УДК 616.329/.333-008.6:616.441-002-057.87-078-092:612.015.11
DOI: http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-12

ISSN 1727-5725 (Print)
ISSN 2521-649X (Online)

Т. М. Пасієшвілі
Харківський національний медичний університет

Вплив морфологічних змін слизової оболонки стравоходу при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі на показники антиоксидантної системи у студентів з автоімунним тиреоїдитом

Мета — дослідити зміни окремих показників системи антиоксидантного захисту з урахуванням морфологічної форми ураження слизової оболонки стравоходу у хворих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), яка перебігала на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ).

Матеріали та методи. Обстежено 120 студентів з ГЕРХ та АІТ віком від 18 до 25 років, з них 93 (77,5 %) жінки і 27 (22,5 %) чоловіків. Тривалість захворювань не перевищувала 3 роки. За результатами фіброгастродуоденоскопічного дослідження у 34 (28,3 %) пацієнтів діагностовано ерозивну форму ГЕРХ, у 86 (71,7 %) — неерозивну форму. Досліджували показники загальної антиоксидантної активності, глутатіонпероксидази та мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази.

Результати. Встановлено зниження сумарного показника загальної антиоксидантної активності, що було розцінено як неспроможність першої фази системи антиоксидантного захисту. Відзначено посилення активності марганець-супероксиддисмутази і зниження вироблення глутатіонпероксидази. Рівні загальної антиоксидантної активності та глутатіонпероксидази корелювали з морфологічними змінами в слизовій оболонці стравоходу: наявність ерозивної форми захворювання більшою мірою впливала на зміни цих показників.

Висновки. Поєднаний перебіг ГЕРХ і АІТ у студентів супроводжувався зниженням сумарного показника загальної антиоксидантної активності та глутатіонпероксидази і посиленням активності марганець-супероксиддисмутази. Наявність ерозій у слизовій оболонці стравоходу більшою мірою позначалася на змінах показників загальної антиоксидантної активності та глутатіонпероксидази.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, патогенез, антиоксидантна система.

Останніми роками до групи соціально значущих захворювань відносять гастроезофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), поширеність якої, за даними статистики, становить 20—40 % [5, 12]. У великої кількості пацієнтів (близько 20 %) діагноз залишається не підтвердженим, оскільки вони з різних причин не звертаються до лікаря [7, 13]. Випадки ГЕРХ зареєстровано в усіх країнах у пацієнтів незалежно від статі, віку та раси. Захворювання впливає на якість життя, що зумовлено частим загостренням за відсутності терапії та розвитком ускладнень [1, 8].

Основні клінічні симптоми захворювання добре вивчено. Проте незначні їхні вияви на ранніх етапах або нетиповий початок, що не дає змоги пацієнтам приділити увагу симптоматиці, а також розвиток у молодому віці, коли симптоми ГЕРХ трактують як незначні розлади («щось не те з'їв», «харчове отруєння», «багато з'їв і випив»), обмежують ранню діагностику. Посилення симптомів, спричинене супутніми захворюваннями, змушує пацієнтів звернутися до лікаря. Серед

© Т. М. Пасієшвілі, 2021

нозологій, які часто виникають у молодому віці та можуть призвести до погіршення стану хворих, розглядають автоімунний тиреоїдит (АІТ), поширеність якого становить 5—10 % [2, 3].

В основі ураження слизової оболонки стравоходу при розвитку ГЕРХ лежить неспецифічна захисна реакція, яка реалізується за загальними законами запалення. Її запуск здійснюється послідовним залученням складових імунної системи (прозапальних цитокінів) з розвитком місцевого або системного процесу. Однак реакція слизової оболонки на патоген може мати різну реалізацію: у вигляді як виразкового процесу, так і його неерозивної форми.

Одним з напрямів патогенезу ГЕРХ є активація процесу вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) — антиоксидантного захисту (АОЗ), що контролює стан клітинної мембрани, утворення і виведення токсичних речовин [9]. Багаторівневість системи АОЗ забезпечується використанням ферментативних та неферментативних сполук, які нейтралізують токсичні продукти, котрі утворюються в результаті життєдіяльності клітини. До таких чинників контролю належать супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, глутатіони, церулоплазмін тощо [4, 11]. Першу лінію антиоксидантної системи (АОС), робота якої пов'язана з активністю СОД, каталази, церулоплазміну та інших ферментативних і неферментативних компонентів, розглядають як початковий (першорядний) бар'єр, який забезпечує підтримку на постійному контрольованому рівні вільнорадикального окиснення. При цьому механізми АОЗ універсальні для всіх типів клітин незалежно від їхньої структурно-тканинної організації [11].

Початок цих процесів пов'язують з дією СОД, яка каталізує реакцію дисмутації супероксидного аніон-радикала, при цьому утворюється перекис водню і молекулярний кисень [6, 14]. У другу фазу детоксикації ксенобіотиків відбувається кон'югація проміжних продуктів метаболізму з ендогенними молекулами, внаслідок чого утворюються полярні сполуки, які виводяться з організму за допомогою спеціальних механізмів екскреції [10]. На цьому етапі роботи АОС здійснюється активний синтез глутатіонпероксидази, яка каталізує відновлення перекису водню і органічних перекисів з використанням відновленого глутатіону [6]. Отже, розвиток запалення або ішемічний характер патологічного процесу потребують участі системи АОЗ.

Мета роботи — дослідити зміни окремих показників системи антиоксидантного захисту з урахуванням морфологічної форми ураження слизової оболонки стравоходу у хворих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, яка перебігала на тлі автоімунного тиреоїдиту.

Матеріали та методи

У дослідження залучено 120 студентів вищих навчальних закладів м. Харкова з ГЕРХ, яка перебігала на тлі АІТ. Специфіка контингенту дала змогу обмежити віковий період від 18 до 25 років. Середній вік у вибірці — (21,9 ± 2,7) року. Серед обстежених пацієнтів було 93 (77,5 %) жінки і 27 (22,5 %) чоловіків. Тривалість захворювань не перевищувала 3 роки.

При встановленні діагнозу використовували протоколи ведення хворих із зазначеними нозологіями. Морфологічну форму ГЕРХ визначали за результатами фіброгастродуоденоскопії (ФГДС) згідно з рекомендаціями Лос-Анджелеської класифікації (1994). Дотримувалися рекомендацій Монреальського консенсусу (2006).

Автоімунний характер тиреоїдиту підтверджено підвищеним вмістом антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну. Функціональний стан щитоподібної залози оцінювали за вмістом тиреотропного гормона, вільного тиреоглобуліну та вільного тироксину.

Група контролю була представлена 20 практично здоровими пацієнтами, порівнянними з особами основної групи за віком, співвідношенням статей і соціальним статусом.

При проведенні дослідження дотримувалися лікувально-діагностичних стандартів і вимог щодо етичної складової клінічних досліджень (GCP, 1997). Усі пацієнти підписали згоду на участь в дослідженні згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавством України, Гельсінською декларацією 2000 року і директивами Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях.

Як показники системи АОЗ вивчали стан загальної антиоксидантної активності (ЗАА), вміст глутатіонпероксидази (ГПО) та мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази (СОД-2).

Загальний антиоксидантний статус у сироватці крові хворих визначали фотометричним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Elabscience (Elisa, США). Рівень СОД-2 у сироватці крові хворих досліджували імуноферментним методом з використанням комерційної тест-системи Elabscience (Elisa, США). Активність глутатіонпероксидази у фракції клітин визначали спектрофотометричним методом (тест-системи фірми Elabscience, Elisa, США).

Отримані результати оброблено із застосуванням ліцензійної програми Statistica Basic Academic 13 for Windows. Використовували методи непараметричної статистики: критерій Краскела — Уолліса, медіанний тест, критерій Манна — Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності, які відповідали оцінці похибки ймовірності $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Проведення ФГДС дало змогу у 34 (28,3 %) пацієнтів з ГЕРХ установити ерозивну форму захворювання. Кількість ерозій у слизовій оболонці становила від 3—4 до 6—8 з найчастішою локалізацією в нижній третині стравоходу. У 86 (71,7 %) випадках захворювання мало неерозивний характер. Згідно з Лос-Анджелеською ендоскопічною класифікацією проведено розподіл хворих за ступенем тяжкості езофагіту. Найчастіше реєстрували B-ступінь (18 (52,9 %)). Майже у чверті пацієнтів (8 (23,5 %)) діагностовано C-ступінь тяжкості, у 6 (17,7 %) — A-ступінь. Найрідше визначали D-ступінь (2 (5,9 %)).

Вивчено стан ЗАА, яка є сумарним значенням ферментативної складової першої фази АОС і містить показники активності СОД та каталази. Встановлено статистично значуще зниження ЗАА в цілому по групі (305,2570 (160,1890; 425,1080) мкмоль/л) щодо контрольних показників (517,8108 (419,1486; 809,2243) мкмоль/л, $U = 376$; $p < 0,01$).

Пригнічення ЗАА, на нашу думку, можна пояснити значною активацією ВРОЛ у осіб молодого віку, що «не дало змоги» ферментам АОС в повному обсязі «перекрити» дію вільних радикалів, тобто йдеться не про виснаження АОС, а про значне переважання процесів ВРОЛ у молодих хворих при поєднанні ГЕРХ і АІТ.

Оцінка ЗАА з урахуванням морфологічної форми ГЕРХ дала змогу визначити статистично значуще зниження цього показника у пацієнтів з ерозивним процесом у слизовій оболонці стравоходу порівняно з особами з неерозивною формою захворювання. Так, рівень ЗАА за наявності дефектів у слизовій оболонці становив 220,1662 (100,3882; 323,7973) мкмоль/л, у пацієнтів з відсутністю ерозій — 337,7287 (168,9415; 457,4244) мкмоль/л, $U = 898$; $p < 0,01$).

Статистично значуще зниження показника ЗАА при ерозивній формі захворювання порівняно з особами з неерозивним запаленням у слизовій оболонці стравоходу можна пояснити ураженням глибших шарів стінки, що призводить до активації не лише місцевої, а і системної реакції запалення. Отже, на показник ЗАА впливала глибина ураження слизової оболонки стравоходу, тобто розвиток ерозивної форми захворювання збільшував витрати антиоксидантів на покриття процесів ВРОЛ.

Також визначили активність ГПО і СОД-2 — ферментів, зміни яких характеризують другу фазу АОС. Доведено, що синтез СОД-2 статистично значущо підвищувався, а рівень ГПО — знижувався (табл. 1). Збільшення мітохондріальної СОД, імовірно, є результатом як її безпосередньої участі в процесах АОЗ (послідовний розвиток реакцій з метою детоксикації ксенобіотиків), так і позитивного впливу білка Клото на

Таблиця 1. **Активність марганець-супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази у хворих з коморбідним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби і автоімунного тиреоїдиту**

Показник	Контрольна група (n = 120)	Основна група (n = 20)	Значущість різниці	
			U	p
СОД-2, нг/мл	4,4720 (3,7010; 5,2325)	9,1965 (7,2480; 11,6385)	386	< 0,01
ГПО, МО/г Hb	18,753 (16,023; 19,8)	13,320 (11,1; 14,8)	248	< 0,01

Таблиця 2. **Активність марганець-супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази залежно від морфологічної форми ураження слизової оболонки при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі**

Показник	Ерозивна форма (n = 34)	Неерозивна форма (n = 86)	Значущість різниці	
			U	p
СОД-2, нг/мл	8,3449 (6,4880; 10,2433)	9,3458 (7,4743; 12,5117)	1112,5	0,079
ГПО, МО/г Hb	11,840 (10,730; 14,375)	14,615 (14,060; 15,355)	571,5	< 0,01

цей показник [15]. Зменшення вмісту ГПО можна пояснити підвищеною витратою ферменту при високому ВРОЛ на трьох етапах АОЗ.

Проведено вивчення вмісту СОД-2 з урахуванням морфологічної форми ГЕРХ. Не встановлено статистично значущої відмінності, хоча спостерігалася тенденція до зниження показника у пацієнтів з ерозивною формою (табл. 2). Ерозивне ураження стравоходу призводило до статистично значущої зміни активності ГПО щодо показників пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ (див. табл. 2).

Таким чином, поєднаний перебіг ГЕРХ і АІТ супроводжується змінами показників системи АОЗ. Неспроможність її першої лінії, яка, ймовірно, пов'язана з надмірним утворенням продуктів ВРОЛ, спричиняє перехід її детоксикаційних властивостей у другу фазу захисту. При цьому спостерігається активація синтезу СОД-2, на нашу думку, за рахунок процесів надлишкового утворення токсичних продуктів ВРОЛ при зниженні контролю першого рівня системи. Такий феномен можна пояснити молодим віком пацієнтів і коротким анамнезом захворювань. Зниження активності ГПО, ймовірно, є результатом підвищеної його витрати при нейтралізації токсичних речовин.

Оцінка вмісту ЗАА та ГПО з урахуванням морфологічної форми ГЕРХ виявила виражені-ші зміни показників при ерозивній формі, що, на нашу думку, є результатом глибшого ураження стінки стравоходу із залученням багатьох її шарів та формування системної запальної відповіді.

Висновки

При поєднаному перебігу ГЕРХ і АІТ виникає неспроможність першої фази системи АОЗ, що виявляється зниженням сумарного показника ЗАА.

При коморбідності ГЕРХ і АІТ захисний потенціал АОЗ переходить на другу лінію системи: посилюється активність мітохондріального фермента СОД-2 і знижується вироблення ГПО.

Рівні ЗАА та ГПО корелювали з морфологічними змінами в слизовій оболонці стравоходу: наявність ерозивної форми захворювання більшою мірою впливала на ці показники.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Alshammari S. A., Alabdulkareem A. M., Aloqeely K. M. et al. The determinants of the quality of life of gastroesophageal reflux disease patients attending King Saud University Medical City // Cureus.— 2020.— Vol. 12 (8).— e9505. doi: 10.7759/cureus.9505.
2. Antonelli A., Ferrari S. M., Corrado A., Di Domenicantonio A., Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders // Autoimmun. Rev.— 2015.— Vol. 14 (2).— P. 174—180. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
3. Aversa T., Corica D., Zirilli G. et al. Phenotypic expression of autoimmunity in children with autoimmune thyroid disorders // Front Endocrinol. (Lausanne).— 2019.— Vol. 10.— 476. doi: 10.3389/fendo.2019.00476.
4. Birben E., Sahiner U. M., Sackesen C., Erzurum S., Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense // World Allergy Organ J.— 2012.— Vol. 5 (1).— P. 9—19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
5. Delshad S. D., Almario C. V., Chey W. D., Spiegel B. M. R. Prevalence of gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor-refractory symptoms // Gastroenterology.— 2020.— Vol. 158 (5).— P. 1250—1261.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2019.12.014.
6. Dworzański J., Strycharz-Dudziak M., Kliszczewska E. et al. Glutathione peroxidase (GPx) and superoxide dismutase (SOD) activity in patients with diabetes mellitus type 2 infected with Epstein-Barr virus // PLoS ONE.— 2020.— Vol. 15 (3).— e0230374. doi.org/10.1371/journal.pone.0230374.
7. El-Serag H. B., Sweet S., Winchester C. C. et al. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // Gut.— 2014.— Vol. 63.— P. 871—880. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304269.
8. Gorczyca R., Pardak P., Pękala A., Filip R. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Polish patients // World J. Clin. Cases.— 2019.— Vol. 7 (12).— P. 1421—1429. doi: 10.12998/wjcc.v7.i12.1421.
9. Jabri M. A., Sebai H. The role of increased gastric acid secretion and reactive oxygen species in the pathophysiology of reflux esophagitis, gastroesophageal reflux disease — theory and research // Intech. Open.— 2019.— Vol. 1.— P. 343—349. doi: 10.5772/intechopen.81021.
10. Li B., Pratt D. A. Methods for determining the efficacy of radical-trapping antioxidants // Free Radic. Biol. Med.— 2015.— Vol. 82.— P. 187—202. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.020.
11. Nimse S. B., Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // Rsc Advances.— 2015.— Vol. 5 (35).— P. 27986—28006. doi.org/10.1039/C4RA13315C.
12. Nirwan J. S., Hasan S. S., Babar Z. U., Conway B. R., Ghori M. U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): systematic review with meta-analysis // Sci. Rep.— 2020.— Vol. 10 (1).— 5814. doi: 10.1038/s41598-020-62795-1.
13. Poddar U. Gastroesophageal reflux disease (GERD) in children // Paediatr Int. Child Health.— 2019.— Vol. 39 (1).— P. 7—12. doi: 10.1080/20469047.2018.1489649.
14. Wang Y., Branicky R., Noë A., Hekimi S. Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling // J. Cell. Biol.— 2018.— Vol. 217 (6).— P. 1915—1928. doi.org/10.1083/jcb.201708007.
15. Zhdan V. M., Pasiieshvili T. M., Zhelezniakova N. M., Kovalyova O. M., Pasiieshvili L. M. Klotho protein and mitochondrial superoxide dismutase in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis // World of Medicine and Biology.— 2020.— Vol. 4 (74).— P. 49—53. doi: 10.26724/2079-8334-2020-4-74-49-53.

Т. М. Пасиешвили
Харьковский национальный медицинский университет

Влияние морфологических изменений слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на показатели антиоксидантной системы у студентов с аутоиммунным тиреоидитом

Цель — исследовать изменения отдельных показателей системы антиоксидантной защиты с учетом морфологической формы поражения слизистой оболочки пищевода у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), которая протекала на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Материалы и методы. Обследованы 120 студентов с ГЭРБ и АИТ в возрасте от 18 до 25 лет, из них 93 (77,5 %) женщины и 27 (22,5 %) мужчин. Продолжительность заболеваний не превышала 3 года. По результатам фиброгастродуоденоскопического исследования у 34 (28,3 %) пациентов диагностирована эрозивная форма ГЭРБ, у 86 (71,7 %) — неэрозивная форма. Исследовали показатели общей антиоксидантной активности, глутатионпероксидазы и митохондриальной марганец-супероксиддисмутазы.

Результаты. Установлено снижение суммарного показателя общей антиоксидантной активности, что было расценено как несостоятельность первой фазы системы антиоксидантной защиты. Отмечено усиление активности марганец-супероксиддисмутазы и снижение выработки глутатионпероксидазы. Уровни общей антиоксидантной активности и глутатионпероксидазы коррелировали с морфологическими изменениями в слизистой оболочке пищевода: наличие эрозивной формы заболевания в большей степени влияло на изменения этих показателей.

Выводы. Течение ГЭРБ на фоне АИТ у студентов сопровождалось снижением суммарного показателя общей антиоксидантной активности и глутатионпероксидазы и усилением активности марганец-супероксиддисмутазы. Наличие эрозий в слизистой оболочке пищевода в большей степени сказывалось на изменениях показателей общей антиоксидантной активности и глутатионпероксидазы.

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

T. M. Pasiieshvili
Kharkiv National Medical University

Effects of morphological changes in the esophageal mucosa in gastroesophageal reflux disease on the indicators of the antioxidant system in students with autoimmune thyroiditis

Objective — to establish changes in indicators of the antioxidant defence system, taking into account the morphological form of the esophageal mucosa lesions in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD), occurring against the background of autoimmune thyroiditis (AIT).

Materials and methods. The study involved 120 students with GERD and AIT, aged 18 to 25 years; from them 93 (77.5 %) females and 27 (22.5 %) males. The disease duration did nit exceed 3 years. Fibrogastroduodenoscopic examination has shown an erosive form of gastroesophageal reflux disease in 34 patients (28.3 %) and non-erosive form of the disease was in 86 cases (71.7 %). Indicators of the total antioxidant activity of glutathione peroxidase and mitochondrial manganese superoxide dismutase were examined.

Results. A decrease in the total indicator of the total antioxidant activity was established, which was estimated as the failure of the first phase of the antioxidant defence system. At the same time, an increase in the activity of manganese superoxide dismutase and a decrease in the production of glutathione peroxidase were noted. The levels of total antioxidant activity and glutathione peroxidase correlated with morphological changes in the esophageal mucosa: the presence of the erosive form of the disease had a greater impact on the changes in these parameters.

Conclusions. The combined course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in students was accompanied by a decrease in the indicators of total antioxidant activity and glutathione peroxidase and an increase in the activity of manganese superoxide dismutase. The presence of erosions in the esophageal mucosa had a greater impact on the changes in the parameters of total antioxidant activity and glutathione peroxidase.

Key words: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, pathogenesis, antioxidant system.

Контактна інформація

Пасієшвілі Тамара Мерабівна, к. мед. н., доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології
E-mail: fammed@meta.ua

Стаття надійшла до редакції 15 лютого 2020 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Пасієшвілі Т. М. Вплив морфологічних змін слизової оболонки стравоходу при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі на показники антиоксидантної системи у студентів з автоімунним тиреоїдитом // Сучасна гастроентерологія. — 2021. — № 1. — С. 12—16. http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-12.

Pasiieshvili TM. Effects of morphological changes in the esophageal mucosa in gastroesophageal reflux disease on the indicators of the antioxidant system in students with autoimmune thyroiditis [in Urkainian]. Modern Gastroenterology. 2021;1:12-16. http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-12.