

# Цитокіндетерміновані механізми патоморфологічної реалізації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку



Н. М. Железнякова<sup>1</sup>,  
Т. В. Бочарова<sup>2</sup>,  
Л. М. Пасієшвілі<sup>1</sup>,  
Т. М. Пасієшвілі<sup>3</sup>

**Мета** — вивчити особливості прозапального цитокінового статусу та патоморфологічної реалізації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ) в осіб молодого віку.

**Матеріали та методи.** Обстежено 120 хворих на ГЕРХ та АІТ і 45 осіб з ГЕРХ. Контрольну групу створено з 20 практично здорових добровольців аналогічного віку, статі та соціального статусу. Усім хворим проведено езофагогастроуденоскопію, гістологічне дослідження, порівняльну морфометрію слизової оболонки стравоходу, визначення вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), ІЛ-18, фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )).

**Результати.** Частота ерозивної ГЕРХ у групах пацієнтів статистично значущо не відрізнялася. Аналіз структури ерозивних форм ГЕРХ виявив статистично значущу різницю за розподілом за ступенями езофагіту. Установлено переважання його тяжчих форм у хворих із коморбідною патологією. Гістологічне дослідження виявило, що у пацієнтів із неерозивною ГЕРХ та АІТ усі морфометричні показники статистично значущо відрізнялися від таких у групі ГЕРХ: загальна товщина епітелію — (319,3  $\pm$  9,1) та (286,1  $\pm$  8,2) мкм відповідно ( $p < 0,01$ ), товщина базального шару епітелію — (79,6  $\pm$  3,2) і (49,7  $\pm$  2,1) мкм ( $p < 0,01$ ), висота сполучнотканинних сосочків — (224,8  $\pm$  7,3) та (172,7  $\pm$  4,6) мкм ( $p < 0,01$ ), міжклітинний простір — (1,55  $\pm$  0,11) і (1,12  $\pm$  0,09) мкм ( $p < 0,01$ ). Наявність супутнього АІТ асоціювалася зі статистично значущим збільшенням виразності гіперплазії базального шару епітелію, подовженням сосочків та лейкоцитарною інфільтрацією. Коморбідність ГЕРХ та АІТ у молодих осіб пов'язана зі статистично значущим підвищенням вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові порівняно з ізольованою ГЕРХ: ІЛ-1 $\beta$  — 29,6 та 17,7 пг/мл ( $p < 0,01$ ), ІЛ-18 — 1763,4 і 614,6 пг/мл ( $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  — 7,6 та 5,2 пг/мл ( $p < 0,01$ ). Кореляційний аналіз виявив прямо пропорційний зв'язок між вмістом цитокінів та експресивністю деяких морфометричних показників слизової оболонки стравоходу.

**Висновки.** Коморбідність ГЕРХ та еутиреоїдного АІТ у студентській популяції супроводжувалася статистично значущим підсиленням езофагіту порівняно з ізольованою ГЕРХ. Наявність супутнього АІТ у хворих на неерозивну ГЕРХ призводить до статистично значущого збільшення ступеня гіперплазії базального шару епітелію, подовження сполучнотканинних сосочків і поліморфноклітинної запальної інфільтрації порівняно з ізольованою ГЕРХ. Ці зміни прямо пропорційно корелюють із концентрацією ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 і ФНП- $\alpha$ .

## Ключові слова:

гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, прозапальні цитокіни, патоморфологія, молоді особи.

Дані досліджень, проведених останніми роками, свідчать про значний прогрес у вивченні патогенетичних ланок, шляхів реалізації та механізмів прогресування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), що закономірно супроводжується оптимізацією діагностичних підходів

<sup>1</sup> Харківський національний медичний університет

<sup>2</sup> Харківський міжнародний медичний університет

<sup>3</sup> Медичний центр «Селлі Лімітед», Харків

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

**Железнякова Наталя Мерабівна**

д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №1

E-mail: zhelezniakovanm@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-5786-9378>

Отримано • Received  
29/01/2024

Прийнято до друку • Accepted  
17/02/2024

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0  
Published under the CC BY-ND 4.0 license

і терапевтичної стратегії. Тому увагу науковців привертає коморбідний перебіг ГЕРХ з іншими захворюваннями. Особливого значення ця проблема набуває при поєднанні з автоімунною патологією, яка зазвичай асоціюється з розвитком системного запалення, що може бути додатковим чинником прогресування ГЕРХ. Актуальним є дослідження розвитку ГЕРХ у молоді [2, 3, 6, 13], адже формування хронічної патології в ранньому віці, особливо за наявності такого «підступного» супутника, як автоімунний тиреоїдит (АІТ), може супроводжуватися швидким прогресуванням нозології та раннім формуванням ускладнень. Однак на сучасному етапі розвитку медичної науки відсутні дослідження патоморфологічних особливостей стравоходу в пацієнтів молодого віку з коморбідністю ГЕРХ та АІТ.

Класична парадигма патофізіології ГЕРХ як хронічної патології, асоційованої з порушенням моторно-евакуаторної функції гастроєзофагеальної зони із систематичним рефлюксом шлункового та/або дуоденального вмісту, останнім часом зазнала суттєвої трансформації [1, 7–9]. Поряд із традиційними хіміко-механістичними аспектами патогенезу ГЕРХ, сучасні дослідження значно розширюють спектр патофізіологічних механізмів, при цьому особливу увагу приділяють ролі хронічного запалення [19, 20, 23].

Традиційна концепція «хімічного опіку» кислим рефлюктом передбачає ураження та поступову загибель клітин епітелію стравоходу з подальшим розвитком гострої гранулоцитарної запальної реакції, яка поступово поширюється на глибші шари до власної пластинки слизової оболонки стравоходу. При цьому типовою гістологічною ознакою ГЕРХ вважають гіперплазію клітин-попередників у базальному шарі плоского епітелію, яка є наслідком втрати поверхневих клітин слизової оболонки стравоходу [8, 11, 18].

В експериментальному дослідженні R. F. Souza класична патогенетична теорія була піддана сумніву: на тваринній моделі ГЕРХ, спричиненої езофагодуоденостомією, продемонстровано, що початковим патофізіологічним механізмом рефлюкс-езофагіту в щурів було проникнення Т-лімфоцитів у підслизову оболонку стравоходу з поступовою інфільтрацією власної пластинки та епітелію, а не загибель поверхневих клітин та епітеліальна інфільтрація гранулоцитами згідно з теорією «хімічного опіку». Гіперплазія базальних клітин у щурів передувала втраті поверхневих клітин слизової оболонки тривалий час, формування поверхневих ерозій спостерігали лише через кілька тижнів після езофагодуоденостомії [19].

Іншими дослідниками продемонстровано, що вміст рефлюкату стимулював продукцію

прозапальних і проліферативних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-8 та фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ )) [4, 23]. З огляду на це автори запропонували альтернативну теорію патогенезу ГЕРХ, згідно з якою рефлюктат не чинив безпосереднього негативного впливу на епітеліальні клітини стравоходу, а насамперед стимулював секрецію прозапальних цитокінів, що призводило до проліферації епітелію, мобілізації Т-лімфоцитів та інших медіаторів запалення і зрештою спричиняло пошкодження слизової оболонки [18, 19, 23].

**Мета роботи** – вивчити особливості прозапального цитокінового статусу та патоморфологічної реалізації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку.

### Матеріали та методи

Під час проведення дослідження дотримувалися етичних стандартів Гельсінської декларації (1964–2013) та національного законодавства. Інформована згода на участь у дослідженні отримана від усіх пацієнтів.

У дослідженні взяли участь 165 пацієнтів, із них 120 із коморбідним перебігом ГЕРХ та АІТ (основна група) та 45 із ізольованою ГЕРХ (група порівняння). Медіанні показники віку в групах становили  $(21,9 \pm 2,7)$  та  $(21,2 \pm 2,4)$  року відповідно ( $p > 0,05$ ). В основній групі було 93 (77,5%) жінки та 27 (22,5%) чоловіків, у групі порівняння – 34 (75,56%) та 11 (24,44%) відповідно. Контингент був представлений студентами різних закладів вищої освіти м. Харкова. Контрольні показники отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічного віку, статі та соціального статусу.

Діагноз ГЕРХ установлювали згідно з рекомендаціями Монреальського консенсусу (2006) та вітчизняних протоколів. Візуальну оцінку слизової оболонки стравоходу та визначення форми захворювання проводили за даними езофагогастроудоденоскопії (відеоендоскопічна система «Fuginon», Японія) з біопсією. Біоптати досліджували гістологічними методами. Визначення ступеня ерозивного езофагіту проводили за Лос-Анджелеською класифікацією (1994).

Діагноз АІТ підтверджували за наявністю антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну й даними ультразвукового дослідження щитоподібної залози. Функціональний стан останньої оцінено на попередніх етапах дослідження за показниками тиреотропного гормону, вільного трийодтироніну та тироксину. У всіх пацієнтів визначено еутиреоїдний стан.

Матеріал для гістологічного дослідження забирали прицільно зі слизової оболонки дистального

відділу стравоходу на 3–4 см вище за шлунково-стравохідний перехід. Шматочки слизової оболонки фіксували в 10 % формаліні, проводили крізь спирти в концентрації, що наростала, заливали в парафін та готували зрізи товщиною 5 мкм, які зафарбовували гематоксиліном та еозинном або пікрофуксином за методом Ван Гісона. Мікроскопічні дослідження виконано з використанням мікроскопа Olympus BX-41 з програмою Olympus DP-Soft (Version 3:1). У випадкових 10 полях зору за високого збільшення (об'єктив  $\times 40$ , окуляр  $\times 10$ ) визначали морфометричні показники: товщину параепідермального епітелію та базального шару, міжклітинний простір і висоту сполучнотканинних сосочків [5].

Вміст прозапальних цитокінів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 і ФНП- $\alpha$ ) досліджували з використанням комерційних наборів «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) згідно з інструкцією виробника.

Статистичну обробку виконано за допомогою програми Statistica Basic Academic 13 for Windows En, local. При аналізі результатів використовували методи описової статистики: розраховували середнє арифметичне значення (M), 95 % довірчий інтервал і стандартну похибку (m). Відповідність виду розподілу ознак закону нормального розподілу перевіряли за допомогою методу Шапіро – Уїлка. Проводили порівняння середніх значень змінних за допомогою параметричних методів – t-критерію Стьюдента за нормального розподілу ознак, виражених в інтервальній шкалі, в інших випадках – за допомогою непараметричного методу (U-критерій Манна – Уїтні). Відмінності, отримані методом парних порівнянь, вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

При ендоскопічному дослідженні пацієнтів із коморбідним перебігом ГЕРХ та АІТ у 34 (28,3 %) випадках зареєстрували ерозивне ураження стравоходу, у 86 (71,7 %) – неерозивне, у групі порівняння ерозивну ГЕРХ – у 11 (24,4 %) осіб, неерозивну – у 34 (75,6 %), статистично значущих відмінностей інцидентності ерозивної та неерозивної форми ГЕРХ не виявлено ( $\chi^2 = 0,25$ ;  $p = 0,617$ ).

При аналізі структури ерозивного езофагіту за Лос-Анджелеською класифікацією у групі ГЕРХ та АІТ встановлено переважання езофагіту ступеня В (52,9 %), у групі ізольованої ГЕРХ – езофагіту ступеня А (63,6 %,  $\chi^2 = 8,557$ ;  $p = 0,003$ ) (рис. 1).

Інтегральний аналіз частоти різних ступенів ерозивної форми ГЕРХ виявив статистично значущо більшу частоту тяжчих ступенів езофагіту в пацієнтів із коморбідною патологією ( $\chi^2 = 8,772$ ;  $p = 0,033$ ).

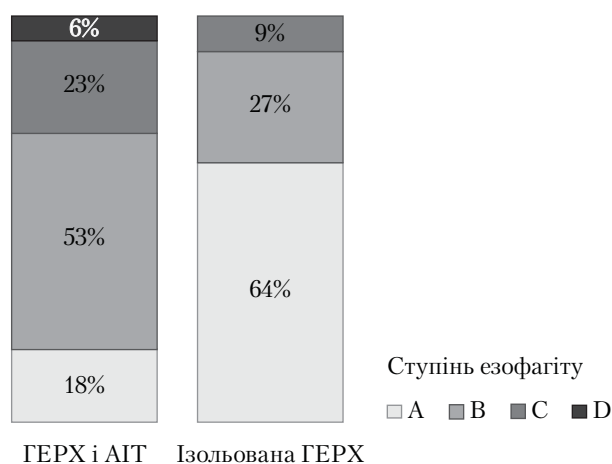


Рис. 1. Структура тяжкості езофагіту в досліджуваних групах, %

Оскільки незначна кількість випадків ерозивного ураження стравоходу серед обстежених хворих з різними ступенями езофагіту не дала змоги провести подальший статистичний аналіз, для морфологічного вивчення було відібрано зразки пацієнтів із неерозивною формою захворювання: 50 зразків біопсійного матеріалу пацієнтів із коморбідністю ГЕРХ та АІТ і 35 – пацієнтів з ізольованою ГЕРХ.

У обох групах дослідження найбільші патоморфологічні зміни зареєстрували в структурі багат шарового плоского епітелію – порушення стратифікації його шарів, подовження стромальних сосочків та гіперплазію базального шару (рис. 2).

У нормі товщина базального шару епітелію стравоходу становить  $< 15$  % від загальної товщини епітелію. Базальний шар утворено кількома рядами клітин, довжина сосочків не перевищує

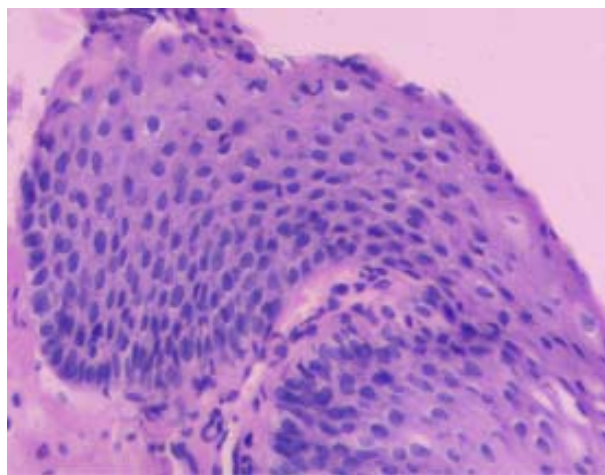


Рис. 2. Гіперплазія базального шару епітелію стравоходу та подовження стромальних сосочків у пацієнта з коморбідною патологією. Забарвлення гематоксиліном та еозинном.  $\times 400$

**Таблиця 1.** Морфометричні показники слизової оболонки дистальної частини стравоходу

Показник	Ізольована ГЕРХ (n = 35)	ГЕРХ і АІТ (n = 50)
Товщина епітелію, мкм	286,1 ± 8,2	319,3 ± 9,1*
Товщина базального шару	мкм	49,7 ± 2,1
	%	17,3 ± 0,3
Висота сосочків	мкм	172,7 ± 4,6
	%	60,4 ± 3,3
Міжклітинний простір, мкм	1,12 ± 0,09	1,55 ± 0,11*

Примітка. \* Різниця щодо пацієнтів з ізольованою ГЕРХ статистично значуща ( $p < 0,01$ ).

50% [17, 22]. Аналіз досліджуваних зразків виявив значне статистично значуще збільшення товщини базальної зони епітелію (як абсолютного показника, так і щодо загальної товщини епітелію) в обох групах (табл. 1). Однак, якщо в групі ізольованої ГЕРХ товщина базального шару становила 17,3% від загальної товщини епітелію та наближалася до фізіологічної норми, то в пацієнтів із коморбідною патологією цей параметр становив 25,1%, за рахунок чого відбувалося загальне потовщення епітелію (див. рис. 2).

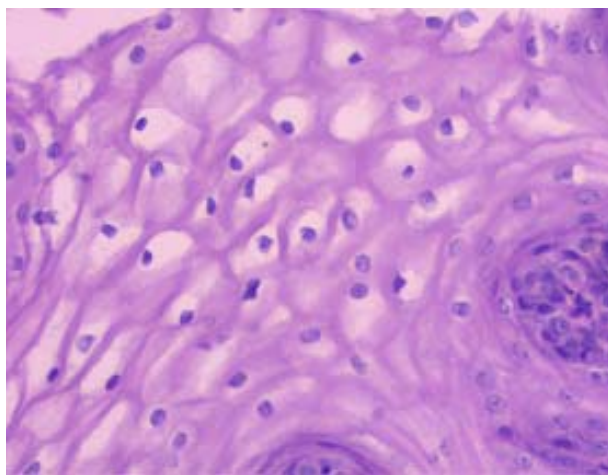
Іншою гістологічною ознакою ГЕРХ було збільшення розмірів ядер, їхня гіперхромність, підвищення мітотичної активності в різних відділах параепідермального епітелію, що було наслідком інтенсифікації процесів регенерації. При ізольованій патології спостерігали вогнищеві дистрофічні та некротичні зміни в епітеліальних клітинах на тлі виразного набряку шипуватого та базального шарів. За коморбідності ГЕРХ та

АІТ відзначено значну поліморфність епітеліальних клітин з вакуолізацією їхньої цитоплазми. Подекуди клітини були значно збільшені в розмірах з ознаками паренхіматозної білкової (гідропічної) дистрофії та периферійною дислокацією ядер (рис. 3).

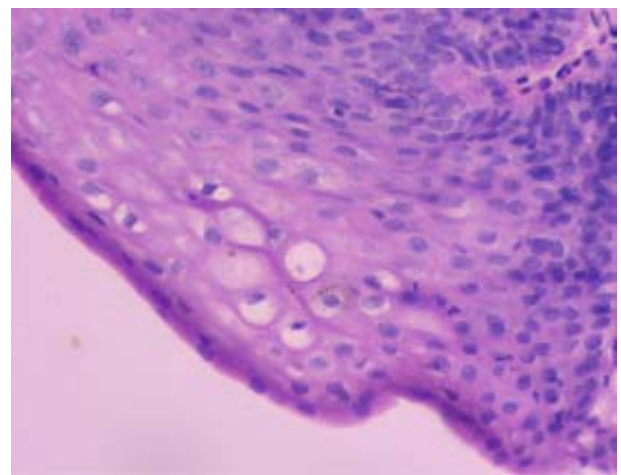
Зазначені патоморфологічні девіації епітелію стравоходу спостерігали на тлі збільшення міжклітинного простору за рахунок міжклітинного набряку з втратою нормальної орієнтації поверхневих епітеліальних клітин та з наявністю подекуди інтерцелюлярних місточків (рис. 4).

Характерною патоморфологічною ознакою ГЕРХ було суттєве збільшення довжини стромальних сосочків, яке спостерігалось в обох групах, однак у пацієнтів із супутнім АІТ цей показник був статистично значущо більшим (див. табл. 1). Значне подовження сполучнотканинних сосочків у пацієнтів з коморбідною патологією (75% від товщини епітеліального шару), імовірно, було наслідком запальних процесів та експресії медіаторів, що стимулюють проліферацію ендотелію, фібробластів і гладеньком'язових клітин і виявляються в підслизовому шарі у вигляді вогнищевого фіброзу lamina propria зі значним потовщенням колагенових волокон.

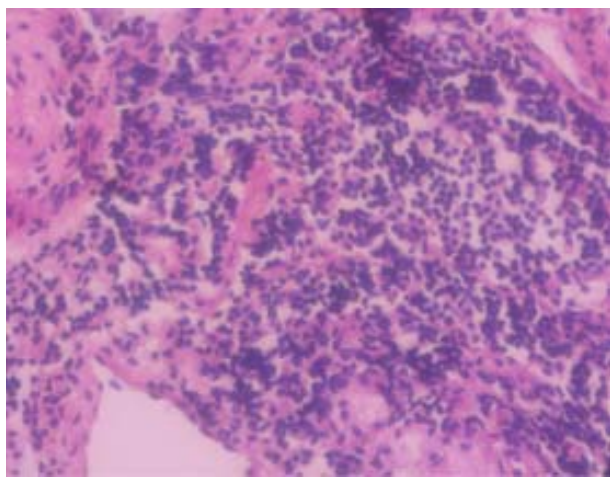
Якщо в групі ізольованої ГЕРХ виразність лейкоцитарної інфільтрації в підслизовому шарі була помірною, а в інфільтраті виявлялися переважно лімфоцити та макрофаги, то за наявності супутнього АІТ запальна інфільтрація була значно інтенсивнішою та мала поліморфний характер. Окрім лімфоцитів, визначалися також нейтрофільні лейкоцити, особливо у вогнищах дистрофічних і некротичних змін, іноді — також еозинофіли (рис. 5).



**Рис. 3.** Дистрофічні зміни епітелію стравоходу з дислокацією ядер на периферію за коморбідної патології. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$



**Рис. 4.** Міжклітинний набряк із втратою орієнтації епітеліальних клітин стравоходу в пацієнта з коморбідною патологією. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 400$



**Рис. 5.** Виразна лейкоцитарна інфільтрація в підслизовому шарі стравоходу в пацієнта з GERX та АІТ. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 400$

Зазначені патоморфологічні ознаки GERX були типовими для пацієнтів обох груп, але наявність супутнього АІТ асоціювалася зі статистично більшою частотою окремих ознак — гіперплазії базального шару епітелію, подовження сполучнотканинних сосочків, набряку епітелію, розширення міжклітинного простору, дистрофічних змін епітелію. Окрім того, у пацієнтів із коморбідною патологією відзначено більшу частоту запальної лейкоцитарної інфільтрації (78 %) у поєднанні з ознаками підслизового фіброзу (72 %) порівняно з групою ізольованої GERX — 62,9 % та 54,3 % відповідно, але відмінності не досягали рівня статистичної значущості (табл. 2).

Для оцінки інтенсивності запальних процесів у слизовій оболонці стравоходу проведено детальний аналіз провідних патоморфологічних маркерів з урахуванням ступеня їх виразності (див. табл. 2).

Установлено, що наявність супутнього АІТ асоціювалася зі значною інтенсифікацією запальних процесів у слизовій оболонці стравоходу, що виявлялося статистично значущим посиленням виразності гіперплазії базального шару епітелію, подовження сосочків та навіть поліморфноклітинної лейкоцитарної інфільтрації, загальна частота якої в групах статистично значущо не відрізнялася.

Така ескалація запалених процесів у пацієнтів із коморбідною патологією, імовірно, була наслідком ініціації додаткових аутоімунних механізмів за наявності АІТ, це припущення підтвердилося при вивченні активності прозапальних цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  (табл. 3).

Аналіз отриманих даних виявив, що перебіг GERX, особливо при поєднанні з АІТ, в осіб молодого віку асоціюється зі статистично значущим підвищенням концентрації ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$  у сироватці крові, що підтверджувало наявність активного імунзапального процесу.

Свідченням залученості прозапального цитокінового каскаду у формування патоморфологічних змін слизової оболонки стравоходу були девіації вмісту цитокінів залежно від форми ураження стравоходу. Так, наявність ерозивної GERX з/без АІТ призводила до статистично значущого збільшення активності ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та

**Таблиця 2.** Частота морфологічних змін та ступінь виразності деяких морфометричних показників слизової оболонки стравоходу

Ознака	Ізольована GERX (n = 35)	GERX і АІТ (n = 50)	Значущість різниці	
			$\chi^2$	p
Гіперплазія базального шару епітелію	22 (62,9 %)	44 (88,0 %)	7,499	0,006
I ступінь	14 (63,6 %)	7 (15,9 %)	15,625	< 0,001
II ступінь	7 (31,8 %)	29 (65,9 %)		
III ступінь	1 (4,6 %)	8 (18,2 %)		
Набряк епітелію	21 (60,0 %)	41 (82,0 %)	5,049	0,025
Подовження сосочків	20 (57,1 %)	41 (82,0 %)	6,278	0,012
I ступінь	13 (65,0 %)	14 (34,1 %)	7,424	0,024
II ступінь	5 (25,0 %)	22 (53,7 %)		
III ступінь	2 (10,0 %)	5 (12,2 %)		
Підслизовий фіброз	19 (54,3 %)	36 (72,0 %)	2,829	0,093
Розширення міжклітинного простору	19 (54,3 %)	39 (78,0 %)	5,342	0,021
Дистрофічні зміни епітелію	23 (65,7 %)	45 (90,0 %)	7,589	0,006
Лейкоцитарна інфільтрація епітелію	22 (62,9 %)	39 (78,0 %)	2,33	0,127
I ступінь	12 (54,5 %)	7 (17,9 %)	10,218	0,006
II ступінь	8 (36,4 %)	18 (46,2 %)		
III ступінь	2 (9,1 %)	14 (35,9 %)		

Таблиця 3. Вміст прозапальних цитокінів, пг/мл

Показник	Контрольна група (n = 20)	Ізольована ГЕРХ (n = 45)	ГЕРХ і АІТ (n = 120)
ІЛ-1 $\beta$	4,5 (3,1; 6,3)	17,7 (15,9; 19,3)*	29,6 (21,9; 35,5)**
ІЛ-18	229,4 (198,31; 269,37)	614,6 (521,9; 721,8)*	1763,4 (1451,7; 2879,2)**
ФНП- $\alpha$	1,7 (0,91; 2,4)	5,2 (4,2; 6,9)*	7,6 (5,9; 9,8)**

Примітка. \* Різниця щодо пацієнтів контрольної групи статистично значуща ( $p < 0,01$ ).

# Різниця щодо пацієнтів з ізольованою ГЕРХ статистично значуща ( $p < 0,01$ ).

Таблиця 4. Вміст прозапальних цитокінів залежно від форми ГЕРХ, пг/мл

Показник	Ізольована ГЕРХ (n = 45)		ГЕРХ і АІТ (n = 120)	
	Ерозивна	Неерозивна	Ерозивна	Неерозивна
ІЛ-1 $\beta$	18,6 (17,4; 20,1)	16,3 (15,2; 17,1)**	34,3 (29,3; 40,2)#	23,4 (20,1; 28,4)**
ІЛ-18	683,6 (631,9; 734,2)	574,3 (559,2; 623,2)**	1975,7 (1631,4; 2922,9)#	1601,3 (1503,1; 1756,6)**
ФНП- $\alpha$	4,5 (4,0; 5,4)	5,6 (4,9; 7,3)**	8,9 (7,6; 9,9)#	6,4 (5,7; 8,1)****

Примітка. Різниця щодо пацієнтів з ерозивною формою ГЕРХ в межах тієї самої групи статистично значуща: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,05$ .

Різниця щодо пацієнтів з ізольованою ГЕРХ такої самої форми статистично значуща: #  $p < 0,01$ ; ##  $p < 0,05$ .

ФНП- $\alpha$  порівняно з пацієнтами з неерозивним варіантом хвороби (табл. 4).

Кореляційний аналіз вмісту цитокінів та експресивності провідних морфометричних показників слизової оболонки стравоходу виявив: сильний прямо пропорційний зв'язок між ступенем виразності гіперплазії базального шару епітелію та концентрацією ІЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,77$ ;  $p < 0,05$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,84$ ;  $p < 0,05$ ) та ІЛ-18 ( $r = 0,75$ ;  $p < 0,05$ ), між ступенем подовження сполучнотканинних сосочків та рівнями ІЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,82$ ;  $p < 0,05$ ), ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,05$ ) та ІЛ-18 ( $r = 0,78$ ;  $p < 0,05$ ), між лейкоцитарною інфільтрацією та ІЛ-1 $\beta$  ( $r = 0,76$ ;  $p < 0,05$ ), помірний — з вмістом ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,65$ ;  $p < 0,05$ ) та ІЛ-18 ( $r = 0,59$ ;  $p < 0,05$ ).

Дані про особливості патоморфологічної реалізації ГЕРХ у пацієнтів з АІТ у сучасній літературі практично відсутні. Більшість дослідників вважають розширення міжклітинного простору, гіперплазію базального шару, подовження сполучнотканинних сосочків та лейкоцитарну інфільтрацію класичними гістологічними характеристиками ГЕРХ [8, 11, 18, 22]. Наше дослідження виявило значне посилення цих девіацій у пацієнтів з АІТ, що, можливо, було наслідком залучення до патологічного процесу додаткового автоімунного запального компонента.

У дослідженні Н. van Malenstein і співавт. [21] показано, що розширення міжклітинного простору в епітелії стравоходу може бути наслідком психологічного стресу, який може бути додатковим механізмом реалізації ГЕРХ і у вивченій студентській популяції. Окрім цього, за даними L. A. Orlando та співавт. [12], розширення

міжклітинного простору може бути наслідком порушення епітеліального бар'єра через підвищення міжклітинної проникності.

Перспективним щодо подальшого вивчення є виявлення скупчень еозинофілів в окремих препаратах у пацієнтів із коморбідністю ГЕРХ та АІТ. Відомо, що фізіологічно еозинофіли широко представлені у шлунково-кишковому тракті, але виявлення їх у стравоході є патологічною ознакою. Наслідками еозинофільної інфільтрації слизової оболонки стравоходу є її потовщення, деформація ворсинок і гіперплазія базального шару [16]. Здатність еозинофілів продукувати цитотоксичні гранули, що чинять безпосередній вплив на нейрони та пошкоджують аксони м'язових волокон, є додатковим чинником зниження тону стравохідного сфінктера та прогресування ГЕРХ [15].

Дослідження J. R. Parfitt і співавт. продемонструвало деякі спільні патоморфологічні ознаки ГЕРХ та еозинофільного езофагіту — гіперплазію базального шару слизової оболонки, подовження ворсинок і міжклітинний набряк [14]. Виявлені в дослідженні зміни не відповідали критеріям діагностики еозинофільного езофагіту (наявність 15 еозинофілів та більше в полі зору, поверхневі еозинофільні інфільтрати, еозинофільні мікроабсцеси та дегрануляція еозинофілів), але імуноопосередкований генез еозинофільного езофагіту [10] дає підстави розглядати наявність накопичення еозинофілів в окремих препаратах пацієнтів із коморбідною патологією можливим наслідком впливу додаткового автоімунного запального компонента, який привносив АІТ.

**Висновки**

Коморбідний перебіг ГЕРХ та АІТ у студентській популяції не асоціюється з переважанням ерозивної форми ГЕРХ, але супроводжується статистично значущим збільшенням тяжкості езофагіту в пацієнтів із коморбідною патологією. Ці зміни асоціюються з розвитком цитокінового дисбалансу, що виявляється у статистично значущому виразнішому порівняно з ізольованою ГЕРХ підвищенні активності прозапальної

цитокінової ланки (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$ ) у пацієнтів із коморбідною патологією.

Наявність супутнього АІТ у пацієнтів із неерозивною ГЕРХ призводить до статистично значущої більшої виразності гіперплазії базального шару епітелію, подовження сполучнотканинних сосочків та поліморфноклітинної запальної інфільтрації порівняно з ізольованою ГЕРХ, ці девіації демонструють прямо пропорційну кореляцію з концентраціями ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18 та ФНП- $\alpha$ .

*Дотримання етичних вимог. Етичне схвалення було отримано Комісією з етики та біоетики Харківського національного медичного університету. Всі процедури та експерименти цього дослідження дотримуються етичних стандартів Гельсінської декларації (1964–2013 рр.), а також національного законодавства. Інформована згода була отримана від усіх пацієнтів, включених у дослідження.*

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція дослідження, опрацювання матеріалу, написання тексту — Н. М. Ж., Т. В. Б., Л. М. П., Т. М. П.; дизайн дослідження — Н. М. Ж., Л. М. П.; збір матеріалу — Н. М. Ж., Т. В. Б., Т. М. П.; статистична обробка даних — Т. М. П.; редактування — Н. М. Ж., Л. М. П., Т. М. П.*

**Список літератури**

- Ang D, Lee YY, Clarke JO, et al. Diagnosis of gastroesophageal reflux: an update on current and emerging modalities. *Ann N Y Acad Sci.* 2020;1481(1):154-69. doi: 10.1111/nyas.14369.
- Bai P, Bano S, Kumar S, et al. Gastroesophageal reflux disease in the young population and its correlation with anxiety and depression. *Cureus.* 2021 May 28;13(5):e15289. doi: 10.7759/cureus.15289. PMID: 34194886; PMCID: PMC8236209.
- Baklola M, Terra M, Badr A, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease, and its associated risk factors among medical students: a nation-based cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2023 Aug 7;23(1):269. doi: 10.1186/s12876-023-02899-w. PMID: 37550667; PMCID: PMC10405472.
- Ergun P, Kipcak S, Gunel NS, Bor S, Sozmen EY. Roles of cytokines in pathological and physiological gastroesophageal reflux exposure. *J Neurogastroenterol Motil.* Published online November 14, 2023. doi: 10.5056/jnm22186.
- Gargin V, Radutny R, Titova G, et al. Application of the computer vision system for evaluation of pathomorphological images. 2020 IEEE 40th International Conference on Electronics and Nanotechnology, ELNANO 2020 — Proceedings; 2020. P. 469-473. doi: 10.1109/ELNANO50318.2020.9088898.
- Hemdi M, Kabli A, Alhazmi K, Bakry S, Bakry S. The prevalence of gastroesophageal reflux disease among health specialist students in Makkah, Saudi Arabia: Prevalence of GERD among University students. *SMHJ [Internet].* 2022 Apr. 3;2(1):1-6. Available from: <https://www.smh-j.com/smhj/article/view/22>.
- Hungin APS, Molloy-Bland M, Scarpignato C. Revisiting Montreal: New insights into symptoms and their causes, and implications for the future of GERD. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):414-21. doi: 10.1038/s41395-018-0287-1.
- Jung HK, Tae CH, Song KH, Kang SJ, Park JK, Gong EJ, Shin JE, Lim HC, Lee SK, Jung DH, Choi YJ, Seo SI, Kim JS, Lee JM, Kim BJ, Kang SH, Park CH, Choi SC, Kwon JG, Park KS, Park MI, Lee TH, Kim SY, Cho YS, Lee HH, Jung KW, Kim DH, Moon HS, Miwa H, Chen CL, Gonlacharvit S, Ghoshal UC, Wu JCY, Siah KTH, Hou X, Oshima T, Choi MY, Lee KJ; Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. 2020 Seoul Consensus on the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021 Oct 30;27(4):453-81. doi: 10.5056/jnm21077. PMID: 34642267; PMCID: PMC8521465.
- Katz PO, Dunbar KB, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 2022 Jan 1;117(1):27-56. doi: 10.14309/ajg.0000000000001538. PMID: 34807007; PMCID: PMC8754510.
- Khokhar D, Marella S, Idelman G, Chang JW, Chehade M, Hogan SP. Eosinophilic esophagitis: Immune mechanisms and therapeutic targets. *Clin Exp Allergy.* 2022 Oct;52(10):1142-56. doi: 10.1111/cea.14196. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35778876; PMCID: PMC9547832.
- Mastracci L, Grillo F, Parente P, et al. Gastro-esophageal reflux disease and Barrett's esophagus: an overview with a histologic diagnostic approach. *Pathologica.* 2020 Sep;112(3):117-27. doi: 10.32074/1591-951X-162. PMID: 33179616.
- Orlando LA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009;11(3):190-4. doi: 10.1007/s11894-009-0030-6.
- Otayf B, Dallak F, Alomaish A, Qadri A, Moafa R, Gosadi I, Alhazmi AH. Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux among Jazan University students, Saudi Arabia: A cross-sectional study. *Cureus.* 2022 Feb 22;14(2):e22500. doi: 10.7759/cureus.22500. PMID: 35371699; PMCID: PMC8946932.
- Parfitt JR, Gregor JC, Suskin NG, Jawa HA, Driman DK. Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Mod Pathol.* 2006;19(1):90-6. doi: 10.1038/modpathol.3800498.
- Pentiuk S, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48(2):152-60. doi: 10.1097/MPG.0b013e31817f0197.
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(1):11-29. doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.047.
- Savarino E, Zentilin P, Mastracci L, et al. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J Gastroenterol.* 2013;48(4):473-82. doi: 10.1007/s00535-012-0672-2.
- 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 $\alpha$ : a potential role for targeting HIF-2 $\alpha$  to prevent and treat reflux esophagitis. *Curr Opin Pharmacol.* 2017;37:93-9. doi: 10.1016/j.coph.2017.10.004.
- Souza RF, Huo X, Mittal V, et al. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1776-84. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.055.
- Ustaoglu A, Nguyen A, Spechler S, Sifrim D, Souza R, Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology & Motility.* 2020;32:e14022. <https://doi.org/10.1111/nmo.14022>.

21. van Malenstein H, Farré R, Sifrim D. Esophageal dilated intercellular spaces (DIS) and nonerosive reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(4):1021-8. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01688.x.
22. Vieth M, Mastracci L, Vakil N, et al. Epithelial thickness is a marker of gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(11):1544-51.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.06.018.
23. Zavala-Solares MR, Fonseca-Camarillo G, Valdovinos M, et al. Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2021 May 3;21(1):201. doi: 10.1186/s12876-021-01707-7. PMID: 33941087; PMCID: PMC8094498.

**N. M. Zhelezniakova<sup>1</sup>, T. V. Bocharova<sup>2</sup>, L. M. Pasiyeshvili<sup>1</sup>, T. M. Pasiieshvili<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Kharkiv National Medical University

<sup>2</sup> Kharkiv International Medical University

<sup>3</sup> Medical Center *Selli Limited*, Kharkiv

## Cytokine-determined mechanisms of the pathomorphological realization of gastroesophageal reflux disease against the background of autoimmune thyroiditis in young persons

**The aim:** to study the features of proinflammatory cytokine status and pathomorphological realization of gastroesophageal reflux disease (GERD) against the background of autoimmune thyroiditis (AIT) in young people.

**Materials and methods.** Examinations involved 120 patients with GERD and AIT and 45 people with isolated GERD. The control group consisted of 20 volunteers matched by age, gender, and social status. All patients underwent esophagogastroduodenoscopy, histological study, comparative morphometry of the esophageal mucosa, and determination of proinflammatory cytokines' levels: interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-18, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

**Results.** The frequency of erosive GERD in the examined groups of patients did not statistically differ. At the same time, analysis of the structure of erosive GERD forms revealed a significant redistribution of esophagitis grades towards its enhancement in patients with comorbid pathology. The histological study showed that in patients with nonerosive GERD and AIT all the studied morphometric parameters had significantly deeper changes and exceeded similar indicators of the group with isolated GERD: epithelium total thickness  $319.3 \pm 9.1 \mu\text{m}$  against  $286.1 \pm 8.2 \mu\text{m}$  ( $p < 0.01$ ), epithelium basal layer thickness  $79.6 \pm 3.2 \mu\text{m}$  versus  $49.7 \pm 2.1 \mu\text{m}$  ( $p < 0.01$ ), connective tissue papillae height  $224.8 \pm 7.3 \mu\text{m}$  against  $172.7 \pm 4.6 \mu\text{m}$  ( $p < 0.01$ ), intercellular space  $1.55 \pm 0.11 \mu\text{m}$  versus  $1.12 \pm 0.09 \mu\text{m}$  ( $p < 0.01$ ). The presence of concomitant AIT was associated with a significant redistribution towards increased degrees of hyperplasia of the basal layer of the epithelium, elongation of the papillae, and leukocyte infiltration. The comorbidity of GERD and AIT in young people was associated with significant increase in the blood serum levels of proinflammatory cytokines in compared to isolated GERD: IL-1 $\beta$  – 29.6 pg/ml versus 17.7 pg/ml ( $p < 0.01$ ), IL-18 – 1763.4 pg/ml versus 614.6 pg/ml ( $p < 0.01$ ), TNF- $\alpha$  – 7.6 pg/ml versus 5.2 pg/ml ( $p < 0.01$ ). Correlation analysis of the cytokine content and expressivity of certain morphometric parameters of the esophageal mucosa revealed the direct correlations.

**Conclusions.** GERD and euthyroid AIT comorbidity in the student population is accompanied by significant redistribution of esophagitis grades towards its aggravation. The presence of concomitant AIT in patients with non-erosive GERD leads to the significant intensification of the degree of epithelium basal layer hyperplasia, connective tissue papillae elongation, and polymorphic cellular inflammatory infiltration in comparison with isolated GERD, while these deviations demonstrate direct correlations with the levels of IL-1 $\beta$ , IL-18, and TNF- $\alpha$ .

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, proinflammatory cytokines, pathomorphology, young people.

### ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Железничкова НМ, Бочарова ТВ, Пасієшвілі ЛМ, Пасієшвілі ТМ. Цитокіндетерміновані механізми патоморфологічної реалізації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі аутоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. Український терапевтичний журнал. 2024;1:29-36. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-1-29>.

Zhelezniakova NM, Bocharova TV, Pasiyeshvili LM, Pasiieshvili TM. Cytokine-determined mechanisms of the pathomorphological realization of gastroesophageal reflux disease against the background of autoimmune thyroiditis in young persons. *Ukrainian Therapeutic Journal.* 2024;1:29-36. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-1-29>. Ukrainian.