,20 см,  $p < 0,01$  при ГРЛ та ХРХС; міжшлуночкова перетинка [МШП]: 1,43 см проти 1,26 см) та частішим аортальним стенозом (72,73 % проти 31,58 %; ХРХС, хірургічне лікування); усі  $p < 0,05$ , що раніше не було описано.

Серед амбулаторних 73 пацієнтів з ІХС,СС також були встановлені особливості структури серця за умов БАВВКНП та ПБКНП. Так, у підгрупі кардіонейропатій спостерігались більш та частіш виражена дилатація лівих відділів серця (кінцево-діастолічний розмір (КДР) ЛШ  $\geq 5,8$  см: 30 % проти 12,5 %,  $p = 0,08$ ; ЛП: 4,4 см проти 4,1 см,  $p = 0,06$ ; ЛП  $> 4,0$  см: 76 % проти 55 %  $p = 0,08$ ). У пацієнтів з хронічними формами ІХС та БАВВКНП відносні товщини стінок ЛШ та МШП виявилися меншими (0,37 проти 0,43;  $p = 0,025$  та 0,39 проти 0,44;  $p = 0,016$ ), а ударний об'єм більшим (87 мл проти 71 мл,  $p = 0,037$ ), ніж в осіб з інтактним ЖМ, що супроводжувалось істотно вищим рівнем ЗБ на рівні верхньої межі норми (19,4 мкмоль/л проти 8,4 мкмоль/л;  $p = 0,004$ ).

Таблиця 3 – Істотні відмінності ехокардіографічних показників у 606 кардіологічних та ревматологічних пацієнтів з біліарною автономною вісцеро-вісцеральною кардіонейропатією або інтактним жовчним міхуром

Показник, одиниці виміру	БАВВКНП, N=417	Інтактний ЖМ, N=189	p
<i>ІХС, ГКС, хірургічне лікування, N=98</i>	<i>n=64</i>	<i>n=29</i>	
Зміни клапана аорти,%	45,6 ± 12,8	13,8 ± 6,4	<0,05
КДР ЛШ>5,5; %	15/64; 23,44 ± 5,29	2/29; 6,90 ± 4,70	<0,05
КДР ПШ>2,2;%	45/64; 70,31 ± 5,71	14/29; 48,27 ± 9,28	<0,05
<i>ІХС, ІМ, медикаментозне лікування; N=142</i>	<i>n=114</i>	<i>n=18</i>	
ПШ, см	2,36 ± 0,03	2,21 ± 0,04	<0,05
ЗСЛШ, см	1,14 ± 0,02	1,22 ± 0,01	<0,01
ФВ,%	45,44 ± 1,09	50,28 ± 2,07	<0,05
КДР ПШ>2,2;%	49/92; 53,26 ± 5,20	22/22 ± 9,79	<0,05
<i>ІХС, НС, N=116</i>	<i>n=66</i>	<i>n=44</i>	
Аорта, см (до 3,7)	3,65 ± 0,07	3,42 ± 0,08	<0,05
ЛП, см (до 3,6)	4,15 ± 0,09	3,89 ± 0,09	<0,05
НМК, ступінь, ум.од.	1,72 ± 0,28	1,12 ± 0,14	=0,07
НМК, частота,%	42/44; 95,45 ± 3,16	28/42; 66,67 ± 7,27	<0,05
НТК, частота,%	12/44; 27,27 ± 6,72	3/42; 7,14 ± 3,96	<0,05
<i>ІХС, СС, N=81</i>	<i>n=49</i>	<i>n=18</i>	
Відмінностей не виявлено			
<i>Геморагічний васкуліт, N=76</i>	<i>n=42</i>	<i>n=29</i>	
НМК, ступінь, ум.од.	0,54 ± 0,11	0,21 ± 0,11	<0,05
НМК, частота,%	17/35; 48,57 ± 8,44	21/40 ± 10,90	=0,07
<i>ГРЛ, N= 58</i>	<i>n =34</i>	<i>n=24</i>	
ЗСЛШ, см (до 1,0)	0,96 ± 0,03	0,87 ± 0,04	<0,05
<i>ХРХС, хірургічне лікування, N=44</i>	<i>n=22</i>	<i>n=19</i>	
Аортальний стеноз, частота,%	16/22; 72,73 ± 9,56	6/19; 31,58 ± 10,66	<0,05
МШП, см	1,43 ± 0,05	1,26 ± 0,06	<0,05
ЗСЛШ, см	1,40 ± 0,04	1,20 ± 0,05	<0,01
<i>ХРХС, N=34</i>	<i>n=26</i>	<i>n=8</i>	
Аорта, см (до 3,7)	3,58 ± 0,13	3,15 ± 0,18	=0,07
Примітка. ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка, КДР – кінцево-діастолічний розмір, НМК – недостатність мітрального клапана, НТК – недостатність трикуспідального клапана.			

Особливості ЕхоКГ знайдені і у малосимптомних амбулаторних пацієнтів без кардіологічного анамнезу взагалі. Так, у жінок, які підлягали лапароскопічній ХЕ, розмір ЛП (3,6 проти 3,3;  $p<0,01$ ), звичайна (198,39 г проти 169,20 г,  $p=0,02$ ) та індексована (108,34  $\text{кг}/\text{м}^2$  проти 94,10  $\text{кг}/\text{м}^2$ ;  $p=0,03$ ) маси міокарду ЛШ та швидкість



А за доплерографією були істотно більшими, ніж у пацієток, які підлягали нирковій літотрипсії, а швидкість Е та відношення Е/А (0,7 проти 0,9;  $p=0,001$ ) виявились меншими, що супроводжувалось довшим проведенням збудження в атріовентрикулярному вузлі (0,16 с проти 0,10 с;  $p=0,02$ ).

Особливості БАВВКНП встановлені і за результатами холтерівського моніторування ЕКГ. Такі пацієнти відрізнялись від осіб з інтактним ЖМ достовірно більшою кількістю екстрасистол на добу (48,0 проти 7,0;  $p=0,009$ ), рідшою дисфункцією синусового вузла (2,78 % проти 11,85 %,  $p<0,05$ ), що супроводжувалось більшим хвилинним об'ємом крові (5,55 л проти 4,95 л,  $p=0,02$ ). Навіть якщо припустити, що усі виявлені екстрасистоли були надшлуночковими, різниця між групами БАВВКНП та інтактного ЖМ є достатньо вагомою, щоб впливати на прогноз. За даними літератури, порівняння 4-го та 1-го квартиля сумарного тягара надшлуночкових екстрасистол ( $\geq 77$  та  $< 4$  екстрасистол відповідно) виявило достовірно вищий ризик смертності від усіх причин у групі 4-го квартиля (відношення шансів [ВШ] 1,47; 95 % ДІ=1,13–1,94;  $p=0,005$ ). Тягар надшлуночкових екстрасистол запропоновано застосовувати як індикатор симпатовагусного дисбалансу та попереджувальну ознаку розвитку передсердної кардіоміопатії, а для лікування пацієнтів з надшлуночковими екстрасистолами вважається доцільним застосовувати ацетилсаліцилову кислоту (АСК) та  $\beta$ -адреноблокатори (Т.С. Huang et al., 2021).

Встановлено коронарографічні ознаки БАВВКНП. Вона характеризувалась істотно вищою частотою коронарних уражень у вигляді ІХС як основної патології (67,05 % проти 24,94 %;  $p<0,01$ ), і як супутньої патології у пацієнтів з ревматичними хворобами (28,7 % проти 9,7 %,  $p<0,05$ ), що проявлялось коронарографічно гіршим станом КА із частішим (88,7 % проти 65,4 %;  $p<0,05$ ) та більш вираженим (91,7 % проти 77,9 %;  $p<0,05$ ) втягненням ПКА та ПМШГ ЛКА (за частотою: 90,3 % проти 73,0 %;  $p=0,07$  та за ступенем ураження: 90,7 % проти 85,0 %;  $p<0,05$ ).

Допоміжною ознакою у виявленні БАВВКНП можна вважати збільшення РОВ за EuroSCORE у пацієнтів з ІХС, ГКС, яким заплановано аорто-коронарне шунтування (АКШ). За умов БАВВКНП РОВ становив 6,30 %, що перевищувало значення пацієнтів з інтактним ЖМ (5,54 %,  $p>0,05$ ) і було вищим за показник, отриманий при мета-аналізі результатів 42 досліджень ( $n=213\ 283$ ). РОВ корелював з КДРЛШ ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ) та вмістом глюкози натще у ПГТТ ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$ ).

Вивчення клінічно-інструментальних ознак ПБКНП показало, що за ЧСС та частотою синусових тахікардій ПБКНП виявилась більш сприятливою, ніж БАВВКНП. Вона характеризувалась істотно нижчою ЧСС при ІХС, ІМ (70,80 уд./хв. проти 78,09 уд./хв.;  $p<0,01$ ) з повною відсутністю тахікардії  $>100$  уд./хв.,  $p<0,05$ ), при ІХС, СС ( $p=0,07$ ), ХРХС ( $p<0,05$ ) та ГВ ( $p>0,05$ ). У жодного ревматологічного пацієнта за її умов не виявлялися тахікардії  $>100$  уд./хв., тоді як при БАВВКНП їх частота досягала 10,71 % ( $p<0,05$ ). Однак порівняно з групою інтактного ЖМ ПБКНП виявилась менш сприятливим станом, оскільки супроводжувалась вищою ЧСС при ІХС, НС ( $p<0,05$ ) та ІХС, ІМ ( $p=0,06$ ) та істотно частішими тахікардіями  $>80$  уд./хв. (35,00 % проти 16,42 %;  $p<0,05$ ), зокрема, у хворих на ІХС (НС і СС) та ГВ. Зростання ЧСС за умов уражень ЖМ має важливе значення, оскільки ЧСС

асоціюється з тривалістю життя, кардіоваскулярним ризиком та прогнозом (M. Vöhm et al., 2015).

На відміну від БАВВКНП, при ПБКНП частота аритмій була меншою – при ІХС, ГКС ( $p=0,08$ ) та СС (25 % проти 40 %;  $p<0,05$ ), ГВ (0 % проти 24,39 %;  $p<0,05$ ) та гострих формах ревматичних хвороб (0 % проти 17,33 %;  $p<0,05$ ) і загалом була аналогічною до пацієнтів з інтактним ЖМ (25,71 % проти 22,1 %;  $p>0,05$ ). Частота екстрасистолій при ПБКНП порівняно з БАВВКНП була меншою в 1,3 рази ( $p>0,05$ ), різниця істотна при ІХС, ГКС (20,00 % проти 48,39 %;  $p=0,08$ ), ІХС, СС (0 % проти 34,69 %;  $p<0,05$ ), ГВ (0 % проти 24,39 %;  $p<0,05$ ) та гострих формах ревматичних хвороб разом (12,50 % проти 31,62 %;  $p<0,05$ ), а за частотою ФП, пароксизмальних тахікардій та блокад різниць не було. На відміну від інтактного ЖМ ПБКНП характеризувалась частішою ФП при ІХС, НС (100,0 % проти 7,69 %) та її відсутністю при СС (0 % проти 22,22 %), як і відсутністю екстрасистолій, переважно шлуночкових, при ІХС, ГКС та СС (0 % проти 10,30 % та 22,22 %), усі  $p<0,05$ .

За результатами холтерівського моніторингу ЕКГ, ПБКНП характеризувалась відсутністю епізодів депресії ST, нормалізацією збільшеного ударного об'єму крові, кращою внутрішньошлуночковою провідністю, що супроводжувалось вищою ЧСС уночі та зростанням ЗХС на відміну від БАВВКНП. Від осіб з інтактним ЖМ ПБКНП відрізнялась вищою ЧСС уночі, відсутністю епізодів депресії сегмента ST та дисфункції синусового вузла, меншою тривалістю комплексу QRS, нижчим вмістом моноцитів периферійної крові.

Певні особливості ПБКНП знайдені і під час аналізу результатів ЕхоКГ. Так, серед пацієнтів зі стабільними формами ІХС ПБКНП частіше спостерігалась у жінок і супроводжувалась ожирінням I ст. та нижчими значеннями ударного об'єму крові (74 мл проти 87 мл;  $p=0,049$ ), розмірів аорти (3,1 см проти 3,5 см;  $p=0,043$ ) та індексованої маси міокарда ЛШ (90,63 проти 105,50;  $p=0,036$ ), меншим вмістом моноцитів крові (6 % проти 7 %;  $p=0,033$ ). На відміну від пацієнтів з інтактним ЖМ, спостерігався істотно довший коригований інтервал QT (0,390 проти 0,352;  $p=0,025$ ), що може свідчити про загрозу розвитку небезпечних аритмій за умов ПБКНП.

На відміну від осіб з БАВВКНП серед пацієнтів з ІХС ПБКНП характеризувалась меншим розміром ЛШ (4,76 см проти 5,07 см), відсутністю випадків дилатації ЛШ (0 % проти 18,36 %), меншою частотою виявлення дилатації ЛП (11,11 % проти 50,00 %) (ІХС, ІМ); меншими розмірами ПШ (2,31 см проти 2,54 см), діаметру аорти (3,09 см проти 3,49 см), товщини ЗСЛШ (1,11 см проти 1,22 см), а також рідшою дилатацією ПШ (46,15 % проти 82,05 %) (ІХС, СС); хоча за умов ІХС, НС сонографічні характеристики серця були гіршими: виявлявся більший розмір ЛП (5,52 см проти 4,15 см) та вищий ступінь НМК (2,60 у.о. проти 1,72 у.о.), усі  $p<0,05$ . У пацієнтів ревматологічного профілю ПБКНП супроводжувалась відсутністю НТК (ГВ: 0 % проти 20,00 %) та меншою частотою дилатації ЛШ (0 % проти 50,00 %), хоча дилатації ПШ фіксувалась у всіх обстежених (100,0 % проти 81,82 %; ХРХС), усі  $p<0,05$ . Порівнюючи ПБКНП з групою з інтактним ЖМ, ми виявили різнонаправлені зміни ЕхоКГ: структурні параметри серця були кращими при ІМ та СС, але гіршими при НС. Зокрема, ПБКНП характеризувалась істотно меншими товщиною ЗСЛШ (1,13 см проти 1,22 см) та частотою дилатації ЛП (11,11 % проти

61,11 %; ІХС,ІМ), розмірами ПШ (2,31 см проти 2,63 см) та ЛШ (4,92 см проти 5,45 см) і частотою виявлення дилатації ПШ >2,2 см (46,15 % проти 93,33 %). Натомість у пацієнтів з НС ПБКНП супроводжувалася істотно більшим розміром ЛП (5,52 см проти 3,89 см) та, відповідно, частішою його дилатацією (83,33 % проти 38,09 %), частішими НМК (100 % проти 66,67 %) та НТК (60,00 % проти 7,14 %), хоча їх ступені і були меншими; усі  $p < 0,05$ . Аналогічні процеси зафіксовані і у ревматологічних хворих. У пацієнтів з ХРХС (хірургічне лікування) ПБКНП асоціювалася з меншим КДРЛШ (4,40 см проти 5,57 см;  $p < 0,01$ ) і, відповідно, меншою частотою виявлення його дилатації (0 % проти 57,89 %), однак частішою дилатацією ПШ (100,0 % проти 68,42 %), усі  $p < 0,05$ .

За результатами коронарографії, серед пацієнтів з ІХС, ГКС суттєво ПБКНП від БАВВКНП не відрізнялась, однак порівняно з особами з інтактним ЖМ достовірно частіше спостерігалось ураження ПМШГ (100,0 % проти 73,0 %) та був вищим ступінь ураження ОГ ЛКА (92,5 % проти 79,9 %), обидва  $p < 0,05$ . Істотні відмінності між групами інтактного ЖМ, БАВВКНП та ПБКНП представлені у табл. 4. Таким чином, проведене нами дослідження вказує, що ПБКНП є клінічно сприятливішим станом порівняно з БАВВКНП, але менш сприятливим порівняно з інтактним ЖМ, що обґрунтовує доцільність своєчасної ХЕ.

Пусковим механізмом розвитку БАВВКНП можна вважати рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації від ЖМ (P.R. Brumovsky et al., 2010; M.A. Giamberardino et al., 2010; M.S. Demarchi et al., 2012; R.D. Foreman et al., 2015) через спінально-таламічні шляхи, вісцеро-конвергентні нейрони, дихотомні волокна та  $\beta_3$ -адренорецептори (P.R. Brumovsky et al., 2010; A.S. Baskin et al., 2018).

Таблиця 4 – Істотні сонографічні, електрокардіографічні, ехокардіографічні та лабораторні відмінності між групами інтактного жовчного міхура та обох кардіонейропатій

Показник, одиниці	Інтактний ЖМ	БАВВКНП	ПБКНП	p
Товщина стінки ЖМ, мм	2,0 [2,0;3,30]	3,5 [2,0;3,7]	-	$p_{1-2}=0,02$
Тривалість QRS, мс	0,08 [0,08; 0,09]	0,08 [0,08;0,10]	0,08 [0,08;0,08]	$p_{2-3}=0,014$ $p_{1-3}=0,016$
Хвилинний об'єм крові, л/хв.	4,95 [4,30; 6,00]	5,55 [4,70;6,60]	4,80 [4,60;5,70]	$p_{1-2}=0,02$
Ударний об'єм, см <sup>3</sup>	75,5 [67,0; 85,0]	81,0 [68,0;92,0]	74,5 [63,5;75,5]	$p_{2-3}=0,033$
Моноцити крові,%	8,0 [6,0;10,0]	7,0 [6,0; 9,0]	6,0 [5,5; 7,0]	$p_{1-3}=0,011$
Загальний білірубін, мкмоль/л	10,10 [8,00;11,80]	14,15 [9,80;21,80]	12,40 [12,20;15,10]	$p_{1-2}=0,07$
Загальний холестерин, ммоль/л	5,61 [5,05; 6,58]	5,24 [4,14; 6,08]	6,26 [5,99; 7,05]	$p_{2-3}=0,023$

Встановлено, що у кардіоваскулярних пацієнтів розміри ЖМ були істотно більшими, ніж у здорових осіб, і мали великий розмах коливань. Розтягнення ЖМ за умов ССЗ супроводжувалося зниженням його скоротливої здатності (ФВ 48,20 [36,20;58,64] см<sup>3</sup> проти 58,27 [35,29;84,37] см<sup>3</sup>;  $p < 0,05$ ). За кореляційним аналізом, збільшення розмірів ЖМ асоціювалось з активацією синдромів запалення та СЕІ, пригніченням імунної відповіді та кардіоваскулярним ризиком у цілому ( $\tau = 0,46$ ;  $p = 0,05$ ) та з традиційними факторами ризику зокрема: здовженням електричної систоли ( $\tau = 0,59$ ;  $p = 0,03$ ), АГ ( $\tau = 0,52$ ;  $p = 0,02$ ), збільшенням маси тіла ( $\tau = 0,65$ ;  $p = 0,005$ ).

Найважливішим механізмом поєданого ураження ЖМ та серця є активація системного запалення через хемотаксис клітинних елементів та гіперпродукцію численної кількості біологічно активних речовин, що запускається дисфункцією холангіоцитів (С. Pinto et al., 2018). За умов БАВВКНП системне запалення характеризувалося активацією нейтрофільної (за вмістом сегментоядерних нейтрофілів (ІМ: 56,15 % проти 52,33 %) та Н/Лі (ІМ: 1,97 проти 1,38)) та моноцитарної (ІМ: 5,13 % проти 4,11 %; СС: 5,76 % проти 4,63 %; та Лі/М: 8,42 проти 11,78) ланок зі зростанням ШОЕ (13,47 мм/год проти 6,59 мм/год), вмісту сироваткових маркерів (НС; вчСРБ: 15,25 мг/л проти 10,08 мг/л; серомукоїди: 0,43 Од проти 0,31 Од) та пригніченням імунної відповіді (ІМ; лімфоцити: 34,91 % проти 40,33 %; ІР: 8,82 проти 12,10), усі  $p < 0,05$ , що проявлялось також зменшенням відношення Лі/М та ІР та відбувалось паралельно посиленню холестазу і гіпертрофії МШП. За умов БАВВКНП зростання лейкоцитів асоціювалось з розтягненням ЛШ, аорти та ЛП та більш частим ураженням ЛКА на фоні погіршення фільтраційної здатності нирок та схильності до тромбозу; збільшення кількості нейтрофілів – з АГ, розтягненням ЛШ, погіршенням ліпідного метаболізму та посиленням СЕІ; індексу Н/Лі – з товщиною МШП, вираженістю СЕІ та гіпертригліцеридемією; ШОЕ – з появою анемічного синдрому, погіршенням вуглеводного метаболізму, посиленням СЕІ та ступеня стенозу ПКА; вчСРБ – з погіршенням вуглеводного метаболізму, схильністю до тромбозу, діастолічною дисфункцією, старшим віком та жіночою статтю; ЗФ – з тахікардією та розтягненням кореня аорти, схильністю до кровотеч та окисним стресом за зменшенням ЗБ; серомукоїдів – зі зростанням АЛТ, погіршенням вуглеводного метаболізму та гіпохолестеринемією.

За умов ПБКНП на відміну від БАВВКНП системне запалення характеризувалося зменшенням активності переважно моноцитарної ланки (ІХС [ІМ та НС]: 4,00 % проти 5,13 % та 4,83 % проти 7,06 %, обидва  $p < 0,05$ ), що має значення для стабілізації атеросклеротичних бляшок. Однак порівняно з групою інтактного ЖМ активність системного запалення залишалась вищою з активацією нейтрофільно-моноцитарної ланки (ІХС, ІМ-сегментоядерні нейтрофіли: 59,10 % проти 56,15 %; Н/Лі: 1,94 проти 1,38; ІХС, СС-моноцити: 6,37 % проти 4,63 %; Лі/М: 5,46 проти 7,81; ХРХС-сегментоядерні нейтрофіли: 78,67 % проти 69,42 %), вищою секрецією сироваткових маркерів (ІХС, ГКС-ЗФ: 4,18 г/л проти 3,79 г/л; ІХС, НС-вчСРБ: 20,83 мг/л проти 10,08 мг/л; ГВ-вчСРБ: 14,15 мг/л проти 7,34 мг/л) та пригніченням імунної відповіді (ІХС, ІМ-лімфоцити: 33,70 % проти 40,33 %; ІХС, СС-ІР: 5,74 проти 8,10). Отримані результати підтверджують безпосередню участь

СРБ у патологічному процесі, що може відбуватись через прискорення клітинного циклу в кардіоміоцитах з редукцією експресії сурвівіну (B.S. Lee et al., 2014). Наші результати вказують, що першим етапом ремоделювання серця при активації запального синдрому є збільшення ЛП – передумова та критерій діастолічної дисфункції.

Зростання індексу Н/Лі з віком пацієнтів та асоціації його з гострофазовими показниками запалення, виявлені нами, підтверджують дані літератури (E. Günaş et al., 2014), однак уперше встановлено, що Н/Лі пов'язаний також з вуглеводним метаболізмом та СЕІ, що відкриває перспективи дослідження його визначення у пацієнтів з ЦД. Найбільш цікавими вбачаються виявлені асоціації Н/Лі з структурно-функціональним станом серця (розміри камер, товщини стінок та ФВ), що може вказувати на те, що саме дисбаланс між активацією та обмеженням запалення призводить до структурно-функціональних змін серця з гемодинамічними наслідками.

Важливе значення в активації системного запалення має ФНПа. Ураження ЖМ можуть зумовлювати гіперпродукцію ФНПа, який запускає апоптоз кардіоміоцитів та ремоделювання міокарда, що має негативний інотропний ефект (A.C. Carlsson et al., 2017, 2018; D. Sun et al., 2021). Ми встановили, що вміст ФНПа у крові мав значні коливання та залежав від стану ЖМ, зростаючи за умов його патологічних змін. При БАВВКНП вміст ФНПа був на 81,7 % вищим, ніж за умов інтактного ЖМ ( $2,18 \pm 0,37$  пг/мл проти  $1,20 \pm 0,24$  пг/мл,  $p < 0,05$ , рис. 2), що підтверджує описану активацію продукції ФНПа клітинами біліарної системи.

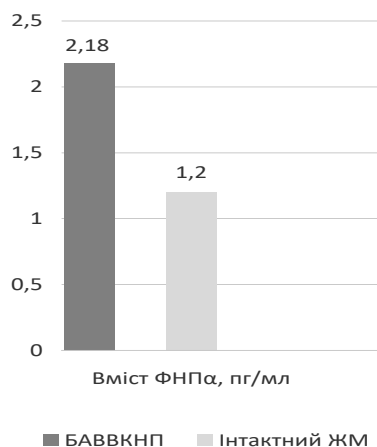


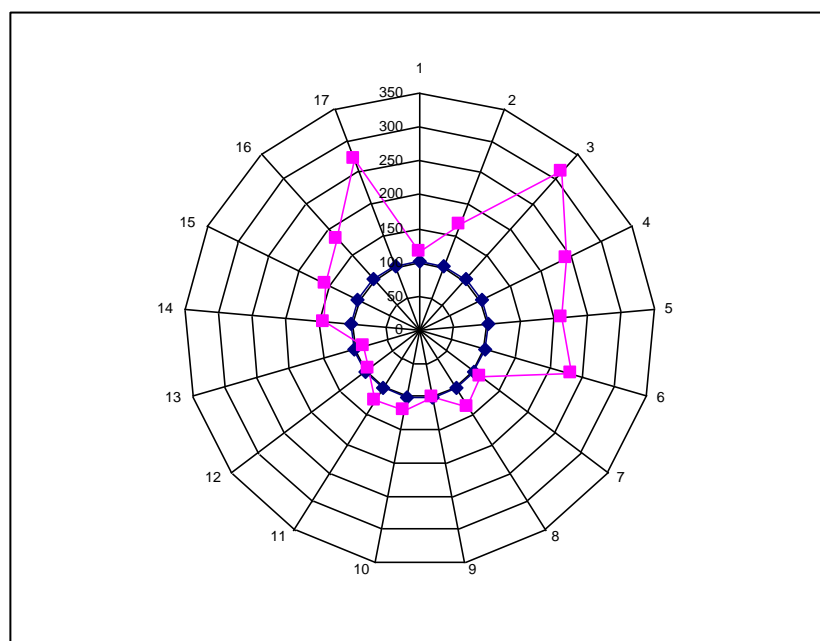
Рисунок 2 – Істотна відмінність за вмістом фактору некрозу пухли- $\alpha$  у пацієнтів з біліарною автономною вісцеро-вісцеральною нейропатією та інтактним жовчним міхуром

Вміст ФНПа корелював з товщиною стінки ЖМ у групі БАВВКНП ( $r=0,96$ ;  $p < 0,05$ ) та з діаметром загальної жовчної протоки ( $r=0,98$ ;  $p=0,09$ ). Крім того, за автоматичним аналізом ЕКГ, високі рівні ФНПа супроводжувалися істотним здовженням електричної систоли шлуночків та перевагою електричної активності лівих відділів серця, що можна розцінювати як прояви БАВВКНП з безсимптомною ішемією та високим ризиком розвитку аритмій. Відповідно до експериментального дослідження, знизити ймовірність розвитку аритмій при синдромі ішемії-реперфузії можна за допомогою застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) (E. Ferraro et al., 2020).

Одним з механізмів розвитку БАВВКНП та ПБКНП може бути активація процесів ендогенної інтоксикації (S. Mihm, 2018; М.О. Kondratyuk et al., 2019; М. Yeltokova et al., 2019). За умов БАВВКНП/ПБКНП виразність СЕІ була вищою за усіма параметрами ендотоксикозу, а особливо за МСМ крові загальними (0,77 од. проти 0,46 од.,  $p=0,08$ ) та на хвилі 238 нм (1,53 од. проти 0,49 од.,  $p=0,08$ ), а також за гідрофільними МСМ сечі на довгих хвилях 288 нм (0,72 од. проти 0,40 од.;  $p=0,05$ ) та 310 нм (0,27 од. проти 0,10 од.;  $p<0,05$ ) (рис. 3).

За проведеним нами кореляційним аналізом, активація СЕІ асоціювалась з ліпідним дистрес-синдромом, зростанням лептину та пришвидшенням ниркової фільтрації. Тобто, порушення виведення жовчі і розвиток БАВВКНП супроводжуються вищими рівнями МСМ крові на всіх довжинах; натомість нирки краще виводять довгохвильові МСМ, а короткохвильові, ймовірно, більше затримуються в організмі. Зростання вмісту МСМ за умов БАВВКНП може вказувати на активацію СЕІ та паралельні процеси порушення рухомості ЖМ нейроендокринного генезу, активацію запалення та ендотеліальну адгезію.

За даними літератури, ураження ЖМ можуть супроводжуватися системним коагулопатичним дистрес-синдромом (E.T. Pavlidis et al., 2018; A.P. Vlasov et al., 2019) з гіпер-/гіпокоагуляцією, що може спричиняти або посилювати прояви БАВВКНП чи ПБКНП та коронарні події (S. Aslibekyan et al., 2018; R. Salsoso et al., 2020; A. Wiśniewski et al., 2021).



- 1- Тяжкість СЕІ
- 2- МСМ загальні
- 3- 238/кров
- 4- 254/кров
- 5- 266/кров
- 6- 282/кров
- 7- 238/сеча
- 8- 238/266
- 9- 280/254
- 10- L-аргінін
- 11- Нітриди сечі
- 12- 238/сеча
- 13- 254/сеча
- 14- 266/сеча
- 15- 282/сеча
- 16- 288/сеча
- 17- 310/сеча

Рисунок 3 – Виразність синдрому ендогенної інтоксикації у пацієнтів з біліарною автономною вісцеро-вісцеральною кардіонейропатією (за 100 % прийняті значення пацієнтів з інтактним жовчним міхуром)

Скринінг гемостазу у пацієнтів з ІХС показав, що БАВВКНП супроводжувалась певною схильністю до гіперкоагуляції та тромбозів за меншим значенням ПЧ, вищими ПІ, гематокритом, тромбоцитами крові та ЗФ, тоді як ПБКНП характеризувалась різноскерованими змінами, що відповідає даним літератури

(C.J.D.G. Barbosa et al., 2019). Активація зсідання крові у пацієнтів з БАВВКНП асоціювалася з систолічною АГ, тахікардією, вищим ступенем стенозу ПКА, ліпідним дистрес-синдромом (підвищенням ЗХС та КАтер, зниженням ХС-ЛПВЩ) та активацією системного запалення (за лейкоцитами, лімфоцитами, ШОЕ, вчСРБ, серомукоїдами, Н/Лі) з окисним стресом (зі зниженням білірубину <10 мкмоль/л), гіпертрофією міокарда (потовщенням МШП та ЗСЛШ) з погіршенням функціональної здатності серця (зниження ФВ) та нирок (зниження швидкості клубочкової фільтрації).

Крім того, у пацієнтів з стабільними формами ІХС та БАВВКНП тромбоцитарна ланка коагуляції характеризувалась тенденцією до здовження часу агрегації тромбоцитів за умов застосування АСК (18,4 [12,8-20,0] с проти 16,0 [11,7-18,0] с;  $p=0,09$ ), а коагуляційна – істотно вищими рівнями ЗФ, РФМК (4,0 [3,4-8,0] мг/дл проти 3,4 [3,4-4,0] мг/дл;  $p=0,0001$ ) та D-димерів у 6,3 разів (206,0 [75,0-285,0] нг/дл проти 32,5 [20,0-80,0] нг/дл;  $p=0,006$ ). Порушення агрегаційної здатності тромбоцитів може бути спричинено зростанням вмісту ліпопротеїнів- $\alpha$  (R. Salsoso et al., 2020), тобто, утворюється своєрідний місток між порушеннями ліпідного метаболізму і гемостатичними змінами, що відіграє провідну роль у патогенезі як ІХС, так і біліарних змін.

Важливе значення у розвитку БАВВКНП має і зміна імунної реактивності. Так, БАВВКНП була притаманна розбалансованість параметрів імунітету, яку можна охарактеризувати як пригнічення клітинної та активацію гуморальної ланок. На відміну від групи з інтактним ЖМ, при БАВВКНП були меншими значення абсолютної кількості лімфоцитів (85,15 %), відносні рівні Т-лімфоцитів (82,06 %), Т-хелперів (95,59 %), Т-супресорів (90,86 %), природних кілерів (93,10 %), В-лімфоцитів з антиген-розпізнавальними рецепторами (95,95 %), тоді як 12 параметрів були вищими: В-лімфоцити загальні (139,93 %) та з рецептором до ІЛ-2 (117,44 %) або з рецептором до трансферину (110,14 %), індекси ІРІ (125,81 %) та імуноефекторний (136,36 %), вміст ІgМ (128,69 %), ІgА (133,15 %) та загальних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК: 122,33 %) переважно за рахунок ЦІК малих (104,82 %), а також спонтанний НСТ-тест (тест відновлення нітросинього тетразолію: 158,14 %) та компоненти комплементу С3 (123,49 %) та С4 (142,86 %).

Безумовно, отримані нами тенденції потребують подальшого вивчення, однак питання впливу імунної системи на холестериновий холелітіаз вже привернуло увагу науковців. Існує теорія, що вагомою ланкою патогенезу холелітіазу є пошкодження стінки ЖМ, опосередковане Т-лімфоцитами. Розглядається також роль Т-лімфоцитів у нуклеації – початковому етапі утворення жовчних каменів (K.J. Maurer et al., 2009). Оскільки дефекти гуморального імунітету порушують гомеостаз ЖК (A.D. Mohammed et al., 2022), виявлену нами активацію гуморальної ланки при БАВВКНП можна вважати компенсаторною реакцією на ураження ЖМ.

Імовірним механізмом розвитку БАВВКНП та ПБКНП можна вважати окисний стрес (Z.A. Arslan Onuk et al., 2019; J.N. Peoples et al., 2019; T. Senoner et al., 2019), який прямо асоціюється з параметрами системного запалення та холестази (Z. Damjanović et al., 2013). Ми встановили, що у пацієнтів з ІХС, НС за умов БАВВКНП та ПБКНП середній вміст малонового альдегіду (МА) був дещо підвищеним (122,52 мкмоль/мл) із значним розмахом коливань. У пацієнтів з вищим

за медіану вмістом МА спостерігались вищі значення маркерів запалення (сегментоядерних нейтрофілів та індексу Н/Лі), нижчі рівні лімфоцитів і моноцитів та у 3,75 рази була вищою імовірність низького рівня ЗБ (<10 мкмоль/л). За кореляційним аналізом, МА був не тільки маркером окисного стресу, але й активації запалення, дисліпідемії, вуглеводної нетолерантності, тромбоутворення, АГ та тахікардії.

Іншим критерієм окисного стресу вважається зменшення ЗБ, однак ми встановили, що несприятливим для обстежених пацієнтів було як зменшення, так і збільшення ЗБ, який корелював з АСТ, сечовиною, гемоглобіном, параметрами глюкозного та ліпідного метаболізму і характеристиками структури серця. Зменшення вмісту ЗБ логарифмічно асоціювалося зі зростанням виразності стенозів КА (ЛКА, ОГ ЛКА та ПМШГ) у пацієнтів з ІХС, ГКС (рис. 4). Низький вміст ЗБ також свідчив про вищий ризик АКШ (POB за EuroSCORE). Виявлена нами пряма кореляція ЗБ із тривалістю інтервалу QT може свідчити про зв'язок стану гепатобіліарної системи з електричною функцією серця (Z. Wang et al., 2022).

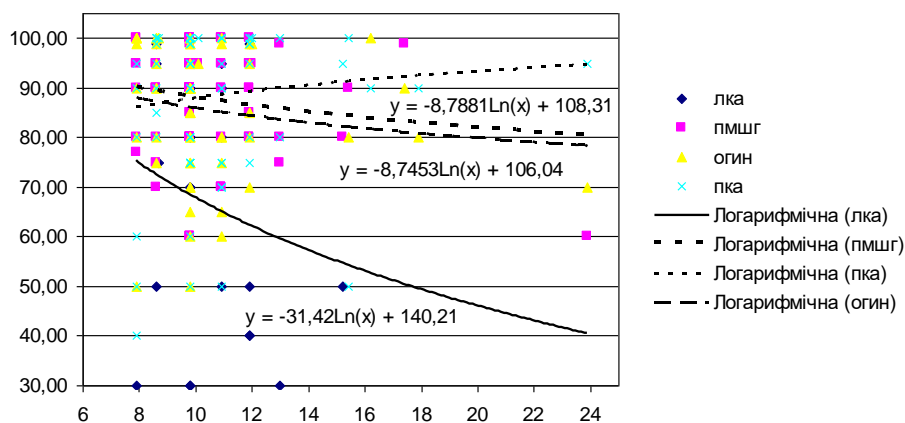


Рисунок 4 – Залежність рівня білірубіну та ступеня стенозу коронарних артерій

Примітка. Ліва коронарна артерія – лка; огинаюча – огин; передня міжшлуночкова гілка – пмшг, права коронарна артерія – пка.

Однією з патогенетичних ланок, що пов'язують холелітіаз з вінцевим атеросклерозом, вважають підвищення ЗХС крові (J.L. Dickerman, 1991), хоча більшість досліджень не показали тотожності змін ліпідного профілю. Спільні патогенетичні моменти – проатерогенна дисліпідемія, підвищення ХС жовчі, зміни холато-холестеринового відношення – лежать в основі системного ліпідного дистрес-синдрому (R.A. DeVose-Boyd, 2018), який ми діагностували в усіх групах зі змінами ЖМ. Вміст ТГ був вищим у хворих на ІХС, ніж при ревматичних хворобах; був нормальним за умов ХЕ в анамнезі та перегині тіла, високим – при гострих формах ІХС та сладжі (3,72 ммоль/л) і пограничним – при хронічній ІХС та ознаках перенесеного холециститу (2,18 ммоль/л).

За кореляційним аналізом, інтактний ЖМ супроводжувався максимальною кількістю істотних кореляцій ліпідів, тоді як ХЕ – їх відсутністю. Несприятливим було збільшення ТГ, що асоціювалось з активацією запалення та СЕІ, цитолізом (за АЛТ, АСТ), гіпертрофією стінок серця та розтягненням його камер. Це відповідає даним літератури, за якими комп'ютерна томографія органів черевної порожнини



показала, що ЖКХ супроводжувалась більшою площею атероматозних бляшок у черевній аорті, загальній та зовнішній клубових і загальній стегновій артеріях; товщим комплексом інтима-медіа, вищою інтенсивністю кальцифікації та запалення у всіх абдомінальних артеріях, а також проатерогенними змінами ліпідного профілю, схильністю до ожиріння та ЦД. Більше того, холелітіаз був незалежно пов'язаним із ступенем атеросклеротичного ураження артерій абдомінальної ділянки (H.I. Serin et al., 2017).

Описано, що скорочення ЖМ відіграють роль у постпрандіальному гомеостазі глюкози (X. Zhang et al., 2017; Z. Deng et al., 2021), а порушення толерантності до глюкози супроводжуються розтягненням ЖМ зі зміною його моторики (H.W. Hendel et al., 1998). Крім того, ХЕ вважається фактором резистентності до інсуліну, ЦД (Y. Shi et al., 2020), посиленої кальцифікації КА та метаболічних змін (B. Rahmani et al., 2020). Аналіз параметрів вуглеводного метаболізму показав, що за умов БАВВКНП при всіх нозологіях вміст глюкози був завжди більшим, ніж за умов інтактного ЖМ, а частота діагностованого ЦД 2 типу – вищою. Серед пацієнтів з ІХС, ГКС рівень глюкози натще прямо корелював з РОВ ( $r=0,39$ ), рівнями ЗХС ( $r=0,30$ ) та ЗБ ( $r=0,39$ ), а обернено – з АЛТ ( $r=-0,36$ ) та вмістом калію у сироватці крові ( $r=-0,41$ ); у пацієнтів з ІМ мала місце пряма кореляція з товщиною ЗСЛШ ( $r=0,24$ ); у пацієнтів з НС – з маркерами запалення (ШОЕ:  $r=0,52$ ; серомукоїдами:  $r=0,36$ ; вчСРБ:  $r=0,31$ ) та ліпідного метаболізму (ХС-ЛПДНЩ:  $r=0,57$ ; ТГ:  $r=0,48$ ; БЛП:  $r=0,35$ ); у хворих на СС – зі структурними розмірами серця (ПШ:  $r=0,50$  та ЛП:  $r=0,73$ ), рівнями креатиніну ( $r=0,46$ ) та сечовини ( $r=0,58$ ), кількістю лімфоцитів крові ( $r=-0,38$ ) та ПІ ( $r=-0,45$ ), агрегаційною активністю тромбоцитів ( $r=0,50$ ; без АСК); усі  $p < 0,05$ .

Прицільний аналіз вуглеводного метаболізму за умов БАВВКНП та ПБКНП показав, що у пацієнтів з ІХС та різним станом ЖМ вуглеводний метаболізм істотно відрізнявся за рівнями глікемії натще, на 30' та 60' хвилини ПГТТ, обома площами під кривими глюкози (нППКГ0-30', нППКГ30-120'), показником сумарної секреції інсуліну розподільчим індексом deFronzo та вмістом HbA1c. Натомість стан ЖМ не впливав на чутливість печінки до інсуліну (НОМА-IR, QUICKI), чутливість периферійних тканини до інсуліну (індекси Shuster, Matsuda), вміст С-пептиду, а також окремо на ранню чи пізню фази секреції інсуліну. За даними літератури, у пацієнтів з ХЕ в анамнезі описана низька периферійна чутливість до інсуліну та вище вивільнення інсуліну, що асоціюється з кальцифікацією КА (Y. Shi et al., 2020; Z. Deng et al., 2021).

Єдиний патогенетичний ланцюг уражень ЖМ, починаючи з структурно та функціонально фізіологічного його стану – інтактного ЖМ (група 0, Г0) – становлять біліарний сладж, холестероз та поліпи ЖМ (Г1), перегин тіла міхура (Г2), деформації шийки та ознаки перенесеного чи наявного хронічного холецистити (Г3), холелітіаз (Г4) та видалений ЖМ з приводу холелітіазу (Г5, ПБКНП) (J.Y. Jang et al., 2009; M. Sharma et al., 2018). Тому ми окремо оцінили клінічні прояви, лабораторні та інструментальні параметри у пацієнтів з БАВВКНП та ПБКНП за умов конкретних змін ЖМ та прослідкували їх динаміку по мірі погіршення стану ЖМ. Було виявлено, що серед пацієнтів з ІХС інтактний стан ЖМ зустрічався лише у 24,94 %, тоді як у 3 рази частіше (75,06 %) він був зміненим, серед

ревматологічних пацієнтів – 38,91 % проти 61,09 %; обидва  $p < 0,05$ . Погіршення стану ЖМ у пацієнтів з ІХС істотно асоціювалось з жіночою статтю, тахікардією, активацією синдрому запалення та СЕІ, ліпідним дистрес-синдромом, з появою анемічного синдрому та порушеннями коагуляційного гомеостазу, що у кінцевому наслідку впливало на ФВ та частоту значущих стенозів ПМШГ ЛКА. У пацієнтів з ревматичними хворобами до того приєднувалися порушення вуглеводного метаболізму та збільшення розміру ПШ.

Незалежно від нозології, ЧСС залежала від стану ЖМ і була мінімальною у Г0 та істотно вищою за умов холелітіазу і після ХЕ. Зростання ЧСС корелювало з активацією синдрому запалення, прогресуванням дисліпідемії, АГ, СЕІ та цитолізмом кардіоміоцитів. Аналогічно частота аритмій була мінімальною у Г0 (21,09 %) та після ХЕ (20,69 %), тоді як за умов уражень міхура вона була істотно більшою (30,60 %; обидва  $p < 0,05$ ), що можна пояснити рефлекторними впливами аферентної патологічної імпульсації від ЖМ та вегетативною дисфункцією. Наявність аритмій не корелювала з жодними параметрами у осіб Г0 чи Г5, тоді як за умов уражень ЖМ вона достовірно збільшувалася з віком, активацією запалення та вираженістю систолічної і діастолічної дисфункцій ЛШ. Провідними механізмами такої аритмогенної дії науковці вважають рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації від ЖМ та вегетативну дисфункцію (R.D. Foreman et al., 2015).

За результатами коронарографічного обстеження, трьохсудинне ураження КА найчастіше зустрічалось за умов перегину тіла ЖМ (38,5 %) та після ХЕ (40,0 %), ураження ЛКА – у пацієнтів з інтактним ЖМ (74,0 %), ПМШГ ЛКА – з холелітіазом та ХЕ в анамнезі (по 100,0 %), ОГ ЛКА – з сладжем (92,95 %) та перегином тіла (92,0 %), ПКА – з перегином тіла (100,0 %). По мірі поглиблення ураження ЖМ зменшується частота виявлення збалансованого типу коронарного кровопостачання (від 84,6 % у Г0 до 36,4 % у Г4) та зростає частота правого типу (від 7,7 % у Г0 до 36,4 % у Г4 та 40,0 % у Г5).

Стан ЖМ впливав на РОВ за EUROSCORE, який у пацієнтів з ІХС, ГКС був найвищим за умов біліарного сладжу та холелітіазу. Серед структурно-функціональних характеристик стану серця та КА від стану ЖМ залежали електрокардіографічні (частоти порушень ритму та провідності, депресій інтервалу ST та ознак гіпертрофії ЛШ), ехокардіографічні (частота виявлення гіпокінезій міокарда) та коронарографічні (частота типів кровопостачання, кількісні та якісні характеристик уражень основних КА) параметри, тобто, стан ЖМ переважно впливав на електрофізіологічні характеристики серця та стан судинного русла (рис. 5 та 6).

Погіршення стану ЖМ супроводжувалось прогресивною активацією запалення: середній ранг 78 параметрів запалення за умов інтактного ЖМ ( $2,70 \pm 0,16$ ) був істотно меншим, ніж при перегині ЖМ ( $3,25 \pm 0,18$ ), ознаках холециститу ( $3,53 \pm 0,20$ ), холелітіазі ( $3,48 \pm 0,16$ ) та після ХЕ ( $3,71 \pm 0,26$ ) усі  $p < 0,05$ . Незважаючи на нозологію, максимальними значення індексу Н/Лі завжди були за умов змін ЖМ: сладжі (ГРЛ), перегині тіла (ІХС,ІМ), ознаках холециститу (ІХС,НС), холелітіазі (ІХС,СС), ХЕ в анамнезі (ГВ). Стан ЖМ впливав і на ШОЕ, яка досягла 20 мм/год за умов постзапальних деформацій шийки та ознак

холециститу, холелітіазу та ХЕ в анамнезі; на вчСРБ (максимальний вміст у Г5), ЗФ (мінімальні рівні у Г0, максимальні Г1, Г3).

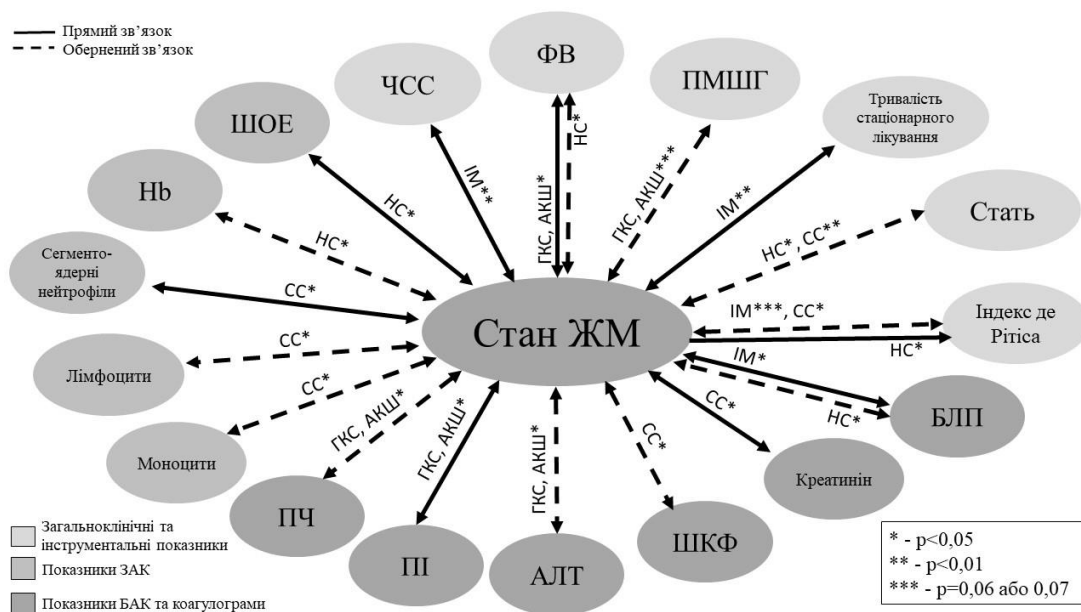


Рисунок 5 – Взаємозалежність стану жовчного міхура та клінічних, лабораторних та інструментальних параметрів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця

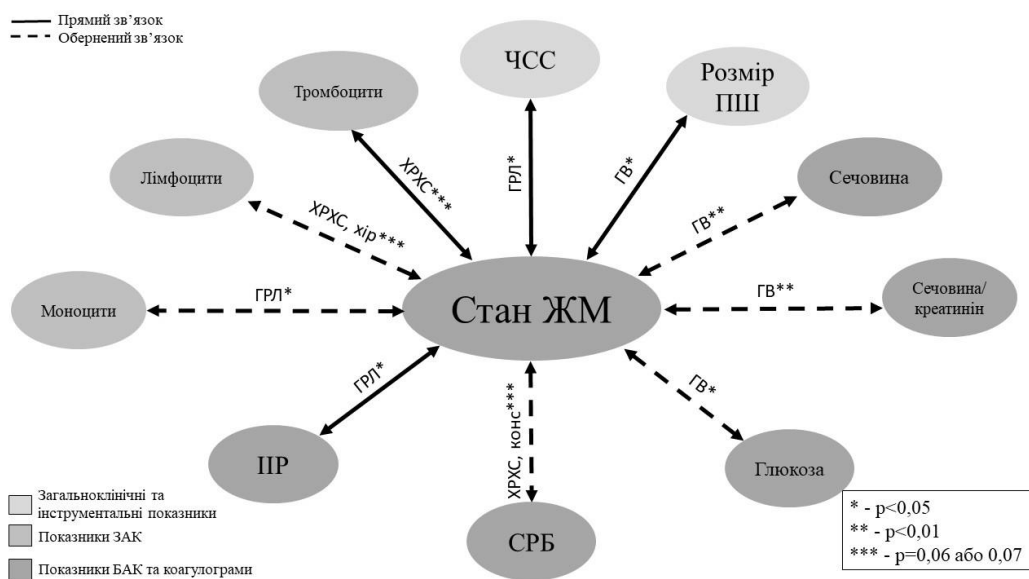


Рисунок 6 – Взаємозалежність стану жовчного міхура та клінічних, лабораторних та інструментальних параметрів у пацієнтів з ревматичними хворобами

Прояви ліпідного дистрес-синдрому зростали по мірі прогресування змін ЖМ. Так, у пацієнтів з ІХС, НС з біліарним сладжем максимальними виявились значення ЗХС, БЛП, ТГ, ХС-ЛПДНЩ, КАтер, індексів Castelli-I та -II, а мінімальним – вміст ХС-ЛПВЩ (усі p<0,05), тоді як у пацієнтів з ХЕ в анамнезі зафіксовані мінімальні значення ЗХС, ТГ, ХС-ЛПДНЩ та КАтер серед усіх груп, усі показники були нижчими за значення Г0. Індекс М/ЛПВЩ був максимальним за умов перегину тіла ЖМ (171,5 % від Г0), що супроводжувались підвищеними значеннями ТГ, БЛП, ХС-

ЛПДНЩ, обох індексів Castelli та нижчими ХС-ЛПВЩ (на 22,1 %); обидва індекси Castelli були максимальними за умов сладжу та перегину ЖМ, а нижчими за значення групи з інтактним міхуром тільки після ХЕ.

Крім того, поглиблення змін ЖМ викликало ендогенну інтоксикацію, порушувало гемостаз та вуглеводний метаболізм. За нашими даними, деформації шийки ЖМ, холецистит та холелітіаз супроводжувалися активацією СЕІ у хворих на ІХС, що зберігалось і після видалення ЖМ. Маркери інтоксикації статистично вірогідно були прямо пов'язані з активністю параметрів запалення, ліпідного метаболізму і вираженості цитолізу, а їх наростання асоціювалося з розтягненням мітрального та аортального кілець та систолічною дисфункцією, причому найчисельніші кореляції гематологічних інтегральних маркерів СЕІ спостерігались за умов перенесеного чи наявного холециститу. Також встановлено, що сладж та ознаки хронічного холециститу супроводжувалися гіперкоагуляцією з перевагою різних ланок, тоді як холелітіаз – тенденцією до гіпокоагуляції, що вимагає визначення у пацієнтів з біліарними розладами усіх ланок коагуляційного гемостазу з акцентом на D-димери, РФМК та ЗФ. Крім того, по мірі прогресування уражень ЖМ наростали як частота ЦД 2 типу, так і вміст глюкози натще та у ПГТТ, що було особливо виражено у пацієнтів з гострими формами ІХС та ГВ. Середній ранг 16 показників вуглеводного метаболізму у Г0 був істотно меншим, ніж при сладжі та деформаціях шийки ЖМ (2,60 проти 4,00 та 4,07), а найнижчий ранг був у пацієнтів з ХЕ в анамнезі (2,50), усі  $p < 0,05$ .

У 604 кардіоревматологічних пацієнтів було проведено ранкінг ЧСС та поширеності порушень ритму серця за умов різних станів ЖМ. Незалежно від нозології, ЧСС була максимальною за умов холелітіазу або стану після ХЕ. Ранкінг ЧСС був максимальним за умов ХЕ в анамнезі та холелітіазу, істотно більшим, ніж за умов інтактного міхура, сладжу та перегину тіла (відповідно 5,00 проти 1,80, 2,20 та 2,80, усі  $p < 0,05$ ) (рис. 7а).

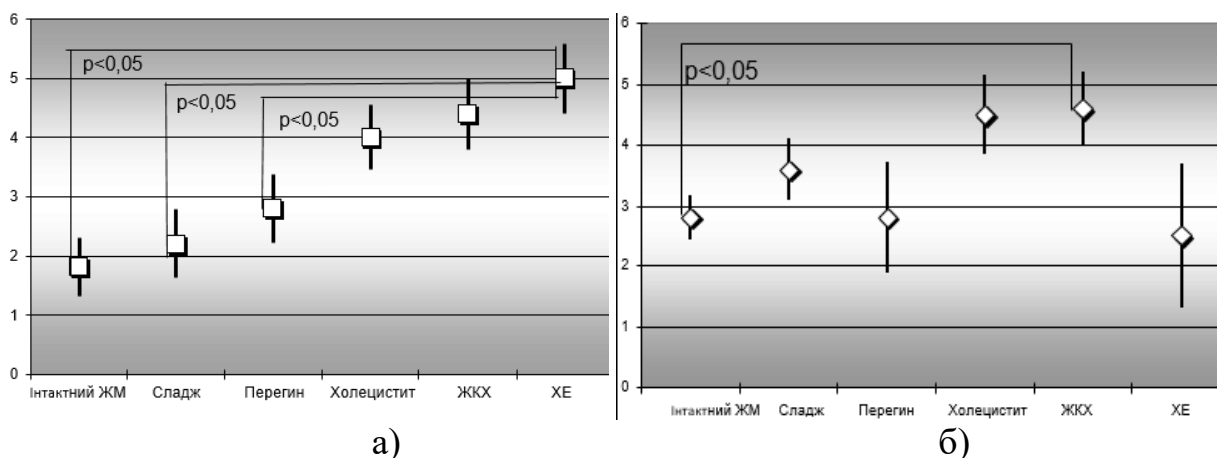


Рисунок 7 – Ранкінг частоти серцевих скорочень (а) та частоти виникнення аритмій (б) у 604 пацієнтів з кардіоревматологічного профілю

Частота аритмій була мінімальною як за умов інтактного міхура ((21,09 ± 3,36) %), так і у пацієнтів після ХЕ ((20,69 ± 7,52) %), а за умов будь-яких біліарних уражень вона була істотно більшою ((30,60 ± 2,81) %,  $p_1 < 0,05$ ,  $p_2 = 0,08$ ), причому

найчастіше аритмії виявлялись за умов холелітіазу ( $(37,84 \pm 5,64)$  %), а найрідше – при сладжі ( $25,00 \pm 5,78$  %). Привертає увагу зменшення частоти аритмій після видалення ЖМ, що спостерігається як у хворих на ІХС, так і на ревматологічні хвороби. Так, сумарний ранг частоти аритмій був максимальним за умов холелітіазу (істотно порівняно з Г0:  $4,60 \pm 0,60$  проти  $2,80 \pm 0,37$ ,  $p_{0.4} < 0,05$ ) та ознак перенесеного холециститу, тоді як у пацієнтів з видаленим міхуром спостерігається чітка тенденція до його зменшення (рис. 76).

Проведене визначення показників активності запалення та їх ранкінг залежно від стану ЖМ показали, що середній ранг вивчених 78 параметрів запалення показників за умов інтактного ЖМ ( $2,70 \pm 0,16$ ) був істотно меншим, ніж у Г2 ( $3,25 \pm 0,18$ ;  $p < 0,05$ ), Г3 ( $3,53 \pm 0,20$ ;  $p < 0,05$ ), Г4 ( $3,48 \pm 0,16$ ;  $p < 0,05$ ) та Г5 ( $3,71 \pm 0,26$ ;  $p < 0,01$ ). Середній ранг показників запалення у Г1 теж був достовірно нижчим, ніж у Г5 ( $3,04 \pm 0,20$  проти  $3,71 \pm 0,26$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 8).

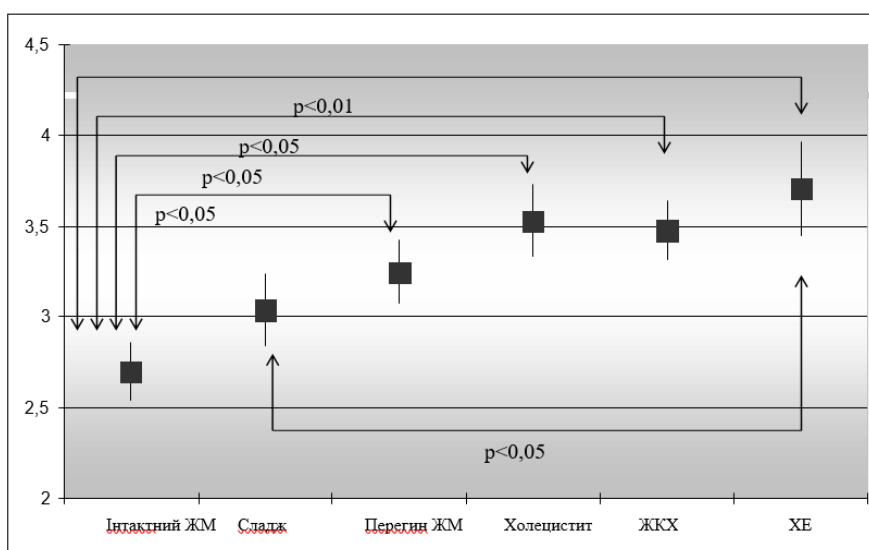


Рисунок 8 – Середній ранг 78 параметрів неспецифічного запалення залежно від стану жовчного міхура

Проведена оцінка 3-4 річної виживаності за методом Е.Л. Каплана – П. Майєра з оцінкою кумулятивної частки виживаності серед 144 амбулаторних пацієнтів з хронічними формами ІХС. Встановлено, що у пацієнтів з ІХС та БАВВКНП та ПБКНП кумулятивна частка 3-річної безподійної виживаності була істотно меншою, ніж у пацієнтів з інтактним ЖМ: 72 % проти 87 %, розбіжність істотна за F-критерієм Кокса:  $p = 0,04$ , тобто, і БАВВКНП, і ПБКНП можна вважати несприятливими прогностичними факторами ускладнень у хворих на стабільні форми ІХС (рис. 9).

Прицільне дослідження прогнозу за окремими компонентами показало, що гірший прогноз при БАВВКНП та ПБКНП зумовлений передусім появою у пацієнтів аритмій (частих шлуночкових екстрасистол та ФП). Тобто, БАВВКНП та ПБКНП можна вважати несприятливим прогностичним фактором життєво небезпечних аритмій, які потребують невідкладної госпіталізації (істотно нижча кумулятивна частка виживаності: 46,21 % проти 88,82 %, Сох F-критерій  $p = 0,006$ ).

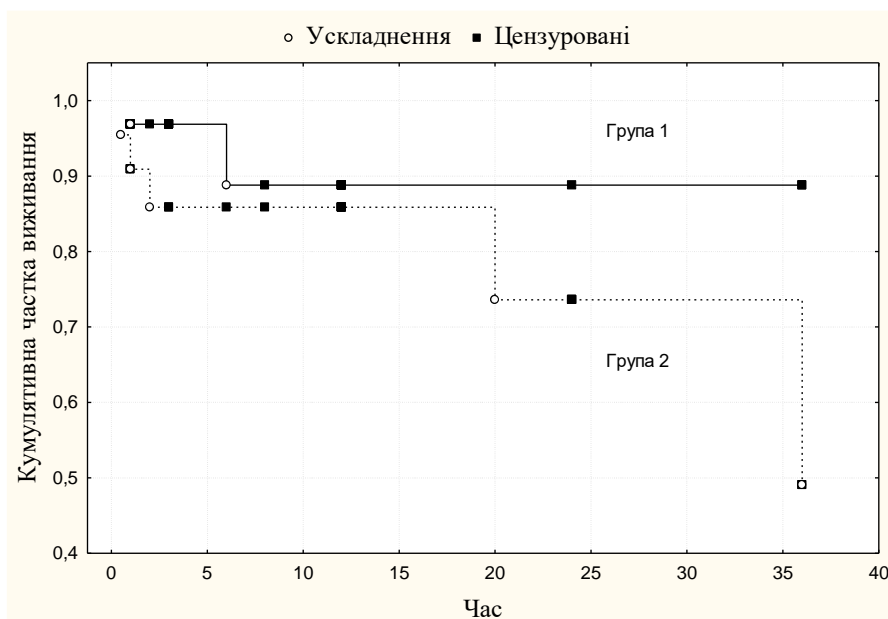


Рисунок 9 – Виживаність хворих на хронічну ішемічну хворобу серця залежно від стану жовчного міхура (1 група – з інтактним ЖМ; 2 група – пацієнти з БАВВКНП та ПБКНП)

Стратегія та тактика лікування біліарної та постбіліарної автономних вісцеро-вісцеральних кардіонейропатій остаточно не розроблені (А. Cremer et al., 2016; Е. Logio et al., 2020), тому фінальним завданням дослідження стало обґрунтування модифікації стратегії та тактики ведення пацієнтів з БАВВКНП та ПБКНП. На нашу думку, основою стратегії лікування є нутрицевтичний підхід з корекцією маси тіла. Раціональний комплексний модифікований фармакологічний вплив є індивідуалізованим і передбачає застосування  $\beta$ -адреноблокатора з  $\alpha$ -блокуючими властивостями (карведилол), гіполіпідемічних засобів (езетиміб та статин), УДХК, піоглітазону. Третім стратегічним напрямком є хірургічне лікування (ХЕ з раціональним обсягом оперативного втручання).

Застосування запропонованого модифікованого індивідуалізованого лікувального комплексу впродовж 2-8 місяців показало достатню ефективність ( $3,69 \pm 0,14$  балів) з нормалізацією АТ та ЧСС. Ефективність комплексу корелювала з часом застосування ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ;  $t=2,28$ ) і досягала максимуму за умов прийому понад 5 місяців ( $4,25 \pm 0,25$  проти  $3,45 \pm 0,25$  балів;  $p<0,05$ ); корелювала з станом ЖМ і максимальною була за умов сладжу/поліпозу/холестерозу ЖМ ( $3,91 \pm 0,16$ ), деформацій/перегинів тіла ЖМ ( $3,67 \pm 0,42$ ) і у пацієнтів з ХЕ в анамнезі ( $3,67 \pm 0,88$ ) та з холелітазом ( $3,62 \pm 0,26$ ). Ефективність зростала по мірі здовження анамнезу ССЗ (від  $3,44 \pm 0,20$  у пацієнтів з тривалістю анамнезу до 10 років до  $4,00 \pm 0,20$  балів ( $p<0,05$ ) з тривалістю хвороби понад 20 років) та була вищою серед осіб з ожирінням та надмірною масою тіла ( $3,85 \pm 0,25$  та  $4,17 \pm 0,17$  відповідно проти  $3,43 \pm 0,20$  у пацієнтів з нормальною масою тіла,  $p<0,05$ ). Застосування модифікованої схеми лікування не викликало побічних ефектів та зменшувало прояви ліпідного дистрес-синдрому (вміст ЗХС зменшувався на 7-11 %, ХС-ЛПНЩ на 10-16 %, ТГ на 9-16 %, усі  $p<0,05$ ). Тобто, тривалість застосування запропонованої модифікованої схеми лікування повинна складати не менше пів

року; додаткові показання: зміни стану ЖМ (сладж, поліпоз, холестероз ЖМ, деформації та перегини тіла ЖМ, холелітіаз, ЖКХ та стан після ХЕ), тривалість серцево-судинного анамнезу  $\geq 20$  років; надмірна маса тіла та ожиріння.

На відміну від БАВВКНП, ПБКНП характеризується кращими ЕКГ- та ЕхоКГ-характеристиками, меншою ЧСС та частотою синусових тахікардій, аритмій, епізодів депресії ST, кращою внутрішньошлуночковою провідністю. Додатковими показаннями до консультації хірурга з приводу визначення потреби у ХЕ є жіноча стать, клінічні прояви БАВВКНП (тахікардія, аритмії, напади стенокардії, депресії ST, лабораторні ознаки ліпідного дистрес-синдрому та порушень вуглеводного балансу, ЕхоКГ-зміни) за умов порушень стану ЖМ, включаючи початкові у вигляді сладжу, а також поліпоз, холестероз, деформації тіла та шийки, потовщення стінки, ознаки холециститу, холелітіаз.

Ретроспективне когортне дослідження за участю 343300 осіб з ЖКХ та аналогічної за розміром групи контролю встановило, що захворюваність на аневризму аорти та розшарування аорти на тлі ЖКХ становило 6,65/10000 людино-років, а у контрольній групі 6,24/10000 людино-років. Таким чином, стандартизоване ВР складає 1,11 (95 % ДІ=1,09-1,13;  $p < 0,001$ ). У пацієнтів з ЖКХ, яким не була проведена ХЕ, цей показник склав 9,93/10000 людино-років, а у підгрупі після ХЕ 4,63/10000 людино-років, тобто у пацієнтів з ЖКХ після ХЕ ризик ССЗ був меншим, ніж у групі контролю. Потенційними механізмами сприятливого впливу ХЕ можуть виступати різке зниження вмісту прозапальних медіаторів після втручання та зниження бактерійного навантаження (у випадку гнійних ускладнень ЖКХ) (С. Chen et al., 2021). Таким чином, особи з БАВВКНП потребують консультації хірурга з метою вирішення питання щодо ХЕ.

## ВИСНОВКИ

1. Сукупна поширеність біліарної та постбіліарної автономних вісцеро-вісцеральних кардіонейропатій досягала 75,0 % серед пацієнтів кардіоваскулярного профілю та 31,5% у хворих з ревматологічною патологією (БАВВКНП: 67,05 % та 8,02 %, ПБКНП: 28,70 % і 2,80 % відповідно). Інтактний стан ЖМ у пацієнтів кардіоваскулярного профілю спостерігався істотно рідше (25,0 %,  $p < 0,05$ ).

2. Клінічні прояви БАВВКНП: 1) ураження біліарної системи (сладж, холестероз, деформації, ознаки холециститу, холелітіаз); 2) тахікардія (у 2-4 рази вищий шанс (ВШ=1,78; 95 % ДІ=1,18-2,67 для кардіоревматологічних пацієнтів разом та ВШ=2,03; 95 % ДІ=1,01-4,07 для ревматологічних окремо); 3) аритмії, переважно екстрасистолії (холтерівський моніторинг: 48 vs 7 екстрасистол/добу; вищі шанси на суб'єктивні відчуття перебоїв у кардіологічних пацієнтів у 7 разів (ВШ=6,75; 95 % ДІ=1,89-24,05); на аритмію – у 3 рази (ВШ=3,08; 95 % ДІ=1,02-9,26), у хворих на ГВ – у 9 разів (ВШ=3,03; 95 % ДІ=1,09-75,12); загалом – у 1,4-1,9 разів (ВШ=1,39; 95 % ДІ=1,01-1,90); 4) переважання симпатичної регуляції (Kruskal-Wallis=0,011); 5) вищий ризик оперативного втручання за EUROSCORE (6,30 vs 5,54 %; АКШ), усі  $p < 0,05$ .

ЕКГ-ознаки: 1) здовження електричної систоли шлуночків (QT: 482,2 мс vs 365,2 мс, QTc: 553,2 vs 412,2); 2) перевага електричної активності лівого передсердя (менший кут осі зубця P: 43,67° vs 64,10°), 3) частіша депресія ST (13,9 % vs 0 %); 4)

частіші неспецифічні зміни зубця Т, усі  $p < 0,05$ . ЕхоКГ-ознаки: 1) збільшення ЛШ (ГКС: 23,44 % vs 6,90 %; СС: 30 % vs 12,5 %; ГРЛ: 0,96 см vs 0,87 см; ХРХС: 1,40 см vs 1,20 см) та ПШ (ГКС: 70,31 % vs 48,27 %; ІМ: 2,36 см vs 2,21 см) з розтягненням кілець їх клапанів; 2) збільшення ЛП (НС: 4,15 см vs 3,89 см; СС: 4,40 см vs 4,10 см; 76 % vs 55 %; контроль 1: 3,60 см vs 3,30 см), збільшення швидкості А та зменшення швидкості Е та відношення Е/А (контроль 1: 0,7 vs 0,9); усі  $p < 0,05$ . Коронарографічні ознаки: частіші (88,7 % vs 65,4 % та 90,3 % vs 73,0 %) та більш виражені (91,7 % vs 77,9 % та 90,7 % vs 85,0 %) стенози ПКА та ПМШГ ЛКА, усі  $p < 0,05$ .

3. Ознаки ПБКНП клінічні: 1) холецистектомія в анамнезі, 2) тахікардії (35,0 % vs 16,4 %; холтерівський моніторинг: вища ЧСС уночі), зокрема, у хворих на ІМ, НС, СС, ГВ; 3) аритмії, зокрема, ФП (НС: 100,0 % vs 7,7 %); 4) здовження електричної систоли у групі контролю 1 (QTc: 0,390 vs 0,352), усі  $p < 0,05$ . Коронарографічні ознаки: частіші ураження ПМШГ (100,0 % vs 73,0 %) та вищий ступінь ураження ОГ ЛКА (92,5 % проти 79,9 %), усі  $p < 0,05$ . Типових ЕКГ- та ЕхоКГ-ознак не виявлено. Порівняно з БАВВКНП, ПБКНП була клінічно сприятливішим станом, оскільки характеризувалась меншою ЧСС, меншою частотою тахікардій (ІМ, СС, ХРХС, ГВ), аритмій, зокрема шлуночкових екстрасистолій (20,0 % vs 48,4 %; ГКС, СС, ГВ, ГРЛ), СН III-IV ФК (20,0 % vs 48,4 %), відсутністю епізодів депресії ST, кращою внутрішньошлуночковою провідністю (холтерівський моніторинг), кращими параметрами ЕхоКГ (ЛШ: 4,76 см vs 5,07 см і відсутність випадків дилатації; ПШ: 2,31 см vs 2,54 см та рідша дилатація 46,15 % vs 82,05 %; ЛП: 50,00 % vs 11,11 %), усі  $p < 0,05$ . Зміни у результатах коронарографії були подібними.

4. Аферентна патологічна імпульсація від біліарної системи зумовлена істотно більшими, ніж у здорових осіб (група контролю 3), розмірами та об'ємом ЖМ та зниженням його скоротливої здатності (ФВ 48,20 см<sup>3</sup> vs 58,27 см<sup>3</sup>), що асоціювалось з активацією запалення та СЕІ, вищим кардіоваскулярним ризиком ( $\tau=0,46$ ), здовженням електричної систоли ( $\tau=0,71$ ), АГ ( $\tau=0,52$ ), збільшенням ІМТ ( $\tau=0,65$ ), усі  $p < 0,05$ .

За умов БАВВКНП (Б) та ПБКНП (ПБ) системне запалення характеризувалась активацією нейтрофільної (Б: сегменти 56,1 % vs 52,3 %; Н/Лі 1,97 vs 1,38; ПБ: сегменти 59,10 % vs 56,15 %; Н/Лі 1,94 vs 1,38) та моноцитарної (Б: 5,1 % vs 4,1 %; та 5,8 % vs 4,6 %; Лі/М: 8,42 vs 11,78; ПБ: 6,37 % vs 4,63 %; Лі/М 5,46 vs 7,81) ланок зі зростанням ШОЕ (13,47 мм/год vs 6,59 мм/год) та вмісту сироваткових маркерів (Б: вчСРБ 15,25 мг/л vs 10,08 мг/л; серомукоїди 0,43 Од vs 0,31 Од; ПБ: ЗФ 4,18 г/л vs 3,79 г/л; вчСРБ 20,83 мг/л vs 10,08 мг/л та 14,15 мг/л vs 7,34 мг/л – ГВ), а також пригніченням клітинної ланки імунітету (Б: лімфоцити 34,91 % vs 40,33 %; ПР 8,82 vs 12,10; ПБ: лімфоцити 33,70 % vs 40,33 %; ПР 5,74 vs 8,10) та активацією гуморального (ІРІ 125,81 %; ІЕІ 136,36 %, ІgМ 128,69 %, ІgА 133,15 %, загальні ЦІК 122,33 %, малі ЦІК 104,82 %, НСТ-тест 158,14 %, комплемент С3 123,49 % та С4 142,86 %), усі  $p < 0,05$ . Вміст ФНПа за умов БАВВКНП та ПБКНП був на 81,7 % вищим, ніж за умов інтактного ЖМ (2,18 пг/мл vs 1,20 пг/мл), корелював з товщиною стінки ЖМ ( $r=0,96$ ) та діаметром загальної жовчної протоки ( $r=0,98$ ); високі рівні ФНПа супроводжувалися здовженням електричної систоли шлуночків та перевагою електричної активності лівих відділів серця; усі  $p < 0,05$ .



Вираженість синдрому ендогенної інтоксикації за умов БАВВКНП вища за усіма параметрами, особливо за МСМ крові загальними (0,77 од vs 0,46 од.) та на хвилі 238 нм (1,53 vs 0,49) та гідрофільними МСМ сечі на 288 нм (0,72 vs 0,40) і 310 нм (0,27 vs 0,10), що асоціювалось з ліпідним дистрес-синдромом, зростанням лептину та пришвидшенням ниркової фільтрації, усі  $p < 0,05$ .

Гемостаз при БАВВКНП характеризувався схильністю до гіперкоагуляції за меншим значенням ПЧ та вищими ПІ, гематокритом, тромбоцитами крові (усі  $p < 0,05$ ), здовженням часу агрегації тромбоцитів за умов застосування ацетилсаліцилової кислоти (18,4 с vs 16,0 с;  $p = 0,09$ ), істотно вищими рівнями ЗФ, РФМК (4,0 мг/дл vs 3,4 мг/дл;  $p = 0,0001$ ) та D-димерів у 6,3 разів (206,0 нг/дл vs 32,5 нг/дл;  $p = 0,006$ ). За умов ПБКНП зміни гемостазу були різноскерованими.

Окисний стрес за умов БАВВКНП та ПБКНП проявлявся підвищенням МА (122,52 мкмоль/мл) із значним розмахом коливань; вищий МА супроводжувався активацією запалення з пригніченням клітинного імунітету та у 3,75 разів вищим шансом мати низький рівень білірубіну ( $< 10$  мкмоль/л), зменшення білірубіну логарифмічно асоціювалося зі зростанням вираженості стенозів вінцевих артерій (лівої, огинаючої та передньої міжшлуночкової гілок).

5. За умов БАВВКНП та ПБКНП діагностований ліпідний дистрес-синдром різної вираженості зі збільшенням ХС (74,1 % та 73,0 %), БЛП (29,7 % та 32,8 %), ХС-ЛПНЩ (68,9 % та 57,1 %); ТГ (37,6 % та 35,0 %); ХС+ТГ (29,0 % та 12,5 %); КАтер (75,7 % та 85,7 %). Найбільш несприятливим було збільшення ТГ, що асоціювалось з активацією запалення та СЕІ, цитолізом (за АЛТ та АСТ), гіпертрофією стінок серця та розтягненням його камер.

За умов БАВВКНП та ПБКНП при всіх нозологіях вміст глюкози був завжди вищим, ніж за умов інтактного ЖМ; вуглеводний метаболізм відрізнявся за рівнями глікемії натще, на 30' та 60' хвилинах ПГТТ, обома площами під кривими глюкози (нППКГ0-30', нППКГ30-120'), показником сумарної секреції інсуліну розподільчим індексом deFronzo та вмістом глікованого гемоглобіну, усі  $p < 0,05$ . Порушення толерантності до глюкози корелювало з РОВ за EUROSCORE ( $r = 0,39$ ), параметрами ліпідного дистрес-синдрому, запалення, СЕІ, агрегаційною активністю тромбоцитів з АДФ ( $r = 0,50$ ) та гіпертрофією стінок та дилатацією камер серця (з ЗСЛШ  $r = 0,24$ ; ПШ  $r = 0,50$  та ЛП  $r = 0,73$ ), усі  $p < 0,05$ .

6. Патогенетичний ланцюг уражень ЖМ веде від інтактного міхура через біліарний сладж, холестероз і поліпоз; перегин тіла; деформації шийки та ознаки холециститу до холелітіазу; погіршення стану ЖМ за вектором цього ланцюга у пацієнтів з ІХС істотно корелювало з жіночою статтю, тахікардією та аритміями, РОВ за EUROSCORE, активацією синдромів запалення та СЕІ, ліпідним дистрес-синдромом (ЗХС, БЛП, ТГ, ЛПДНЩ, КАтер, індекси М/ЛПВЩ, Castelli-I,-II), порушеннями глюкозного метаболізму (ПГТТ), коагуляційного гемостазу (D-димери, РФМК та ЗФ), змінами ЕКГ (частота порушень ритму та провідності, депресій сегменту ST та ознак гіпертрофії ЛШ), показниками ЕхоКГ (частота гіпокінезій, фракція викиду), даними коронарографії (частота стенозів ПМШГ та типів кровопостачання); у пацієнтів з ревматичними хворобами додатково спостерігалось збільшення розміру правого шлуночка, усі  $p < 0,05$ .

7. У пацієнтів з БАВВКНП та ПБКНП кумулятивна частка 3-річної безподійної виживаності за сумарною кінцевою точкою була істотно меншою, ніж у пацієнтів з інтактним ЖМ (72 % vs 87 %, розбіжність істотна за F-критерієм Соx's:  $p=0,04$ ), тобто, їх можна вважати несприятливими прогностичними факторами ризику перебігу стабільних форм ІХС. Лише БАВВКНП була несприятливим прогностичним фактором ризику виникнення життєво небезпечних аритмій, які потребують невідкладної госпіталізації (кумулятивна частка виживання 33,6 % vs 88,8 %, Соx's F-критерій  $p=0,03$ ). Не виявлено впливу БАВВКНП та ПБКНП на такі окремі компоненти прогнозу, як частота госпіталізацій з приводу ізольованих ГКС, на виникнення STEMI чи смерть з його приводу, на госпіталізацію з приводу декомпенсації хронічної СН та на виникнення вперше ЦД 2 типу.

8. Напрямки оптимізації стратегії лікування біліарної та постбіліарної кардіонейропатій: 1) нутрицевтичний підхід з корекцією маси тіла; 2) модифікований фармакологічний вплив із застосуванням  $\beta$ - $\alpha$ -адреноблокатора карведилолу, статинів та езетимібу, УДХК, піоглітазону; 3) вчасна ХЕ. Застосування запропонованого модифікованого лікувального комплексу впродовж 2-8 місяців показало достатню ефективність з нормалізацією артеріального тиску та ЧСС. Ефективність комплексу корелювала з часом застосування ( $r=0,39$ ) і досягала максимуму за умов прийому понад 5 місяців (4,25 б vs 3,45 б.); корелювала з станом ЖМ і була максимальною за умов сладжу/поліпозу/холестерозу (3,91 б.), деформацій/перегинів тіла ЖМ (3,67 б.), холелітіазу (3,62 б.) та у пацієнтів з ХЕ в анамнезі (3,67 б.); зростала по мірі здовження серцево-судинного анамнезу (від 3,44 б. при  $\leq 10$  років до 4,00 б.  $\geq 20$  років) та була вищою серед осіб з ожирінням та надмірною масою тіла (3,85 б та 4,17 б vs 3,43 б.), усі  $p < 0,05$ . Модифікована схема лікування не викликала побічних ефектів та зменшувала прояви ліпідного дистрес-синдрому (ХС на 7-11 %, ХС-ЛПНЦ на 10-16 %, ТГ на 9-16 %), усі  $p < 0,05$ . Вчасна ХЕ рекомендована для зменшення кардіологічних скарг та симптомів, покращення ліпідного та вуглеводного метаболізму, ЕКГ- та ЕхоКГ-характеристик, зменшення вираженості та частоти тахікардій, шлуночкової екстрасистолії, епізодів депресії ST, покращення внутрішньошлуночкової провідності, усі  $p < 0,05$ .

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для діагностики БАВВКНП лікарям загальної практики, терапевтам та кардіологам доцільно застосовувати такі ознаки: 1) змінений стан ЖМ (сладж, поліпоз, холестероз, деформації тіла та шийки, ознаки холециститу, холелітіаз); 2) тахікардія; 3) аритмії, переважно екстрасистолії; 4) переважання симпатичної регуляції; 5) вищий ризик оперативного втручання за EUROSCORE; 6) здовження електричної систоли шлуночків та перевага електричної активності лівого передсердя, депресія ST та неспецифічні зміни зубця T на ЕКГ; 7) збільшення обох шлуночків та лівого передсердя на ЕхоКГ; 8) стенози правої коронарної артерії та передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії.

2. Для діагностики ПБКНП з метою оптимізації ведення пацієнтів із даним патологічним станом лікарям загальної практики, терапевтам та кардіологам доцільно застосовувати такі ознаки: 1) холецистектомія в анамнезі; 2) тахікардія; 2)

аритмії, переважно фібриляція передсердь; 3) здовження електричної систоли; 4) ураження передньої міжшлуночкової та огинаючої гілок лівої коронарної артерії.

3. При діагностиці ІХС у пацієнтів з біліарними ураженнями слід враховувати потенційну ймовірність БАВВКНП та ПБКНП, а також мати на увазі здатність механізмів цих кардіонейропатій (запалення та ендогенна інтоксикація, окисний стрес, гемостаз, порушення ліпідного та вуглеводного метаболізму) викликати швидке прогресування уражень коронарних судин, дифузні зміни міокарда та зумовлювати поганий довготривалий кардіоваскулярний прогноз.

4. При діагностиці та лікуванні ССЗ слід враховувати погіршення стану ЖМ, що відбувається вздовж вектору єдиного патогенетичного ланцюга уражень від інтактного міхура до холелітіазу і викликає тахікардії та аритмії, активацію синдромів запалення та ендогенної інтоксикації, ліпідний дистрес-синдром, глюкозну інтолерантність, коагуляційний дистрес, зміни ЕКГ (у т.ч., під час холтеровського моніторингу), ЕхоКГ, структурного стану коронарних артерій (за даними коронарографії).

5. При прогнозуванні перебігу стабільних форм ІХС необхідно враховувати наявність БАВВКНП та ПБКНП, які виступають несприятливими чинниками, оскільки погіршують 3-річний загальний прогноз на 15 % порівняно з пацієнтами з інтактним ЖМ. При прийнятті клінічних рішень необхідно мати на увазі, що БАВВКНП є фактором ризику виникнення життєво небезпечних аритмій, що потребують невідкладної госпіталізації.

6. Пацієнтам з БАВВКНП та ПБКНП слід проводити лікування за трьома напрямками: 1) нутрицевтичний підхід з корекцією маси тіла; 2) модифікований фармакологічний вплив; 3) холецистектомія (за показаннями; консультація хірурга).

7. Для лікування БАВВКНП та ПБКНП доцільно застосовувати комплексну схему фармакотерапії, яка передбачає застосування карведилолу, езетимібу і статина, УДХК, піоглітазону у стандартних дозуваннях протягом щонайменше 6 місяців.

8. Показання до призначення наведеного оптимізованого фармакологічного комплексу включають: 1) діагноз БАВВКНП чи ПБКНП, 2) зміни стану ЖМ (сладж, поліпоз, холестероз, деформації та перегини тіла ЖМ, деформацій шийки та ознаки холециститу, холелітіаз, та стан після ХЕ), 3) тривалість серцево-судинного анамнезу 20 років та більше; 4) надмірна маса тіла та ожиріння.

9. Оскільки показано, що у кардіоревматологічних пацієнтів спостерігається збільшення розмірів та об'єму ЖМ зі зменшенням його скоротливої здатності, що може викликати сповільнення коронарного кровотоку, рефлексорний коронарний вазоспазм, збільшення ЧСС, артеріальну гіпертензію та зменшення рухомості лівого шлуночка, доцільним способом переривання цього механізму є холецистектомія.

10. Показання до консультації хірурга щодо холецистектомії: 1) діагноз БАВВКНП з клінічними проявами (тахікардія, аритмії, напади стенокардії, депресії ST), 2) порушення стану ЖМ (сладж, поліпоз, холестероз, деформації тіла та шийки, потовщення стінки, ознаки холециститу, холелітіаз) навіть за умов відсутності суб'єктивних ознак; 3) жіноча стать; 4) лабораторні ознаки ліпідного дистрес-синдрому та порушень вуглеводного метаболізму; 5) структурно-функціональні зміни серця на ЕКГ та ЕхоКГ.

## СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Strilchuk L, Besh D. Estimation of cardiosurgical intervention risk according to EuroSCORE in patients with acute coronary syndrome and different gallbladder conditions before coronary artery bypass grafting. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2018;15(4):238-240. **SCOPUS Q3** (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Беш Д. брав участь у наборі клінічного матеріалу та літературному пошуку).
2. Strilchuk L, Tocci G, Fogacci F, Cicero AFG. An overview of rosuvastatin/ezetimibe association for the treatment of hypercholesterolemia and mixed dyslipidemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(5):531-539. doi: 10.1080/14656566.2020.1714028 **SCOPUS Q2** (дисертанткою виконаний пошук літератури, написання вихідної версії тексту статті, підготовка таблиць; Tocci G. та Fogacci F. виконували редагування та підготовку статті до друку; Cicero A.F.G. надавав консультативну допомогу)
3. Strilchuk LM, Cincione RI, Fogacci F, Cicero AFG. Dietary interventions in blood pressure lowering: current evidence in 2020. *Kardiologia Polska*. 2020;78(7-8):659-666. doi: 10.33963/kp.15468 **SCOPUS Q3** (дисертанткою виконаний пошук літератури, написання вихідної версії тексту статті, підготовка таблиць; Cincione R.I. та Fogacci F. виконували редагування та підготовку статті до друку; Cicero A.F.G. надавав консультативну допомогу)
4. Strilchuk LM, Zimba OO. Results of 24-hour ECG monitoring in dependence of gallbladder condition. *Medical Sciences. Proceedings of the Shevchenko Scientific Society*. 2021;64(01):200-203. **SCOPUS Q4** (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Zimba O.O. брала участь у наборі клінічного матеріалу та редагувала статтю).
5. Kondratyuk MO, Sorokopud OO, Stril'chuk LM, Zhakun IB, Slaba OR, Besh OM, Radchenko OM, Leshchuk YL. Chronic heart failure course prognosis depending on body weight and endogenous intoxication syndrome. *Wiadomosci Lekarske*. 2019;LXXI(4):527-531. **SCOPUS Q4** (дисертанткою виконана статистична обробка отриманих даних, редагування тексту статті; Kondratyuk M.O. здійснювала набір клінічного матеріалу та брала участь у написанні тексту статті; Sorokopud O.O. брала участь у написанні тексту статті; Zhakun I.B. та Slaba O.R. виконували пошук літератури; Besh O.M. здійснювала набір клінічного матеріалу та брала участь у написанні тексту статті, Radchenko O.M. надавала консультативну допомогу; Leshchuk Y.L. здійснювала редагування та підготовку статті до друку)
6. Strilchuk LM, Zhakun IB, Kit ZM, Sorokopud OO, Kondratyuk MO. Laboratory and instrumental parameters of patients with ischemic heart disease in dependence of gallbladder condition: correlational analysis. *Запорізький медичний журнал*. 2017;19(6):748-751. **Web of Science** (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Zhakun I.B. та Kit Z.M. брали участь у наборі клінічного матеріалу та пошуку літератури; Sorokopud O.O. виконувала редагування статті та брала участь у пошуку літератури; Kondratyuk M.O. брала участь у наборі клінічного матеріалу та підготовці статті до друку).

7. Zhakun IB, Sorokopud OO, Strilchuk LM, Kit ZM, Kondratyuk MO. Diagnostic value of blood urea and bilirubin levels determination in patients with gastroduodenal zone diseases. Запорізький медичний журнал. 2017;19(6):758-763. **Web of Science** (дисертанткою виконана статистична обробка отриманих даних, редагування тексту статті; Zhakun I.B. та Sorokopud O.O. брали участь у наборі клінічного матеріалу та написанні тексту статті, Kit Z.M. та Kondratyuk M.O. брали участь у пошуку літератури, редагуванні тексту статті та підготовці її до друку).

8. Kit Z, Tshngryan G, Strilchuk L, Stupnytska G, Zhakun I. Correction of metabolic disorders and blood leptin with atorvastatin and ursodeoxycholic acid. ТЕКА. Archives of the commission of medical sciences. 2018;6(1):59-62. **Web of Science** (дисертанткою виконана статистична обробка отриманих даних, редагування тексту статті; Kit Z. та Tshngryan G. брали участь у наборі клінічного матеріалу та написанні тексту статті; Stupnytska G. виконувала літературний пошук та брала участь у редагуванні тексту статті; Zhakun I. брала участь у наборі клінічного матеріалу та редагуванні тексту статті).

9. Strilchuk L, Zukow W. Correlations of echocardiographical parameters in women, which underwent laparoscopic cholecystectomy. Journal of Education, Health and Sport. 2015;5(4):251-258 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Zukow W. редагував текст статті, брав участь у підготовці статті до друку)

10. Strilchuk LM, Besh DI, Rafalyuk OI. ECG and EchoCG changes in dependence of gallbladder condition. Folia cardiologica. 2018;13(3):210-215. doi: 10.5603/FC.2018. 0043 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Besh D.I. та Rafalyuk O.I. брали участь у наборі клінічного матеріалу, пошуку літератури та редагуванні тексту статті)

11. Strilchuk L, Pylypiv L. Tumor-necrotizing factor  $\alpha$  and its role in pathogenesis of heart and gallbladder disorders. Polish Journal of Applied Sciences. 2019;5:32-36 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Pylypiv L. брала участь у наборі клінічного матеріалу, пошуку літератури).

12. Стрильчук ЛН, Беш ДИ, Рафалюк ОИ. Состояние коронарного русла в зависимости от состояния желчного пузыря у больных ишемической болезнью сердца, которым проведено аорто-коронарное шунтирование. Лечебное дело (Беларусь). 2020;1:40-42. (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Беш Д.И. та Рафалюк О.И. брали участь у наборі клінічного матеріалу, пошуку літератури та редагуванні тексту статті).

13. Strilchuk LM, Zimba OO. Lipid distress syndrome in patients with unstable angina pectoris and different gallbladder conditions. Polish Journal of Applied Sciences. 2019;5:10-13 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Zimba O.O. брала участь у наборі клінічного матеріалу, пошуку літератури та редагуванні тексту статті)

14. Strilchuk LM. Chapter 10. Nutraceuticals Supporting Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment. In: Nutraceuticals and Cardiovascular Disease (monography). Edited by Cicero A.F.G. Humana Press. 2021; P.167-208

15. Стрільчук ЛМ, Ільницька ЛА, Генеральчук ФО. Взаємозв'язки лабораторних та функціональних показників у жінок, які підлягали лапароскопічній холецистектомії. Вісник наукових досліджень. 2014;3:76-78. *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Ільницька Л.А. брала участь у написанні та редагуванні тексту статті; Генеральчук Ф.О. брав участь у наборі клінічного матеріалу та надавав консультативну допомогу)*

16. Стрільчук ЛМ. Особливості клініко-лабораторних та інструментальних показників у жінок старше 50 років, які підлягали холецистектомії. Буковинський медичний вісник. 2015;19(1):167-169.

17. Стрільчук ЛМ, Беш ДІ, Рафалюк ОІ. Клінічні особливості перебігу ішемічної хвороби серця залежно від стану жовчного міхура у хворих, яким проведено аорто-коронарне шунтування. Буковинський медичний вісник. 2017;21(1):160-163. *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Беш Д.І. та Рафалюк О.І. брали участь у наборі клінічного матеріалу, пошуку літератури та редагуванні тексту статті).*

18. Стрільчук ЛМ. Вплив стану жовчного міхура на показники електрокардіографії, ехокардіографії та коронарографії у хворих з верифікованою ішемічною хворобою серця. Вестник клубу панкреатологов. 2017;3(36):64-67.

19. Стрільчук ЛМ, Беш ДІ, Рафалюк ОІ. Скринінг параметрів метаболізму, запалення та гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця з різним станом жовчного міхура, які підлягали аорто-коронарному шунтуванню. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2017;5(3):874-880 *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Беш Д.І. та Рафалюк О.І. брали участь у наборі клінічного матеріалу, пошуку літератури та редагуванні тексту статті).*

20. Стрільчук ЛМ, Беш ДІ, Рафалюк ОІ. Особливості коронарних артерій у хворих на ішемічну хворобу серця з різним станом жовчного міхура, яким проведено аорто-коронарне шунтування. Серце і судини. 2017;2:92-96 *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Беш Д.І. та Рафалюк О.І. брали участь у наборі клінічного матеріалу, пошуку літератури та редагуванні тексту статті).*

21. Стрільчук ЛМ. Механізми холецисто-кардіальних взаємодій (огляд літератури та власні дослідження). Експериментальна і клінічна медицина. 2018;2-3:79-87.

22. Стрільчук ЛМ. Клініко-прогностичне значення визначення рівня загального фібриногену і його роль в ураженні серця при різних станах жовчного міхура. Буковинський медичний вісник. 2019;4:129-135.

23. Філіпюк АЛ, Стрільчук Л.М. Тромбоцитарно-коагуляційний гемостаз за умов поєданого ураження серця та жовчного міхура. Український терапевтичний журнал. 2019;2:53-58 *(дисертанткою виконано літературний пошук, оцифрування та*

*статистичну обробку отриманих даних, редагування статті; Філіпюк А.Л. виконано написання первинної версії тексту статті).*

24. Стрільчук ЛМ, Зімба ОО. Вираженість ендогенної інтоксикації при ішемічній хворобі серця на тлі різного стану жовчного міхура. Сімейна медицина. 2019;5-6(85-86):70-73 *(дисертанткою виконано літературний пошук, оцифрування та статистичну обробку отриманих даних, написання первинної версії тексту статті; Зімбою О.О. виконано редакцію статті та підготовка її до друку).*

25. Стрільчук ЛМ. Частота серцевих скорочень та поширеність аритмій у кардіологічних та ревматологічних пацієнтів за умов різного стану жовчного міхура. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(3):249-254.

26. Стрільчук ЛМ, Оленич ЛВ, Радченко ОМ. Розміри жовчного міхура у хворих на гіпертонічну хворобу з ожирінням та гіпотиреозом: кореляційний аналіз. Сучасні медичні технології. 2020;2(45):40-43 *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті; Оленич Л.В. здійснювала літературний пошук та набір клінічного матеріалу; Радченко О.М. надавала консультативну допомогу, провела редакцію статті).*

27. Стрільчук ЛМ, Зімба ОО, Жакун ІБ. Зменшення білірубіну сироватки як несприятливий маркер ураження серця та судин. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2020;3:268-275 *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Зімба О.О. та Жакун І.Б. брали участь у наборі клінічного матеріалу та редагуванні тексту статті).*

28. Стрільчук ЛМ. Вплив холецистектомії на стан серця, ліпідний метаболізм та активність запалення. Acta Medica Leopoliensia. 2020;26(2-3):4-10.

29. Стрільчук ЛМ, Оленич ЛВ. Розтягнення жовчного міхура як пускова ланка рефлекторних впливів аферентної патологічної імпульсації. Сучасна гастроентерологія. 2020;5:15-20 *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті; Оленич Л.В. виконано літературний пошук та участь у наборі клінічного матеріалу).*

30. Стрільчук ЛМ. Структурно-функціональні зміни серця залежно від стану жовчного міхура у хворих на гострий інфаркт міокарда. Експериментальна і клінічна медицина. 2020;1(86):16-20.

31. Стрільчук ЛМ, Філіпюк АЛ. Клінічні аспекти застосування відношення нейтрофілів до лімфоцитів у кардіології: огляд літератури та власні дослідження. Експериментальна і клінічна медицина. 2020;2(87):27-35 *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Філіпюк А.Л. брала участь у наборі клінічного матеріалу та редагуванні тексту статті).*

32. Стрільчук ЛМ. Відношення нейтрофілів до лімфоцитів у діагностиці вісцеро-вісцеральної кардіонейропатії у пацієнтів з ураженнями жовчного міхура. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2020;6:52-59.

33. Стрільчук ЛМ, Стадник СМ. Взаємозв'язок стану серця та жовчного міхура у пацієнтів зі стабільною стенокардією. Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини. 2020;4(3-4):33-37 *(дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Стадник С.М. брав участь у наборі клінічного матеріалу та редагуванні тексту).*

34. Стрільчук ЛМ. Малоновий діальдегід та його роль у патогенезі нестабільних форм ішемічної хвороби серця. Медицина сьогодні та завтра. 2020;2(87):20-25.

35. Стрільчук ЛМ. Відношення моноцитів до ліпопротеїнів високої щільності як показник запалення та окисного стресу у пацієнтів з різними станами жовчного міхура. Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, серія «Медицина». 2021;41:107-114.

36. Стрільчук ЛМ, Яцев ЮМ. Стан жовчного міхура у пацієнтів з ревматичною лихоманкою та набутими вадами серця ревматичного генезу. Сучасні медичні технології. 2021;1(48):70-73 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Яцев Ю.М. брала участь у наборі клінічного матеріалу).

37. Королюк ОЯ, Стрільчук ЛМ. Вплив стану жовчного міхура на вуглеводний метаболізм у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та вперше виявленою гіперглікемією. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2021;2(74):33-39 (дисертанткою виконана статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті; Королюк О.Я. брала участь у наборі клінічного матеріалу, проводила редагування тексту статті).

38. Стрільчук ЛМ. Автономна вісцеро-вісцеральна кардіонейропатія (огляд літератури та власні дослідження). Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. 2021;1-2(92):5-15.

39. Стрільчук ЛМ, Кондратюк МО. Активність синдрому ендогенної інтоксикації при біліарній автономній вісцеро-вісцеральній кардіонейропатії. Східноукраїнський медичний журнал. 2021;9(2):151-156 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку; Кондратюк М.О. брала участь у наборі клінічного матеріалу, пошуку літератури, редагувала текст статті).

40. Радченко ОМ, Комариця ОЙ, Стрільчук ЛМ, Зімба ОО. Стан органів гепатобіліарної зони у пацієнтів із геморагічним васкулітом. Буков мед вісник. 2021; 25(4): 74-79. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.13 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті, підготовка до друку; Радченко О.М. надавала консультативну допомогу; Комариця О.Й. та Зімба О.О. брали участь у наборі клінічного матеріалу, редагували текст статті)

41. Радченко ОМ, Стрільчук ЛМ. Роль серомукоїдів у патогенезі внутрішньої патології та діагностичне значення їх визначення. Практикуючий лікар. 2017;2:45-48 (дисертанткою виконано літературний пошук, оцифрування та статистичну обробку отриманих даних, написання тексту статті; Радченко О.М. надавала консультативну допомогу та брала участь у редагуванні статті).

42. Стрільчук Л.М. Ексцентрична гіпертрофія лівого шлуночка з дилатацією його порожнини та без неї: відмінності клінічних, лабораторних та інструментальних показників. Практикуючий лікар. 2017;6(2):5-7.

43. Стрільчук ЛМ, Беш ДІ, Рафалюк ОІ. Зміна електро- та ехокардіографічних параметрів залежно від стану жовчного міхура у хворих на ішемічну хворобу серця, яким проведено аорто-коронарне шунтування. Збірник наукових праць національного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України «Сучасні аспекти



військової медицини», Київ. 2018;25:287-294 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Беш Д.І. та Рафалюк О.І. брали участь у наборі клінічного матеріалу та редагуванні тексту статті).

44. Стрільчук ЛМ, Минзак ВВ. Порівняння клінічних, лабораторних, електро- та ехокардіографічних показників у жінок, що підлягали лапароскопічній холецистектомії та ударнохвильовій літотрипсії. Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. 2015;19(2-3):19-21 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті та підготовка її до друку; Минзак В.В. брав участь у наборі клінічного матеріалу та редагуванні тексту статті).

45. Стрільчук ЛМ, Комариця ОЙ. Роль генетичних мутацій генів транспортерів холестерину в розвитку кардіоваскулярних та гепатобіліарних порушень: погляд клініцистів. Практикуючий лікар. 2020;9(3-4):5-9 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тексту статті і підготовка її до друку; Комариця О.Й. брав участь у написанні та редагуванні тексту статті).

46. Kondratiuk MO, Gutor TG, Strilchuk LM, Zhakun IB, Sorokopud OO, Besh OM. Individual prognosis of complications in the presence of chronic heart failure. Врачебное дело. 2018;5-6:37-42 (дисертанткою виконано літературний пошук, оцифрування та статистичну обробку отриманих даних, редагування тексту; Kondratiuk M.O. та Zhakun I.V. брали участь у наборі клінічного матеріалу та написанні первинної версії тексту статті; Gutor T.G. брав участь у проведенні статистичної обробки даних; Sorokopud O.O. та Besh O.M. брали участь у редагуванні тексту статті та готували її до друку).

47. Стрільчук ЛМ. Кореляційні зв'язки систолічного, діастолічного та пульсового артеріальних тисків у хворих на артеріальну гіпертензію в амбулаторних умовах. Практикуючий лікар. 2020;9(1):25-28.

48. Кіт ЗМ, Стрільчук ЛМ. Вплив аторвастатину та урсодезоксихолевої кислоти на вміст лептину крові у хворих на артеріальну гіпертензію. Буковинський медичний вісник. 2015;1:73-75 (дисертанткою виконана статистична обробка отриманих даних та редагування тексту статті; Кіт З.М. брала участь у наборі клінічного матеріалу, написанні тексту статті та підготовці її до друку).

49. Radchenko OM, Strilchuk LM, Kit ZM, Zhakun IB, Sorokopud OO, Kondratiuk MO. Usage of ursodeoxycholic acid in cardiology (literature review and own data). Лікарська справа. 2019;1-2:29-34 (дисертанткою виконано літературний пошук, оцифрування та статистичну обробку отриманих даних, редагування тексту; Radchenko O.M. надавала консультативну допомогу та здійснювала загальне керівництво роботою; Kit Z.M. та Zhakun I.V. брали участь у наборі клінічного матеріалу; Sorokopud O.O. та Kondratiuk M.O. брали участь у редагуванні тексту статті та готували її до друку).

50. Стрільчук ЛМ, Комариця ОЙ. Клінічні, лабораторні та інструментальні особливості жінок старше 50 років, що підлягали холецистектомії. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття», присвяченої пам'яті академіка Л.Т. Малої. Харків. 2015:271 (дисертанткою виконане оцифрування та статистична обробка отриманих даних, написання тез; Комариця О.Й. брав участь у редагуванні тексту тез та підготовці їх до друку).

51. Стрільчук ЛМ. Порівняння стану серця у жінок, що підлягали лапароскопічній холецистектомії та ударнохвильовій літотрипсії. Матеріали Х ювілейної південноукраїнської науково-практичної конференції «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини». Одеса. 2015:128.

52. Стрільчук ЛМ. Стан серця за умов застою жовчі. Матеріали XVI Національного конгресу кардіологів України (Київ, 23-25.9.2015). Укр. кардіологічний журнал. 2015;Дод.1:207-208.

53. Кіт ЗМ, Стрільчук ЛМ. Вплив аторвастатину та урсодезоксихолевої кислоти на рівень лептину крові та показники лідіпограми. Тези наукових доповідей науково-практичної конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини». Дніпропетровськ. 2016:76-78 *(дисертанткою виконана статистична обробка отриманих даних та написання тез; Кіт З.М. брала участь у наборі клінічного матеріалу, написанні тез)*.

54. Стрільчук ЛМ. Клініко-функціональні відмінності жінок з ускладненим перебігом жовче- та сечокам'яної хвороб, що підлягали оперативному лікуванню. Збірник наукових праць міжнародної науково-практичної конференції «Сучасні погляди на актуальні питання теоретичної, експериментальної та практичної медицини». Харків. 2016:74-75.

55. Стрільчук ЛМ. Вплив стану жовчного міхура на перебіг ішемічної хвороби серця у хворих, що підлягали аорто-коронарному шунтуванню. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії», присвяченої пам'яті акад. Л.Т. Малої. Харків, 2017:277.

56. Strilchuk LM. Gallbladder: target organ of eccentric hypertrophy of left ventricle. Матеріали XVIII Національного конгресу кардіологів України (20-22.9.2017). Укр. кардіологічний журнал. 2017;Дод.1:166-167

57. Стрільчук ЛМ. Низький рівень білірубіну у хворих з гострими формами ішемічної хвороби серця. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» (20.04.2018). Харків. 2018:219.

58. Стрільчук ЛМ, Склярів ЄЯ, Ільницька ЛА. Автономна кардіонейропатія внаслідок змін жовчного міхура: клінічні аспекти. Збірник тез конференції «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої. Харків. 2019:84-85 *(дисертанткою виконано статистичну обробку отриманих даних, написання тексту тез; Склярів Є.Я. надавав консультативну допомогу; Ільницька Л.А. брала участь у наборі клінічного матеріалу та здійснювала редагування тез)*.

59. Філіпюк АЛ, Стрільчук ЛМ. Тромбоцитарно-коагуляційний гемостаз за умов поєданого ураження серця та жовчного міхура. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої. «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку». Харків, 11-12.04.2019 р. 2019:262 *(дисертанткою виконано літературний пошук, оцифрування та статистичну обробку даних, Філіпюк А.Л. виконано написання первинної версії тез)*.

60. Стрільчук ЛМ, Філіпюк АЛ. Маркери зсідання при ішемічній хворобі серця з різним станом жовчного міхура. Матеріали науково-практичної конференції з

міжнародною участю «Новітні тенденції у діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої. Харків, 15-16.10.2019 р. 2019:188-189 (*дисертанткою виконано оцифрування та статистичну обробку даних, написання первинної версії тез; Філіпюк А.Л. виконано літературний пошук, редагування тез*).

61. Стрільчук ЛМ, Зімба ОО. Ендогенна інтоксикація при ішемічній хворобі серця з різним станом жовчного міхура. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Новітні тенденції у діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб», присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л.Т. Малої. Харків, 15-16.10.2019 р. 2019:189-190 (*дисертанткою виконано оцифрування та статистичну обробку даних, написання первинної версії тез; Зімбою О.О. виконано пошук літератури, редагування тез*).

62. Стрільчук ЛМ, Зімба ОО, Кондратюк МО. Ендогенна інтоксикація при ішемічній хворобі серця з різним станом жовчного міхура. Матеріали конференції «Проблемні перспективи розвитку клінічної та профілактичної медицини». Клінічна та профілактична медицина. 2019;3-4(9-10):159 (*дисертанткою виконано оцифрування та статистичну обробку даних, написання первинної версії тез; Зімбою О.О. виконано пошук літератури та редагування тез; Кондратюк М.О. брала участь у наборі клінічного матеріалу*).

63. Стрільчук ЛМ. Кореляційні зв'язки швидкості осідання еритроцитів при ішемічній хворобі серця та геморагічному васкуліті. Тези за матеріалами Всеукр. Науково-практичної конференції «Актуальні питання клінічної, превентивної, реабілітаційної і професійної медицини», Запоріжжя, 21-22.3.2019: 69-70

64. Ільницька ЛА, Стрільчук ЛМ, Шумлянський ІВ, Богдан ІВ. Оцінка прихильності і до антикоагулянтної терапії у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь. Матеріали XX Нац.конгресу кардіологів України, Київ,25-27.9.2019.Укр кардіолог журнал.2019; Додаток 1:144-145 (*дисертанткою виконано пошук літератури та редагування і підготовка тез до друку; Ільницька Л.А. проводила оцифрування та статистичну обробку даних, написання первинної версії тез; Шумлянський І.В. брав участь у пошуку літератури; Богдан І.В. брав участь у наборі клінічного матеріалу*).

65. Стрільчук ЛМ. Механізми розвитку автономної вісцero-вісцеральної біліарної кардіонейропатії. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей III Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, Харків, 19.11.2020. 2020:282-283.

66. Стрільчук ЛМ, Комариця ОЙ. Мутації генів транспортерів холестеролу при кардіоваскулярних та гепатобіліарних порушеннях. Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція: тези доповідей III Науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю, Харків, 19.11.2020. 2020:280-281 (*дисертанткою виконаний пошук літератури та написання тексту тез; Комариця О.Й. редагував текст тез та готував їх до друку*).

67. Стрільчук ЛМ, Оленич ЛВ. Зміна моторики жовчного міхура як пускова ланка аферентних патологічних імпульсів. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної інтернет-конференції «Фізіологія, валеологія, медицина: сучасний стан та перспективи розвитку». Харків, 06.04.2021. 2021:153-154 (*дисертанткою виконаний пошук*

літератури та написання тексту тез; Оленич Л.В. редагувала текст тез та готувала їх до друку).

68. Стрільчук ЛМ. Прояви біліарної автономної вісцеро-вісцеральної кардіонейропатії. Збірник тез та постерних робіт конференції з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку». Харків, березень-травень 2021 р. 2021:45-46.

69. Стрільчук ЛМ. Кореляції параметрів ліпідного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу з надвагою та ожирінням. Розділ у кол. монографії «Особливості перебігу хвороб внутрішніх органів за умов гіпохолестеролемії». Ред. Радченко О.М., Панчишин Ю.М., Жақун І.Б. Львів: Ліга-прес. 2016:166-170.

70. Радченко О, Стрільчук Л, Слаба О, Бек Н. Адипоцитокіни та їх роль у хворобах внутрішніх органів. Розділ у кол. монографії «Вплив ожиріння на перебіг хвороб серцево-судинної, дихальної, травної та видільної систем». Ред. Радченко О.М., Філіпюк А.Л. Львів: Ліга-прес. 2016:18-30 (дисертанткою виконано літературний пошук, надано власні дослідницькі результати, написано частину тексту; Радченко О. надавала консультативну допомогу; Слаба О. та Бек Н. надавали власні дослідницькі результати та брали участь у написанні тексту).

71. Стрільчук ЛМ, Філіпюк АЛ. Клінічні аспекти застосування відношення нейтрофілів до лімфоцитів у кардіології та ревматології. Розділ у кол. монографії «Інтегральні гематологічні індекси у діагностиці та прогнозуванні перебігу внутрішніх хвороб» Львів: Простір-М. 2021:22-28 (дисертанткою виконано літературний пошук, надано власні дослідницькі результати, написано частину тексту; Філіпюк А.Л. надано власні дослідницькі результати та написано частину тексту).

72. Стрільчук ЛМ. Відношення нейтрофілів до лімфоцитів у діагностиці вісцеро-вісцеральної кардіонейропатії у хворих з ураженнями жовчного міхура. Розділ у кол. монографії «Інтегральні гематологічні індекси у діагностиці та прогнозуванні перебігу внутрішніх хвороб» Львів: Простір-М. 2021:71-79.

73. Стрільчук ЛМ, Зімба ОО. Вираженість ендогенної інтоксикації у хворих на ішемічну хворобу серця з різним станом жовчного міхура. Розділ у кол. монографії «Інтегральні гематологічні індекси у діагностиці та прогнозуванні перебігу внутрішніх хвороб» Львів: Простір-М. 2021:89-93 (дисертанткою виконано літературний пошук, надано власні дослідницькі результати, написано частину тексту; Зімбою О.О. надано власні дослідницькі результати та написано частину тексту).

### ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААТ – агрегаційна активність тромбоцитів	БЛП – β-ліпопротеїди
АГ – артеріальна гіпертензія	ВР – відношення ризиків
АКШ – аортокоронарне шунтування	вчСРБ – високочутливий С-реактивний білок
АЛТ – аланінамінотрансфераза	ВШ – відношення шансів
АСК – ацетилсаліцилова кислота	ГВ – геморагічний васкуліт
АСТ – аспартатамінотрансфераза	ГКС – гострий коронарний синдром
АТ – артеріальний тиск	ГРЛ – гостра ревматична лихоманка
БАВВКНП – біліарна автономна вісцеро-вісцеральна кардіонейропатія	ДІ – довірчий інтервал
БАК – біохімічний аналіз крові	ЕКГ – електрокардіографія
	ЕхоКГ – ехокардіографія

ЖК – жовчні кислоти	ПГТТ – пероральний
ЖКХ – жовчнокам'яна хвороба	глюкозотолерантний тест
ЖМ – жовчний міхур	ПІ – протромбіновий індекс
ЗАК – загальний аналіз крові	ПКА – права коронарна артерія
ЗБ – загальний білірубін	ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка
ЗСЛШ – задня стінка лівого шлуночка	ПЧ – протромбіновий час
ЗФ – загальний фібриноген	ПШ – правий шлуночок
ЗХС – загальний холестерин	РОВ – ризик оперативного втручання
ІЕІ – імуноефекторний індекс	РФМК – розчинні фібрин-мономерні комплекси
ІР – індекс імунореактивності	СЕІ – синдром ендогенної інтоксикації
ІМ – інфаркт міокарда	СН – серцева недостатність
ІМ – інфаркт міокарду	СРБ – С-реактивний білок
ІРІ – імунорегуляторний індекс	СС – стабільна стенокардія
ІХС – ішемічна хвороба серця	ССЗ – серцево-судинні захворювання
КА – коронарні артерії	ТГ – тригліцериди
КАтер – коефіцієнт атерогенності	УДХК – урсодезоксихолева кислота
КДР – кінцево-діастолічний розмір	УЗД – ультразвукове дослідження
Лі/М – співвідношення	ФВ – фракція викиду
лімфоцити/моноцити	ФК – функціональний клас
ЛКА – ліва коронарна артерія	ФНПа – фактор некрозу пухлин $\alpha$
ЛП – ліве передсердя	ФП – фібриляція передсердь
ЛШ – лівий шлуночок	ХЕ – холецистектомія
М/ЛПВЩ – співвідношення	ХРХС – хронічна ревматична хвороба серця
моноцити/холестерин ліпопротеїнів	ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів
високої щільності	високої щільності
МА – малоновий альдегід	ХС-ЛПДНЩ – холестерин
МСМ – молекули середньої маси	ліпопротеїнів дуже низької щільності
МШП – міжшлуночкова перетинка	ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів
Н/Лі – співвідношення	низької щільності
нейтрофіли/лімфоцити	ЦД – цукровий діабет
НМК – недостатність мітрального	ЦК – циркулюючі імунокомплекси
клапана	ЧСС – частота серцевих скорочень
НС – нестабільна стенокардія	ШКФ – швидкість клубочкової
НСТ – нітросиній тетразолій	фільтрації
НТК – недостатність трикуспідального	ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
клапана	
ОГ – огиаюча гілка	
ПБКНП – постбіліарна	
кардіонейропатія	