

УДК 616.12:616.366

*Л.М. Стрільчук**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***МЕХАНІЗМИ ХОЛЕЦИСТОКАРДІАЛЬНИХ ВЗАЄМОДІЙ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Оцінювали стан проблеми механізмів реалізації холецистокардіальних взаємодій. З цією метою провели огляд літератури та проаналізували результати обстежень 98 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), які підлягали аортокоронарному шунтуванню. Пацієнтів поділили на групи залежно від стану жовчного міхура. Частота фібриляції передсердь коливалася від $(7,7 \pm 7,4)\%$ (перегин тіла жовчного міхура) і $(7,7 \pm 5,2)\%$ (деформації шийки і холецистит) до $(50,0 \pm 15,8)\%$ при холелітіазі. Будь-які порушення ритму найчастіше спостерігались у пацієнтів з холелітіазом ($34,6\%$) і у 2 рази рідше за умов сладжа ($15,4\%$) і деформацій шийки міхура та з хронічним холециститом ($18,5\%$). У всіх хворих розмір лівого передсердя перевищував норму: максимально – за умов перегину тіла жовчного міхура і холелітіазу ($4,04$ та $4,03$ см), мінімально – за умов деформацій шийки міхура та холециститу ($3,82$ см). Прогресування ураження жовчного міхура асоціюється з артеріальною гіпертензією, яка діагностована в усіх обстежених пацієнтів з ІХС і перегинами тіла міхура, деформаціями шийки, холелітіазом та холецистектомією в анамнезі ($p < 0,05$ порівняно з інтактним міхуром і сладжем). В літературі описано істотну кореляцію між шириною жовчного міхура і діаметром правої коронарної артерії, що підтвердив власний аналіз. Однією з ланок, що пов'язує холелітіаз з коронарним атеросклерозом, вважають підвищення холестерину (ХС) крові. Вміст ХС крові обстежених хворих був максимальним за умов перегину тіла жовчного міхура і мінімальним при сладжі. Враховуючи дані літератури та дані власного дослідження, можна вважати, що у хворих з ураженнями жовчного міхура розвивається автономна вісцеро-вісцеральна кардіонейропатія, яка, розвиваючись одночасно з атеросклеротичним процесом, зумовлює більш виражене ураження коронарних артерій. Провідними механізмами цієї кардіонейропатії є рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації від жовчного міхура і вегетативна дисфункція, додатковими – потенціювання патологічним процесом жовчного міхура метаболічних порушень, системної запальної відповіді та окисного стресу.

Ключові слова: жовчний міхур, холецистокардіальний синдром, права коронарна артерія.

Вступ

Зміни роботи серця, викликані ураженнями жовчного міхура, відомі як холецистокардіальний синдром (ХКС), якому дотепер не приділяється належної уваги [1–3], оскільки з його основними проявами та наслідками зустрічаються окремо кардіологи, сімейні лікарі, терапевти та набагато частіше хірурги [3, 4]. Ця проблема, на думку автора [3], має три основних складових, серед яких мімікрія, що призводить до діагностичних помилок; співіснування й встановлення відносної ролі, яку відіграє кожний фактор;

вплив холелітіазу на перебіг коронарної хвороби. Клінічні прояви ХКС неспецифічні та дотепер чітко не встановлені, отже, можуть лишатися поза увагою клініцистів, а механізми, які пов'язують ураження жовчного міхура зі структурно-функціональними змінами серця, досі не систематизовані та недостатньо обґрунтовані [2, 3, 5], що зумовило актуальність і доцільність даного дослідження.

Мета дослідження – оцінка сучасного стану механізмів реалізації холецистокардіальних взаємодій за даними літератури.

© Л.М. Стрільчук, 2018

Матеріал і методи

Проведено огляд літератури в базі Pubmed і вітчизняних джерел за ключовими словами ХКС, жовчний міхур і серце, жовчний міхур і ішемічна хвороба серця (ІХС), холелітиаз і серце, жовчнокам'яна хвороба і ІХС/стенокардія, сладж і серце. Проаналізовано результати передопераційного обстеження 98 пацієнтів з клінічно та інструментально верифікованим діагнозом ІХС (40% гострий інфаркт міокарда, 60% стенокардія), яким проведено аортокоронарне шунтування, з них 79% – чоловіки і 21% – жінки, середній вік (61,7±1,6) року, поділених на групи залежно від стану жовчного міхура (інтактний, n=29; сладж і холестероз, n=13; перегини тіла, n=13; деформації шийки й холецистит, n=27; холелітиаз, n=11; холецистектомія в анамнезі, n=5). Групи не різнилися за віком і статтю, основним і супутнім діагнозами, тривалістю і характером лікування. Обстеження і лікування проведено відповідно до наказів МОЗ України від 03.07.06 № 436 та від 23.11.11 № 816 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»; УКПМД «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Первинна допомога»). Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0 (Statsoft, США); кореляції оцінено за Спірменом і Пірсоном; за поріг ймовірності прийнято $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Провідним механізмом взаємодії жовчного міхура і серця можна вважати рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації. Незважаючи на те, що такі впливи на серце були чітко описані наприкінці XIX ст. (Н.П. Симановський [6], С.П. Боткін [7]), про них відомо мало, оскільки методи вивчення є переважно непрямими або експериментальними. Загалом робота серця, як і жовчного міхура, регулюється симпатичним і парасимпатичним відділами автономної нервової системи. Симпатична нервова система є активуючою, а парасимпатична, що представлена гілками *n. vagus*, пригнічувальною. Доведено, що у скороченні жовчного міхура беруть участь не лише гуморальні фактори, а й вагусна іннервація, зменшення активності якої може призводити до пригнічення скоротливої здатності [8]. Математична модель на основі експериментальних досліджень показала, що певна частота стимуляції вагуса приводить до збудження синусового вузла, клітинними механізмами чого є активація та інактивація

ацетилхолінзалежних калієвих каналів під час фази діастолічної деполяризації [9]. Особливостями дії цих відділів автономної нервової системи є те, що активність симпатичної частини зростає поступово, тоді як парасимпатичної – може раптово з'являтися, впливаючи навіть на одне скорочення, і так само раптово зникати, регулюючи частоту серцевих скорочень (ЧСС); ще складніші ефекти викликаються активацією обох відділів нервової системи [10]. Отже, рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації з жовчного міхура через зміни активності симпатичної та парасимпатичної нервової системи впливають на роботу серця, передусім на регуляцію серцевих скорочень. За власними даними, частота фібриляції передсердь, у тому числі пароксизмальної форми, у обстежених хворих варіює з 7,7% (перегин тіла жовчного міхура, деформації шийки та холецистит) до 50,0% ($p < 0,05$) при холелітиазі, залишаючись доволі високою і після видалення міхура з приводу жовчнокам'яної хвороби (25,0%). Такі клінічні результати підтверджені аналізом електрокардіограм (ЕКГ) обстежених пацієнтів і після операції аортокоронарного шунтування, за яким будь-які порушення ритму найчастіше спостерігались у пацієнтів з холелітиазом (34,6%), а у 2 рази рідше – за умов сладжа (15,4%) або деформацій шийки міхура та хронічного холециститу (18,5%).

Провідним симптомом ураження серця є біль, однак дотепер нейрофізіологічні механізми виникнення болю в серці остаточно не встановлені. Спінальні кардіальні аферентні волокна відповідають за типовий ангінальний біль через шляхи від спинного мозку до таламуса, гіпоталамуса та кори мозку (posterior dorsal insular cortex) [11, 12]. Ця спінальна нейротрансмісія здійснюється за участю субстанції Р, глютамату, рецепторів TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1), ядерного фактора каппа-б (NF-kb) [11]. Натомість вагусні кардіальні аферентні волокна відповідають за атипичний ангінальний біль і безбольову ішемію міокарда через ядра сонячного сплетіння, спінальні сегменти C1 – C2 та шляхи до амігдали [11]. Низхідні нервові шляхи від ядра *parva magnus* і моста можуть також модулювати та змінювати кардіальну ноціцепцію [11]. Крім впливу на ЧСС, вагусна активація більше призводить до вираженого зменшення швидкості релаксації лівого шлуночка, ніж впливає на його скорочення [13]. Процес сповільнення швидкості релаксації лі-

вого шлуночка (порушення ізоволюметричної релаксації) є першою фазою діастолічної дисфункції, а саме під час діастолі відбувається перфузія серцевого м'язу. За наявності діастолічної дисфункції серце забезпечує кровопостачання організму в спокої та під час фізичної напруги тільки за рахунок зростання тиску наповнення лівого шлуночка, яке запускає розвиток і систолічної недостатності. Непрямою ознакою діастолічної дисфункції вважається збільшення розмірів лівого передсердя (норма – до 3,6 см). За власними даними, у всіх хворих на ІХС, які підлягали аортокоронарному шунтуванню, розмір лівого передсердя перевищував норму з максимальними рівнями за умов перегину тіла жовчного міхура та холелітазу (4,04 та 4,03 см) і мінімальними – за умов деформацій шийки міхура та холециститу (3,82 см). Причому за умов інтактного жовчного міхура розмір лівого передсердя корелював з розміром правого шлуночка ($r=0,52$; $p<0,05$), товщиною міжшлуночкової перегородки ($r=0,46$; $p<0,05$), задньої стінки лівого шлуночка ($r=0,42$; $p<0,05$), розміром лівого шлуночка у діастолу ($r=0,51$; $p<0,05$) та діаметром правої коронарної артерії ($r=0,59$; $p<0,05$). За умов складжа розмір лівого шлуночка істотно асоціювався з тривалістю перебування в стаціонарі ($r=0,62$; $p<0,05$), вмістом глюкози натще ($r=0,71$; $p<0,05$) і загальним фібриногеном ($r=0,61$; $p<0,05$). За умов перегину тіла жовчного міхура розмір лівого шлуночка корелював з ризиком оперативного втручання ($r=0,66$; $p<0,05$), кінцево-діастолічним розміром лівого шлуночка ($r=0,62$; $p<0,05$). У пацієнтів з деформаціями шийки жовчного міхура розмір лівого передсердя прямо асоціювався з віком ($r=0,48$; $p<0,05$), розмірами правого ($r=0,41$; $p<0,05$) та лівого ($r=0,43$; $p<0,05$) шлуночків, товщиною міжшлуночкової перегородки ($r=0,49$; $p<0,05$), діаметром висхідної аорти ($r=0,45$; $p<0,05$) та обернено з протромбіновим часом ($r=-0,45$; $p<0,05$). Однак у пацієнтів з холелітазом і холецистектомією в анамнезі не було виявлено жодних істотних кореляцій розміру лівого передсердя з клінічними й лабораторно-інструментальними ознаками, хоча абсолютне значення його істотно перевищувало норму (4,03 та 3,98 см).

Для пояснення механізмів виникнення болю в серці за умов подразнення жовчного міхура або інших вісцеральних органів запропоновані центральна та периферійна теорії [14], однак обидві вони не досконалі. За

центральною провідною теорією, такий біль є проявом вісцero-вісцеральної гіпералгезії або перехресної чутливості вісцеральних органів (visceral organ cross-sensitization), яка здійснюється через вісцero-вісцеральні соматичні конвергентні нейрони [14, 15]. За клінічними та експериментальними дослідженнями, перехресна чутливість вісцеральних органів може бути поділена на торако-верхньоабдомінальну, до якої належить взаємодія серця і жовчного міхура, та тазово-нижньоабдомінальну [14]. Описано, що біль при біліарних ураженнях звичайно розповсюджується у ділянках, що відповідають 7-му–8-му грудним сегментам спинного мозку, хоча може поширюватись і на 5-й–6-й сегменти, а біль у серці – у 5-му–8-му шийних і 1-му–5-му грудних [3]. Саме 5-й спінальний грудний сегмент є спільним для жовчного міхура і серця та відповідає за інтерференцію [16]. Такий вісцеральний біль, що асоціюється з подразненням головним чином не вагусних, а спінальних аферентних шляхів, значно посилюється за умов запалення, тому збудження через нейрони у задніх рогах спинного мозку спіральнo-таламічних шляхів передається синаптично на вісцероконвергентні нейрони, які отримують додаткові аферентні сигнали зі шкіри й внутрішніх соматичних органів [11, 12], передусім жовчного міхура. Тобто реалізація взаємодії серця та жовчного міхура зумовлена змінами у центральній нервовій системі (ЦНС). Периферійна теорія перехресної чутливості вісцеральних органів пояснює виникнення болю без участі ЦНС подразненням дихотомних волокон – сенсорних закінчень окремих нейронів, що іннервують дві різні тканини – серце і жовчний міхур. Такі дихотомні волокна описані у *n. splanchnicus* [14]. Аплікація брадикініну на жовчний міхур в експерименті підвищувала кардіоваскулярну відповідь у вигляді тахікардії, збільшення артеріального тиску, тиску в лівому шлуночку зі зменшенням його рухомості [17], що було підтверджено і клінічно [18].

Ще одним механізмом реалізації холецистокардіальних взаємодій виступає зміна коронарного кровоплину. Так, експериментальні дослідження показали, що за умов розтягнення жовчного міхура чи біліарних шляхів або інших подразнень механорецепторів стінки жовчного міхура спостерігається сповільнення коронарного кровоплину [5, 19] і рефлекторний коронарний вазоспазм через еферентні симпатичні механізми й α -адренорецептори коронарних судин і аферентні вагусні

волокна чи волокна *n. splanchnicus* [14, 20], що викликає також збільшення ЧСС і зростання артеріального тиску [20]. За власними даними, прогресування ураження жовчного міхура асоціюється з артеріальною гіпертензією, яка діагностована у всіх обстежених пацієнтів з ІХС і перегинами тіла міхура, деформаціями шийки, холелітіазом та холецистектомією в анамнезі ($p < 0,05$ порівняно з інтактним міхуром і сладжем).

Крім того, розтягнення жовчного міхура асоціювалось з активністю запалення в судинах, у тому числі й коронарних [21]: була продемонстрована істотна кореляція ($p < 0,001$) між шириною жовчного міхура і діаметром правої коронарної артерії [21, 22]. За власним кореляційним аналізом, стан жовчного міхура прямо корелював зі ступенем стенозу правої коронарної артерії ($r = 0,27$; $p < 0,05$). Отже, для холецистокардіальних зв'язків особливе значення має саме права коронарна артерія, тому ми звернули увагу на її кореляції з вивченими параметрами. Виявилось, що у пацієнтів з інтактним жовчним міхуром ступінь ураження правої коронарної артерії був прямо пропорційним ураженню огинаючої коронарної артерії ($r = 0,63$; $p < 0,05$), розміру лівого передсердя ($r = 0,59$; $p < 0,05$), зростання якого вказує на діастолічну дисфункцію, та гематокриту ($r = 0,64$, $p < 0,05$), що свідчить про згущення крові паралельно прогресуванню стенозу правої коронарної артерії. За умов сладжа і холестерозу жовчного міхура ступінь стенозу правої коронарної артерії корелював лише з вмістом сечовини сироватки ($r = -0,79$; $p < 0,05$). У пацієнтів з перегином тіла міхура ураження правої коронарної артерії не корелювало з жодними вивченими параметрами, натомість у групі з деформаціями шийки міхура та хронічним холециститом ступінь стенозу цієї судини асоціювався з маркерами зсідання та запалення – протромбіновим індексом ($r = 0,44$; $p < 0,05$) і загальним фібриногеном ($r = -0,42$; $p < 0,05$). За умов холелітіазу жовчного міхура ступінь ураження правої коронарної артерії був обернено пропорційним вмісту β -ліпопротеїдів ($r = -0,73$; $p < 0,05$) і сечовини сироватки ($r = -0,82$; $p < 0,05$). У пацієнтів з оперативно видаленим жовчним міхуром внаслідок холелітіазу ступінь ураження правої коронарної артерії прямо корелював з вмістом загального ХС ($r = 0,96$; $p < 0,05$) та обернено – з протромбіновим часом ($r = -0,98$; $p < 0,05$) і гематокритом ($r = -0,97$; $p < 0,05$).

Однак описані вищі нервові механізми повністю не пояснюють холецистокардіальні

зв'язки. Наприклад, запропонована для діагностики холецистокардіального синдрому позитивна проба з гангліоблокатором загалом підтверджує вісцero-вісцеральний механізм появи синдрому, однак вона має лише тимчасовий ефект, що дало підстави передбачати інші механізми виникнення холецистокардіального синдрому, серед яких названі інтоксикація, порушення метаболізму, біліарна гіпертензія [23]. До них також можна віднести потенціювання порушень ліпідного спектра, активацію запалення та окисного стресу.

Однією з ланок, що пов'язують холелітіаз з коронарним атеросклерозом, вважають підвищення ХС крові [24]. Описано підвищення ХС і зростання вмісту ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) за умов холелітіазу [25], хоча більшість досліджень не показали тотожності змін ліпідного профілю при цих нозологіях. Спостереження за хворими на ІХС із некалькульозним холециститом виявило спільні патогенетичні моменти: атерогенна дисліпідемія та зниження холатоутворювальної функції печінки з підвищенням холестерину жовчі, зменшенням вмісту холевой кислоти і холатохолестеринового коефіцієнта, що зумовлює літогенні властивості жовчі [26]. За власними даними, вміст ХС крові і β -ліпопротеїдів був максимальним за умов перегину тіла жовчного міхура і мінімальним при сладжі: ($5,21 \pm 0,23$) проти ($4,57 \pm 0,17$) ммоль/л та ($52,38 \pm 3,70$) проти ($40,46 \pm 1,90$) Од відповідно, обидва $p < 0,05$, а при холелітіазі та холецистектомії в анамнезі наближався до максимального, однак різниця не досягла рівня достовірності. Якщо за умов інтактного жовчного міхура та сладжа не було виявлено істотних кореляцій рівнів ХС та β -ліпопротеїдів з вивченими параметрами, то за умов перегину тіла жовчного міхура ХС та β -ліпопротеїди корелювали з гематокритом ($r = -0,64$; $p < 0,05$ і $r = -0,63$; $p < 0,05$) і загальним фібриногеном ($r = 0,71$; $p < 0,05$ і $r = 0,69$; $p < 0,05$), за умов деформацій шийки – з глюкозою крові натще (ХС $r = 0,46$; $p < 0,05$), при холелітіазі – з віком пацієнтів (ХС $r = 0,62$; $p < 0,05$) та фракцією викиду (ХС $r = 0,69$; $p < 0,05$, β -ліпопротеїди $r = 0,59$; $p < 0,05$), у осіб з холецистектомією в анамнезі – з розміром лівого шлуночка в діастолу ($r = 0,93$; $p < 0,05$), ступенем стенозу огинаючої ($r = 0,98$; $p < 0,05$) та правої ($r = 0,97$; $p < 0,05$) коронарних артерій.

Ще менш відомо про патогенетичну роль порушень вуглеводного обміну, хоча за умов поєданого перебігу уражень серця і жовчно-

го міхура спільним фактором ризику вважається цукровий діабет із гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. За власними даними, хоча за частотою виявлення супутнього цукрового діабету пацієнти з ІХС і різним станом жовчного міхура не різнилися, максимальний вміст глюкози натще був встановлений за умов деформацій шийки жовчного міхура ($6,30 \pm 0,69$) ммоль/л, $p < 0,05$, порівняно з групою з перегином тіла. За кореляційним аналізом, за умов інтактного жовчного міхура глюкоза крові корелювала з ЧСС ($r = 0,54$; $p < 0,05$), за умов перегину тіла жовчного міхура – з аланінамінотрансферазою (АлАТ) ($r = -0,65$; $p < 0,05$), за умов деформацій шийки – за загальним ХС ($r = 0,46$; $p < 0,05$), а у хворих з холецистектомією в анамнезі – зі швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,93$; $p < 0,05$) і білірубіном крові ($r = -0,90$, $p < 0,05$).

Інші дослідження вказують на патогенетичну роль запалення, яке відбувається зі збільшенням рівня тропонінів I, T, однак механізми вивільнення тропонінів та їх рівні за умов хвороб жовчного міхура на сьогодні точно не встановлені [5, 27]. Описано випадки підвищення тропонінів I, T у хворих на гострий холецистит, що за умов одночасної появи будь-яких ЕКГ-змін може бути підґрунтям діагностичних помилок [5, 27]. Обстежені нами пацієнти з різним станом жовчного міхура за рутинними гострофазовими показниками характеризувались різними змінами. Лейкоцитоз спостерігався у пацієнтів з каменями жовчного міхура ($p < 0,05$ порівняно з деформаціями шийки та хронічним холециститом), збільшення ШОЕ – за умов каменів, деформацій шийки та сладжа ($p < 0,05$ порівняно з перегином тіла жовчного міхура), зростання загального фібриногену – при холецистектомії в анамнезі та перегині тіла жовчного міхура ($p < 0,05$ порівняно з інтактним жовчним міхуром). За умов інтактного міхура жодних кореляцій гострофазових показників не виявлено. За умов сладжа загальний фібриноген корелював з розміром лівого передсердя ($r = 0,61$; $p < 0,05$) і АлАТ ($r = 0,72$; $p < 0,05$), за умов перегину тіла – з ХС ($r = 0,71$; $p < 0,05$), β -ліпопротеїдами ($r = 0,69$; $p < 0,05$), гематокритом ($r = -0,70$;

$p < 0,05$), за умов деформацій шийки жовчного міхура – зі ступенем стенозу правої коронарної артерії ($r = -0,42$; $p < 0,05$), лейкоцитозом крові та ШОЕ, у пацієнтів з холецистектомією в анамнезі – з товщиною міжшлуночкової перегородки ($r = 0,936$; $p < 0,05$) та лейкоцитозом крові.

Одним із ймовірних механізмів холецистокардіальних взаємодій можна вважати також окисний стрес. Зсуви показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС, які характеризувалися зростанням у сироватці крові кінцевих (малоновий діальдегід) і проміжних (дієнові кон'югати) продуктів перекисного окиснення ліпідів і низькою активністю антиоксидантного захисту (зменшення вмісту каталази і супероксиддисмутази), свідчили про активацію ліпопероксидації біомембран [28]. Також описано пригнічення активності системи інтерферону [29] за умов коронарної хвороби та уражень жовчного міхура, однак дані є фрагментарними.

Висновки

Враховуючи дані літератури та власні клінічні дослідження, можна вважати, що у хворих з ураженнями жовчного міхура розвивається автономна вісцero-вісцеральна кардіонейропатія одночасно з атеросклеротичним процесом, що зумовлює більш виражене ураження коронарних артерій, зокрема правої. Провідними механізмами є рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації від жовчного міхура та вегетативна дисфункція з симпатикотонією та/чи ваготонією. Додатковими механізмами є потенціювання патологічним процесом жовчного міхура метаболічних порушень (передусім ліпідного спектра), системної запальної відповіді та окисного стресу.

Перспективність дослідження полягає у виявленні зв'язків жовчного міхура й серця, які можна застосовувати в діагностично-лікувальному процесі. Наприклад, при лікуванні серцево-судинних хвороб слід ліквідувати запалення в жовчному міхурі, яке може негативно впливати на метаболічний та оксидативний фон.

Література

1. Губергриц Н.Б. Холецистокардіальний синдром / Н.Б. Губергриц // Мистецтво лікування. Електронний ресурс: <http://m-l.com.ua/?aid=1007#>.
2. Gallbladder gallstone disease is associated with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease: A Cross-Sectional Study / Zhao-Yan Jiang, Xia Sheng, Chen-Ying Xu et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 9. – e75400. – DOI: 10.1371/journal.pone.0075400

3. *Patterson H.A.* The association of gallstones and heart disease / H.A. Patterson // *Ann. Surg.* – 1954. – Vol. 139. – P. 683–689.
4. *Габибов Р.М.О.* Алгоритм диагностики и выбора метода лечения холецистокардиального синдрома у лиц пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук, спец.: хирургия / Р.М.О. Габибов. – Москва, 2012. – 24 с.
5. *Demarchi M.S.* Electrocardiographic changes and false-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis / M.S. Demarchi, L. Regusci, F. Fasolini // *Case Rep. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 410–414.
6. *Симановский Н.П.* К вопросу о влиянии раздражений чувствительных нервов на отправление и питание сердца: диссертация ... докт. мед. наук / Н.П. Симановский. – СПб., 1881. – 328 с.
7. *Боткин С.П.* Клинические лекции / С.П. Боткин. – СПб., 1891.
8. *Magee D.F.* Vagal control of gall-bladder contraction / D.F. Magee, S. Naruse, A. Papt // *J. Physiol.* – 1984. – Vol. 355. – P. 65–70.
9. *Dexter F.* Mathematical model of the changes in heart rate elicited by vagal stimulation / F. Dexter, M.N. Levy, Y. Rudy // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 65. – P. 1330–1339. – Режим доступа: <http://circres.ahajournals.org/content/65/5/1330>.
10. *Levy M.N.* Neural control of cardiac function / M.N. Levy // *Baillieres Clin. Neurol.* – 1997. – Vol. 6, № 2. – P. 227–244.
11. *Foreman R.D.* Mechanisms of cardiac pain / R.D. Foreman, K.M. Garrett, R.W. Blair // *Compr. Physiol.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 929–960. – DOI: 10.1002/cphy.c140032
12. *Janig W.* Neurobiology of visceral pain. Article in German / W. Janig // *Schmerz.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 233–251. – DOI: 10.1007/s00482-014-1402-x.
13. *Henning R.J.* Vagal stimulation decreases rate of left ventricular relaxation / R.J. Henning, J. Cheng, M.N. Levy // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256, № 2. – P. H428–H433.
14. *Brumovsky P.R.* Visceral organ cross-sensitization – an integrated perspective / P.R. Brumovsky, G.F. Gebhart // *Auton. Neurosci.* – 2010. – Vol. 153, № 1–2. – P. 106–110.
15. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models / M.A. Giamberardino, R. Costantini, G. Affaitati et al. // *Pain.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 307–322. – DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.023.
16. Cholecysto-cardiac link / S. Haleem, M.M. Ansari, T.Z. Khan, M.H. Beg // *Indian J. Med. Res.* – 1991. – Vol. 94. – P. 47–49.
17. Inhibitory effect of electroacupuncture on the cardiovascular response evoked by applying bradykinin on the gallbladder. [Article in Chinese] / D.M. Chao, L.L. Shen, Y.X. Cao, P. Li // *Sheng. Li Xue Bao.* – 1999. – Vol. 51, № 2. – P. 175–180.
18. *Del Regno F.* Stenocardia caused by gallbladder disease. Physiopathological and clinical findings. [Article in Italian] / F. Del Regno, V. Del Grosso // *Minerva Med.* – 1976. – Vol. 67, № 63. – P. 4203–4214.
19. *Ordway G.A.* Cardiovascular reflexes arising from the gallbladder of the cat. Effects of capsaicin, bradykinin, and distension / G.A. Ordway, J.C. Longhurst // *Circ Res.* – 1983. – Vol. 52. – P. 26–35.
20. Reflex coronary vasoconstriction caused by gallbladder distension in anesthetized pigs / G. Vacca, A. Battaglia, E. Grossini et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 2201–2209.
21. Relationship between gallbladder distension and lipid profiles in Kawasaki disease / K.-W. Kim, H.Y. Kim, J.-K. Chun et al. // *Korean Circ. J.* – 2010. – Vol. 40. – P. 137–140.
22. Laparoscopic cholecystectomy delayed by complicated myocardial infarction with papillary muscle rupture, and performed after unique complex mitral repair / M. Bitner, R. Jaszewski, S. Jander, M. Maciejewski // *Wideochir. Inne. Tech. Maloinwazyjne.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 170–173. – DOI: 10.5114/wiitm.2011.32823.
23. *Кремер С.В.* Диагностика и тактика ведения пациентов при абдоминально-кардиальном синдроме: автореф. дис. ... канд. мед. наук; спец. : внутренние болезни / С.В. Кремер. – Иваново, 1999. – 22 с.
24. *Dickerman J.L.* Gallbladder disease and coronary artery disease: is there a link? / J.L. Dickerman // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 1991. – Vol. 91, № 4. – P. 359–361.
25. Halldestam I. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample / I. Halldestam, E. Kullman, K. Borch // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96, № 11. – P. 1315–1322/

26. Іванова Л.М. Спільні патогенетичні фактори ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульозного холециститу / Л.М. Іванова, К.М. Компанієць, К.К. Налапко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми атеросклерозу як системної патології». – Харків, 2014. – С. 58.

27. Raised troponin T in acute cholecystitis / D.J. Fox, C. Grimm, N.P. Curzen // J. R. Soc. Med. – 2004. – Vol. 97, № 4. – P. 179.

28. Компанієць К.М. Ефективність застосування препаратів розторопши плямистої в лікуванні хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця / К.М. Компанієць, Л.М. Іванова // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 4. – С. 15–17.

29. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: amorphologic, immunohistochemical and biochemical study / E. Arbustini, M. Grasso, M. Diegoli et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 68, № 7. – P. 36B–50B.

References

1. Gubergrits N.B. Kholetsystokardialnyi sindrom [Cholecystocardial syndrome]. *Mystetstvo likuvannya – Art of treatment*. Electronic version. Retrieved from: <http://m-l.com.ua/?aid=1007#> [in Russian].

2. Jiang Z., Sheng X., Xu C.-Y., Li W.-W., Chang X.-X., Sun L.-Y. et al. (2013). Gallbladder gallstone disease is associated with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*, vol. 8, № 9. e75400. DOI: 10.1371/journal.pone.0075400

3. Patterson H.A. (1954). The association of gallstones and heart disease. *Ann. Surg.*, vol. 139, pp. 683–689.

4. Gabibov R. M. O. (2012). *Algoritm diagnostiki i vybora metoda lecheniya kholetsystokardialnogo sindroma u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Algorithm of diagnosis and choice of treatment of cholecystocardial syndrome in people of elder age: extended abstract of candidate's thesis]. Moscow, 24 p. [in Russian].

5. Demarchi M.S., Regusci L., Fasolini F. (2012). Electrocardiographic changes and false-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis. *Case Rep. Gastroenterol.*, vol. 6, № 2, pp. 410–414.

6. Simanovskij N.P. (1881) *K voprosu o vliyani razdrashenij chuvstvitelnyh nervov na otpravlenie i pitanie serdca: dissertatsiya dokt. med. nauk* [To the problem of influence of sensory nerves irritation onto heart nourishment: doctor's thesis]. Saint-Petersburg, 328 p. [in Russian].

7. Botkin S.P. (1891). *Klinicheskie leksii* [Clinical lectures]. Saint-Petersburg [in Russian].

8. Magee D.F., Naruse S., Papt A. (1984). Vagal control of gall-bladder contraction. *J. Physiol.*, vol. 355. – P. 65–70.

9. Dexter F., Levy M.N., Rudy Y. (1989). Mathematical model of the changes in heart rate elicited by vagal stimulation. *Circ. Res.*, vol. 65, pp. 1330–1339.

10. Levy M.N. (1997). Neural control of cardiac function. *Baillieres Clin. Neurol.*, vol. 6, № 2, pp. 227–244.

1. Foreman R.D., Garrett K.M., Blair R.W. (2015). Mechanisms of cardiac pain. *Compr. Physiol.*, vol. 5, № 2, pp 929–960. DOI: 10.1002/cphy.c140032

12. Janig W. (2014). Neurobiology of visceral pain. *Schmerz.*, vol. 28, № 3, pp. 233–251. DOI: 10.1007/s00482-014-1402-x. [in German].

13. Henning R.J., Cheng J., Levy M.N. (1989). Vagal stimulation decreases rate of left ventricular relaxation. *Am. J. Physiol.*, vol. 256, № 2, pp. H428–H433.

14. Brumovsky P.R., Gebhart G.F. (2010). Visceral organ cross-sensitization – an integrated perspective. *Auton. Neurosci.*, vol. 153, № 1–2, pp. 106–110.

15. Giamberardino M.A., Costantini R., Affaitati G., Fabricio A., Lapenna D., Tafuri E. et al. (2010). Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain*, vol. 51, № 2, pp. 307–322. DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.023.

16. Haleem S., Ansari M.M., Khan T.Z., Beg M.H. (1991). Cholecystocardiac link. *Indian J. Med. Res.*, vol. 94, pp. 47–49.

17. Chao D.M., Shen L.L., Cao Y.X., Li P. (1999) Inhibitory effect of electroacupuncture on the cardiovascular response evoked by applying bradykinin on the gallbladder. *Sheng. Li Xue Bao*, vol. 51, № 2, pp. 175–180 [in Chinese].

18. Del Regno F., Del Grosso V. (1976). Stenocardia caused by gallbladder disease. Physiopathological and clinical findings. *Minerva Med.*, vol. 67, № 63, pp. 4203–4214 [in Italian].
19. Ordway G.A., Longhurst J.C. (1983). Cardiovascular reflexes arising from the gallbladder of the cat. Effects of capsaicin, bradykinin, and distension. *Circ Res.*, vol. 52, pp. 26–35.
20. Vacca G., Battaglia A., Grossini E. et al. (1996). Reflex coronary vasoconstriction caused by gallbladder distension in anesthetized pigs. *Circulation*, vol. 94, pp. 2201–2209.
21. Kim K.-W., Kim H.Y., Chun J.-K., Cha B.H., Namgoong M.K., Kwon W. et al. (2010). Relationship between gallbladder distension and lipid profiles in Kawasaki disease. *Korean Circ. J.*, vol. 40, pp. 137–140.
22. Bitner M., Jaszewski R., Jander S., Maciejewski M. (2013). Laparoscopic cholecystectomy delayed by complicated myocardial infarction with papillary muscle rupture, and performed after unique complex mitral repair. *Wideochir. Inne. Tech. Maloinwazyjne*, vol. 8, № 2, pp. 170–173. DOI: 10.5114/wiitm.2011.32823.
23. Kremer S.V. (1999). *Diagnostika i taktika vedeniya patsientov pri abdominalno-kardialnom sindrome: avtoref. kand. med. nauk [Diagnostics and management of patients with abdominal-cardiac syndrome: extended abstract of candidate's thesis]*. Ivanovo, 22 p. [in Russian].
24. Dickerman J.L. (1991). Gallbladder disease and coronary artery disease: is there a link? *J. Am. Osteopath. Assoc.*, vol. 91, № 4, pp. 359–361.
25. Halldestam I., Kullman E., Borch K. (2009). Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample. *Br. J. Surg.*, vol. 96, № 11, pp. 1315–1322.
26. Ivanova L.M., Kompaniets K.M., Nalapko K.K. (2014). *Spilni patogenetychni factory ishemichnoji khvoroby sercy ta chronichnogo nekalkuljoznogo kholecystytu [Common pathogenetic factors of ischemic heart disease and chronic non-calculous cholecystitis]*. Proceedings of scientific-practical conference with international part «Problems of atherosclerosis as systemic pathology». Kharkiv, p. 58 [in Ukrainian].
27. Fox D.J., Grimm C., Curzen N.P. (2004). Raised troponin T in acute cholecystitis. *J. R. Soc. Med.*, vol. 97, № 4, pp. 179.
28. Kompaniets K.M., Ivanova L.M. (2014). Efektyvnist zastosuvannya preparativ roztoropshi plyamystoji v likuvanni khvorykh na khronichnyj nekalkuljoznyj kholetsystyt u spoluchenni z ishemichnoyu khvoroboyu sercy [Effectiveness of usage of *Sylibum marianum* preparations in treatment of patients with chronic non-calculous cholecystitis together with ischemic heart disease]. *Fitoterapiya – Phytotherapy*, № 4, pp. 15–17 [in Ukrainian].
29. Arbustini E., Grasso M., Diegoli M. et al. (2006). Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: amorphologic, immunohistochemical and biochemical study. *Am. J. Cardiol.*, vol. 68, № 7, pp. 36B–50B.

Л.Н. Стрільчук

МЕХАНИЗМЫ ХОЛЕЦИСТОКАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Оценивали состояние механизмов реализации холецистокардиальных взаимодействий. С этой целью выполнили обзор литературы и проанализировали результаты обследования 98 пациентов с ишемической болезнью сердца, которые подлежали аортокоронарному шунтированию. Пациенты были поделены на группы в зависимости от состояния жёлчного пузыря (интактный; сладж и холестероз; перегибы тела; деформации шейки и холецистит; холелитиаз; холецистэктомия в анамнезе). Частота фибрилляции предсердий колебалась от (7,7±7,4)% (перегиб тела жёлчного пузыря) и (7,7±5,2)% (деформации шейки и холецистит) до (50,0±15,8)% при холелитиазе. Любые нарушения ритма наиболее часто наблюдались у пациентов с холелитиазом (34,6%), в 2 раза реже в случае сладжа (15,4%) и деформаций шейки пузыря и при хроническом холецистите (18,5%). У всех больных размер левого предсердия превышал норму: максимально – в условиях перегиба тела жёлчного пузыря и холелитиаза (4,04 и 4,03 см), минимально – в случае деформаций шейки пузыря и холецистита (3,82 см). Прогрессирование поражения жёлчного пузыря ассоциируется с артериальной гипертензией, которая была диагностирована у всех обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца и перегибами тела пузыря, деформациями шейки, холелитиазом и холецистэктомией в анамнезе. В литературе описана достоверная корреляция между шириной жёлчного пузыря и диаметром правой коронарной артерии, что подтвердил собственный анализ. Одним из звеньев, связывающих холелитиаз с коронарным атеросклерозом, считают повышение холестерина крови. Содержание холестерина крови обследованных больных было максимальным в случае перегиба тела жёлчного пузыря и минимальным при сладже (оба $p < 0,05$). Учитывая данные

литературы и данные собственных исследований, можно считать, что у больных с поражением жёлчного пузыря развивается автономная висцеро-висцеральная кардионейропатия, которая, развиваясь одновременно с атеросклеротическим процессом, обуславливает более выраженное поражение коронарных артерий. Ведущими механизмами кардионейропатии являются рефлекторные влияния афферентной патологической импульсации от жёлчного пузыря и вегетативная дисфункция; дополнительными – потенцирование патологическим процессом жёлчного пузыря метаболических нарушений, системного воспалительного ответа и оксидативного стресса.

Ключевые слова: жёлчный пузырь, холецистокардиальный синдром, правая коронарная артерия.

L.M. Strilchuk

MECHANISMS OF CHOLECYSTOCARDIAL INTERACTIONS (LITERATURE REVIEW AND OWN INVESTIGATIONS)

The aim of our investigation was to estimate the modern condition of problem cholecystocardial interrelations' mechanisms. We organized the literature review and analyzed data of 98 patients with ischemic heart disease (IHD), which underwent coronary bypass surgery. Patients were divided into two groups in dependence of GB condition (intact; sludge and cholesterosis; bent GB body; neck deformations and cholecystitis; cholelithiasis; cholecystectomy in past). According to our results, prevalence of atrial fibrillation varied from (7.7±7.4)% (bent GB body) and (7.7±5.2)% (neck deformations and cholecystitis) to (50.0±15.8)% in cholelithiasis. Any rhythm disorders were the most often seen in patients with cholelithiasis (34.6%), twice more rarely – in patients with sludge (15.4%) and GB neck deformations together with chronic cholecystitis (18.5%). In all patients left atrium size was bigger than normal values: the biggest – in case of bent GB body and cholelithiasis (4.04 and 4.03 cm), minimally – in case of GB neck deformations and cholecystitis (3.82 cm). Progress of GB disorders is associated with arterial hypertension, which was diagnosed in all patients with IHD and bent GB body, GB neck deformation, cholelithiasis and past cholecystectomy. In literature we found description of significant correlation between GB width and right coronary artery diameter, which was proven by own data. One of the links which unite cholelithiasis and coronary atherosclerosis is blood cholesterol (Ch) increase. Ch concentration was maximal in case of bent GB body and minimal in patients with sludge. Taking into account literature data and own investigation, it can be stated that in patients with GB disorders takes place autonomous viscerovisceral cardioneuropathy, which progresses simultaneously with atherosclerosis and leads to more significant problems in coronary arteries. Leading mechanisms of it include reflectory influences of afferent pathologic impulsation from GB and autonomous nervous system dysfunction. Additional mechanisms comprise stimulation of metabolic disorders, inflammatory response and oxidative stress by GB pathology.

Keywords: gallbladder, cholecystocardial syndrome, right coronary artery.

Надійшла до редакції 21.05.18

Контактна інформація

Стрільчук Лариса Миколаївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри терапії № 1 та медичної діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79044, м. Львів, вул. Сахарова 56/33.

Тел.: +380987067753.

Електронна адреса: larysa.stril4uk@ukr.net.