

Діагностична цінність та прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу та прогресуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку

Т. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, патогенез, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін 1 β , інтерлейкін 18

Протягом багатьох років роль імунної системи розглядали з позиції участі її у протиінфекційному захисті. Однак на початку 1960-х років було висунуто гіпотезу о центральній ролі імунітету в елімінації клітин. На теперішній час накопичена велика кількість матеріалу, завдяки якому імунну систему розглядають як регуляторну, яка тісно пов'язана з нервовою та ендокринною системами, функції яких полягають не тільки в захисті організму від інфекційного агента, але й збереженні показників гомеостазу. Таким чином, існують щільні стосунки між системою імунітету та іншими регуляторними системами організму [6]. Одними з таких посередників, які мають універсальне значення та забезпечують зв'язки між існуючими системами, є цитокіни. На відміну від екзогенних модулаторів (хімічного, бактеріального або рослинного походження) ефекти цитокінів досягаються через специфічні рецептори, тобто вони є природними регуляторами функціональної активності різних типів клітин [13]. Таким чином, однією з важливих функцій системи цитокінів є забезпечення узгоджуваної дії імунної, ендокринної та нервової систем у відповіді на стрес [9].

На теперішній час доведено існування понад сотні цитокінів, які беруть участь у багатьох процесах в організмі [12]. Цитокіни тісно пов'язані між собою та утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів — цитокінову мережу, для функціонування якої притаманні деякі загальні риси. А саме, цитокінова мережа функціонує здебільшого після антигенної стимуляції. Це обумовлено характером функціонування її генів: всі гени є індукцйбельними, тобто їх активація відбувається під впливом індукторів, якими виступають транскрипційні фактори, що взаємодіють з посиленними послідовностями регуляторної

ділянки гену. Індукторами синтезу цитокіну та експресії його рецептора слугують ті ж самі фактори, що обумовлюють переважно локальний характер дії цитокінів [8, 10].

Цитокіни розглядають як «мікроендокринну систему» у зв'язку з тим, що вони володіють потрійним механізмом впливу. По-перше, впливають на клітину — продуцент (аутокринний вплив); по-друге, впливають на сусідні (прилегли) до клітини — продуценту клітини (паракринний вплив). По-третє, впливають на віддалені клітини органів та тканин (ендокринний вплив) [6]. Більшість цитокінів має широкий спектр біологічної активності, що пов'язано з їх синтезом та секрецією різними типами клітин [13].

Однією з умовно поділених груп є прозапальні цитокіни, до яких відносять фактор некрозу пухлин (ФНП) α та інтерлейкін (ІЛ) 1 β . ФНП (α та β) та ІЛ-1 β — цитокіни з цитотоксичною і регуляторною дією [10]. Вони є одними з основних медіаторів апоптозу, запалення та імунної відповіді. Їх продуцентами виступають переважно моноцити та макрофаги, але можлива їх продукція іншими типами клітин — ендотеліальними, огрядними, дендритними клітинами, фібробластами, кардіоміоцитами, стромальними клітинами червоного кісткового мозку, клітинами нейроглії та жирової тканини (адипоцитами) [13, 23]. При цьому стимуляторами синтезу служать ліпополісахариди клітинної стінки та антигени різних мікроорганізмів, пухлинні клітини, віруси, мітогени, активатори протеїнкінази С тощо. Зі свого боку, ФНО- α стимулює виділення каскаду ендогенних медіаторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, колоній-стимулюючих факторів, інтерферонів тощо) із різних клітин. Також він посилює фагоцитарну

активність та цитотоксичність поліморфноядерних лейкоцитів, чинить пряму дію на диференціювання Т- і В-клітин [23].

Окрім того встановлено, що ФНП- α чинить пряму гальмуючу дію на секрецію тиреоїдних гормонів і дейодиназну активність у щитоподібній залозі (ЩЗ). Експресія ФНП- α збільшується при ожирінні та позитивно корелює з масою жирової тканини та інсулінорезистентністю.

Серед імунорегуляторних медіаторів особливе місце посідає ІЛ-18; він є одним із ключових цитокінів, який втягнуто до формування набутого та уродженого імунітету [14]. Тобто ІЛ-18 бере участь в активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, НК-клітин, макрофагів, дендритних клітин та сприяє формуванню ефективної протиінфекційної і протипухлинної імунної відповіді [18]. В цілому, слід визначити, що у зв'язку з наявністю різноманітних напрямків дії цього цитокіну, він бере участь не тільки у захисних реакціях організму, але й в патогенезі багатьох захворювань, які супроводжуються хронічним запаленням, аутоімунним компонентом і деструкцією тканин [14]. При цьому доведено, що надлишок ІЛ-18 *in vitro* може стимулювати експресію молекул адгезії (ICAM-1 і VCAM), тобто бере участь у процесі інфільтрації тканини імунокомпетентними клітинами [18].

Таким чином, неспецифічність та багатоспрямованість дії цитокінів дозволяє визначати їхню діагностичну цінність та прогностичне значення при перебігу багатьох захворювань внутрішніх органів.

В такому разі є доцільним визначення ролі ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18 у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ), що перебігає у молодих пацієнтів з аутоімунним тиреоїдитом (АІТ).

Вибір даних захворювань та контингенту пацієнтів обумовлений рядом факторів. Так, серед патологій ендокринної системи АІТ посідає провідне місце. При цьому ключове значення в патогенезі захворювання належить дисфункції імунорегуляторних механізмів, зокрема дисбалансу в системі цитокінів [3, 9, 21]. Аутоімунні захворювання ЩЗ зустрічаються у 2–5% загальної популяції. Розповсюдженість носійства антитіл до тиреопероксидази в популяції становить близько 12% [21]. Гіперфункцію ЩЗ визначають у 2% жінок; серед чоловіків вона реєструється приблизно у 10 разів рідше [7]. За даними G. A. Brent і співавт., до 80% усіх випадків тиреотоксикозу зумовлено дифузним токсичним зобом (ДТЗ) [16]. В основі патогенезу захворювання лежать генетичні фактори та вплив тригерів довкілля, що призводить до порушення експресії генів до специфічних імунних клітин [9, 11]. В той самий час є доведеним, що ключовим етапом патогенезу аутоімунного процесу в ЩЗ є синтез антитіл, які її стимулюють, зв'язуються з рецепторами тиреотропного гормону та активують його. Одна з провідних ролей у даному процесі належить системі цитокінів. В низці досліджень продемонстровано позитивний взаємозв'язок між ступенем активності аутоімунних процесів у ЩЗ і вмістом у сироватці крові прозапальних (ІЛ-1 α , ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18, γ -інтерферон тощо) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів,

а також вмістом антитіл до рецептору тиреотропного гормону [1–3, 15, 22].

У дослідженні J. A. Zhang і співавт. (2006) було встановлено, що середні рівні ІЛ-12 і ІЛ-8 у хворих з ДТЗ були значно більшими, ніж у групі контролю. Також автори довели позитивні кореляції між вмістом ІЛ-12, ІЛ-8 і рівнем тиреоїдстимулюючих антитіл. Є дані щодо впливу окремих цитокінів безпосередньо на клітини ЩЗ: показана здатність ФНП- α інгібувати тиреоїдний метаболізм [4, 5, 19]. Також було встановлено зв'язок між поліморфізмом гена ФНП- α і ДТЗ [22].

J. H. Jung і співавт. (2016) надали результати метааналізу 10 досліджень, які довели взаємозв'язок поліморфізму гену ІЛ-10 зі схильністю до аутоімунного ураження ЩЗ. Не виключається, що зміни активності деяких цитокінів залежать у більшості випадків від функціонального стану ЩЗ, а не від активності аутоімунного процесу. У той самий час, зміни у цитокіновому каскаді можуть залежати від супутньої патології, особливо коли ця патологія має хронічний перебіг та імунні механізми утворення [1, 3, 10, 17].

Метою роботи було визначення ролі та прогностичного значення ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18 у хворих молодого віку з поєднаним перебігом АІТ та ГЕРХ.

Матеріали та методи дослідження. До роботи було залучено 113 хворих з ГЕРХ, яка у 83 випадках перебігала в поєднанні з АІТ та у 30 — ізольовано. Вік хворих коливався від 18 до 25 років (середній вік — $(22,1 \pm 2,11)$ роки) з гендерними особливостями — переважали жінки: 61 особа (73,5%) — основна група та 22 (73,3%) — група порівняння. Тривалість ГЕРХ і АІТ була в межах від «вперше встановлено» до трьох років. Молодий вік хворих та короткий анамнез захворювання були результатом залучення до роботи студентської спільноти, представники якої навчалися в різних вузах міста.

Опитування і огляд пацієнтів проводили за загальноприйнятою стандартною методикою. При встановленні діагнозу ГЕРХ використовували рекомендації Монреальського консенсусу (2006). Форму захворювання з урахуванням візуальних змін (нерозивна чи ерозивна) оцінювали при проведенні фіброгастродуоденоскопії (система «Fuginon»); при цьому опиралися на рекомендації Лос-Анджелеської класифікації. Взяття 3–4 шматочків біоптатів із слизової оболонки стравоходу дозволяло провести гістоморфологічне дослідження.

При встановленні діагнозу АІТ оцінювали пальпаторні та інструментальні зміни у ЩЗ, показники тесту на антитіла до тиреопероксидази та тиреоглобуліну, її функцію — за результатами вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину (Т4) та вільного трийодтироніну (Т3). Ультразвукове дослідження ЩЗ виконували за стандартною методикою.

Вміст цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α визначали в периферійній крові методом імуноферментного аналізу при використанні комерційних наборів «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) згідно наданих методик.

Показники норми отримували при обстеженні 20 практично здорових осіб аналогічного віку, статі та соціальної належності (студенти).

Від кожного пацієнта була отримана письмова згода на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавством України щодо охорони здоров'я та Гельсинською декларацією (2000), директиви ЄС 86/609 про участь людей у медично-біологічних дослідженнях.

Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали методами варіаційної статистики з використанням ліцензійного програмного забезпечення Stata 12.1. Оцінку статистичної достовірності відмінностей між середніми значеннями параметрів у порівнюваних групах проводили шляхом аналізу розподілу досліджуваних показників за допомогою W-критерію Шапіро — Уїлка, а однорідність дисперсій — критерію Левена. Рівень статистичної значимості брався не нижче за 95% ($p < 0,05$).

Результати та їх обговорення. При оцінці скарг хворих було встановлено, що основною проявою ГЕРХ була печія різного ступеню виразності, тривалості та частоти появи (табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика та частота зустрічальності основних клінічних симптомів ГЕРХ у хворих основної групи та групи порівняння

Клінічна ознака	Основна група (n=83)	Група порівняння (n=30)
Печія	83–100%	30–100%
Болі в епігастральній ділянці	9–10,8%	2–6,7%
Дисфагія	7–8,4%	2–6,7%
Нудота	11–13,3%	3–10,0%
Відрижка	41–49,4%	4–13,3%
Осиплість голосу	5–6%	1–3,3%

Щодо характеристики «інтенсивність печії» слід визначити, що у 32 випадках (38,6%) основної групи та 11 (36,7%) групи порівняння вона мала помірну інтенсивність; у 37 (44,6%) та 15 (50,0%) відповідно — слабку. Виразена печія була притаманна 14 (16,9%) та 4 (13,3%) пацієнтам досліджених груп. Поява печії не залежала від часу доби: у денні часи вона реєструвалася у 71,1% та 63,3% осіб відповідно; вночі на неї скаржилося 49,4% та 36,7% хворих відповідно. Щодо частоти появи основного симптому, то у 54,2% та 56,7% хворих відповідно вона спостерігалась кожного дня, в іншому разі — 2–3 рази на тиждень.

Проведена фіброгастродуоденоскопія дала змогу констатувати наявність двох основних форм ГЕРХ: ерозивної (22,9% в основній групі та 30,0% — в групі порівняння) та неерозивної (77,1% та 70,0% відповідно).

Кількість антитіл до тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну було збільшено у понад 3 рази у всіх

пацієнтів з АІТ; однак рівні тиреотропного гормону, вільних Т3 та Т4 не перевищували норму. Тобто АІТ на етапі спостереження пацієнтів мав еутиреоїдний стан. На нашу думку, відсутність змін в показниках гормонів ЩЗ у означених хворих була результатом короткого анамнезу захворювання та нетривалого періоду загострення процесу.

Вміст окремих прозапальних цитокінів у сироватці крові було підвищено у всіх пацієнтів, однак їх коливання відрізнялися між групами (табл. 2).

Таблиця 2

Рівень показників імунних індикаторів запалення у пацієнтів з коморбідністю ГЕРХ та АІТ та ізольованим ГЕРХ

Цитокін (пг/мл)	Основна група (n=83)	Група порівняння (n=30)	Контрольна група (n=20)
ФНП-α	7,6 (5,9; 9,8)	5,2 (4,2; 6,9)	1,7 (0,91; 2,4)
ІЛ-1β	29,8 (21,9; 35,4)	17,3 (15,9; 19,1)	4,5 (3,1; 6,3)
ІЛ-18	1761,5 (1451,7; 2876,9)	614,6 (521,9; 721,8)	229,4 (198,31; 269,37)

Тобто в активну стадію захворювання відбувалося збільшення рівня прозапальних цитокінів ФНП-α та ІЛ-1β внаслідок персистування системного запального процесу в слизовій оболонці стравоходу. Вірогідне збільшення вмісту даних показників при приєднанні АІТ можна пояснити наявністю запального процесу в ЩЗ, навіть при латентному перебігу захворювання. В такому разі різниця між показниками прозапальних цитокінів є наслідком додаткової активації імунного ланцюга запального процесу, що виникає на тлі імунозалежної патології.

При ерозивній формі езофагіту вміст ФНП-α та ІЛ-1β перевищував середні показники по групах та становив 37,4 (30,7; 53,2) пг/мл та 21,4 (17,3; 25,1) пг/мл відповідно для ІЛ-1β та 8,9 (7,4; 9,8) пг/мл і 6,7 (5,9; 6,9) пг/мл відповідно для ФНП-α. Означені результати можна пояснити тим, що наявність ерозивного процесу в стравоході є результатом залучення не тільки слизової оболонки, але й підслизового шару стінки органу, тобто більшого утягування тканин до патологічного процесу. Окрім того, навколо ерозії відбувається формування запального валу, який складається з макрофагів та лейкоцитів; останні є продуцентами даних інтерлейкінів.

В той же час вміст ІЛ-1β та ФНП-α не залежав від кількості ерозій у слизовій оболонці.

ІЛ-1β та ФНП-α є основними медіаторами місцевих запальних реакцій та загальної гострофазової відповіді, які пов'язані з мікробною інвазією, імунним запаленням та ушкодженням тканин. Біологічна дія ІЛ-1β та ФНП-α забезпечена їх активним залученням до розвитку комплексу захисних реакцій організму, які спрямовані на обмеження інфекції, елімінацію мікроорганізмів, відновлювання цілісності ушкоджених тканин [1, 4]. Тобто виникає каскад

подій, який провокує піроптоз та запальну загибель клітин. В такому разі, з одного боку, підвищення вмісту даних цитокінів є неспецифічною захисною реакцією організму, тобто вони є основними медіаторами гострофазової відповіді; з іншого — при тканинному ушкодженні та неадекватності місцевих захисних механізмів приєднується їхня системна дія: вони стимулюють функцію лейкоцитів (Т-і В-лімфоцитів), посилюють синтез інших ІЛ, модулюють репаративні процеси [4, 22]. В такому разі підвищення вмісту ІЛ-1 β та ФНП- α у наших пацієнтів є як закономірною реакцією на запальний процес у слизовій оболонці стравоходу при ГЕРХ, так і результатом підвищення їх синтезу при імунному запаленні у ШЧЗ. З іншого боку, високу активність даних цитокінів можна пояснити молодим віком пацієнтів. Для цієї вікової категорії є характерним максимальні прояви всіх систем трикутника гомеостазу організму (гіперреактивна відповідь), тим самим запальний процес є не тільки високо активним, але й активно стимулює протизапальні механізми, тобто репарацію тканин.

Вміст ІЛ-18 у осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ дорівнював 1761,5 (1451,7; 2876,9) пг/мл, що перевищувало показник норми майже у 8 разів ($p < 0,05$) та, на нашу думку, було результатом нашарування автоімунного компонента запалення при АІТ. У хворих на ізольований ГЕРХ вміст ІЛ-18 також перевищував норму майже у 2,7 рази, що можна пояснити його прозапальними властивостями та участю імунної системи у відповіді. В той самий час вміст ІЛ-18 не залежав від форми ураження слизової оболонки стравоходу.

Показники ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-18 не корелювали з віком, статтю та тривалістю захворювання.

Проведено вивчення залежності між рівнем ФНП- α в периферичній крові та вмістом тиреотропного гормону. Однак, на відміну від результатів інших науковців, нами така залежність не виявлена. Це, ймовірно, обумовлено відсутністю його коливань у наших пацієнтів (еутиреоїдний стан) через

короткий анамнез захворювання. В той же час можна очікувати, що прогресування АІТ на тлі хронічного перебігу ГЕРХ може сприяти порушенню синтезу гормонів, тим самим в подальшому призводити до формування гіпофункції органу. Тобто порушення функції ШЧЗ відбуватиметься не тільки за рахунок запального процесу в залозі, але й внаслідок запального процесу в стравоході, що супроводжується підвищенням рівня ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18. Ця теза потребує подальшого дослідження та контролю за активністю запального процесу як з боку слизової оболонки стравоходу, так і ШЧЗ.

Оскільки хронічне системне запалення є механізмом прогресування таких поєднаних нозологічних одиниць, то значення має і зниження або втрата толерантності імунної системи, що потребує подальшого вивчення.

Висновки. Перебіг ГЕРХ в осіб молодого віку супроводжується підвищеним синтезом ФНП- α та ІЛ-1 β внаслідок розвитку процесів системного запалення, показники яких достовірно збільшуються при приєднанні АІТ.

Підвищення вмісту прозапальних цитокінів та залежність їх вмісту від морфологічних змін у слизовій оболонці стравоходу у хворих молодого віку на ГЕРХ та АІТ є результатом розвитку загальної гострофазової відповіді та її місцевого посилення при формуванні ерозій.

У хворих на ізольовану ГЕРХ відбувається підвищення вмісту ІЛ-18 — цитокіну, який опосередковує системний запальний процес у слизовій оболонці стравоходу. При приєднанні АІТ рівень ІЛ-18 вірогідно збільшується, що обумовлено участю даного цитокіну в імунних реакціях, а саме в формуванні автоімунної відповіді.

Перспективою подальших досліджень є поглиблення вивчення поєданого перебігу ГЕРХ та АІТ з подальшим прогнозуванням їх перебігу та впливом протеолітичної активації прозапальних цитокінів на клінічні та морфологічні прояви захворювання.

Література:

1. Благосклонная Я. В., Бабенко А. Ю., Кетлинский С. А. Туморнекротизирующий фактор-альфа в сыворотке крови и его связь с возрастными особенностями клинического течения болезни Грейвса. *Мед. иммунология*. 2000. Т. 2. № 3. С. 345–350.
2. Грязнова М. А., Хамнуева Л. Ю. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы (обзор В). *Здоровье и образование в XXI веке (Health And Education Millennium)*. 2017. Т. 19, № 7. С. 33–39.
3. Гусева Е. Ю. Иммунологические особенности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2009. 14 с.
4. Здор В. В., Маркелова Е. В. Патогенетическая роль системы цитокинов при аутоиммунном тиреотоксикозе. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2013. Т. 9, № 4. С. 27–30.
5. Казаков С. П. Уровень цитокинов и молекул межклеточной адгезии в плазме крови и их диагностическая эффективность при аутоиммунных и онкологических заболеваниях щитовидной железы. *Медицинская иммунология*. 2010. Т. 12, № 6. С. 559–564.
6. Ковалева О. Н., Амбросова Т. Н., Ащеулова Т. В., Демьянец С. В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. Харьков, 2007. 226 с.
7. Кравченко В. І., Постол С. В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2011. Т. 35, № 3. С. 26–31.
8. Харинцев В. В., Серебрякова О. В., Серкин Д. М., Маложик Л. П., Харинцева С. В., Сизоненко В. А. Роль некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в течении эндокринной офтальмопатии. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016. № 2. С. 33–40.

9. Ткаченко В. І., Максимець Я. А. Фактори ризику виникнення та прогресування аутоімунних захворювань щитовидної залози: систематичний аналіз даних за останнє 10-ліття. *Семейная медицина*. 2017. № 5 (73). С. 21–28.
10. Фролова А. В., Родионова Т. І. Роль цитокінів у розвитку ураження серцево-судинної системи при дифузному токсичному зобі. *Фундаментальні дослідження*. 2014. № 7, ч. 2. С. 412–418.
11. Чекаліна Н. І., Казаков Ю. М., Петров Є. Є. Сучасні уявлення про аутоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2012. № 4. С. 229–232.
12. Черенько С. А., Матвеева С. Л. Кореляції між клінічним теченням туберкульозу легких, функцією щитовидної залози та деякими цитокінами. *Український пульмонологічний журнал*. 2011. № 2. С. 3–5.
13. Чуклін С. Н., Переяслов А. А. Інтерлейкіни. Львів: Ліга-Прес, 2005. 481 с.
14. Якушенко Е. В. Інтерлейкін 18: біологічні ефекти та перспективи клінічного застосування: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибірськ, 2012. 22 с.
15. Alnaqdy A., Al-Maskari M. Levels of cytokines and thyroid auto antibodies in Omani patients with Graves' disease. *Br. J. Biomed Sci.* 2007. Vol. 64, No 4. P. 164–167.
16. Brent G. A. Graves' disease. *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358, No 24. P. 2594–2605.
17. Chen R. H., Chen W. C., Wang T. Y. Lack of association between pro-inflammatory cytokine (IL-6, IL-8 and TNF-alpha) gene polymorphisms and Graves' disease. *Int. J. Immunogenet.* 2015. Vol. 32, No 6. P. 343–347.
18. Merendino R. A., Di Pasquale G., Sturniolo G. C., Ruello A., Albanese V., Minciullo P. L., Di Mauro S., Gangemi S. Relationship between IL18 and sICAM1 serum levels in patients affected by coeliac disease: preliminary considerations. *Immunol. Lett.* 2003. Vol. 85. P. 257–260.
19. Nakkuntod J., Wongsurawat T., Charoenwongse P. Association of TNF-alpha, TNF-beta, IFN-gamma and IL-1Ra gene polymorphisms with Graves' disease in the Thai population. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2016. Vol. 24, No 4. P. 207–211.
20. Sgarbi J. A., Maciel R. M. Pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Arc. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009. Vol. 53, No 1. P. 5–14.
21. Shiau M. Y., Huang C. N., Yang T. P. Cytokine promoter polymorphisms in Taiwanese patients with Graves' disease. *Clin. Biochem.* 2007. Vol. 40, No 3–4. P. 213–217.
22. Thomson A. W., Lotze M. T. *The Cytokine Handbook*. London; San Diego: Academic Press, 2009.

УДК [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6-078:57.083.3

doi: 10.33149/vkp.2019.04.07

UA **Діагностична цінність і прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу і прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку**

Т. М. Пасієшвілі

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, аутоімунний тиреоїдит, патогенез, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін 1 β , інтерлейкін 18

Цитокіни розглядають як «мікроендокринну систему» у зв'язку з тим, що вони володіють потрійним механізмом впливу. По-перше, впливають на клітину — продуцент (аутокринний вплив); по-друге, впливають на сусідні (прилеглі) до клітини — продуценту клітини (паракринний вплив); по-третє, впливають на віддалені клітини органів та тканин (ендокринний вплив). Більшість цитокінів має широкий спектр біологічної активності, що пов'язано з їх синтезом та секрецією різними типами клітин.

Метою роботи було визначення ролі та прогностичного значення фактору некрозу пухлин (ФНП) α , інтерлейкіну (ІЛ) 1 β та ІЛ-18 у хворих молодого віку з поєднаним перебігом аутоімунного тиреоїдиту (АІТ) та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ).

Матеріали і методи. У роботі взяли участь 83 пацієнта — студенти із встановленою ГЕРХ і АІТ. Середній вік по групі становив (22,1 \pm 2,11) роки. Група порівняння була представлена 30 хворими аналогічного віку з ізольованою ГЕРХ. Методом імуноферментного аналізу досліджувався вміст ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-18.

Результати. При оцінці скарг хворих було встановлено, що основною проявою ГЕРХ була печія різного ступеню вираженості, тривалості та частоти появи. Показано, що перебіг ГЕРХ відбувається на тлі розвитку системної запальної реакції (підвищення синтезу прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ФНП- α), а також залежить від форми езофагіту: більш виражене при ерозивному варіанті ураження слизової оболонки стравоходу. Одночасно відзначено збільшення синтезу ІЛ-18, яке при ізольованому ГЕРХ пов'язане із загальною запальною реакцією, а при приєднанні АІТ — включенням імунних механізмів. Проведено вивчення залежності між рівнем ФНП- α в периферичній крові та вмістом тиреотропного гормону. Однак, на відміну від результатів інших науковців, авторами така залежність не виявлена.

УДК [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6-078:57.083.3
doi: 10.33149/vkr.2019.04.07

RU **Диагностическая ценность и прогностическое значение иммунных индикаторов воспаления в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита у лиц молодого возраста**

Т. М. Пасиешвили

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, патогенез, фактор некроза опухоли α , интерлейкин 1β , интерлейкин 18

Цитокины рассматривают как «микроэндокринную систему» в связи с тем, что они обладают тройным механизмом воздействия. Во-первых, влияют на клетку — продуцент (аутокринное воздействие); во-вторых, влияют на соседние (прилегающие) к клетке — продуценту клетки (паракринное воздействие); в-третьих, влияют на отдаленные клетки органов и тканей (эндокринное воздействие). Большинство цитокинов имеют широкий спектр биологической активности, что связано с их синтезом и секрецией различными типами клеток.

Целью работы было определение роли и прогностического значения фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1β и ИЛ-18 у больных молодого возраста с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материалы и методы. В работе приняли участие 83 пациента — студенты с установленной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и АИТ. Средний возраст по группе составил ($22,1 \pm 2,11$) года. Группа сравнения была представлена 30 больными аналогичного возраста с изолированной ГЭРБ. Методом иммуноферментного анализа исследовалось содержание ФНО- α , ИЛ- 1β и ИЛ-18.

Результаты. При оценке жалоб больных было установлено, что основным проявлением ГЭРБ была изжога разной степени выраженности, продолжительности и частоты появления. Показано, что течение ГЭРБ происходит на фоне развития системной воспалительной реакции (повышение синтеза провоспалительных цитокинов ИЛ- 1β и ФНО- α), а также зависит от формы эзофагита: более выражено при эрозивном варианте поражения слизистой оболочки пищевода. Одновременно отмечено увеличение синтеза ИЛ-18, которое при изолированном ГЭРБ связано с общей воспалительной реакцией, а при присоединении АИТ — с включением иммунных механизмов. Проведено изучение зависимости между

уровнем ФНО- α в периферической крови и содержанием тиреотропного гормона. Однако, в отличие от результатов других ученых, авторами такая зависимость не выявлена.

EN **Diagnostic and prognostic value of immune indicators of inflammation in the course and progression of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in young people**

T. M. Pasiieshvili

Kharkiv National Medical University, Ukraine

Key words: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, pathogenesis, tumor necrosis factor α , interleukin 1β , interleukin 18

Cytokines are considered as “microendocrine system” due to the fact that they have a triple mechanism of action. First, they affect the cell-producer (autocrine effect); secondly, they influence neighboring (adjacent) cells (paracrine effect); thirdly, they affect the distant cells of organs and tissues (endocrine effect). Most cytokines have a wide range of biological activity, which is associated with their synthesis and secretion of various types of cells.

Aim of study was to determine the role and prognostic values of tumor necrosis factor (TNF) α , interleukin (IL) 1β and IL-18 in young patients with autoimmune thyroiditis (AIT) and gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. Study involved 83 patients (students) with GERD and AIT. The average age for the group was 22.1 ± 2.11 years. The comparison group was represented by 30 patients of similar age with isolated GERD. The enzyme immunoassay was used to study the content of TNF- α , IL- 1β and IL-18.

Results. Upon evaluating the complaints of patients, it was found that the main manifestation of GERD was heartburn of varying severity, duration and frequency of occurrence. It has been shown that the course of GERD occurs against the background of the development of a systemic inflammatory reaction (increased synthesis of proinflammatory cytokines IL- 1β and TNF- α), and also depends on the form of esophagitis: more pronounced in the erosive variant of the mucous membrane of the esophagus. At the same time, there was an increase in the synthesis of IL-18, which, with isolated GERD, is associated with a general inflammatory reaction, and with the addition of AIT, the inclusion of immune mechanisms. Relationship between the level of TNF- α in peripheral blood and the content of thyroid-stimulating hormone was studied. However, unlike the results of other scientists, the authors have not identified such a relationship.