

Міністерство освіти і науки України
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КРУТЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 616.1-06-036:616.33/.34]-053.6(043.5)

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ПОРУШЕНЬ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ
СИСТЕМИ У ПІДЛІТКІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Спеціальність 222 Медицина
Галузь знань 22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Крутенко Н.В.

Науковий керівник – Шевченко Наталя Станіславівна, доктор медичних наук,
професор

Харків – 2025

АНОТАЦІЯ

Крутенко Н.В. Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань – 22 Охорона здоров'я). Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2025.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна: «Клінічні прояви та еволюція серцево-судинних порушень у дітей з хронічною патологією кишково-шлункового тракту» (МФ2-19), № держ. реєстрації 0119U102002.

Дисертаційна робота присвячена питанням формування коморбідності з боку серця у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Актуальність дослідження зумовлена тим, що хвороби шлунково-кишкового тракту залишаються одними з найпоширеніших серед молодих людей, як в світі - за даними систематичного аналізу бази даних Global Burden of Diseases, так і в Україні - за даними Центру медичної статистики МОЗ щодо поширеності окремих класів хвороб серед дитячого населення з 1994 по 2016 рр., де хвороби органів травлення займали друге рангове місце серед інших дванадцяти класів. Дослідження стану здоров'я дітей на цей період продемонструвало зростання темпів приросту поширеності захворювань органів травлення на 18,6%. Сучасна патологія шлунково-кишкового тракту часто діагностується в поєднанні з іншими соматичними неінфекційними хронічними патологічними станами, серед яких одну з провідних позицій займають кардіальні порушення, що вимагає інтегрального погляду на дану проблему і комплексний підхід до діагностики та лікування.

Мета дослідження - удосконалення діагностики порушень серцево-судинної системи у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту шляхом визначення інформативних прогностичних предикторів їх розвитку на підставі вивчення регуляторно-адаптивних можливостей серцево-судинної системи, показників системного запалення та фіброзоутворення, вмісту кардіоспецифічних маркерів.

Для досягнення поставленої мети були вирішені наступні задачі: надати клінічну характеристику захворювань верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у хворих підліткового віку та вивчити стан серцево-судинної системи у пацієнтів з урахуванням варіанту ураження; встановити рівень адаптаційних та регуляторних можливостей серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту; вивчити вміст фактора, індукованого гіпоксією (HIF-2), високочутливого серцевого тропоніну (HS-cTnI), N-кінцевого мозкового натрійуретичного пропептиду (NP-proBNP), С-реактивного протеїну (СРП), фактору росту сполучної тканини (CTGF) та визначити прогностичні ознаки ризику формування порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

В дослідження були включено 162 підлітка віком від 10 до 18 років: 104 хворих та 58 практично здорових осіб, які склали групу контролю. Підлітки були розподілені за віком, тривалістю захворювання, клінічним та ендоскопічним варіантом захворювання ШКТ.

За результатами обстеження переважали хронічні гастродуоденіти (ХГД) (частіше у дівчат, $p < 0,05$). Недеструктивні ураження були домінуючими, а деструктивні зміни (ерозії, виразки) переважно поєднувалися з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ) і гіперацидністю; у половині випадків виявлявся *Helicobacter pylori*. У хлопців частіше діагностувалися важкі моторні порушення, рефлюкс-езофагіт 2 ступеня, дуодено-гастральний рефлюкс (ДГР) та ускладнення (шлунково-кишкова кровотеча (ШКК), доброякісні

новоутворення). Обтяжений сімейний анамнез щодо серцево-судинних захворювань був у 19,23 % хворих. Серцево-судинні симптоми спостерігалися у 28,85%, залізодефіцитна анемія – частіше у дівчат з катаральним ХГД.

За даними Ехо-КГ у підлітків із патологією верхніх відділів ШКТ була вищою частота малих аномалій розвитку серця ($p < 0,05$), більший діаметр аорти та лівого передсердя та тенденція до збільшення КДРлш ($p < 0,1$). Холтерівський моніторинг виявив частіші порушення серцевого ритму та провідності у хворих на ХГД і ГЕРХ (72,46 %, $p < 0,05$) та синусову тахікардію у дівчат. Недоброякісні варіанти аритмій виявлені у 14,45 % хворих, шанси виникнення аритмій підвищувалися у пацієнтів старше 15 років, при наявності скарг з боку серцево-судинної системи та при середньодобовій ЧСС < 70 уд/хв. ($p < 0,05$) та не залежали від таких супутніх станів, як недиференційована дисплазія сполучної тканини, синдром доброякісної внутрічерепної гіпертезії, та синдром вегетативної дисфункції. Встановлено високий рівень вихідної симпатикотонії при деструктивних змінах слизової ШКТ, порушення адаптації та вегетативної регуляції, особливо у випадках тривалого перебігу захворювання та ГЕРХ.

Вміст HIF-2 α (Hypoxia-inducible factor 2 α) у плазмі крові підлітків з хронічними запальними захворюваннями ШКТ перевищував рівень контрольної групи більш ніж в півтори рази за середніми значеннями, був достовірно вищим у осіб чоловічої статі та при ерозивному ураженні стравоходу ($p < 0,05$), не залежав від кислотної секреції чи *Helicobacter pylori*-позитивності. У пацієнтів вміст HIF-2 α позитивно корелював із розміром ЛШ у осіб з деструктивними ураженнями ($r = 0,73$; $p = 0,06$), товщиною міокарду ЛШ ($r = 0,91$; $p = 0,0017$) та МШП ($r = 0,83$; $p = 0,010$). Аналіз рівня С-реактивного білка не показав статистично значущих відмінностей між хворими та контрольною групою, а також підгрупами пацієнтів ($p > 0,05$). Розрахункові індекси фіброзоутворення (AAR, FIB-4) виявилися достовірно вищими у юнаків, в пізньому підлітковому періоді, при нетривалому перебігу, при ерозивно-виразкових змінах слизової, зокрема з виразковою

хворобою шлунку та дванадцятипалої кишки ($p < 0,05$). Рівень CTGF (Connective tissue growth factor) не демонстрував достовірних відмінностей між підгрупами хворих ($p > 0,05$).

Середній рівень вмісту HS-cTnI (High Sensitivity Cardiac Troponin I) зберігався в межах референтних значень, але виявився достовірно вищим в групі хворих ($p < 0,01$). Середній рівень NT-proBNP (N-terminal-pro-brain natriuretic peptide) також зберігався в межах нормальних значень, але був вищим при деструктивних змінах слизової оболонки, наявності скарг з боку серця та змін на ХМ ЕКГ ($p < 0,05$), і мав тенденцію до більш високих значень у пацієнтів з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунку ($p = 0,05$).

Кореляційний аналіз показав множинні зв'язки між активацією HIF-2 α і зміною рівня HS-cTnI у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 3 роки ($r = +0,59$; $p = 0,044$), з обтяженим сімейним анамнезом щодо захворювань ШКТ ($r = +0,33$; $p = 0,073$), у хворих на ГЕРХ ($r = +0,66$; $p = 0,05$), та з NT proBNP при обтяженому сімейному анамнезі щодо захворювань ШКТ ($r = +0,72$; $p = 0,00002$), тривалістю захворювання більше 3 років ($r = +0,87$; $p = 0,0002$), ГЕРХ ($r = +0,95$; $p = 0,0009$), деструктивних ураженнях слизової оболонки ШКТ, підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунку ($r = +0,90$; $p = 0,0003$), при наявності порушень ритму ($r = +0,84$; $p = 0,0008$).

На підставі побудованих моделей багатовимірної логістичної регресії виділені наступні несприятливі чинники щодо ймовірності активації HIF-2 α : тривалість процесу, деструктивний варіант ураження, підвищення СРП та β -ЛП ($R^2 = 0,94$; $p = 0,003$); щодо підвищення CTGF: жіноча стать, ХГД, недеструктивне ураження ($R^2 = 0,348$; $p = 0,0231$); щодо ймовірності підвищення HS-cTnI: жіноча стать, тривалість захворювання, наявність анемії, підвищення загального холестерину, амілази, індексу FIB-4 ($R^2 = 0,886$; $p = 0,00798$); щодо підвищення NT-proBNP: тривалість захворювання, ГЕРХ, підвищена кислотоутворююча

функція шлунку, підвищення рівня β -ЛП, СРП, загального білірубину ($R^2 = 0,991$; $p = 0,00141$).

За даними аналізу ROC-кривих визначено критичні значення HIF-2 α (0,20 та 0,08 ng/mL), при яких прогнозується підвищення рівня NT-proBNP в загальній групі пацієнтів та з деструктивними змінами (відповідно AUC = $0,714 \pm 0,09$ з 95% CI: 0,538 – 0,890; AUC = $0,85 \pm 0,18$ з 95% CI: 0,50 – 1,0). Визначено порогове значення NT-proBNP, яке склало 43,2 pg/ml, щодо прогнозування вірогідності аритмії (ROC = $0,779 \pm 0,027$ з 95% CI: 0,726 – 0,833), а також порогове значення індексу фіброзоутворення AAR = 1,83, при якому очікується підвищення плазмового рівня HS-cTnI (AUC = $0,77 \pm 0,056$ з 95% CI: 0,66 – 0,88).

Наукова новизна отриманих результатів.

Доповнено знання про частоту і клінічну презентацію порушень з боку серця та патогенетичні механізми їх розвитку у підлітків із патологією верхніх відділів ШКТ. Вперше досліджено рівень транскрипційного фактору HIF-2 α та доведено його роль у розвитку порушень з боку серця при запальних і деструктивних захворюваннях верхніх відділів ШКТ. Науково обґрунтовано, що автономна дисрегуляція супроводжує розвиток серцево-судинних порушень при патології верхніх відділів ШКТ, але не є фактором залучення міокарду у патологічний процес. Вперше отримані дані щодо вмісту кардіоспецифічних маркерів та фактору росту сполучної тканини, їх асоціації між собою, взаємозв'язків з клінічною презентацією захворювання, рівнем HIF-2 α . Встановлено несприятливі прогностичні чинники, які найбільше визначають розвиток гастрокардіального синдрому у пацієнтів з хронічною гастродуоденальною патологією.

Встановлено, що більш високі рівні високочутливого тропоніну у межах діапазона умовної норми можуть прогнозувати ризик розвитку коморбідності з боку серця у пацієнтів з хронічною запальною патологією верхніх відділів ШКТ.

На основі логістичного регресійного аналізу вперше розроблено прогностичні моделі ризику формування коморбідності з боку серця на тлі хронічної патології верхніх відділів ШКТ.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати дозволяють вдосконалити ранню діагностику та є важливими для профілактики формування коморбідності з боку серця у підлітків із хронічними захворюваннями верхніх відділів ШКТ. Визначено найбільш специфічні клінічні симптоми захворювань ШКТ, які пов'язані з можливим ураженням серця.

Визначено порогові значення індексу фіброзоутворення AAR, при якому зростає ризик залучення міокарда, та рівня NT-proBNP щодо ймовірності наявності аритмій у пацієнтів із захворюваннями верхніх відділів ШКТ.

Встановлені фактори ризику можна використовувати для формування несприятливих груп хворих щодо проведення моніторингу серцево-судинної системи на тлі хронічного запалення гастродуоденальної зони.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі та у підготовці здобувачів вищої медичної освіти.

Ключові слова: підлітки, хронічний гастродуоденіт, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, аритмії, вегетативна дисфункція, холтерівський моніторинг, NT-proBNP, HS-cTnI, HIF-2 α , кардіоспецифічні маркери

SUMMARY

Krutenko N. Predicting the Development of Cardiovascular Disorders in Adolescents with Upper Gastrointestinal Pathology. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

The dissertation for the degree of Doctor of Philosophy degree in specialty 222 Medicine (Field of Study 22 Health). – V.N. Karazin Kharkiv National University, Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2025.

The research was carried out in accordance with the study plan titled “Clinical Manifestations and Evolution of Cardiovascular Disorders in Children with Chronic Gastrointestinal Tract Pathology” (IF2-19), under registration number 0119U102002.

The dissertation focuses on enhancing the methods for early diagnosis and predicting the development of heart disorders in adolescents with chronic inflammatory conditions of the upper gastrointestinal tract. The study aims to identify the prognostic factors that most significantly determine the development of cardiac syndrome, investigate the levels of cardiac-specific markers and fibrosis indices, and justifies the approaches to prevent the development of heart disorders in the context of the chronic gastrointestinal tract pathology.

The purpose of the study is to improve the diagnosis of cardiovascular disorders in adolescents with chronic inflammatory pathology of the upper gastrointestinal tract (GIT) by determining informative prognostic predictors of their development based on the investigation of the regulatory and adaptive abilities of the cardiovascular system, inflammation and fibrosis indicators, and the levels of cardiac-specific markers.

To achieve this goal, the following tasks were solved: to provide a clinical characteristic of the upper GIT diseases in adolescents and to study the state of the cardiovascular system in them, taking into account the variant of the lesion; to establish the level of adaptive and regulatory capabilities of the cardiovascular system in adolescents with pathology of the upper GIT; to study the level of Hypoxia-inducible

factor 2α (HIF- 2α), High Sensitivity Cardiac Troponin I (HS-cTnI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NP-proBNP), C-reactive protein (CRP), Connective tissue growth factor (CTGF) and to determine prognostic signs of developing cardiovascular disorders in adolescents with pathology of the upper GIT.

The study involved 162 teenagers aged 10 to 18, comprising 104 patients and 58 healthy controls. The adolescents were categorized based on their age, disease duration, and the clinical and endoscopic variants of the disease.

According to the examination results, chronic gastroduodenitis predominated (more frequently in girls, $p < 0.05$). Nondestructive lesions were the most common, while destructive changes (erosion, ulcer) were primarily associated with gastroesophageal reflux disease (GERD) and hyperacidity. *Helicobacter pylori* infection was found in half of the cases. Male patients more frequently exhibited severe motor disorders, second-degree reflux esophagitis, duodenogastric reflux, and complications (gastrointestinal bleeding, benign neoplasms). A family history of cardiovascular diseases was present in 19.23 % of patients. Cardiovascular symptoms were observed in 28.85 % of cases, and girls with catarrhal changes in the gastrointestinal mucosa were more frequently diagnosed with iron deficiency anemia.

According to EchoCG, patients exhibited a higher frequency of minor cardiac developmental anomalies ($p < 0.05$), larger aortic and left atrial diameters, and a tendency toward increased LVEDV ($p < 0.1$). Holter monitoring revealed more frequent cardiac rhythm and conduction disturbances in patients with chronic gastritis and GERD (72.46 %, $p < 0.05$), as well as sinus tachycardia in girls. Arrhythmias were more commonly detected in patients over 15 years of age with catarrhal mucosal changes. Non-benign arrhythmias were found in 14.45% of patients. The likelihood of arrhythmias occurring in patients with GIT pathology increased in those over 15 years of age, with complaints related to the cardiovascular system, and with an average heart rate < 70 bpm ($p < 0.05$). However, they were not influenced by concomitant conditions

such as undifferentiated connective tissue dysplasia, benign intracranial hypertension syndrome, and autonomic dysfunction syndrome.

A high level of initial sympathicotonia was observed in cases with destructive mucosal changes, impaired adaptation, and autonomic regulation, particularly in those with a long-term course of the disease and GERD.

The content of HIF-2 α in the blood plasma of adolescents with chronic inflammatory diseases of the GIT exceeded the level of the control group by more than one and a half times the average values. It was significantly elevated in males and in cases with erosive lesions of the esophagus ($p < 0.05$) and did not depend on the type of acid secretion or *Helicobacter pylori* positivity. According to EchoCG data, the content of HIF-2 α in patients was positively correlated with LVEDV in those with destructive lesions ($r = +0.73$; $p = 0.06$), LV myocardial thickness ($r = +0.91$; $p = 0.0017$), and interventricular septum thickness ($r = +0.83$; $p = 0.010$). Analysis of C-reactive protein levels did not show statistically significant differences between patients and the control group, nor between subgroups of patients ($p > 0.05$). Estimated fibrosis indices (AAR, FIB-4) were significantly higher in male adolescents, those in late adolescence, those with a short disease course, patients with erosive-ulcerative mucosal lesions, and those with stomach or duodenal ulcers ($p < 0.05$). The level of CTGF (connective tissue growth factor) did not show significant differences between the subgroups of patients ($p > 0.05$).

The average level of HS-cTnI remained within the reference values but was significantly higher in the patient group ($p < 0.01$). The average NT-proBNP was also maintained within the normal range, but was higher in destructive mucosal changes, cardiac complaints, and HM ECG changes ($p < 0.05$), and tended to be higher in patients with increased acid-forming gastric function ($p = 0.05$).

Correlation analysis showed multiple relationships between HIF-2 activation and changes in HS-cTnI levels in patients with disease duration of more than 3 years ($r = +0.59$; $p = 0.044$), with a heavy family history of gastrointestinal diseases

($r = +0.33$; $p = 0.073$), in patients with GERD ($r = +0.66$; $p = 0.05$), and NT proBNP levels – in patients with a heavy family history of gastrointestinal diseases ($r = +0.72$; $p = 0.00002$), disease duration of more than 3 years ($r = +0.87$; $p = 0.0002$), GERD ($r = +0.95$; $p = 0.0009$), destructive lesions of the gastrointestinal mucosa, increased acid-forming function of the stomach ($r = +0.90$; $p = 0.0003$), and the presence of rhythm disturbances ($r = +0.84$; $p = 0.0008$).

Based on the constructed models of multivariate logistic regression, the following adverse factors were identified as predictors for the activation of HIF-2: disease duration, destructive lesion variant, and increases in CRP and LDL ($R^2 = 0.94$; $p = 0.003$). Factors predicting an increase in CTGF include female sex, CGD, and non-destructive lesions ($R^2 = 0.348$; $p = 0.0231$). Factors associated with an increased likelihood of HS-cTnI include female sex, disease duration, presence of anemia, increases in total cholesterol, amylase, and the FIB-4 index ($R^2 = 0.886$; $p = 0.00798$). Adverse factors predicting an increase in NT-proBNP include disease duration, GERD, increased acid-forming function of the stomach, and elevated levels of β -LP, CRP, and total bilirubin ($R^2 = 0.991$; $p = 0.00141$).

According to the analysis of ROC curves, the threshold value for HIF-2 α (0.20 and 0.08 ng/mL) was determined, above which an increase in NT-proBNP levels was predicted both in the overall patient group and specifically in those with destructive changes (AUC = 0.714 ± 0.09 , 95% CI: 0.538 – 0.890; AUC = 0.85 ± 0.18 , 95% CI: 0.50 – 1.0, respectively). The threshold value for NT-proBNP, set at 43.2 pg/mL, was identified as a predictor of arrhythmia probability (AUC = 0.779 ± 0.027 , 95% CI: 0.726 – 0.833). Based on the ROC curve estimation, a threshold value for AAR = 1.83 was found, indicating an expected increase in the plasma level of HS-cTnI (AUC = 0.77 ± 0.056 , 95% CI: 0.66 – 0.88).

The scientific novelty of the obtained results is as follows: knowledge of the frequency and clinical presentation of heart disorders, as well as the causal mechanisms underlying their development in adolescents with upper gastrointestinal tract pathology

has been supplemented. For the first time, the level of the transcription factor HIF-2 α was investigated, demonstrating its role in the development of heart disorders in inflammatory and destructive diseases of the upper gastrointestinal tract.

It is scientifically substantiated that autonomic dysregulation accompanies the development of cardiovascular disorders in the pathology of the upper gastrointestinal tract but is not a factor in the involvement of the myocardium in the pathological process.

For the first time, data on the content of cardiospecific markers and connective tissue growth factors have been obtained; prognostic factors have been established that most determine the development of cardiac syndrome in patients with chronic gastroduodenal pathology. Considering the data obtained, approaches to preventing the development of cardiovascular system disorders against the background of chronic gastrointestinal tract pathology have been scientifically substantiated..

Practical significance of the results obtained.

The results obtained improve the early diagnosis and prevention of cardiovascular comorbidities in adolescents with chronic upper gastrointestinal tract diseases. The most specific clinical symptoms of gastrointestinal diseases associated with possible heart damage have been identified. The threshold values of the AAR fibrosis index, at which the risk of myocardial involvement increases, and the NT-proBNP level for the risk of arrhythmias in patients with gastrointestinal diseases were determined. The identified risk factors enable the stratification of adolescents into unfavorable groups for targeted monitoring of cardiovascular health in the context of chronic gastroduodenal inflammation. The practical provisions of the dissertation are implemented and used in the treatment and diagnostic process and in the training of applicants for higher medical education.

Key words: adolescents, chronic gastroduodenitis, gastroesophageal reflux disease, arrhythmias, autonomic dysfunction, Holter monitoring, NT-proBNP, HS-cTnI, HIF-2 α , cardiac-specific markers.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у наукових фахових виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus:

1. Shevchenko N.S., Krutenko N.V., Zimnytska T.V., Voloshyn K.V. The role of hypoxia-inducible factors in the development of chronic pathology. Ukrainian Biochemical Journal. 2021/ Vol. 93, Issue 4. P. 18-25. (Scopus, Q4). DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj93.04.018>. URL: http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2021/09/Shevchenko_4_21.pdf
ISSN: 2409-4943
2. Shlieienkova H.O., Shevchenko N.S., Tsiura O.M., Krutenko N.V., Voloshyn K. V., Kovalivska S.O. Analysis of the structure of comorbidity in children with gastrointestinal tract pathologies. Modern Gastroenterology. Vol. 6, 2023: 21-26. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-6-21> (Scopus, Q4). URL: <http://sgastro.com.ua/article/view/294159>
ISSN: 1727-5725
3. N. S. Shevchenko, N. V. Krutenko, L. L. Sukhova, O. M. Tsiura, H. O. Shlieienkova, K. V. Voloshyn. HIF-2 α level in adolescents with chronic inflammatory pathology of the upper gastrointestinal tract. Ukr.Biochem.J. 2024; Volume 96, Issue 6: 66-73. DOI: doi: <https://doi.org/10.15407/ubj96.06.066> (Scopus, Q4). URL: http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2024/12/Shevchenko_96_6.pdf
ISSN: 2409-4943

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України

1. Voloshyn, K., Kovalivska, S., Krutenko, N., Tsiura, O., & Shlieienkova, H. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини, 2021 (8), 22-29. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-02>.
URL: <https://periodicals.karazin.ua/apmm/article/view/18208>
2. Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Волошин К.В., Тараненко О.Б., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». Т. 32. № 3 (50), 2024: 290-305. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-02>
URL: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/68/66>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В., Мельник О.В., Тараненко О.Б., Буліч І.М. Аналіз структури хронічної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у підлітків на сучасному етапі. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 17-18 листопада 2021 року, С. 44-45. URI: <http://journal.iozdp.org.ua/index.php/ua/article/view/106/87>
2. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В. Індукований гіпоксією фактор як центральний медіатор у розвитку хронічної патології. Збірник матеріалів V наук.-практ. конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», Харків, лютий, 2020, С.51-53.
URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/archiv>

3. Шевченко Н.С. Крутенко Н.В. Зміни з боку серцево-судинної системи у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. «Проблеми сьогодення в педіатрії» Матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, України» 24 лютого 2022 року, м. Харків, С. 44-45. URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/component/content/article/114-conf-2022/597-conf-young-sci-2022>
4. Крутенко Н.В., Павлюк К.С. Аналіз клінічних випадків гастроезофагеальної хвороби у дітей. Матеріали XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», 25-26 травня 2023 року, м. Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 77-78. URI: <https://ekhnuir.karazin.ua/handle/123456789/17823>
5. Шевченко Н.С. Крутенко Н.В. Прогностична значущість коморбідних станів щодо функціонування серцево-судинної системи у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 23 лютого 2023 року, м. Харків, 2023, с. 17-18.
URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/component/content/article/116--2023/601-conf-young-sci-2023>
6. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В., Сухова Л.Л. Рівень HIF2- α у підлітків з хронічною запальною патологією шлунково-кишкового тракту. Матеріали IX щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 29 лютого 2024 року, м. Харків, 2024, с. 25-27.
URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/component/content/article/118-conf-2024/608-conf-molod-sci-2024>

7. Krutenko NV, Ademuyiwa AT. Poincaré plot as a tool for expressing the diagnosis of premature ventricular complexes and monitoring the effectiveness of antiarrhythmic therapy in children. Актуальні питання сучасної медицини: міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців (20 ; 2023 ; Харків) тези доповідей. – Харків : Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2023. – 114 с.

URI: <https://ekhnuir.karazin.ua/handle/123456789/17823>

8. Крутенко Н.В. Високочутливий тропонін та натрійуретичний пептид у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», 13-14 листопада 2024 року, м. Харків, С. 42-44.

URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/component/content/article/118-conf-2024/611-conf-iozdp-2024>

9. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В. Варіабельність серцевого ритму у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Матеріали X щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», Харків, 2025, с. 59-60.

10. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В. Прогностичне значення кардіоспецифічних маркерів у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Матеріали X щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», Харків, 2025, с. 60-62.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ	17
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	20
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	32
1.1. Сучасний стан проблеми хронічних запальних захворювань органів травлення серед дітей	32
1.2. Сучасне уявлення щодо розвитку хронічного запального процесу органів травлення	36
1.3. Гастро-кардіальний синдром та механізми залучення міокарда при хронічній запальній патології ШКТ	41
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1. Дизайн дослідження та біоетичні компоненти дослідження	54
2.2. Методи дослідження.....	56
2.2.1. Клінічні методи дослідження.....	57
2.2.2. Інструментальні методи дослідження	58
2.2.3. Лабораторні методи дослідження.....	63
2.2.4. Імунохімічні методи дослідження.....	64
2.2.5. Розрахункові показники.....	65
2.2.6. Методи статистичної обробки отриманих результатів....	65
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ У ПІДЛІТКІВ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.....	68
РОЗДІЛ 4. ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ПІДЛІТКІВ З	

ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.....	85
4.1. Характеристика функціональних стану серцево-судинної системи у підлітків з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.....	85
4.2. Функціональний стан автономної нервової системи у підлітків з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.....	99
4.2.1. Характеристика вихідного вегетативного тону та вегетативного забезпечення діяльності.....	99
4.2.2. Аналіз варіабельності серцевого ритму	105
РОЗДІЛ 5. ПОКАЗНИКИ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗООУТВОРЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ.....	122
5.1. Вміст гіпоксією індукованого фактора (HIF-2 α) та С- реактивного протеїну у підлітків з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту...	122
5.2. Розрахункові індекси фіброзоутворення та вміст фактору росту сполучної тканини у досліджуваних.....	129
РОЗДІЛ 6. КАРДІОСПЕЦИФІЧНІ МАРКЕРИ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.....	134
РОЗДІЛ 7. ПРОГНОЗУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ.....	141

ВИСНОВКИ.....	163
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	166
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	168
ДОДАТКИ.....	202

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

AAR	– the aspartate-to-alanine aminotransferase ratio
AC	– acceleration capacity
AUC	– Area Under Curve
CI	– confidence interval
CTGF	– Connective tissue growth factor
CV	– the coefficient of variation
DC	– heart rate deceleration capacity
FIB-4	– Fibrosis-4
HF	– power in the high frequency range
HFnorm	– HF power in normalized units
HIF-2 α	– Hypoxia-inducible factor 2 α
HRV triangular index	– total number of all NN intervals divided by the height of the histogram of all NN intervals measured on a discrete scale with bins of 7.8125 ms
HRVTi	– baseline width of the minimum square difference triangular interpolation of the highest peak of the histogram of all NN intervals;
HS-cTnI	– High Sensitivity Cardiac Troponin I
LF	– power in the low frequency range
LF/HF	– ratio LF and HF
LFnorm	– LF power in normalized units
LQTS	– long QT interval syndromes
m RR _{mc}	– average of R-R intervals
NT-proBNP	– N-terminal-pro-brain natriuretic peptide
OR	– odds ratio

pNN50 %	– NN 50 count divided by the total number of all NN intervals
RMSSD	– the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals
RMSSD dn	– difference between RMSSD indicator of day and night
SDANN	– standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording
SDNN	– standard deviation of all NN intervals
SDNN dn	– difference between SDNN indicator of day and night
TotP	– total power
ULF	– ultra-low frequency range
VLF	– very low frequency range
β-ЛП	– β-ліпопротеїди
АВ блокада	– атріовентрикулярна блокада
АЛТ	– Аланінамінотрансфераза
АСТ	– Аспартатамінотрансфераза
АФК	– активні форми кисню
АХЛШ	– аномальная хорда лівого шлуночка
ВЕГДС	– Відеоезофагогастроуденоскопія
ВІК	– вегетативний індекс Кердо
ВСР	– варіабельність серцевого ритму
ВХДПК	– виразкова хвороба дванадцятипалої кишки
ВХШ	– виразкова хвороба шлунка
ГЕРХ	– гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ДГР	– дуодено-гастральний рефлюкс
ЕКГ	– Електрокардіографія
Ехо-КГ	– Ехокардіографія
ІМТ	– індекс маси тіла

ІФА	– імуноферментний аналіз
ІЦ	– індекс централізації
КДРлш	– кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка
КОП	– кліноортостатична проба
ЛПВЩ	– ліпопротеїди високої щільності
ЛП	– ліве передсердя
ЛШ	– лівий шлуночок
Макс ЧСС	– максимальна частота серцевих скорочень
МАРС	– малі аномалії розвитку серця
МВР	– міграція водія ритму
Мін ЧСС	– мінімальна частота серцевих скорочень
МК	– мітральний клапан
МЛШ	– міокард лівого шлуночка
МШП	– міжшлуночкова перетинка
НПР	– нижньопередсердний ритм
НР	– <i>Helicobacter pylori</i>
НС	– нервова система
ПАРС	– показник активності регуляторних систем
ПМК	– пролапс мітрального клапана
ПТК	– пролапс трикуспідального клапана
ПШ	– правий шлуночок
СА блокада	– синоатріальна блокада
СВД	– синдром вегетативної дисфункції
СВЕ	– суправентрикулярна екстрасистолія
СВТ	– суправентрикулярна тахікардія
СДВЧГ	– синдром доброякісної внутрічерепної гіпертензії
СН	– серцева недостатність

СНДСТ	– синдром недиференційованої дисплазії сполучної тканини
СРП	– С-реактивний протеїн
ССЗ	– серцево-судинні захворювання
ССС	– серцево-судинна система
УОлш	– ударний об'єм лівого шлуночка
ФВлш	– фракція викиду лівого шлуночка
ФП	– фібриляція передсердь
ХГД	– хронічний гастродуоденіт
ХМ ЕКГ	– холтерівське моніторування електрокардіографії
ЧСС	– частота серцевих скорочень
ШЕ	– шлуночкова екстрасистолія
ШКК	– шлунково-кишкова кровотеча
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) за розповсюдженістю залишаються на високому рівні у всьому світі в структурі соматичної патології і мають важкі економічні та соціальні наслідки, є однією з основних проблем Всесвітньої організації охорони здоров'я [1]. Систематичний аналіз бази даних Global Burden of Diseases, який охоплював 204 країни, показав, що показник поширеності захворювань органів травлення суттєво не знизився протягом 29 років спостереження [2].

Одним з негативних аспектів цієї проблеми є висока захворюваність дитячого населення, переважно підлітків. На сучасному етапі хвороби ШКТ вийшли на друге місце серед захворювань у дітей та підлітків, поступаючись лише захворюванням системи дихання та мають негативний вплив на якість життя цих пацієнтів [3, 4, 5, 6].

Наукові досягнення в галузі гастроентерології продовжують пошук пояснень щодо тривалого перебігу запального процесу. У сучасній медицині активно обговорюються нові погляди стосовно патогенезу окремих запальних захворювань верхніх відділів ШКТ, а саме, спростовується концепція про те, що рефлюкс-езофагіт є тільки результатом кислотного опіку. (Huo X з співавт. I Rhonda F. Souza з співавт, Dallas, Texas, USA, 2017). У даних дослідженнях представлена альтернативна гіпотеза: дана патологія є результатом рефлюкс-стимульованої продукції прозапальних молекул, опосередкованих гіпоксією-індукованим фактором (HIF-2) [7, 8]. Також транскрипційний фактор HIF-2 пов'язують із потужною запальною реакцією, активацією фіброгенезу, ангіогенезу, впливом на диференціювання, проліферацію тканин, розвитком метаплазії Барретта, а також прогресуванням метаплазії до карциноми [9-14].

Актуальність проблеми захворювань ШКТ полягає також у високій частоті її коморбідності з іншими соматичними неінфекційними хронічними патологічними станами, включаючи серцево-судинні захворювання, захворювання печінки, ожиріння, діабет, та психоневрологічні захворювання [15-18]. Зокрема, хронічне запалення та підвищений окислювальний стрес при ураженні органів травлення можуть сприяти розвитку серцево-судинних захворювань, які залишаються однією з головних причин смерті в сучасному суспільстві. Серед них ішемічна хвороба серця та аритмії є найбільш частими патологічними станами. Масштабне проспективне когортне дослідження (Jie Chen та спів. 2024 р.) підтвердило, що є асоціація серцево-судинної патології з хронічним процесом в ШКТ, зокрема при гастриті і дуоденіті, стравоході Барретта, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), виразкової хвороби (ВХ) [19].

Взаємозв'язок патологічних процесів гастро-дуоденальної зони та серця в світовій літературі обговорюється протягом багатьох років, але в останні 10-15 років кількість наукових досліджень з цієї проблеми значно зросла. Це пов'язано з відкриттям механізмів, що об'єднують і потенціюють ці захворювання. На даний момент потенційний взаємозв'язок між патологією ШКТ та розвитком гастрокардіального синдрому пояснюється наступними відомими на сьогодні механізмами: хімічним впливом на слизову оболонку кислоти, пепсину з подальшим розвитком локального запалення стравоходу, гіперпродукцією медіаторів запалення, порушенням вегетативного балансу, механічною іритацією в наслідок анатомічною близькості до лівого передсердя, вісцero-вісцеральними рефлексамі, опосередкованими іритацією до рефлексогенних зон під впливом кислого рефлюктанта та супутніми захворюваннями [20-26].

З'являється все більше доказів того, що інфікування *Helicobacter pylori* можуть бути причиною розвитку атеротромбозу, поширений запальний процес слизової оболонки кишково-шлункового тракту може ініціювати системне низькоінтенсивне запалення, яке є причиною подальших змін судинного русла,

пов'язаного з вищим ризиком коронарної хвороби, а також доведена роль порушень моторики верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у розвитку аритмій і порушень серцевого кровотоку.

Одним з періодів ризику розвитку серцево-судинної патології та шлунково-кишкових захворювань є підлітковий період. Рання діагностика коморбідності з боку серцево-судинної системи (ССС) дещо ускладнена, значною мірою не дозволяє точно встановити початок існування порушень внаслідок вікових особливостей, зокрема, дозрівання автономної системи та її контролю серцево-судинної діяльності.

Оцінка стану міокарда на сучасному етапі визначається за допомогою прогностичних кардіоспецифічних маркерів, які широко використовуються в практичній медицині та рекомендовані Європейським товариством кардіологів. Кардіоспецифічні маркери (натрійуретичний мозковий пропептид (NT-proBNP) та високочутливий серцевий тропонін (HS-cTnI), є найбільш клінічно значущими та незалежними біомаркерами в категоріях індикаторів стресу/травми міокарда, оксидативного стресу та рекомендовані для прогнозування порушень з боку ССС [27, 28, 29]. При цьому вважається, що запалення відіграє вирішальну роль у виникненні та розвитку порушень ССС.

Висока розповсюдженість шлунково-кишкових розладів, особливо в умовах хронічного стресу і соціальних потрясінь сучасності, є передумовою зростання їх негативного впливу на ССС. Крім того, ураження обох систем можуть виникати одночасно в одного пацієнта, що створює проблеми вчасної і коректної діагностики коморбідності. Однак причинно-наслідковий або випадковий характер такого зв'язку залишається недостатньо вивченим. Останні дані показали, що частота вторинних серцевих ускладнень є недооціненою у пацієнтів із гастроентерологічними захворюваннями, у зв'язку з чим продовжується вивчення потенційних механізмів, що стоять за ними.

Таким чином, суперечливі дані сучасних досліджень щодо зв'язку хронічної запальної гастродуоденальної патології та функціонального стану ССС в підлітковому віці підтверджують актуальність вивчення зазначених питань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна: «Клінічні прояви та еволюція серцево-судинних порушень у дітей з хронічною патологією кишково-шлункового тракту» (МФ2-19), № держ. реєстрації 0119U102002. Дисертант є співвиконавцем зазначеної НДР та автором відповідних підрозділів.

Мета дослідження: удосконалення діагностики порушень серцево-судинної системи у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту шляхом визначення інформативних прогностичних предикторів їх розвитку на підставі вивчення регуляторно-адаптивних можливостей серцево-судинної системи, показників системного запалення та фіброзоутворення, вмісту кардіоспецифічних маркерів.

Завдання дослідження:

1. Дати клінічну характеристику хворих підліткового віку із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.
2. Вивчити стан серцево-судинної системи у пацієнтів з урахуванням патології верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.
3. Встановити рівень адаптаційних та регуляторних можливостей серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.
4. Вивчити вміст фактора, індукованого гіпоксією (HIF-2), високочутливого серцевого тропоніну (HS-cTnI), N-кінцевого мозкового натрійуретичного пропептиду (NP-proBNP), С-реактивного протеїну (СРП), фактору росту сполучної тканини (CTGF) у пацієнтів з патологією верхнього відділу шлунково-кишкового тракту.

5. Визначити прогностичні ознаки ризику формування порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Об'єкт дослідження: стан серцево-судинної системи (морфо-функціональні показники, вегетативне забезпечення, кардіоспецифічні маркери) у підлітків із патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Предмет дослідження: прогностичні фактори порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з урахуванням вмісту гіпоксією індукованого фактора HIF-2, С-реактивного протеїну, високочутливого кардіального тропоніну I, N-кінцевого мозкового натрійуретичного пропептиду, фактору росту сполучної тканини, розрахункових індексів фіброзу.

Методи дослідження: загально-клінічні, антропометричні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні, статистичні методи дослідження (параметричні, непараметричні, кореляційний аналіз, розрахунок відносного ризику, побудова рівняння логістичної регресії, ROC-аналіз).

Наукова новизна отриманих результатів.

Доповнено знання про частоту і клінічну презентацію порушень з боку серця та патогенетичні механізми їх розвитку у підлітків із патологією верхніх відділів ШКТ.

Вперше досліджено рівень транскрипційного фактору HIF-2 α та доведено його роль у розвитку порушень з боку серця при запальних і деструктивних захворюваннях верхніх відділів ШКТ. Науково обґрунтовано, що автономна дисрегуляція супроводжує розвиток серцево-судинних порушень при патології верхніх відділів ШКТ, але не є фактором залучення міокарду у патологічний процес.

Вперше отримані дані щодо вмісту кардіоспецифічних маркерів та фактору росту сполучної тканини, їх асоціації між собою, взаємозв'язків з клінічною презентацією захворювання, рівнем HIF-2 α .

Встановлено, що більш високі рівні високочутливого тропоніну у межах діапазона умовної норми можуть прогнозувати ризик розвитку коморбідності з боку серця у пацієнтів з хронічною запальною патологією верхніх відділів ШКТ.

На основі логістичного регресійного аналізу вперше встановлено несприятливі прогностичні чинники розроблено прогностичні моделі ризику формування коморбідності з боку серця на тлі хронічної патології верхніх відділів ШКТ.

Практичне значення отриманих результатів.

Отримані результати дозволяють вдосконалити ранню діагностику та є важливими для профілактики формування коморбідності з боку серця у підлітків із хронічними захворюваннями верхніх відділів ШКТ. Визначено найбільш специфічні клінічні симптоми захворювань ШКТ, які пов'язані з можливим ураженням серця.

Визначено порогові значення індексу фіброзоутворення AAR, при якому зростає ризик залучення міокарда, та рівня NT-proBNP щодо ймовірності наявності аритмій у пацієнтів із захворюваннями ШКТ.

Встановлені фактори ризику можна використовувати для формування несприятливих груп хворих щодо проведення моніторингу серцево-судинної системи на тлі хронічного запалення гастродуоденальної зони.

Практичні положення дисертації впроваджені та використовуються у лікувально-діагностичному процесі та у підготовці здобувачів вищої медичної освіти.

Особистий внесок здобувача.

Дисертантом самостійно проведено інформаційний пошук та проаналізовано більшість літературних даних з теми наукової роботи, розроблено дизайн

дослідження. Автором особисто проведено підбір пацієнтів та функціональні проби для визначення стану ССС пацієнтів. Дослідження крові методом імуноферментного аналізу проведено на базі ДУ «ІОЗДП НАМН України». Здобувач самостійно систематизувала і статистично опрацювала отримані результати, написала всі розділи дисертації та оформила їх, зробила висновки і сформулювала практичні рекомендації. Автор особисто підготувала до друку наукові праці і забезпечила впровадження наукових розробок в роботу лікувально-профілактичних закладів України. Ідеї та розробки співавторів дисертантом не використані.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи представлені та обговорені на VIII, IX та X науково-практичних конференціях з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії» (2023, 2024, 2025 р.р.), «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» (2022, 2024 р.р.), конференціях студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (2023, 2024 р.р.).

Апробація дисертаційної роботи відбулася на відкритому засіданні кафедри педіатрії, медичного факультету післядипломної освіти Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна 2 квітня 2025 року.

Обсяг та структура дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 211 сторінках комп'ютерного тексту (обсяг основного тексту – 6 авторських аркушів), складається зі вступу, огляду літератури, 7 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список літератури складається з 266 джерел. Робота ілюстрована 23 рисунками і 57 таблицями.

Публікації. За результати дисертації опубліковано 15 наукових робіт, серед яких 5 статей, з них 3 статті – у видіннях, що індексуються в системі Scopus,

2 статті – у фахових виданнях України, 10 – тези доповідей у матеріалах науково-практичних конференціях.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасний стан проблеми хронічних запальних захворювань органів травлення серед дітей у світі та Україні

Захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) залишаються на досить високому рівні у всьому світі в структурі соматичної патології за даними Global Burden of Diseases і мають важкі економічні та соціальні наслідки, залишаючись однією з основних проблем Всесвітньої організації охорони здоров'я [1, 2]. Тільки поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) у західних суспільствах складає 30% [30]. Епідеміологічні дані систематичного огляду з 2014 по 2023 рік у США показали дещо вищу поширеність ГЕРХ серед чоловіків, тоді як жінки з симптомами ГЕРХ частіше страждають на неерозивні форми, а чоловіки з тривалими симптомами ГЕРХ частіше розвивали стравохід Барретта [31]. Відомо також, що чоловіки частіше страждають на виразку дванадцятипалої кишки [32]. За даними літератури, існує позитивна кореляція між поширеністю ГЕРХ та ІМТ серед дорослих пацієнтів [33].

Хронічне запалення та підвищений окислювальний стрес при ураженні органів травлення можуть сприяти розвитку серцево-судинних захворювань. Масштабне проспективне когортне дослідження (Jie Chen та спів. 2024 р.) підтвердило, що є асоціація серцево-судинної патології з хронічним процесом в ШКТ, зокрема при гастриті і дуоденіті, стравоході Барретта, ГЕРХ, виразкової хвороби (ВХ); при цьому асоціації були сильнішими серед жінок, осіб віком ≤ 60 років та тих, хто мав індекс маси тіла ≥ 25 кг/м² [19]. Декілька популяційних когортних досліджень проведених в різних країнах, виявили зв'язок між ГЕРХ та миготливою аритмією [34, 35]. Chen X. зі спів. провели метааналіз та двонаправлене менделівське рандомізоване дослідження та довели причинно-

наслідковий вплив ГЕРХ на розвиток фібриляції передсердь (ФП), однак не було виявлено жодних доказів того, що ФП підвищує ризик розвитку ГЕРХ [36].

Одним з несприятливих наслідків хронічних запальних процесів ШКТ є формування передракових уражень, в т.ч. стравоходу Барретта приблизно у 2,3–8,3% хворих на ГЕРХ, гастральних та езофагеальних поліпів у 0,06–7,8 % випадків[37, 38, 39]. Шлунково-кишкова кровотеча, виразкова хвороба, черевні грижі, новоутворення шлунку, стравоходу та інші патологічні стани гастродуоденальної зони спричиняють не тільки високу захворюваність, а й смертність серед дорослого населення [40, 41, 42]. В своєму дослідженні E. Morgan та співавт. спрогнозували зростання захворюваності на рак ШКТ до 2040 р., та серед чоловіків цей показник був в середньому в 2 рази вище. [43].

Одним з факторів високої розповсюдженості захворювань ШКТ є формування хронічних станів вже в дитячому та підлітковому віці. На сучасному етапі хвороби ШКТ вийшли на друге місце серед захворювань у дітей та підлітків, поступаючись лише захворюванням системи дихання та мають негативний вплив на якість життя цих пацієнтів [3, 4, 5, 6].

Дослідження стану здоров'я дітей в Україні за останнє десятиріччя також продемонструвало зростання темпів приросту поширеності захворювань органів травлення на 18,6 % [44, 45, 46, 47]. У структурі захворюваності дітей шкільного віку хвороби ШКТ складають 49,97 на 1000 дітей по Україні в цілому, та 52,97 по Харківській області [48]. Разом з тим, за даними КЗОЗ «Харківський обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики» у 2019 році у структурі захворюваності патологія органів травлення серед дітей (0-17 років) посіла лише шосте місце серед інших 19 класів хвороб та загалом склала 2,63 % [47]. Розбіжність результатів за аналізом даних останніх звітів, може вказувати на недостатню діагностику хвороб ШКТ серед дитячого населення та низький рівень звернень до спеціалізованих медичних закладів. Цей факт підтверджує інформація про те, що протягом 2018-2019 рр. серед дорослого населення має місце зростання

показників поширеності хвороб ШКТ, а саме, підвищення кількості виразкової хвороби шлунку (ВХШ) та 12- палої кишки (ВХДПК) (з 1 654,25 до 1 720,81 на 100 тис. населення), жовчнокам'яної хвороби (з 740,71 до 776,55 на 100 тис. населення), холециститу, холангіту (з 3 479,69 до 3 630,43 на 100 тис. населення) та хвороби підшлункової залози (з 2163,03 до 2234,51 на 100 тис. населення [49, 50]. Також найбільший приріст поширеності хвороб ШКТ відзначався серед міського населення в порівнянні з сільськими мешканцями, що також вказує на меншу повноту охоплення профілактичними оглядами районів області та значно меншою доступністю спеціальних інструментальних методів діагностики. Провідне місце в структурі захворювань ШКТ, за даними літератури, займає хронічний гастродуоденіт – 60–74 %. Рідше зустрічаються ізольований хронічний гастрит – 10–15 %, функціональна диспепсія – 10–15 %, ВХДПК та ВХШ – 7–12 %. Поширеність ГЕРХ у осіб віком до 20 років становила 4,4%, що складає приблизно третину від показника у дорослих (11,6%) [51]. Слід наголосити, що кількість захворювань на ВХШ у дітей за останні роки збільшилася практично вдвічі, а у міських школярів за останні 10 років – зросла у 3 рази [52, 53]. Факторами ризику виникнення захворювань ШКТ є порушення харчування, генетична спадковість, стресові ситуації, порушення функціонування вегетативної нервової системи [54, 55].

Захворюваність дітей на патологію ШКТ зберігає тенденцію до хронізації, а також має негативні наслідки вже в молодому віці. Повідомлялося про тягар раку ШКТ серед підлітків та молодих людей. Були проаналізовані дані Global Burden of Diseases 2019 (GBD 2019, <https://ghdx.healthdata.org/gbd-2019>) щодо захворюваності, смертності, поширеності та років життя з поправкою на інвалідність (disability-adjusted life years - DALYs) для пацієнтів від 15 до 39 років. Вчені спрогнозували в цьому віковому діапазоні загалом 315 792 нових випадків раку ШКТ з 174 068 смертями у 2040 році, що відображає зростання протягом наступних 20 років на 84% (2,55 раза) та 91% (в 3,06 раза) відповідно [56].

Зокрема, було виявлено, що особи чоловічої статі, як правило, страждали від більшого навантаження на шлунково-кишковий тракт.

За даними проведеного нами аналізу діяльності КНП «МДКЛ №19» ХМР у структурі хвороб органів травлення протягом останніх трьох років лідируючі позиції займають за захворюваннями гастродуоденальної зони, що співпадає з даними інших публікацій. Необхідно відзначити, що захворювання гастродуоденальної зони представлені в своїй більшості хронічним гастродуоденітом. Відзначається чітка тенденція до зростання та «омолодження» органічних уражень шлунку та ДПК. Аналіз рівня захворюваності серед дітей різних вікових категорій показав, що найбільш схильними до захворювань шлунково-кишкового тракту є діти, починаючи з 7 річного віку та досягаючи піку захворюваності к 12-15 рокам. У дітей шкільного віку хронічний гастродуоденіт в основному виявляється в віковому діапазоні старше 12 років, як правило, в поєднанні з функціональними розладами біліарного тракту в 62,64 %. У дівчат маніфестація припадає здебільш на віковий діапазон з 12 до 15 років, в той час як у хлопців діагностується дещо пізніше, з 15 років. Сезонні коливання захворюваності на хронічний гастродуоденіт максимально виражені в зимово-весняний період, і мінімальні влітку, що дещо відрізняється від раніше встановлених тенденцій. ГЕРХ займала наступне місце після хронічного гастродуоденіту [57].

Актуальність проблеми захворювань ШКТ полягає також у високій частоті її коморбідності з іншими соматичними неінфекційними хронічними патологічними станами, включаючи серцево-судинні захворювання, захворювання печінки, ожиріння, діабет, та психоневрологічні захворювання [1, 16, 17, 58]. Рандомізоване контрольоване дослідження серед дорослих пацієнтів з гастропатологією показало в середньому наявність 2-х коморбідних станів [59]. За даними літератури, пацієнти з ГЕРХ часто мають надмірну вагу. Однак у дітей молодшого віку за результатами популяційного, перехресного дослідження

ожиріння не було пов'язане з підвищенням шансів на ГЕРХ, що співпадає з даними Eiko Okimoto зі співавт., які встановили, що поширеність ГЕРХ була тісно пов'язана з ожирінням у дорослих, але не у осіб віком до 20 років [49, 60]. Велика кількість дітей з ГЕРХ та хронічним гастродуоденітом мають симптоми вегетативної дисфункції і схильність до неврозів [61].

За нашими даними наявність супутньої патології з боку інших органів і систем встановлена у 73,6 % дітей, які знаходилися на лікуванні з приводу захворювань ШКТ. Найбільш поширеними серед них є захворювання нервової системи, в т.ч. різні варіанти автономної дисфункції, хвороби ендокринної (15,4 %) та серцево-судинної системи (15,7 %), анемія (8,1 %), яку частіше пов'язують з недостатністю секреції гастромукопротеїнів [55, 62, 63].

Таким чином, проблема захворювань ШКТ є багатофакторною і залишається актуальною щодо формування хронічної інфекційної патології дорослого населення. Сукупність декількох захворювань вимагає в подальшому комплексного підходу до діагностики та лікування.

1.2 Сучасне уявлення щодо розвитку хронічного запального процесу органів травлення

Формування ускладнень при ураженні органів травлення та нашарування коморбідної патології пов'язують з довготривалим запаленням. Не зважаючи на сучасні досягнення в діагностиці та лікуванні гастродуоденальних захворювань, не завжди вдається досягти стійкої ремісії, контролювати перебіг та попередити розвиток ускладнень. Наукові досягнення в галузі гастроентерології продовжують пошук пояснень щодо хронізації процесів в гастродуоденальній зоні. Так, недавні наукові дослідження патофізіологічних процесів, що лежать в основі прогресування запалення у ШКТ, виявили вплив таких факторів, як рівня кортизолу на розвиток деструктивних змін слизової оболонки дванадцятипалої

кишки [66], факторів вірулентності хелікобактерної інфекції, включаючи вакууюючий цитотоксин (VacA, Vacuolating Cytotoxin), ген A, асоційований з цитотоксином (CagA, cytotoxin-associated gene A) [65], зниження рівнів вазоактивного інтестинального пептиду (VIP) та пептиду, зв'язаного з геном кальцитоніну (CGRP), підвищення рівня субстанції P (SP), що сприяють патологічним змінам слизової оболонки шлунка у дітей [66, 67].

Особливий науковий інтерес серед вчених викликають внутрішньоклітинні механізми регулювання запальних процесів, серед яких киснево-сенсорна система потребує особливої уваги, одним з основних медіаторів якої є гіпоксією індукований фактор HIF (hypoxia-inducible factor). Киснево-сенсорна система сформувалася еволюційно за багато мільйонів років з метою регулювання клітинної відповіді на гіпоксію на молекулярному рівні. Вона контролює понад триста генів нашого організму і відповідно бере активну участь як у фізіологічних так і в патологічних процесах, та основна її роль – забезпечення життєдіяльності, адаптації та підтримки внутрішнього гомеостазу. [68, 69, 70, 71]. За відкриття цієї системи у 2019 році групі вчених, Вільяму Келіну-молодшому (William G. Kaelin), Пітеру Реткліффу (Peter J. Ratcliffe) та Греггу Семензе (Gregg L. Semenza), була присуджена Нобелівська премія з фізіології та медицини [72].

Експресія HIFs відбувається практично у всіх клітинах організму [73, 74]. Це реалізується в різних компенсаторних реакціях: експресії генів, активації еритропоезу і ангіогенезу, зниженні апоптозу, збільшенні утилізації глюкози в клітинах за рахунок регуляції експресії гліколітичних ферментів і транспортерів глюкози, регуляції клітинного циклу, експресії інсуліноподібного фактора росту-2, ендотеліну-1 та ін. В результаті HIFs виступають ключовими механізмами патогенезу запальних захворювань органів і систем: рефлюкс-езофагіту і коліту [13, 75-77], ревматоїдного артриту [78-82], пієлонефриту, гломерулонефриту і ниркової недостатності [83, 84], анемії різного генезу [85], а також остеосаркоми [86], порушення обміну речовин [73, 87-93] та ішемії міокарда [91, 94].

Сьогодні фактори транскрипції HIFs представлені у вигляді сукупності гетеродимерних білків, кожна з яких містить дві субодиниці: HIF- α і HIF- β , відомі як «ядерний транслокатор арилового вуглеводневого рецептора» (ARNT) [94, 95]. Субодиниця HIF- β , нерегульований киснем білок, експресується конститутивно і безперервно. Субодиниця HIF- α чутлива до коливань кисню. Відомі три ізоформи HIF- α : HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α . Регуляція α субодиниці при нормоксії здійснюється декількома способами. Найбільш значущим є шлях деградації. В аеробних умовах HIF- α піддається протеасомної деградації, каталітичними ферментами якої є пролілгідроксилази (PHD), гідроксильовання амінокислотних залишків проліну (Pro402, Pro564, Pro405, Pro531) в межах кисневозалежного домену деградації (ODD) HIF. Гідроксильований HIF зв'язується з білком фон Гіппеля-Ліндау (PVHL), який направляє його на подальшу деградацію протеасомою. Взаємодія VHL-HIF-1 α вимагає активності, яка одночасно залежить від рівня кисню та заліза [72, 96, 97].

Однак в гіпоксичних умовах або за відсутності кофакторів Fe (II) і 2-оксоглутарату PHD при деградації інактивуються, що запобігає зв'язуванню з PVHL. У цих умовах HIF- α стабілізуються, накопичуються, переміщаючись в ядро клітини, комбінуються з HIF- β в гетеродимери в локусах цільових генів і регулюють експресію так званих HIF-залежних генів [74]. До групи HIF-залежних генів належать ген еритропоєтину, фактор стовбурових клітин, антиапоптичні фактори, основні ферменти гліколізу, фактор росту ендотелію судин (VEGF), а також інтерлейкін-8 та ін [73, 74]. Крім гіпоксичного шляху регуляції HIFs, в літературі містяться дані про негіпоксичні шляхи. Такі фактори, як активні форми кисню (АФК), фактор некрозу пухлини (TNF α), інтерлейкін-1 (IL-1) та інтерлейкін-18 (IL-18), ангіотензин, бактеріальні полісахариди також можуть активувати експресію HIFs [98].

Серед проаналізованих нами 40 публікацій, в яких представлені дослідження вчених з США, Китаю, Кореї, Франції, України, де вивчалася роль HIFs в розвитку

хронічної патології, близько 15 % присвячено новим поглядам на патогенез окремих запальних захворювань шлунково-кишкового тракту. Треба відзначити дослідження науковців, де спростовується концепція про те, що рефлюкс-езофагіт є результатом тільки кислотного опіку. (Huo X з співавт. I Rhonda F. Souza з співавт, Dallas, Texas, USA, 2017) [7, 8]. В даних дослідженнях була вивчена альтернативна гіпотеза про те, що дана патологія є результатом рефлюкс-стимульованої продукції прозапальних молекул, опосередкованих гіпоксією-індукованими факторами HIF-2. При патологічних процесах в умовах хронічного запалення шляхи активації фактора транскрипції HIF пов'язані не тільки з концентрацією кисню в тканинах, але і з підвищенням АФК і активацією цитокінів [99, 100]. Між запальними і гіпоксичними сигнальними шляхами спостерігається тісна взаємодія, що має важливе значення при розвитку різних варіантів запального процесу в тканинах. Під впливом АФК інактивуються каталітичні ферменти протеасомної деградації HIF-2 α , пролілгідроксилази (PHDs), що веде до стабілізації HIF-2 α з подальшою його надмірною активацією. Накопичення HIF протеїнів призводить до того, що в умовах гіпоксії α - і β -субодиниці утворюють гетеродимер, переміщаються в ядро і взаємодіють з особливими послідовностями в промоторах генів HRE (hypoxia response elements). Як наслідок, в сквамозних клітинах стравоходу активізується експресія різних медіаторів, таких як, IL-8, IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF- α). [7, 8, 77]. Саме HIF-2 α пов'язують із потужною запальною реакцією, активацією фіброгенезу, ангіогенезу, впливом на диференціювання, проліферацію тканин та розвитком метapлазії Барретта, а також прогресуванням метapлазії до карциноми [11, 101-103].

Крім того, є дані щодо ролі активації HIF-2 α в патогенезі не тільки GERX, але й коліту і посилення канцерогенезу товстої кишки [75]. Hiroshi Hashimoto зі співавт. вивчали рівень субодиниці HIF-1 α під час загоєння виразки шлунка. Вони виявили, що він має тенденцію до підвищення під час активної стадії виразки, при

цьому даних про рівень HIF-2 α не було [102]. Kayla J. Steinberger et al. в недавньому дослідженні зробили наступні висновки: HIF-1 α деградує швидше, ніж HIF-2 α , і під час хронічних епізодів гіпоксії відбувається перехід від HIF-1 α до HIF-2 α ; Експресія HIF-1 α швидко погіршується при реоксигенації тканин, тоді як HIF-2 α залишається підвищеною під час реоксигенації [12]. Ці особливості HIF-2 α можуть пояснити його підвищення при рецидивуючому хронічному запаленні шлунково-кишкового тракту. Pavle Matak та співавтори, які досліджували рівні HIF-1 та HIF-2 у зразках біопсії пацієнтів з гастритом, спричиненим інфекцією *H. pylori*, виявили, що епітеліальна експресія HIF-2 навіть поступово знижувалася з тяжкістю гастриту, асоційованого з *H. pylori*, і тому малоймовірно буде залежна від HIF-2 в даному випадку [103].

Також, відомо, що HIF-2 α експресується переважно в високо васкуляризованих органах, таких як серце, печінка, легені, мозок, нирки, кишечник, підшлункова залоза та сприяє контролю окислювального стресу, транспорту РНК, прогресуванню клітинного циклу та ремоделюванню судин [104].

Дані літератури свідчать про зміни рівня транскрипційного фактора HIF-2 α в крові пацієнтів у хворих на хронічну запальну патологію ШКТ. Відомо, що через активацію HIFs, запускається масивний каскад транскрипції з підвищенням рівня цитокінів. Також сучасними науковими роботами була показана роль прозапальних цитокінів у модуляції серцевих іонних каналів, впливу на процес деполяризації, розвиток запальних каналопатій, що сприяє виникненню порушень ритму та навіть розвитку LQTS [26, 105]. Експресію HIF-2 пов'язують з впливом на метаболізм серцевого м'язу та розвитком кардіоміопатії. На сьогодні є дані, що активація HIF в кардіоміоцитах з одного боку забезпечує захист від ішемії, з іншого – тривала або надмірна активація HIF може призвести до скорочувальних розладів та кардіоміопатії [106-108]. Також відомо про вплив транскрипційного

фактора HIF-2 на гомеостаз катехоламінів, що підтверджується сучасними дослідженнями [109-114].

Оскільки у дитячому віці гастроінтестинальна патологія є однією з найпоширеніших, починаючись в дошкільному віці, вона може тривати кілька років до досягнення дорослого віку, приймаючи стабільний або прогресуючий характер, а пубертатний період є одним з вразливих також щодо розвитку серцево-судинної патології внаслідок становлення регуляційних адаптивних функцій головного мозку, центральних відділів вегетативної нервової системи, ендокринної системи, дозрівання тканин серця. Саме тому, оцінка функціонального стану серця та дослідження вмісту та ролі фактора HIF-2 α у підлітків із захворюваннями ШКТ потребує подальшого уточнення.

1.3 Гастро-кардіальний синдром та механізми залучення міокарда при хронічній запальній патології ШКТ

Поєднання шлунково-кишкових і серцевих симптомів було описано ще в минулому столітті (Otto Jerwel, Olav Lodoen, 1951 р.) у хворих, які страждають на розлади травлення, а такі симптоми, як дискомфорт у перикардіальній ділянці, «поколювання в серці», задишка, відчуття перебоїв та прискореного серцебиття, Людвігом Ремхельдом було об'єднано терміном "гастрокардіальний синдром" або синдром Ремхельда [115].

Проаритмогенні механізми, пов'язані із захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, є багатфакторними і до кінця не вивченими. Серед причинно-наслідкових факторів необхідно враховувати декілька відомих на сьогодні патогенетичних механізмів його розвитку. Серед яких вивчалися передсердно-стравохідний анатомічний зв'язок, підтверджений за допомогою комп'ютерної томографії; наявність місцевого запального процесу стравоходу внаслідок хімічного впливу соляної кислоти та пепсину на слизову оболонку, що

призводить до локальних вогнищ перикардиту або міокардиту; хімічна та механічна іригация периезофагеального нервового сплетіння із залученням езофагеальних судин та лімфатичних вузлів; надлишкова іригация *nervus vagus* механічними, хімічними та запальними агентами, що створює аритмогенний субстрат для повторного входу імпульсів і таким чином підвищується ймовірність маніфестації серцевих аритмій [23, 25].

Модуляція серцевої діяльності та виникнення серцевих аритмій багато в чому залежать від вегетативної нервової системи. Тому більшість дослідників акцентували увагу на дисбалансі вегетативної нервової системи, який присутній у більшості пацієнтів з різноманітною запальною патологією ШКТ [116-120]. Chakraborty ТК. зі спів. одними з перших виконали комплекс серцево-судинних рефлексорних тестів у пацієнтів з ГЕРХ та виявили ознаки дисфункції вегетативної нервової системи у 40% пацієнтів, хоча жоден з них не мав симптомів вегетативної недостатності [121]. Milovanovic B., Filipovic B. та співавт., (2015 р.) проаналізували вегетативний і гемодинамічний статус у хворих віком 18-80 років з патологією ШКТ і виявили виражену вегетативну дисфункцію майже у 44,4% пацієнтів. Аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) відзначив превалювання парасимпатичної дисфункції в групі пацієнтів з ГЕРХ [20]. Дослідження серед пацієнтів віком від 35 до 45 років з рефлюкс-езофагітом також продемонструвало також зниження симпатичної активності, що пов'язували зі збільшенням кількості та тривалості епізодів розслаблення нижнього стравохідного сфінктера [21]. Chien-Lin Chen, MD, William C. Orr та ін. співавтори вивчили особливості варіабельності серцевого ритму методом спектрального аналізу між групами пацієнтів з ерозивною рефлюксною хворобою і неерозивною формою. Потужність високочастотного діапазону була достовірно нижче у пацієнтів з ерозивною ГЕРХ в порівнянні з пацієнтами з неерозивною ГЕРХ. Даний факт підтверджує відмінність в ступені вираженості вегетативної дисфункції у хворих ГЕРХ з ерозивним езофагітом і без нього [122].

Дані вітчизняних дослідників дещо суперечать результатам, представленим вище серед дорослого контингенту пацієнтів. За даними літератури, де вивчалась ВСР було зроблено висновки, що у дітей із кислими та змішаними ГЕР мале місце превалювання симпатичного впливу ВНС [123]. Дані відомості співпадають ще з декількома дослідженнями серед підлітків з патологією верхніх відділів ШКТ, де підкреслюється прогностична роль вегетативного дисбаланса в розвитку гастрокардіальних проявів та переважання симпатичного тону вегетативної системи у більшості підлітків при хронічній гастродуоденальній патології [124, 125].

Таким чином, дисфункція вегетативної нервової системи є визнаною проблемою в педіатричній популяції. Клінічні прояви цього синдрому найбільш виражені в підлітковому віці, а в сполученні з гастропатологією відіграють значну роль в патогенезі цих хвороб [126]. Треба враховувати, що підлітковий період є одним з періодів найбільшого ризику розвитку серцево-судинної патології та шлунково-кишкових захворювань. Підлітковий період вважається критичним періодом розвитку, особливо це віддзеркалюється у становленні регуляційних адаптивних функцій головного мозку, центральних відділів вегетативної нервової системи на етапі переходу до зрілого функціонального стану. Основний етап росту мозку закінчується, йде оптимізація міжнейронних комунікацій, нарощування мієліну та «синаптична обрізка» для прискорення проходження імпульсів, змінюється циркадний ритм у бік вечірнього хронотипу, характерний стан недосипання [127]. Ці зміни забезпечують плавне і ефективне пристосування до навколишнього середовища, з формуванням адекватного зворотного зв'язку. Однак хронічна запальна патологія може порушити процеси адаптації, вдосконалення і дозрівання нервової системи і відповідно мати несприятливий вплив на стан серцево-судинної системи. Висока ЧСС в спокої, знижена загальна варіабельність серцевого ритму, SDNN і знижена HF пов'язані з ризиком розвитку серцево-судинних порушень, з розладами настрою і тривожними розладами [128].

Вегетативний дисбаланс, який характеризується гіперактивністю симпатичної системи і гіпоактивністю парасимпатичної системи, пов'язаний з надмірною потребою системи в енергії та ризиком розвитку порушень з боку серцево-судинної системи, в той час, парасимпатичну активність часто пов'язують із запаленням [129]. Тому одним із завдань роботи було оцінювання стану вегетативної нервової системи у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією.

Деякі автори висловлюють іншу гіпотезу щодо виникнення кардіальних проявів та головну роль відводять вісцеро-вісцеральним рефлексам, опосередкованим іритацією до рефлексогенних зон під впливом кислого рефлюктанта. Вважається, що у хворих спостерігається підвищена чутливість рецепторів стравоходу до хімічних і механічних подразників, що обумовлено підвищеною збудливістю вісцеральних сенсорних нейронів навіть при відсутності ознак макроскопічного ураження кислотами [24]. Іритація больових рецепторів, сенсibiliзація аферентних шляхів впливає також на сенсорні центри. Вплив симпатичної активації на серце може призводити до порушення ритму, перфузії міокарда та коронароспазму [130, 131]. Ahlam T Zarea зі спів. виявили зв'язок частоти епізодів рефлюксу при ГЕРХ та серцевими аритміями. Відповідно їх даним, пацієнти з депресією сегмента S-T або аритмією виявилися незалежними предикторами кількості епізодів рефлюксу [132].

Недавні спостереження показали, що виникнення таких аритмій, як ФП, пов'язане з одночасною симпатичною та вагусною активацією. В той же час, підвищена активація блукаючого нерва, подібна до тієї, що спостерігається у пацієнтів з ГЕРХ, створює окремий аритмогенний субстрат для повторного входження імпульсу, тим самим підвищуючи чутливість міокарда до ФП [22, 23, 133-137]. Авторами відзначалося підвищення ризику щодо розвитку ФП у пацієнтів за наявності езофагіту майже на 39 %. Отримано дані, що за умов своєчасного виявлення та відповідного лікування ГЕРХ інгібіторами протонної

помпи зменшується частота епізодів ФП, навіть у частини пацієнтів відбувається переведення ФП у синусовий ритм з подальшою відміною антиаритмічної терапії [22, 116]. Підвищений ризик розвитку ФП був виявлений також у підлітків з хронічними системними запальними захворюваннями кишечника, та є першим подібним дослідженням з цієї проблеми [138].

Групою вчених (JunHao Liang та спів., Китай) було проведено аналіз причинно-наслідкового зв'язку між ГЕРХ та аритміями, який показав ГЕРХ як незалежний фактор ризику пароксизмальної тахікардії, разом з тим, не виявив значних зв'язків з порушеннями провідності, блокадою правої та лівої ніжки пучка Гіса [139].

Крім перерахованих вище механізмів залучення серця при патології ШКТ, в літературі описані випадки стресової кардіоміопатії, спричиненої гастритом та аномальним підвищенням рівнів катехоламінів та кортизолу в плазмі крові. Вітчизняні науковці також підкреслюють роль високого рівню кортизолу в формування деструктивних та запальних змін в ШКТ у підлітковому віці [140-142].

Останнім часом з'явилися дослідження як на тваринах, так серед людей, що демонструють провідну роль прозапальних факторів в ушкодженні епітелію травного тракту, що у свою чергу, може викликати також дисбаланс вегетативної іннервації [77]. Деякі автори повідомляють, що рівні цитокінів, таких як інтерлейкін-8 і тромбоцитарний активуючий фактор (PAF), значно вище в слизовій оболонці стравоходу пацієнтів з ерозивним перебігом та корелюють з ендоскопічної та гістологічної тяжкістю захворювання, але не з симптомами пацієнтів [25].

Таким чином, кардіальний гомеостаз підлягає кількох механізмів регуляції, які активно вивчаються зараз. Дослідження в сфері кардіоіммунології за останні кілька років обговорюють гіпотезу, що аутоантитіла і запальні цитокіни (фактор некрозу пухлини (ФНП), ІЛ-1 і ІЛ-6) можуть модулювати функцію серцевих

іонних каналів, ведучи до, так званих, запальних серцевих каналопатій, і сприяти розвитку аритмій [26, 106]. Хронічний запальний процес, опосередкований прозапальними цитокінами (СРП, ІЛ-6 і ФНП- α), викликає інтерстиціальний фіброз і порушує внутрішньоклітинний кальцієвий струм, що призводить до структурного та електричного ремоделювання, що призводить до аритмії [143, 144]. Також вважають, що запалення в тканинах серця сприяє виникненню ектопічних водіїв ритму та реципрокної тахікардії, а С-реактивний білок і цитокіни та інші маркери запалення служать предикторами виникнення і прогнозу порушень ритму [145].

Група вчених Jiangwei Sun зі спів., провели когортне дослідження, проаналізувавши дані шведських національних реєстрів охорони здоров'я з 1969 по 2017 рр., дійшли висновку, що пацієнти із хронічним запальним захворюванням кишківника мали підвищений ризик аритмій, зокрема надшлуночкових та шлуночкових, протягом щонайменше 25 років після встановлення діагнозу, та припускають запальну етіологію серцевих аритмій через структурне ремоделювання, електричні зміни [146].

Беручи до увагу дані досліджень стосовно залучення у патологічний процес прозапальних молекул та нові повідомлення, що сироваткові рівні цитокінів асоціюються з проаритмогенною дією, можна розглядати цей факт як нове пояснення кардіальних симптомів при захворюваннях ШКТ.

Взаємозв'язок між запаленням і ФП до кінця не вивчений; Однак вважається, що міокардит передсердь розвивається в результаті інфільтрації передсердної стінки запальними клітинами. Підтвердженням такої гіпотези є дані аутопсичних досліджень, що показали наявність локального передсердного міокардиту і перикардиту в 66% випадків у пацієнтів з ФП [23, 147].

При наявності хронічного запалення у верхніх відділах ШКТ всі вище перелічені патофізіологічні механізми, які були описані вище, можуть мати місце і

в підлітковому віці. Можливо припустити, що вже в молодих пацієнтів аналогічні механізми впливають на розвиток гастрокардіальних проявів.

На наш час дослідження стану серця у хворих підліткового віку з захворюваннями ШКТ проводяться досить широко. Встановлено наявність окремих змін серцево-судинної системи у цієї категорії хворих, а саме порушення ритму, зміни провідності та автоматизму, за даними стандартної електрокардіографії (ЕКГ) та артеріальна гіпертензія у вагомій кількості пацієнтів [148]. Однак інтерпретація змін ЕКГ та ХМ ЕКГ на тлі хронічних запальних захворювань шлунково-кишкового тракту у дітей підліткового віку утруднена, оскільки пубертатний період характеризується власними особливостями електрофізіології серця (тахіаритмія, міграція водія ритму, поодинокі екстрасистоли, фізіологічні реполяризаційні зміни та ін.). При цьому достовірність виявлення ЕКГ відхилень на холтерівських записах, за думкою дослідників, зростає у дітей старше 10 років [149-154].

Відомо, що у осіб жіночої статі синусова тахікардія виявляється частіше в порівнянні з чоловіками, що може бути пояснено більш раннім та активним статевим дозріванням, нейрогуморальними змінами в організмі та більшою вразливістю до тривожності в цьому віці [155, 156]. Суправентрикулярна екстрасистолія, за даними різних авторів, реєструється з великою розбіжністю у відсотках серед дітей шкільного віку без патології серця, що також пов'язують з вегетативною дисфункцією. При цьому частота суправентрикулярної екстрасистолії за результатами досліджень не перевищує 20 екстрасистол за годину часу [157-159]. Niwa K. та співавт. повідомлялося, що частота передчасних скорочень шлуночків збільшується з 0,16 % до 0,45 % разом із збільшенням віку, від молодшого шкільного віку до дітей старших класів відповідно [160]. За даними досліджень, такі порушення серцевої провідності, як АВ блокади 1 ступеня, можуть реєструватися у 10 – 22 % здорових дітей та обумовлені домінуванням парасимпатичного впливу в даному віці [150, 153]. Результати популяційного

кардіологічного дослідження серед здорових дітей шкільного віку, що включало 152332 особи, продемонстрували невисоку поширеність АВ блокади 2 ступеня, від 0,012 % серед дітей молодшої школи до 0,070 % серед підлітків за даними стандартної ЕКГ[160].

Як відомо, такий синдром, як синдром подовженого інтервалу QT, асоційований з потенційно фатальними шлуночковими тахіаритміями, та його поширеність у популяції дітей невідома. Сучасні наукові дослідження продовжують аналізувати та розробляти методи діагностики несприятливих варіантів та стратифікації ризику [161-164]. Визначення тривалості електричної систоли серця у дітей з патологією ШКТ має суттєве значення у випадках, коли в подальшому планується лікування прокінетичними препаратами.

За результатами Т.М. Міхєєвої та співавт. (2016) наявність аритмій було встановлено у 40,00% хворих на хронічну патологію ШКТ та різних серцевих блокад – у 15,60 % дітей [148]. Дослідження серед дітей неонатального віку показало, що ГЕРХ діє як тригер, та при наявності СВТ негативно впливає на терапевтичний контроль аритмії [165]. Якщо фібриляція передсердь є найбільш поширеною аритмією у дорослих, то СВТ частіше зустрічається у дітей; але ж патофізіологія є схожою з структурної точки зору. Підсумовуючи дані досліджень, більшість порушень зустрічається саме при ГЕРХ, як у дорослих, так і серед дітей [23, 35, 134, 166]. Виявлені дослідниками зміни у підлітків переважно пов'язували із впливом вегетативної регуляції ССС в період статевого дозрівання. Разом з тим, обмеженими залишаються дані щодо частоти та характеру змін з боку серця саме в підлітковому віці.

Таким чином, на сучасному етапі основною гіпотезою залучення безпосередньо міокарду при довготривалому захворюванні ШКТ є розвиток субклінічного низькоінтенсивного запалення. Хронічне запалення пов'язують з підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань (ССЗ), особливо у жінок та молодих людей, включаючи атеросклероз, ішемічну хворобу серця,

цереброваскулярні захворювання, тромбоемболічні захворювання та аритмії [167]. У зв'язку з цим, були проведені численні дослідження, щоб визначити основні прозапальні фактори (TNF- α , інтерлейкіни IL-1 β та IL-6, СРП, хелікобактерна інфекція тощо), шляхи та механізми, що лежать в основі ураження кардіоміоцитів. Саме наявність низькоінтенсивного запалення може бути несприятливим фактором при хронізації запального ураження стравоходу, шлунку та дванадцятипалої кишки. Пошкодження тканин та запалення є важливими тригерами як процесу регенерації, так і фіброзу. Тривалий запальний процес призводить до виснаження регуляторних систем та стає окремим фактором ризику фіброзоутворення, індуючі експресію різноманітних генів-мішеней, включаючи фактор росту сполучної тканини (connective tissue growth factor, CTGF) [168, 169]. CTGF, також відомий як CCN₂, належить до сімейства матрицелюлярних білків, які регулюють різноманітні аспекти клітинної функції, такі як запалення, відновлення тканин і фіброз, експресується як у серцевих міоцитах, так і у фібробластах [170, 171]. CTGF був ідентифікований серед біомаркерів кардіофіброзу [172], маркерів прогнозу щодо часу виживання пацієнтів з раком шлунку [173] та діагностичним маркером легеневої артеріальної гіпертензії [174] та фіброзу печінки [175, 176]. Фіброз перешкоджає функціонуванню або регенерації органів, призводить до органної недостатності при різних захворюваннях.

Незважаючи на значну кількість публікацій щодо розвитку гастрокардіального синдрому, питання залучення безпосередньо міокарда в патологічний процес при хронічній рецидивуючій патології органів травлення залишається недостатньо вивченим. Серцево-судинні захворювання залишаються провідною причиною захворюваності та смертності серед населення в усьому світі [177, 178]. Враховуючи сучасні досягнення в даному питанні, важливість вивчення факторів і пов'язаних із ними ризиків залучення ССС у пацієнтів із захворюваннями ШКТ наголошують на необхідності продовження досліджень з

метою удосконалення діагностики та лікування гастрокардіальних захворювань та зниження серцево-судинного ризику.

Оцінка стану міокарда на сучасному етапі визначається за допомогою прогностичних кардіоспецифічних маркерів, які широко використовуються в практичній медицині та рекомендовані Європейським товариством кардіологів.

Найбільш клінічно значущими та незалежними біомаркерами в категоріях індикаторів стресу/травми міокарда, оксидативного стресу та міокардіального ремоделювання згідно з рекомендаціями Американського коледжу кардіології (ACC)/Американської кардіологічної асоціації (AHA)/Американського товариства серцевої недостатності (HFSA) 2022 року щодо серцевої недостатності є підвищена концентрація натрійуретичного пептиду BNP/NT-proBNP та високочутливого серцевого тропоніну (hs-cTn), які також є факторами ризику прогресування захворювання.

Відомо, що комплекс тропонінів складається з трьох субодиниць (I, T і C) і відіграє важливу роль у кальцій-залежній регуляції скорочення та розслаблення м'язів [179, 180]. Саме тропонін I та T синтезуються в міокарді, тому є кардіоспецифічними. Близько 5% тропоніну знаходиться у вільному стані в цитоплазмі, а найбільша кількість міститься в складі тропонінового комплексу в саркомери серця [179]. Було виявлено, що не тільки ішемія є причиною вивільнення тропоніну, цей процес відбувається при фізіологічній регенерації/оновленні кардіоміоцитів, підвищенні проникності клітинних мембран, незначних некротичних і апоптичних процесах при субклінічному перебігу запальних та ішемічних захворювань, надмірних фізичних навантажень і стресах [180-182]. Зокрема механічне розтягнення кардіоміоцитів здатне ініціювати каскад внутрішньоклітинних реакцій, що призводить до вивільнення cTnI та продуктів його розпаду в кровообіг [183].

На даний час існує достатньо даних про статеві відмінності щодо більш високих значень hs-cTn серед чоловіків порівняно з жінками [184]. Одним із

пояснень вищих рівнів cTn у чоловіків може бути більша маса лівого шлуночка. Але ж разом з тим прогностична цінність тропонінів у жінок виявилася сильнішою [185]. Разом з тим, вищі значення були позитивно пов'язані з віком, систолічним артеріальним тиском, загальним холестерином та СРП і обернено пропорційні холестерину ЛПВЩ [186].

Ряд досліджень демонструють прогностичну цінність HS-cTn. Поряд з патологічними станами [187-190], кількісна оцінка рівня HS-cTnI у діапазоні низьких концентрацій або умовної норми практично здорових осіб визнана як додатковий прогностичний маркер у стратифікації кардіоризику в оцінці вирогідності виникнення ССЗ у майбутньому навіть при відсутності симптоматики [186, 191-194]. Отже сучасні дослідження доводять значущість визначення HS-cTnI для прогнозування субклінічного залучення кардіоміоцитів в патологічний процес.

N-кінцевий мозковий натрійуретичний пропептид (NT-proBNP) також має прогностичну цінність при серцево-судинних захворюваннях. BNP був вперше виділений з екстрактів свинячого мозку в 1988 році. Однак незабаром після його відкриття було показано, що найвищі концентрації BNP знаходяться в серці, де він діє як серцевий гормон [195]. Основним стимулом для синтезу та секреції пептиду BNP є стрес серцевої стінки [196]. Оскільки підвищене навантаження на серцеву стінку є спільним знаменником багатьох серцевих захворювань, то звідси випливає, що циркулюючі натрійуретичні пептиди можуть служити клінічними біохімічними маркерами цих станів.

Недавні дослідження, зокрема 10-річне багатоцентрове популяційне когортне дослідження MESA, показало, що підвищений рівень NT-proBNP пов'язаний із субклінічним фіброзом та безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка, а також обумовлений дією таких тригерних факторів як катехоламіни, ангіотензин II, ендотелін, гіпоксія, запалення [195, 197-200]. Є наукові дані, що пацієнти з першою стадією гіпертонічної хвороби з більш

високими рівнями NT-proBNP мають вищий серцево-судинний ризик порівняно з пацієнтами 2 стадії ГХ та нижчими рівнями NT-proBNP [202]. Причиною підвищення рівня NT-proBNP, як показали декілька досліджень, може бути прозапальна дієта та нез'ясовані на сьогодні фактори, зокрема серед жінок [202, 203], що потребує подальшого вивчення. Тому існує погляд, що клінічні показання до вимірювання NT-proBNP, ймовірно, розширюватимуться в загальній популяції в майбутньому.

Дослідження Kiess A. зі спів. (2022 р.) надають надійні референтні значення віку для NT-proBNP та hsTnT для кожної статі, отримані з великої, здорової педіатричної когорти. Результати продемонстрували певні вікові особливості: значно вищі порогові значення для NT-proBNP у немовлят до статевого дозрівання, нижчі порогові значення у підлітків віком від 11 років. Рівні hsTnT є вищими у немовлят віком 3 та 6 місяців, у порівнянні з дорослими. У хлопців відзначено стійку тенденцію до зростання зі збільшенням статевого дозрівання і позитивну кореляцію з вагою та з рівнем ліпідів у сироватці крові [204]. На сьогодні ще не має пояснення взаємозв'язку між серцевими маркерами та віковим періодом, метаболічними показниками та ІМТ, що потребує подальших досліджень.

Загально прийнятим маркером зниження серцевої діяльності залишається NT-proBNP. Хоча у більшості досліджень цей маркер асоціюється з розвитком серцевої недостатності (СН), зокрема педіатричної СН внаслідок структурних проблем або органічних уражень [205, 206], вивчення його рівня щодо ризику залучення міокарду при інших етіологічних чинниках, зокрема наявності хронічного запального процесу ШКТ є доцільним.

Таким чином, системне, особливо низької інтенсивності, запалення відіграє вирішальну роль у виникненні та розвитку ССЗ. Кардіоспецифічні маркери NT-proBNP та HSTn можуть бути використані для прогнозування порушень з боку ССС на тлі хронічних захворювань верхніх відділів органів травлення.

Враховуючи, що раніше маркери NT-proBNP та HSTn в даному аспекті не вивчалися, проведене дослідження є актуальним і має наукову новизну.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та біоетичні компоненти дослідження

Дисертаційна робота проводилась упродовж 2020–2024 рр. на клінічній базі кафедри педіатрії ДУ «Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (директор – д. мед. н., проф. Даниленко Г. М.) та Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча клінічна лікарня № 19» Харківської обласної ради (головний лікар – Ковалівська С. О.). Біохімічні та імуноферментні дослідження були проведені в лабораторії Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України». Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри педіатрії медичного факультету ХНУ імені В.Н. Каразіна за темою дослідження: «Клінічні прояви та еволюція серцево-судинних порушень у дітей з хронічною патологією кишково-шлункового тракту» (МФ2-19), № держ. реєстрації 0119U102002.

Дослідження було затверджено комітетом з біоетики Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна (протокол етичної комісії № 5/1 від 19.02.2025 р.). Дослідження проведено відповідно до вимог біоетики з дотриманням положень Гельсінської декларації (1964 р.), прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції про права людини та біомедицину (Рада Європи, 1977 р.), Міжнародному кодексу медичної етики 1983 р., відповідним положенням ВООЗ, та законам України, «Типового положення про комісію з питань етики», затверджених наказами МОЗ України № 523 від 12.07.2012 р. та № 616 від 03.08.2012 р.. Дослідження мали мінімальні психологічні втрати з боку пацієнтів, діти та їх батьки були повністю проінформовані про мету, методи та об'єм досліджень, отримано інформовану згоду батьків/опікунів дітей віком до 14 років та згоду дітей віком від 14 років.

Відповідно до визначених задач дослідження було обстежено 162 підлітка віком від 10 до 18 років. Основна група сформована із 104 пацієнтів, у яких було діагностовано наступні варіанти ураження ШКТ: хронічний гастродуоденіт/гастрит, ГЕРХ, виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки в стадії загострення з різною тривалістю перебігу захворювань. Група контролю включала 58 практично здорових підлітка без хронічної запальної патології ШКТ, які перебували в стаціонарі з приводу уточнення стану здоров'я.

Встановлення діагнозу захворювання ШКТ та терапія призначалися відповідно до уніфікованого клінічного протоколу діагностики та лікування хвороб органів травлення у дітей (Наказ МОЗ No 59 від 29.01.2013) та Міжнародних клінічних протоколів Duodecim Medical Publications Ltd (Наказ МОЗ 25.08.2023 № 1514, Наказ МОЗ України № 1422 від 29 грудня 2016 р.).

Критерії для формування групи дослідження:

1. вік пацієнтів від 10 до 18 років включно;
2. наявність хронічного запального захворювання верхніх відділів ШКТ, верифікованого ендоскопічним методом (основна група дослідження);
3. інформована добровільна згода батьків або опікунів і пацієнта на участь у дослідженні;
4. дотримання рухового режиму помірної фізичної активності, виключення занять спортом.

Критерії виключення: до дослідження не залучали дітей, які були молодші 10 років, які мали хронічні захворювання інших органів та систем в стадії загострення, а саме: з органічними ураженнями ССС, ЦНС, з вродженими вадами розвитку, захворюваннями органів дихання, з гострими інфекційними процесами, хворих на ендокринну патологію (цукровий діабет, аутоімунний тиреоїдит, тиреотоксикоз) та у разі незгоди батьків чи пацієнта на участь у дослідженні.

Дизайн дослідження:

I етап. Визначення характеру ураження ШКТ, у зв'язку з чим проведено клініко-інструментальні дослідження органів травлення (відеоезофагогастродуоденоскопія (ВЕГДС), внутрішньошлункова експрес РН-метрія, визначення хелікобактерної інфекції (НР); лабораторні дослідження (загальний аналіз крові, біохімічні показники крові із визначенням рівня білірубину та його фракцій, АЛТ, АСТ, амілази крові, холестерина та β -ліпопротеїдів, біопсійний URE тест, ІФА тест на сумарні антитіла до *Helicobacter pylori* (НР).

II етап. Дослідження стану серцево-судинної системи та автономної нервової системи у підлітків з патологією верхніх відділів ШКТ включало ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, ехокардіографічне дослідження серця (Ехо-КГ), добове холтерівське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ); анкетування пацієнтів із застосуванням опитувальників по А.М. Вейну, орто-кліностатичну пробу, аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР), визначення показника активності регуляторних систем (ПАРС).

III етап. Визначення та оцінка маркерів хронічного запалення та фіброзоутворення (імунохімічні дослідження: СРП (С - реактивний протеїн), HIF-2 α (hypoxia-inducible factor 2 α), індексів AAR та Fib-4, CTGF (connective tissue growth factor). Визначення та оцінка кардіоспецифічних маркерів (NP-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), HS-cTnI (Human High Sensitivity Cardiac Troponin I).

IV. Прогнозування серцево-судинних порушень у дітей з хронічною патологією верхніх відділів ШКТ.

2.2. Методи дослідження

Дослідження включало клінічні, інструментальні, біохімічні, імунохімічні, розрахункові та статистичні методи.

2.2.1. Клінічні методи дослідження.

Усім хворим провели загальне клінічне обстеження, що складалося зі збору скарг, анамнезу захворювання та життя, об'єктивного статусу. У всіх хворих вивчена клінічна симптоматика з детальним обстеженням серцево-судинної системи та органів черевної порожнини, яке включало огляд, аускультацію, вимірювання артеріального тиску, поверхневу та глибоку пальпацію, оцінку фізіологічних відправлень, виявлення запального процесу і визначення його ступеня.

Фізичний розвиток підлітків оцінювався з урахуванням їх віку, статі, індексу маси тіла (ІМТ), який розраховувався за формулою « $ІМТ = \text{вага} / \text{зріст}^2$ (кг/м²)». Оцінка проводилася за допомогою перцентильних таблиць згідно з рекомендаціями «WHO Child Growth Standards» Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Недостатня вага вважалася при значеннях ІМТ з 2-го перцентіля або нижче, нормальна вага – між 2 та 91 перцентілями, надмірна вага – від 91 до 98 перцентіля, ожиріння – з 98 перцентіля й вище.

Функціональний стан вегетативної нервової системи та його вплив на показники діяльності ССС визначали за допомогою аналізу показників: а) вихідного вегетативного тону, який оцінювався по спеціальному опитувальнику (А.М.Вейн, 1998) (обстежені особи самостійно заповнювали опитувальник, критеріями позитивного результату вважався сумарний результат більше 15 балів); б) вегетативне забезпечення діяльності визначали при виконанні активної кліноортостатичної проби (КОП) [207]. За результатами КОП визначали 3 патологічні варіанти реакції гемодинаміки: із надмірним включенням симпатoadреналової системи (гіперсимпатикотонічний), із недостатнім включенням симпатoadреналової системи (асимпатикотонічний, гіпердіастолічний), змішані варіанти (симптоастенічний, астеносимпатичний).

2.2.2. Інструментальні методи дослідження.

З метою оцінки стану ШКТ всім пацієнтам було проведено ВЕГДС з використанням ендоскопічної відеосистеми Olympus CV-140 (Японія) та педіатричних ендоскопів Olympus GIF-P140 та PCF-140L (Японія). Дослідження виконувались протягом перших трьох діб з моменту госпіталізації, зранку, натще. Проводилась психологічна та, за необхідності, медикаментозна (процедурна седація) підготовка дітей к дослідженню. Дослідження проводилось згідно рекомендацій ESPGHAN (<https://doi.org/10.1055/s-0042-111002>). Оцінка результатів дослідження проводилась згідно міжнародних рекомендацій

Кислотоутворююча функція шлунку оцінювалась за допомогою ендоскопічної рН-метрії із використанням апарату для визначення рН ІКЖ-2, одноелектродними зондами, що вводились крізь інструментальний канал ендоскопу та визначенням пристінкової рН у стравоході, тілі та антральному відділі шлунка під візуальним контролем. Хелікобактерна інфекція визначалася сукупністю методів: уреазним тестом для визначення *H. pylori* в біоптаті (URE-test) та методом імуноферментного аналізу з визначенням сумарних антитіл [208].

Оцінку змін слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ проводили згідно класифікації Savari-Miller в модифікації G.N.J. Tytgat et. al. (1990), шлунка та ДПК – згідно Сіднейсько-Х'юстонської класифікації хронічних гастритів. Відповідно до модифікованої Сіднейської класифікації запальних і деструктивних захворювань шлунка у дітей (Л.І. Аруїн, 1998) виділяли наступні ендоскопічні форми гастропатії: еритематозну, нодулярну, ерозивну, субатрофічну, змішану. При дослідженні слизової оболонки ДПК діагностували еритематозну, нодулярну, субатрофічну і ерозивну дуоденопатію. При виразковій хворобі ДПК виділяли чотири стадії виразкового процесу: свіжа (гостра) виразка, епітелізація (грануляції), рубцові зміни (або явища гастродуоденопатії) і ендоскопічна ремісія.

Вивчення функціонального стану серцево-судинної системи (ССС) здійснювалось за даними показників стандартної ЕКГ, добового моніторування

ЕКГ. Електрокардіографії проводилася за допомогою багатоканального електрокардіографа ЕК –34-01 в стані спокою в 12 стандартних відведеннях, швидкість запису 50 мм/с. Застосовувалося стандартне положення електродів. Проводили оцінювання частоти серцевих скорочень (ЧСС), ритму, електричної вісі QRS, амплітуди зубців та тривалості інтервалів PR, QRS, ST, QT/QTc та ST та процесів реполяризації. Інтерпретовано згідно рекомендацій АНА/ACCF/HRS щодо стандартизації та інтерпретації електрокардіограми [208 - 212].

Добове моніторування ЕКГ було проведено за допомогою апарата CONTEC TLC5000 з програмним забезпеченням ECG Holter System_TF(OS) V5.5.2.5. Реєстрації ХМ одночасно проводилося у 12 загальноприйнятих відведеннях (I, II, III, aVF, aVL, aVR, V1-V6), положення електродів відповідало загальноприйнятим 10 позиціям, швидкість запису 25 мм/с. Аналіз проводився з урахуванням щоденника самопочуття, який рекомендовано було вести всім пацієнтам протягом доби. Оцінка результатів здійснювалася на підставі трендів частоти серцевих скорочень, кривих відхилень сегментів ST (елевація або більш депресія більш 0,1 мВ) та зубця Т, таблиць погодинної реєстрації ЧСС та порушень ритму. Проводилася оцінка показників: середньодобової, середньоденної, мінімальної, максимальної ЧСС за добу, індексів тахікардії та брадикардії, динаміки змін сегменту ST, підрахунок щільності передчасних комплексів при їх виявленні та їх циркадного ритму, тривалості пауз ритму з урахуванням вікових особливостей, тривалості інтервалів QT/QTc (вимір тривалості інтервалу проводився тангенціальним методом, за формулами Bazett, Framingham).

У процесі аналізу даних ХМ ЕКГ визначали часові та спектральні показники варіабельності серцевого ритму, оскільки ВСР відображає стан регуляторних систем, у тому числі щодо їх впливів на функціональний стан самого серця. Дослідження проводилося згідно стандартів використання показників ВСР у клінічній практиці, Американської асоціації серця та Північноамериканського товариства з кардіостимуляції та електрофізіології 1999 р., Американського

коледжу лікарів та Американського товариства внутрішніх хвороб 2001 р. [213, 214].

Таблиця 2.1

Вибрані часові показники варіабельності серцевого ритму

Показник	Характеристика
SDNN, мс	Середньоквадратичне відхилення всіх інтервалів NN
SDANN, мс	Середнє квадратичне відхилення середніх значень інтервалів NN у всіх 5-хвилинних сегментах всього запису
RMSSD, мс	Квадратний корінь із середнього значення суми квадратів різниць між сусідніми інтервалами NN
pNN50%, %	Число NN50, поділене на загальну кількість всіх інтервалів NN
HRVTi	ширина базової лінії мінімальної квадратної різниці трикутної інтерполяції найвищого піку гістограми всіх інтервалів NN
HRV triangular index	Трикутний індекс HRV - загальна кількість всіх інтервалів NN, поділена на висоту гістограми всіх інтервалів NN, виміряна на дискретній шкалі з бінами $7 \cdot 8125$ мс
CV	Коефіцієнт варіації RR-інтервалів
SDNN dn, мс	Різниця між показником SDNN вдень та вночі
RMSSD dn, мс	Різниця між показником RMSSD вдень та вночі

Середньоквадратичне відхилення інтервалу RR (SDNN) – відображує, насамперед, міру потужності всього спектра нейрогуморальних впливів на довгих записах та відновлення функціональних резервів організму. RMSSD – міра потужності високочастотних нейрогуморальних впливів, що ототожнюється з активністю парасимпатичної ланки автономної нервової системи. pNN50% та HRVTi – це також показник активності парасимпатичної ланки вегетативної регуляції.

Спектральний аналіз проводився з використанням швидкого перетворення Фур'є з розрахунком спектральної щільності потужності (мс^2) для наступних частотних діапазонів: дуже низькі частоти (VLF) $-0,0033-0,04$ Гц, низькі частоти (НЧ) $-0,04$ Гц, високі частоти (ВЧ) $-0,15$ Гц, а також сумарна потужність спектру (мс^2). Також були розраховані значення потужності низькочастотної і високочастотної складових спектра, виражені в нормованих одиницях (LFnu, HFnu) і відображають відносний внесок кожної компоненти в загальну потужність.

Таблиця 2.2

Вибрані показники частотної області варіабельності серцевого ритму

Показник	Характеристика	Діапазон частот
Аналіз 24 годинного запису		
TotP, мс^2	Дисперсія всіх інтервалів NN	$\leq 0,4$ Гц
ULF, мс^2	Потужність в діапазоні ультранизьких частот	$0,003$ Гц
VLF, мс^2	Потужність у діапазоні дуже низьких частот	$0,003-0,04$ Гц
LF, мс^2	Потужність у діапазоні низьких частот	$0,04-0,15$ Гц
HF, мс^2	Потужність у діапазоні високих частот	$0,15-0,4$ Гц
LF/HF	Відношення потужності низької та високої частоти	–
ІЦ	Індекс централізації (LF% + HF%) / VLF%	–

Показник загальної потужності спектра (TotP) відображає сумарну активність вегетативних впливів на серцевий ритм, VLF характеризує активність симпатичного відділу та є чутливим індикатором управління метаболічними процесами, відображаючи енергодефіцитні стани, LF – маркер симпатичної модуляції, HF – активність парасимпатичного відділу ВНС. ІЦ – індекс централізації показує, наскільки більш потужною є активність центрального контуру регуляції серцевого ритму стосовно автономного. Аналіз короткочасних

записів (5 хв) включав VLF, LF, LFnorm (потужність LF у нормалізованих одиницях $LF/(загальна\ потужність-VLF) \times 100$), HF, HFnorm (потужність HF у нормалізованих одиницях $HF/(загальна\ потужність-VLF) \times 100$), LF/HF.

Для кількісної оцінки впливу вагусної та симпатичної нервової систем на фізіологію серця були використані нові кількісні характеристики, такі як можливості уповільнення та прискорення частоти серцевих скорочень (DC/AC - Acceleration and acceleration capacities). Вимірювання проводилося за допомогою оцінки 24-годинних записів в програмному режимі з використанням формули для кількісної оцінки здатності до прискорення та здатності до уповільнення: $AC/DC = [X(0)+X(1)-X(-1)-X(-2)]/4$. Значення здатності до уповільнення перевищують 0, а значення здатності до прискорення менше 0 [215, 216].

Для неінвазивної оцінки симпато-парасимпатичної активності статистичними та геометричними методами також використовували аналіз ВСР за допомогою ХМ ЕКГ за короткотривалими 5 хвилиними записами. За результатами ВСР нормальна реакція на КОП розцінювалися за критеріями: зростання ЧСС на (3-5)%, падіння загальної потужності спектра ВСР на (35-50)%, відносне зростання потужності LF компоненти, відносне зменшення потужності компонентів HF, збільшення відношення LF/HF [217].

Комплексне оцінювання варіабельності серцевого ритму за показником активності регуляторних систем (ПАРС) проводили за алгоритмом (Р.М. Баєвський і А.П. Берсенєва (1997)), що враховував показники гістограми й дані спектрального аналізу кардіоінтервалів та включав 5 критеріїв: сумарний ефект регуляції за показниками ЧСС; сумарну активність регуляторних механізмів за середнім квадратичним відхиленням (SDNN); вегетативний баланс за комплексом показників (RMSSD, HF, IC); активність симпатичного вазомоторного центру, який регулює судинний тонус, за потужністю спектра повільних хвиль 1-го порядку (LF); активність надсегментарних рівнів регуляції за потужністю спектра повільних хвиль 2-го порядку (VLF) [218]. Для кожного з показників на підставі

показників контрольної групи визначалася зона норми в межах помилки середнього значення ($\text{Mean} \pm m$) (0 балів); у межах $M \pm SD$ (стандартне відхилення) – зона помірних відхилень («+1» або «-1» бал); за межами $\pm 2 SD$ – виражені відхилення від норми («+2» або «-2» бали). За сумою балів (модулів чисіл) визначалася величина ПАРС в балах від 1 до 10. Висновок про ступінь напруження регуляторних систем проводився за критеріями: стан норми або задовільної адаптації (ПАРС 1-2 бали); стан помірного функціонального напруження (ПАРС 3-4 бали); виражене функціональне перенапруження (ПАРС 5-6 балів); стан перенапруження або незадовільної адаптації (ПАРС 7-8 балів); стан виснаження регуляторних систем або зриву адаптації (9-10 балів). Відповідно отриманим даним підрахунку ПАРС, було відокремлено 3 зони функціональних станів (фізіологічна норма (1-3 бали), стан напруження адаптації (4-7), зрив адаптації (8-10 балів), відповідно три групи пацієнтів.

Ультразвукове та доплерівське дослідження серця (Ехо-КГ, доплер-ЕхоКГ) проводилося в М- та В-режимах, а також у режимі постійнохвильового й кольорового сканування конвексним датчиком частотой 5 МГц на апараті цифрової системи ультразвукової діагностики SA-8000 Live (фірми «Medison», Корея) за стандартною методикою, що рекомендована Асоціацією ультразвукової діагностики (США). Морфологічні параметри серця вивчались в п'яти стандартних позиціях. Проводився аналіз зображень з виміром розмірів ЛП, діаметр ЛШ в діастолу, товщину міжшлуночкової перетинки (МШП) та задньої стінки ЛШ в діастолу, діаметр аорти на рівні аортальних стулок, діастолічний розмір, оцінювали стан та рух стулок мітрального та аортального клапану, кінетику стінок серця, оцінювались ударний об'єми – УО, фракція викиду – ФВ. Для оцінки морфо-функціональних показників застосовували нормативні дані дітей Харківського регіону (Рак Л.І. (Харків, 2012) [219].

2.2.3. Лабораторні методи дослідження.

Лабораторні дослідження включали загальний клінічний аналіз капілярної крові (гемоглобін, еритроцити, тромбоцити, підрахунок яких проводився на геманалізаторі Micros-60) за стандартною методикою. Біохімічні дослідження крові проводили уніфікованими методами на напівавтоматичному фотометрі стандартними наборами та складали з визначенням: печінкових проб (аспартатамінотрансферази (АСТ), аланінамінотрансферази (АЛТ)), загального холестерину ферментативним методом, загального білірубіну, бета-ліпопротеїдів, амілази.

2.2.4. Імунохімічні методи дослідження.

Визначення рівнів досліджуваних маркерів СРП, HIF-2 α (hypoxia-inducible factor 2 α), NP pro-BNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide), HS-cTnI (Human High Sensitivity Cardiac Troponin I), CTGF (connective tissue growth factor) проводилося на базі Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» методом імуноферментного аналізу (ІФА) із застосуванням комерційних наборів.

Зразки крові для визначення HIF-2 α , NP pro-BNP, СРП, HS Troponin I, CTGF отримували шляхом взяття крові з вени у вакуумні пробірки з розчином ЕДТА2 в об'ємі 4 мл. Після центрифугування плазму крові в кількості 1-1,5 мл відбирали в стерильну пробірку (еппендорф) об'ємом 1,5 мл. Зразки плазми зберігали в морозильній камері при температурі -80 градусів за Цельсієм.

Для визначення кількісного рівня СРП використовували стандартний набір «СРП – ІФА» ТОВ ХЕМА (номер в каталозі K250). Визначення СРП ґрунтується на використанні «сендвіч» - варіанта твердофазного імуноферментного аналізу. Одиниці вимірювання: mg/L.

Концентрацію HIF-2 α в сироватці вимірювали методом сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу з набором Human ELISA (Elabscience, номер у каталозі: E-EL-H2468). Діапазон та одиниці вимірювання: 0,16-10 ng/mL.

Концентрація Human High Sensitivity Cardiac Troponin I в сироватці визначався за допомогою набору для наукових досліджень фірми MyBioSource, USA (каталог № MBS160766). Діапазон та одиниці вимірювання: 7-1500 ng/L.

Дослідження вмісту в сироватці крові NT-proBNP проводилося за допомогою сендвіч-зв'язаного імуноферментного аналізу з використанням набору фірми FineTest, China (каталог № EH0350). Одиниці та діапазон вимірювання 39,063-2500 pg/ml.

Рівні CTGF в сироватці крові вимірювали за допомогою імуноферментного аналізу з використанням комерційного набору (Elabscience, номер у каталозі: E-EL-H0828). Одиниці та діапазон вимірювання 62,5-4000 pg/ml.

2.2.5. Розрахункові показники.

За результатами лабораторних даних проводили визначення скринінгових індексів фіброзу печінки з використанням математичних підрахунків FIB-4 score (Fibrosis 4 Score) та AAR (коефіцієнт Де Рітіса), які розраховували за поданими формулами.

FIB-4 score. Використовуються параметри: вік, АСТ, АЛТ, тромбоцити. Формула розрахунку: $FIB-4 = \text{вік (років)} * АСТ / (\text{тромбоцити (10}^9/\text{л)} * \sqrt{АЛТ})$ [220]. AAR індекс (коефіцієнт Де Рітіса). Використовуються параметри: рівень АСТ і АЛТ. Формула розрахунку: $АСТ / АЛТ$ [221].

У випадках невідповідності отриманих показників нормативним значенням було передбачено дообстеження з метою виключення формування фіброзу печінки. Пацієнти з такими змінами в дослідження не увійшли.

2.2.6 Методи статистичної обробки отриманих результатів

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили з використанням пакету прикладних програм «Excel for Windows», програмного забезпечення OpenOffice та ліцензованої програми STATISTICA 6.1, STATA / SE 12.0 для Windows; Перед статистичною обробкою всі дані були перевірені на нормальність розподілу даних за допомогою критерія Колмогорова-Смірнова.

Категорійні змінні, визначені як частота і відсоток, були представлені як кількість (%) та порівнювалися за допомогою точного тесту кутового перетворення Фішера (ϕ). Неперервні змінні з нормальним розподілом були представлені як середнє (M) та стандартного відхилення (SD), тоді як безперервні змінні з асиметричним розподілом були представлені як медіана (median) та діапазон (міжквартильний Q25-Q75 або діапазон minimum-maximum).

Для визначення вірогідності відмінностей показників використовували параметричні (t-критерій Ст'юдента (p)), і непараметричні критерії (u-критерій Вілкоксона – Манна – Уїтні для незалежних вибірок, критерій Краскела-Уолліса у разі порівняння ознак в трьох і більше вибірках). Для статистичного порівняння значень з номінальної шкалою три та більше рівнів використовували One-way ANOVA. Для розрахунку статистичної значущості — LSD test. Відмінності вважали вірогідними в разі $p < 0,05$.

Для визначення зв'язків між незалежними змінними проводився кореляційний аналіз методом лінійної кореляції Пірсона при нормальному розподілі даних та рангової кореляції Спірмена (r) при ненормальному розподілі. Для визначення прогностичної значущості показників проводився множинний регресійний аналіз (R^2). Побудова логістичних регресійних моделей здійснювалася методом покрокового виключення прогностичних чинників із визначенням мінімального набору предикторів за оцінюванням коефіцієнту детермінації R^2 , що показує частку впливу всіх предикторів моделі на залежну змінну та коефіцієнтів регресійної моделі для змінних DUMMY, якщо в номінальній шкалі було більше двох рівнів. Для оцінки діагностичної значущості кількісних ознак при прогнозуванні певних результатів використовувався метод аналізу ROC-кривих. Роздільне значення кількісного атрибута в точці cut-off визначалося найбільшим значенням критерія Юдена. Для визначення якості отриманої моделі прогнозування використовувався показник AUC (Area Under Curve) - чисельний показник площі під ROC-кривою. Значення площі від 0,9 до 1

відповідало видатної якості моделі, від 0,8-0,9 – відмінній якості моделі, 0,7-0,8 – прийнятній; 0,6-0,7 – поганій; 0,5-0,6 – незадовільній [222].

Критичний рівень значущості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп і логістичному аналізі приймали за $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ ПІДЛІТКІВ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Під спостереженням перебувало 104 хворих підлітка віком від 10 років до 18 років (середній вік $15,11 \pm 1,99$ років), переважали особи чоловічої статі – $59,62 \pm 4,81$ %, особи жіночої статі становили $40,38 \pm 4,81$ % ($p < 0,01$). Групу контролю склали 58 практично здорових підлітків (22 дівчаток, 36 хлопців; середній вік: $14,74 \pm 2,16$ років), ідентичних з основною групою за віком та статтю, які знаходились у відділенні педіатрії та реабілітації інституту з приводу поглибленого обстеження стану здоров'я.

Розподіл пацієнтів із захворюваннями ШКТ на групи проводили залежно від статі пацієнтів, віку хворих на момент спостереження, тривалості та клінічного варіанту захворювання, ендоскопічної картини ураження слизової оболонки органів травлення. Розподіл пацієнтів за статтю та віком обстежених наведено у таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Розподіл обстежених за статтю та віком

Групи дослідження		Стать				Всього	
Основна група		Хлопчики		Дівчата			
		п	%	п	%	N	%
Періоди підліткового віку	Ранній підлітковий період	8	12,90	8	19,05	16	15,38
	Середній підлітковий період	25	40,32	18	42,86	43	41,35
	Пізній підлітковий період	29	46,77	16	38,10	45	43.27
Всього		62	59,62	42	40,38	104	100
Контрольна група		36	62,07	22	37,93	58	100

Примітка: значення представлені: п – кількість, %

В залежності від підліткового періоду обстежені діти основної групи були розподілені на три групи. Частка підлітків раннього підліткового періоду (вік 10 – 12 років) склала $15,38 \pm 3,54$ %, частка пацієнтів середнього підліткового періоду (13 – 15 років) – $41,35 \pm 4,89$ %, пізнього підліткового періоду (вік 16 – 18 років) – $43,27 \pm 4,86$ % дітей. Найбільший відсоток хворих на хронічну патологію ШКТ відповідав віковій категорії з 13-річного віку до 18-річного.

Аналіз даних анамнезу захворювання показав, що спадкова обтяженість щодо захворювань з боку ШКТ була виявлена у 67,31 % підлітків ($n = 70$) по першій або другій лінії спорідненості. Обтяженість сімейного анамнезу щодо захворювань серцево-судинної системи була наявна у 19,23 % ($n = 20$) дітей, переважно дівчат, за цукровим діабетом 2 типу – у 14,52 % ($n = 15$) підлітків.

Основна та контрольна групи були співставлені за ІМТ, разом з тим, дефіцит маси тіла виявився у 22,12 % підлітків основної групи, надлишкова вага – у 13,46 %, ожиріння – у 5,77 % (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Розподіл пацієнтів з урахуванням ІМТ та статі

ІМТ	Стать				Всього n = 104	
	Хлопчики n = 62		Дівчата n = 42			
	n	%	n	%	N	%
Недостатня вага	12	19,35	11	26,19	23	22,12
Нормальна вага	37	59,68	24	57,14	61	58,65
Надлишкова вага	7	11,29	7	16,67	14	13,46
Ожиріння	6	9,68	-	-	6	5,77

Примітка: значення представлені: n – кількість, %

В залежності від тривалості перебігу хронічної запальної патології ШКТ було сформовано 3 групи. До 1-ої групи увійшло 36 осіб з тривалістю захворювання до 1 року, до 2-ої (тривалість від року до трьох років) та третьої групи (тривалість захворювання ШКТ понад три роки) увійшло 34 пацієнта в кожену. Переважна більшість досліджених дітей (понад 60 %) мали термін захворювання більше року. Розподіл пацієнтів в залежності від тривалості перебігу захворювання представлений у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

Розподіл пацієнтів з урахуванням тривалості перебігу захворювання та варіанту захворювання ШКТ

Показник	Клінічний варіант						Всього n = 104	
	ХГД n = 72		ГЕРХ n =26		ВХШ/ВХДПК n = 6			
	п	%	п	%	п	%	п	%
Тривалість захворювання до 1 року	28	38,89	7	26,92	3	50,00	38	36,54
Тривалість захворювання від 1 року до 3-х років	20	27,78	11	42,31	1	16,67	32	30,77
Тривалість захворювання від 3-х років і більше	24	33,33	8	30,77	2	33,33	34	32,69

Примітка: значення представлені: n – кількість, %.

Клініко-анамнестичне дослідження хворих показало наявність у хворих як скарг з боку травної системи, так і різноманітність поза гастроінтестинальних проявів (табл. 3.4). Серед скарг хворих з боку травної системи найчастіше спостерігався синдром абдомінального болю різної інтенсивності в 84,62 % випадків, рівною мірою у підлітків обох статей, та був притаманний для дітей всіх вікових періодів. Зв'язок появу болю з прийомом їжі виявився у 40,38 % пацієнтів, 27,88 % підлітків відмічали біль натщесерце та нічний біль. За локалізацію больових відчуттів, більше половини пацієнтів вказували на епігастральну ділянку, 17,31 % пацієнтів – на мезогастральну ділянку, незначна частка мала біль в правому підребер'ї.

Серед диспептичних проявів, які виявлялися у 88,46 % дітей, майже половина вказувала на наявність нудоти. Дана скарга достовірно частіше з'являлася у хворих дівчат ($p < 0,05$). Скарги на відрижку виявилися у 34,62 % дітей, печія – у 29,81 % та переважно у хлопців ($p < 0,05$). На нудоту (12,50 % випадків) частіше вказували дівчата – підлітки ($p < 0,05$). Також у незначній частини пацієнтів обох статей виявилися скарги зниження апетиту, метеоризм, відчуття тяжкості або переповнення у шлунку, порушення стулу, симптом «плями на подушці».

Таким чином, домінуючими гастроінтестинальними проявами у пацієнтів були синдром абдомінального болю, нудота та відрижка.

Поза гастроінтестинальні прояви були представлені переважно ознаками неспецифічної інтоксикації та астено-невротичними скаргами, серед яких, швидка втомлюваність та нездужання, слабкість, емоційна лабільність, метеозалежність, зниження маси тіла, запаморочення, синкопе, цефалгії з піком проявів в середньому та старшому підлітковому періодах ($p < 0,01$). Частина пацієнтів виявила скарги кардіального (27,88 %), отоларингологічного та стоматологічного (відповідно 5,77 %; 6,73 %) характеру.

Таблиця 3.4

Клінічні прояви у пацієнтів з патологією ШКТ з урахуванням статі

	Стать				Всього n = 104	
	Хлопчики n = 62		Дівчата n = 42			
	n	%	n	%	n	%
І. Гастроінтестінальні прояви						
А. Диспепсичні симптоми	53	85,48	39	92,86	92	88,46
Нудота	22	35,48 ¹	26	61,90 ¹	48	46,15
Відрижка	23	37,10	11	26,19	34	34,62
Печія	24	38,71 ²	7	16,67 ²	31	29,81
Неприємний присмак у роті (кислий присмак, гіркота)	12	19,35	4	9,52	16	15,38
Зниження апетиту	7	11,29	8	19,05	15	14,42
Блювота	4 ¹	6,45	9 ¹	21,43	13	12,50
Відчуття важкості або переповнення у шлунку	6	9,68	4	9,52	10	10,58
Метеоризм	8	12,90	1	2,38	9	8,65
Порушення стулу	11	17,74	2	4,76	13	12,50
Симптом «плями на подушці»	3	4,84	-	-	3	2,88
В. Больовий синдром	51	82,26	37	88,10	88	84,62
Біль після їжі	25	40,32	17	40,48	42	40,38
Біль натщесерце, нічний біль	16	25,81	13	30,95	29	27,88
Біль переважно епігастральної локалізації	40	64,52	29	69,05	69	66,35
Біль мезогастральної локалізації	12	19,35	6	14,29	18	17,31
Біль у пілородуоденальній області	2	3,23	4	9,52	6	5,77

Таблиця 3.4 (продовження)

Клінічна ознака	Стать				Всього n = 104	
	Хлопчики n = 62		Дівчата n = 42			
	n	%	N	%	N	%
II. Поза гастроінтестинальні прояви						
Кардіалгії	17	27,42	13	30,95	30	28,85
Швидка втомлюваність та нездужання, слабкість	11	17,74	9	21,43	20	20,19
Задишка при фізичному навантаженні	4	6,45	5	11,90	11	10,58
Емоційна лабільність	8	12,90	6	14,29	14	13,46
Синкопе, пресинкопальні стани в анамнезі	6	9,68	5	11,90	11	10,58
Головний біль	25	40,32	19	45,24	44	42,31
Метеозалежність	10	16,13	5	11,90	15	14,42
Запаморочення	7	11,29	10	23,81	17	16,35
Зниження маси тіла	2	3,23	4	9,52	6	5,77
Осиплість голосу, першіння в горлі	5	8,06	1	2,38	6	5,77
Стоматит, ураження емалі зубів	4	6,45	3	7,14	7	6,73

Примітка: значення представлені: n – кількість, %

¹ p < 0,05 – відмінності у частоті проявів у хворих дівчат та хлопців

² p < 0,01 – відмінності у частоті проявів у хворих дівчат та хлопців

При зборі анамнезу особлива увага приділялася виявленню клінічних симптомів з боку серцево-судинної системи, даним щодо обтяженості сімейного анамнезу, зокрема раптової смерті серед родичів, наявності пресинкопальних станів. Серед скарг, що могли вказувати на порушення з боку серцево-судинної системи у підлітків, домінували скарги на біль в ділянці серця переважно колючого характеру (28,85 %), швидка втомлюваність та нездужання (20,19 %), епізоди задишки при незначному фізичному навантаженні (10,58 %).

За результатами обстеження у більшості пацієнтів було діагностовано хронічний гастродуоденіт в стадії загострення (n = 72; 69,23 %), ГЕРХ в поєднанні

з гастродуоденітом діагностовано у 25,0 % ($n = 26$) пацієнтів, виразкову хворобу шлунку або ДПК – у 5,78 % пацієнтів ($n = 6$). Частота виявлення ХГД у дівчат була достовірно вищою в порівнянні з хлопцями, однак випадків виразкової хвороби виявлено не було (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл пацієнтів з урахуванням варіанту захворювання ШКТ та статі

Показник	Стать				Всього n = 104	
	Хлопці n = 62		Дівчата n = 42			
	n	%± mр	n	%± mр	n	%± mр
ХГД	38	61,29 ¹ ± 6,19	34	80,95 ¹ ± 6,06	72	69,23 ± 4,53
ГЕРХ	18	29,03 ± 5,76	8	19,05 ± 6,06	26	25,00 ± 4,25
ВХШ/ВХДПК	6	9,68 ± 3,76	-	-	6	5,78 ± 2,29

Примітка: значення представлені: n – кількість; $\% \pm m_p$

¹ $p < 0,05$ – відмінності між часткою хворих дівчат та хлопців

За результатами ВЕГДС пацієнти основної групи були розподілені на дві підгрупи: перша підгрупа – пацієнти ($n = 42$; 40,38 %) з ерозивно-виразковими змінами слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, друга підгрупа – пацієнти з еритематозними змінами ($n = 62$; 59,62 %, $p = 0,0002$), яка склала достовірну більшість. Обидва ендоскопічні варіанти однаково були представлені серед хлопців та дівчат, в різних періодах підліткового віку та не залежили від тривалості перебігу захворювання. Однак, ерозивні ураження слизовою оболонки верхніх відділів ШКТ частіше маніфестували у складі ГЕРХ (50,00 %; $p = 0,01$).

Ендоскопічні зміни у пацієнтів з ГЕРХ ($n = 26$; 25,0 %) включали I-II ст. за Savari-Miller слизової стравоходу. У хлопців частота виявлення рефлюкс-езофагіту II ст. була достовірно вищою, ніж у дівчат ($p < 0,05$). У частини пацієнтів діагностовано наявність ГЕР без езофагіту ($n = 5$; 4,81 %). У більшості пацієнтів з ГЕРХ та ХГД ($n = 51$; 82,26 %) зміни слизової оболонки ШКТ

розвивалося на тлі застійної гастродуоденопатії і дуодено-гастрального рефлюксу. При цьому маніфестація ДГР частіше виявлялась саме серед хворих хлопців та дітей віком від 15 років та старше. Поліп шлунково-стравохідного переходу мали три підлітка чоловічої статі, старшого підліткового віку, з вираженими деструктивними ураженнями ШКТ (рис. 3.1).

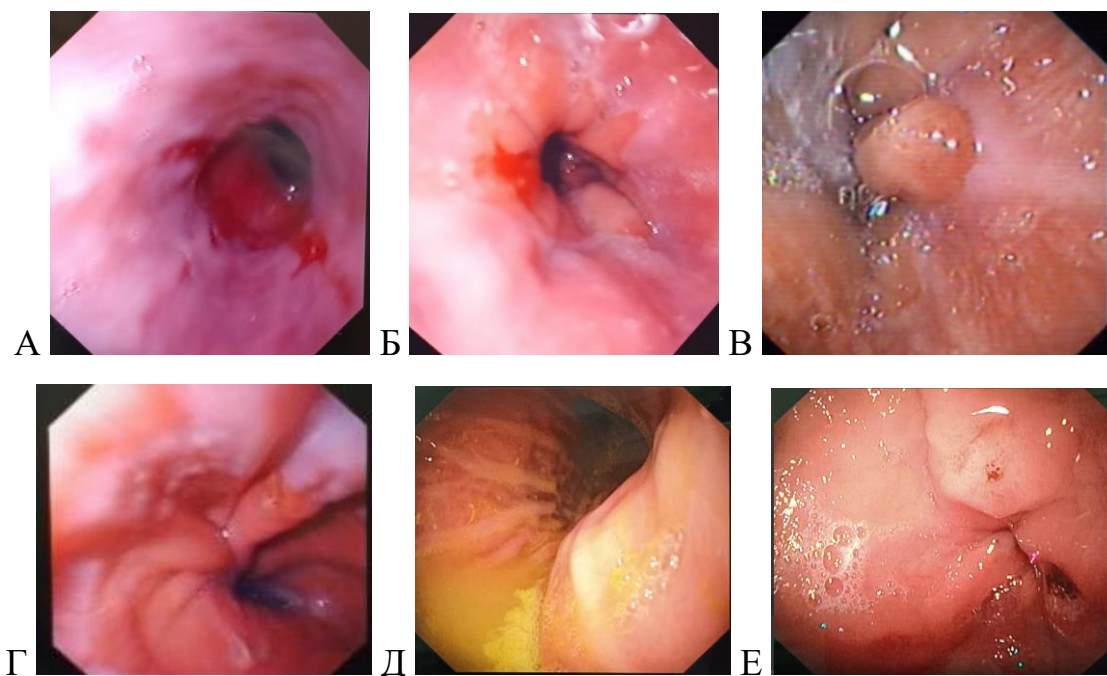


Рисунок 3.1 А – лінійні ерозії дистального відділу стравоходу; Б – рефлюкс-езофагіт, лінійні ерозії дистального відділу стравоходу; В – поліпоподібне утворення стравохідно-шлункового переходу; Г – дистальний катаральний езофагіт; Д – дуодено-гастральний рефлюкс; Е – ерозивне ураження воротаря шлунку

В групі пацієнтів з ерозивно-виразковими змінами ($n = 42$; 40,38 %) спостерігалися наступні ендоскопічні варіанти: достовірно частіше виявлялися ерозії луковиці дванадцятипалої кишки ($n = 29$; 69,05%), ізольована ерозивна гастропатія була діагностована у 21,43 % ($n = 9$), ерозивний езофагіт – у 30,95 % випадках ($n = 13$), у 14,29 % ($n = 6$) – виразка шлунку та/або дванадцятипалої кишки. Шлунково-кишкову кровотечу (ШКК) ІА ступеня бульбарного відділу

згідно ендоскопічної класифікації було діагностовано у трьох пацієнтів. Ендоскопічна характеристика ураження ШКТ представлена в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Ендоскопічна характеристика ураження ШКТ з урахуванням статі

Ендоскопічна ознака	Стать				Всього n=104	
	Хлопчики n=62		Дівчата n=42			
	n	%	n	%	n	%
Рефлюкс-езофагіт: I ст. (Savari-Miller) II ст (Savari-Miller)	9	14,52	7	16,67	16	15,38
	9 ¹	14,52	1 ¹	2,38	10	9,62
Еритематозна гастропатія	15	24,19	12	28,57	27	25,96
Еритематозна гастродуоденопатія вогнищева	3	5,84	4	9,52	7	6,73
Еритематозна гастродуоденопатія поширена	42	67,74	21	50,00	63	60,58
Атрофічний антрум-гастрит	1	1,61	1	2,38	2	1,92
Ерозивна гастропатія	5	8,06	4	9,52	9	8,65
Ерозивна дуоденопатія	16	25,81	13	30,95	29	27,88
Виразка шлунку (I ст)	2	3,23	-	-	2	1,92
Виразка ДПК (I ст)	4	6,45	-	-	4	3,85
Поліп стравоходу	3	4,84	-	-	3	2,88
Ознаки лімфоїдної гіперплазії	5	8,06	3	7,14	8	7,69
ГЕР без езофагіту	4	6,45	1	2,38	23	22,12
ДГР	34	54,84	17	40,48	51	82,26
ШКК ІА	3	4,84	-	-	3	2,88

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

¹p < 0,05 – відмінності у частоті ендоскопічних проявів у хворих дівчат та хлопців

За даними проведеної інтрагастральної РН-метрії підвищена кислотоутворююча функція шлунку виявилася у 58,65 % (n = 61) у підлітків обох статей, збережена кислотоутворююча функція шлунка – у 41,35 % (n = 43). В підгрупі із запальними змінами ШКТ деструктивного характеру достовірно частіше визначалася підвищена кислотоутворююча функції шлунку в порівнянні з підгрупою з катаральними змінами (73,81 % vs. 45,16 %; $p = 0,002$). Підвищена кислотоутворююча функція спостерігалася достовірно частіше у підлітків з ГЕРХ в порівнянні з пацієнтами з ХГД (73,08 % vs. 43,81 %; $p = 0,0097$). Всі пацієнти, у яких було діагностовано виразкову хворобу, мали гіперацидний стан секреції. Також треба відзначити збільшення частоти виявлення гіперацидного стану в залежності від тривалості перебігу захворювання, особливо при тривалості захворювання від 3-х років і більше (26,32 %; 66,67 % vs. 87,88 % відповідно віковим періодам).

Helicobacter Pylori - позитивність була виявлена у 41,35 % (n = 43) дітей з хронічним запальним процесом ШКТ. У дітей основної групи з деструктивними змінами ШКТ 73,81 % випадків були асоційовані з НР інфікованістю, в той же час, в підгрупі з недеструктивними змінами НР-тест був переважно негативним (54,24 %; $p < 0,05$). Не було виявлено достовірної різниці у частоті інфікованості НР в залежності від клінічного варіанту захворювання верхнього відділу ШКТ.

Оскільки хронічний запальний процес ШКТ, як правило, характеризується тривалим рецидивуючим перебігом, супроводжується порушенням моторної, секреторної функції, проявами мальдигестії та мальабсорбції, дисбіозом, спостерігається вторинне порушення біохімічного гомеостазу з появою змін в лабораторних тестах. Серед таких змін треба зауважити на анемію, причиною якою можуть бути як ерозивні зміни слизової ШКТ, так і порушення метаболізму заліза. Згідно з рекомендаціями AGA (2020) пацієнтам з залізодефіцитними станами пропонують провести неінвазивне тестування на *Helicobacter pylori*, як причини погіршення абсорбції заліза та збільшення його витрат. *Helicobacter*

pylori інфікованість також пов'язують з дисліпідемією, метаболічним синдромом і зниженням рівня білірубину [223, 224, 225, 226].

Отже, враховуючи відомі наукові факти, було проаналізовано окремі клініко-лабораторні показники пацієнтів основної групи. Характеристика результатів лабораторних показників зведена в таблицях 3.7 – 3.10.

Таблиця 3.7

Характеристика вибраних показників клінічного аналізу крові у підлітків із захворюваннями ШКТ з урахуванням статі

Показник	Основна група, n = 104	
	Хлопчики n=62	Дівчата n=42
Гемоглобін, $10^{12}/л$	$143,89^{1\pm}15,89$	$128,85^{1\pm}15,35$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,89^{1\pm}0,54$	$4,47^{1\pm}0,49$
Тромбоцити, $10^9/л$	$240,75\pm47,86$	$252,02\pm57,83$

Примітка: значення представлені: mean $\pm$ SD

¹p < 0,01 – відмінності між показниками хворих хлопчиків та дівчат

За результатами проведеного дослідження було виявлено достовірно вищій рівень гемоглобіну та еритроцитів у підлітків чоловічої статі (p = 0,000009) на відміну від дівчат. У частини підлітків (10,58 %; n = 11) з запальним процесом ШКТ була клінічно та лабораторно підтверджена залізодефіцитна анемія 1 – 2 ст.. Залізодефіцитна анемія достовірно частіше діагностувалася серед хворих дівчат (19,05 % vs. 4,84 %; p = 0,011) переважно з діагнозом хронічний гастродуоденіт, еритематозна гастродуоденопатія. Наявність анемії у дітей з катаральними гастродуоденітами в більшості випадків може свідчити на користь непрямих механізмів розвитку залізодефіцита внаслідок тривалого запалення слизової та порушення обміну заліза. Отже дівчата з катаральними формами ураження ШКТ складають групу ризику щодо розвитку анемії.

Зі збільшенням підліткового віку рівень гемоглобіну виявлявся достовірно вищим ($p < 0,05$) (табл. 3.8), але не було виявлено статистично вагомої різниці в показниках крові в залежності від тривалості захворювання.

Рівень тромбоцитів достовірно не відрізнявся в залежності від статі, але був достовірно вищим в ранньому підлітковому періоді порівняно з іншими періодами ($p < 0,05$).

Таблиця 3.8

Характеристика вибраних показників клінічного аналізу крові у підлітків із захворюваннями ШКТ з урахуванням підліткового періоду

Показник	Підлітковий період		
	Ранній підлітковий період, n = 16	Середній підлітковий період, n = 43	Пізній підлітковий період, n = 45
Гемоглобін, $10^{12}/л$	$130,343^1 \pm 17,02$	$134,67^1 \pm 12,56$	$142,83^1 \pm 19,54$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,53 \pm 0,46$	$4,64 \pm 0,49$	$4,84 \pm 0,62$
Тромбоцити, $10^9/л$	$283,30^1 \pm 46,83$	$240,17^1 \pm 41,18$	$240,76^1 \pm 58,57$

Примітка: значення представлені: mean $\pm$ SD

¹ $p < 0,05$ – відмінності між показниками хворих в залежності від підліткового періоду

Звертало увагу, що підлітки з ХГД, ГЕРХ та з неструктивними процесами в ШКТ мали достовірно нижчі концентрації гемоглобіну та еритроцитів на відміну від хворих з деструктивними процесами, що може бути пояснено вторинним порушенням обміну заліза на тлі тривалого рецидивуючого запального процесу гастродуоденальної зони.

Таблиця 3.9

Характеристика вибраних показників клінічного аналізу крові у підлітків із захворюваннями ШКТ з урахуванням клінічного варіанту

Показник	Клінічний варіант		
	ХГД, n = 72	ГЕРХ, n = 26	ВХШ/ВХДПК, n = 6
Гемоглобін, $10^{12}/л$	$136,06^1 \pm 15,87$	$138,35^1 \pm 19,82$	$155,00 \pm 12,70$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,67 \pm 0,58$	$4,79 \pm 0,51$	$5,01 \pm 0,38$
Тромбоцити, $10^9/л$	$250,07 \pm 52,09$	$242,46 \pm 49,89$	$194,50^1 \pm 50,81$

Примітка: значення представлені: mean $\pm$ SD

¹p < 0,05 – відмінності між показниками хворих в залежності від підліткового періоду

Таблиця 3.10

Характеристика вибраних показників клінічного аналізу крові у підлітків із захворюваннями ШКТ з урахуванням ендоскопічного варіанту

Показник	Ендоскопічний варіант	
	Ерозивно-виразкові зміни, n = 42	Недеструктивні зміни, n = 62
Гемоглобін, $10^{12}/л$	$142,73^1 \pm 16,43$	$134,19^1 \pm 17,11$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$4,85^1 \pm 0,54$	$4,62^1 \pm 0,56$
Тромбоцити, $10^9/л$	$222,48 \pm 54,02$	$258,11^2 \pm 46,98$

Примітка: значення представлені: mean $\pm$ SD

¹p < 0,05 – відмінності між показниками у пацієнтів з деструктивними та недеструктивними ураженнями. ²p < 0,01 - відмінності між показниками у пацієнтів з деструктивними та недеструктивними ураженнями..

Рівень тромбоцитів був достовірно вищим у хворих з недеструктивними змінами, а його найменші рівні виявилися серед пацієнтів з ВХШ/ВХДПК. Відомий факт, що активація тромбоцитів призводить до вивільнення прозапальних медіаторів та активації імунної відповіді, ініціювання процесів загоєння, що реалізуються шляхом вивільнення в гранулах різних медіаторів (в т.ч. ріст фактора

сполучної тканини (CTGF), стромальний фактор-1 альфа, фактор росту ендотелію судин (VEGF) тощо) може пояснити такі особливості кількості тромбоцитів у хворих з ендоскопічно різними патологічними станами [227, 228].

Характеристика вибраних показників біохімічного аналізу крові представлена в таблицях 3.11-2.16.

Аналіз печінкових тестів показав достовірно вищі рівні АСТ та загального білірубіну серед хворих хлопців, ніж у дівчат ($p < 0,05$). Вищі рівні холестерину та β -ЛП були виявлені у підлітків раннього пубертату у порівнянні з іншими періодами, в той час, як рівні амілази достовірно відрізнялися та були вищими у підлітків старше 15 років ($p < 0,05$). Вагомих відмінностей у біохімічних показниках з урахуванням тривалості захворювань виявлено не було ($p > 0,05$).

Таблиця 3.11

Характеристика вибраних показників біохімічного аналізу крові у підлітків із захворюваннями ШКТ з урахуванням статі

Показник	Основна група, n = 104	
	Хлопчики n=62	Дівчата n=42
Загальний білірубін, мкмоль/л	21,67 ¹ ±19,37	14,93 ¹ ±5,27
Холестерин, ммоль/л	4,56±0,93	5,04±1,02
β -ЛП, г/л	6,91±1,59	7,85±2,01
АСТ, О/л	30,98 ¹ ±16,85	24,10 ¹ ±7,27
АЛТ, О/л	24,15±13,53	21,23±13,57
Амілаза, О/л	54,75±18,57	59,52±22,11

Примітка: значення представлені: mean ± SD

$p^1 < 0,05$ – відмінності між показниками хворих хлопчиків та дівчат

Таблиця 3.12

Характеристика вибраних показників біохімічного аналізу крові у підлітків із захворюваннями ШКТ з урахуванням віку

Показник	Підлітковий період		
	Ранній підлітковий період, n = 16	Середній підлітковий період, n = 43	Пізній підлітковий період, n = 45
Загальний білірубін, мкмоль/л	13,87±7,16	16,74±11,19	22,75±20,03
Холестерин, ммоль/л	5,32 ¹ ±0,86	4,39 ^{1,2} ±0,69	4,97 ² ±1,16
β-ЛП, г/л	8,33 ¹ ±1,63	6,66 ¹ ±1,48	7,70±2,06
АСТ, О/л	33,77±22,37	25,37±8,17	28,92±14,92
АЛТ, О/л	26,75±18,49	21,04±13,48	23,54±12,08
Амілаза, О/л	58,88±16,46	51,08 ² ±15,65	61,71 ² ±23,92

Примітка: значення представлені: mean ± SD. ¹p < 0,05 – відмінності між показниками середнього та раннього підліткового періоду; ²p < 0,05 – відмінності між показниками пізнього та середнього підліткового періоду

Таблиця 3.13

Характеристика вибраних показників біохімічного аналізу крові у підлітків із захворюваннями ШКТ з урахуванням клінічного варіанту

Показник	Клінічний варіант		
	ХГД, n = 72	ГЕРХ, n = 26	ВХШ/ДПК, n = 6
Загальний білірубін, мкмоль/л	18,16±13,41	20,80±20,43	18,53±14,12
Холестерин, ммоль/л	4,87±1,00	4,72±0,99	4,00±0,85
β-ЛП, г/л	7,53±1,94	7,13±0,43	6,15±1,45
АСТ, О/л	27,00±14,80	28,72±10,79	38,23±16,31
АЛТ, О/л	21,68 ¹ ±12,82	23,49±13,72	33,81 ¹ ±17,72
Амілаза, О/л	58,03±22,03	55,69±14,44	47,07±20,75

Примітка: значення представлені: mean ± SD.

¹p < 0,05 – достовірність відмінностей між показниками хворих з ВХШ та ХГД

Таблиця 3.14

Характеристика вибраних показників біохімічного аналізу крові у підлітків із захворюваннями ШКТ з урахуванням ендоскопічного варіанту

Показник	Ендоскопічний варіант	
	Ерозивно-виразкові зміни, n = 42	Недеструктивні зміни, n = 62
Загальний білірубін, мкмоль/л	19,64±19,01	18,57±13,67
Холестерин, ммоль/л	4,77±0,96	4,80±1,02
β-ЛП, г/л	7,62±1,70	7,30±1,91
АСТ, О/л	31,14±18,97	26,03±8,89
АЛТ, О/л	21,68±13,34	23,75±13,75
Амілаза, О/л	57,32±16,39	56,68±3,18

Примітка: значення представлені: mean ± SD

У хворих з різними нозологічними формами та ендоскопічними варіантами значущих відмінностей в рівні холестерину та β-ЛП не підтверджено ($p > 0,05$). АЛТ виявився вищим у пацієнтів з ВХШ і ВХДПК. Рівень АСТ також зберігав тенденцію до більш високих цифр у пацієнтів з ВХШ/ВХДПК ($p = 0,063$) та у пацієнтів з деструктивними змінами слизової за результатами ВЕГДС ($p = 0,079$). Відомо, що подібні дані щодо рівня печінкових трансаміназ були отримані у слині дорослих пацієнтів з пептичною виразкою [229].

Резюме до розділу 3.

Серед підлітків 10-18 років в структурі патології ШКТ переважали хронічні гастродуоденіти, які частіше діагностувалися серед дівчат. За даними ВЕГДС недеструктивні ураження були домінуючим ендоскопічним варіантом, ерозивні зміни слизової оболонки частіше маніфестували при ГЕРХ. У підлітків чоловічої статі частіше діагностували рефлюкс-езофагіт 2 ст. та ДГР, а також ускладнення,

такі як, ШКК та доброякісні новоутворення. У хворих з деструктивними змінами слизової оболонки верхніх відділів ШКТ гіперацидність виявлялася достовірно частіше, НР-позитивність спостерігалася у половині випадків. У пацієнтів із хронічними процесами ШКТ сімейний анамнез виявився обтяженим не тільки щодо захворювань з боку ШКТ, а й у 19,23% – щодо захворювань серцево-судинної системи. Клінічні прояви були представлені різноманітними симптомами з боку інших органів та систем, серед яких, серцево-судинні спостерігались у 28,85%. Ознаки залізодефіцитної анемії достовірно частіше виявлялися серед осіб жіночої статі з катаральними змінами слизової ШКТ.

Загалом, клінічна картина захворювань відповідала класичним проявам патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [5, 6].

Матеріали розділу відображені у наступних наукових працях [18, 63, 258, 261].

РОЗДІЛ 4

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ ТА АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ПІДЛІТКІВ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

4.1 Характеристика морфо-функціональних змін серцево-судинної системи у хворих на хронічні запальні захворювання верхніх відділів ШКТ

Аналіз проведеного клініко-анамнестичного дослідження показав, що у частки хворих були наявні скарги як загального неспецифічного характеру на швидку втомлюваність та слабкість ($n=20$; 20,19 %), так і специфічні – на задишку при незначному фізичному навантаженні ($n=11$; 10,58 %), біль у перикардіальній ділянці, які зафіксовано у 28,85% ($n=30$) хворих, нерегулярне або прискорене серцебиття ($n=10$; 9,62 %). У такої ж частини пацієнтів ($n=10$; 9,62 %) зафіксовані пресинкопальні або синкопальні епізоди без чітких причин протягом останніх п'яти років. Синкопальні стани, які переважно розвинулися при переході в ортостаз або в душному приміщенні, були розцінені як вазовагального характеру, тобто обумовлені вегетативним дисбалансом, характерним для підліткового віку.

За даними проведеного стандартного ЕКГ дослідження у 59 (56,73 %) пацієнтів виявлені різноманітні відхилення: синусова аритмія ($n=54$; 51,92 %), синусова тахікардія ($n=4$; 3,85%), брадикардія ($n=18$; 17,31 %), неповна блокада правої ніжки пучка Гіса ($n=8$; 7,69 %), синдром «уповільнення збудження правого надшлуночкового гребінця» ($n=12$; 11,54 %), міграція передсердного водія ритму (МВР) ($n=7$; 6,73%), які можуть вважатися фізіологічними для підліткового віку. Серед патологічних ознак встановлена наявність нижньо передсердних ритмів ($n=3$; 2,88 %) та порушень реполяризації міокарда шлуночків ($n=6$; 5,77 %).

Результати Ехо-КГ у 86 (82,69%) підлітків були в межах фізіологічної норми. Серед них малі структурні аномалії розвитку серця (МАРС) діагностовано у 94 (90,38 %) дітей основної групи. При цьому у 18 (17,31 %) обстежених виявлено декілька варіантів комбінованих змін: МАРС в поєднанні із змінами стулок мітрального клапана у вигляді потовщення або міксоматозної дегенерації, МАРС із порушеннями внутрішньо-серцевої гемодинаміки з наявністю мітральної та/або трикуспідальної регургітації 1-2 ступенів, з розширенням кореня аорти, порожнини правого або лівого шлуночка. Проплапс мітрального клапана (ПМК) достовірно частіше діагностувався в групі дітей з запальною патологією ШКТ ($p < 0,01$) на відміну від підлітків контрольної групи. Результати Ехо-КГ представлені в таблицях 4.1.-4.2.

Таблиця 4.1

Морфофункціональні показники серця за результатами Ехо-КГ у підлітків

Показник	Основна група n=104	Контрольна група n=58
Діаметр аорти, см	2,71±0,32 ¹ [2,0;2,60;3,57]	2,41±0,31 ¹ [2,0;2,40;3,00]
Діаметр ЛП, см	2,60±0,28 ¹ [1,90;2,60;3,00]	2,39±0,30 ¹ [2,00;2,40;2,90]
КДРлш, см	4,42±0,47 [3,57;4,41;5,60]	4,10±0,57 [3,28;4,13;4,90]
Діаметр ПШ, см	1,54±0,42 [1,00;1,30;2,40]	1,66±0,49 [1,10;1,69;2,30]
Товщина МЛШ	0,65±0,098 [0,50;0,60;0,90]	0,63±0,08 [0,50;0,60;0,77]
Товщина МШП	0,62±0,11 [0,50;0,60;1,00]	0,62±0,11 [0,50;0,60;0,80]
ФВлш, %	65,87±5,29 [54,70;65,00;77,00]	66,59±3,72 [60,70;65,85;74,00]
УОлш, мл	56,52±13,30 [33,00;56,20;90,00]	52,07±19,25 [24,06; ;83,80]

Примітка: значення представлені: mean ± SD [min; median; max]

¹p<0,01– відмінності між показниками у хворих та групи контролю

²p<0,05 – відмінності між показниками у хворих та групи контролю

Таблиця 4.2.

**Частота малих структурних аномалій серця у підлітків
за результатами Ехо-КГ**

Показник	Основна група, n=104	Контрольна група, n=58
ПМК I ст.	74 (71,15) ¹	24 (41,38) ¹
ПМК II ст.	6 (5,77)	-
Зміни стулок МК	8 (7,69)	3 (5,17)
Регургітація I, II ст. на МК	8 (7,69)	4 (6,90)
ПТК I ст	2 (1,92)	-
Регургітація, ТК I ст.	2 (1,92)	-
АХЛШ	94 (90,38)	50 (86,21)

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

¹p < 0,01 – відмінності між основною групою та групою контролю

Діаметр лівого передсердя, діаметр аорти виявилися достовірно вищими в групі хворих дітей, з тенденцією до збільшення КДРлш (p = 0,09), що може бути пояснено нерівномірним розвитком структур серця в підлітковому віці та дисплазією сполучної тканини у окремих хворих. Незначне зниження фракції викиду лівого шлуночка (54-56 %) було діагностовано тільки у чотирьох пацієнтів (n=4; 3,85 %), два з яких із ГЕРХ, два з ХГД.

При проведенні ХМ ЕКГ у пацієнтів виявлені різноманітні електрофізіологічні ЕКГ-феномени. З анамнезу пацієнтів відомо, що порушень електрофізіології серця у цих хворих не виявлялось під час попередніх обстежень. Для систематизації виявлених змін було використано рекомендації АНА/ACCF/HRS щодо стандартизації та інтерпретації електрокардіограми, 2021 Resuscitation Guidelines, Resuscitation Council UK, модифікована класифікація аритмій за М.С.Кушаковським [208, 210].

Середній час моніторування склав 23,65±3,25 години. Максимальна ЧСС у хлопчиків основної групи склала 156,15±15,89 уд/хв., у дівчат – 160,50±12,56 уд/хв., у підлітків контрольної групи – 157,94±14,65 уд/хв. (табл. 4.3). Середня

добова ЧСС у хлопців основної групи була достовірно нижче, ніж у дівчат ($75,55 \pm 8,24$ проти $82,04 \pm 9,28$; $p < 0,003$). Групу підлітків із змінами ХМ ЕКГ в більшості склали підлітки старше 15 років обох статей (75,36%). Виявлені результати були розподілені відповідно основних класів порушень (рис. 4.1).

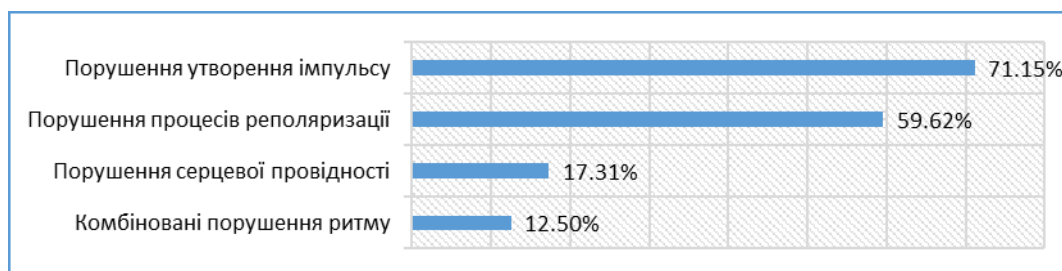


Рис. 4.1 Частота змін ГМ ЕКГ за основними класами порушень у підлітків основної групи

Таблиця 4.3.

Загальна характеристика показників ХМ ЕКГ

Показник	Основна група		
	хлопчики	дівчата	Всього
	n=62	n=42	n=104
Час моніторингування (год.)	22,65±3,25	22,90±2,69	22,81±2,87
Макс ЧСС	156,15±15,89	160,50±12,56	157,94±14,65
Мін ЧСС	47,95±7,52	51,39±7,92	49,37±7,82
Індекс синусової тахікардії	29,18±14,13 ¹	39,07±14,75 ¹	33,23±15,09
Індекс синусової брадикардії	19,35±13,58 ²	11,10±12,62 ²	15,92±13,72

Примітка: значення представлені: means ± SD.

¹p=0,008 – відмінності між частотою виявлених феноменів у дівчат та хлопців основної групи;

²p=0,016 – відмінності частоти виявлених змін у дівчат та хлопців основної групи

Зведена інформація щодо частоти зареєстрованих ЕКГ-феноменів у досліджених за даними ХМ ЕКГ представлена у таблиці 4.4. Найбільшу групу склали різноманітні феномени, пов'язані з порушенням утворення імпульсу

(71,15 %). Синусова тахікардія достовірно частіше виявлялася серед хворих дівчат ($p < 0,01$), в порівнянні з хлопцями основної групи, що підтверджується також відмінністю індексу синусової тахікардії між хлопцями та дівчатами основної групи ($29,18\% \pm 14,13$ проти $39,07\% \pm 14,75$; $p < 0,008$). Індекс синусової брадикардії виявлявся достовірно вищим серед хлопців ($p < 0,05$).

У другу групу увійшли порушення серцевої провідності (17,31 %), в тому числі: поодинокі епізоди синоатріальної блокади (СА блокади) II ступеню, що реєструвалися в нічний або ранковий час, СА блокади з повторюваною періодикою Венкебаха, атріовентрикулярні блокади (АВ блокади) I ступеню, АВ блокади II ступеню Мобітц 1, зокрема на фоні тахікардії.

Таблиця 4.4.

**Частота зареєстрованих ЕКГ-феноменів за даними ХМ ЕКГ
з урахуванням статі**

Показник	Основна група			Контрольна група
	хлопчики	дівчата	всього	
	n=62	n=42	n=104	
I. Порушення утворення імпульсу	44 (70,73)	30 (71,43)	74 (71,15) ¹	27 ¹ (46,55)
Синусова тахікардія	4 (6,45) ²	14 (33,33) ²	18 (17,31)	5 (8,62)
Синусова брадикардія	9 (14,52)	3 (7,14)	12 (11,54)	-
МВР	12 (19,35)	7 (16,67)	19 (18,27)	8 (13,79)
НПР	9 (14,52)	8 (19,05)	17 (16,35)	1 (1,72)
Прискорені ектопічні ритми	-	1 (2,38)	1 (0,96)	-
СВЕ > 50 /24 години	2 (3,23)	2 (4,76)	4 (3,85)	-
СВЕ < 50 /24 години	22 (35,48)	14 (33,33)	36 (34,62)	7 (12,07)
ШЕ (поодинокі)	16 (25,81)	12 (28,57)	28 (26,92)	6 (10,34)
ШЕ >30/год	2 (3,23)	-	2 (1,92)	-
СВТ, ШТ пробіжки	-	2 (4,76)	1 (0,96)	

Таблиця 4.4. (продовження)

Показник	Основна група			Контрольна група
	хлопчики	дівчата	всього	
	n=62	n=42	n=104	n=58
II. Порушення серцевої провідності	10 (16,13)	8 (19,05)	18 (17,31) ³	4 (6,90) ³
СА блокада II ст. (1 тип)	5 (8,06)	6 (14,29)	11 (10,58)	3 (5,17)
СА блокада II ст (2 тип)	1 (1,61)	-	1 (0,96)	-
AB блокада 1 ст.	2 (3,22)	1 (2,38)	3 (2,88)	1 (1,72)
AB блокада 2 ст. Мобітц 1	4 (6,45)	3 (7,14)	7 (7,69)	-
III. Комбіновані порушення ритму, феномени, синдроми	4 (6,45) ⁴	9 (21,43) ⁴	13 (12,50)	4 (6,90)
Подовження QT (клінічно значуще)	-	1 (2,38)	1 (0,96)	-
Подовження QT (граничні значення)	3 (4,84)	6 (14,29)	9 (8,65)	3 (5,17)
Вкорочення PQ	1 (2,38)	2 (3,23)	2 (2,88)	1 (1,72)
IV. Порушення процесів реполяризації	40 (64,52)	22 (52,38)	62 (59,62) ¹	18 (41,67) ¹
РРШ	22 (35,48)	9 (21,43)	31 (29,81) ¹	6 (10,34) ¹
Елевація сегменту ST	9 (14,52)	-	9 (8,65)	7 (12,07)
Депресія сегменту ST	-	2 (4,76)	2 (1,92)	-
Зміни зубця Т	26 (41,94)	13 (30,95)	39 (37,50)	11 (18,97)
Паузи ритму ($RR \geq 1750$ мс)	10 (16,13)	6 (14,29)	16 (15,38) ³	3 (5,17) ³

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

¹ $p < 0,01$ – відмінності між частотою виявлених феноменів в групі контролю та основної

² $p < 0,01$ – відмінності частоти виявлених змін у дівчат та хлопців основної групи

³ $p < 0,05$ – відмінності між частотою виявлених феноменів в групі контролю та основної

⁴ $p < 0,05$ – відмінності частоти виявлених змін у дівчат та хлопців основної групи

Комбіновані порушення (12,50 %) ритму достовірно частіше виявлялася серед хворих дівчат ($p < 0,05$). Дев'ять підлітків мали граничні значення інтервалу QTс,

у однієї дитини максимальне значення QT/ QTc склало 485 мсек/567 мсек на ЧСС 80 уд/хв та візуально відповідало патерну LQT3, що потребувало подальшого дообстеження щодо наявності вродженої каналопатії, дані сімейного анамнезу були відсутні. Значення дисперсії інтервалу QT в даному випадку знаходилося в межах допустимих значень (QTd – 20 мсек). Імовірність наявності LQT за розрахунком QT-calculator для пацієнта склала 99,6 % [11].

У випадку виявлення укороченого PQ інтервалу не було зафіксовано епізодів пароксизмальної тахікардії та не відповідало діагностичним критеріям CLC синдрому (рис. 4.2).



Рис. 4.2 Фрагмент ХМ ЕКГ з наявністю феномену укороченого PQ (0,08 - 0,1 с) із нормальною шириною комплексу QRS.

Зміни інтервалу ST-T та зубця Т були у 62 підлітків, серед яких домінували патерн ранньої реполяризації шлуночків (РРШ) та інверсія Т-зубця, в поодиноких випадках зустрічались елевація та депресія сегменту ST та сплюснення зубця Т (рис. 4.3).



Рис. 4.3 Фрагмент ХМ ЕКГ з наявністю патерна РРШ на фоні брадикардії

В групі порівняння у 58 підлітків при проведенні ХМ ЕКГ різноманітні ЕКГ-феномени виявлялися у 50,00 % (29 осіб) обстежених, що було достовірно рідше ніж в основній групі ($p < 0,05$). Серед виявлених змін мали місце синусова тахікардія (8,62 %) та міграція водія ритму (13,79 %), що було дещо рідше ніж в основній групі, але не досягало рівня достовірності (табл. 4.4). Ектопічні комплекси та ритми реєструвалися у вигляді: шлуночкової мономорфної монотопної екстрасистолії (10,34 %), у двох випадках кількість ШЕ була більш 100 на добу (максимальна кількість 737 комплексів / 24 години); суправентрикулярної екстрасистолії (12,07 %), поодинокі та кількістю менш 10 екстрасистол за 24 години, у однієї особи виявлялися парні СВЕ. Порушення серцевої провідності у дітей групи порівняння реєструвалися достовірно рідше ($p < 0,05$), як і порушення реполяризації міокарда шлуночків при порівнянні з хворими однолітками ($p < 0,01$).

Аналізуючи результати ХМ ЕКГ у підлітків основної групи згідно з рекомендаціями, можна вважати, що у 31,73% ($n=33$) пацієнтів запис був в межах фізіологічної норми (умовно, негативний тест) [231]. В групу з нормальними результатами увійшли також підлітки, у яких було виявлено різноманітні феномени: синусова аритмія, МВР, ектопічний передсердний ритм з відповідною ЧСС, СВЕ до 50 екстрасистол на добу, поодинокі ШЕ до 50 на добу, поодинокі СА блокади 2 ст. 1 типу, транзиторні АВ блокади 1 ст., граничні значення QTс, поодинокі нетривалі паузи в нічний час, які можуть спостерігатися за даними авторів у 15–25% здорових дітей [153]. У 68,27 % ($n=71$) підлітків результат ХМ ЕКГ вважали як позитивний тест. Виявлені зміни включали: НПР (з невідповідним ЧСС), $\text{СВЕ} \geq 50/\text{добу}$, $\text{ШЕ} \geq 50/\text{добу}$, прискорені ектопічні ритми, ШТ пробіжки, СА блокада 2 ст., АВ блокада 2 ст., Long QT, паузи ритму (більше допустимих за віком), негативні зубці Т, патерн РРШ.

На наступному етапі було проаналізовано частоту виявлених ЕКГ-феноменів з урахуванням підліткового періоду. Найбільший відсоток виявлення ЕКГ

феноменів зареєстровані у пізньому підлітковому періоді, найменший – у ранньому підлітковому періоді ($p < 0,01$), що демонструє ріст електрофізіологічних змін з віком (табл. 4.5). Частота реєстрації ЕКГ змін не залежала від тривалості захворювання ($p > 0,05$), рівномірно проявлялася у трьох групах пацієнтів.

Таблиця 4.5

Частота порушень ритму у підлітків основної групи з урахуванням віку

Результат ХМ ЕКГ	Ранній підлітковий період	Середній підлітковий період	Пізній підлітковий період
	n=16	n=43	n=45
Позитивний тест ХМ ЕКГ	5 (31,25%) ¹	26 (60,47%) ¹	n=40 (88,89%) ¹
Негативний тест ХМ ЕКГ	11 (68,75%)	17 (39,53%)	n=5 (11,11%)

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

¹ $p < 0,01$ – відмінності між частотою виявлених змін між пацієнтами раннього та середнього, пізнього підліткового періоду; між пацієнтами середнього та пізнього періоду.

Частота виявлених електрофізіологічних феноменів ЕКГ даними ХМ ЕКГ з урахуванням типу ураження слизової оболонки ШКТ була достовірно вищою у пацієнтів з катаральними неструктурними змінами, в порівнянні з отриманими результатами у пацієнтів з деструктивними ($p < 0,01$) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Частота порушень ритму з урахуванням ендоскопічних змін ШКТ

Показник	Недеструктивні зміни	Ерозивно-виразкові зміни
	n=62	n=42
Позитивний тест ХМ ЕКГ	48 (77,42%) ¹	23 (54,76%) ¹
Негативний тест ХМ ЕКГ	14 (22,58%)	19 (45,24%)

Примітка: значення представлені: n – кількість (%). ¹ $p < 0,01$ – відмінності між частотою виявлених змін у пацієнтів з деструктивними та недеструктивними варіантами.

Таблиця 4.7

Частота змін ХМ ЕКГ з урахуванням варіанту ураження ШКТ

Тип порушень	Клінічний варіант ураження ШКТ		
	ХГД n=72	ГЕРХ n=26	ВХШ/ВХДПК n=6
Позитивний тест ХМ ЕКГ	52 (72,22)	16 (61,54)	3 (50,00)
Негативний тест ХМ ЕКГ	20 (27,28)	10 (38,46)	3 (50,00)

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

Аналіз змін з урахуванням типу патологічного процесу ШКТ показав також, що не було достовірних відмінностей між частотою виявлення змін ЕКГ в залежності від клінічного варіанту захворювання (табл. 4.7).

Разом з тим, аналіз ЕКГ-феноменів за класами порушень виявив, що в групі дітей з ГЕРХ зміни з боку порушень утворення імпульсу реєструвалися достовірно частіше, ніж у дітей з ХГД (відповідно: 84,62 % проти 68,06 %; $p < 0,05$), що співпадає з відомими фактами, описаними у дорослих пацієнтів. Пацієнти з нормальною кислотоутворюючою функцією шлунку мали достовірно вищу частоту виявлених змін ХМ ЕКГ. У пацієнтів з інфікованістю *Helicobacter Pylori* та негативним тестом не було виявлено відмінностей у частоті проявів електрофізіологічних феноменів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Частота змін ХМ ЕКГ з урахуванням секреторної функції шлунку та інфікованості *Helicobacter Pylori*

Результат тесту	Підвищена кислотоутворююча функція шлунку n= 60	Нормальна кислотоутворююча функція шлунку n= 44	<i>Helicobacter Pylori</i> позитивність n= 43	<i>Helicobacter Pylori</i> негативність n=61
Позитивний результат ХМ ЕКГ	35 (58,33)	36 (81,82)	28 (65,12)	43 (70,49)
Негативний результат ХМ ЕКГ	25 (41,67)	8 (18,18)	15 (34,88)	18 (29,51)

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

Аналіз результатів моніторингу за критеріями доброякісності та потенційної недоброякісності аритмій, до останніх було включено: прискорені ектопічні ритми, пробіжки шлуночкової тахікардії, СА блокада 2 ст. 2 тип, АВ блокада 2 ст., Long QT (табл.), було зроблено висновки, що аритмії були доброякісними у 85,92 % випадків та потенційно недоброякісними у 14,08 % випадків серед підлітків основної групи (табл. 4.9), що співпадало з даними інших авторів [153, 231]. Клінічних проявів та гемодинамічних відхилень у пацієнтів з зареєстрованими серцевими аритміями не відзначалося. Частота їх виявлення у дітей з різними патологічними станами ШКТ достовірно не відрізнялася. Разом з тим, не було виявлено недоброякісних варіантів аритмій в групі контролю.

Таблиця 4.9

**Частота доброякісних та потенційно недоброякісних порушень
ХМ ЕКГ з урахуванням варіанту ураження ШКТ**

Тип аритмії	Клінічний варіант ураження ШКТ			Всього пацієнтів з позитивним тестом n=71
	ХГД n=52	ГЕРХ n=16	ВХШ/ВХДПК n=3	
Доброякісний варіант аритмій	45 (86,54)	13 (81,25)	2 (66,27)	60 (85,92)
Недоброякісний варіант аритмій	7 (13,46)	3 (18,75)	1 (33,33)	11 (14,08)

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

Аналіз факторів ризику показав, що старший підлітковий вік, наявність скарг з боку серцево-судинної системи та середньодобова ЧСС <70 уд/хв. суттєво впливають на частоту виявлення ЕКГ-феноменів ($p < 0,05$) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

**Ризик формування порушень ритму у пацієнтів з патологією
верхніх відділів ШКТ**

Фактор	OR	95% CI	p
Хлопці	0,771	0,27 – 2,10	0,626
Дівчата	1,296	0,46 – 3,68	0,626
Вік старше 15 років	8,55	2,22 – 32,91	0,003
Скарги з боку ССС	6,16	1,79 – 21,16	0,004
Спадковість щодо захворювань ССС	1,019	0,33 – 3,17	0,973
Структурні, гемодинамічні зміни серця	1,07	0,29 – 3,93	0,923
ЧСС сер.доб < 70 уд./хв.	8,029	0,98 – 65,93	0,050

Примітка: OR - odds ratio, 95% CI - confidence interval

Оскільки у дітей основної групи діагностована супутня патологія, було проаналізовано вплив СВД пубертатного періоду, СДВЧГ та СНДСТ на формування електрофізіологічних змін серця. Досліджувану групу було розділено на підгрупи: А – пацієнти з наявністю супутньої патології та змінами ХМ ЕКГ; В – пацієнти з наявністю супутньої патології та з нормальним результатом добової ЕКГ, С – пацієнти без супутньої патології та змінами ХМ ЕКГ, D – пацієнти без коморбідного стан супутньої патології та з нормальним результатом ХМ ЕКГ. Параметри в групах проаналізовано за методом відношення шансів (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Ризик формування порушень ритму у пацієнтів з урахуванням супутньої патології

Фактор	OR	95% CI	p
СВД	1,611	0,580 – 4,477	0,360
НДСТ	1,712	0,420 – 6,968	0,453
СДВЧГ	0,402	0,125 – 1,290	0,126
Поєднання трьох коморбідних станів	1,190	0,212 – 6,676	0.843

Примітка: OR - odds ratio, 95% CI - confidence interval

Аналіз відношення шансів виникнення аритмій в групі пацієнтів з захворюваннями ШКТ з урахуванням наявності НДСТ, СДВЧГ та СВД показав, що перераховані супутні стани не мали достовірного впливу на частоту ЕКГ-феноменів ($p > 0,05$), як окремо кожний, так й їх поєднання у одного пацієнта. Також не знайдено достовірного впливу супутньої патології на виникнення саме недоброякісних варіантів (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

**Ризик формування недоброякісних порушень ритму у пацієнтів з
урахуванням супутньої патології**

Фактор	OR	95% CI	p
СВД	0,686	0,179 – 2,629	0.582
СДВЧГ	3,704	0,195 – 3,802	0.846
НДСТ	0,864	0,868 – 15,799	0.740
Поєднання трьох коморбідних станів	0,981	0,094 – 10,665	1,000

Примітка: OR - odds ratio, 95% CI - confidence interval

Таким чином, проведений аналіз підтверджує можливий взаємозв'язок виникнення зазначених змін ХМ ЕКГ саме з хронічним запальним процесом ШКТ.

Дослідження вказує на те, що у підлітків із запальною патологією ШКТ спостерігалися як суб'єктивні скарги з боку ССС (швидка втомлюваність, задишка, біль у перикардіальній області, серцебиття, синкопальні епізоди), так і численні електрофізіологічні відхилення на ЕКГ та ХМ ЕКГ.

У багатьох випадках виявлені зміни можна віднести до фізіологічних варіантів, характерних для підліткового віку, проте значна частина пацієнтів демонструє патологічні ознаки (порушення провідності, комбіновані явища порушення ритму, зміни реполяризації), яка складає групу ризику та потребує подальшого спостереження та комплексної оцінки. Важливими факторами ризику є старший вік, наявність кардіальних скарг та нижчі показники середньодобової ЧСС, тоді як супутні патології не виявили значного впливу на частоту електрофізіологічних змін.

4.2. Функціональний стан автономної нервової системи у підлітків з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Більшість хворих, що страждають хронічними захворюваннями ШКТ, за даними різних авторів, мають симптоми вегетативної дисфункції. Особливо важливу роль стан вегетативної регуляції відіграє в формуванні гастроезофагеального рефлюксу. За даними літератури, хронічна пептична виразка шлунку та виразка дванадцятипалої кишки часто супроводжуються розладами вегетативної нервової системи [232, 233].

В період статевого дозрівання, який характеризується функціональною нестабільністю регуляторних процесів, маніфестація запального процесу в ШКТ також відбувається в поєднанні з різною мірою виразністю вегетативних розладів [63, 116, 234], що сприяє порушенню тонуусу нижнього стравохідного сфінктеру, моторно-евакуаторної функції стравоходу, шлунку, дванадцятипалої кишки, та секреторної функції шлунку. За даними багатьох авторів у дітей із патологією гастродуоденальної зони також серед різноманітних супутніх станів найчастіше зустрічається вегетативна дисфункція.

4.2.1 Характеристика вихідного вегетативного тонуусу, вегетативного забезпечення діяльності у дітей з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Оцінка вегетативного гомеостазу у дослідженнях визначалася з урахуванням функціональних характеристик, початкового вегетативного тонуусу та варіанту вегетативного забезпечення. Визначення кількісної оцінки вираженості ознак лабільності вегетативної нервової системи проводилася за допомогою «Опитувальника для виявлення ознак вегетативних змін» (А.М. Вейн). Отримані результати оцінки вегетативного статусу за даними опитувальника виявила:

середній бал у хворих хлопчиків склав $22,48 \pm 12,22$ бала, у дівчат – $34,71 \pm 12,25$ бала, що продемонструвало статистичну достовірність ($p = 0,0001$) відмінності цього показника між дівчатами та хлопцями (рис. 4.4). Позитивний результат тесту щодо наявності вегетативних змін було виявлено у 69,35 % ($n=43$) хлопців, та у 90,48 % ($n=38$) дівчат. За суб'єктивною оцінкою дівчат, вони більше відчували різноманітні симптоми вегетативної дисфункції, може бути пояснено більшою вразливістю до тривожності та емоційності в цьому віці [155, 156].

У підлітків контрольної групи позитивний тест Вейна виявився у 37,93 % ($n = 22$), середній бал склав $12,62 \pm 10,72$. Таким чином, показник вегетативних розладів за даними опитувальника А.М. Вейна виявився значно вищим у хворих підлітків, ніж у контрольній групі, що свідчить про наявність проявів СВД на фоні хронічного запалення гастродуоденальної зони.

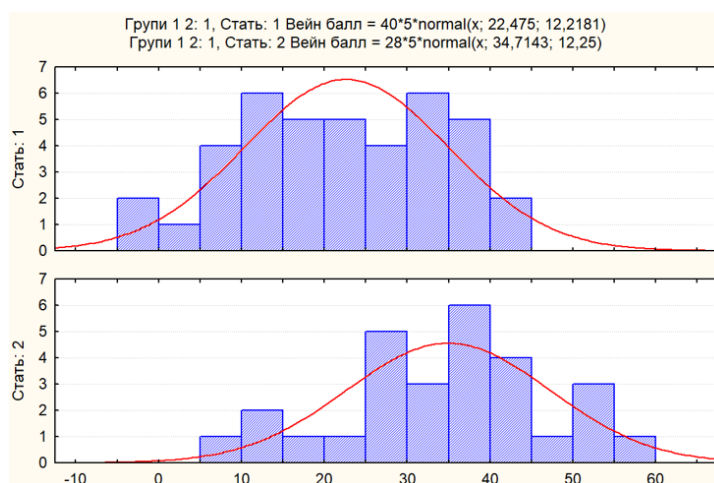


Рис. 4.4. Гістограма розподілу балів за результатами опитувальника «Вейна для ідентифікації вегетативних змін у підлітків основної групи». Стать 1 – хлопці, стать 2 – дівчата.

Аналіз вихідного балансу між тонусом симпатичної та парасимпатичної нервової системи проводили в період відносного спокою за оцінкою вегетативного індексу Кердо (ВІК) [235]. За результатами індексу Кердо виявлено, що у

більшості хворих дівчат та хлопців переважав симпатикотонічний варіант (48,06 %; $p < 0,01$), ваготонічний тип був визначений у 35,58 % хворих, ейтонія спостерігалася у 16,35 % пацієнтів (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Характеристика вихідного вегетативного статусу у дітей з запальними захворюваннями ШКТ

Тип тонуса ВНС (ВІК)	Основна група				всього n=104	
	хлопчики n = 62		дівчата n = 42			
	n	%± mр	n	%± mр	n	%± mр
А.Ейтонічний тип	13	20,97 ± 5,17	4	9,52±4,53	17	16,35±3,63
В.Ваготонічний тип	19	30,65±5,86	18	42,86±7,64	37 ¹	35,58±4,69
С.Симпатикотонічний тип	30	48,39±6,35	20	47,62±7,71	50 ²	48,08±4,90

Примітка: значення представлені: n – кількість, % ± mр

¹p<0,05 – відмінності між групами В та С за ВІК.

²p<0,01 – відмінності між групами А та С за ВІК

Вихідний вегетативний тонус за ВІК достовірно відрізнявся у дітей в залежності від тривалості захворювання (рис. 3.5). У підлітків з тривалістю захворювання до року ВІК характеризувався переважанням ваготонічного варіанту ($-6,089 \pm 24,11$), у хворих з більш тривалим перебігом, більше трьох років, відмічалось переважання симпатикотонічного варіанту ($9,145 \pm 15,66$).

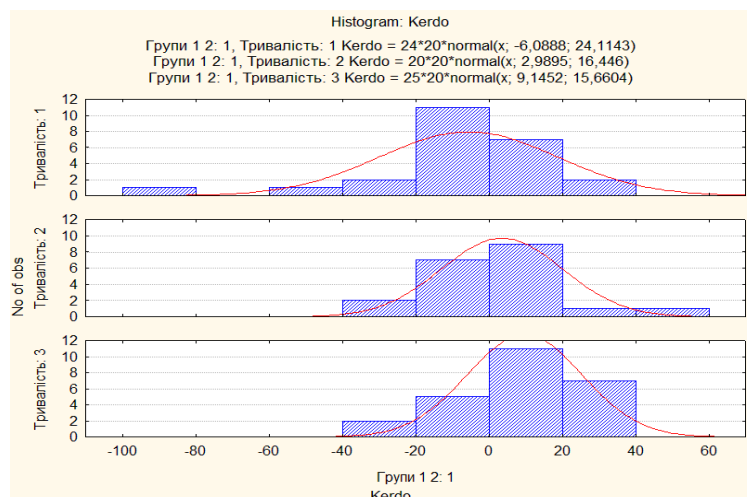


Рис. 4.5 Гістограма показників ВІК з урахуванням тривалості захворювання.

Таблиця 4.14

Характеристика вихідного вегетативного статусу у підлітків з урахуванням періоду підліткового віку та варіанту захворювання ШКТ

Характеристика	Тип вегетативного тону (ВІК)		
	Ейтонічний тип	Ваготонічний тип	Симпатикотонічний тип
Підлітковий період			
Ранній підлітковий період, n = 16	3 (18,75)	-	13 (81,25) ¹
Середній підлітковий період, n = 43	5 (11,63)	17 (39,53)	21 (48,84) ¹
Пізній підлітковий період, n = 45	8 (17,78)	16 (35,56)	21 (46,67) ¹
Клінічний варіант ураження ШКТ			
Хронічний гастродуоденіт, n = 72	10 (13,89)	26 (36,11)	36 (50,00)
ГЕРХ, n = 26	3 (11,54)	11 (42,31)	12 (46,15)
ВХШ/ВХДПК, n = 6	2 (33,33)	1 (16,67)	3 (50,00)
Ендоскопічний варіант ураження ШКТ			
Недеструктивні зміни, n = 62	8 (12,90)	25 (40,32)	29 (46,77)
Ерозивно-виразкові зміни, n = 42	7 (16,67)	11 (26,19)	24 (57,14)

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

p < 0,01 – відмінність між частотою симпатикотонічного ВІК в ранньому, середньому та пізньому підлітковими періодами

Переважання симпатикотонічного варіанту ВІК в ранньому підлітковому віці можна пояснити фізіологічними особливостями автономного відділу НС даного періоду дитинства. Серед пацієнтів з ХГД та ГЕРХ не було достовірних відмінностей у частоті виявлення вихідного симпатикотонічного та ваготонічного тону. Однак треба зауважити, що у пацієнтів із деструктивними ураженнями мала місце превалювання симпатикотонії ($p = 0,004$). Характеристика вихідного вегетативного статусу у підлітків основної групи представлені в таблиці 4.14.

Вегетативне забезпечення за даними кліноортостатичної проби (КОП) підлітків основної групи характеризувалося достовірно більшою кількістю патологічних варіантів реакції гемодинаміки в порівнянні із здоровими однолітками (65,38 % проти 34,48 %; $p < 0,01$). Серед патологічних варіантів переважали змішані реакції на КОП, симпатоастенічні та астеносимпатичні рівною мірою, саме у хлопців основної групи в порівнянні з дівчатами (32,26 % проти 11,90 %; $p < 0,01$).

Проте слід відзначити, що нормальна фізіологічна реакція на КОП частіше визначалася серед дівчат в порівнянні з хлопцями основної групи ($p < 0,01$), навпроти, патологічні варіанти частіше реєструвалися серед хворих хлопців (74,19 % проти 52,38 %; $p < 0,05$). Це можливо свідчить про кращі адаптаційні реакції з боку вегетативного забезпечення у дівчат за рахунок більш раннього фізіологічного дозрівання нервових структур. Результати активної КОП представлені в таблиці 4.15.

Таблиця 4.15

Характеристика КОП у підлітків з урахуванням статі

Варіанти реакції на КОП	Основна група				Всього		Контроль	
	хлопчики n = 62		дівчата n = 42		n = 104		n = 58	
	n	%± mp	n	%± mp	n	%± mp	n	%± mp
З нормальним вегетативним забезпеченням	16 ¹	25,81 ±5,56	20 ¹	47,62 ±7,71	26 ²	34,62 ±4,67	38 ²	65,52 ±6,24
Із надмірним включенням симпатoadреналової системи	14	22,58 ±5,31	6	14,29 ±5,40	20	19,23 ±3,86	4	6,90 3,33
Із недостатнім включенням симпатoadреналової системи	12	19,35 ±5,02	11	26,19 ±6,78	23	22,12 ±4,07	8	13,79 4,53
Змішані варіанти	20 ³	32,26 ±5,94	5 ³	11,90 ±5,00	25	24,04 ±4,19	8	13,79 4,53
Всього аномальних варіантів	46 ¹	74,19 ±5,56	22 ¹	52,38 ±7,71	68 ²	65,38 ±4,67	20 ²	34,48 ±6,24

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

¹p<0,05 – відмінності між показниками хлопців та дівчат основної групи

²p<0,01– відмінності між показниками хворих та підлітками контрольної групи

³p<0,01– відмінності між показниками дівчат та хлопців основної групи

При порівнянні результатів КОП з урахуванням клінічного та ендоскопічного варіанту захворювання не виявлено статистично значущих відмінностей щодо переважання будь якого типу вегетативного забезпечення між групами пацієнтів ($p > 0,05$). Патологічні реакції були рівною мірою представлені в групах з ГЕРХ та ХГД. Однак в групі підлітків з ВХ у 50,00 % випадків була діагностована недостатність вегетативного забезпечення.

4.2.2 Аналіз варіабельності серцевого ритму

Так як автономна НС безпосередньо модулює серцевий ритм, для неінвазивної оцінки симпато-парасимпатичної активності важливим є аналіз варіабельності серцевого ритму (BCP) за допомогою ХМ ЕКГ [237].

Нещодавні дослідження показали, що здатність уповільнювати і прискорювати частоту серцевих скорочень (DC/AC - Acceleration and acceleration capacities) є важливим показником симпато-вагусного балансу і прогностичним маркером ризику розвитку серцевої недостатності [215, 237]. Для того щоб виділити вагальний і симпатичний компоненти, що впливають на варіабельність серцевого ритму, були проаналізовані параметри спроможності до уповільнення і прискорення частоти серцевих скорочень (DC / AC). Кількісні значення AC та DC представлені в таблиці 4.4. Здатність до уповільнення ритму була значно вища у хворих хлопців, ніж у дівчат (15,31 проти 13,08; $p < 0,01$), що може свідчити про переважання вагального компоненту в регуляції серцевого ритму у пацієнтів чоловічої статі. Найбільші значення DC були отримані у хлопців з неерозивними формами ХГД, та достовірно відрізнялися від значень у дівчат з неструктурними формами ГЕРХ та ХГД (17,13 проти 12,58 та 12,27; $p < 0,05$). Середнє значення інтервалів R-R (mRR) було достовірно вищим у хлопців (810,87 мс проти 742 мс; $p < 0,01$), що також віддзеркалює переважання вагальною модуляції на серцевий ритм в порівнянні з дівчатами. Була отримана пряма кореляційна залежність середньої сили між mRR та такими морфологічними параметрами: діаметр аорти ($r = +0,36$, $p < 0,05$), діаметр ЛП ($r = +0,31$, $p < 0,05$), товщина МЛШ ($r = +0,46$, $p < 0,05$), що може свідчити про вплив типу модуляції серцевого ритму на процеси ремоделювання міокарду.

Результати часового і спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму представлені в таблицях 4.16 – 4.17.

Таблиця 4.16

Показники часового домену варіабельності серцевого ритма за 24-годинний період з урахуванням статі

Показник	Основна група				Всього n = 104	
	хлопчики n = 62		дівчата n = 42			
	means	± SD	means	± SD	means	± SD
m RR, мс	810,87 ¹	95,15	742,52 ¹	97,70	782,30	101,34
DC	15,31 ¹	3,96	13,08 ¹	4,24	14,39	4,19
AC	13,53	3,52	-12,18	3,80	-12,97	3,67
Показники часового домену варіабельності серцевого ритму						
SDNN	186,50	40,97	171,29	51,49	180,32	45,77
SDANN	175,25	62,58	155,32	52,05	167,15	58,93
RMSSD	70,66	36,37	61,73	27,80	66,95	33,14
pNN50%	25,99	12,29	20,42	12,35	23,68	12,53
HRVTi	388,98	86,88	365,54	101,20	379,46	92,91
HRV triangular index	777,96	173,76	731,05	202,42	758,90	185,82
CV	0,15	0,18	0,20	0,25	0,17	0,20
SDNN dn	1,50	30,36	3,58	32,47	2,35	30,10
RMSSD dn	-29,99	27,09	-33,65	36,72	-31,48	31,13

Примітка: значення представлені: n – кількість, means ± SD.

¹p<0,01 – відмінності між показниками хлопців та дівчат основної групи

Проведений порівняльний аналіз показників ВСР виявив певні відмінності в групах досліджених. Стандартне відхилення інтервалів NN (SDNN), що характеризує функцію автоматизму та сумарну ВСР, у хворих підлітків чоловічої статі мало достовірно вищі значення, ніж у дівчат контрольної групи ($p < 0,05$). В цілому, спостерігалася тенденція до більш високих значень SDNN в групі хворих

однолітків в порівнянні з групою контролю ($180,32 \pm 45,77$ проти $158,40 \pm 29,56$; $p = 0,08$). У хлопців основної групи зберігалася тенденція також до більш високих показників $pNN50\%$ ($p = 0,077$) в порівнянні з хворими дівчатами. Значення $HRVTi$ та HRV триангулярний індекс були більш високими у хлопців основної групи, зокрема мали достовірну відмінність із дівчатами групи контролю ($388,98 \pm 86,88$ проти $314,23 \pm 80,12$; $p < 0,05$).

Значення $SDNN$, $pNN50\%$, $HRVTi$ та HRV триангулярний індекси відображають функцію розбросу BCP , таким чином, демонструючи переважання парасимпатичного компоненту модуляції серцевого ритму. Отже, отримані дані свідчать про переважання активності вагальної ланки регуляції BCP у хлопців із патологію верхніх відділів ШКТ.

За результатами комплексного оцінювання BCP за довготривалим записом ХМ та показником активності регуляторних систем (ПАРС, Р. М. Баєвський, 1979) були отримані наступні результати: тільки 5,77 % ($n = 6$) пацієнтів мали оптимальний рівень напруження регуляторних систем; 34,62 % ($n = 36$) підлітків знаходилися в стані помірного функціонального напруження регуляторних систем; виражене функціональне напруження з мобілізацією захисних механізмів було діагностовано у 29,81 % ($n = 31$) підлітків; стан перенапруження або незадовільної адаптації реєструвався в 24,04 % ($n = 25$) випадків; стан виснаження регуляторних систем з появою астенизації або зриву адаптації був виявлений у 5,77 % ($n = 6$) підлітків (табл. 4.18). Відповідно отриманим даним підрахунку ПАРС, було відокремлено 3 зони функціональних станів. Всі варіанти функціональних станів зустрічалися рівною мірою серед підлітків чоловічої та жіночої статі ($p > 0,05$) (табл. 4.18).

Таблиця 4.17

**Характеристика ступеня напруження регуляторних систем у підлітків
основної групи за даними ПАРС**

Ступінь напруження регуляторних систем	Основна група n = 104	
	n	%
Оптимальний рівень	6	5,77
Помірне функціональне напруження	36	34,62
Виражене функціональне напруження	31	29,81
Стан перенапруження або незадовільної адаптації	25	24,04
Стан виснаження регуляторних систем	6	5,77

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

Таблиця 4.18

**Стан адаптації у підлітків основної групи за даними ПАРС з
урахуванням статі**

Зони функціональних станів	Основна група				Всього n = 104	
	хлопчики, n = 62		дівчата, n = 42			
	п	%	п	%	п	%
Фізіологічна норма	15	24,19	7	16,67	22	21,15
Стан напруження адаптації	36	58,06	25	59,52	61	58,65
Зрив адаптації	11	17,74	10	23,81	21	20,19

Примітка: значення представлені: n – кількість (%).

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що у більшості хворих (59,62 %) із хронічною запальною патологією ШКТ має місце стан вираженого напруження регуляторних систем або перенапруження, що свідчить про нездатність організму до забезпечення адекватної відповіді на тлі хронічного запалення, може призвести до виснаження функціональних резервів та уповільнення процесів відновлення, сприяючи хронізації процесу. У всіх підлітків ($n = 21$) з діагностованим зривом адаптації та виснаженням регуляторних систем мали місце порушення ритму різного характеру за даними ХМ ЕКГ, в тому числі, паузи ритму в нічний час більше фізіологічної норми ($n = 7$; 33,33 %) та порушення процесів реполяризації ($n = 15$; 71,43 %), що може свідчити як про порушення вегетативного гомеостазу, так і про метаболічні порушення серцевого м'язу.

При оцінці результатів ПАРС були встановлені достовірно більш високі його значення у пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ ($6,69 \pm 1,89$) в порівнянні з групою хворих на ХГД ($5,07 \pm 2,16$; $p = 0,049$), та в порівнянні з хворими на виразкову хворобу ($4,00 \pm 1,41$; $p = 0,024$). Отже пацієнти з ГЕРХ мали більш незадовільний стан регуляторних систем та недостатність пристосувальних механізмів до несприятливих факторів, що також може виступати причиною порушення функціонального стану серцево-судинної системи та більш частою реєстрацією електрофізіологічних ЕКГ-феноменів.

Результати спектрального аналізу варіабельності ритму серця у досліджених представлені у таблиці 4.19.

Таблиця 4.19

**Показники спектрального аналізу серцевого ритма у підлітків основної групи
за 24-годинний період**

Показник	Основна група				Всього	
	хлопчики n=62		дівчата n=42			
	mean	± SD	mean	± SD	mean	± SD
TotP, ms ²	18986,03	8753,75	16622,77	11366,26	18019,24	9891,69
TotP day, ms ²	10997,67	5153,84	9195,63	5986,33	10260,47	5537,16
TotP night, ms ²	8707,33	4990,10	9281,19	13311,50	8942,09	9247,53
ULF, Hz	12950,14	7440,42	11765,21	9203,39	12465,40	8160,26
VLF, Hz	4215,85	1615,28	3331,63	2002,36	3854,12	1822,36
LF, Hz	1000,62	476,70	856,16	512,97	941,52	493,18
HF, Hz	819,47	1097,94	649,43	513,80	749,91	904,11
LF/HF	1,84	0,74	1,79	1,01	1,82	0,850
LF/HF Day ratio	2,28	0,93	2,21	0,99	2,25	0,95
LF/HF Night ratio	1,58	0,73	1,52	1,03	1,55	0,86
ULF %	66,19	11,73	66,05	14,06	66,13	12,65
VLF %	23,95	7,41	23,49	9,38	23,76	8,22
LF %	5,73	2,33	5,907	3,05	5,80	2,63
HF %	4,13	3,97	4,25	2,97	4,18	3,57
Щ	0,41	0,17	0,43	0,17	0,42	0,17

Примітка: значення представлені: n – кількість, mean ± SD.

Показник загальної потужності спектра TotP у хлопців основної групи (18986,03 ± 8753,75) виявився достовірно вищим за аналогічний показник у дівчат групи контролю (10102,31 ± 3777,79; $p = 0,0103$). В цілому, спостерігалася тенденція до більш високих значень TotP серед хворих підлітків

(18019,24 $\pm$ 9891,69) в порівнянні з групою контролю (13292,29 $\pm$ 5202,658; $p=0,077$), що може свідчити про стан вегетативної дисфункції або наявності ектопічних ритмів.

Потужність хвиль ультранизької частоти (ULF) виявилася достовірно вищою серед підлітків з патологією ШКТ (12465,40 $\pm$ 8160,26) на відміну від дівчат контрольної групи (5771,63 $\pm$ 2776,19; $p = 0,043$), що відображає більшу активність вищих центрів регуляції серцевого ритму у хворих.

Аналіз потужності хвиль дуже низької частоти (VLF), показав, що у хлопців основної групи значення були достовірно вищими (4215,85 $\pm$ 1615,28), ніж у дівчат як основної ($p = 0,036$), так і групи контролю (2928,02 $\pm$ 757,37; $p = 0,038$). Що може вказувати на більш високий рівень активності гуморально-метаболических механізмів регуляції серцевого ритму саме серед підлітків чоловічої статі.

Достовірних відмінностей в частотному спектрі у переважанні потужності хвиль повільної (LF) або хвиль швидкої (HF) регуляції в залежності від статі та між групами хворих та контролю не було виявлено. Однак, в активний період доби у хлопців основної групи було зареєстровано переважання низькочастотного компонента при зниженні високочастотного (LF/HF Day ratio: 2,28 $\pm$ 0,93), в порівнянні з дівчатами групи контролю (1,54 $\pm$ 0,52; $p = 0,026$), що вказує на значний вплив швидкої регуляції на серцевий ритм та підвищення напруження адаптаційних процесів. Така ж тенденція щодо денного показника симпатовагального балансу зберігалася у дівчат основної групи (2,21 $\pm$ 1,03). В пасивний період доби спостерігалось зниження LF/HF Day ratio за рахунок зменшення симпатичного впливу НС та відповідає циркадності вегетативної регуляції. Загалом, баланс низько- і високочастотних компонентів регулювання у підлітків був зміщений у бік переважання симпатичної ланки.

Позитивний кореляційний зв'язок був отриманий між певними спектральними і часовими показниками ВРС, що підтверджує їх подібне фізіологічне значення і характер регуляторних впливів на серцевий ритм (табл.

4.20). Профілі потужності компонентів високочастотного, RMSSD та pNN50% характеризувалися збільшенням в нічні години із зменшенням симпатичної модуляції, тому сила кореляції між ними висока. Також, у хворих була виявлена висока кореляція між показниками гуморальної регуляції: VLF та SDNN, pNN50%, що вказує на мобілізацію енергетичних і метаболічних резервів в нічний період.

Таблиця 4.20

Кореляційні зв'язки показників спектрального та часового доменів ВСР

Показники	ULF/24	VLF/24	LF/24	HF/24
ЧСС сер.доб.	-0,43	-0,58	-0,40	-0,21
SDNN	0,89	0,84	0,65	0,45
SDANN	0,61	0,55	0,36	0,19
RMSSD	0,36	0,77	0,87	0,92
pNN50%	0,41	0,88	0,84	0,65
HRVTi	0,68	0,72	0,55	0,28
HRV triangular index	0,68	0,72	0,55	0,28
ІЦ	-0,04	0,20	0,54	0,79

Примітка: значення представлені: $\pm r$, кореляції значимі при $p < 0,05$

При оцінці індексу централізації (ІЦ: $0,418 \pm 0,17$), що відбиває баланс між активністю сегментарного та надсегментарного контурів вегетативного управління серцем у підлітків з хронічною патологією ШКТ було зроблено висновок, що процес модуляції серцевого ритму характеризувався переважанням центральних впливів в управлінні, та свідчив про напруження функціонування системи. Отримані результати збігаються з даними інших авторів, що також

вказували на переважання вазомоторних та гуморальних ланок регуляції серцевого ритму над автономними у підлітків з різними патологічними станами.

При проведенні активної ортокліностатичної проби гемодинаміка реакцій вивчалася за допомогою часового та спектрального аналізу шляхом порівняння потужностей складових спектра. Параметри спектрального та часового доменів фонові проби та ортопроби зведені в таблицю 4.21.

Таблиця 4.21

Параметри часового та спектрального доменів ВСР до та після активної ортостатичної проби у підлітків основної групи

Показатели	Група основна (n = 104)			
	Вихідне значення	Ортопроба	Різниця	p
SDNN, мс	92,45 ± 41,31	73,33 ± 116,82	22,19 ± 115,35	0,117
rMSSD, мс	65,26 ± 42,23	29,65 ± 16,87	36,19 ± 32,50	0,000
pNN50%	25,36 ± 18,23	5,51 ± 5,74	19,86 ± 16,64	0,000
VLF, мс ²	2013,14 ± 2164,94	966,91 ± 1044,84	1046,23 ± 2176,32	0,0002
LF, мс ²	1008,30 ± 927,49	690,24 ± 529,36	318,06 ± 730,88	0,001
HF, мс ²	758,85 ± 1027,19	182,87 ± 214,06	575,99 ± 882,81	0,000001
LF, norm, nu	43,05810 ± 19,66	62,13 ± 18,78	-19,06 ± 24,07	0,000
HF, norm, nu	25,506 ± 13,87	15,25 ± 8,82	10,25 ± 13,24	0,000
LF/HF	2,14 ± 1,44	5,32 ± 3,63	-3,18 ± 3,19	0,000
TP, мс ²	5016,54 ± 4910,69	2190,48 ± 2088,97	2826,06 ± ±4694,44	0,001

Примітка: значення представлені: mean ± SD

За оцінкою частотних характеристик ВСР у більшості пацієнтів (n = 61; 58,65 %) спостерігалось надмірне зниження (більше 60 %) сумарної потужності спектра ВСР (TotP) та потужності всіх компонентів спектра (LF, HF, VLF) (рис. 1).

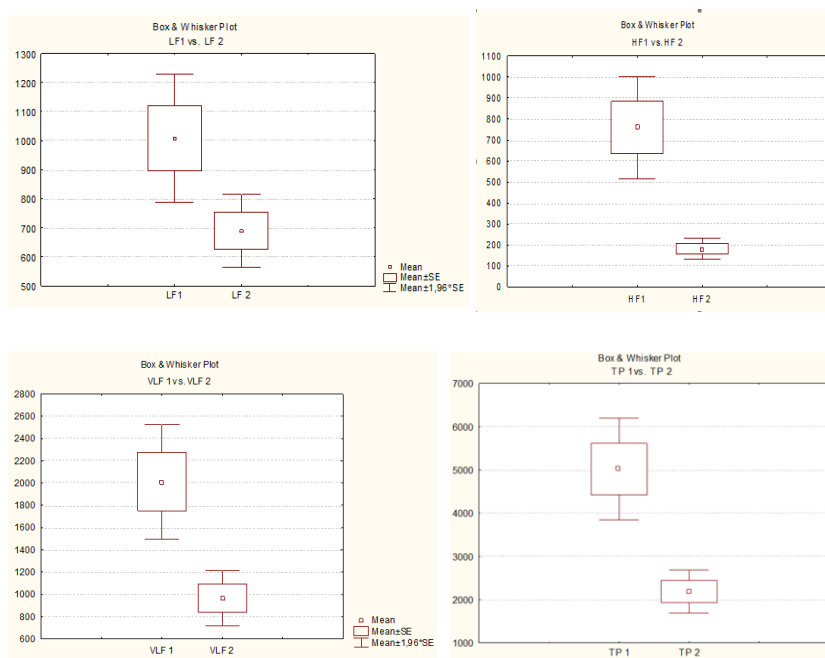


Рис. 4.6. Динаміка показників частотного домену до та після КОП у досліджених основної групи. TotP - total power; VLF – very low-frequency range; LF1 – power in the low-frequency range; HF – power in the high-frequency range, 1 – before and 2 – after the test

Вегетативна регуляція під час КОП тільки у 24,04% ($n = 25$) хворих супроводжувалася підвищенням потужності VLF та свідчила про фізіологічну компенсаторну реакцію включення симпато-адреналової системи для підтримки адекватної гемодинаміки. Однак, у більшості підлітків 75,00% ($n = 75$) відзначалася недостатня реактивність гуморально-метаболічної ланки, що виражалася навпаки падінням потужностей дуже низьких частот (VLF).

Зниження потужності низькочастотних складових було менш вираженим в порівняно з високочастотними ($-320,81 \pm 697,47$ проти $-563,139 \pm 849,42$; $p = 0,017$), що призвело до відносного переважання потужності HF хвиль під час проби та збільшення співвідношення LF/HF (рис. 4.7), що свідчить про нижчу реактивність парасимпатичного відділу в умовах стресового навантаження.

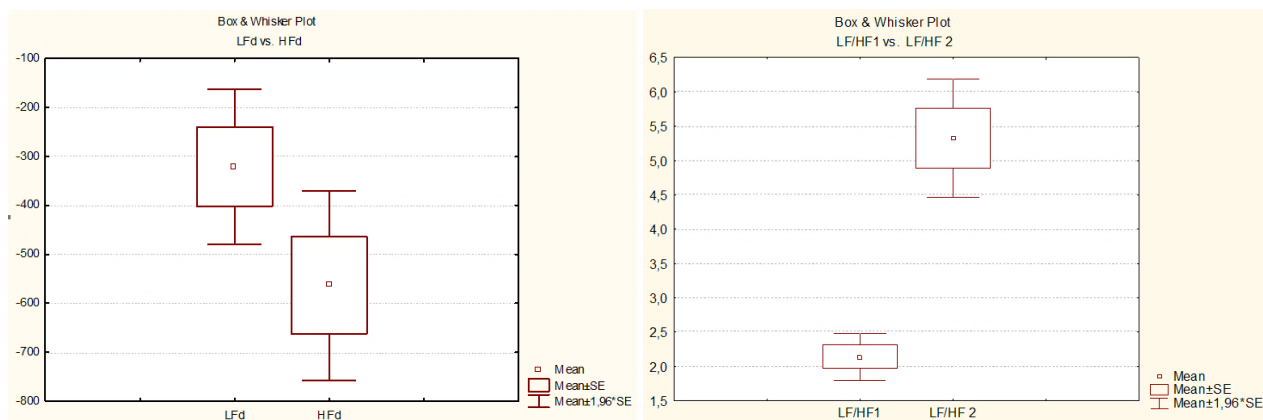


Рис 4.7. Порівняння ступеня зниження показників частотного домену та їх співвідношення під час КОП у досліджених основної групи. LFd – power difference before and after the test in the low frequency range; HFd power difference before and after the test in the high frequency range; LF/HF – ratio LF and HF, 1 – before and 2 – after the test

Однак, у 38,46 % ($n = 40$) пацієнтів не отримано зниження сумарної потужності спектра (TotP) та його компонентів в положенні стоячи, та було визначено інверсію ортостатичних реакцій, що свідчить про недостатнє включення симпатoadреналової системи на навантажувальний тест у підлітків із хронічними захворюваннями ШКТ. Недостатність вегетативного забезпечення виявлялася рівною мірою у пацієнтів з деструктивними та недеструктивними варіантами ураження та різними клінічними варіантами (ХГД, ГЕРХ та ВХШ або ВХДПК) ($p > 0,05$). Серед пацієнтів із змінами адекватності функціонування нейрогуморальних механізмів регуляції кровообігу (надлишкове або нестатне) в 40,38% ($n = 42$) випадків діагностовано СВД.

Резюме до розділу 4.

Вивчення характеру і частоти електрофізіологічних особливостей серцевої діяльності в групі підлітків на тлі загальної патології шлунково-кишкового тракту показало, що є мінімальні відмінності в порівнянні з групою контролю. Відомо, що підлітковий вік може самотійно супроводжуватися відхиленнями у

функціональному стані серцево-судинної системи [149, 150, 151]. Наше дослідження продемонструвало, що у дітей з ХГД та ГЕРХ у стадії загострення зміни ХМ ЕКГ реєструвалися достовірно частіше (72,46 %), зокрема порушення автоматизму, провідності та реполяризаційних процесів, ніж у дітей групи контролю ($p < 0,05$). Виявлені зміни збігаються з результатами Т.М. Міхєєвої та співавт. (2016), які встановили наявність аритмій у 40,00% хворих та різних серцевих блокад – у 15,60 % [148]. У дівчат основної групи частота виявлення синусової тахікардії виявилася вищою, ніж у хлопців, що може бути пояснено більш раннім та активним статевим дозріванням, нейрогуморальними змінами в організмі та більшою вразливістю до тривожності в цьому віці [155, 156].

За даними різних авторів, такі порушення серцевої провідності, як АВ блокади 1 ступеня, можуть реєструватися у 10 – 22 % здорових дітей та обумовлені домінуванням парасимпатичного впливу в даному віці [149, 150]. Результати популяційного кардіологічного дослідження серед здорових дітей шкільного віку, що включало 152332 особи, продемонстрували невисоку поширеність АВ блокади 2 ступеня, від 0,012 % серед дітей молодшої школи до 0,070 % серед підлітків за даними стандартної ЕКГ [160]. Серед досліджених підлітків з патологією ШКТ виявлено значно більшу частоту реєстрації АВ блокад та наявність тахізалежних АВ блокад 1 та 2 ступенів, які не можна було пояснити виключно впливом вагальної стимуляції, що потребує додаткового обстеження. Слід зазначити також наявність в основній групі дітей не тільки фізіологічних варіантів СА блокад, а також несприятливих варіантів з безсимптомним перебігом, що також потребує додаткового обстеження щодо своєчасного розпізнавання дисфункції синусового вузла.

Суправентрикулярная екстрасистолия, за даними різних авторів, реєструється з великою розбіжністю у відсотках серед дітей шкільного віку без патології серця, що також пов'язують з вегетативною дисфункцією. При цьому частота суправентрикулярної екстрасистоїї за результатами досліджень не

перевищувала 20 екстрасистол за годину часу [157, 158, 159]. Niwa K. та співавт. повідомлялося, що частота передчасних скорочень шлуночків збільшується з 0,16 % до 0,45 % разом із збільшенням віку, від молодшого шкільного віку до дітей старших класів відповідно [160].

Нами не було доведено, що у дітей із захворюваннями гастродуоденальної зони передчасні комплекси реєструється частіше, ніж у здорових однолітків, але в окремих випадках частота суправентрикулярних і шлуночкових екстрасистол була вища 30 за годину, що також потребує подальшого спостереження. Також не доведено достовірної різниці у частоті проявів таких феноменів, як міграція водія ритму та синусова тахікардія у хворих дітей та групи контролю.

Як відомо, синдром подовженого інтервалу QT асоційований з потенційно фатальними шлуночковими тахіаритміями, та його поширеність у популяції дітей невідома. Нові наукові дослідження продовжують аналізувати та розробляти методи діагностики несприятливих варіантів та стратифікації ризику. Ми виявили наявність у 8,70% підлітків граничних варіантів QT інтервалу, за якими потрібно продовжувати спостереження, а також одного пацієнта з високою вірогідністю наявності генетичного варіанта синдрому LQT, що потребує ретельного дообстеження. Тривалість електричної систоли серця у дітей з патологією ШКТ має суттєве значення у випадках, коли в подальшому планується лікування прокінетичними препаратами.

За результатами дослідження, більшість порушень зустрічалось саме при ГЕРХ, що співпадає з даними досліджень серед дорослих [23, 35]. Випадків загрозливих життю аритмій в групах досліджених зафіксовано не було. Більшість аритмій було розцінено як доброякісні (85,51 %). Що співпадає з даними досліджень у дітей підліткового віку [151, 157]. Разом з тим, виявлені нами електрофізіологічні зміни та феномени (прискорені ектопічні ритми, тахізалежні блокади, ознаки дисфункції синусового вузла, подовження інтервалу QT, вкорочення PQ, зміни інтервалу ST-T вимагають подальшого довгострокового

спостереження і не виключають потенційний ризик щодо розвитку недоброякісних аритмій при прогресуванні запального процесу гастроінтестинальної зони.

Супутня патологія у вигляді НДСТ, СДВЧГ і СВД однаковою мірою впливала на частоту змін біоелектричної діяльності серця. В плані розглядання шансів виникнення порушень ритму аналіз показав, що жоден коморбідний стан не має достовірно більшого впливу на частоту ЕКГ проявів. Це свідчить більше на користь впливу хронічного запального процесу.

Таким чином, діти з хронічною патологією гастродуоденальної зони можуть мати відхилення на ХМ ЕКГ, які більшою мірою відносилися до особливостей підліткового періоду. В той же час, звертають на себе увагу діти із скаргами кардіального характеру в т.ч. на стомлюваність, задишку, серцебиття і синкопальні стани в анамнезі і виявленими нами несприятливими електрофізіологічними змінами і феноменами, які мають бути дообстежені і складають групу ризику в плані подальшого залучення серцево-судинної системи при прогресуванні запального

Окрім того, у підлітків з хронічною запальною патологією ШКТ спостерігається дисфункція вегетативної регуляції серцевого ритму за даними вегетативних проб та ВСР, що проявляється патологічними реакціями гемодинаміки та змінами показників ВСР. Однак аналіз ряду публікацій вказує на суперечливі результати щодо автономної дисрегуляції серцевого ритму при захворюваннях травної системи. Дослідження відрізнялися різними методиками оцінки вегетативного статусу пацієнтів, віковими обмеженнями, розмірами вибірки та тривалістю моніторингування.

Так наукові праці, що базувалися на вегетативних тестах (опитувальник Вейна, розрахунок індексу Кердо, оцінка реакції на КОП тощо), повідомляли у дітей із ГЕРХ про переважання як симпатичної ланки ВНС, так і парасимпатичної ланки приблизно в рівних долях, однак ендоскопічно позитивний ГЕРХ та

підвищення кислотності шлункового вмісту характеризувалися переважанням впливу СНС (М. І. Дац-Опока зі спів., 2017 р.). За даними опитувальника Вейна у 80% дітей з ХГД була діагностована вегетативна дисфункція (Т. М. Міхєєва зі спів., 2018 р.), та також переважання симпатичного тону ВНС за результатами індексу Кердо.

Наші дані за оцінкою за Вейном узгоджуються з вищезазначеними публікаціями, ми також виявили вегетативні скарги у 69,35 % хворих хлопців, та у 90,48 % дівчат, при цьому встановили, що дівчата частіше відчували різноманітні симптоми вегетативної дисфункції, що пояснюється їх психологічними особливостями. Оцінка індексу Кердо також підтвердила переважання симпатикотонічного варіанту у 50 % хворих з гастродуоденальною патологією. Окрім того, звертала увагу вихідна симпатикотонія переважно у пацієнтів з тривалістю захворювання більше трьох років та деструктивними змінами слизової оболонки ШКТ. Вегетативне забезпечення за даними КОП характеризувалося переважанням патологічних варіантів гемодинамічної реакції, які частіше реєструвалися серед хворих хлопців. Подібна перевага симпатичної регуляції над парасимпатичною та аномальні реакції на стресове навантаження підтверджує підвищене адаптаційне напруження в умовах хронічної патології.

Деякі автори виявили, що модуляція серцевого ритму за результатами аналізу ВСР здійснюється за рахунок вагальної ланки у 43,5% підлітків із ГЕРХ. У дівчат з даною патологією та у дітей саме із кислими та змішаними ГЕР спотерігалось переважання симпатичної активності протягом доби (Л. М. Боярська та співавт., 2014 р.) [238]. За даними інших авторів мав місце зсув вегетативного гомеостазу у бік симпатичної регуляції у підлітків з патологією верхніх відділів ШКТ при наявності аритмії та без порушень ритму у порівнянні з контрольною групою [239, 240]. Посилення ваготонічної ланки у вихідному тонусі було відмічено у хворих на ХГД та ВХШ, симпатичної – у пацієнтів з рефлюксом [240].

Однак результати ВСР у дорослих пацієнтів виявив превалювання парасимпатичної дисфункції в групі пацієнтів з ГЕРХ [20]. Дослідження серед пацієнтів віком від 35 до 45 років з рефлюкс-езофагітом також продемонструвало зниження симпатичної активності, що пов'язували зі збільшенням кількості та тривалості епізодів розслаблення нижнього стравохідного сфінктера [21].

Наше дослідження стану автономної нервової системи за результатами ВСР також вказувало на переважання активності вагальної ланки регуляції серцевого ритму, але саме у хлопців із патологією верхніх відділів ШКТ, незалежно від наявності аритмії. Ми дослідили вперше показники АС та DC у цієї категорії хворих, які підтвердили домінування вагального компонента в модуляції серцевого ритму у пацієнтів чоловічої статі. Однак така закономірність була статистично вагомою тільки в порівнянні з дівчатами групи контролю, тому скоріше може бути пояснена гендерновіковою особливістю, пов'язаною із посиленням парасимпатичних впливів на серцевий ритм, особливо у осіб чоловічої статі, яке відомо з інших джерел [241].

Частотний аналіз виявив збільшену загальну потужність спектру (TotP) та компонентів ULF і VLF, що вказувало на більш високий рівень активності гуморально-метаболических механізмів регуляції серцевого ритму саме серед хворих підлітків чоловічої статі та супроводжувалося зміщенням балансу регуляції у сторону центральних механізмів, що свідчило про напруження функціонування автономної системи регуляції та мобілізацію енергетичних та метаболических резервів організму. При проведенні активної ортостатичної проби з одного боку виявлено надмірне зниження TotP у більшості пацієнтів (58,65 %), з іншого – інверсія ортостатичних реакцій (38,46 %), що свідчило про неадекватну реакцію симпатoadреналової системи.

Дані ортостатичних реакцій узгоджуються з результатами інших досліджень, які вказують на порушення активації симпато-адреналової системи при зміні положення тіла у підлітків із хронічними захворюваннями ШКТ.

Особливо пацієнти з ГЕРХ демонстрували неадекватність вегетативної реактивності [240] .

За нашими даними більшість підлітків (53,85 %) із хронічною запальною патологією ШКТ мали стан вираженого напруження регуляторних систем або перенапруження. Літературні дані також свідчать про стан напруження адаптаційно-приспосувальних механізмів, який було виявлено у 76.3% пацієнтів з патологією ШКТ, серед яких 14% мали знижений рівень регуляції [240].

Відомі наукові джерела стверджують, що довготривале перенапруження систем регуляції призводить до виснаження симпато-адреналової системи, що формує дезадаптивний варіант серцево-судинної регуляції [242]. Отже перенапруження регуляторних систем, порушення вегетативного контролю може впливати на загальний стан серцево-судинної системи та адаптивні можливості організму.

Результати дослідження представлені у наступних працях [255, 262, 264, 266].

РОЗДІЛ 5

ПОКАЗНИКИ ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ФІБРОЗООУТВОРЕННЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

5.1 Вміст гіпоксією індукованого фактора (HIF-2 α) та С-реактивного протеїну у підлітків з хронічними запальними захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Нещодавні наукові дослідження патофізіологічних процесів, що лежать в основі прогресування запалення у ШКТ, виявили вплив такого фактора, як гіпоксією індукованого фактора HIF-2. При патологічних процесах, в умовах хронічного запалення, шляхи активації фактора транскрипції HIF-2 пов'язані не тільки з концентрацією кисню в тканинах, але і з підвищенням активних форм кисню (АФК) і активацією цитокінів з розвитком потужної запальної реакції [77, 243, 244]. Між запальними і гіпоксичними сигнальними шляхами спостерігається тісна взаємодія, що має важливе значення при розвитку різних варіантів запального процесу в тканинах.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення рівня фактора HIF-2 α у дітей з гастродуоденальними захворюваннями.

Дослідження плазмових концентрації HIF-2 α виявило достовірне їх підвищення у пацієнтів основної групи, у яких було діагностовано хронічну запальну патологію ШКТ (медіана 0,110 ng/mL [діапазон 0,019-0,760 ng/mL]) в порівнянні з групою контролю (медіана 0,044 ng/mL [діапазон 0,001-0,206 ng/mL]; $p=0,001$) (рис. 5.1).

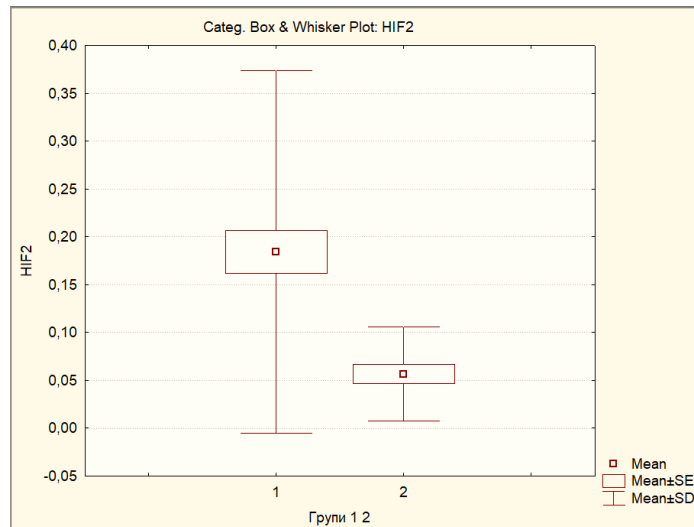


Рис. 5.1 Плазмові концентрації HIF-2α (дані представлені у вигляді порівняння mean HIF-2α рівня основної групи – 1 з групою контролю – 2).

При цьому у хворих хлопців рівень HIF-2α в крові був достовірно вищим, ніж у дівчат однолітків основної групи та у підлітків групи контролю ($p = 0,001$). Дані закономірності в контрольній групі не відзначалися ($p = 0,695$) (табл.5.1).

Таблиця 5.1

Плазмові концентрації HIF-2α у пацієнтів з урахуванням статі

Показник	Плазма рівень HIF-2α (ng/ml) (медіана, діапазон)
Основна група (n=70)	
Дівчата (n = 28)	0,083 [0,033 - 0,369]
Хлопці (n = 42)	0,110 ¹ [0,019 - 0,760]
Група контролю (n=25)	
Дівчата (n = 14)	0,044 [0,020 - 0,134]
Хлопці (n = 11)	0,061 [0,001 - 0,206]

Примітка: ¹ $p=0,030$ - відмінності між показниками у хлопців та дівчат основної групи

Взаємозв'язку між віком пацієнтів¹, ІМТ² та рівнем HIF-2 α виявлено не було ($r^1 = +0,16$; $r^2 = -0,003$; $p > 0,05$). Також концентрації фактора HIF-2 α у пацієнтів з обтяженим анамнезом щодо спадковості захворювань ШКТ та не обтяженим достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

В залежності від виду патологічного процесу органів травлення достовірно вищими рівні HIF-2 α в крові виявилися у пацієнтів з ГЕРХ та хронічним гастродуоденітом в порівнянні з контрольною групою (табл. 5.2). Разом з тим, концентрації HIF-2 α у пацієнтів з виразковою хворобою шлунку не відрізнялися від групи контролю ($p > 0,05$).

Таблиця 5.2

Плазмові концентрації HIF-2 α з урахуванням варіанту захворювання

Клінічний варіант	Рівень HIF-2 α (pg/ml) в плазмі (медіана, діапазон)
Хронічний гастродуоденіт, n=56	0,106 ¹ [0,019 - 0,720]
ГЕРХ, n=11	0,117 ² [0,053 - 0,760]
ВХШ /ВХДПК, n=3	0,101 [0,08 0- 0,112]
Група контролю, n=25	0,044 [0,001 - 0,206]

Примітка: значення представлені: абс.(%)

¹p = 0,002 – відмінності між показниками у пацієнтів з ХГД та групою контролю

²p = 0,019 – відмінності між показниками у пацієнтів з ГЕРХ та групою контролю

З урахуванням ендоскопічної картини ураження верхніх відділів ШКТ встановлено, що у пацієнтів, як з деструктивними змінами¹ ШКТ, так і з еритематозними змінами², рівні HIF-2 α були вищі у порівнянні з контрольною групою ($p^1 = 0,027$; $p^2 = 0,009$). Разом з тим достовірної різниці між двома підгрупами пацієнтів виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Плазмові концентрації HIF-2 α з урахуванням результатів ендоскопічного дослідження

Показник	Кількість випадків	Плазма рівень HIF-2 α (ng/ml) (медіана, діапазон)
Розподіл пацієнтів за типом ураження слизової ШКТ		
1 підгрупа (ерозивно-виразкові зміни)	28 (40,00)	0,092 ^{1,2} [0,033 - 0,760]
2 підгрупа (еритематозні зміни)	42 (60,00)	0,125 ³ [0,019 - 0,720]
Розподіл пацієнтів за локалізацією ерозивних та виразкових змін		
Ерозивна дуоденопатія, або виразка ДПК	16 (64,00)	0,092 [0,033 - 0,452]
Ерозивний езофагіт	5 (20,00)	0,110 ⁴ [0,059 - 0,760]
Ерозивна гастропатія, або виразка шлунку	4 (16,00)	0,061 [0,040 - 0,101]

Примітки: Значення представлені: абс.(%).

¹p>0,05 - відмінності між показниками 1 та 2 підгрупи пацієнтів

²p = 0,027 – відмінності між показниками підгрупи-1 пацієнтів та групи контролю

³p = 0,001 – відмінності між показниками підгрупи-2 пацієнтів та групи контролю

⁴p = 0,048 – відмінності між показниками у пацієнтів з ерозивним езофагітом та ерозивною гастропатією

В залежності від локалізації ерозивно-виразкових змін було виявлено достовірне зростання вмісту HIF-2 α в групі пацієнтів з ерозивним езофагітом на відміну від пацієнтів, що мали подібні ураження слизової оболонки інших локалізацій ($p < 0,05$) (рис. 5.2). Пацієнти з такими порушеннями моторно-евакуаторної функції шлунка, як ДГР, мали достовірно нижчі концентрації HIF-2 α у плазмі (медіана 0,083 ng/mL [діапазон 0,023-0,452]), на відміну пацієнтів, у яких не було виявлено ДГР (медіана 0,129 ng/mL [діапазон 0,019-0,760]; $p = 0,009$). Пояснення отриманих відмінностей між групами потребує додаткових наукових досліджень в майбутньому.

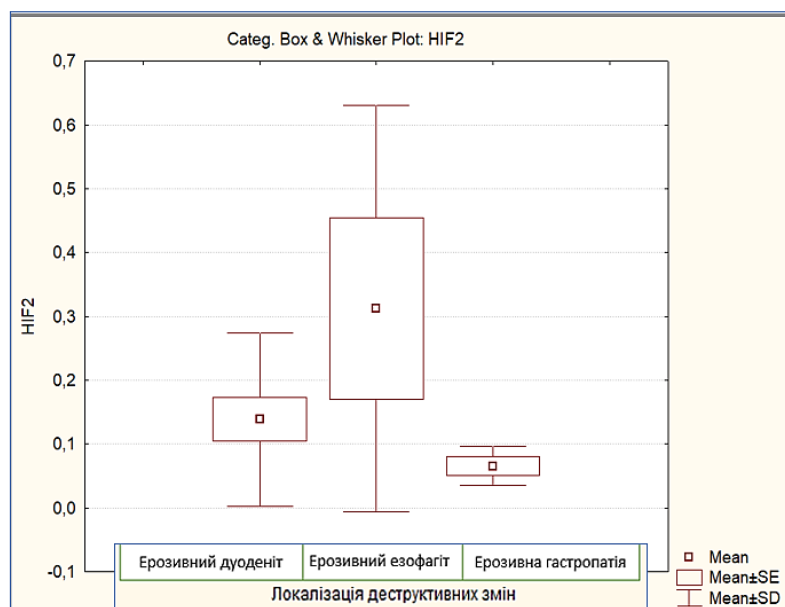


Рис.5.2 Плазмові концентрації HIF-2 α в залежності від локалізації ерозивних та виразкових змін

Аналіз рівня HIF-2 α у пацієнтів з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунку достовірно не відрізнявся від підлітків основної групи з нормальним типом секреції ($p = 0,984$). Також не було виявлено значимої різниці вмісту транскрипційного фактора між хворими, у яких діагностовано НР-асоційована патологія та хворих з негативними НР-тестами ($p = 0,255$).

Аналіз кореляційних зв'язків рівня HIF-2 α з урахуванням даних Ехо-КГ у пацієнтів з деструктивними ураженнями слизової верхніх відділів ШКТ виявив позитивний зв'язок концентрації HIF-2 α з товщиною міокарду ЛШ ($r = +0,91$; $p = 0,0017$), МШП ($r = +0,83$; $p = 0,010$) та розміром ЛШ ($r = +0,73$; $p = 0,06$).

Таким чином, вміст індукованого гіпоксією фактора HIF-2 α вище у пацієнтів із хронічною запальною патологією верхніх відділів ШКТ в порівнянні з групою контролю. У хлопців з хронічним процесом гастродуоденальної зони рівень транскрипційного фактора HIF-2 α вищий, ніж у дівчат основної групи та підлітків групи контролю. Не було виявлено кореляції між рівнем HIF-2 α та віком, ІМТ

пацієнтів. Концентрація HIF-2 α не залежала від наявності обтяженої спадковості щодо захворювань ШКТ.

Хронічний гастродуоденіт та ГЕРХ характеризувалися більш високими рівнями концентрації HIF-2 α в плазмі, ніж виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки. Вміст HIF-2 α достовірно не відрізнявся у хворих в залежності від типу секреторної функції шлунку та наявності хелікобактерної інфекції. У пацієнтів з наявним дуодено-гастральним рефлюксом рівень HIF-2 α у плазмі був достовірно нижчим. Вміст HIF-2 α в плазмі достовірно відрізнявся у пацієнтів в залежності від локалізації деструктивного процесу, та виявився вищим у підлітків з ерозивним езофагітом.

Важливо зазначити, що сучасні дослідження надають також докази щодо потенційної ролі у запаленні С-реактивного протеїну як неспецифічного біомаркера різних захворювань, в тому числі серцево-судинних та шлунково-кишкових. Повіdomляють про приблизно 90 тканин, які здатні виробляти СРП, який переважно синтезується в правій частці печінки у відповідь на експресію ІЛ-6 і, меншою мірою, на ІЛ-1 β , ІЛ-17 і ФНП- α , а також на стресові сигнали, пов'язані з пошкодженням тканин [244]. Підвищені титри СРП у сироватці крові переважно були описані при гострій гастроінтестинальній патології, апендициті, перфорації та запальних захворюваннях кишківника, чого не спостерігалось у наших пацієнтів.

Для оцінки вираженості хронічного запалення шлунково-кишкового тракту було проаналізовано рівні СРП з урахуванням клінічних даних хворих (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Плазмовий рівень СРП у підлітків із захворюваннями ШКТ

Показник	СРП, мг/л (median: Q25 – Q75)
Основна група	0,292 [0,105 – 0,764]
Хлопчики	0,261 [0,102 – 0,612]
Дівчата	0,369 [0,125 – 1,668]
Підлітковий період	
Ранній підлітковий період	0,835 [0,135 – 1,746]
Середній підлітковий період	0,372 [0,145 – 0,934]
Пізній підлітковий	0,243 [0,097 – 0,444]
Тривалість захворювання	
1 група	0,292 [0,135 – 0,553]
2 група	0,317 [0,107 – 1,606]
3 група	0,374 [0,092 – 1,668]
Ендоскопічний варіант	
Ерозивно-виразкові зміни СО	0,260 [0,125 – 0,653]
Недеструктивні зміни СО	0,308 [0,104 – 1,025]
Клінічний варіант	
ХГД	0,262 [0,106 – 1,215]
ГЕРХ	0,369 [0,107 – 0,467]
ВХШ	0,612 [0,310 – 0,764]
Контрольна група	0,448 [0,175 – 1,338]

Результати дослідження рівня СРП в крові пацієнтів з хронічною запальною патологією ШКТ не виявили певних статистично значущих відмінностей, як в

порівнянні з групою контролю, так і у підгрупах пацієнтів за віком та клінічними параметрами ($p > 0,05$).

5.2 Розрахункові індекси фіброзоутворення та вміст фактору росту сполучної тканини у досліджуваних.

Аналіз скринингових тестів фіброзоутворення показав, що їх середні показники не виходили за межі порогових значень. Разом з цим, величина індексу FIB-4 з урахуванням гендерних та клінічних особливостей була достовірно більшою у підлітків основної групи в порівнянні з контрольною групою, у хворих чоловічої статі, віком від 15 років і старше, з тривалістю захворювання до одного року ($p < 0,05$), у пацієнтів з ерозивно-виразковими ураженнями ($p < 0,01$) (табл. 5.5–5.6). Значення індексу AAR виявилися вищими у хворих з нетривалим перебігом захворювання ($p < 0,01$).

Таблиця 5.5

Величини індексів AAR, FIB-4 та вміст CTGF у підлітків основної та контрольної групи

Показник	AAR, од. (median: diapason)	FIB-4, од. (median: diapason)	CTGF, pg/ml (median: diapason)
Основна група, n = 104	1,21 [0,93 – 1,56]	0,36 ¹ [0,28 – 0,46]	588,63 [510,65 – 714,54]
Контрольна група, n = 58	1,18 [1,08 – 1,77]	0,30 [0,25 – 0,36]	584,23 [548,91 – 620,79]

Примітки: ¹ $p=0,045$ – відмінності між показником у хворих з відповідним показником контрольної групи.

Таблиця 5.6

Величини індексів AAR, FIB-4 та вміст CTGF у підлітків з патологією верхніх відділів ШКТ

Показник	AAR, од. (median: diapason)	FIB-4, од. (median: diapason)	CTGF, pg/ml (median: diapason)
Основна група, n = 104			
Хлопчики	1,19 [0,68 – 3,36]	0,37 ³ [0,18 – 1,29]	600,69 [315,61 – 1096,11]
Дівчата	1,24 [0,47 – 2,33]	0,34 ³ [0,16 – 0,80]	576,140 [306,9 – 1650,0]
Підлітковий період			
Ранній підлітковий період	1,11 [0,68 – 3,36]	0,22 ⁴ [0,16 – 0,49]	595,410 [308,44 – 1586,96]
Середній підлітковий період	1,24 [0,47 – 3,10]	0,33 ⁴ [0,18 – 0,71]	567,035 [306,90 – 1096,11]
Пізній підлітковий	1,24 [0,68 – 2,44]	0,39 ⁴ [0,18 – 1,29]	602,00 [342,04 – 1650,00]
Тривалість захворювання			
1 група	1,34 ¹ [0,47 – 3,36]	0,42 ¹ [0,24 – 1,29]	579,195 [307,99 – 828,19]
2 група	1,31 ¹ [0,72 – 2,43]	0,37 [0,16 – 0,70]	565,540 [306,90 – 1650,00]
3 група	1,27 ¹ [0,68 – 2,33]	0,31 ¹ [0,16 – 0,49]	614,41 [356,21 – 1096,11]
Ендоскопічний варіант			
Ерозивно-виразкові зміни	1,34 ² [0,72 – 3,17]	0,43 ² [0,21 – 1,29]	552,38 [306,90 – 1650,00]
Недеструктивні зміни	1,18 ² [0,47 – 3,36]	0,33 ² [0,17 – 0,63]	597,69 [307,99 – 1586,96]

Таблиця 5.6 (продовження)

Показник	AAR, од. (median: diapason)	FIB-4, од. (median: diapason)	CTGF, pg/ml (median: diapason)
Клінічний варіант			
ХГД	1,24 [0,466 – 3,363]	0,36 ³ [0,158 – 0,804]	585,920 [306,90 – 1586,96]
ГЕРХ	1,20 [0,719 – 3,100]	0,37 [0,164 – 1,293]	576,140 [315,61 – 1650,00]
ВХШ	1,20 [0,825 – 1,794]	0,64 ³ [0,278 – 0,645]	637,230 [598,85 – 760,64]

Примітки: ¹p<0,01 – відмінності між показниками в залежності від тривалості захворювання; ²p<0,05 – відмінності між показниками у пацієнтів з деструктивними та недеструктивними ураженнями; ³p<0,05 – відмінності між показниками FIB-4 хворих хлопчиків та дівчат; ⁴p<0,01 – відмінності між показниками FIB-4 в залежності від підліткового періоду;

⁵p<0,05 – відмінності між показниками FIB-4 у пацієнтів з ВХШ/ВХДПК та ХГД

Крім відомих неінвазивних індексів AAR, FIB-4, багатьма дослідниками вивчається роль CTGF (Connective tissue growth factor), який є центральним медіатором ремоделювання тканин та фіброзоутворення. Відомо, що біологічна функція CTGF полягає в опосередкування як фізіологічної регенерації тканин, так і патологічного фіброзу за допомогою проліферації фібробластів, активації ангиогенезу та утворення грануляційної тканини, зокрема модулювання розвитку фіброзу у серці [245-247].

Рівень CTGF за результатами наших досліджень не відрізнявся в підгрупах досліджуваних, однак мав тенденцію до вищих показників у пізньому підлітковому періоді переважно серед дівчат (p = 0,094) (табл. 5.6).

Резюме до розділу 5.

Наше дослідження показало, що рівні HIF-2 α у плазмі крові підлітків з хронічними запальними захворюваннями ШКТ перевищували рівні контрольної групи, що відображає активацію гіпоксією індукованих і запальних сигналів. Значно вищі рівні HIF-2 α у хлопців свідчать про гендерні особливості патогенезу,

і вони можуть утворювати групу ризику щодо розвитку несприятливих варіантів перебігу захворювання та ускладнень. Результати узгоджуються з епідеміологічними даними систематичного огляду з 2014 по 2023 рік у США, які показали дещо вищу поширеність ГЕРХ серед чоловіків, одночасно, жінки із симптомами ГЕРХ частіше страждають на неерозивні форми, а чоловіки із тривалими симптомами ГЕРХ частіше розвивають стравохід Барретта [31]. Чоловіки також частіше страждають на виразку дванадцятипалої кишки [32].

Фактори ризику розвитку патології шлунково-кишкового тракту, такі як обтяжена спадковість, вік, ожиріння або надмірна вага, не впливали на рівень HIF-2 α у плазмі крові.

Дослідженням встановлено, що серед захворювань, пов'язаних з активацією HIF-2 α , є не тільки ГЕРХ, що відповідає даним Rhonda F. Souza і колег, а також ХГД. Концентрація HIF-2 α була найвищою у пацієнтів з ГЕРХ. Слід зазначити, що не було виявлено достовірних відмінностей у рівнях HIF-2 α між пацієнтами з виразковою хворобою та контрольною групою. Подібні результати отримано рядом дослідників. Так, Hiroshi Hashimoto і колеги виявили, що саме рівень субодиниці HIF-1 α , а не HIF-2 α , має тенденцію до підвищення під час активної стадії виразки [103]. Kayla J. Steinberger та ін. в недавньому дослідженні зробили наступні висновки: HIF-1 α деградує швидше, ніж HIF-2 α , а під час хронічних епізодів гіпоксії відбувається перехід від HIF-1 α до HIF-2 α . Експресія HIF-1 α швидко погіршується при реоксигенації тканин, тоді як HIF-2 α залишається підвищеною під час реоксигенації [12]. Ці особливості HIF-2 α можуть пояснити його підвищення при рецидивуючому хронічному запаленні шлунково-кишкового тракту.

Ендоскопічна картина ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту у підлітків не завжди корелювала з суб'єктивною клінічною картиною. Особливістю результатів вмісту HIF-2 α у плазмі крові у підлітків було те, що найвищі рівні реєструвалися при ерозивних ураженнях стінки стравоходу, що

може вказувати на локалізовану підвищену активацію запальних процесів у стравоході.

Рівень HIF-2 α не залежав від кислотної секреції чи *Helicobacter pylori*-інфікованості. Хоча ряд досліджень продемонстрував роль інфекції *Helicobacter* та факторів її вірулентності у розвитку патології шлунково-кишкового тракту та канцерогенезу [65, 249], результати нашого дослідження не виявили відмінностей у концентрації HIF-2 α у пацієнтів з НР-асоційованим та НР-негативним захворюванням. Ці результати узгоджуються з висновками Pavle Matak et al., які вивчали рівні HIF-1 і HIF-2 в зразках біопсії пацієнтів з гастритом з інфекцією *H. pylori* і виявили, що епітеліальна експресія HIF-2 навіть поступово знижувалася з тяжкістю гастриту, пов'язаного з *H. pylori*, і тому навряд чи буде залежати від HIF-2 [102].

Аналіз рівня С-реактивного білка не показав статистично значущих відмінностей між хворими та контрольною групою, а також між підгрупами пацієнтів за віком та клінічними показниками ($p > 0,05$). Відомо, що СРП є неспецифічним біомаркером, тоді як HIF-2 α може відображати більш специфічні патофізіологічні механізми запалення ШКТ.

Розрахункові індекси AAR, FIB-4 хоча знаходилися в межах порогових значень, виявилися вище у хворих на патологію верхніх відділів ШКТ, у осіб чоловічої статі та при ерозивно-виразкових ураженнях. Рівень CTGF не демонстрував достовірних відмінностей між підгрупами, але мав тенденцію до підвищення у пізньому підлітковому періоді, особливо серед дівчат.

Загалом, результати дослідження свідчать про комплексну взаємодію запальних та гіпоксичних процесів, що мають важливе значення для формування коморбідних станів.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [256, 257, 259].

РОЗДІЛ 6

КАРДІОСПЕЦИФІЧНІ МАРКЕРИ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО- КИШКОВОГО ТРАКТУ

Для оцінки можливого ризику залучення в патологічний процес міокарда при запальних процесах верхніх відділів ШКТ за умов відсутності клінічних і інструментальних ознак ураження серця використовували дослідження плазмових концентрацій HS-cTnI та NT-proBNP.

Рівні HS-cTnI виявилися в межах відомих референтних значень, але показники у хворих підлітків були достовірно вищими у порівнянні з групою контролю (відповідно 217,65 [165,90 – 313,70] ng/L; 167,10 [133,40 – 198,40] ng/L, $p < 0,01$). Середні концентрації NT-proBNP у плазмі хворих були співставлені з групою контролю (Табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Плазмові концентрації HS-cTnI та NT-proBNP у підлітків з запальними захворюваннями верхніх відділів ШКТ

Показник	Основна група, n = 60	Контрольна група, n = 28
HS-cTnI (ng/L) median [Q25 – Q75]	217,65 ¹ [165,90 – 313,70]	167,10 [133,40 – 198,40]
NT-proBNP (pg/ml) median [Q25 – Q75]	33,30 [16,15 – 54,75]	27,10 [12,70 – 45,00]

Примітка: ¹ $p < 0,01$ - відмінності між показниками хворих та групи контролю

Рівень HS-cTnI не залежав від віку ($r = -0,09$; $p > 0,05$), статі підлітків ($p > 0,05$) та тривалості захворювання ($r = -0,19$; $p > 0,05$) (табл. 6.2).

Таблиця 6.2

Плазмові концентрації HS-cTnI та NT-proBNP у хворих з запальними захворюваннями ШКТ з урахуванням статі, віку, тривалості захворювання

Показник	HS-cTnI (ng/L) median, Q25 – Q75	NT-proBNP (pg/ml) median, Q25 – Q75
Стать		
Хлопчики	216,65 [165,85 – 317,45]	35,05 [16,80 – 54,75]
Дівчата	218,50 [185,85 – 284,10]	41,30 [23,30 – 62,00]
Підлітковий період		
Ранній підлітковий період	203,10 [159,20 – 296,70]	59,70 [24,45 – 242,90]
Середній підлітковий період	226,70 [179,50 – 321,10]	40,30 [18,40 – 53,00]
Пізній підлітковий	211,70 [165,90 – 313,60]	29,75 [15,80 – 53,80]
Тривалість захворювання		
1 група	217,65 [188,30 - 302,00]	40,30 [14,50 – 53,80]
2 група	217,65 [161,50 – 275,60]	41,30 [15,80 – 75,30]
3 група	217,65 [177,40 - 290,60]	26,30 [18,40 – 43,60]

Найбільш високі концентрації HS-cTnI визначалися при ХГД та ГЕРХ (210,70 [165,90 – 299,35] ng/L; 290,60 [161,20 – 389,30] ng/L, відповідно) у порівнянні з групою контролю (167,10 [133,40 – 198,40] ng/L, $p < 0,05$) (табл.5.3). При ВХШ/ДПК достовірної різниці вмісту високочутливого тропоніну не знайдено (225,30 [171,70 – 235,30] ng/L, $p > 0,05$) (рис. 6.3).

Таблиця 6.3

Плазмові концентрації HS-cTnI та NT-proBNP з урахуванням варіанту захворювання ШКТ

Показник	HS-cTnI (ng/L) median, Q25 – Q75	NT-proBNP (pg/ml) median, Q25 – Q75
Ендоскопічний варіант		
Ерозивно-виразкові зміни	230,15 [179,50 – 313,80]	44,65 [12,85 – 78,50]
Недеструктивні зміни	214,20 [165,00 – 313,60]	32,20 [18,85 – 53,00]
Клінічний варіант		
ХГД	210,70 [165,90 – 299,35]	27,80 [16,50 – 62,00]
ГЕРХ	290,60 [161,20 – 389,30]	41,90 [18,45 – 51,15]
ВХШ	225,00 [171,70 – 235,30]	32,90 [15,80 – 50,00]

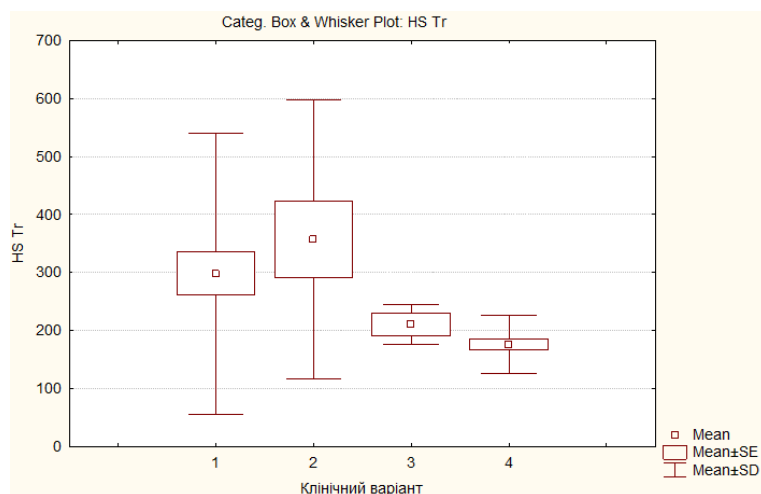


Рис. 6.1 Плазмові концентрації HS-cTnI у пацієнтів 1- ХГД, 2 – ГЕРХ, 3 – ВХШ/ВХДПК, 4 – група контролю

Незалежно від ендоскопічної картини ураження, концентрація HS-cTnI виявилася достовірно вищою, ніж в контрольній групі ($p < 0,01$) (рис. 6.2). При наявності деструктивних змін рівень HS-cTnI склав 230,15 [179,50 – 313,80] ng/L,

при катаральних формах – 214,20 [165,00 – 313,60] ng/L. Це свідчить про підвищення ризику залучення кардіоміоцитів в патологічний процес на тлі хронічного запалення верхніх відділів ШКТ, можливо за рахунок субклінічного запалення та апоптотичних процесів, обумовлених активацією фактора HIF-2 α .

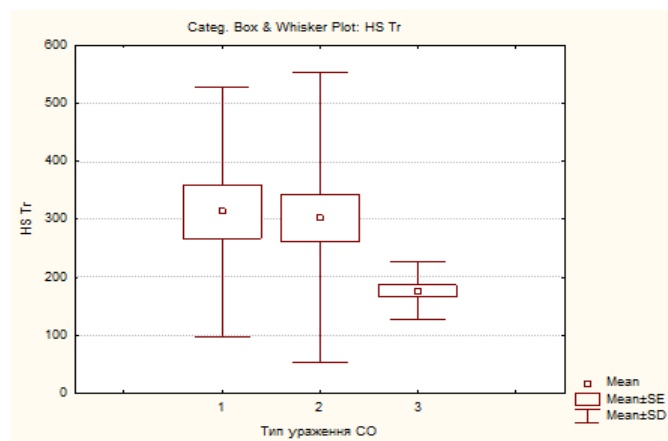


Рис. 6.2 Плазмові концентрації HS-cTnI у пацієнтів з деструктивними ураженнями (1), недеструктивними ураженнями (2), група контролю (3)

Ми не виявили відмінностей щодо рівней NT-proBNP у пацієнтів в залежності від статі, а також від віку та тривалості захворювання ($p > 0,05$) (табл. 6.2). Однак рівень NT-proBNP був достовірно вищим у пацієнтів із деструктивними ураженнями ШКТ у порівнянні з контрольною групою (44,65 [12,85 – 78,50] pg/ml vs. 27,10 [12,70 – 45,00] pg/ml, $p < 0,05$), та мав тенденцію до більш високих значень у пацієнтів з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунку (41,95 [17,10 – 75,30] pg/ml, $p = 0,05$). (Табл. 6.3). Також рівень NT-proBNP мав тенденцію до підвищення при збільшенні розмірів ЛП ($r = +0,99$; $p = 0,059$) у пацієнтів з деструктивними ураженнями слизової ШКТ. У осіб з катаральними змінами слизової верхніх відділів ШКТ був виявлений позитивний зв'язок NT-proBNP зі збільшенням фракції викиду ЛШ ($r = +0,44$; $p = 0,05$).

Також нами було проаналізовані та порівняні концентрації кардіальних маркерів серед пацієнтів, у яких були виявлені скарги з боку серця та зміни при проведенні ХМ ЕКГ, із тими пацієнтами, у яких тест ХМ ЕКГ виявився в межах фізіологічної норми (табл. 6.4).

Плазмові концентрації HS-cTnI та NT-proBNP у хворих з урахуванням скарг та результатів ХМ ЕКГ

Таблиця 6.4

Ознака	HS-cTnI (ng/L) median, Q25 – Q75	NT-proBNP (pg/ml) median, Q25 – Q75
Скарг з боку CCC немає	220,10 [179,50 - 296,70]	22,60 [12,40 – 41,40]
Скарги з боку CCC	208,20 [157,10 - 277,60]	53,00 ¹ [42,50 – 85,00]
ХМ ЕКГ з порушеннями ритму	159,20 [197,00 - 277,60]	50,00 ¹ [32,20 – 70,50]
ХМ ЕКГ – без порушень	161,20 [213,20 - 275,60]	27,80 [10,70 – 41,40]

Примітка: ¹p < 0,01 - відмінності між показниками хворих

Незважаючи на те, що у пацієнтів рівень NT-proBNP залишався в межах референтних значень, при наявності змін ХМ ЕКГ маркер був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з нормальним результатом ХМ ЕКГ (50,00 [32,20 – 70,50] pg/ml проти 27,80 [10,00 – 41,40] pg/ml; p < 0,05) (рис. 6.3), що співпадає з результатами інших дослідників, які показали зв'язок підвищеного рівня NT-proBNP з надшлуночковими та шлуночковими аритміями [250-253]. При цьому вагомої статистичної різниці у концентраціях HS-cTnI в даних групах виявлено не було (p > 0,05).

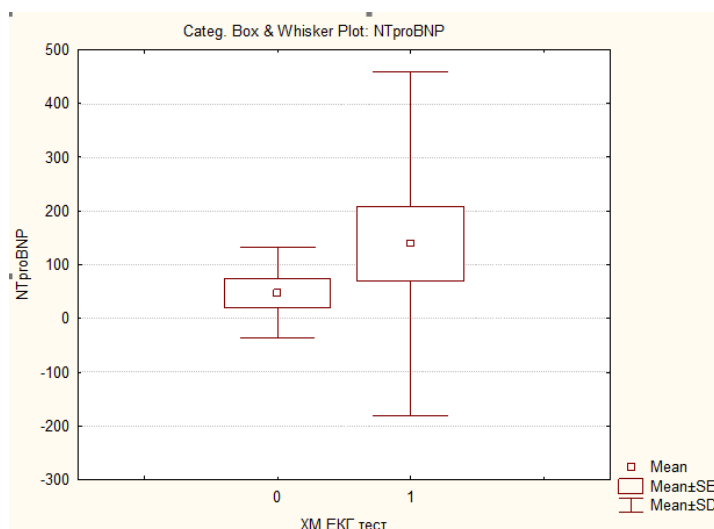


Рис. 6.3 Плазмові концентрації NT-proBNP у пацієнтів зі змінами ХМ ЕКГ (1), без змін ХМ ЕКГ (0).

Резюме до розділу 6.

Підвищені концентрації HS-cTnI є значущими для діагностики важких кардіальних станів (коронарні синдроми, кардіогенний шок, серцеву недостатність, міокардити, шлуночкові та суправентрикулярні тахіаритмії, інфільтративні захворювання, стресова кардіоміопатія тощо) [190, 192]. В той же час кількісна оцінка HS-cTnI у діапазоні низьких концентрацій у загальній популяції вважається незалежним предиктором для прогнозування залучення кардіоміоцитів в патологічний процес. Встановлено, що вищі його значення в межах умовної норми, тобто між нижньою межею виявлення та 99-м перцентилем, допомагають прогнозувати ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій у майбутньому навіть за відсутності кардіальної симптоматики.[191].

NT-proBNP є загально прийнятим маркером серцевої недостатності, але сучасні дослідження доводять діагностичну та прогностичну значущість визначення рівнів NT-proBNP для доклінічної ідентифікації ураження міокарду. [197-200, 205, 206, 250-253].

Тому, результати дослідження, які виявили достовірні відхилення вмісту кардіоспецифічних маркерів, переважно HS-cTnT, у хворих з гастродуоденальною патологією верхніх відділів ШКТ, можуть свідчити про можливий ризик залучення міокарда та формування гастро-кардіального синдрому.

Звертає на себе увагу тенденція до зростання рівнів NT-proBNP в окремих групах підлітків із запальними захворюваннями ШКТ, а саме при ерозивних ураженнях гастродуоденальної зони, ГЕРХ, наявності кардіальних скарг та порушень ритму за даними ХМ ЕКГ, що може свідчити про ризик формування коморбідності з боку серця вже в підлітковому віці.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [265, 267]

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ВЕРХНІХ ВІДДІЛІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Отримані нами дані свідчать про зміни рівня транскрипційного фактора HIF-2 α в крові пацієнтів у хворих на хронічну запальну патологію ШКТ. Відомо, що через активацію HIFs, запускається масивний каскад транскрипції з підвищенням рівня цитокінів. Також сучасними науковими роботами була показана роль прозапальних цитокінів у модуляції серцевих іонних каналів, впливу на процес деполяризації, розвиток запальних каналопатій, що сприяє виникненню порушень ритму та навіть розвитку LQTS [26, 105]. З іншого боку, експресія HIF-2, пов'язана зі впливом на метаболізм серцевого м'язу та спонтанним розвитком кардіоміопатії [106, 108, 254]. Одночасно, активація HIF в серці забезпечує захист від ішемії. Однак, якщо активація HIF тривала, або надмірна за рівнем, то вона може призвести до скорочувальних розладів і кардіоміопатії.

З урахуванням даних щодо рівня кардіоспецифічних біомаркерів HS-cTnI та NT-proBNP, при хронічному процесі гастродуоденальної зони, ми провели аналіз кореляційних взаємозв'язків досліджуваних маркерів в різних підгрупах хворих із урахуванням статі, віку дітей, тривалості захворювання, спадковості, клінічного варіанту та ендоскопічного варіанту, типу секреторної функції та НР-інфікованості, наявності змін на Ехо-КГ та ХМ ЕКГ, особливостей вегетативного забезпечення, ПАРС, та виявили наступні закономірності.

Рівень HIF-2 α мав позитивний кореляційний зв'язок з підвищенням рівня HS-cTnI у підлітків, які мали обтяжений сімейний анамнез щодо захворювань ШКТ ($r = +0,33$; $p = 0,073$), при тривалості захворювання більше 3-х років ($r = +0,59$; $p = 0,044$) у пацієнтів обох статей та незалежно від варіанту ураження,

пацієнтів чоловічої статі з деструктивними змінами слизової оболонки верхніх відділів ШКТ ($r = +0,75$; $p = 0,0306$) та із ГЕРХ ($r = +0,87$; $p = 0,0252$), у хворих на ГЕРХ ($r = +0,66$; $p = 0,05$) переважно у підлітків 12 – 15 років, тільки у хворих на ГЕРХ, що мали зміни на ХМ ЕКГ ($r = +0,98$; $p = 0,0933$) та у пацієнтів зі змінами Ехо-КГ ($r = +0,91$; $p = 0,0038$). Кореляційних взаємозв'язків HIF-2 α з HS-cTnI в залежності від типу секреторної функції, НР-інфікованості та ПАРС виявлено не було (рис. 7.1).

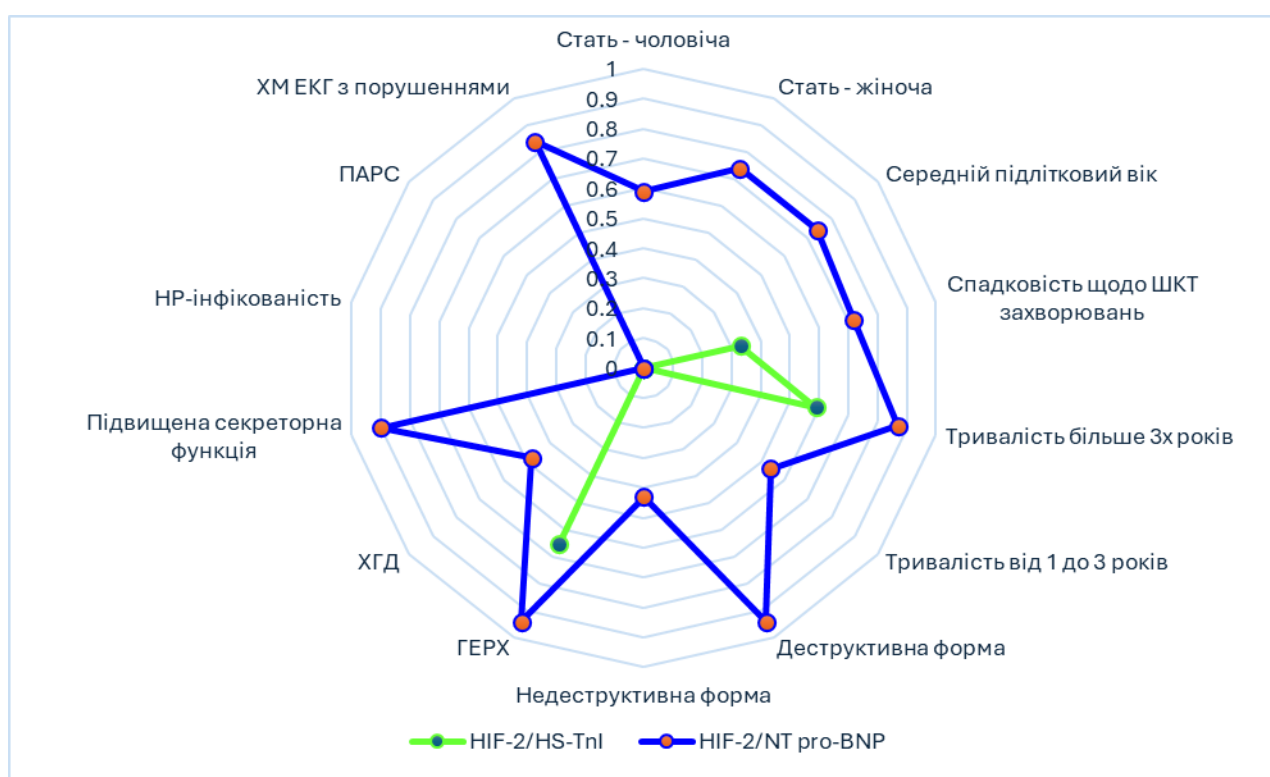


Рис.7.1 Кореляційні взаємозв'язки між HIF-2 α та HS-cTnI, HIF-2 α та NT-proBNP з урахуванням клінічних та демографічних особливостей

Рівень NT-proBNP був позитивно пов'язан з рівнем HIF-2 α та у пацієнтів обох статей (хлопці: $r = +0,58$; $p = 0,0007$, дівчата: $r = +0,74$; $p = 0,0025$), у підлітків, які мали обтяжений сімейний анамнез щодо захворювань ШКТ ($r = +0,72$; $p = 0,00002$), у хворих на ГЕРХ ($r = +0,95$; $p = 0,0009$) та віком старше 12 років ($r = +0,98$; $p = 0,0005$), у хворих на ХГД ($r = +0,48$; $p = 0,0034$) в ранньому

та середньому підлітковому періодах (відповідно $r = +0,93$; $p = 0,0071$) ($r = +0,58$; $p = 0,019$). Маркери були позитивно пов'язані між собою у пацієнтів з деструктивними змінами слизової оболонки ШКТ незалежно від тривалості захворювання та статі ($p = 0,08$). У пацієнтів із катаральними змінами слизової оболонки ШКТ позитивний зв'язок виявився тільки у хлопців ($r = +0,42$; $p = 0,0487$). Також позитивний зв'язок виявлений у пацієнтів з підвищеною кислотоутворюючою функцією шлунку ($r = +0,90$; $p = 0,0003$), незалежно від наявності НР-інфікованості, у хворих, що мали зміни на ХМ ЕКГ ($r = +0,84$; $p = 0,0008$) та не залежили від стану ПАРС (рис. 7.1).

Проведено кореляційний аналіз рівнів HS-cTnI та NT-proBNP в крові хворих підлітків. Виявлено позитивний взаємозв'язок в залежності від тривалості захворювання (тривалість більше 3-х років: $r = +0,64$; $p = 0,013$), клінічного варіанту (ГЕРХ: $r = +0,75$; $p = 0,0032$), типу ураження слизової оболонки (деструктивні зміни: $r = +0,47$; $p = 0,0363$), від спадковості щодо захворювань ШКТ ($r = +0,46$; $p = 0,0058$).

Таким чином, було виділено основні фактори, які пов'язані з рівнями кардіоспецифічних маркерів: чоловіча стать, спадковість щодо ШКТ захворювань, тривалість захворювання більше 3-х років, клінічний діагноз – ГЕРХ, деструктивні ураження слизової оболонки ШКТ, підвищена кислотоутворююча функція шлунку (тільки для NT-proBNP), наявність змін Ехо-КГ та ХМ ЕКГ.

З урахуванням особливостей кореляцій в групах в залежності від статі, особливості клінічних проявів, ураження слизової оболонки, для оцінки всіх змінних та факторів, незалежно пов'язаних з HIF-2 α , CTGF, NT-proBNP та HS-cTnI, була проведена багатовимірною покрокова логістична регресія (табл. 7.1-7.2).

Таблиця 7.1

Залежність рівня CTGF та HIF-2 від клінічних, біохімічних та імунохімічних показників у підлітків із захворюваннями ШКТ

(множинна крокова регресія)

Незалежні змінні	Перемінна змінна			
	CTGF		HIF-2	
	коефіцієнт регресії	Т-критерій	коефіцієнт регресії	Т-критерій
Константа	949,619	5,522	-0,2162	-0,977
Стать	-77,543	-2,134	—	—
Вік	-23,293	-2,386	—	—
Тривалість	—	—	0,0453	3,805
Клінічний варіант (ХГД)	103,234	2,333	—	—
Ендоскопічний варіант (деструктивний)	-72,839	-1,341	0,334	4,206
Тип секреції	—	—	—	—
НР-позитивність	—	—	-0,337	-5,127
Гемоглобін, $10^{12}/л$	—	—	—	—
Еритроцити, $10^{12}/л$	—	—	—	—
Загальний білірубін, мкмоль/л	—	—	—	—
Холестерин, ммоль/л	—	—	-0,374	-6,896
β -ЛП, г/л	11,064	1,190	0,158	6,389
Амілаза, О/л	—	—	-0,016	-5,606
AAR	—	—	—	—
FIB-4	—	—	—	—
CTGF	—	—	0,0028	6,907
HIF-2	—	—	—	—
СРП	—	—	0,0781	2,432
Примітка:	Dependent: CTGF Multiple R = 0,590 $R^2 = 0,348$; F = 3,102 p = 0,0231		Dependent: HIF-2 Multiple R = 0,971 $R^2 = 0,944$; F = 12,741 p = 0,00303	

$$\text{Рівняння: CTGF} = 949,619 - 77,543 * \text{Стать (чоловіча)} - 23,243 * \text{Вік} - 72,839 * \text{Ендоскопічний варіант} + 103,234 * \text{ХГД} + 11,064 * \beta\text{-ЛП}$$

Множинний коефіцієнт кореляції (Multiple R) побудованої моделі складає 0,59, що вказує на середню силу взаємозв'язку між досліджуваними факторами на рівні значущості моделі $p = 0,0231$. Коефіцієнт детермінації R^2 дорівнює 0,34, тобто 34,8 %, варіативності рівня CTGF, фіброзоспецифічного маркера, пояснюється впливом таких факторів: вік пацієнта та стать (зі зменшенням віку та у жінок прогнозуються вищі рівні фактора), клінічний варіант ураження (передбачувана активація маркеру фіброзу буде більш ймовірно у пацієнтів з ХГД та при еритематозних формах запалення), та при порушення ліпідного обміну (табл. 7.1).

$$\begin{aligned} \text{Рівняння: HIF-2} = & 0,2162 + 0,0453 * \text{Тривалість} + 0,334 * \text{Ендоскопічний} \\ & \text{варіант (деструктивний)} - 0,337 * \text{НР-інфікованість} - \\ & 0,374 * \text{Холестерин} + 0,158 * \beta\text{-ЛП} - 0,016 * \text{Амілаза} + \\ & 0,0028 * \text{CTGF} + 0,0781 * \text{СРП} \end{aligned}$$

Множинний коефіцієнт кореляції (Multiple R = 0,971) побудованої моделі є високим, що вказує на сильний взаємозв'язок між досліджуваними факторами на рівні значущості моделі $p = 0,0003$. Коефіцієнт детермінації R^2 дорівнює 0,944, тобто 94,4 %, варіативності змінної транскрипційного фактора HIF-2, пояснюється впливом таких факторів: тривалості захворювання, ендоскопічного варіанту ураження (деструктивний тип), показниками стану ліпідного обміну, підвищення фактора росту сполучної тканини, СРП, та не буде передбачатися наявністю інфікованості НР та змінами функціонального стану підшлункової залози (табл. 7.1).

Таблиця 7.2

Залежність рівня HS-cTnI та NT-proBNP від клінічних, біохімічних та імунохімічних показників крові у підлітків із захворюваннями ШКТ

(множинна крокова регресія)

Незалежні змінні	Перемінна змінна			
	HS-cTnI		NT-proBNP	
	коефіцієнт регресії	T-критерій	коефіцієнт регресії	T-критерій
Константа	2985,31	2,793	-741,80	-2,727
Стать	-228,77	-2,084	—	—
Вік	—	—	—	—
Тривалість	43,68	3,209	19,45	3,620
Клінічний варіант (ГЕРХ)	—	—	267,51	7,690
Ендоскопічний варіант	—	—	—	—
НР-позитивність	—	—	-76,75	-3,221
Тип секреції	-128,06	-1,813	388,98	13,974
Гемоглобін, $10^{12}/\text{л}$	—	—	—	—
Еритроцити, $10^{12}/\text{л}$	-554,00	-2,38045	438,47	6,079
Загальний білірубін, мкмоль/л	—	—	10,21	13,050
Холестерин, ммоль/л	237,86	2,358	-229,50	-8,827
β -ЛП, г/л	-50,91	-1,81834	111,95	10,338
Амілаза, О/л	4,52	1,29426	—	—
AAR	-1003,60	-4,31408	-611,62	-6,958
FIB-4	1119,51	2,22845	-1819,26	-7,563
СРП	-149,28	-4,614	234,82	4,899
Примітка:	Dependent: рівень HS-cTnI Multiple R = 0,941 R ² = 0,886; F = 6,24 p = 0,00798		Dependent: NTproBNP Multiple R = 0,9955; R ² = 0,991; F = 39,999; p = 0,00141	

Рівняння моделі:

$$\text{HS-cTnI} = 2985,31 - 228,77 \cdot \text{Стать (чоловіча)} + 43,68 \cdot \text{Тривалість} - 128,064 \cdot \text{Тип секреції} - 554,00 \cdot \text{Еритроцити} + 237,86 \cdot \text{Холестерин} - 50,91 \cdot \beta\text{-ЛП} + 4,52 \cdot \text{Амілаза} - 1003,60 \cdot \text{AAR} + 1119,51 \cdot \text{FIB-4} - 149,28 \cdot \text{СРП (рис. 7.2)}$$

Множинний коефіцієнт кореляції (Multiple R = 0,941) побудованої моделі є високим, що вказує на сильний взаємозв'язок між досліджуваними факторами на рівні значущості моделі $p = 0,00798$. Коефіцієнт детермінації R^2 дорівнює 0,886, тобто 88,60 %, варіативності змінної HS-cTnI, кардіоспецифічного маркера, пояснюється впливом таких факторів: статі (передбачається ріст маркера у пацієнтів жіночої статі), тривалістю захворювання, рівнем еритроцитів крові, показниками стану ліпідного обміну, функціональним станом підшлункової залози, процесом фіброзоутворення, тоді, як на 11,4% припадають інші невраховані фактори (табл. 7.2).

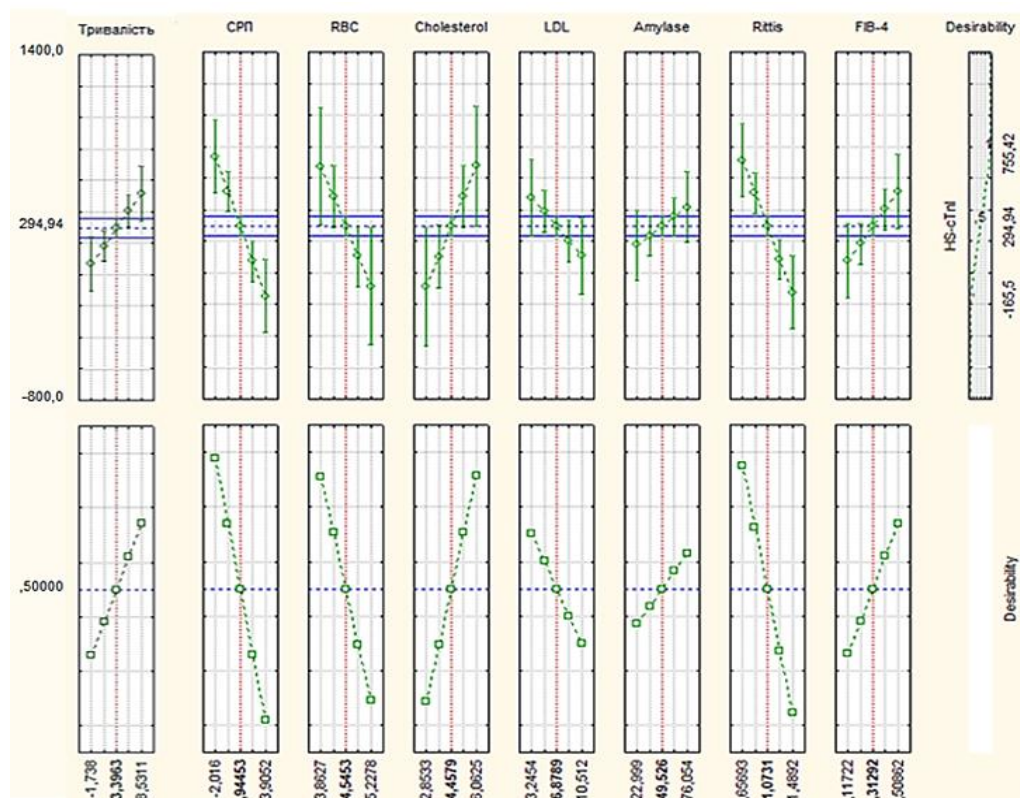


Рис. 7.2 Профілі факторів щодо прогнозованих значень HS-cTnI в плазмі крові пацієнтів з хронічною патологією ШКТ згідно регресійної моделі

Рівняння моделі:

$$\text{NTproBNP} = -741,80 + 19,45 \cdot \text{Тривалість} + 267,51 \cdot \text{Клінічний варіант (ГЕРХ)} - 76,75 \cdot \text{НР-позитивність} + 388,98 \cdot \text{Тип секреції} + 438,47 \cdot \text{Еритроцити} + 10,21 \cdot \text{Загальний білірубін} - 229,50 \cdot \text{Холестерин} + 111,95 \cdot \beta\text{-ЛП} - 611,62 \cdot \text{AAR} - 1819,26 \cdot \text{FIB-4} + 234,82 \cdot \text{СРП} \quad (\text{рис. 7.3})$$

Множинний коефіцієнт кореляції побудованої моделі (Multiple R = 0,9955) є високим, що вказує на сильний взаємозв'язок між досліджуваними факторами на рівні значущості моделі $p = 0,00141$. Коефіцієнт детермінації R^2 дорівнює 0,991 тобто 99,1 %, варіативності змінної NTproBNP, кардіоспецифічного маркера, пояснюється впливом таких факторів: тривалістю захворювання більше 3-х років, наявністю ГЕРХ, типом секреторної функції (передбачається ріст маркера у пацієнтів з підвищенням секреторної функції шлунку), та рівнем еритроцитів крові, білірубіну, показниками стану ліпідного обміну, процесом фіброзоутворення, рівнем СРП (табл. 7.2).

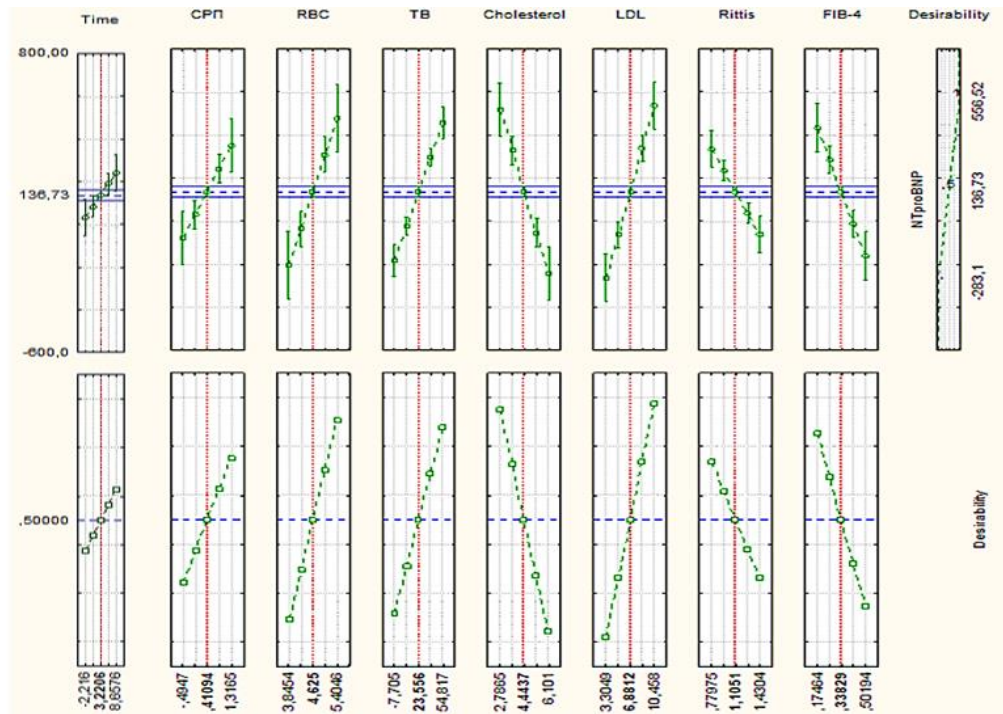


Рис. 7.3 Профілі факторів щодо прогнозованих значень NT-proBNP в плазмі крові пацієнтів з хронічною патологією ШКТ згідно регресійної моделі

Результати дослідження продемонстрували, що хронічний процес в гастродуоденальній зоні при ГЕРХ та ХГД є HIF-асоційованим та супроводжується змінами кардіоспецифічних маркерів в крові хворих, тому було досліджено взаємозв'язок між рівнем HIF-2 у сироватці крові і рівнями NT-proBNP та HS-cTnI.

При оцінці залежності ймовірності підвищення NT-proBNP від рівня HIF-2 ROC-аналіз показав: площа AUC під кривою ROC становила $0,714 \pm 0,09$ з 95% CI: 0,538 – 0,890 (табл. 7.3). Отримана модель виявилася статистично значущою ($p = 0,017$ для $AUC \neq 0,5$). Порогове значення HIF-2 в точці Cutoff становило 0,20 ng/mL. Зі значенням HIF-2, яке більше або дорівнює цьому значенню, прогнозувалося підвищення рівня NT-proBNP. За найбільшим значенням індексу Юдена (0,391), чутливість і специфічність методу склали 53,8 % і 85,3 % відповідно.

Таблиця 7.3

Статистичні характеристики ROC-кривої

Area under the ROC curve, AUC	0,714
Standard Error, SE	0,090
95 % Confidence interval, CI	0,538 – 0,890
Significance level P (AUC = 0,5)	< 0,017
Youden index	0,391

При оцінці залежності ймовірності підвищення рівнів NT-proBNP в плазмі крові в залежності від рівня HIF-2 за допомогою ROC-аналізу була отримана наступна крива (рис. 7.4).

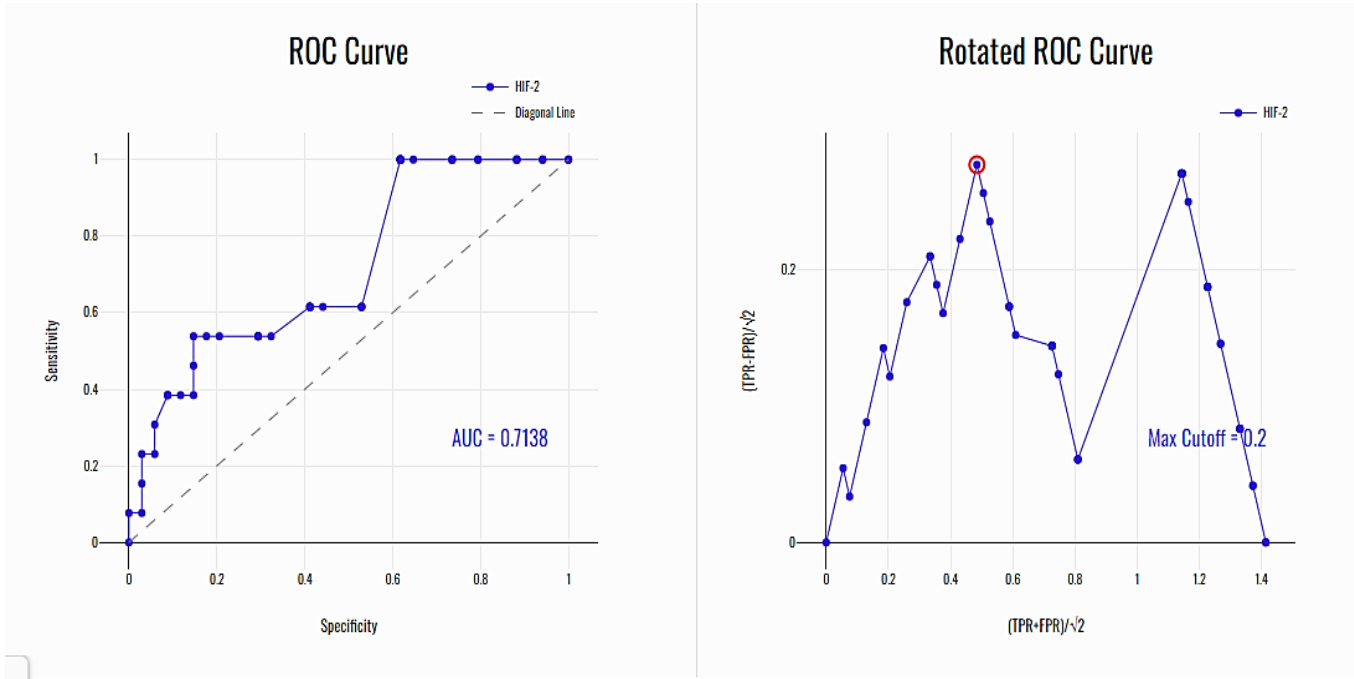


Рис. 7.4 ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності підвищення NT-proBNP від рівня HIF-2 в плазмі крові хворих з патологією ШКТ.

Нижче наведено підмножину порогових точок, що показують, як змінюються чутливість і специфічність моделі (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Координати кривої ROC-моделі та критерій значень

Граничне значення (Cutoff, ng/mL)	Чутливість %	Специфічність %	Індекс Юдена
0,76	7,7	100	0,077
0,72	7,7	97,1	0,048
0,68	15,4	97,1	0,125
0,62	23,1	97,1	0,202
0,60	23,1	94,1	0,172
0,45	30,8	94,1	0,249
0,33	38,5	91,2	0,297
0,29	38,5	88,2	0,267

Таблиця 7.4 (продовження)

Граничне значення (Cutoff, ng/mL)	Чутливість %	Специфічність %	Індекс Юдена
0,25	38,5	85,3	0,238
0,24	46,2	85,3	0,315
0,20	53,8	85,3	0,391*
0,16	53,8	82,4	0,362
0,15	53,8	79,4	0,332
0,13	53,8	70,6	0,244
0,11	61,5	58,8	0,203
0,08	100	38,2	0,382
Примітка: * найвище значення критерія Юдена			

При оцінці залежності ймовірності підвищення HS-cTnI від рівня HIF-2 ROC-аналіз показав: площа під кривою ROC становила $0,508 \pm 0,34$ з 95% CI: 0,24 – 0,33. Отримана модель виявилася статистично не значущою ($p = 0,22$ для $AUC \neq 0,5$). При оцінці залежності ймовірності підвищення рівнів HS-cTnI в плазмі крові в залежності від рівня HIF-2 за допомогою ROC-аналізу була отримана наступна крива (рис. 7.5).

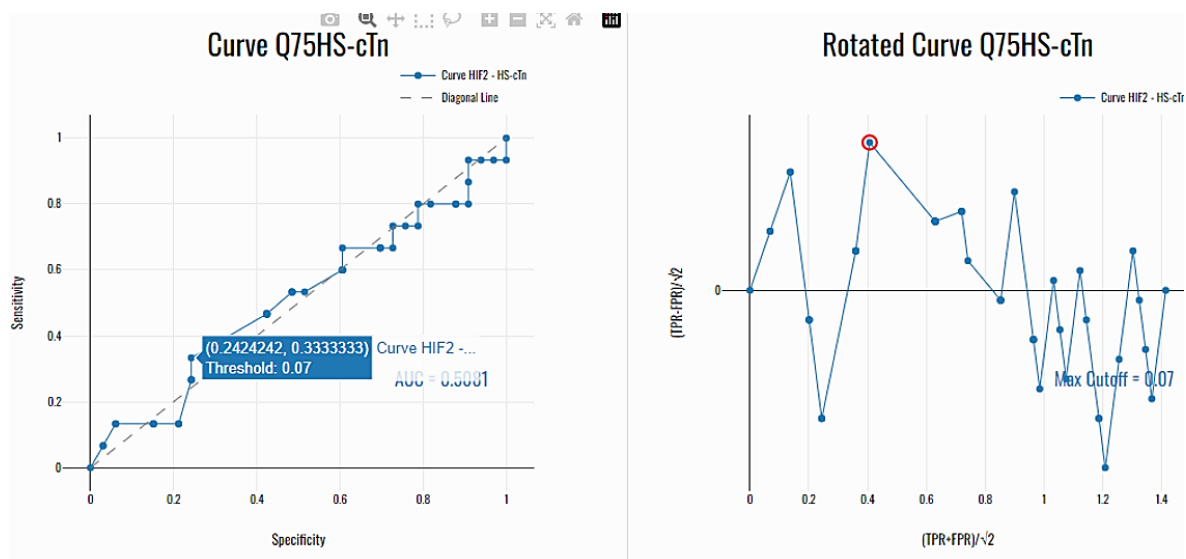


Рис. 7.5 ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності підвищення HS-cTnI від рівня HIF-2 в плазмі крові хворих з патологією ШКТ.

Не зважаючи на наявність активного запального процесу ШКТ, не було виявлено статистично достовірного збільшення плазмового вмісту CRP у пацієнтів основної групи, як не було отримано достовірних моделей ROC-кривих залежності зміни кардіоспецифічних маркерів від підвищення рівня CRP. При оцінці залежності ймовірності підвищення NT-proBNP від рівня CRP ROC-аналіз показав: площа (AUC) під кривою ROC становила $0,627 \pm 0,09$ з 95% CI: 0,453 – 0,801. Отримана модель також виявилася статистично не значущою ($p = 0,48$ для $AUC \neq 0,5$).

При оцінці залежності ймовірності підвищення HS-cTnI від рівня CRP ROC-аналіз показав: площа під кривою ROC становила $0,772 \pm 0,062$ з 95% CI: 0,65 – 0,89. Отримана модель виявилася статистично значущою ($p = 0,001$ для $AUC \neq 0,5$). Однак спостерігалася зворотна закономірність внаслідок негативного кореляційного взаємозв'язку між CRP та HS-cTnI, а нижчі результати тесту відповідали вищим значенням HS-cTnI. Найбільшим значенням індексу Юдена

(0,438), чутливість і специфічність методу склали 93,8 % і 50,0 % відповідно. В результаті ROC-аналізу були отримані наступні криві (рис. 7.6).

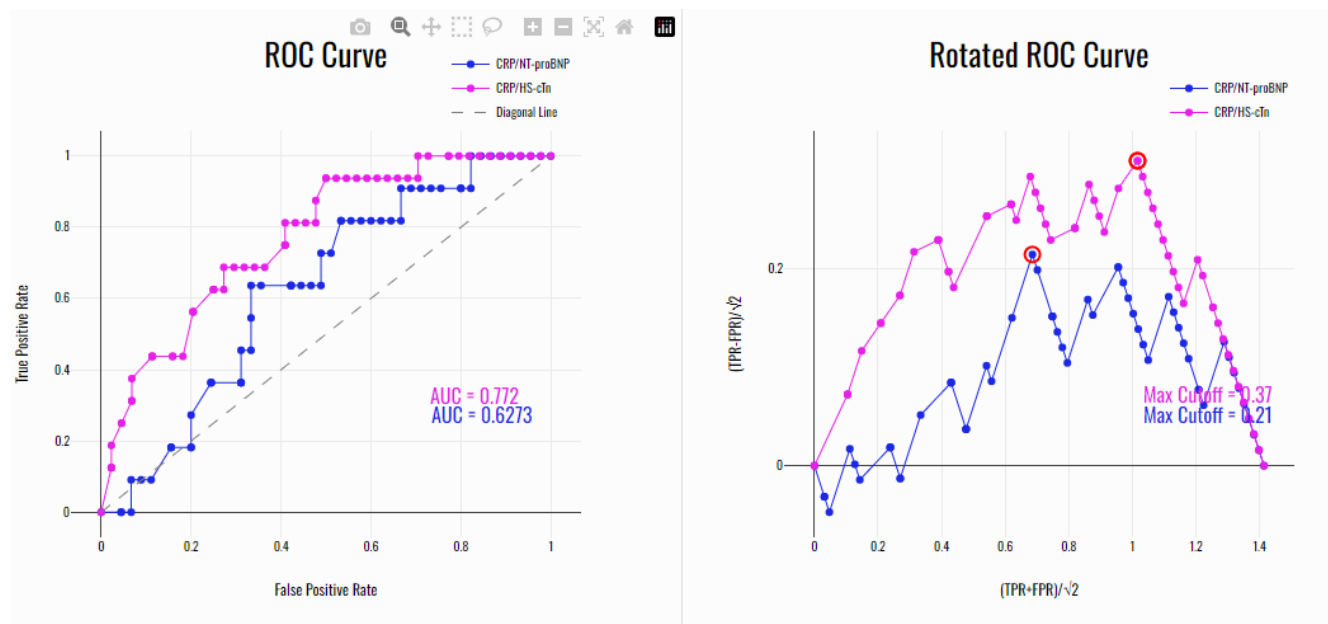


Рис. 7.6 ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності підвищення NT-proBNP та HS-cTnI від рівня CRP в плазмі крові хворих з патологією ШКТ.

Оскільки одним з порушень функціонального стану CCC при захворюваннях ШКТ виявилися аритмії, та відмічалася достовірна різниця у плазмовому рівні NT-proBNP серед пацієнтів з позитивним та негативним тестом ХМ ЕКГ, було проаналізовано критичні значення NT-proBNP.

При оцінці залежності ймовірності виявлення аритмії від рівня NT-proBNP використовували ROC-аналіз. Площа під кривою ROC становила $0,779 \pm 0,027$ з 95% СІ: 0,726 – 0,833 (табл. 7.5). Отримана модель виявилася статистично значущою ($p = 0,0001$ для $AUC \neq 0,5$).

Порогове значення NT-proBNP в точці Cutoff становило 43,2 pg/ml. Зі значенням NT-proBNP, яке більше або дорівнює цьому значенню, прогнозувалося ймовірність наявності аритмії. Відповідно до найвищого значення індексу Юдена (0,576), чутливість і специфічність методу склали 66,7 % і 90,9 % відповідно.

Таблиця 7.5

Статистичні характеристики ROC-кривої

Area under the ROC curve, AUC	0,779
Standard Error, SE	0,027
95 % Confidence interval, CI	0,726 – 0,833
Significance level P (AUC = 0,5)	< 0,0001
Youden index	0,793

При оцінці залежності ймовірності діагностування аритмії від рівня NT-proBNP за допомогою ROC-аналізу була отримана наступна крива (рис. 7.7).

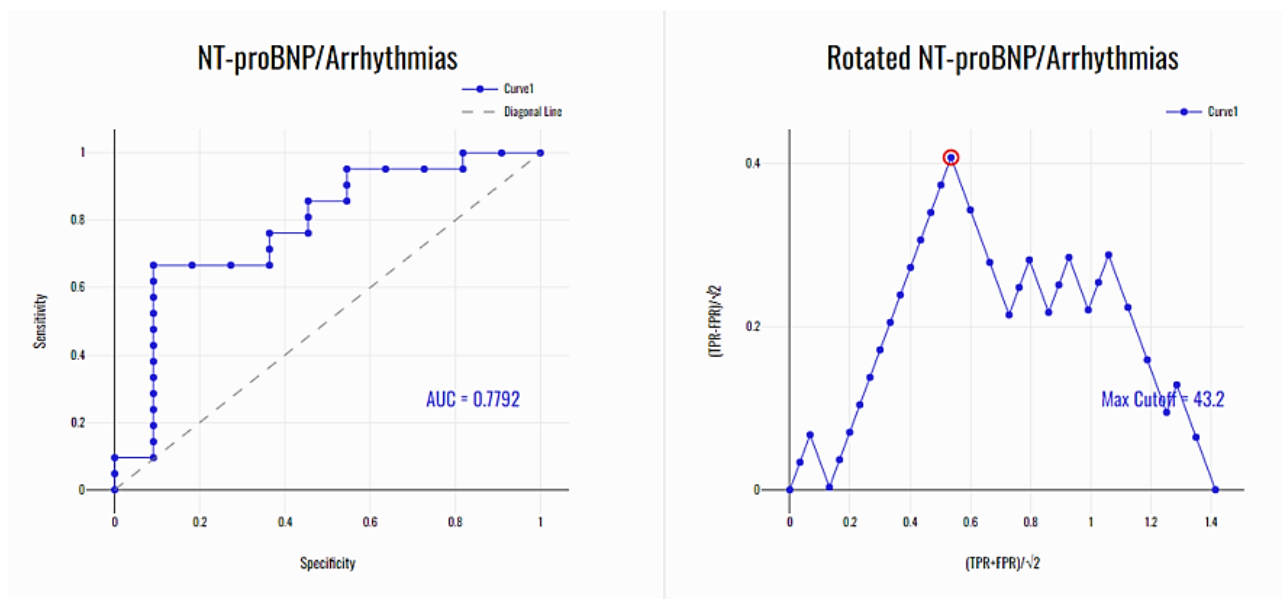


Рис. 7.7 ROC-крива, що характеризує ймовірності наявності аритмій від рівня NT-proBNP в плазмі крові хворих з патологією ШКТ.

Нижче наведено підмножину порогових точок, що показують, як змінюються чутливість і специфічність моделі (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

Координати кривої ROC-моделі та критерій значень

Граничне значення (Cutoff, pg/ml)	Чутливість %	Специфічність %	Індекс Юдена
0,1	100,0	0,00	0,000
1,1	100,0	18,2	0,182
10,7	95,2	36,4	0,316
12,4	95,2	45,5	0,407
12,8	90,5	45,5	0,360
26,3	85,7	54,5	0,402
35,7	71,4	63,6	0,350
42,5	66,7	81,8	0,485
43,2	66,7	90,9	0,576*
43,6	61,9	90,9	0,528
50,0	52,4	90,9	0,433
284,3	09,5	90,9	0,004
572,6	09,5	100,0	0,095
716,0	04,8	100,0	0,048
Примітка: * найвище значення критерія Юдена			

Оскільки результати кореляційного аналізу показали, що при наявності деструктивного варіанту ураження слизової гастродуоденального тракту мав місце позитивний зв'язок між рівнем транскрипційного фактора та кардіоспецифічного маркера NT-proBNP, нами було проведено ROC-аналіз в окремій групі пацієнтів з даним типом ураження. При оцінці залежності ймовірності підвищення NT-proBNP в групі пацієнтів із деструктивними змінами слизової оболонки ШКТ від рівня HIF-2 в плазмі крові ROC-аналіз показав: площа (AUC) під кривою ROC становила $0,85 \pm 0,18$ з 95% CI: 0,50 – 1,0 (табл. 7.7). Отримана модель виявилася статистично значущою ($p = 0,048$ для $AUC \neq 0,5$).

Порогове значення HIF-2 в точці Cutoff становило 0,08 ng/mL. Зі значенням HIF-2, яке більше або дорівнює цьому значенню, прогнозувалося підвищення рівня NT-proBNP у пацієнтів з деструктивним ураженням слизової оболонки. За найбільшим значенням індексу Юдена (0,60), чутливість і специфічність методу склали 100,0 % і 60,0 % відповідно.

Таблиця 7.7

Статистичні характеристики ROC-кривої

Area under the ROC curve, AUC	0,85
Standard Error, SE	0,18
95 % Confidence interval, CI	0,5 – 1,0
Significance level P (AUC = 0,5)	< 0,048
Youden index	0,60

При оцінці залежності ймовірності підвищення рівнів NT-proBNP в плазмі крові пацієнтів з деструктивними змінами слизової оболонки ШКТ в залежності від рівня HIF-2 за допомогою ROC-аналізу була отримана наступна крива (рис. 7.8).

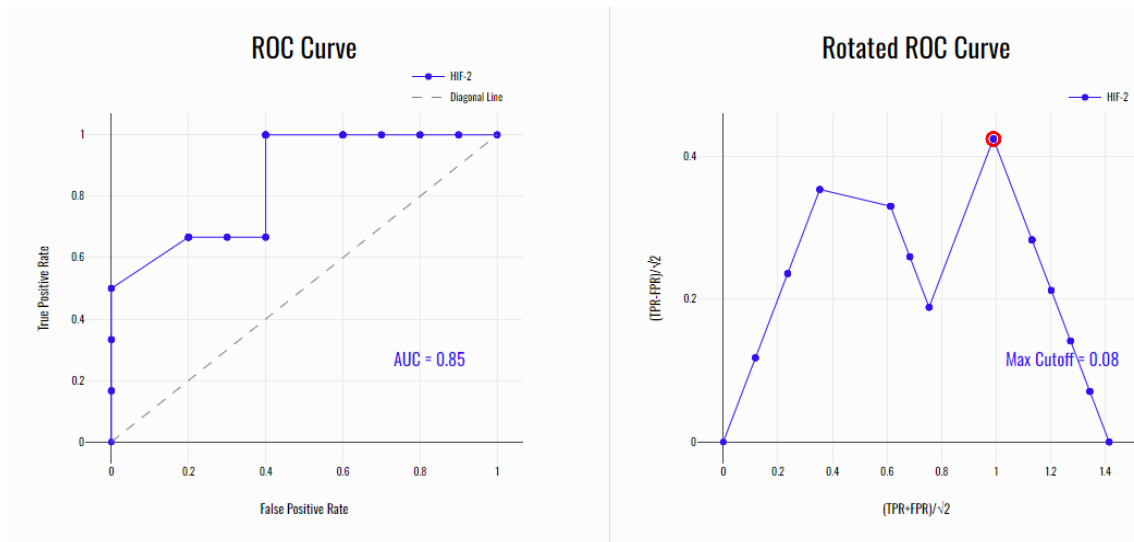


Рис. 7.8 ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності підвищення NT-proBNP від рівня HIF-2 в плазмі крові хворих з деструктивними змінами ШКТ.

Нижче наведено підмножину порогових точок, що показують, як змінюються чутливість і специфічність моделі (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Координати кривої ROC-моделі та критерій значень

Граничне значення (Cutoff, pg/ml)	Чутливість %	Специфічність %	Індекс Юдена
0,76	16,7	100	0,167
0,45	33,3	100	0,33
0,33	50,0	100	0,500
0,11	66,7	80	0,467
0,10	66,7	70	0,367
0,09	66,7	60	0,267
0,08	100	60	0,600*
0,06	100	40	0,400
Примітка: * найвище значення критерія Юдена			

При оцінці залежності ймовірності підвищення NT-proBNP від рівня СРП в групі пацієнтів із ерозивно-виразковими змінами слизової оболонки ШКТ ROC-аналіз показав: площа (AUC) під кривою ROC становила $0,78 \pm 0,32$ з 95% CI: 0,15 – 1,0, однак отримана модель виявилася статистично не значущою ($p = 0,38$ для $AUC \neq 0,5$).

Базуючись на відомих фактах, що при наявності довготривалого запального процесу зростає ризик фіброзоутворення, та ініціюється експресія CTGF, який одночасно є біомаркером карідофіброзу, визначило наступним етапом проведення аналізу ROC-кривих залежності кардіоспецифічних маркерів від значень показників індексів та маркеру фіброзу.

При оцінці взаємозв'язку між плазмовим рівнем HS-cTnI від значення індекса AAR аналіз ROC-кривої продемонстрував: площа AUC під кривою ROC становила $0,77 \pm 0,056$ з 95% CI: 0,66 – 0,88. Отримана модель виявилася статистично значущою ($p = 0,0001$ для $AUC \neq 0,5$). Порогове значення AAR в

точці Cutoff становило 1,83. Зі значенням AAR, яке більше або дорівнює цьому значенню, прогнозувалося підвищення рівня HS-сTnI. За найбільшим значенням індексу Юдена (0,513), чутливість і специфічність методу склали 67 % і 85 % відповідно (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Статистичні характеристики ROC-кривої

Area under the ROC curve, AUC	0,77
Standard Error, SE	0,056
95 % Confidence interval, CI	0,66 – 0,88
Significance level P (AUC = 0,5)	< 0,0001
Youden index	0,513

При оцінці залежності ймовірності підвищення рівнів HS-сTnI в плазмі крові в залежності від рівня AAR за допомогою ROC-аналізу була отримана наступна крива (рис. 7.9).

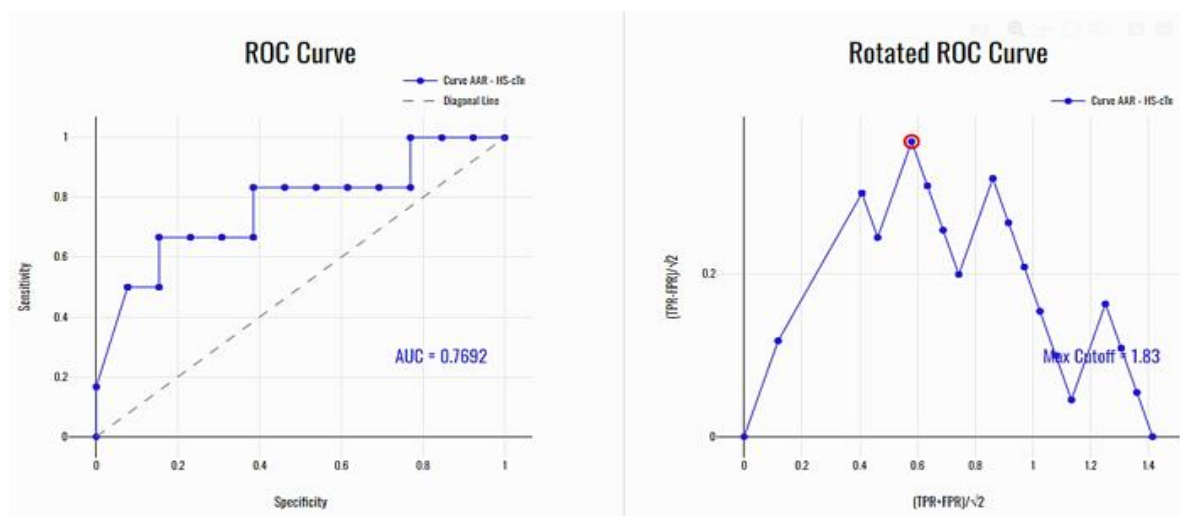


Рис. 7.9 ROC-крива, що характеризує залежність ймовірності підвищення HS-сTnI від показника AAR в плазмі крові хворих з патологією ШКТ.

Нижче наведено підмножину порогових точок, що показують, як змінюються чутливість і специфічність моделі (табл. 7.10).

Таблиця 7.10

Координати кривої ROC-моделі та критерій значень

Граничне значення (Cutoff)	Чутливість %	Специфічність %	Критерій Юдена
$\leq 0,72$	100	0	0
1,40	83,3	61,5	0,448
1,83	66,7	84,6	0,513*
2,30	50,0	92,3	0,423
3,10	16,7	100	0,167
Примітка: * найвище значення критерія Юдена			

При аналізі залежності ймовірності підвищення HS-cTn від значення FIB-4 в групі пацієнтів із гастроінтестинальною патологією ROC-аналіз показав: площа (AUC) під кривою ROC становила $0,558 \pm 0,094$ з 95% ДІ: 0,374 – 0,742, та отримана модель виявилася статистично не значущою ($p = 0,54$).

Ймовірна залежність між рівнем NT-proBNP, індексами AAR, FIB-4 та фактором CTGF виявлено не було, що демонструють отримані ROC-криві (рис. 7.10).

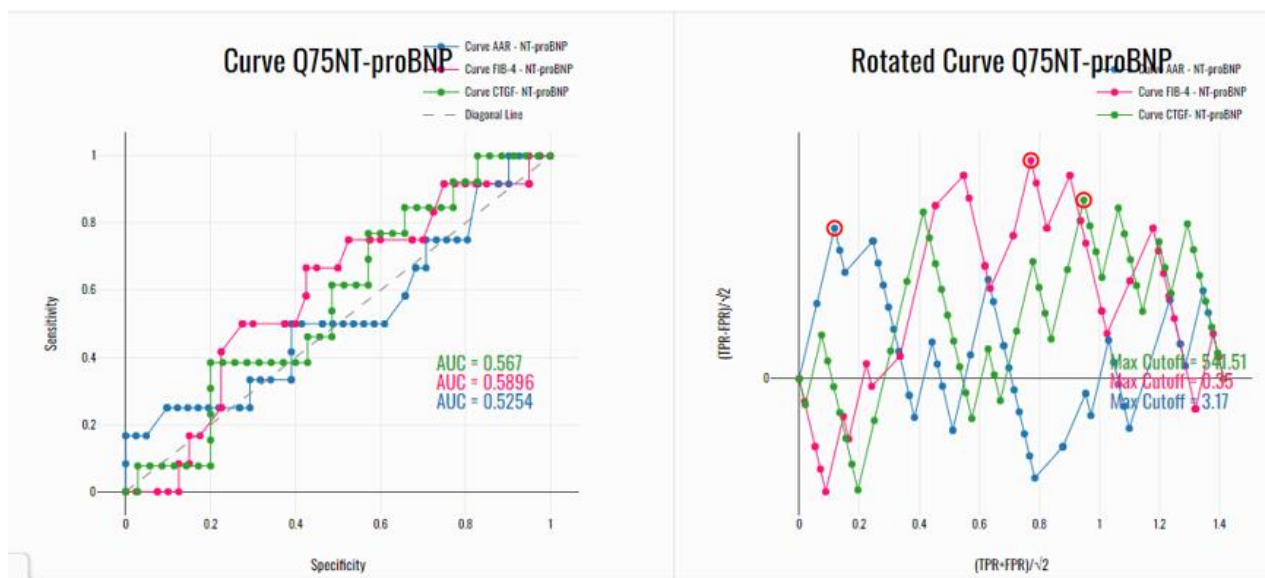


Рис. 7.10 ROC-криві, що характеризує залежність ймовірності підвищення NT-proBNP від показників AAR, FIB-4 та CTGF в плазмі крові хворих з патологією ШКТ.

Резюме до розділу 7.

Проведений математичний аналіз виявив взаємозалежність показників низькоінтенсивного запалення, переважно HIF-асоційованого, індексів AAR, FIB-4, фактору роста сполучної тканини з кардіоспецифічними маркерами. Отримано множинні кореляційні взаємозв'язки між фактором HIF-2 α та HS-cTnI, NT-proBNP з урахуванням демографічних та клінічних особливостей, що говорить про значущість цих параметрів у формуванні гастрокардіального синдрому. Дослідження виявило тісний позитивний кореляційний зв'язок між активацією HIF-2 і зміною рівня HS-cTnI в крові в окремих підгрупах хворих, що може свідчити про можливий ризик залучення міокарда в подальшому в умовах HIF-2 α – асоційованого запалення у хворих на тлі захворювань верхніх відділів ШКТ, а саме: у пацієнтів з тривалістю захворювання понад 3 роки, з обтяженим сімейним анамнезом щодо захворювань ШКТ, при наявності деструктивних змін слизової оболонки у осіб чоловічої статі, у хворих на ГЕРХ.

Це припущення підтверджується позитивною кореляцією вмісту NT-proBNP з рівнем HIF-2 α у пацієнтів обох статей, зокрема у хворих на ГЕРХ, що свідчить про взаємозв'язок між гіпоксичними процесами та порушенням функціонального стану серця, особливо у підлітків з тривалою хронічною патологією (більше 3 років) та з деструктивними змінами слизової. Отже факторами потенційного ризику розвитку кардіологічних ускладнень є: обтяжений сімейний анамнез захворювань ШКТ, тривалість захворювання більше 3 років, ГЕРХ, деструктивні ураження слизової оболонки ШКТ, підвищена кислотоутворююча функція шлунку.

Виділено основні чинники, які зумовлюють зміни вище зазначених показників. Багатовимірна регресія показала, що варіабельність рівнів HIF-2 α , HS-cTnI та NT-proBNP, а також CTGF, як маркера фіброзоутворення, зумовлена сукупністю клінічних, біохімічних та імунохімічних ознак. Високі коефіцієнти детермінації ($R^2 = 94\text{--}99\%$) підтверджують сильний вплив тривалості захворювання, клінічного варіанту (зокрема ГЕРХ), типу ураження слизової та порушень ліпідного обміну на рівні кардіоспецифічних маркерів.

Виявлено статистично значущий прямий зв'язок між рівнями HIF-2 та NT-proBNP. При пороговому значенні $\text{HIF-2} \geq 0,20$ нг/мл ймовірність підвищення NT-proBNP зростає ($\text{AUC} = 0,714$, $p = 0,017$). У групі хворих з деструктивними змінами слизової оболонки оптимальний поріг для HIF-2 становив 0,08 нг/мл ($\text{AUC} = 0,85$, $p = 0,048$), що було пов'язано з ризиком підвищення NT proBNP (при 100 % чутливості та 60 % специфічності).

Пороговий рівень $\text{NT-proBNP} \geq 43,2$ пг/мл є значущим прогностичним маркером ризику розвитку аритмій у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту ($\text{AUC} = 0,779$, $p < 0,0001$). При цьому чутливість становить 66,7 %, а специфічність - 90,9 %. Різниця в рівнях NT-proBNP між групами з позитивним і негативним тестом ХМ ЕКГ та з урахуванням скарг з боку серця підтверджує клінічну значимість цього маркера для оцінки функціонального стану серця при захворюваннях шлунково-кишкового тракту.

На відміну від попередніх досліджень [244], проведений аналіз не виявив статистично значущого підвищення СРП, як і достовірного впливу СРП на рівень кардіоспецифічних маркерів.

Таким чином, формування гастрокардіальної коморбідності у підлітків з патологією верхніх відділів ШКТ відбувається на тлі активації HIF-2 α (зв'язок з NT-proBNP, $p < 0,05$) та підвищення ризику фіброзоутворення (зв'язок HS-cTnI та індексу AAR, $p < 0,05$).

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [265, 267]

ВИСНОВКИ

У роботі надано нове вирішення актуальної задачі сучасної медицини, а саме: удосконалення діагностики порушень серцево-судинної системи у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту шляхом визначення інформативних прогностичних предикторів їх розвитку на підставі вивчення регуляторно-адаптивних можливостей серцево-судинної системи, показників системного запалення та фіброзоутворення, вмісту кардіоспецифічних маркерів.

1. На сучасному етапі у підлітків 10-18 років серед клінічних варіантів патології верхніх відділів ШКТ переважають хронічні гастродуоденіти (69,23 %), частіше серед дівчат, рефлюкс-езофагіт та ДГР (25,00 %) – частіше у хлопчиків. Недеструктивні ураження були домінуючим ендоскопічним варіантом, а ерозивно-виразкові зміни слизової ШКТ частіше маніфестували з ГЕРХ (50,00%) та на тлі гіперацидності (73,81 % vs. 45,16 %; $p = 0,002$).

2. Клінічні прояви з боку ССС виявилися у 28,85% обстежених, за даними інструментальних досліджень – зміни мають 71,15 % хворих. Серед них у 14,08 % підлітків визначаються загрозливі щодо прогресування в дорослому віці недоброякісні порушення ритму (прискорені ектопічні ритми, пробіжки шлуночкової тахікардії, синоатріальні та атріовентрикулярні блокади 2 ст., комбіновані синдроми/феномени, паузи ритму). Частота порушень з боку серця зростає в групі хворих у підлітків старше 15 років, переважно на тлі катарального запалення гастродуоденальної зони та ГЕРХ.

3. Розвиток хронічної патології ШКТ супроводжується дисфункцією вегетативної регуляції серцевого ритму з переважанням вихідної симпатикотонії, аномальними реакціями гемодинаміки (65,38 %) та змінами в спектральних показниках ВСР, зміщенням балансу регуляції у бік центральних механізмів, інверсією ортостатичної реакції (38,46 %) і недостатністю активації

симпатоадреналової системи, перенапруженням або виснаженням регуляторних систем (59,62 %). Автономна дисрегуляція супроводжує розвиток серцево-судинних порушень при патології верхніх відділів ШКТ, але не є фактором залучення міокарду у патологічний процес.

4. Встановлено зростання вмісту транскрипційного фактору HIF-2 у хворих з патологією верхніх відділів ШКТ, вищі рівні HIF-2 спостерігаються у пацієнтів чоловічої статі, хворих на ГЕРХ (ерозивна форма). У пацієнтів з деструктивними ураженнями концентрації HIF-2 корелюють зі збільшенням розмірів ЛШ ($r = +0,73$; $p = 0,06$), товщини міокарду ЛШ ($r = +0,91$; $p = 0,0017$) та МШП ($r = +0,83$; $p = 0,010$). Несприятливими чинниками активації HIF-2-асоційованого запалення у хворих з патологією верхніх відділів ШКТ є: тривалість процесу, ендоскопічний його варіант (наявність деструкції), підвищення вмісту β -ЛП, СРП крові та CTGF ($R^2 = 94.4 \%$, $p < 0,001$).

5. Рівні HS-cTnI виявилися достовірно вищими у хворих підлітків порівняно з групою контролю, переважно при ХГД та ГЕРХ. Середні концентрації NT-proBNP у плазмі були співставні з контрольною групою, однак виявилися більшими при наявності змін ХМ ЕКГ, переважно на тлі ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки та підвищеної кислотоутворюючої функції шлунку. Концентрації СРП та CTGF в крові пацієнтів залишались на рівні показників групи контролю.

6. Інформативними прогностичними предикторами збільшення вмісту HS-cTnI стали: жіноча стать, тривалість захворювання, наявність анемії, рівні СРП, холестерину, амілази крові, величини індексів AAR та FIB-4 ($R^2 = 88,6 \%$, $p < 0,01$). Несприятливими чинниками щодо зростання рівня NT-proBNP виявилися: тривалий процес, ГЕРХ та підвищена кислотоутворююча функція шлунку, підвищення вмісту β -ЛП, білірубину ($R^2 = 99,1 \%$; $p < 0,01$).

7. Формування гастрокардіальної коморбідності у підлітків з патологією верхніх відділів ШКТ асоційовано з активацією індукованого гіпоксією фактора

HIF-2 α , що підтверджується зв'язком його з кардіоспецифічним маркером NT-proBNP, $p < 0,05$) а також можливим розвитком фіброзоутворення, про що свідчить позитивний зв'язок індексу AAR з кардіоспецифічним маркером HS-cTnI ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою раннього виявлення формування коморбідності з боку серця підліткам на тлі хронічного запалення верхніх відділів ШКТ, які мають фактори ризику: вік 15 років і старше, жіноча стать, обтяжений сімейний анамнез щодо захворювань гастродуоденальної зони, скарги з боку ССС, тривалість захворювання більше 3 років, ГЕРХ, ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки ШКТ, підвищена кислотоутворююча функція шлунку, рекомендовано визначення показників ліпідного спектру, загального білірубіну, розрахункового індекса ААР, СРП та проведення Ехо-КГ.
2. Для визначення ризику розвитку аритмій у пацієнтів із захворюваннями шлунково-кишкового тракту рекомендовано оцінити вміст NT-proBNP. З метою прогнозування рівня NT-proBNP рекомендовано проводити розрахунок з використанням математичної моделі за розробленою методикою:

$$\text{NTproBNP} = -741,80 + 19,45 * \text{Тривалість} + 267,51 * \text{Клінічний варіант} - 76,75 * \text{НР-інфікованість} + 388,98 * \text{Тип секреції} + 438,47 * \text{Еритроцити} + 10,21 * \text{Загальний білірубін} - 229,50 * \text{Холестерин} + 111,95 * \beta\text{-ЛП} - 611,62 * \text{ААР} - 1819,26 * \text{FIB-4} + 234,82 * \text{СРП}, \text{ де}$$

тривалість захворювання ШКТ: роки;

клінічний варіант: ГЕРХ = 1, ХГД = 0;

НР-інфікованість: позитивність-1, негативність-0;

тип секреції: підвищена – 1, нормальна – 0;

еритроцити, $10^{12}/\text{л}$;

згальний білірубін, мкмоль/л;

холестерин, ммоль/л;

β -ЛП, г/л;

ААР, FIB-4: у.о.;

СРП: мг/л.

При отриманні порогового рівня NT-proBNP $\geq 42,5$ пг/мл доцільно провести холтеровське моніторування ЕКГ.

3. У підлітків з хронічними запальними процесами верхніх відділів ШКТ за умов наявності факторів ризику: тривалість захворювання більше 3-х років, ГЕРХ, анемія, гіперхолестеринемія, значення індексу AAR $\geq 1,83$ у.о., з метою виявлення ризику залучення міокарда та формування коморбідності з боку серця, рекомендовано визначення плазмового рівня HS-cTnI.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Avramidou M, Angst F, Angst J, Aeschlimann A, Rossler W, Schnyder U. Epidemiology of gastrointestinal symptoms in young and middle-aged Swiss adults: prevalences and comorbidities in a longitudinal population cohort over 28 years. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):21. doi: 10.1186/s12876-018-0749-3
2. Wang R, Li Z, Liu S, Zhang D. Global, regional, and national burden of 10 digestive diseases in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Front Public Health.* 2023;11:1061453. doi:10.3389/fpubh.2023.1061453
3. Alshammari SA, Almutairi MN, Alomar MO, Alsherif ZM, Alsubaie FH, Almezaini AI. Overlap Between Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome and Its Impact on Quality of Life. *Cureus.* 2023;15(12):e50840. doi:10.7759/cureus.50840
4. Shlieienkova HO, Tsiura OM, Voloshyn KV, Pavlenko NV, Voloshyna LH, Slobodianiuk OL, Muzyka OO Quality of life assessment with SIBDQ in children with upper gastrointestinal pathology. *Modern Gastroenterol. (Ukraine).* 2024;3:20-5. doi: 10.30978/MG-2024-3-20.
5. Alper A, Hardee S, Rojas-Velasquez D, Escalera S, Morotti RA, Pashankar DS. Prevalence and Clinical, Endoscopic, and Pathological Features of Duodenitis in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;62(2):314-16. doi:10.1097/MPG.0000000000000942
6. Artanti D, Hegar B, Kaswandani N, Soedjatmiko, Prayitno A, Devaera Y, et al. The Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire in Adolescents: What Is the Best Cutoff Score?. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2019;22(4):341-9. doi:10.5223/pghn.2019.22.4.341
7. Souza RF, Bayeh L, Spechler SJ, Tambar UK, Bruick RK. A New Paradigm for GERD Pathogenesis. Not Acid Injury, But Cytokine-Mediated

Inflammation Driven by HIF-2 α : A Potential Role for Targeting HIF-2 α to Prevent and Treat Reflux Esophagitis. *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Dec;37:93-9.

8. Huo X, Agoston TA., Dunbar KB, Cipher DJ, Zhang X, Yu C, Cheng E, Zhang Q, Pham TH, Tambar UK, Bruick RK, Wang DH, Odze RD, Spechler SJ, Souza RF. Hypoxia-inducible factor-2 α plays a role in mediating oesophagitis in GORD. *Gut*. 2017 Sep;66(9):1542-54.

9. Han D, Zhang C. The Oxidative Damage and Inflammation Mechanisms in GERD-Induced Barrett's Esophagus. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:885537. 2022 May 26. doi:10.3389/fcell.2022.885537

10. Souza RF. Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. *J Gastroenterol*. 2017;52:767-76. doi:10.1007/s00535-017-1342-1

11. Zhang Q, Dunbar KB, Odze RD, Agoston AT, Wang X, Su T, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α mediates reflux-induced epithelial-mesenchymal plasticity in Barrett's oesophagus patients. *Gut*. 2024 Published 2024 Jul 11;73(8):1269-79. doi:10.1136/gutjnl-2023-331467

12. Steinberger KJ, Eubank TD. The Underexplored Landscape of Hypoxia-Inducible Factor 2 Alpha and Potential Roles in Tumor Macrophages: A Review. *Oxygen (Basel)*. 2023;3(1):45-76. doi:10.3390/oxygen3010005

13. Samaddar, S.; Buckles, D.; Saha, S.; Zhang, Q.; Bansal, A. Translating Molecular Biology Discoveries to Develop Targeted Cancer Interception in Barrett's Esophagus. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24;11318. <https://doi.org/10.3390/ijms241411318>

14. Loboda A, Jozkowicz A, Dulak J. HIF-1 and HIF-2 Transcription Factors - Similar but Not Identical. *J. Mol. Cells*. 2010;29(5):435-42. doi:10.1007/s10059-010-0067-2

15. Person H, Keefer L. Psychological comorbidity in gastrointestinal diseases: Update on the brain-gut-microbiome axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;107:110209. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110209
16. Teck J. Diabetes-Associated Comorbidities. *Prim Care*. 2022;49(2):275-86. doi:10.1016/j.pop.2021.11.004
17. Alimi Y, Azagury DE. Gastroesophageal reflux disease and the patient with obesity. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Dec;50(4):859-70. doi: 10.1016/j.gtc.2021.08.010.
18. Voloshyn K, Kovalivska S, Krutenko N, Tsiura O, Shlieienkova H. Analysis of gastrointestinal tract pathology structure in children. *Actual problems of modern medicine*. 2021;8:22-31. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-02.
19. Jie Chen, Yuhao Sun, Tian Fu, Shiyuan Lu, Wenming Shi, Jianhui Zhao, et al. Risk of incident cardiovascular disease among patients with gastrointestinal disorder: a prospective cohort study of 330 751 individuals. *European Heart J. - Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2024 June;10(4):357-65. doi:10.1093/ehjqcco/qcad059
20. Milovanovic B, Filipovic B, Mutavdzin S, Zdravkovic M, Gligorijevic T, Paunovic J, Arsic M. Cardiac autonomic dysfunction in patients with gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterol*. 2015 Jun 14;21(22):6982-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6982.
21. Sogan T, Mathur K, Sankhla M. Cardiovascular response to sustained handgrip test in gastroesophageal reflux disease patients. *Int J Community Med Public Health* 2017;4:224-8. <https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20164743>
22. Drca N, Vegard M, Loennechen JP, Janszky I, Horn JW (2024) Gastroesophageal reflux disease symptoms and risk of atrial fibrillation in a population-based cohort study (the HUNT study). *PLOS ONE*. 2024;19(5): e0304624. doi: 10.1371/journal.pone.0304624

23. Linz D, Hohl M, Vollmar J, Ukena C, Mahfoud F, Böhm M. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *EP Europace*. 2017 Jan.;19(1):16–20. doi: 10.1093/europace/euw092
24. Ustaoglu A, Sawada A, Lee C, et al. Heartburn sensation in nonerosive reflux disease: pattern of superficial sensory nerves expressing TRPV1 and epithelial cells expressing ASIC3 receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;320(5):804-15. doi:10.1152/ajpgi.00013.2021
25. Huang TC, Lo LW, Yamada S, et al. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: Insight from autonomic cardiogastric neural interaction. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30(11):2262-70. doi:10.1111/jce.1418.
26. Kouvas N, Kontogiannis C, Georgiopoulos G, Spartalis M, Tsilimigras DI, Spartalis E, et al. The complex crosstalk between inflammatory cytokines and ventricular arrhythmias. *Cytokine*. 2018 Nov;111:171-7. doi: 10.1016/j.cyto.2018.08.007.
27. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J*. 2020;41(41):4050-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083
28. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, Dalen H, Šaltytė Benth J, Nygård S, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem*. 2015;61(4):646-56. doi:10.1373/clinchem.2014.234369
29. Lazar DR, Lazar FL, Homorodean C, Cainap C, Focsan M, Cainap S, et al. High-Sensitivity Troponin: A Review on Characteristics, Assessment, and Clinical Implications. *Dis Markers*. 2022 Mar 28;2022:9713326. doi:10.1155/2022/9713326
30. Dunbar KB. *Annals of Internal Medicine - In the Clinic*. 2024;177 (8): ITC113-28. doi: 10.7326/AITC202408200.

31. Шакран ТМ, Ісмаїл ММ, Альнуаман АА, Аль Ахмад ФА, Альбалаві ГА, Альмубарак ДН, та ін. Епідеміологія, причини та лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби: систематичний огляд. *Куреус*. 2023;15(10):E47420. doi:10.7759/cureus.47420
32. Се Х, Жень К, Чжоу Ц, Дан С, Чжан Х. Глобальний, регіональний та національний тягар виразкової хвороби з 1990 по 2019 рік: популяційне дослідження. *БМК Гастроентерол*. 2022 10 лют.;22(1):58. doi:10.1186/s12876-022-02130-2
33. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD, Conway BR, Usman Ghor M. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): A Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep* 2020;10:5814. doi:10.1038/s41598-020-62795-1
34. Maret-Ouda J, Santoni G, Xie S., Rosengren A, Lagergren J. Objectively confirmed gastroesophageal reflux disease and risk of atrial fibrillation: a population-based cohort study in Sweden. *European J of Gastroenterol & Hepatol*. 2022;34(11):1116-20. doi:10.1097/MEG.0000000000002419.
35. Maruyama T, Fukata M, Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: Natural and therapeutic linkage of the two common diseases. *J Arrhythm*. 2018;35(1):43-51. doi:10.1002/joa3.12125
36. Chen X, Li A, Kuang Y, Ma Q. Gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a bidirectional Mendelian randomization study. *International J of Med Sci*. 2024;21(7):1321-8. doi:10.7150/ijms.95518
37. Sharma P. Barrett Esophagus: A Review. *JAMA*. 2022;328(7):663-71. doi:10.1001/jama.2022.13298
38. Sonnenberg A, Genta RM. Prevalence of benign gastric polyps in a large pathology database. *Dig Liver Dis*. 2015;47(2):164-9. doi:10.1016/j.dld.2014.10.004

39. Ha C, Regan J, Cetindag IB, Ali A, Mellinger JD. Benign esophageal tumors. *Surg Clin North Am.* 2015;95(3):491-514. doi:10.1016/j.suc.2015.02.005
40. Machicado JD, Greer JB, Yadav D. Epidemiology of Gastrointestinal Diseases. In: Pitchumoni, C.S., Dharmarajan, T. (eds) *Geriatric Gastroenterol.* 2021. doi:10.1007/978-3-030-30192-7_7
41. Danpanichkul P, Auttapracha T, Kongarin S, Ponvilawan B, Simadib rata DM, Duangsonk K, et al. Global epidemiology of early-onset upper gastrointestinal cancer: trend from the Global Burden of Disease Study 2019. *J of Gastroenterol and Hepatol.* 2024;39:1856-68. doi:10.1111/jgh.16620
42. Cazacu SM, Parscoveanu M, Rogoveanu I, Goganau A, Vieru A, Moraru E, Cartu D. Trends for Admission, Mortality and Emergency Surgery in Upper Gastrointestinal Bleeding: A Study of Eight Years of Admissions in a Tertiary Care Hospital. *Int J Gen Med.* 2024;17:6171-84 doi:10.2147/IJGM.S496966
43. Morgan E, Arnold M, Camargo MC et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020-40: a population-based modelling study. *EClinicalMedicine* 2022;47:101404.
44. Антипкін ЮГ, Волосовець ОП, Майданник ВГ, Березенко ВС, Моїсеєнко РО, та ін. Стан здоров'я дитячого населення — майбутнє країн. Ч.1. Здоров'я дитини. 2018;13(1):1–11.
45. Бекетова ГВ. Хронічний гастродуоденіт у дітей і підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика. Ч.1. *Дитячий лікар.* 2020;6(19):20–24. URL: <https://d-l.com.ua/ua-issue-article-184>.
46. Моїсеєнко РО, Дудіна ОО, Гойда НГ. Аналіз стану захворюваності та поширеності захворювань у дітей в Україні за період 2011-2015 роки. *Сучасна педіатрія.* 2017;2(82):17-27. doi: 10.15574/SP.2017.82.17

47. Степанов ЮМ, Скирда ІЮ, Петішко ОП. Хвороби органів травлення – актуальна проблема клінічної медицини. *Gastroenterol.* 2019;53(1):1-6. doi:10.22141/2308-2097.53.1.2019.163450
48. Основні показники здоров'я населення та діяльності закладів охорони здоров'я Харківської області за 2018–2019 рр. Харківський обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики. Департамент охорони здоров'я Харківської обласної державної адміністрації. Харків, 2020.URL: http://khomiac.org/doc/Pokaznyky_2019.pdf
49. Чепелевська ЛА, Крапівіна АА. Особливості смертності населення України від окремих хвороб травлення. Україна. Здоров'я нації. 2013;1:54-8. URL:http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2013_1_10
50. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, EL Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut.* 2015;64(9):1353-67. doi:10.1136/gutjnl-2015-309252
51. Okimoto E, Ishimura N, Morito Y, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in children, adults, and elderly in the same community. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(7):1140-46. doi:10.1111/jgh.12899
52. Lewis ML, Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in children and adolescents. *J Pediatr.* 2016;177:39-43. doi:10.1016/j.jpeds.2016.04.008
53. Буліч ІМ, Цюра ОМ, Шевченко НС, Ладзекпо ДА, Осалоні СО. Особливості патології органів гастродуоденальної зони у дітей дошкільно-шкільного віку. *APPM.* 2021. doi:10.26565/2617-409X-2021-7-01
54. Newton E, Schosheim A, Patel S., ChitkaraDK, van Tilburg MAL. The role of psychological factors in pediatric functional abdominal pain disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31:e13538. doi:10.1111/nmo.13538

55. Zhong L, Shanahan ER, Raj A, Koloski NA, Fletcher L, Morrison M, et al. Dyspepsia and the microbiome: time to focus on the small intestine. *Gut*. 2017 Jun;66(6):1168-9. doi:10.1136/gutjnl-2016-312574
56. Peng J, Huang S, Wang X, et al. Global, regional, and national burden of gastrointestinal cancers among adolescents and young adults from 1990 to 2019, and burden prediction to 2040. *BMC Public Health* 2024;24:3312 doi:10.1186/s12889-024-20777-2
57. Волошин КВ, Ковалівська СО, Крутенко НВ, Цюра ОМ, Шлеєнкова ГО. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2021;8:22-31. doi: 10.26565/2617-409X-2021-8-02
58. Person H, Keefer L. Psychological comorbidity in gastrointestinal diseases: Update on the brain-gut-microbiome axis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021;107:110209. doi:10.1016/j.pnpbp.2020.110209
59. Wuestenberghs F, Eugenicos MP. PWE-62 Reporting of comorbidities and overlap syndromes in functional dyspepsia: review of 15 years of RCTs. *Gut* 2021;70:A174-5
60. Rabinowitz SS. Lack of correlation between obesity and gastroesophageal reflux disease (GERD) in a pediatric cohort. *Open J Pediatr*. 2013;3(4):317–23. doi.org/10.4236/ojped.2013.34057
61. Friedman C, Sarantos G, Katz S, Geisler S. Understanding gastroesophageal reflux disease in children. *JAAPA*. 2021 Feb 1;34(2):12-8. doi: 10.1097/01.JAA.0000731488.99461.39
62. Kato S, Gold BD, Kato A. Helicobacter pylori-associated iron deficiency anemia in childhood and adolescence-pathogenesis and clinical management strategy. *J Clin Med*. 2022 Dec 10;11(24):7351. doi: 10.3390/jcm11247351

63. Shlieienkova H, Shevchenko N, Tsiura O, Krutenko NV, Voloshyn K, Kovalivska SO. Analysis of the structure of comorbidity in children with gastrointestinal tract pathologies. *Modern Gastroenterology*. 2023;21-6. doi:10.30978/MG-2023-6-21
64. Sorokman T, Gingulyak M. The effect of endogenous cortisol on the course of H.pylori-associated gastroduodenal diseases in adolescents. *CHILD`S HEALTH*. 2022;17(5):244-8. doi:10.22141/2224-0551.17.5.2022.1524
65. Mladenova I. Clinical Relevance of Helicobacter pylori Infection. *J Clin Med*. 2021 Aug 6;10(16):3473. doi:10.3390/jcm10163473
66. Islek A, Yilmaz A, Elpek GO, Erin N. Childhood chronic gastritis and duodenitis: Role of altered sensory neuromediators. *World J Gastroenterol*. 2016;22(37):8349-60. doi:10.3748/wjg.v22.i37.8349
67. Ansari S, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins*. 2019;11(11):677. doi:10.3390/toxins11110677
68. Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: oxygen homeostasis and disease pathophysiology. *Trends in molecular medicine*. 2001;7(8):345-50. doi:10.1016/s1471-4914(01)02090-1
69. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J of applied physiol*. 2000;88(4):1474-80. doi:10.1152/jappl.2000.88.4.1474
70. Hoefflin R, Harlander S, Schäfer S, et al. HIF-1 α and HIF-2 α differently regulate tumour development and inflammation of clear cell renal cell carcinoma in mice. *Nat Commun*. 2020;11(1):4111. doi:10.1038/s41467-020-17873-3
71. Befani C, Liakos P. The role of hypoxia-inducible factor-2 alpha in angiogenesis. *J Cell Physiol*. 2018;233(12):9087-98. doi:10.1002/jcp.26805

72. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. Tue. 13 Oct 2020. Available at: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/press-release/>
73. Knowles HJ. Distinct roles for the hypoxia-inducible transcription factors HIF-1 α and HIF-2 α in human osteoclast formation and function. *Sci Rep.* 2020;10(1):21072. doi:10.1038/s41598-020-78003-z
74. Wiesener MS, Jürgensen JS, Rosenberger C, Scholze CK, Hörstrup JH, Warnecke C, et al. Widespread hypoxia-inducible expression of HIF-2 α in distinct cell populations of different organs. *FASEB J.* 2003 Feb;17(2):271-3.
75. Solanki S, Devenport SN, Ramakrishnan SK, Shah YM. Temporal induction of intestinal epithelial hypoxia-inducible factor-2 α is sufficient to drive colitis. *J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019 Aug 1;317(2):G98-107
76. Van Welden S, Selfridge A, Hindryckx P. Intestinal hypoxia and hypoxia-induced signalling as therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14:596-611.
77. Sugihartono T, Hidayat AA, Alfaray RI, et al. IL-8, TNF- α , and IL-17 in the Development of Erosive Esophagitis and Symptom Perception in Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *J Clin Med.* 2024;13(19):5832. doi:10.3390/jcm13195832
78. Zhang XA, Kong H. Mechanism of HIFs in osteoarthritis. *Front Immunol.* 2023;14:1168799. doi:10.3389/fimmu.2023.1168799.
79. Arai Y, Cha R, Nakagawa S, Inoue A, Nakamura K, Takahashi K. Cartilage Homeostasis under Physioxia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(17):9398. doi:10.3390/ijms25179398.
80. Fearon U, Canavan M, Biniecka M, Veale DJ. Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:385-97.

81. Sabi EM, Singh A, Althafar ZM, et al. Elucidating the role of hypoxia-inducible factor in rheumatoid arthritis. *Inflammopharmacology*. 2022;30(3):737-48. doi:10.1007/s10787-022-00974-4.
82. Huh YH, Lee G, Song W-H, Koh J-T, Ryu J-H. Crosstalk between FLS and chondrocytes is regulated by HIF-2 α -mediated cytokines in arthritis. *Exp Mol Med*. 2015 Dec 4;47(12):e197.
83. Maidannyk VG, Burlaka EA, Bagdasarova IV, Lavrenchuk OV. Cellular hypoxia as a mechanism of renal disorders during the chronic pyelonephritis in children. *Sovremen.Pediatr*. 2013;3(51):132-5. (In Ukrainian).
84. Maidannyk VG, Burlaka EA, Bagdasarova IV, Fomina SP, Neponyaschiy VM. Role of hypoxia-induced apoptosis in chronic glomerulonephritis progression in children. *Ukr Zhurn Nephrol ta Dial*. 2014 Nov 4;44:41-5. (In Ukrainian).
85. Maxwell PH. A new approach to treating renal anaemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15:731-2.
86. Shi Y, Gilkes DM. HIF-1 and HIF-2 in cancer: structure, regulation, and therapeutic prospects. *Cell Mol Life Sci*. 2025;82(1):44. doi:10.1007/s00018-024-05537-0.
87. Y. Yu, Y. Su, S. Yang, Y. Liu, Z. Lin, N. K. Das, Q. Wu, J. Zhou, S. Sun, X. Li, W. Yue, Y. M. Shah, J. Min, F. Wang, Activation of Intestinal HIF2 α Ameliorates Iron-Refractory Anemia. *Adv. Sci*. 2024;11:2307022. <https://doi.org/10.1002/advs.202307022>.
88. Lin Q, Yun Z. The Hypoxia-Inducible Factor Pathway in Adipocytes: The Role of HIF-2 in Adipose Inflammation and Hypertrophic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015 Mar;23;6:39.
89. Lefere S, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Devisscher L, Geerts A. Hypoxia-regulated mechanisms in the pathogenesis of

obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(18):3419-31. doi:10.1007/s00018-016-2222-1.

90. Warbrick I, Rabkin SW. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α) as a factor mediating the relationship between obesity and heart failure with preserved ejection fraction. *Obes Rev.* 2019;20(5):701-12. doi:10.1111/obr.12828.

91. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annual Rev of Pathol* 2014; 9:47-71. Doi:10.1146/annurev-pathol-012513-104720

92. Xia QS, Lu FE, Wu F, et al. New role for ceramide in hypoxia and insulin resistance. *World J Gastroenterol.* 2020;26(18):2177-86. doi:10.3748/wjg.v26.i18.2177

93. Xu MM, Wang J, Xie JX. Regulation of iron metabolism by hypoxia-inducible factors. *Sheng li xue bao. Acta Physiologica Sinica.* 2017 Oct 01;69(5):598-610.

94. Knutson AK, Williams AL, Boisvert WA, Shohet RV. HIF in the heart: development, metabolism, ischemia, and atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2021;131(17):e137557. doi:10.1172/JCI137557.

95. Dengler VL, Galbraith M, Espinosa JM. Transcriptional regulation by hypoxia inducible factors. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology.* 2014;49(1):1-15. doi:10.3109/10409238.2013.838205

96. Stolze IP, Mole DR, Ratcliffe PJ. Regulation of HIF: prolyl hydroxylases. *Novartis Found Symp.* 2006;272:15-25; discussion 25-36. PMID: 16686427.

97. Ohh M, Taber CC, Ferens FG, Tarade D. Hypoxia-inducible factor underlies von Hippel-Lindau disease stigmata. *Elife.* 2022;11:e80774. doi:10.7554/eLife.80774.

98. Taylor CT. Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor- κ B in hypoxic inflammation. *J Physiol.* 2008 Sep 1;586 (Pt 17):4055-59.
99. Malkov MI, Lee CT, Taylor CT. Regulation of the Hypoxia-Inducible Factor (HIF) by Pro-Inflammatory Cytokines. *Cells.* 2021;10(9):2340. doi:org/10.3390/cells10092340
100. Movafagh S, Crook S, Vo K. Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α by reactive oxygen species: new developments in an old debate. *J Cell Biochem.* 2015;116(5):696-703. <https://doi.org/10.1002/jcb.25074>
101. R. Singhal, S.R. Mitta, N.K. Das, S.A. Kerk, P. Sajjakulnukit, S. Solanki, A. Andren, R. Kumar, K.P. Olive, R. Banerjee, C.A. Lyssiotis, Y.M. Shah. HIF-2 α activation potentiates oxidative cell death in colorectal cancers by increasing cellular iron. *J Clin Invest.* 2021;131(12):e143691. doi:10.1172/JCI143691
102. R. Bartoszewski, A. Moszynska, M. Serocki, A. Cabaj, A. Polten, R. Ochocka, L. Dell'Italia, S. Bartoszevska, J. Kroliczewski, M. Dabrowski, J.F. Collawn. Primary endothelial cell-specific regulation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 and HIF-2 and their target gene expression profiles during hypoxia. *FASEB J.: Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, 2019;33(7):7929-41. doi:10.1096/fj.201802650RR
103. Matak P, Heinis M, Mathieu JR, et al. Myeloid HIF-1 is protective in *Helicobacter pylori*-mediated gastritis. *J Immunol.* 2015;194(7):3259-66. doi:10.4049/jimmunol.1401260
104. Davis L, Recktenwald M, Hutt E, Fuller S, Briggs M, Goel A, Daringer N. Targeting HIF-2 α in the Tumor Microenvironment: Redefining the Role of HIF-2 α for Solid Cancer Therapy. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 28;14(5):1259. doi:10.3390/cancers14051259

105. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(1):63-4. doi:10.1038/s41577-018-0098-z
106. Bishop T, Ratcliffe PJ. HIF hydroxylase pathways in cardiovascular physiology and medicine. *Circ Res.* 2015;117(1):65-79. doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.305109
107. Kido M, Du L, Sullivan CC, Li X, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Hypoxia-inducible factor 1- α reduces infarction and attenuates progression of cardiac dysfunction after myocardial infarction in the mouse. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:2116–24. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.045.
108. Li X, Zhang Q, Nasser MI, et al. Oxygen homeostasis and cardiovascular disease: A role for HIF? *Biomed Pharmacother.* 2020;128:110338. doi:10.1016/j.biopha.2020.110338
109. Celada L, Cubiella T, San-Juan-Guardado J, et al. Differential HIF2 α Protein Expression in Human Carotid Body and Adrenal Medulla under Physiologic and Tumorigenic Conditions. *Cancers (Basel).* 2022;14(12):2986. doi:10.3390/cancers14122986
110. Bechmann N, Poser I, Seifert V, Greunke C, Ullrich M, Qin N, Walch A, Peitzsch M, Robledo M, Pacak K, et al. Impact of Extrinsic and Intrinsic Hypoxia on Catecholamine Biosynthesis in Absence or Presence of Hif2 α in Pheochromocytoma Cells. *Cancers.* 2019;11(5):594. doi:10.3390/cancers11050594
111. Bechmann N, Westermann F and Eisenhofer G. HIF and MYC signaling in adrenal neoplasms of the neural crest: implications for pediatrics. *Front. Endocrinol.* 2023;14:1022192. doi:10.3389/fendo.2023.1022192

112. Alkaissi H, Nazari MA, Hadrava Vanova K, et al. Rapid Cardiovascular Response to Belzutifan in HIF2A-Mediated Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1552-5. doi:10.1056/NEJMc2409427
113. Marchi D, Santhakumar K, Markham E, Li N, Storbeck K-H, Krone N, et al. Bidirectional crosstalk between Hypoxia-Inducible Factor and glucocorticoid signalling in zebrafish larvae. *PLOS Genetics*. 2020;16:e1008757. doi:10.1371/journal.pgen.1008757
114. Peng S, Zhang J, Tan X, et al. The VHL/HIF Axis in the Development and Treatment of Pheochromocytoma/Paraganglioma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:586857. doi:10.3389/fendo.2020.586857
115. Jerwel O, Lodoen O. The gastroduodenal syndrome. *JIM*. 1952 Jan;595-9. doi:org/10.1111/j.0954-6820.1952.tb13409.x
116. Міхєєва ТМ, Нечитайло ДЮ, Понюк ВВ, Фоміна ТП. Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією. *Зап Мед Ж*. 2018;20,5(110):651-4.
117. Приходько ВС, Ніколаєва ОВ. Особливості електрокардіограми при вегетативній дисфункції у дітей з хронічними захворюваннями травної системи. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2001;2:17-20.
118. Zigalo E, Mosiychuk L, Shevtsova O, Petishko O, Demeshkina L. Features of autonomic nervous system homeostasis in patients with chronic atrophic gastritis combined with thyroid pathology. *Gastroenterol*. 2022;55(3): 159-65. doi:10.22141/2308-2097.55.3.2021.241585
119. Kalkan Ç, Soydal Ç, Özkan E., et al. Relationships between autonomic nerve function and gastric emptying in patients with autoimmune gastritis. *Clin Auton Res* 2016;26:189-96. doi:10.1007/s10286-016-0353-y

120. Kseneva SI, Borodulina EV, Udut VV. Discoordination of Autonomic Support of Functions in the Pathogenesis Gastroesophageal Reflux Disease. *Bull Exp Biol Med* 2018;166:19–21. doi:10.1007/s10517-018-4279-3
121. Chakraborty TK, Ogilvie AL, Heading RC, Ewing DJ. Abnormal cardiovascular reflexes in patients with gastro-oesophageal reflux. *Gut*. 1989;30(1):46-9. doi:10.1136/gut.30.1.46
122. Chen C-L, Orr WC, Yang CCH, Kuo TBJ. Cardiac autonomic regulation differentiates reflux disease with and without erosive esophagitis, *Scand J Gastroenterol* 2006;41(9):1001-6, doi:10.1080/00365520600575688
123. Boyarskaya LN, Ivanova KA, Kravets LV, Levchuk TO. Peculiarities of heart rate variability in children with gastroesophageal reflux disease *Zapor Med J* 2014;2(83):39-43.
124. Потапенко СВ. Особливості варіабельності серцевого ритму в дітей та підлітків з аритміями при патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. *Запорж. мед. журн.* 2016;3:59-62. doi:10.14739/2310-1210.2016.3.76984
125. Miheeva TN, Popelyuk NA, Popelyuk A-MV. To the question of vegetative background in children with chronic gastroduodenal pathology. *Clinical and experimental pathology*. 2017;16(2(60):44-8. doi:10.24061/1727-4338.XVI.2.60.2017.10
126. Babij IL, Malinovskaja NA. Analiz funkcional'nyh osobennostej vegetativnoj nervnoj sistemy u detej s vegetososudistymi disfunkcijami. [Analysis of functional features of the autonomic nervous system in children with vegetovascular dysfunctions]. *Perinatologija i pediatrija*. 2012;1(49):76-80. [in Ukrainian].
127. Griffin A. Adolescent Neurological Development and Implications for Health and Well-Being. *Healthcare (Basel)*. 2017 Sep 29;5(4):62. doi:10.3390/healthcare5040062

128. de Zambotti M, Javitz H, Franzen PL, Brumback T, Clark DB, Colrain IM, Baker FC. Sex- and Age-Dependent Differences in Autonomic Nervous System Functioning in Adolescents. *J Adolesc Health*. 2018 Feb;62(2):184-90. doi:10.1016/j.jadohealth.2017.09.010. PubMed
129. Teragawa H, Oshita C, Ueda T. History of gastroesophageal reflux disease in patients with suspected coronary artery disease. *Heart Vessels*. 2019;34(10):1631-38. doi:10.1007/s00380-019-01413-1
130. Sueda S. General internists of experience suspected variant angina as gastroesophageal reflux diseases in two cases: Heart burn may be related to coronary spasm. *J Cardiol Cases*. 2019;21(3):93-6. doi:10.1016/j.jccase.2019.10.008.
131. Umair Javaid M, Ikrama M, Abbas S, et al. Exploring Roemheld syndrome: a comprehensive review with proposed diagnostic criteria. *Untersuchung des Roemheld-Syndroms: eine umfassende Übersicht mit einem Vorschlag für Diagnosekriterien. Herz*. 2024;49(6):448-55. doi:10.1007/s00059-024-05249-y.
132. Zarea A, Ahmed H, Ahmed L. (). Cardiac Involvement in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Afro-Egypt J of Infect and Endem Dis* 2022;12(1):66-74. doi:10.21608/aeji.2021.94415.1179
133. Mohamed A, Ochoa Crespo D, Kaur G, et al. Gastroesophageal Reflux and Its Association With Atrial Fibrillation: A Traditional Review. *Cureus* 2020 Sept 11;12(9):e10387. doi:10.7759/cureus.10387
134. Xu L, Zhang Y, Xie J, Liu Y, Xu L. Association between gastroesophageal reflux disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(11):874-9. doi:10.17235/reed.2019.5389/2017

135. Maruyama T, Fukata M, Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: Natural and therapeutic linkage of the two common diseases. *J Arrhythm*. 2018 Oct 12;35(1):43-51. doi:10.1002/joa3.12125
136. Hwang JJ, Lee DH, Yoon H, Shin CM, Park YS, Kim N. Is Atrial Fibrillation a Risk Factor for Gastroesophageal Reflux Disease Occurrence?. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1921. doi:10.1097/MD.0000000000001921
137. Floria M, Drug VL. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: From the cardiologist perspective. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):3154-3156. doi:10.3748/wjg.v21.i10.3154
138. El Amrousy D, El Ashry H, Maher S, et al. Risk of atrial fibrillation development in adolescent patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Pediatr* 2024 doi:org/10.1007/s00431-024-05468-9
139. Liang J, Tang L, Yang J, Li Y, Yang X and Hou C. Gastroesophageal reflux disease and risk for arrhythmias: a Mendelian randomization analysis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2024;11:1411784. doi:10.3389/fcvm.2024.1411784
140. Elikowski W, Małek M, Witczak W, Wróblewski D, Kozłowski T, Dziarmaga M. Takotsubo cardiomyopathy as a consequence of gastrointestinal disorder - A case preceded by exacerbation of gastroesophageal reflux disease. *Polski merkuriusz lekarski*. 2011;31:227-32.
141. Вільябланка ПА, Сухал Ш, Ансарі А, Мохаммед Д. Гостра кардіоміопатія Такоцубо, спричинена гастритом. Звіти про клінічні випадки 2013;1(2):91-5.
142. Сорокман ТВ, Гінгуляк МГ. Вплив ендогенного кортизолу на перебіг Н.рулогі-залежних захворювань гастродуоденальної ділянки в підлітків. *Здоров'я дитини* 2022;17(5). doi:10.22141/2224-0551.17.5.2022.1524
143. Rungoe C, Nyboe N, Anderson JT. Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease. *Trends Cardiovasc Med* 2015;25(8):699-704

144. Taghdiri A. Inflammation and arrhythmogenesis: a narrative review of the complex relationship. *Int J Arrhythm* 2024;25(4). doi:10.1186/s42444-024-00110-z
145. Vonderlin N, Siebermair J, Kaya E, Köhler M, Rassaf T, Wakili R. Critical inflammatory mechanisms underlying arrhythmias. *Zugrundeliegende inflammatorische Mechanismen bei Herzrhythmusstörungen. Herz.* 2019;44(2):121-9. doi:10.1007/s00059-019-4788-5
146. Sun J, Roelstraete B, Svennberg E, Halfvarson J, Sundström J, et al. Long-term risk of arrhythmias in patients with inflammatory bowel disease: A population-based, sibling-controlled cohort study. *PLOS Medicine* 2023;20(10): e1004305. doi:10.1371/journal.pmed.1004305
147. Issac TT, Dokainish H, Lakkis NM. Role of inflammation in initiation and perpetuation of atrial fibrillation: a systematic review of the published data. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2021-8.
148. Міхєєва ТМ, Нечитайло ЮМ. Особливості серцево-судинної системи у школярів із хронічною гастродуоденальною патологією. *Буковинський медичний вісник* 2016;20(2):96-100. http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2016_20_2_26.
149. Dickinson DF, Scott O. Ambulatory electrocardiographic monitoring in 100 healthy teenage boys. *British Heart Journal* 1984;51:179-183.
150. Garson AJr. Arrhythmias in pediatric patients. *Med Clin North Am.* 1984;68(5):1171-1210. doi:10.1016/s0025-7125(16)31091-4
151. Ouaghlani K, Drissa M, Ben Othmen R, Msaad H, Hakim K, Ouarda F. The yield of 24-hour ambulatory electrocardiography in the assessment of symptomatic school-age children. *Tunis Med.* 2023;101(8-9):698-703.
152. Kafalı HC, Ergül Y. Common Supraventricular and Ventricular Arrhythmias in Children. *Turk Arch Pediatr.* 2022;57(5):476-88. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2022.22099

153. Ji-Eun Ban. Benign arrhythmias in pediatric patients. *J Korean Med Ass* 2020;63(7):390-397 doi:10.5124/jkma.2020.63.7.390
154. Крючко Т, Танянська С, Рубан Ю, Олійніченко М, Литус С. Добове холтерівське моніторування екг в алгоритмі діагностики порушень серцевого ритму та провідності у дітей та підлітків. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина* 2024;14(2(52)):157-61. doi:10.24061/2413-4260.XIV.2.52.2024.22
155. Fiol-Veny A, De La Torre-Luque A, Balle M, Bornas X. Altered Heart Rate Regulation in Adolescent Girls and the Vulnerability for Internalizing Disorders. *Frontiers in physiology*. 2018;9:852. doi:10.3389/fphys.2018.00852
156. Moodithaya S, Avadhany ST. Gender differences in age-related changes in cardiac autonomic nervous function. *J Aging Res* 2012;679345. doi:10.1155/2012/679345
157. Southall DP, Johnston F, Shinebourne EA, Johnston PG. 24-hour electrocardiographic study of heart rate and rhythm patterns in population of healthy children. *Br Heart J*. 1981;45(3):281-91. doi:10.1136/hrt.45.3.281
158. Nagashima M, Matsushima M, Ogawa A, et al. Cardiac arrhythmias in healthy children revealed by 24-hour ambulatory ECG monitoring. *Pediatr Cardiol*. 1987;8(2):103-8. doi:10.1007/BF02079464
159. Tseluiko VI, Radchenko OV. Kholterivske monitoruvannia u diahnostytsi porushen rytmu ta providnosti sertsia. *Medicine of Ukraine* 2016;5-6 (201-202). doi:10.37987/1997-9894.2016.5-6(201-2).204729. [Ukrainian].
160. Niwa K, Warita N, Sunami Y, Shimura A, Tateno S, Sugita K. Prevalence of arrhythmias and conduction disturbances in large population-based samples of children. *Cardiology in the Young*, 2004;14(1):68-74. doi:10.1017/S104795110400112X
161. Zhou X, Bueno-Orovio A, Schilling RJ, Kirkby C, Denning C, Rajamohan D, Burrage K, Tinker A, Rodriguez B, Harmer SC. Investigating the

Complex Arrhythmic Phenotype Caused by the Gain-of-Function Mutation KCNQ1-G229D. *Front Physiol.* 2019;10:259.

162. Dehghani-Samani A, Madreseh-Ghahfarokhi S, Dehghani-Samani A. Mutations of Voltage-Gated Ionic Channels and Risk of Severe Cardiac Arrhythmias. *Acta Cardiol Sin.* 2019 Mar;35(2):99-110.

163. Alahmadi A, Davies A, Vigo M, Jay C. Can laypeople identify a drug-induced QT interval prolongation? A psychophysical and eye-tracking experiment examining the ability of nonexperts to interpret an ECG. *J Am Med Inform Assoc.* 2019 May 01;26(5):404-11.

164. Brugada J, Blom N, Sarquella-Brugada G, et al. Pharmacological and non-pharmacological therapy for arrhythmias in the pediatric population: EHRA and AEPC-Arrhythmia Working Group joint consensus statement. *Europace.* 2013;15(9):1337-82. doi:10.1093/europace/eut082

165. Fuertes Á, Alshweki A, Pérez-Munuzuri A, Couce M-L. Supraventricular tachycardia in newborns and its association with gastroesophageal reflux disease. 2007;87(4):206-10.

166. Reddy YM, Singh D, Nagarajan D, Pillarisetti J, Biria M, Boolani H, Emert M, Chikkam V, Ryschon K, Vacek J, Bommana S, Atkins D, Verma A, Olyae M, Dawn B, Lakkireddy D. Atrial fibrillation ablation in patients with gastroesophageal reflux disease or irritable bowel syndrome-the heart to gut connection! *J Interv Card Electrophysiol.* 2013 Sep;37(3):259-65. doi:org/10.1007/s10840-013-9807-5

167. Wu H, Hu T, Hao H, Hill MA, Xu C, Liu Z. Inflammatory bowel disease and cardiovascular diseases: a concise review, *European Heart J* 2022 Jan;2(1):oeab029, <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeab029>

168. Mack M. Inflammation and fibrosis. *Matrix Biol.* 2018;68-69:106-21. doi:10.1016/j.matbio.2017.11.010

169. Antar SA, Ashour NA, Marawan ME, Al-Karmalawy AA. Fibrosis: Types, Effects, Markers, Mechanisms for Disease Progression, and Its Relation with Oxidative Stress, Immunity, and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 16;24(4):4004. doi:10.3390/ijms24044004
170. Kawanami D, Haldar SM, Jain MK. (). Role of Connective Tissue Growth Factor in Cardiac Fibrosis. In: Perbal, A., Takigawa, M., Perbal, B. (eds) *CCN Proteins in Health and Disease*. Springer, Dordrecht 2010. doi:10.1007/978-90-481-3779-4_10
171. Lipson KE, Wong C, Teng Y, Spong S. CTGF is a central mediator of tissue remodeling and fibrosis and its inhibition can reverse the process of fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012 Jun 6;5(Suppl 1):S24. doi:10.1186/1755-1536-5-S1-S24
172. Flores-Vergara R, Olmedo I, Aránguiz P, Riquelme JA, Vivar R, Pedrozo Z. Communication Between Cardiomyocytes and Fibroblasts During Cardiac Ischemia/Reperfusion and Remodeling: Roles of TGF- β , CTGF, the Renin Angiotensin Axis, and Non-coding RNA Molecules. *Front. Physiol.* 2021;12:716721. doi:10.3389/fphys.2021.716721
173. Khoshdel F, Mottaghi-Dastjerdi N, Yazdani F, et al. CTGF, FN1, IL-6, THBS1, and WISP1 genes and PI3K-Akt signaling pathway as prognostic and therapeutic targets in gastric cancer identified by gene network modeling. *Discov Onc* 2024;15:344. doi:10.1007/s12672-024-01225-4
174. Yang J, Chen S, Chen K, Wu J, Yuan H. Exploring IRGs as a Biomarker of Pulmonary Hypertension Using Multiple Machine Learning Algorithms. *Diagnostics.* 2024;14(21):2398. doi:10.3390/diagnostics14212398
175. Ferdoushi S, Paul D, Ghosh CK, et al. Correlation of Connective Tissue Growth Factor (CTGF/CCN2) with Hepatic Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *Mymensingh Med J.* 2015;24(3):558-63.

176. Yin Q, Liu H. Connective Tissue Growth Factor and Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1165:365-80. doi:10.1007/978-981-13-8871-2_17
177. Lindstrom M, DeCleene N, Dorsey H, Fuster V, Johnson CO, LeGrand KE, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaboration, 1990–2021. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:2372–2425. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.001
178. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, et al. The Heart of the World. *Glob Heart.* 2024 Jan 25;19(1):11. doi:10.5334/gh.1288
179. Kozinski M, Krintus M, Kubica J, Sypniewska G. Highsensitivity cardiac troponin assays: from improved analytical performance to enhanced risk stratification. *Crit Rev in Clin Lab Sci.* 2017;54(3):143-72.
180. Garg P, Morris P, Fazlanie AL, et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Int and Emerg Med.* 2017;12 (2):147-55.
181. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, et al. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clinica chimica acta.* 2010;411(5-6):318-23.
182. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science.* 2009;324(5923):98-102.
183. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflügers Archiv.* 2008;455(6):979-86.
184. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal.* 2019;40(3):237-69.
185. Eggers KM, Johnston N, James S, Lindahl B, Venge P. Cardiac troponin I levels in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome-the importance of gender. *American Heart J.* 2014;168(3):317-24.

186. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem.* 2015;61(4):646-56. doi:10.1373/clinchem.2014.234369
187. Jiang L, Li Y, Zhang Z, Lin L, Liu X. Use of high-sensitivity cardiac troponin I levels for early diagnosis of myocardial injury after neonatal asphyxia. *J Intern Med Res* 2019;47(7):3234-42.
188. Jakubiak GK. Cardiac Troponin Serum Concentration Measurement Is Useful Not Only in the Diagnosis of Acute Cardiovascular Events. *J Pers Med.* 2024;14(3):230. doi:10.3390/jpm14030230.
189. Bohn MK, Steele S, Hall A, Poonia J, Jung B, Adeli K. Cardiac Biomarkers in Pediatrics: An Undervalued Resource. *Clin Chem.* 2021;67(7):947-58. doi:10.1093/clinchem/hvab063.
190. Das R, Mandal RN, Agarwal A, Kurian S, Mahajan B. Highly sensitive cardiac troponin T as a biomarker of myocardial injury in acyanotic congenital heart disease. *Intern J Ped Res.* 2020;6:069.
191. Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *Eur Heart J.* 2020;41(41):4050-4056. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083
192. Omland T, de Lemos JA, Holmen OL, et al. Impact of sex on the prognostic value of high-sensitivity cardiac troponin I in the general population: the HUNT study. *Clin Chem.* 2015;61(4):646-56. doi:10.1373/clinchem.2014.234369
193. Blaes AH, Rehman A, Vock DM, et al. Utility of high-sensitivity cardiac troponin T in patients receiving anthracycline chemotherapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 Nov 24;11:591-594. doi:10.2147/VHRM.S89842

194. Maniu RD, Blag C, Popa G, et al. The role of biomarkers and echocardiography in the evaluation of cardiotoxicity risk in children treated for leukemia. *J BUON*. 2018; 23(7):122-31.
195. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K. Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol*. 2011; 57(2):131-40. doi:10.1016/j.jjcc.2011.01.002.
196. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *European J Heart Failure*. 2004;6:257-60. doi:10.1016/j.ejheart.2003.12.015
197. Liu C, Heckbert S, Lai S., et al. Association of Elevated NT-proBNP With Myocardial Fibrosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC*. 2017 Dec, 70;25:3102-9. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.044
198. Almeida A. NT-proBNP and Myocardial Fibrosis: The Invisible Link Between Health and Disease. *JACC*. 2017 Dec;70(25):3110-2. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.010
199. Rahsepar AA, Bluemke DA, Habibi M, et al. Association of Pro-B-Type Natriuretic Peptide With Cardiac Magnetic Resonance-Measured Global and Regional Cardiac Function and Structure Over 10 Years: The MESA Study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(8):e019243. doi:10.1161/JAHA.120.019243
200. Zhang M, Gao W, Cui X, et al. High-sensitive cardiac troponin T and NT-proBNP are associated with the left ventricular apical thickness in apical hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Med Res* 2025;30:50. doi:10.1186/s40001-024-02222-7
201. Hussain A, Sun W, Deswal A, et al. Association of NT-ProBNP, Blood Pressure, and Cardiovascular Events: The ARIC Study. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):559-71. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.063
202. Xie L, Liu J, Wang X, et al. Role of dietary inflammatory index in the association of NT-proBNP with all-cause and cardiovascular mortality in NHANES 1999–2004. *Sci Rep*. 2024;14:19978. doi:10.1038/s41598-024-70506-3

203. Welsh P, Campbell RT, Mooney L, Kimenai DM, Hayward C, Campbell A, et al. Ranges for NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) and Risk Factors for Higher NT-proBNP Concentrations in a Large General Population Cohort. *Circ Heart Fail.* 2022;15:e009427. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009427
204. Kiess A, Green J, Willenberg A, et al. Age-Dependent Reference Values for hs-Troponin T and NT-proBNP and Determining Factors in a Cohort of Healthy Children (The LIFE Child Study). *Pediatr Cardiol.* 2022;43:1071-83 doi:10.1007/s00246-022-02827-x
205. Agrawal A, Janjua D, Alsayed Ali Zeyada AA, Taher Elsheikh A. Heart failure in children and adolescents: an update on diagnostic approaches and management. *Clin Exp Pediatr.* 2024;67(4):178-90. doi:10.3345/cep.2023.00528
206. Ardining H, Ulfiarakhma D, Prakoso RM. The usefulness of brain natriuretic peptide measurement in pediatric patients with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *European Heart Journal Supplements.* 2021 Nov;23(SupplF):suab123.016. doi:10.1093/eurheartjsupp/suab123.016
207. Майданник ВГ, Сміян ОІ, Бинда ТП, Савельєва-Кулик НО. Вегетативні дисфункції у дітей: навчальний посібник. Суми:Сумський державний університет; 2014. 186 с.
208. Homan M, Jones NL, Bontems P, et al. Updated joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for management of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79:758-85. doi:10.1002/jpn3.12314.
209. O'Connor M, McDaniel N, Brady WJ. The pediatric electrocardiogram: Part I: Age-related interpretation. *American J Emerg Med.* 2008;26(4):506-12. doi:10.1016/j.ajem.2008.03.030
210. Surawicz B, Childers R, Deal BJ, Gettes LS. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the

Electrocardiogram. Circulation. 2009;119(10).
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191095

211. Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Parts I and II of this series. 2007 March 13;115:1306-24, 1325-32.

212. Parts III, IV, V, and VI of this series are available online at <http://circ.ahajournals.org/content/vol119/issue10/> (Circulation. 2009;119:e235–e240; e241–e250; e251–e261; and e262–e270)

213. Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC et al. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). J Am Coll Cardiol 1999;34:912-48.

214. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use. AU - Electrophysiology, Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing. Circulation. 1996;93(5). doi:10.1161/01.CIR.93.5.1043

215. Hu W, Jin X, Zhang P. et al. Deceleration and acceleration capacities of heart rate associated with heart failure with high discriminating performance. Sci Rep 2016;6: 23617. doi:org/10.1038/srep23617

216. Al-Zaiti SS, Pietrasik G, Carey MG, Alhamaydeh M, Canty JM, Fallavollita JA. The role of heart rate variability, heart rate turbulence, and deceleration capacity in predicting cause-specific mortality in chronic heart failure. J Electrocardiol. 2019;52:70–74. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.11.006.

217. Яблучанский Н, Мартыненко А. Вариабельность сердечного ритма в помощь практическому врачу. Харьков, 2010. 131 с. doi:10.13140/RG.2.2.22159.87200

218. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Показники варіабельності серцевого ритму в оцінюванні адаптаційних процесів. Педіатрія 2015;2(33):45-46. <https://health-ua.com/article/6818-pokazniki-varabelnost-sertcewego-ritmu-v-otcnyuvann-adaptacjnih-protcesv>
219. Богмат Л.Ф., Рак Л.І., Толмачова С.Р., Ахназарянц Е.Л., Ніконова В.В., Савво І.Д. та ін. Лікування і профілактика прогресування початкових стадій хронічної серцевої недостатності у підлітків із патологією міокарда. Методичні рекомендації. 2012. -24 с.
220. Boeckmans, Joost, Prochaska, Jürgen H., Gieswinkel, Alexander, Böhm, Michael, Wild, Philipp S., Schattenberg, Jörn M. Clinical utility of the Fibrosis-4 index for predicting mortality in patients with heart failure with or without metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a prospective cohort study. The Lancet Regional Health – Europe. 2025;48:101153. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101153
221. Ewid, M., Sherif, H., Allihimy, A.S. et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. BMC Res Notes. 2020;13:178. doi:10.1186/s13104-020-05031-3
222. Francis Sahngun Nahm. Receiver operating characteristic curve: overview and practical use for clinicians. Korean J Anesthesiol. 2022;75(1):25-36. doi:10.4097/kja.21209
223. Ko CW, Siddique SM, Patel A, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Gastrointestinal Evaluation of Iron Deficiency Anemia. Gastroenterology. 2020;159(3):1085-94. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.046
224. Zhao MM, Krebs J, Cao X, Cui J, Chen D-N, Li Y, et al. Helicobacter pylori infection as a risk factor for serum bilirubin change and less favourable lipid profiles: a hospital-based health examination survey. BMC Infect Dis. 2019;19:157. doi:10.1186/s12879-019-3787-8

225. Hashim M, Mohammed O, G/Egzeabeher T, Wolde M. The association of *Helicobacter Pylori* infection with dyslipidaemia and other atherogenic factors in dyspeptic patients at St. Paul's Hospital Millennium Medical College. *Heliyon*. 2022;8(5):e09430. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e09430
226. Abdu A, Cheneke W, Adem M, Belete R, Getachew A. Dyslipidemia and Associated Factors Among Patients Suspected to Have *Helicobacter pylori* Infection at Jimma University Medical Center, Jimma, Ethiopia. *Int J Gen Med*. 2020;13:311-21. doi:10.2147/IJGM.S243848.
227. Jansen EE, Braun A, Jansen P, Hartmann M. Platelet-Therapeutics to Improve Tissue Regeneration and Wound Healing—Physiological Background and Methods of Preparation. *Biomedicines*. 2021;9(8):869. doi:10.3390/biomedicines9080869
228. Gómez RM, López Ortiz AO, Schattner M. New roles of platelets in inflammation *Current Opinion in Physiology*. 2021 Feb;19:99-104. doi:10.1016/j.cophys.2020.08.017
229. Boghori M, Aghamaali M, Sariri R, Mohamadpour F, Ghafouri H. Salivary enzymes and flow rate: Markers of peptic ulcer. *J Oral Biol and Craniofac Research*. 2014;4(1):24-9. doi:10.1016/j.jobcr.2013.12.001
230. Марушко ЮВ, Гищак ТВ. Практика добового моніторингу ЕКГ за методом Холтера в дітей. *Дитячий лікар*. 2012;2(14):1-6.
231. Doi Y, Ueda K, Ogino K, Hayashi T, Takahashi A, Waki K, Incidence of non-benign arrhythmia in neonatal intensive care unit: 18 years experience from a single center. *J Arrhythmia*. 2022;38:363-8. doi:10.1002/joa3.12694
232. Nomura M, Yukinaka M, Miyajima H, Nada T, Kondo Y, Okahisa T, et al. Is autonomic dysfunction a necessary condition for chronic peptic ulcer formation? *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14 Suppl 1:82-86. doi:10.1046/j.1365-2036.2000.014s1082.x

233. Nada T, Nomura M, Iga A, Kawaguchi R, Ochi Y, Saito K, et al. Autonomic nervous function in patients with peptic ulcer studied by spectral analysis of heart rate variability. *J Med*. 2001;32:333-47.
234. Дац-Опока МІ, Гнатейко ОЗ, Макух ГВ. Особливості вегетативної (автономної) нервової системи у дітей з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та різними генотипами локусу c825t гена gnb3. *ScienceRise: Medical Science*. 2017;8(16). doi:10.15587/2519-4798.2017.109148
235. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage. *Ac ta Neurovegetativa*. 1966;29(2):250.
236. Huikuri H. The autonomic cardiac nervous system and arrhythmogenesis: risk stratification in the foreseeable future. *Vegetatives kardiales Nervensystem und Entstehung von Herzrhythmusstörungen – Risikostratifizierung in absehbarer Zukunft. Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2021;32(3):320-22. doi:10.1007/s00399-021-00777-0
237. Wang XD, Zhou L, Zhu CY, Chen B, Chen Z, Wei L. Autonomic function as indicated by heart rate deceleration capacity and deceleration runs in type 2 diabetes patients with or without essential hypertension. *Clin Interv Aging*. 2018;13:1169-76. doi:10.2147/CIA.S149920
238. Боярська ЛМ, Іванова КО, Кравець ЛВ, Левчук ТО. Особливості варіабельності серцевого ритму у дітей із гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. *Запоріз. мед. журн.* 2014;2:39-43. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2014_2_12
239. Потапенко СВ. Особливості варіабельності серцевого ритму в дітей та підлітків з аритміями при патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. *Запоріз. мед. журн.* 2016;3:59-62. doi:10.14739/2310-1210.2016.3.76984

240. Алексеева ЮІ. Особливості вегетативного гомеостазу у дітей із хронічною патологією гастродуоденальної зони. Вісн. Укр. мед. стоматол. акад. 2007;7(4(20)):61-4.
241. Stein Ph, Kleiger R, Rottman J. Differing effects of age on heart rate variability in men and women. *Amer J Cardiol* 1997;80 (3):302-5
242. Няньковський СЛ., Городиловська МІ., Іванців ВА., Бойко ОІ. Ефективність застосування Ноофену в комплексі лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в дітей шкільного віку. *Здоров'я дитини*. 2021;12(2):211-16. doi:10.22141/2224-0551.12.2.2017.101405
243. Малков МІ, Лі КТ, Тейлор КТ. Регуляція гіпоксій-індуцибельного фактора (HIF) прозапальними цитокінами. *Клітини*. 2021;10(9):2340. doi:10.3390/cells10092340
244. Мовафаг С, Крук С, Во К. Регуляція гіпоксії-індуцибельного фактора-1а активними формами кисню: нові розробки в старих дебатах. *Журн. клітин. біохім*. 2015;116(5):6960-703. doi:10.1002/jcb.25074
245. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases*. 2023;11(4):132. doi:10.3390/diseases11040132
246. Dorn LE, Petrosino JM, Wright P, Accornero F. CTGF/CCN2 is an autocrine regulator of cardiac fibrosis. *J Molec Cellul Cardiol*. 2018;121:205-11. doi:10.1016/j.yjmcc.2018.07.130
247. Koshman YE, Sternlicht MD, Kim T. Connective tissue growth factor regulates cardiac function and tissue remodeling in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;89:214-22.
248. Maruyama K, Imanaka-Yoshida K. The Pathogenesis of Cardiac Fibrosis: A Review of Recent Progress. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2617. Published 2022 Feb 27. doi:10.3390/ijms23052617.

249. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterol.* 2016;150(1):64-78. doi:10.1053/j.gastro.2015.09.004
250. Balla C, Vitali F, Brieda A, et al. Predictors of cardiac arrhythmic events in non coronary artery disease patients. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):104. doi:10.1186/s12872-019-1083-6
251. Ma RCW, Tam CHT, Hou Y, et al. NT-proBNP improves prediction of cardiorenal complications in type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Biobank. *Diabetologia.* 2025;68(2):342-56. doi:10.1007/s00125-024-06299-x
252. Mazurek B, Szydłowski L, Giec-Fuglewicz G, Markiewicz-Łoskot G. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide-proBNP levels in ventricular arrhythmias in children. *Clin Cardiol.* 2009;32(12):690-94. doi:10.1002/clc.20611
253. Muresan L, Petcu A, Muresan C, et al. The Role of NT-proBNP in the Diagnosis of Ventricular Arrhythmias in Patients with Systemic Sclerosis. *Iran J Public Health.* 2017;46(7):906-16.
254. Koeppen, M., Lee, J.W., Seo, SW. et al. Hypoxia-inducible factor 2- α -dependent induction of amphiregulin dampens myocardial ischemia-reperfusion injury. *Nat Commun* 2018;9:816. doi:10.1038/s41467-018-03105-2.
255. Крутенко НВ, Шевченко НС, Зімницька ТВ, Волошин КВ, Тараненко ОБ, Павлова ОС, Кварацхелія ТМ. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. *Вісн. Харків. нац. ун-ту імені В.Н. Каразіна. Сер. «Медицина».* 2024;32(3(50)):290-305. doi:10.26565/2313-6693-2024-50-02
256. Shevchenko NS, Krutenko NV, Zimnytska TV, Voloshyn KV. The role of hypoxia-inducible factors in the development of chronic pathology. *Ukr. Biochem. J.* 2021;93(4):18-25. doi:10.15407/ubj93.04.018

257. Shevchenko NS, Krutenko NV, Sukhova LL, Tsiura OM, Shlieienkova HO, Voloshyn KV. HIF-2 α level in adolescents with chronic inflammatory pathology of the upper gastrointestinal tract. Ukr. Biochem. J. 2024;96(6):66-73. doi:10.15407/ubj96.06.066

258. Шевченко НС, Крутенко НВ, Мельник ОВ, Тараненко ОБ, Буліч ІМ. Аналіз структури хронічної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у підлітків на сучасному етапі. Мат. наук.-практ. конф. з міжн. уч.; 17-18 листопада 2021; Харків; 2021; с. 44-45.

259. Шевченко НС, Крутенко НВ. Індукований гіпоксією фактор як центральний медіатор у розвитку хронічної патології. Зб. мат. V наук.-практ. конф. мол. вчен. з міжнар. уч. «Проблеми сьогодення в педіатрії». 2020 лютий; Харків; 2020; с.51-53.

260. Шевченко НС, Крутенко НВ. Зміни з боку серцево-судинної системи у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. «Проблеми сьогодення в педіатрії» Мат. VII наук.-практ. конф. з міжнар. уч. України. 2022 24 лют; Харків; 2022; с. 44-45.

261. Крутенко НВ, Павлюк КС. Аналіз клінічних випадків гастроезофагеальної хвороби у дітей. Мат. XX Міжн. наук. конф. студ., мол. вчених та фах. «Актуальні питання сучасної медицини», 2023 25-26 травня; Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2023; с.77-78.

262. Шевченко НС, Крутенко НВ. Прогностична значущість коморбідних станів щодо функціонування серцево-судинної системи у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Мат. VIII щоріч. наук.-практ. конф. мол. вчених з міжнар. участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 2023 23 лютого; Харків; 2023; с. 17-18.

263. Шевченко НС, Крутенко НВ, Сухова ЛЛ. Рівень HIF2- α у підлітків з хронічною запальною патологією шлунково-кишкового тракту.

Мат. IX щоріч. наук.-практ. конф. мол. вчених з міжнар. участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 2024 29 лютого; Харків; 2024; с. 25-27.

264. Krutenko NV, Ademuyiwa AT. Poincaré plot as a tool for expressing the diagnosis of premature ventricular complexes and monitoring the effectiveness of antiarrhythmic therapy in children. Актуальні питання сучасної медицини: міжнар. наук. конф. студ., мол. вчених та фах.; Харків: Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2023; с. 114.

265. Крутенко НВ. Високочутливий тропонін та натрійуретичний пептид у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Мат. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», 2024 13-14 листопада; Харків; с. 42-44.

266. Шевченко НС, Крутенко НВ. Варіабельність серцевого ритму у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Мат. X щоріч. наук.-практ. конф. мол. вчених з міжнар. участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; Харків; 2025; с. 59-60.

267. Шевченко НС, Крутенко НВ. Прогностичне значення кардіоспецифічних маркерів у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Мат. X щоріч. наук.-практ. конф. мол. вчених з міжнар. участю «Проблеми сьогодення в педіатрії»; Харків; 2025; с. 60-62.

ДОДАТОК 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Публікації у наукових фахових виданнях України, які входять до міжнародних наукометричних баз Scopus:

1. Shevchenko N.S., Krutenko N.V., Zimnytska T.V., Voloshyn K.V. The role of hypoxia-inducible factors in the development of chronic pathology. Ukrainian Biochemical Journal. 2021/ Vol. 93, Issue 4. P. 18-25. (Scopus, Q4). DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj93.04.018>. URL: http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2021/09/Shevchenko_4_21.pdf
ISSN: 2409-4943
2. Shlieienkova H.O., Shevchenko N.S., Tsiura O.M., Krutenko N.V., Voloshyn K. V., Kovalivska S.O. Analysis of the structure of comorbidity in children with gastrointestinal tract pathologies. Modern Gastroenterology. Vol. 6, 2023: 21-26. DOI: <https://doi.org/10.30978/MG-2023-6-21> (Scopus, Q4). URL: <http://sgastro.com.ua/article/view/294159>
ISSN: 1727-5725
3. N. S. Shevchenko, N. V. Krutenko, L. L. Sukhova, O. M. Tsiura, H. O. Shlieienkova, K. V. Voloshyn. HIF-2 α level in adolescents with chronic inflammatory pathology of the upper gastrointestinal tract. Ukr.Biochem.J. 2024; Volume 96, Issue 6: 66-73. DOI: doi: <https://doi.org/10.15407/ubj96.06.066> (Scopus, Q4). URL: http://ukrbiochemjournal.org/wp-content/uploads/2024/12/Shevchenko_96_6.pdf
ISSN: 2409-4943

Статті у рецензованих фахових періодичних виданнях України

1. Voloshyn, K., Kovalivska, S., Krutenko, N., Tsiura, O., & Shlieienkova, H. Аналіз структури патології органів шлунково-кишкового тракту у дітей. Актуальні проблеми сучасної медицини, 2021 (8), 22-29. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2021-8-02>.
URL: <https://periodicals.karazin.ua/apmm/article/view/18208>
2. Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Волошин К.В., Тараненко О.Б., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». Т. 32. № 3 (50), 2024: 290-305. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-50-02>
URL: <https://ukrmedsci.com/index.php/visnyk/article/view/68/66>

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В., Мельник О.В., Тараненко О.Б., Буліч І.М. Аналіз структури хронічної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у підлітків на сучасному етапі. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 17-18 листопада 2021 року, С. 44-45. URI: <http://journal.iozdp.org.ua/index.php/ua/article/view/106/87>
2. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В. Індукований гіпоксією фактор як центральний медіатор у розвитку хронічної патології. Збірник матеріалів V наук.-практ. конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», Харків, лютий, 2020, С.51-53.
URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/archiv>

3. Шевченко Н.С. Крутенко Н.В. Зміни з боку серцево-судинної системи у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. «Проблеми сьогодення в педіатрії» Матеріали VII науково-практичної конференції з міжнародною участю, України» 24 лютого 2022 року, м. Харків, С. 44-45. URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/component/content/article/114-conf-2022/597-conf-young-sci-2022>
4. Крутенко Н.В., Павлюк К.С. Аналіз клінічних випадків гастроезофагеальної хвороби у дітей. Матеріали XX Міжнародної наукової конференції студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», 25-26 травня 2023 року, м. Харків: Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна; 2023, с. 77-78. URI: <https://ekhnuir.karazin.ua/handle/123456789/17823>
5. Шевченко Н.С. Крутенко Н.В. Прогностична значущість коморбідних станів щодо функціонування серцево-судинної системи у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково кишкового тракту. Матеріали VIII щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 23 лютого 2023 року, м. Харків, 2023, с. 17-18.
URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/component/content/article/116--2023/601-conf-young-sci-2023>
6. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В., Сухова Л.Л. Рівень HIF2- α у підлітків з хронічною запальною патологією шлунково-кишкового тракту. Матеріали IX щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», 29 лютого 2024 року, м. Харків, 2024, с. 25-27.
URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/component/content/article/118-conf-2024/608-conf-molod-sci-2024>
7. Krutenko NV, Ademuyiwa AT. Poincaré plot as a tool for expressing the diagnosis of premature ventricular complexes and monitoring the effectiveness of

antiarrhythmic therapy in children. Актуальні питання сучасної медицини: міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців (20 ; 2023 ; Харків) тези доповідей. – Харків : Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, 2023. – 114 с.

URI: <https://ekhnuir.karazin.ua/handle/123456789/17823>

8. Крутенко Н.В. Високочутливий тропонін та натрійуретичний пептид у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків», 13-14 листопада 2024 року, м. Харків, С. 42-44.

URI: <https://iozdp.org.ua/index.php/en/component/content/article/118-conf-2024/611-conf-iozdp-2024>

9. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В. Варіабельність серцевого ритму у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Матеріали Х щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», Харків, 2025, с. 59-60. (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту).
10. Шевченко Н.С., Крутенко Н.В. Прогностичне значення кардіоспецифічних маркерів у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Матеріали Х щорічної науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Проблеми сьогодення в педіатрії», Харків, 2025, с. 60-62. (Особистий внесок здобувача становить 80,0 % праці: статистична обробка та інтерпретація отриманих результатів, написання тексту).

ДОДАТОК 2



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Національного університету охорони здоров'я
України імені П. Л. Шупика

«07» 01 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** діагностика змін серцево-судинної системи в структурі коморбідності у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.
2. **Установа-розробник:** кафедра педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Крутенко Н.В.
3. **Джерело інформації:**
 - a. Матеріали кандидатської дисертації Крутенко Н.В. на тему: «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту»
 - b. Analysis of the structure of comorbidity in children with gastrointestinal tract pathologies. Shlieienkova H.O., Shevchenko N.S., Tsiura O.M., Krutenko N.V., Voloshyn K. V., Kovalivska S.O Modern Gastroenterology. Vol. 6, 2023. с 21-26
 - c. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Волошин К.В., Тараненко О.Б., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина», Т. 32. № 3 (50), 2024, С. 290-305.
4. **Місце впровадження:** впроваджено в навчально-педагогічний процес на практичних заняттях на кафедрі Національного університету охорони здоров'я України (протокол засідання № 1 від 06.01/2024 р.)
5. **Термін впровадження:** 09.2024 – 12.2024
6. **Ефективність впровадження:** використання результатів досліджень Н.В.Крутенко в науково-педагогічному процесі дозволяє розширити знання здобувачів освіти щодо спектру коморбідних станів хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту у підлітків та змін серцево-судинної системи у цих хворих.
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Шупикова Т.В.
посада, підпис, ПІБ
В.о. зав. каф. педіатрії, неонатології,
дит. інфекц. хвороб, імунології та алергії

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Декан медичного факультету
 Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна
 доктор медичних наук, професор

Т.І. Лядова

«_____» _____ 2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** діагностика змін серцево-судинної системи в структурі коморбідності у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту
1. **Установа-розробник:** кафедра педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Крутенко Н.В.
2. **Джерело інформації:**
 1. Матеріали кандидатської дисертації Крутенко Н.В. на тему: «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту»
 2. Analysis of the structure of comorbidity in children with gastrointestinal tract pathologies. Shlieienkova H.O., Shevchenko N.S., Tsiura O.M., Krutenko N.V., Voloshyn K. V., Kovalivska S.O Modern Gastroenterology. Vol. 6, 2023. с 21-26
 3. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Волошин К.В., Тараненко О.Б., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». Т. 32. № 3 (50), 2024, С. 290-305
3. **Місце впровадження:** впроваджено в навчально-педагогічний процес на практичних заняттях на кафедрі педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол засідання №__ від ____ 2024 р.)
4. **Термін впровадження:** 09.2024 – 12.2024
5. **Ефективність впровадження:** застосування результатів наукових досліджень Крутенко Н.В. в науково-педагогічному процесі дозволяє покращити та розширити знання студентів щодо спектру коморбідних станів хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту у підлітків та змін серцево-судинної системи у цих хворих.
6. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

доцент кафедри педіатрії

посада, підпис, ПІБ

Т.В. Зімницька

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник медичного директора ДУ «ВЦМД
НАМН УКРАЇНИ»

Чумаченко Н.Г.

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення діагностики функціонального стану серця у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту
2. **Установа-розробник:** кафедра педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Крутенко Н.В.
3. **Джерело інформації:**
 - а. Матеріали кандидатської дисертації Крутенко Н.В. на тему: «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту»
 - б. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімицька Т.В. та ін. //Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». Т. 32. № 3 (50), 2024, С. 290-305.
 - в. Високочутливий тропонін та натрійуретичний пептид у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В. «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» Матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю, 13-14 листопада 2024 року, м. Харків, С. 42-44
4. **Місце впровадження:** Педіатричне відділення для дітей старшого віку ДУ «ВЦМД НАМН України»
5. **Термін впровадження:** з лютого 2024 р.
6. **Ефективність впровадження:** впровадження дозволяє покращити діагностику змін з боку серця у підлітків на тлі хронічної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.
7. **Зауваження та пропозиції:** запропонована тактика обстеження хворих дозволяє покращити діагностику та відокремити групу ризику формування стійких порушень з боку серця у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.

Відповідальний за впровадження:

посада, підпис, ПІБ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор КНП «МДКЛ №19» ХМР
к.мед.н.  С.О. Ковалівська
« 25 » « 02 » 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення діагностики функціонального стану серця у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у підлітків
2. **Установа-розробник:** кафедра педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Крутенко Н.В.
3. **Джерело інформації:**
 - а. Матеріали кандидатської дисертації Крутенко Н.В. на тему: «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту»
 - б. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Волошин К.В., Тараненко О.Б., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». Т. 32. № 3 (50), 2024, С. 290-305
 - в. Високочутливий тропонін та натрійуретичний пептид у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В. «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» Матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю, 13-14 листопада 2024 року, м. Харків, С. 42-44
4. **Місце впровадження:** відділення гастроентерології КНП «МДКЛ №19» ХМР
5. **Термін впровадження:** з березня 2024 р.
6. **Ефективність впровадження:** впровадження дозволяє покращити діагностику змін з боку серця у підлітків на тлі хронічної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.
7. **Зауваження та пропозиції:** запропонована тактика обстеження хворих дозволяє покращити діагностику та відокремити групу ризику формування стійких порушень з боку серця у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Відповідальний за впровадження:
завідуюча відділенням

 С.С. Березняк

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
ДУ «ІОЗДП НАМН УКРАЇНИ»
к.мед.н. Носова О.М. Носова
«24» жовтня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** удосконалення діагностики функціонального стану серця у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту
2. **Установа-розробник:** кафедра педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Крутенко Н.В.
3. **Джерело інформації:**
 1. Матеріали кандидатської дисертації Крутенко Н.В. на тему: «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту»
 2. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімицька Т.В., Волошин К.В., Тараненко О.Б., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». Т. 32. № 3 (50), 2024, С. 290-305
 3. Високочутливий тропонін та натрійуретичний пептид у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В. «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» Матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю, 13-14 листопада 2024 року, м. Харків, С. 42-44
4. **Місце впровадження:** відділення ревматології та коморбідних станів ДУ «ІОЗДП НАМН УКРАЇНИ»
5. **Термін впровадження:** з березня 2024 року.
6. **Ефективність впровадження:** впровадження дозволяє вдосконалити діагностику змін з боку серця у підлітків на тлі хронічної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту
7. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:

Григорук М.В.
посада, підпис



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Медичний директор
ДУ «ІОЗДПІ НАМН УКРАЇНИ»

К.М.ЕД.Н. О.М. Носова

«24» грудня 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозицій для впровадження:** удосконалення діагностики функціонального стану серця у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у підлітків
2. **Установа-розробник:** кафедра педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Крутенко Н.В.
3. **Джерело інформації:**
 1. Матеріали кандидатської дисертації Крутенко Н.В. на тему: «Прогнозування розвитку порушень серцево-судинної системи у підлітків з патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту»
 2. Аналіз результатів холтерівського моніторингу у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В., Шевченко Н.С., Зімницька Т.В., Волошин К.В., Тараненко О.Б., Павлова О.С., Кварацхелія Т.М. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». Т. 32. № 3 (50), 2024, С. 290-305
 3. Високочутливий тропонін та натрійуретичний пептид у підлітків з хронічною запальною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. Крутенко Н.В. «Актуальні питання фізіології, патології та організації медичного забезпечення дітей шкільного віку та підлітків» Матеріали наук.-практ. конференції з міжнародною участю, 13-14 листопада 2024 року, м. Харків, С. 42-44
4. **Місце впровадження:** відділення педіатрії та реабілітації ДУ «ІОЗДПІ НАМН УКРАЇНИ»
5. **Термін впровадження:** з лютого 2024 р.
6. **Ефективність впровадження:** впровадження дозволяє покращити діагностику змін з боку серця у підлітків на тлі хронічної патології верхніх відділів шлунково-кишкового тракту.
7. **Зауваження та пропозиції:** запропонована тактика обстеження хворих дозволяє покращити діагностику та відокремити групу ризику формування стійких порушень з серця у підлітків з хронічною патологією верхніх відділів шлунково-кишкового тракту

Відповідальний за впровадження:

О.Б. Тараненко
посада, підпис, ПІБ

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 14:36:23 28.04.2025

Назва файлу з підписом: KRUTENKO _DISS __2025.pdf.asice
Розмір файлу з підписом: 3.1 МБ

Перевірені файли:
Назва файлу без підпису: KRUTENKO _DISS __2025.pdf
Розмір файлу без підпису: 4.2 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: КРУТЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА
П.І.Б.: КРУТЕНКО НАТАЛІЯ ВОЛОДИМИРІВНА
Країна: Україна
РНОКПП: 2830518924
Організація (установа): ФІЗИЧНА ОСОБА
Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 14:36:22 28.04.2025
Сертифікат виданий: КНЕДП АЦСК АТ КБ "ПРИВАТБАНК"
Серійний номер: 5E984D526F82F38F04000000796E770179B84C05
Алгоритм підпису: ДСТУ 4145
Тип підпису: Удосконалений
Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)
Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)
Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2025.02.05 13:00