

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 внутричерепної 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, GERX, підвищена кислотоутворююча функція шлунку, підвищення рівня β -ЛП, СРП, загального білірубіну ($R^2 = 0,991$; $p = 0,00141$).

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 2 α (HIF-2 α), 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.