

Оригинальные исследования

- Научно-методические подходы к оценке и управлению имиджем высших учебных заведений фармацевтического (медицинского) профиля
Посылкина О.В., Лесная А.Г. 167
- Особенности организации сбора фармацевтических отходов, образующихся у населения, в Республике Беларусь
Яранцева Н.Д., Авсейко М.В. 187
- Характеристика затрат труда фармацевтических работников в процессе обслуживания посетителей аптек
Михайлова Н.И., Хуткина Г.А. 199
- Оценка острой токсичности сульфата 2-меркапто-5н-[1,3,4]-тиадиазоло-[2,3-б]-хиназолин-5-она
Сечко О.Г., Царенков В.М., Макаев Ф., Унку А., Валика В., Унку Л. 214
- Анализ украинского рынка противозачаточных медицинских изделий в контексте фармацевтической безопасности
Маганова Т.В., Каченко Н.А. 223
- Патогенетические параллели изменений костной и протеолитической систем при остеоартрозе в сочетании с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы
Бабинец Л.С., Галабицкая И.М. 235
- Эффективность применения питьевых минеральных вод Сходницы для коррекции дисбиоза толстой кишки при коморбидности хронического панкреатита и сахарного диабета 2-го типа
Бабинец Л.С., Сасик Г.М. 241
- Кто хочет быть семейным врачом в Украине? Опрос мнения студентов старших курсов
Куодза Дж., Колесник А., Колесник П., Матюха Л. 248
- Влияние длительного приема метформина на ростовые характеристики узловых новообразований щитовидной железы у лиц с избыточной массой тела и ожирением
Луцик М.Л., Романовский А.А., Тузова А.А., Ярошевич Н.А. 258
- Влияние иммунореабилитации на иммунный статус детей с рецидивирующими инфекциями лор-органов
Зыблева С.В., Тихонова Е.С. 266
- Кардиоваскулярные риски и риски развития сахарного диабета 2-го типа среди разных категорий работников организации здравоохранения
Русаленко М.Г., Савастеева И.Г., Панкова С.В., Сукристый В.В. 278
- Система антиоксидантной защиты и цитокиновое звено иммунитета в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста с аутоиммунным воспалением
Пасиешвили Т.М., Железнякова Н.М., Пасиешвили Л.М. 289

Оценка эффективности и безопасности лечения пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени и полиморфизмом UGT1A1*28 схемами с включением лекарственных средств прямого противовирусного действия и рибавирин	
<i>Лукашик С.П., Карпов И.А., Синявская М.В., Даниленко Н.Г., Анисько Л.А., Давыденко О.Г., Красько О.В.</i>	299
Обзоры и лекции	
Основные аспекты оказания фармацевтической помощи при реализации противогельминтных лекарственных средств	
<i>Кирилюк А.А.</i>	313
Роль витамина D при артериальной гипертензии высокого кардиоваскулярного риска	
<i>Гончар К.В., Якубова Л.В.</i>	337
Ожирение: современные возможности лечения у взрослых	
<i>Дыдышко Ю.В., Шепелькевич А.П.</i>	342
Сахарный диабет, дисгликемия и COVID-19: новое в коррекции и профилактике осложнений	
<i>Данилова Л.И., Луцки М.Л., Исачкина О.Н., Валувич В.В.</i>	362
Радиойодтерапия болезни Грейвса: персонализированный подход к лечению	
<i>Валуевич В.В., Данилова Л.И.</i>	370
Заболевания щитовидной и паращитовидной желез в условиях пандемии COVID-19	
<i>Луцки М.Л., Романовский А.А., Данилова Л.И.</i>	377
Тактика ведения эндогенного гиперкортизолизма в условиях пандемии COVID-19	
<i>Радюк Д.В., Данилова Л.И., Журавлев В.А., Романовский А.А., Луцки М.Л.</i>	385
Лечение врожденного гиперинсулинизма у детей: реальность и перспективы	
<i>Солнцева А.В., Волкова Н.В.</i>	395
Острые осложнения сахарного диабета при COVID-19	
<i>Романовский А.А., Ярошевич Н.А., Луцки М.Л., Радюк Д.В., Бурко И.И., Данилова Л.И.</i>	406
Современные подходы к диагностике и лечению наиболее распространенных форм врожденной дисфункции коры надпочечников	
<i>Шепелькевич А.П., Лузан А.М., Градуша А.В.</i>	416
Обновленные европейские рекомендации по ведению пациентов с волчаночным нефритом	
<i>Чиж К.А., Тушина А.К.</i>	430
Практическая фармация	
Приготовление инъекционных растворов с добавлением кислот, щелочей и антиоксидантов	443
Глазные лекарственные средства	457

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.2.2.037>
УДК 616.329/.333-008.17:616.441-002]-053.81-092:612.017:612.015.11

Пасиешвили Т.М., Железнякова Н.М., Пасиешвили Л.М.
Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Pasiieshvili T., Zhelezniakova N., Pasiieshvili L.
Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

Система антиоксидантной защиты и цитокиновое звено иммунитета в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста с аутоиммунным воспалением

System of Antioxidant Protection and Cytokine Link
of Immunity in the Course and Progression of Gastroesophageal
Reflux Disease in Young People with Autoimmune Inflammation

Резюме

Цель. Определить состояние антиоксидантной системы и провоспалительного звена цитокиновой сети при развитии воспалительной реакции различной степени выраженности в слизистой пищевода у лиц молодого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), которая протекает на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Материалы. Обследовано 207 пациентов – студентов в возрасте от 18 до 25 лет и с длительностью анамнеза по изучаемым нозологиям до 3 лет. Определены три группы исследуемых: 120 пациентов с коморбидностью ГЭРБ и АИТ, 45 – с изолированной ГЭРБ и 42 с изолированным АИТ. Проведено изучение провоспалительных цитокинов – каспазы-1 и ИЛ-18, а также показателей антиоксидантной системы (АОС) – общей антиоксидантной активности (АОА) и митохондриального фермента второй фазы АОС (супероксиддисмутазы 2 (СОД2)).

Результаты. Установлено, что при всех нозологических формах у лиц молодого возраста наблюдается увеличение синтеза каспазы-1 и ИЛ-18 – маркеров воспалительного процесса и аутоиммунных реакций (ИЛ-18). Причем у пациентов с АИТ в большей степени наблюдались изменения в синтезе ИЛ-18 (латентный процесс аутоиммунного характера), в то время как при ГЭРБ – каспазы-1 (банальная воспалительная реакция). Показано, что на уровень провоспалительных цитокинов оказывали влияние морфологические изменения слизистой пищевода: максимальные их величины регистрировались при эрозивной форме заболевания. Течение ГЭРБ и АИТ у лиц молодого возраста происходило на фоне снижения показателя общей АОА и повышения синтеза митохондриального фермента СОД2, что подтверждает переход контроля над образованием продуктов окислительного стресса на вторую фазу антиоксидантной системы. Полученные результаты можно использовать для характеристики течения ГЭРБ и АИТ, а также контроля лечебных мероприятий.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, патогенез, цитокины, антиоксидантная система.

Abstract

Purpose. To determine the state of the antioxidant system and pro-inflammatory link of the cytokine network in the development of the inflammatory reaction of the esophagus mucosa in young people with gastroesophageal reflux disease (GERD) and autoimmune thyroiditis (AIT).

Materials. 207 patients were examined – students aged 18 to 25 years and diseases lasting up to 3 years. Three study groups were identified: 120 patients with comorbidity of GERD and AIT, 45 – with isolated GERD and 42 with isolated AIT. Pro-inflammatory cytokines – caspase 1 and IL-18, as well as indicators of the antioxidant system (AOS) – total antioxidant activity and the mitochondrial enzyme of the second phase of AOS (superoxide dismutase 2 (SOD)) were studied.

Results. An increase in the synthesis of caspase-1 and IL-18, markers of the inflammatory process and autoimmune reactions (IL-18) is observed with all nosological forms. Moreover, in patients with AIT, changes in the synthesis of IL-18 (a latent process of an autoimmune nature) were more pronounced, while in GERD – caspases-1 (a banal inflammatory reaction). It was shown that morphological changes in the esophagus mucosa had an effect on the level of proinflammatory cytokines: their maximum values were recorded with an erosive form of the disease. The course of GERD and AIT in young people occurred against the background of a decrease in the total antioxidant activity and increased synthesis of the mitochondrial enzyme SOD2, which confirms the transfer of control over the formation of oxidative stress products to the second phase of the antioxidant system. The results can be used to characterize the course of GERD and AIT, as well as the control of therapeutic measures.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, pathogenesis, cytokines, antioxidant system.

■ ВВЕДЕНИЕ

Развитие воспалительной реакции в организме, независимо от локализации процесса, происходит с участием клеточного и гуморального звеньев иммунитета на фоне измененного перекисного гомеостаза: нарушения равновесия в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) – антиоксидантной защиты (АОЗ) с обязательным участием центральной нервной и эндокринной систем [1–3]. Включение систем организма в физиологический ответ на патоген обусловлено разделением функций между ними, глубиной их участия и контроля, а также высокими восстанавливающими возможностями. Однако уже сам факт формирования патологического процесса является пусковым механизмом для активации и повышенной загрузки данных систем [4, 5].

На то, насколько процесс будет происходить в рамках физиологического ответа, будет влиять много факторов. Так, к немодифицированным факторам, которые окажут несомненное влияние на течение болезни, относят: возраст, пол, наследственность, индекс массы тела (ожирение), профессию, наличие метаболических нарушений в организме и ряд других. К модифицированным факторам, определяющим объем ответной реакции, относят: курение, злоупотребление алкоголем и ряд других [6–8].

В то же время, подчиняясь общим законам защиты организма при действии инфекта, в каждом конкретном случае можно получить видоизмененную реакцию, которая определит длительность воспалительной реакции, объем участия подлежащих тканей и вид их поражения,

наличие осложнений и заболеваний других органов и систем. Этому могут способствовать изменения в любой из трех контролирующих, тесно связанных между собой, систем организма: эндокринной, иммунной и центральной нервной [9].

Для нивелирования ряда фоновых факторов в развитии патологии мы попытались ограничить их влияние на течение патологии. Этому способствовал выбор контингента, принявшего участие в работе. С одной стороны, молодой возраст пациентов (18–25 лет), единая социальная группа (студенты) позволили сопоставить исследованных. Однако, с другой стороны, студенческая среда неоднородна, она привносит дополнительные факторы формирования нозологий, а именно: несбалансированный «рабочий день» как по нагрузке (время пребывания на занятиях), так и продолжительности (довольно часто заканчивающийся далеко за полночь), стрессовые ситуации, отличающиеся в дневное время отрицательными (обучение, сдача зачетов, экзаменов), а в вечерне-ночное время чаще положительными (дискотеки, клубы, употребление алкогольных напитков, курение) эмоциями. В то же время создаются неблагоприятные условия пребывания в социуме: большая скученность молодежи, как во время аудиторных занятий, так и в общежитии, специфичность отношений, распространенность вирусных инфекций, которые в большинстве своем переносятся на ногах, отсутствие своевременности принятия пищи, контроля ее качества (преобладание сухоедения, использование газированных сладких напитков, еда на ходу, в различное время, иногда не более 2 раз в день и т. д.). Если с этих позиций рассматривать молодой возраст пациентов и все перечисленные факторы, которые его сопровождают, то можно говорить о предрасполагающих факторах к развитию многих нозологических форм, среди которых преобладают болезни пищеварительного тракта и аутоиммунные состояния.

В то же время в данной работе приняли участие пациенты с коморбидной патологией, а именно: гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), а фоном ее формирования избрали аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ) занимают одно из ведущих мест в структуре эндокринной патологии. Среди предикторов формирования АЗЩЖ рассматривают: генетические факторы, воздействие триггеров окружающей среды, что приводит к нарушению экспрессии генов в специфических иммунных клетках [10]. Так, в ряде исследований последних лет была выявлена взаимосвязь полиморфизма гена ФНО- α и диффузного токсического зоба [11–13]. Jung J.H. и соавт. (2016) представили результаты метаанализа 10 исследований, показавшие взаимосвязь полиморфизма гена ИЛ-10 и предрасположенность к АЗЩЖ [14]. Ключевая роль в патогенезе АЗЩЖ принадлежит дисфункции иммунорегуляторных механизмов, в частности, дисбалансу в системе цитокинов [15].

Частота встречаемости АИТ достигает 2–5%, а распространенность носительства антител к тиреопероксидазе в популяции составляет около 12% [16].

В то же время статистические выкладки по распространенности ГЭРБ более расплывчаты. Суммарная распространенность, по крайней

мере, еженедельных симптомов ГЭРБ, о которых сообщалось в ходе популяционных исследований во всем мире, составляет около 13%, но существуют значительные географические различия [17]. Точные оценки затруднены из-за неоднородности в планах исследований. Наряду с этим приводятся данные, позволяющие говорить, что самая высокая распространенность ГЭРБ – в Южной Азии и Юго-Восточной Европе (более 25%) и самая низкая в Юго-Восточной Азии, Канаде и Франции (ниже 10%) [17]. Как АИТ, так и ГЭРБ, несмотря на различия в предрасполагающих факторах, начинают свой патогенез с изменений в показателях иммунной системы и, в частности, активации цитокинового звена иммунитета. Различие триггеров, их вызывающих, приводит к практически «одинаковому» ответу – формированию защитной реакции – воспаления. Однако в случае АИТ формируется искаженный ответ на патоген, т. е. возникает не классический вариант воспалительной реакции с постепенным и последовательным включением всех фаз воспалительной реакции, а аутоиммунный вариант ответа. Отличительной особенностью такого реагирования является накопление антител к собственным клеткам щитовидной железы с развитием цепной реакции синтеза плазматических клеток, обеспечивающей прогрессирование нозологии и неэффективность терапии [18, 19].

Развивающаяся реакция на патоген также вовлекает в процесс и другой механизм поражения клеток – активацию системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ), что способствует усилению апоптоза, при этом формируется его патологический вариант, когда утилизация разрушенной клеточной мембраны практически не контролируется начальными составляющими системы АОЗ, ведущим среди которых является фермент каталаза [20, 21]. Возникает взаимное потенцирование патологии: воспалительная реакция приводит к участию в ответ на возбудитель большого количества клеток, которые, с учетом их функции в организме, погибают на различных стадиях ответа, при этом ускоренная гибель клетки усиливает процессы свободнорадикального окисления, тем самым давая повышенную нагрузку на систему АОЗ. И если в случае банального воспаления данные процессы можно остановить при назначении соответствующей терапии, то при аутоиммунном воспалении процесс всегда прогрессирует, что и определяет неудовлетворительный прогноз. То есть при сочетанном течении ГЭРБ и АИТ при искаженном варианте ответа иммунной системы в виде аутоиммунного воспаления можно ожидать атипичное течение нозологий.

Распространенность нозологических форм, предрасполагающие факторы к их формированию и хронизации, а также возможность выявления на раннем этапе у молодого контингента лиц послужили основанием к проведению данного исследования.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проследить участие антиоксидантной системы и провоспалительного звена цитокиновой сети в формировании ответа на развитие воспалительной реакции различной степени выраженности в слизистой пищевода у лиц молодого возраста с ГЭРБ, которая протекает на фоне аутоиммунного тиреоидита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клиническом исследовании приняли участие студенты различных вузов, среди которых в 120 случаях было диагностировано сочетанное течение ГЭРБ и АИТ (основная группа). Средний возраст по группе составил $23,1 \pm 2,2$ года, большинство обследованных были женщины (77,5%); длительность анамнеза по обеим нозологиям находилась в пределах трех лет.

Диагноз при заболевании пищевода устанавливали на основании жалоб пациентов, оценки данных анамнеза, клинического и лабораторно-инструментального исследования с проведением ЭФГДС (система «Fuginon») и биопсии слизистой оболочки пищевода. При постановке диагноза придерживались рекомендаций Монреальского консенсуса (2006 г.), а также «Протоколов ведения больных с ГЭРБ». Морфологическая форма заболевания (наличие эрозий или неэрозивный вариант) уточнялась при проведении ЭФГДС, при этом ориентировались на рекомендации Лос-Анджелесской классификации.

Группа сравнения была представлена 45 пациентами с изолированной ГЭРБ, что позволяло уточнить влияние аутоиммунного компонента на течение нозологии. По основным показателям данная группа пациентов соответствовала основной: возраст составил $21,9 \pm 2,7$ года, преобладали женщины (75,6%), длительность заболевания – до трех лет, социальная группа – студенты.

Вторая группа сравнения – пациенты с изолированным АИТ (42 пациента), в возрасте $23,1 \pm 1,2$ года, диагноз которой был установлен на основании результатов пальпаторного и инструментального исследования (УЗИ щитовидной железы с использованием общепринятой методики, аппарат Mindray DC-60 Exp), определения уровня антител к тканям щитовидной железы, а также установления ее функции по содержанию тиреотропных гормонов.

Показатели нормы были получены при обследовании 20 практически здоровых лиц, репрезентативных основной группе по возрасту, полу, социальной принадлежности – студенты. Таким образом, в выборку были включены молодые люди – студенты вузов города (207 пациентов), находящиеся на лечении по поводу ГЭРБ и/или АИТ, подписавшие добровольное согласие на участие в исследовании в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (2000 г.) и директив Европейского товарищества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

К работе не привлекались лица с другими заболеваниями пищеварительного тракта, эндокринной системы, онкопатологией, болезнями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, беременные.

Содержание каспазы-1 и марганец-супероксиддисмутазы (СОД2) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем производства фирмы «Elabscience» (ELISA, США) на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия) согласно прилагаемой к набору инструкции; содержание ИЛ-18 – с использованием коммерческих наборов «Bender MedSystems GmbH» (Австрия) согласно предложенным методикам.

Показатель общей антиоксидантной активности (АОА) устанавливали в сыворотке крови пациентов фотометрическим методом

с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «Elabscience» (ELISA, США) на биохимическом анализаторе «Labline-80».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ общего назначения Statistica. Также использовали методы непараметрической статистики: критерий Краскела – Уоллиса, медианный тест, критерий Манна – Уитни.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенная ЭФГДС дала возможность установить две морфологические формы заболевания: эрозивную (34 пациентов – 28,3%) и неэрозивную (86 – 71,7%). В группе сравнения такое распределение соответствовало 24,4% и 75,6% (11 и 34 пациента соответственно).

При исследовании уровней антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину было отмечено их увеличение, что подтвердило аутоиммунный компонент тиреоидита. Уровни гормонов щитовидной железы не превышали показатели нормы, что соответствовало эутиреоидному состоянию.

В сыворотке крови определяли содержание каспазы-1 и ИЛ-18. Выбор данных цитокинов был обусловлен несколькими факторами. Так, каспаза-1 является пусковым цитокином провоспалительного звена иммунитета и потенцирует запуск других цитокинов – ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-18, т. е. включает каскад воспалительных реакций [22]. В то же время ИЛ-18 хотя и приходит в зону воспаления несколько позже, но его особенностью является участие в аутоиммунном компоненте ответа [23, 24].

Так, проведенное исследование показало, что одним из направлений патогенеза ГЭРБ и АИТ, а также их сочетания является повышение содержания данных цитокинов (табл. 1).

Как видно из табл. 1, обе нозологические формы и их сочетание сопровождались увеличением исследуемых цитокинов, хотя активность их при данных заболеваниях была различной. Наибольшие изменения были отмечены при сочетанной патологии, в то время как в группах с изолированным течением заболеваний отмечался диссонанс в показателях. Так, при изолированной ГЭРБ в большей степени повышалось содержание каспазы-1, а при АИТ – ИЛ-18. Данное обстоятельство

Таблица 1

Активность каспазы-1 и ИЛ-18 в сыворотке крови обследованных пациентов

Table 1
The activity of caspase-1 and IL-18 in the blood serum of the examined patients

Группы обследованных/ показатели / Examined groups / indicators	Каспаза-1, пг/мл / Caspase-1, pg/ml	ИЛ-18, пг/мл / IL-18, pg/ml
Контроль / Control	510,7821 (311,8725; 618,3146)	229,4 (198,31; 269,37)
Основная группа (ГЭРБ + АИТ) / Main group (GERD + AIT)	1394,284 (1155,198; 1517,132)*	1763,4 (1451,7; 2879,2)*
ГЭРБ / GERD	1238,901 (921,3211; 1478,45)*	614,9 (521,9; 721,8)*
АИТ / AIT	688,5712 (534,192; 964,3711)*	1029,2 (779,3; 1252,4)*

Примечание: * статистически значимо по отношению к контролю.

Note: * statistically significant in relation to control.

можно объяснить наличием активного воспаления в первом случае и латентного воспаления с преобладанием аутоиммунного компонента – во втором.

Проведено определение содержания данных цитокинов с учетом поражения слизистой пищевода. Так, при эрозивном поражении слизистой показатели каспазы-1 и ИЛ-18 у пациентов основной группы были максимальными (1433,546 (930,401; 1675,13) и 1975,7 (1631,4; 2798,9) пг/мл против 1276,406 (1114,634; 1377,394) и 1601,3 (1503,1; 1756,6) – при неэрозивной форме), что, по-видимому, обусловлено включением не только слизистого, но подслизистого и мышечных слоев стенки пищевода в процесс и, таким образом, генерализацией воспаления. Однако количество эрозий и их расположение не влияло на величины данных показателей.

При исследовании состояния общей АОА (первая фаза защиты) было установлено его изменение у всех пациентов (табл. 2).

Одновременно отмечено увеличение показателя СОД2 – митохондриального фермента второй фазы АОС (табл. 2). При этом установлена обратная корреляционная связь между показателями общей АОА и СОД2, как при сочетанном течении ГЭРБ и АИТ ($r=-0,681$), так и в группах с изолированными ГЭРБ ($r=-0,573$) и АИТ ($r=-0,611$). Показатели АОС (общая АОА и СОД2) не имели зависимости от морфологических изменений в слизистой пищевода.

Следовательно, формирование ГЭРБ и АИТ приводит к несостоятельности первой фазы АОС и тем самым к ослаблению контроля за образованием токсических радикалов, что, скорее всего, обусловлено выраженной активацией системы ПОЛ. При этом контроль переходит на вторую фазу АОС, что подтверждается увеличением синтеза СОД2.

Как было показано, течение заболевания у пациентов с ГЭРБ сопровождается повышением синтеза провоспалительных цитокинов (каспазы-1 и ИЛ-18), что подтверждает наличие активного воспалительного

Таблица 2
Показатели общей антиоксидантной активности и марганец-супероксиддисмутазы в сыворотке крови пациентов с ГЭРБ и/или АИТ

Table 2
Indicators of total antioxidant activity and manganese superoxide dismutase in the blood serum of patients with GERD and/or AIT

Группы обследованных / показатели / Examined groups / indicators	Общая АОА, ммоль/л / Total AOA, mmol / L	СОД2, нг/мл / SOD2, ng / ml
Контроль / Control	517,8108 (419,1486; 809,2243)	4,472 (3,701; 5,2325)
Основная группа (ГЭРБ + АИТ) / Main group (GERD + AIT)	305,257 (160,189; 425,108)*	9,1965 (7,248; 11,6385)*
ГЭРБ / GERD	439,468 (311,5332; 585,622)*	7,17 (6,1056; 8,1948)*
АИТ / AIT	395,5947 (285,6217; 595,2213)*	7,5515 (5,8327; 9,2338)*

Примечание: * статистически значимо по отношению к контролю.

Note: * statistically significant in relation to control.

процесса в слизистой пищевода. Также установлено, что эрозивные изменения в слизистой приводили к усилению активности данных цитокинов, что обусловлено переходом местной реакции в системную как за счет включения в процесс дополнительных слоев стенки пищевода, так и его распространенности.

При аутоиммунном тиреоидите также отмечено повышение каспазы-1 и ИЛ-18, однако эти изменения были несколько отличными. Так, активность каспазы-1 была менее выражена, чем в группах пациентов с ГЭРБ, что можно объяснить умеренным воспалительным процессом в щитовидной железе, который клинически можно охарактеризовать как латентное течение заболевания. В то же время уровень ИЛ-18 при АИТ был достоверно выше, нежели при изолированной ГЭРБ, что связано с аутоиммунным компонентом патогенеза нозологии.

Таким образом, показатели провоспалительных цитокинов и, в частности, каспазы-1 и ИЛ-18 можно использовать для характеристики состояния слизистой пищевода у пациентов с ГЭРБ, а также эффективности проводимой терапии. Наряду с этим при наличии АИТ более показательным, на наш взгляд, является определение содержания ИЛ-18, который кроме противовоспалительного эффекта позволяет еще подтвердить аутоиммунный характер процесса.

Вторым направлением работы было изучение состояния системы антиоксидантной защиты. Наши данные подтвердили результаты исследований, проведенных Солодовой М. при характеристике данной системы у пациентов с ГЭРБ. Автором было показано, что у пациентов с ГЭРБ отмечалось значительное снижение показателя общей АОС, причем в тканях пищевода и при эрозивной форме заболевания значения данного фактора АОЗ составили всего лишь 48% от контрольных цифр. При этом величины общей АОА продолжали уменьшаться и оказались минимальными у пациентов с осложнениями ГЭРБ [25].

Снижение показателя общей АОА, по-видимому, является результатом развития выраженной воспалительной реакции, которая часто наблюдается у лиц молодого возраста как проявление гиперреактивности организма. Другим возможным механизмом подавления первой фазы АОЗ можно рассматривать фон заболевания – аутоиммунный тиреоидит. В таком случае снижение общей АОА может быть следствием замены физиологического апоптоза на патологический, не только в результате банального воспаления слизистой пищевода, но и аутоиммунного компонента сочетанной нозологии. Прервать этот механизм у таких пациентов не представляется возможным, т. к. использование глюкокортикоидов как препаратов, обладающих контролем над антигенобразованием, у пациентов с ГЭРБ практически невозможно.

В то же время в своей работе мы показали увеличение синтеза СОД2 – митохондриального фермента второй фазы антиоксидантной защиты. Следовательно, несмотря на образовавшуюся «брешь» в первой линии системы АОЗ, контроль за образованием токсических радикалов осуществляется в полной мере, т. е. избыток продуктов окислительного стресса контролируется и нивелируется.

При этом ряд исследователей показали, что при ГЭРБ зарегистрированы изменения и функционального состояния щитовидной железы.

Показатели тиреоидного статуса изменялись пропорционально степени повреждения слизистой пищевода. Причем в большей степени это касалось содержания трийодтиронина: концентрация Т3 составила 73% ($p < 0,001$) и при осложнениях заболевания 49,4% ($p < 0,001$) от показателя здоровых лиц [26].

В нашем исследовании мы не подтвердили такие изменения ввиду эутиреоидного состояния железы, которое, по-видимому, у наших пациентов связано с коротким анамнезом заболевания. Однако несмотря на отсутствие изменений в гормональном статусе, аутоиммунный характер тиреоидита в последующем приведет к прогрессированию заболевания и в конечном итоге «подключит» гормоны к патологии, итогом которой станет гипотиреоз. В то же время не останется «интактным» и ГЭРБ: иммунный фон будет поддерживать воспаление, а в дальнейшем можно ожидать и прогрессирование патологии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У лиц молодого возраста с сочетанным течением ГЭРБ и АИТ наблюдается увеличение синтеза каспазы-1 и ИЛ-18 – маркеров воспалительного процесса и аутоиммунных реакций (ИЛ-18).

У пациентов молодого возраста с ГЭРБ синтез провоспалительных цитокинов имеет зависимость от морфологических изменений слизистой пищевода: максимальные изменения каспазы-1 и ИЛ-18 отмечены при эрозивной форме заболевания.

У пациентов с АИТ отмечается умеренное повышение каспазы-1 и достоверное ИЛ-18, что подтверждает латентный характер аутоиммунного воспаления в щитовидной железе.

Течение ГЭРБ и АИТ у лиц молодого возраста сопровождается снижением показателя общей антиоксидантной активности на фоне повышения синтеза митохондриального фермента СОД2, что подтверждает переход контроля над образованием продуктов окислительного стресса на вторую фазу антиоксидантной системы.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Chaplin D.D. (2010) Overview of the immune response. *The Journal of allergy and clinical immunology*, vol. 125, no 2, pp. 3–23. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>
2. Hanaa Ali Hassan Mostafa Abd El-Aal (2012). Lipid Peroxidation End-Products as a Key of Oxidative Stress: Effect of Antioxidant on Their Production and Transfer of Free Radicals. *Lipid Peroxidation, Angel Catala, IntechOpen*. doi: 10.5772/45944.
3. Borza C., Muntean D., Dehelean C. (2013) Oxidative Stress and Lipid Peroxidation – A Lipid Metabolism Dysfunction, *Lipid Metabolism, Rodrigo Valenzuela Baez, IntechOpen*. doi: 10.5772/51627
4. Justiz Vaillant A.A., Jan A. (2020) *Physiology, Immune Response*. [Updated 2019 Mar 21]. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, Jan. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>
5. José Luis Muñoz Carrillo, Flor Pamela Castro García, Oscar Gutiérrez Coronado, María Alejandra Moreno García and Juan Francisco Contreras Cordero (2017). Physiology and Pathology of Innate Immune Response Against Pathogens, Physiology and Pathology of Immunology. *Nima Rezaei, IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.70556.
6. Willadsen T.G., Bebe A., Køster-Rasmussen R. (2016). The role of diseases, risk factors and symptoms in the definition of multimorbidity – a systematic review. *Scandinavian journal of primary health care*, vol. 34, no 2, pp. 112–121. Available at: <https://doi.org/10.3109/02813432.2016.1153242>
7. World Health Organisation (2009). *Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. Geneva: World Health Organization. Available at: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/global_health_risks/en/
8. Australian Institute of Health and Welfare (2015). *Risk factors to health*. Retrieved June 23, 2015. Available at: <http://www.aihw.gov.au/risk-factors/>
9. Taub D.D. (2008). Neuroendocrine interactions in the immune system. *Cellular immunology*, vol. 252, no 1–2, pp. 1–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2008.05.006>

10. Tomer Y., & Huber A. (2009). The etiology of autoimmune thyroid disease: a story of genes and environment. *Journal of autoimmunity*, vol. 32, no 3–4, pp. 231–239. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.007>
11. Gryaznova M.A., Khamnueva L.Yu. (2017). The specific feature of cytokines regulation by pathology of thyroid disease (review) *Health and Education Millennium*, vol. 19, no 7, pp. 33–39.
12. Salvi M., Pedrazzoni M., Girasole G. (2000). Serum concentrations of proinflammatory cytokines in Graves' disease: Effect of treatment, thyroid function, ophthalmopathy and cigarette smoking. *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*, vol. 143, pp. 197–202. doi:10.1530/eje.0.1430197.
13. Nikitin Y.P., Rymar O.D., Maksimov, V.N. (2009). Polymorphism G(-308)A gene TNF, association with susceptibility to autoimmune thyroid disease in population of Novosibirsk. *Siberian Scientific Medical Journal*, vol. 1, pp. 69–73.
14. Jung J.H., Song G.G., Kim J.H., Choi S.J. (2016) Association of Interleukin 10 Gene Polymorphisms with Autoimmune Thyroid Disease: Meta-Analysis *Scand. J. Immunol.* vol. 84, no 5, pp. 272–277.
15. Ganesh B.B., Bhattacharya P., Gopisetty A., & Prabhakar B.S. (2011). Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *Journal of interferon & cytokine research: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, vol. 31, no 10, pp. 721–731. Available at: <https://doi.org/10.1089/jir.2011.0049>
16. Brent G.A. (2008) Graves' disease. *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, no 24, pp. 2594–2605.
17. Eusebi L.H., Ratnakumar R., Yuan Y. (2018) Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*, vol. 67, no 3, pp. 430–440. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589.
18. Mikoš H, Mikoš M, Obara-Moszyńska M, Niedziela M (2014) The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynol Pol.*, vol. 65, no 2, pp. 150–155. doi: 10.5603/EP.2014.0021.
19. Luty J., Ruckemann-Dziurdzińska K., Witkowski J.M., Bryl E. (2019) Immunological aspects of autoimmune thyroid disease – Complex interplay between cells and cytokines *Cytokine*, vol. 116, pp. 128–133. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2019.01.003>
20. Islam M.O., Bacchetti T., Ferretti G. (2019). Alterations of Antioxidant Enzymes and Biomarkers of Nitro-oxidative Stress in Tissues of Bladder Cancer. *Oxidative medicine and cellular longevity*, vol.2019, 2730896. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/2730896>.
21. Birben E., Sahiner U., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. (2012). Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organization Journal*, vol. 5, pp. 9–19. doi:10.1097/WOX.0b013e3182439613.
22. Boucher D., Monteleone M., Coll R.C. (2018) Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity. *J Exp Med*, vol. 215, no 3, pp. 827–840. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20172222>
23. Yasuda K., Nakanishi K., & Tsutsui H. (2019). Interleukin-18 in Health and Disease. *International journal of molecular sciences*, vol. 20, no 3, pp. 649. <https://doi.org/10.3390/ijms20030649>.
24. Boraschi D., & Dinarello C. (2007). IL-18 in autoimmunity: Review. *European cytokine network*. vol. 17, pp. 224–252.
25. Solodenova M.E. (2009) *Clinical features of lipid peroxidation and the function of antioxidant protection in patients with various types of gastroesophageal reflux disease: dis. PhD.* Sib. State Medical University.
26. Solodyenova M.E., Luzina E.V., Suvorova T.V. (2008) Function of thyroid gland in patients with gastroesophageal reflux disease. *Far Eastern Medical Journal*, vol. 2, pp. 21–24.

Поступила/Received: 25.04.2020
Контакты/Contacts: fammed@meta.ua