

Харківський національний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
Міністерство освіти і науки України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Пасієшвілі Тамара Мерабівна

УДК: 616.329/.333-008.6:616.441-002-057.87-078-092:612.015.11(043.3)

ДИСЕРТАЦІЯ
«ПАТОГЕНЕТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ БІОМАРКЕРІВ
СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ І НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ В
РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ
РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ З
АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ»

14.01.02 – внутрішні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



Т. М. Пасієшвілі

Науковий консультант Ковальова Ольга Миколаївна, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Пасієшвілі Т. М. Патогенетична та прогностична роль біомаркерів системного запалення і неспецифічного захисту в розвитку та перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби – Харківський національний медичний університет, Міністерство охорони здоров'я України,; Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2021.

До захворювань, що в останні роки збільшили частоту серед хронічних неінфекційних хвороб відноситься гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) та автоімунний тиреоїдит (АІТ). ГЕРХ зустрічається у понад 40-50 % населення, характеризується варіабельністю клінічних проявів. Розповсюдженість АІТ зросла на 82 % на 100 тис. мешканців. Внаслідок глобалізації сучасного буття, накопичення екзогенних факторів з несприятливими наслідками дебют цих захворювань може бути у осіб молодого віку, в зв'язку з цим актуальним є вивчення взаємовідносин патогенетичних механізмів, які обумовлюють коморбідність ГЕРХ та АІТ, визначають маніфестацію та розвиток ускладнень.

Дисертаційна робота мала на меті оптимізацію ранньої діагностики та підвищення ефективності прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі ідентифікації патогенетичних біомаркерів системного автоімунного запалення, індикаторів та модуляторів оксидантного стресу, компонентів системи антиоксидантного захисту, вегетативного та психоемоційного стану у осіб молодого віку.

До дослідження було залучено 207 студентів віком 18-25 років. Основна група представлена 120 хворими з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. Було сформовано дві групи співставлення: 45 хворих з ізольованою

ГЕРХ та 42 хворих на ізольований АІТ. До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб аналогічного віку, статі та соціальної належності.

Проведене анкетування хворих з використанням міжнародного стандартизованого опитувальника Gerd-Q показало, що перебіг ГЕРХ на тлі АІТ супроводжувався достовірним збільшенням частоти виникнення печії ($p<0,05$), розладів сну ($p<0,01$) та застосування додаткових медичних препаратів для полегшення симптомів ($p<0,05$).

Встановлено, що приєднання АІТ у хворих з ГЕРХ призводило до змін в показниках моторно-евакуаторної функції шлунку. Так, доведена вірогідна різниця в показниках діаметру стравохідного отвору діафрагми, товщини стінки стравоходу та товщини стравоходу в нижній третині між хворими основної групи та пацієнтами на ізольовану ГЕРХ ($p<0,05$). Визначено достовірно нижчий рН шлункового соку проти контролю ($p<0,05$), однак статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами не було виявлено. Патоморфологічне дослідження показало, що ушкодження слизової оболонки стравоходу призводило до статистично більш виразної дезорганізації епітелію за рахунок гіперплазії базального шару, набряку шипуватого та базального шарів, розширення міжклітинних просторів, подовження та деформації сполучно-тканинних сосочків ($p<0,05$).

Досліджено прояви вегетативної дисфункції (опитувальник О.М. Вейна), особистісної та ситуативної тривожності (опитувальник Ч.Д. Спілбергера в модифікації Ю.Л. Ханіна), а також оцінено якість життя (опитувальника SF-36) пацієнтів та індекс Кердо. Показано, що у обстежених хворих відзначаються порушення вегетативної, сенсомоторної та психоемоційної сфери, більше виражене при поєднаній патології, що проявляється соматогеніями та сприяє створенню сприятливого фону для формування хронічної вісцеральної патології.

Вивчено активність 8-ізопростану – показника оксидативного стресу. У хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ вміст 8-ізопростану у 6,9 разів перевищував показники контролю ($U=108$; $p<0,01$). Аналогічна

спрямованість показника була зареєстрована при ГЕРХ ($U=426$; $p<0,01$) та у хворих з АІТ ($U=534$; $p<0,01$). Характер та глибину запальної відповіді організму оцінювали при вивченні показника каспази-1 та прозапальних цитокінів - фактору некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну-18 (ІЛ-18). Так, рівень каспази-1 у хворих основної групи в 2,7 разів перевищував показник норми ($U=102,5$; $p<0,01$), у 2,4 рази – при ізольованому перебігу ГЕРХ ($U=67$; $p<0,01$) та у 1,3 рази – при АІТ ($U=203$; $p<0,01$). Як відомо, протеолітичний фермент каспаза-1 є ініціатором запуску прозапальних цитокінів, а саме ІЛ-1 β та ІЛ-18, які приймають участь в реакції запалення. Так, рівень ІЛ-1 β вірогідно перевищував показник норми, як у групі хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ ($U=692$; $p<0,01$), так і в групах з ізольованою ГЕРХ ($U=249$; $p<0,01$) та АІТ ($U=126$; $p<0,01$). Аналогічну спрямованість визначено при вивченні рівнів ІЛ-18 та ФНП- α – достовірне підвищення в усіх групах хворих ($p<0,01$), з найбільшим його значенням у хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ.

При вивченні рівня загальної антиоксидантної активності (ЗАА) в усіх випадках спостерігалось її пригнічення. Так, у хворих на ізольовану ГЕРХ рівень ЗАА зменшувався в 1,2 рази ($U=284,5$; $p<0,01$), при ізольованому перебігу АІТ – у 1,3 рази ($U=230$; $p<0,01$); та найбільші коливання даного показника визначали при коморбідності ГЕРХ та АІТ ($U=376$; $p<0,01$). Проведено визначення активності глутатіонпероксидази (ГПО), глутатіонредуктази (ГТр) та відновленого глутатіону (ГТв). В усіх групах хворих було встановлено зниження активності означених показників з найнижчими рівнями у пацієнтів з поєднаною патологією ($p<0,01$).

Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ супроводжується збільшенням рівня супероксиддисмутази мітохондріального походження (СОД2). Так рівень СОД2 у пацієнтів основної групи у 2 рази перевищував показники норми ($U=386$; $p<0,01$), у групі з ізольованою ГЕРХ – у 1,6 разів ($U=513$; $p<0,01$), у групі на ізольований АІТ також – у 1,7 разів ($U=1273$; $p<0,01$). Рівень білка

Клото в усіх групах був вище норми, з найвищими показниками в групі з поєднаною патологією (в 1,6 разів, $U=320,5$; $p<0,01$).

Проведено оцінку показників в залежності від морфологічних характеристик слизової стравоходу. Так, рівні 8-ізопростану, каспаза-1 та прозапальних цитокіни (ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α) при наявності ерозивного процесу достовірно перевищували показники пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ, як при коморбідності ГЕРХ та АІТ, так і у групі на ізольовану ГЕРХ ($p<0,01$). Рівень ЗАА та показники глутатіонової ланки антиоксидантного захисту також залежали від форми ГЕРХ – були статистично нижчими при наявності ерозивних ушкоджень проти неерозивного варіанту в обох групах досліджуваних.

Наукова новизна Вперше розроблена концепція прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі визначення проявів оксидантного стресу, маркерів автоімунного запалення, дисбалансу компонентів антиоксидантної системи, вегетативної дисфункції та психоемоційних порушень у осіб молодого віку.

Встановлено несприятливий клінічний фенотип ГЕРХ у молодих осіб при наявності коморбідності з АІТ. Аналіз виразності провідних симптомів за сумою балів опитувальника GerdQ виявив достовірно більшу ступінь експресивності печії, дисфагії при поєднаному перебігу захворювань в порівнянні з ізольованою ГЕРХ. Ерозивний варіант ураження стравоходу визначено достовірно частіше у хворих основної групи, одночасно збільшувалася кількість хворих з тяжкими ступенями езофагіту – В та С. При дослідженні моторно-евакуаторної функції шлунку визначена вірогідна різниця в показниках діаметру стравохідного отвору діафрагми, товщини стінки стравоходу та товщини стравоходу в нижній третині між хворими основної групи та пацієнтами на ізольовану ГЕРХ.

Продемонстровано у обстежених хворих прояви вегетативної дисфункції, асоціацію симпатикотонії, парасимпатикотонії з симптомами ГЕРХ та морфологічними змінами слизової оболонки стравоходу,

переважання ваготонії при наявності ерозивного процесу. Поєднання ГЕРХ та АІТ характеризується високим рівнем особистісної та ситуативної тривожності, які є преморбідною основою формувань соматогенії та обумовлюють резистентність хворих до терапії.

Доповнено наукові дані щодо ролі 8-ізопростану як індикатора акумуляцію вільних радикалів з подальшим розвитком оксидантного стресу. Рівень 8-ізопростану у обстежених хворих відрізнявся в залежності від нозологічної форми та характеризувався збільшенням у хворих в порівнянні з показниками осіб контрольної групи, при цьому максимальні значення були у хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ, зменшення у хворих з ізольованою ГЕРХ та мінімальне значення у хворих з АІТ.

Уперше представлені докази активації циркулюючого біомаркеру інфламасом, а саме каспази-1 у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. Активність даного ферменту вірогідно перевищувала показники контролю як у осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, так і при ізольованих варіантах даних захворювань. При ізольованій ГЕРХ рівень каспази-1 у 2,4 рази перевищував дані контролю, при наявності АІТ – у 1,35 разів; та найвищим цей показник був при поєднанні ГЕРХ та АІТ – перевищував показник норми у 2,7 разів, що свідчить про вплив автоімунного компоненту в коморбідність досліджених захворювань.

Визначено у обстежених хворих асоціацію клінічних проявів з рівнем активних прозапальних цитокінів, які утворюються внаслідок протеолітичної дії каспази-1, а саме – ІЛ-1 β та ІЛ-18. Збільшення рівня ІЛ-1 β у пацієнтів основної групи відповідало у 7,1 разів та у групі порівняння з ГЕРХ – майже у 4 рази. При співставленні вмісту ІЛ-1 β між основною групою та групами порівняння визначено його вірогідне підвищення майже у 2 рази у хворих з імунним запаленням АІТ та у 1,8 рази при ізольованій ГЕРХ. Встановлено, що активність ІЛ-18 також перевищувала показники контролю як у осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, так і а при ізольованому АІТ і ізольованій ГЕРХ. Встановлено наявність кореляційних зв'язків між результатами

анкетування за опитувальником GerdQ та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку.

Встановлено патогенетичну роль прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α в формуванні морфологічних змін стравоходу. Наявність ерозивного процесу у хворих, як основної групи, так і групи порівняння, супроводжувалася достовірним збільшенням рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α проти її неерозивного ураження у пацієнтів основної групи.

Уперше встановлено у хворих з ГЕРХ та АІТ підвищення експресії СОД2, яке має мітохондріальне походження та є головним механізмом неспецифічного захисту тканин та органів від стресорів, в тому числі ФНП- α . Збільшення рівня СОД2 можливо пояснити компенсаторною відповіддю на оксидативний стрес, що формується у молодих хворих при збереженні адаптивної відповіді в умовах дії на слизову оболонку стравоходу та шлунку різних стресорів, що стимулюють продукцію вільних радикалів з наступним пошкодженням органу та моторно-секреторними порушеннями.

Уперше комплексно досліджено у обстежених хворих стан антиоксидантної системи за рівнем ЗАА, складових глутатіонової системи – ГПО, ГТр та ГТв та СОД2. Встановлено дисбаланс у направленості змін показників позаклітинного та клітинного походження, пригнічення повноцінного захисту на рівні первинної ланки з залученням адаптивної реакції на мітохондріальному рівні, що відтворює дефект в системі неспецифічного захисту, як патогенетичної ланки формування ушкодження стравоходу при патології щитовидної залози і має у осіб із студентської когорти прогностичне значення стосовно формування взаємного обтяженого перебігу коморбідної патології ГЕРХ та АІТ.

Уперше доведено варіації клінічної маніфестації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в залежності від активності білка Клото, який одним із напрямків своєї дії має вплив на генерацію мітохондріального антиоксидантного ферменту. Збільшення його рівня у

хворих основної групи та ізольованому перебігу відтворює компенсаторну реакцію системи неспецифічного захисту в молодому віці.

Уперше показано вплив екзогенного пошкоджуючого фактору - тютюнопаління на рівень прозапальних цитокінів у обстежених хворих, так встановлено підвищення рівня ФНП- α у курців в групі хворих з ізольованою ГЕРХ та підвищення рівня ІЛ-18 в групі хворих з ізольованою АІТ, зниження рівня загального антиоксидантного захисту та складових глутатіонові системи, супероксиддисмутази, білка Клото при поєднаному перебігу захворювань. Ці дані підтверджують роль ксенобіотиків в патогенезі ГЕРХ і АІТ. За допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу у хворих з ГЕРХ розроблено модель прогнозування ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту, що сконструйована з біомаркерів: 8-ізопростан, каспаза-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α , ЗАА, ГТв, ГПО, ГТр, СОД2, білок Клото. За результатами проведеного статистичного аналізу найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників: ЗАА, СОД2, білок Клото.

Практичне значення. При виявленні у людини молодого віку скарг на печію, наявності обтяженого анамнезу у вигляді зловживання гострої їжею, недотримання режиму харчування, розумових перевантажень лікарю первинної ланки потрібно рекомендувати пацієнту пройти обстеження згідно протоколу та додатково призначити дослідження моторно-евакуаторного стану стравоходу та шлунку і стану секреторної функції шлунку з метою персоніфікації лікувальної тактики у разі виявлення ГЕРХ.

На підставі виявлення в дослідженні у хворих молодого віку феномена вегетативних та психосоматичних порушень, що маніфестуються відповідною клінічною симптоматикою, доцільно використання опитувальників для оцінки преморбідного стану, що дозволить лікарям оптимізувати ранню діагностику ГЕРХ.

Визначення вмісту 8-ізопростану, каспази-1- та ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α у хворих на ГЕРХ із супутнім АІТ дасть змогу лікарям терапевтичних та

гастроентерологічних напрямків стратифікувати пацієнтів з ризиком розвитку ускладнень.

Комплексне дослідження антиоксидантної системи з включенням визначення рівня ЗАА, ГПО, ГТр, ГТв, СОД2, надають додаткові критерії оцінки компенсаторних властивостей організму, що сприяє підвищенню ефективності предикторних заходів у хворих на ГЕРХ та АІТ. Відповідно до результатів дослідження, ступінь порушень в системі запальної відповіді та антиоксидантного захисту, як патогенетичних чинників ГЕРХ та АІТ, можливо використовувати лікарями практичної ланки охорони здоров'я в студентській популяції як предикторів коморбідності щодо удосконалення профілактики та корекції лікування патологічних станів

Розроблена за допомогою багатовимірної статистики дискримінантного аналізу модель прогнозування ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту з виділенням найбільш інформативних показників (ЗАА, СОД2, білок Клото) надає лікарям загальної практики-сімейної медицини стратегію індивідуалізації хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ з розробкою диференційованих лікувальних схем.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, біомаркери, оксидантний стрес, запалення, антиоксидантна система, прогностична модель.

ABSTRACT

Pasiieshvili T. M. Pathogenetic and prognostic role of biomarkers of systemic inflammation and nonspecific protection in the development and course of gastroesophageal reflux disease in young patients with autoimmune thyroiditis - Qualification scientific work is as a manuscript.

Thesis for a doctor degree of medical sciences in the specialty 14.01.02 - Internal diseases. - Kharkiv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine; V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

Diseases that have increased in frequency in recent years among chronic non-communicable diseases include gastroesophageal reflux disease (GERD) and autoimmune thyroiditis (AIT). GERD occurs in more than 40-50 % of the population, is characterized by variability of clinical manifestations. The prevalence of AIT increased by 82 % per 100,000 inhabitants. Due to the globalization of modern life, the accumulation of exogenous factors with adverse consequences, the onset of these diseases may be in young people, therefore it is important to study the relationship of pathogenetic mechanisms that determine the comorbidity of GERD and AIT, define the manifestation and development of complications.

The purpose of the thesis was to optimize early diagnosis and increase the efficiency of predicting the clinical course of GERD in comorbidity with AIT based on the identification of pathogenetic biomarkers of systemic autoimmune inflammation, indicators and modulators of oxidative stress, components of the antioxidant defense system, vegetative and psycho-emotional state in young people.

The study involved 207 students aged 18-25. The main group is represented by 120 patients with a combined course of GERD and AIT. Two comparison groups were formed: 45 patients with isolated GERD and 42 patients with isolated AIT. The control group included 20 healthy individuals of similar age, sex and social affiliation.

A survey of patients using the international standardized Gerd-Q questionnaire showed that the course of GERD on the background of AIT was accompanied by a significant increase in the incidence of heartburn ($p < 0.05$), sleep disorders ($p < 0.01$) and the use of additional drugs to relieve symptoms ($p < 0.05$).

It was found that the addition of AIT in patients with GERD led to changes in the indicators of the motor-evacuation function of the stomach. Thus, a significant difference in indicators of the diameter of the esophageal opening of the diaphragm, the thickness of the esophagus wall and the thickness of the esophagus in the lower third between patients of the main group and patients with isolated GERD ($p < 0.05$) was proved. Determined significantly below the pH of gastric juice versus control ($p < 0.05$), however, statistically significant differences between the study groups were not found. Pathological examination showed that damage to the mucous membrane of the esophagus led to a statistically more expressive disorganization of the epithelium due to hyperplasia of the basal layer, edema of the prickly and basal layers, expansion of the intercellular spaces, lengthening and deformation of the connective tissue papillae ($p < 0.05$).

The manifestations of autonomic dysfunction (questionnaire of A.M. Wayne), personal and situational anxiety (questionnaire of Ch.D. Spielberger, modified by Yu.L. Khanin), quality of life (questionnaire MOS SF-36) of patients and the Kerdo index were assessed. It is shown that the examined patients have disorders of the vegetative, sensorimotor and psychoemotional spheres, which are more pronounced in combined pathology, somatogeny is manifested and contributes to the creation of a favorable background for the formation of chronic visceral pathology.

The activity of 8-isoprostane - an indicator of oxidative stress was studied. In patients with a combination of GERD and AIT, the content of 8-isoprostane was 6.9 times higher than the control values ($U=108$; $p < 0.01$). A similar direction of the indicator was registered in patients GERD ($U=426$; $p < 0.01$) and with AIT ($U=534$; $p < 0.01$).

The nature and depth of the body's inflammatory response was assessed by studying the index of caspase-1 and pro-inflammatory cytokines - tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-18 (IL-18). Thus, the level of caspase-1 in patients of the main group was 2.7 times higher than the norm (U=102.5; $p<0.01$), 2.4 times - with an isolated course of GERD (U=67; $p<0.01$) and 1.3 times - with AIT (U=203; $p<0.01$). It is known that the proteolytic enzyme caspase-1 initiates the launch of pro-inflammatory cytokines, namely IL-1 β and IL-18, which are involved in the inflammatory response. Thus, the level of IL-1 β probably exceeded the norm in the group of patients with a combination of GERD and AIT (U=692; $p<0.01$) and in groups with isolated GERD (U=249; $p<0.01$) and AIT (U=126; $p<0.01$). A similar focus was found in the study of IL-18 and TNF- α levels - a significant increase in all groups of patients ($p<0.01$), with the highest value in patients with comorbidity GERD and AIT.

The study of the level of total antioxidant capacity (TAC) showed a decrease in all cases. Thus, in patients with isolated GERD, the level of TAC decreased by 1.2 times (U=284.5; $p<0.01$), with isolated course of AIT - by 1.3 times (U=230, $p<0.01$); and the greatest fluctuations in this indicator were determined with comorbidity of GERD and AIT (U=376, $p<0.01$). The activity of glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR) and reduced glutathione (GSH) was determined. In all groups of patients, a decrease in the activity of these indicators with low levels in patients with combined pathology ($p<0.01$) was found.

The combined course of GERD and AIT is accompanied by an increase in the level of superoxide dismutase of mitochondrial origin (SOD2). Thus, the level of SOD2 in patients of the main group was 2 times higher than normal (U=386; $p<0.01$), in the group with isolated GERD - 1.6 times (U=513; $p<0.01$), in the group with isolated AIT - 1.7 times (U=1273; $p<0.01$). The level of Klotho protein in all groups was above normal, with the highest rates in the group with combined pathology (1.6 times, U=320.5; $p<0.01$).

The assessment of indicators was carried out depending on the morphological characteristics of the esophageal mucosa. Thus, the level of 8-

isoprostane, caspase-1 and proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-18 and TNF- α) in the presence of an erosive process significantly exceeded the indicators of patients with a non-erosive form of GERD, both in the case of comorbidity of GERD and AIT, and in the group with isolated GERD ($p < 0.01$). The level of TAC and the indices of the glutathione link of the antioxidant defense also depended on the form of GERD - they were statistically lower in the presence of erosive lesions versus the non-erosive variant in both groups of subjects.

Scientific novelty. For the first time, the concept of predicting the clinical course of GERD in comorbidity with AIT based on the determination of the manifestations of oxidative stress, markers of autoimmune inflammation, imbalance of the components of the antioxidant system, autonomic dysfunction and psychoemotional disorders in young people was developed.

An unfavorable clinical phenotype of GERD was established in young people in the presence of comorbidity with AIT. Analysis of the severity of the leading symptoms according to the sum of the scores of the GerdQ questionnaire revealed a significantly higher degree of expressiveness of heartburn and dysphagia in the joint course of the disease compared with isolated GERD. The erosive variant of the esophageal lesion was determined reliably more often in patients of the main group, while the number of patients with severe degrees of esophagitis - B and C. The study of the motor-evacuation function of the stomach determined a significant difference in the indicators of the diameter of the esophageal opening of the diaphragm, the thickness of the esophagus wall and the thickness of the esophagus in the lower third between patients of the main group and patients with isolated GERD.

The manifestations of autonomic dysfunction, association of sympathicotonia, parasympathicotonia with symptoms of GERD and morphological changes in the mucous membrane of the esophagus, the predominance of vagotonia in the presence of an erosive process were demonstrated. The combination of GERD and AIT is characterized by a high level

of personal and situational anxiety, which are the premorbid basis of the formations of somatogenias and cause patients' resistance to therapy.

Supplemented scientific data on the role of 8-isoprostane as an indicator of the accumulation of free radicals with the subsequent development of oxidative stress. The level of 8-isoprostane in the examined patients differed depending on the nosological form and was characterized by an increase in patients compared with the indicators of the control group, while the maximum values were in patients with a combination of GERD and AIT, a decrease in patients with isolated GERD and a minimum value in patients with AIT.

For the first time, evidence of the activation of circulating biomarkers by inflammasome, namely caspase-1, in patients with the combined course of GERD and AIT was presented. The activity of this enzyme significantly exceeded the control indicators both in individuals with combined course of GERD and AIT, and in isolated variants of these diseases. With isolated GERD, the level of caspase-1 was 2.4 times higher than the control data, with AIT - 1.35 times; and this indicator was high in the combination of GERD and AIT - it exceeded the norm by 2.7 times, which indicates the influence of the autoimmune component in the comorbidity of the studied diseases.

The associations of clinical manifestations with the level of active proinflammatory cytokines formed as a result of the proteolytic action of caspase-1, namely, IL-1 β and IL-18, were determined in the examined patients. The increase in the level of IL-1 β in patients of the main group corresponded to 7.1 times and in the comparison group with GERD - almost 4 times. When comparing the content of IL-1 β between the main group and the comparison groups, its significant increase was determined by almost 2 times in patients with immune inflammation of AIT and 1.8 times in isolated GERD. It was found that the activity of IL-18 also exceeded the control indicators both in individuals with a combined course of GERD and AIT, and in those with isolated AIT and isolated GERD. The presence of correlations between the results of the GerdQ questionnaire and

indicators of systemic inflammation and antioxidant protection in young people was established.

The pathogenetic role of the pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-18 and TNF- α in the formation of morphological changes in the esophagus has been established. The presence of an erosive process in patients, both in the main group and in the comparison group, was accompanied by a significant increase in the levels of IL-1 β , IL-18 and TNF- α against its non-erosive lesion in patients of the main group.

For the first time, an increase in the expression of SOD2, which has a mitochondrial origin and is the main mechanism of nonspecific protection of tissues and organs from stressors, including TNF- α , in patients with GERD and AIT, has been established. An increase in the level of manganese superoxide dismutase can be explained by a compensatory response to oxidative stress, which is formed in young patients while maintaining adaptive responses under conditions of various stressors acting on the mucous membrane of the esophagus and stomach, stimulating the production of free radicals with subsequent organ damage and motor secretory disorders.

For the first time, the state of the antioxidant system was comprehensively investigated in the examined patients according to the level of total antioxidant capacity of the components of the glutathione system - GPx, GR and GSH and mitochondrial superoxide dismutase. An imbalance in the direction of changes in indicators of extracellular and cellular origin, inhibition of full-fledged protection at the level of the primary link with the involvement of an adaptive response at the mitochondrial level, which reproduces a defect in the system of nonspecific protection, as a pathogenetic link in the formation of damage to the esophagus in thyroid pathology and in students from a student cohort has a prognostic value in the formation of a mutually burdened course of comorbid pathology of GERD and AIT was established.

For the first time, variations in the clinical manifestation of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis depending on the activity of the Klotho

protein, which, as one of its directions of action, affects the generation of the mitochondrial antioxidant enzyme have been proven. An increase in its level in patients of the main group and in an isolated course reproduces the compensatory response of the nonspecific defense system at a young age.

For the first time, the effect of an exogenous damaging factor - smoking - on the level of pro-inflammatory cytokines in the examined patients was shown, thus it was found that the level of TNF- α increased in smokers in the group of patients with isolated GERD and an increase in the level of IL-18 in the group of patients with isolated AIT; a decrease in the level of TAC and components of the glutathione system, superoxide dismutase, Klotho protein in patients of main group.

These data confirm the role of xenobiotics in the pathogenesis of GERD and AIT. Using the method of multivariate statistics of discriminant analysis in patients with GERD, a model has been developed for predicting the risk of developing severe degrees of esophagitis, constructed from biomarkers: 8-isoprostane, caspase-1, IL-1 β , IL-18, TNF- α , TAC, GPx, GR, GSH, SOD2, Klotho protein. According to the results of the statistical analysis, the most informative for the differential diagnosis was the set of indicators: TAC, SOD2, Klotho protein.

Practical value. The presence of heartburn complaints in a young person, a history of acute food abuse, non-compliance with the diet, mental overload, the primary care physician should recommend the patient to undergo an examination according to the protocol and additionally prescribe a study of the motor-evacuation state of the esophagus and stomach and the state of the secretory function of the stomach in order to personalize treatment tactics in case of GERD detection. Based on the detection of the phenomenon of autonomic and psychosomatic disorders in young patients in a study, the corresponding clinical symptoms are manifested, it is advisable to use questionnaires to assess the premorbid state, which will allow doctors to optimize the early diagnosis of GERD. Determination of the content of 8-isoprostane, caspase-1 and IL-1 β , IL-18 and TNF- α in patients with GERD with concomitant AIT will allow doctors of

therapeutic and gastroenterological directions to stratify patients at risk of complications.

A comprehensive study of the antioxidant system, including the determination of the level of TAC, GPx, GR, GSH, SOD2, provides additional criteria for assessing the compensatory properties of the body, which contributes to an increase in the effectiveness of predictive measures in patients with GERD and AIT. According to the results of the study, the degree of disorders in the inflammatory response and antioxidant defense, as pathogenetic factors of GERD and AIT, can be used by physicians in the student population as predictors of comorbidity to improve prevention and treatment of pathological conditions.

A prognostic model of the risk of developing severe degrees of esophagitis with the allocation of the most informative indicators (total antioxidant activity, superoxide dismutase 2, Klotho protein) was made with multivariate statistics of discriminant analysis provides general practitioners with a strategy for individualizing young patients with GERD and AIT to develop differentiated treatment regimens.

Key words: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, biomarkers, oxidative stress, inflammation, antioxidant system, prognostic model.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. **Пасієшвили, Т. М., & Заздравнов, А. А. (2018).** Особистісна і ситуативна тривожність при поєднаному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Сучасна гастроентерологія*, 4, 7-12. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).
2. **Пасієшвілі, Т. М. (2019).** Студентський соціум як підґрунтя для змін якості життя у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 2, 154-158.
3. **Пасієшвили, Т. М. (2019).** Вегетативное сопровождение сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов молодого возраста с аутоиммунным тиреоидитом. *Сучасна гастроентерологія*, 3(107), 26-32.
4. **Пасієшвілі, Т. М. (2019).** Автоімунна та вегетативна обумовленість пролонгації відновного періоду в осіб молодого віку з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(151(2)), 143-147.
5. **Пасієшвілі, Т. М. (2019).** Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що протікає на тлі аутоімунного запалення. *Український терапевтичний журнал*, 3, 16-21.
6. **Пасієшвілі, Т. М. (2019).** Діагностична цінність та прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу та прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Вісник клубу панкреатологів*, 4(45), 54-59.
7. **Пасієшвілі, Т. М. (2020).** Вегетативна реактивність та вегетативне забезпечення при різних варіантах гастроєзофагеальної

рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним запаленням. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(1), 115-119.

8. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Роль цитокінової ланки в реалізації запальної реакції в осіб молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 133-139.

9. **Пасієшвілі, Т.М., Ковальова, О. М., Пасієшвілі Л. М., & Железнякова Н. М.** (2020). Прогностичне значення активності каспази-1, інтерлейкіну-1 β , фактору некрозу пухлини- α і інтерлейкіну-18 в динаміці ведення хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом та гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5, 4(26), 202-208. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

10. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Білок Клото як медіатор антиоксидантного захисту при коморбідності гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Вісник клубу панкреатологів*, 4, 73-77.

11. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Антиоксидантна система в реалізації синдрому ендотоксикозу в осіб молодого віку при коморбідності гастроезофагеальної рефлюксної хвороби і автоімунного тиреоїдиту. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*, 40, 64-69.

12. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Активність каспази-1 та ферментів глутатіонової ланки антиоксидантної системи у осіб молодого віку з коморбідністю гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *Вісник морської медицини*, 3(88), 30-34.

13. **Kovalyova O. M., & Pasiieshvili T. M.** (2020). Activity of mitochondrial antioxidant defense system in young patients with gastroesophageal

reflux disease. *Inter collegas*, 7(4), 164-167. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

14. Zhdan, V. M., **Pasiieshvili, T. M.**, Zhelezniakova, N. M., Pasiyeshvili, L. M., & Kovalyova, O. M. (2020). Klotho protein and mitochondrial superoxide dismutase in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Світ Медицини та Біології*, 4(74), 49-53. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

15. Kovalyova, O. M., Chuhrienko, N. D., **Pasiieshvili, T. M.**, Zhelezniakova, N. M., & Pasiyeshvili, L. M. (2020). The state of antioxidant defense system in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Медичні перспективи*, 25(4), 87-93. (Здобувач самостійно проводив обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

16. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Вплив морфологічних змін слизової оболонки стравоходу при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі на показники антиоксидантної системи у студентів з автоімунним тироїдитом. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 12-16.

17. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Ферментативна та неферментативна складові системи антиоксидантного захисту у пацієнтів молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 6((1(29))), 107-112.

18. **Пасієшвілі, Т. М.**, Ковальова, О. М., Пасієшвілі Л. М., & Железнякова Н. М. (2021). Фактори прогресування автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою: роль системи детоксикації ксенобіотиків, механізмів ендогенного контролю та стимуляції. *Проблеми ендокринної патології*, 75(1), 52-57. (Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

19. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Імунозапальний гомеостаз та оксидативний стрес в дестабілізації репаративних процесів у молодих осіб з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(159), 105-108.

20. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Загальна антиоксидантна активність та маркери запалення в реалізації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 21(1), 44-48.

21. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Роль дисфункції антиоксидантної системи у перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом. *Український терапевтичний журнал*, 1(2021), 44-48.

22. **Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., Bocharova, T. V., & Pasiyeshvili L. M.** (2021). Gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis: features of pathomorphological manifestation in young people. *Science Rise: Medical Science*, 1(40), 4-8. (Здобувач самотійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

23. **Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., Pasiyeshvili, L. M., & Kovalyova, O. M.** (2020). Total antioxidant activity and manganese superoxide dismutase in comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in student population. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 73(12 cz 1), 2644–2650. (Здобувач самотійно проводив обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

24. **Пасиешвили, Т. М., Пасиешвили, Л. М., & Железнякова, Н. М.** (2020). Система антиоксидантной защиты и цитокиновое звено иммунитета в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц

молодого возраста с аутоиммунным воспалением. *Рецент*, 23(2-3), 289-298. (Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

25. **Pasiieshvili, T. M.**, Pasiyeshvili, L. M., Zhelezniakova, N. M., & Kovalyova O.M. (2021). Caspase-dependent activation of cascade cytokines in young patients with autoimmune thyroiditis in combination with gastroesophageal reflux disease. *Eureka: Health Sciences*, 1(31), 58-63. (Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

26. **Pasiieshvili, T. M.**, Pasiyeshvili, L. M., Zhelezniakova, N. M., & Kovalyova, O. M. (2021). Klotho protein and oxidative stress in students with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The scientific heritage*, 2(58), 3-5. (Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

Наукові праці апробаційного характеру

(тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

27. **Пасієшвілі Т.М.** (2019). Комплексный подход к профилактике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у молодых лиц на фоне аутоиммунного воспаления. «Здоровье для всех»: *матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 87-90), Пінск, Білорусь.

28. **Пасієшвілі, Т. М.** (2019). Імунна система як індикатор періода реконвалісценції у хворих молодого віку з коморбідністю гатсроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. «Актуальні питання внутрішньої медицини» ОНМУ: *матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 47-49), Одеса, Україна.

29. **Пасієшвілі, Т. М.** (2019). Возможные пути прогрессирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у хворих на автоімунний тиреоїдит. «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»: *матеріали наук.-практ. конф.* з

міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН» (С. 186). Харків, Україна.

30. Ковалева О.Н., **Пасиєшвили Т.М.** (2019). Prevention of impaired quality of life in young patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *«Профилактическая медицина: сегодня и завтра», материалы международной научно-практ. конф.* (С. 67). Узбекистан, Андижан, (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

31. **Пасієшвілі, Т. М.,** Ковальова, О. М., & Коряк, В. В. (2019). Роль білка Клото в патогенезі поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *«Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб»:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої (С. 161-162). Харків, Україна (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

32. **Pasiyeshyli, T. M.,** & Kovaloyva, O. M. (2019). Interleukin 18 in the implementation of autoimmune disorders in patients with thyroiditis and gastroesophageal reflux disease *«IX з'їзд ендокринологів України»* (С. 113). Харків, Україна. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

33. **Пасиєшвили, Т. М.** (2020). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и аутоиммунный тиреоидит у лиц молодого возраста: «вклад» цитокинового дисбаланса в формирование и течение коморбидной патологии. *Актуальные проблемы медицины: материалы международной наук.-практ. конф.* (С. 561-564). Гродно, Білорусь.

34. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Патогенетична роль системи цитокінів при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку. *«Університетська клініка.*

Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (С. 70-72). Харків, Україна

35. **Pasiieshvili, T. M., & Kovalyova, O. M.** (2020). Klotho protein in young persons with gastroesophageal reflux disease. *Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: літні диспути: тези доп. II міжнародної науково-практичної інтернет-конференції* (С. 362). Дніпро, Україна. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

36. **Pasiieshvili, T., Kovalyova, O., Zhelezniakova, N., & Pasiieshvili, L.** (2020). Regulatory mechanisms of homeostasis in young people with comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The 7th International scientific and practical conference "Modern science: problems and innovations"* (pp. 46-49). Stockholm, Sweden. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

37. **Pasiieshvili, T. M., Kovalyova, O. M., Pasiieshvili, L. M., Zazdravnov, A. A., & Zhelezniakova, N. M.** (2020). Mitochondrial manganese-superoxide dismutase in the pathogenesis of the combined course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The 1 st International scientific and practical conference "World science: problems, prospects and innovations"* (pp. 118-122). Toronto, Canada. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

38. **Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., & Pasiieshvili, L. M.** (2021). 8-isoprostane as a non-enzymatic marker of oxidative stress in students with gastroesophageal reflux disease. *Актуальные проблемы медицины: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 7-9). Гродно, Білорусь. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

39. **Пасієшвілі, Т. М., Пасієшвілі, Л. М., & Железнякова Н. М.** (2021). Рівень 8-ізопростану у осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. *Двадцяті Данилевські читання «Досягнення та перспективи*

експериментальної і клінічної ендокринології»: матеріали наук.-практ. конф. (С. 161). Харків, Україна (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

40. **Pasiieshvili, T. M.,** Zhelezniakova, N. M., Pasiieshvili, L. M., & Kovalyova O. M. (2021). Tumor necrosis factor alpha in students *Актуальные проблемы медицины: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 9-10). Гродно, Білорусь. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

41. Пасієшвілі, Л. М., **Пасієшвілі, Т. М.,** & Железнякова, Н. М. (2021). Роль каспази-1 у діагностиці періода реконвалесценції у хворих молодого віку з коморбідністю автоімунного тиреоїдиту та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *«Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні»:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю (С. 108). Харків, Україна. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

42. **Pasiieshvili, T.,** Pasiyeshvili, L., Zhelezniakova, N., & Kovalyova, O. (2021). Kerdo index as an indicator of the state of the vegetative nervous system in students with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The XXIII International Science Conference «Theory, practice and science»* (pp. 230). Tokyo, Japan. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:

43. **Pasiieshvili, T. M.,** & Kovalyova, O. M. (2019). Clinical manifestation of gastroesophageal reflux disease associated with autoimmune thyroiditis in young persons. *Inter Collegas*, 6(4), 210–215. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

АІТ	– автоімунний тиреоїдит
АОЗ	– антиоксидантний захист
АОС	– антиоксидантна система
Анти-ТПО	– антитіла до тиреопероксидази
Анти-ТГ	– антитіла до тиреоглобуліну
АлАт	– аланінамінотрансфераза
АсАт	– аспартатамінотрансфераза
АТ	– артеріальний тиск
ВНС	– вегетативна нервова система
ВРОЛ	– вільнорадикальне окиснення ліпідів
ГЕРХ	– гастроєзофагіальна рефлюксна хвороба
ГГТП	– гамма-глутамілтранспептидаза
ГПО	– глутатіонпероксидаза
ГТв	– відновлений глутатіон
ГТр	– глутатіонредуктаза
ДА	– дискримінантний аналіз
ДАТ	– діастолічний артеріальний тиск
ЗАА	– загальна антиоксидантна активність
ІК	– індекс Кердо
ІІ-1 β	– інтерлейкін-1 β
ІІ-18	– інтерлейкін-18
ІМТ	– індекс маси тіла
ОС	– оксидантний стрес
ОТ	– особистісна тривожність
РТ	– реактивна тривожність
САТ	– систолічний артеріальний тиск
СО	– слизова оболонка
СОД2	– марганець-супероксиддисмутаза

T3	– трийодтиронин
T4	– тироксин
ТТГ	– тиреотропный гормон
УЗД	– ультразвукове дослідження
ЕГДС	– езофагогастродуоденоскопія
ФНП- α	– фактор некрозу пухлини- α
ЩЗ	– щитоподібна залоза
ШКФ	– швидкість клубочкової фільтрації
Gerd-Q	– gastroesophageal reflux disease questionnaire

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ.....	26
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	46
1.1 Роль системного запалення та оксидативного стресу в патогенезі гастроезофагеальної рефлюксної хвороби.....	46
1.2 Патогенетичні ланки формування автоімунного тиреоїдиту.....	64
1.3 Клінічні особливості поєданого перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.....	84
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1 Клінічна характеристика хворих.....	94
2.2 Методи дослідження.....	102
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
3.1 Клінічні особливості перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у молодих хворих з супутнім автоімунним тиреоїдитом.....	110
3.2 Морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою при коморбідності з автоімунним тиреоїдитом.....	126
3.3 Вегетативний, емоційний статус та якість життя пацієнтів молодого віку, хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит.....	138
3.4 Біомаркери оксидативного стресу та системного запалення у хворих молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом.....	157
3.5 Стан антиоксидантної системи у хворих молодого віку при поєданому перебігу гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.....	176

3.6 Зміни показників системного запалення та неспецифічного захисту у досліджених хворих в залежності від клінічних проявів захворювання та морфологічних характеристик слизової стравоходу.....	198
3.7 Кореляційні зв'язки між клінічним фенотипом, вегетативним, психоемоційним станом та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.....	214
3.8 Прогноз ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту у молодих пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного тиреоїдиту	231
РЕЗУЛЬТАТИ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	240
ВИСНОВКИ.....	269
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	273
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	274
ДОДАТКИ.....	341

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується одночасним перебігом декількох захворювань у одного пацієнта. Множинність хронічних патологічних станів є загальним феноменом, характерним як для країн з низьким та середнім рівнем життя, так і країн з високими прибутками [1,2,3]. Внаслідок збільшення тривалості життя людей відзначається зростання популяційного показника коморбідності з 12,9 % до 95,1 % [4,5]. В клінічній практиці коморбідність проявляється тяжким перебігом хвороб, частими госпіталізаціями, зниженням якості життя хворих, збільшенням витрат на лікування. Подібна коморбідність нозологічних форм утруднює роботу лікаря практичної ланки охорони здоров'я: виникають нові патогенетичні ланцюги, підсилюються прояви основних клінічних симптомів, спостерігається раннє формування ускладнень та виникає потреба в корекції терапії [6,7,8].

Увага до поєднаного перебігу захворювань пов'язана не тільки з їх значною розповсюдженістю, прогресуванням, формуванням ускладнень та впливом на якість життя. Медична проблема такого поєднання привносить свій значний вклад в економічне і соціальне навантаження на суспільство [9,10,11,12].

Більшістю дослідників визначається, що переважна кількість хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів дебютує в молодому віці [13,14,15,16]. Це пов'язують з прискоренням ритму життя, дією шкідливих факторів навколишнього середовища, великим різноманіттям проявів емоційної сфери з піковими крайнощами та піковими ендокринними сплесками, наявністю шкідливих звичок, вживанням фастфуду, хронічними стресовими ситуаціями, розповсюдженням вірусної інфекції, яка негативно впливає на імунну систему, а також поєднанням декількох хвороб, які призводять не лише до додаткових патогенетичних варіацій, а й до зміни

клінічних проявів нозологій, якісних змін в перебігу коморбідних станів, формування затяжних загострень та ускладнень [17,18,19].

Серед прошарків населення, де виникнення таких хвороб має значне підґрунтя, слід визначити особливе середовище – студентство. Загрозливим є той факт, що маніфестація ГЕРХ може з'явитися вже в молодому віці внаслідок глобалізації технологій, збільшення несприятливих екологічних чинників сучасного середовища [20,21,22]. З цієї позиції слід очікувати високу розповсюдженість захворювань травного тракту та автоімунних захворювань, а саме гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та автоімунного тиреоїдиту (АІТ) у молоді.

Відповідно до популяційних досліджень розповсюдженість ГЕРХ серед дорослого населення складає, за різними даними, 40-50 % і залежить від регіону проживання, населення, раси, статі, віку, способу життя, супутньої патології, дієтичних переваг тощо. Симптоми захворювання виникають кожного дня у 4-10 % дорослого населення, кожного тижня – у 20-30 % і кожного місяця – у 50 % пацієнтів, при цьому встановлено збільшення її розповсюдженості в останні роки. Однак, остаточна кількість хворих не відома, що пов'язують з великою варіабельністю клінічних проявів, певною невизначеністю дефінітивних підходів [21,23,24,25,26,27,28,29].

Незважаючи на досягнуті успіхи в розробці питань патогенезу ГЕРХ, достеменні моменти виникнення цього захворювання недостатньо вивчені. Основними етіотропними факторами визнані: зміни шлункової кислотності, первинні або вторинні порушення моторно-евакуаторної функції стравоходу та стравохідно-шлункового з'єднання, дизрегуляція антирефлюксного бар'єру, що сприяє надходженню до стравоходу шлункового або дуоденального вмісту та, таким чином, пошкодженню слизової оболонки органу [30,31,32,33,34]. Серед предикторів формування ГЕРХ також розглядаються ожиріння, вживання певних медикаментів, тютюнопаління, генетичні передумови тощо.

В останні роки відбулося переосмислення патогенезу захворювань, для яких характерним є запальний процес внаслідок тривалого впливу стресових факторів на тлі пролонгованого напруження адаптаційних можливостей імунної системи організму, що призвело до створення новітньої парадигми патофізіологічного каскаду, який представлено молекулярними комплексами з множинними ефектами і розглядаються як головні механізми системного запалення та отримали назву – інфламасоми [35]. Складові інфламасоми є молекулярною платформою для активації каспази-1, цистеїнової протеази, яка розщеплює неактивні форми цитокінів – попередників ІЛ-1 β і ІЛ-18 з утворенням їх активних форм ІЛ-1 β і ІЛ-18 [36]. ІЛ-1 β - це потужний медіатор запалення системного рівня, що активує утворення інших медіаторів, таких як ФНП- α і ІЛ-6 [37]. Серед регуляторних медіаторів запалення унікальне місце посідає ІЛ-18 як ключовий цитокін, що приймає участь у формуванні набутого та уродженого імунітету [38]. Встановлено, що каспаза-1 є індуктором піроптозу, це форма літичної клітинної смерті при запаленні, що має ознаки як апоптозу, так і некрозу [39,40,41].

Порушення в системі інфламасом, регуляції каспаз розглядають як чинники розвитку певних автоімунних захворювань та хронічних запальних процесів [42]. Стимулами активації інфламасом є мікробні, вірусні продукти, разом з тим важливо, що тригерами можуть бути інші чинники ендогенного походження та екзогенні пошкоджуючі фактори [43]. Завдяки новітнім досягненням в галузі інфламасом була створена концепція синдрому хронічної системної запальної відповіді неінфекційного генезу, який має свої специфічні особливості для кожної нозологічної форми. Серед медіаторів системної запальної відповіді провідне місце посідають цитокіни завдяки їх широкому спектру біологічної активності, участі в регуляції диференціювання, росту та загибелі клітин; імунних реакціях; репаративних процесах; ангіогенезі та запаленні, здатності до здійснення аутокринних, паракринних та ендокринних ефектів [44,45].

В останні роки відбувається еволюція поглядів на механізм розвитку ГЕРХ [46,47,48,49]. Так, при обстеженні хворих та на експериментальних моделях встановлено, що ще до появи макроскопічних і навіть мікроскопічних ознак пошкодження слизової оболонки відбуваються зміни стравоходу на молекулярному рівні. Це дало підставу для запровадження альтернативної теорії патогенезу ГЕРХ, заснованої на наступних даних: на етапі формування захворювання спостерігається значне підвищення ІЛ-1 та ІЛ-8 з подальшою лімфоїдною інфільтрацією підслизового шару, а потім епітелію [50]. Тобто езофагальний рефлюкс призводить до запалення стравоходу не тільки через контакт з кислотним вмістом, а в значній мірі, через цитокін-індуковані механізми, які відіграють важливу роль в розвитку раннього пошкодження слизової оболонки [45,51,52].

Внаслідок запалення, індукованого цитокінами, відбувається значне підвищення продуктів перекисного окиснення ліпідів, здатних проникати крізь клітинну мембрану, стимулюючи продукцію реактивних молекул мітохондріями епітеліальних клітин, змінюючи експресію протеїнів. Реалізація оксидантного стресу відбувається внаслідок дії прооксидантів та зниження активності антиоксидантної системи з залученням цитозоля, ендоплазматичних структур, мембран, пероксисом, мітохондрій та ушкоджуючої дії активних форм кисню, які утворюються в мітохондріях [53]. Провідним ензимом детоксикації, який діє як головний скевенджер вільних радикалів, здійснює їх деактивацію, вважається марганець супероксиддисмутаза (супероксиддисмутаза 2 або СОД2), як потужний ендогенний антиоксидант мітохондріального походження [54,55]. У здорових клітинах еволюцією створена система захисту від пошкоджуючої дії реактивних молекул за рахунок системи антиоксидантних ензимів. Як при моделюванні експериментального езофагіту та гастриту, так і при обстеженні пацієнтів з ГЕРХ, було виявлено зниження активності антиоксидантних ензимів, що розглядається як оксидантний стрес [56,57,58,59,60].

Гіперпродукція вільних радикалів, зміни функцій мітохондрій є триггерами апоптозу – енергетично-залежного процесу, що керується генетичною програмою та завершується фрагментацією й деградацією ДНК, модифікацією хроматину та епігенетичними порушеннями при хронічних запальних процесах з ознаками оксидантного стресу [61,62,63].

Значним досягненням останніх років є встановлення здатності деяких речовин попереджати розвиток апоптозу за рахунок впливу на його патофізіологічні ланки. Такий протективний механізм доведено для СОД2, яка діє як головний скевенджер клітин [64,65]. Фактори, які пригнічують активність СОД2, призводять до зниження антиоксидантної активності клітини в цілому, результатом цього є зміни мітохондріальних функцій, що запускають розвиток та прогресування різних захворювань [65]. Значну роль в здійсненні антиоксидантного захисту відіграє білок Клото, якій має антиоксидантні, антиапоптичні, цитопротекторні властивості за рахунок активації продукції СОД2 та пригнічення клітинного пошкодження токсичними продуктами в умовах оксидативного стресу [66,67].

В останні роки значна увага дослідників прикута до автоімунних захворювань, серед яких привертають увагу хвороби щитоподібної залози - тиреопатії, а саме, автоімунний тиреоїдит (АІТ) [68,69,70]. Автоімунні захворювання щитоподібної залози зустрічаються у 5-10 % випадків загальної популяції, причому визначається збільшення осіб молодого віку [71,72,73,74]. Розповсюдженість носійства антитіл до тиреопероксидази (АТ-ТПО) в популяції складає біля 13 % – 16 % серед жінок та 8,5 % – чоловіків [75]. Серед дорослого населення нашої країни АІТ реєструється в 6-11 % випадків, та за останні 10 років розповсюдженість нозології зросла на 82 % на 100 тис. мешканців [76,77].

Дебют АІТ встановити складно в зв'язку з відсутністю характерних ознак та специфічної клінічної симптоматики. Прогнозувати перебіг захворювання також вельми утруднено, адже на теперішній час немає чітких критеріїв прогресування хвороби.

Таким чином, поєднання ГЕРХ та АІТ може виникати ще в молодому віці, чому сприяє збільшення негативних екологічних та соціальних факторів, їх концентрації в молодіжному середовищі. Залишаються нез'ясованою проблема взаємовідносин ГЕРХ та АІТ, потенційного взаємообтяжливого перебігу даних нозологій, механізмів хронізації та формування ускладнень. Доцільним є встановлення спільних патогенетичних механізмів, які реалізуються в умовах системного запалення на фоні внутрішньоклітинного мітохондріального стресу. Відомо, що щитоподібна залоза приймає участь в регуляції процесів вільно радикального окиснення, адже під час продукції тиреоїдних гормонів в ткані залози генеруються продукти ліпопероксидації. Для контролю оксидантного балансу клітин в залозі виробляються ензими, які виступають в якості антиоксидантних модуляторів та справляють цитопротективний ефект у хворих з АІТ при ожирінні та порушеннях раціону харчування [78].

Встановлено, що у хворих на АІТ відмічалось збільшення індексів оксидантного стресу в порівнянні зі здоровими особами, більш того, вираженість оксидантного стресу не мала чіткої залежності від типу дисфункції ЩЗ, а також при субклінічному гіпотиреозі [79,80,81,82].

Таким чином, системне запалення та дисбаланс неспецифічного захисту носять універсальний характер, вони залучені до патогенезу багатьох захворювань. Разом з тим, дані стосовно їх впливу на маніфестацію, клінічний перебіг, можливий синергізм в умовах коморбідної патології: гастроезофагальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у молодих осіб є обмеженими та суперечливими, що стало аргументацією проведеного дослідження. Вивчення взаємозв'язків між маркерами системного запалення, мітохондріального стресу, наявністю пошкоджуючих факторів середовища та клінічним фенотипом гастроезофагальної рефлюксної хвороби і автоімунного тиреоїдиту в молодіжній популяції дасть змогу поглибити уявлення про патогенетичні ланки цих захворювань, вдосконалити систему ранньої діагностики, стратифікацію ризику, розробити

алгоритм прогнозу з урахуванням екзогенних чинників, які впливають на реалізацію клінічного потенціалу поєднаної патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, ревматології та клінічної фармакології Харківської медичної академії післядипломної освіти «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів» (номер державної реєстрації 0110U002441). Здобувачем проведено аналіз наукової літератури, виконано патентно-інформаційний пошук, розроблено теоретичне обґрунтування, план та методологію дослідження; здійснено обстеження тематичних хворих, сформовано базу даних, проведено інтерпретацію отриманих результатів. Здобувач брала участь у написанні наукових праць та впровадженні результатів дослідження в заклади практичної охорони здоров'я.

Мета дослідження. Оптимізація ранньої діагностики та підвищення ефективності прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі ідентифікації патогенетичних біомаркерів системного автоімунного запалення, індикаторів та модуляторів оксидантного стресу, компонентів системи антиоксидантного захисту, вегетативного та психоемоційного стану у осіб молодого віку.

Для досягнення мети були поставлені наступні **завдання дослідження:**

1. Визначити клінічні особливості та стан моторно-евакуаторної функції стравоходу та шлунку у хворих молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та при її поєднанні з автоімунним тироїдитом.

2. Вивчити морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тироїдиту.

3. Дослідити прояви вегетативної дисфункції, особистісної та ситуативної тривожності, а також оцінити якість життя у молодих пацієнтів з

сукупним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

4. Дослідити прояви оксидантного стресу та системного запалення за результатами дослідження 8-ізопростану та рівнів каспази-1, ІЛ-1 β , та ІЛ-18, ФНП- α в сироватці крові пацієнтів молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.

5 Вивчити активність біомаркерів детоксифікації ксенобіотиків за показниками загальної антиоксидантної активності, рівнем глутатіону, ферментів глутатіонової системи, мітохондріальної супероксиддисмутази та білка Клото у пацієнтів молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного тиреоїдиту.

6. Встановити зміни рівня каспази-1, прозапальних цитокінів та ферментів антиоксидантного захисту у досліджених хворих в залежності від симптомів захворювання, емоційного статусу, показників моторно-евакуаторного стану стравоходу та шлунку, морфологічних характеристики слизової стравоходу.

7. Визначити кореляційні зв'язки між клінічними проявами та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з автоімунним тиреоїдитом.

8. Визначити найбільш значимі предиктори несприятливого поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що асоціюється з автоімунним тиреоїдитом та розробити прогностичну модель ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту.

Об'єкт дослідження – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба в поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.

Предмет дослідження: клінічні показники, гормональний профіль щитовидної залози, моторно-евакуаторний стан стравоходу та шлунку за даними ультразвукового дослідження, морфологічна характеристика слизової оболонки стравоходу, вегетативна дисфункція за опитувальником О. М.

Вейна, індекс Кердо, емоційні порушення за опитувальником Спілбергера-Ханіна, якість життя за стандартизованим опитувальником SF-36, маркер оксидантного стресу – 8-ізопростан, індикатори імунного запального профіля – протеолітичний ензим каспаза-1, прозапальні цитокіни – інтерлейкин-1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкин-ІЛ-18 (ІЛ-18), фактор некрозу пухлин- α (ФНП- α), показники системи антиоксидантного захисту: загальна антиоксидантна активність (ЗАА), відновлений глутатіон (ГТв), глутатіонпероксидаза (ГПО), глутатіонредуктаза (ГТр), марганець-супероксиддисмутаза (СОД2), модулятор оксидантного стресу – білок Клото.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, психологічні, інструментальні, морфологічні, імуноферментні, статистичні.

Наукова новизна. Розроблена концепція прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі визначення проявів оксидантного стресу, маркерів автоімунного запалення, дисбалансу компонентів антиоксидантної системи, вегетативної дисфункції та психоемоційних порушень у осіб молодого віку.

Встановлено несприятливий клінічний фенотип ГЕРХ у молодих осіб при наявності коморбідності з АІТ. Аналіз виразності провідних симптомів за сумою балів опитувальника GerdQ виявив достовірно більшу ступінь експресивності печії, дисфагії при поєднаному перебігу захворювань в порівнянні з ізольованою ГЕРХ. Ерозивний варіант ураження стравоходу визначено достовірно частіше у хворих основної групи, одночасно збільшувалася кількість хворих з тяжкими ступенями езофагіту – В та С. При дослідженні моторно-евакуаторної функції шлунку визначена вірогідна різниця в показниках діаметру стравохідного отвору діафрагми, товщини стінки стравоходу та товщини стравоходу в нижній третині між хворими основної групи та пацієнтами на ізольовану ГЕРХ.

Продемонстровано у обстежених хворих прояви вегетативної дисфункції, асоціацію симпатикотонії, парасимпатикотонії з симптомами ГЕРХ та морфологічними змінами слизової оболонки стравоходу,

переважання ваготонії при наявності ерозивного процесу. Поєднання ГЕРХ та АІТ характеризується високим рівнем особистісної та ситуативної тривожності, які є преморбідною основою формувань соматогеній та обумовлюють резистентність хворих до терапії.

Доповнено наукові дані щодо ролі 8-ізопростану як індикатора акумуляцію вільних радикалів з подальшим розвитком оксидантного стресу. Рівень 8-ізопростану у обстежених хворих відрізнявся в залежності від нозологічної форми та характеризувався збільшенням у хворих в порівнянні з показниками осіб контрольної групи, при цьому максимальні значення були у хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ, зменшення у хворих з ізольованою ГЕРХ та мінімальне значення у хворих з АІТ.

Уперше представлені докази активації циркулюючого біомаркеру інфламасом, а саме каспази-1 у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. активність даного ферменту вірогідно перевищувала показники контролю як у осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, так і при ізольованих варіантах даних захворювань. При ізольованій ГЕРХ рівень каспази-1 у 2,4 рази перевищував дані контролю, при наявності АІТ – у 1,35 разів; та найвищим цей показник був при поєднанні ГЕРХ та АІТ – перевищував показник норми у 2,7 разів, що свідчить про вплив автоімунного компоненту в коморбідність досліджених захворювань.

Визначено у обстежених хворих асоціацію клінічних проявів з рівнем активних прозапальних цитокінів, які утворюються внаслідок протеолітичної дії каспази-1, а саме – інтерлейкин-1 β та інтерлейкин-18. Збільшення рівня ІЛ-1 β у пацієнтів основної групи відповідало у 7,1 разів та у групі порівняння з ГЕРХ – майже у 4 рази. При співставленні вмісту ІЛ-1 β між основною групою та групами порівняння визначено його вірогідне підвищення майже у 2 рази у хворих з імунним запаленням АІТ та у 1,8 рази при ізольованій ГЕРХ. Встановлено, що активність ІЛ-18 також перевищувала показники контролю як у осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, так і а при ізольованому АІТ і ізольованій ГЕРХ. Встановлено наявність кореляційних

зв'язків між результатами анкетування за опитувальником GerdQ та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку.

Встановлено патогенетичну роль прозапальних цитокінів інтерлейкин-1 β , інтерлейкин-18 та фактор некрозу пухлин- α в формуванні морфологічних змін стравоходу. Наявність ерозивного процесу у хворих, як основної групи, так і групи порівняння, супроводжувалася достовірним збільшенням рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α проти її неерозивного ураження у пацієнтів основної групи.

Уперше встановлено у хворих з ГЕРХ та АІТ підвищення експресії супероксиддисмутази 2, яке має мітохондріальне походження та є головним механізмом неспецифічного захисту тканин та органів від стресорів, в тому числі фактору некрозу пухлин- α . Збільшення рівня марганець-супероксиддисмутази можливо пояснити компенсаторною відповіддю на оксидативний стрес, що формується у молодих хворих при збереженні адаптивної відповіді в умовах дії на слизову оболонку стравоходу та шлунку різних стресорів, що стимулюють продукцію вільних радикалів з наступним пошкодженням органу та моторно-секреторними порушеннями.

Уперше комплексно досліджено у обстежених хворих стан антиоксидантної системи за рівнем загальної антиоксидантної активності, складових глутатіонової системи – глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновленого глутатіону та мітохондріальної супероксиддисмутази. Встановлено дисбаланс у направленості змін показників позаклітинного та клітинного походження, пригнічення повноцінного захисту на рівні первинної ланки з залученням адаптивної реакції на мітохондріальному рівні, що відтворює дефект в системі неспецифічного захисту, як патогенетичної ланки формування ушкодження стравоходу при патології щитовидної залози і має у осіб із студентської когорти прогностичне значення стосовно формування взаємного обтяженого перебігу коморбідної патології ГЕРХ та АІТ.

Уперше доведено варіації клінічної маніфестації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в залежності від активності білка Клото, який одним із напрямків своєї дії має вплив на генерацію мітохондріального антиоксидантного ферменту. Збільшення його рівня у хворих основної групи та ізольованому перебігу відтворює компенсаторну реакцію системи неспецифічного захисту в молодому віці.

Уперше показано вплив екзогенного пошкоджуючого фактору - тютюнопаління на рівень прозапальних цитокінів у обстежених хворих, так встановлено підвищення рівня ФНП- α у курців в групі хворих з ізольованою ГЕРХ та підвищення рівня інтерлейкіну-18 в групі хворих з ізольованою АІТ, зниження рівня загального антиоксидантного захисту та складових глутатіонові системи, супероксиддисмутази, білка Клото при поєднаному перебігу захворювань. Ці дані підтверджують роль ксенобіотиків в патогенезі ГЕРХ і АІТ.

За допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу у хворих з ГЕРХ розроблено модель прогнозування важких ступенів езофагіту, що сконструйована з біомаркерів: 8-ізопростан, каспаза-1, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-18, фактор некрозу пухлин- α , загальна антиоксидантна активність, глутатіон відновлений, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза 2, білок Клото. За результатами проведеного статистичного аналізу найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників: загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза 2, білок Клото.

Практичне значення. При виявленні у людини молодого віку скарг на печію, наявності обтяженого анамнезу у вигляді зловживання гострої їжею, недотримання режиму харчування, розумових перевантажень лікарю первинної ланки потрібно рекомендувати пацієнту пройти обстеження згідно протоколу та додатково призначити дослідження моторно-евакуаторного стану стравоходу та шлунку і стану секреторної функції шлунку з метою персоніфікації лікувальної тактики у разі виявлення ГЕРХ.

На підставі виявлення в дослідженні у хворих молодого віку феномена вегетативних та психосоматичних порушень, що маніфестуються відповідною клінічною симптоматикою, доцільно використання опитувальників для оцінки преморбідного стану, що дозволить лікарям оптимізувати ранню діагностику ГЕРХ.

Визначення вмісту 8-ізопростану, каспази-1- та ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α у хворих на ГЕРХ із супутнім АІТ дасть змогу лікарям терапевтичних та гастроентерологічних напрямків стратифікувати пацієнтів з ризиком розвитку ускладнень.

Комплексне дослідження антиоксидантної системи з включенням визначення рівня загальної антиоксидантної активності, глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази, супероксиддисмутази 2, надають додаткові критерії оцінки компенсаторних властивостей організму, що сприяє оптимізації прогнозу у хворих на ГЕРХ та АІТ.

Відповідно до результатів дослідження, ступінь порушень в системі запальної відповіді та антиоксидантного захисту, як патогенетичних чинників ГЕРХ та АІТ, можливо використовувати лікарями практичної ланки охорони здоров'я в студентській популяції як предикторів коморбідності з метою удосконалення профілактичних заходів та корекції лікування патологічних станів з розробкою диференційованих лікувальних схем.

Розроблена за допомогою багатовимірної статистики дискримінантного аналізу модель прогнозування тяжких ступенів езофагіту з виділенням найбільш інформативних показників (загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза 2, білок Клото) надає лікарям загальної практики-сімейної медицини стратегію персоніфікації хворих з ГЕРХ та АІТ та призначення індивідуального лікування.

Отримані результати дисертаційної роботи впроваджені в діяльність закладів практичної охорони здоров'я: науково-навчального медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету, м. Харків; Комунальне некомерційне підприємство «Центр

первинної медико-санітарної допомоги №2» м. Запоріжжя; КП «Криворізька міська лікарня №8» м. Кривий Ріг; Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги» м. Тернопіль, клінічний санаторій «Великий Луг» м. Запоріжжя; «Університетська клініка Одеського національного медичного університету», поліклінічне відділення, м. Одеса; у навчальний процес кафедри сімейної медицини Сумського державного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою науковою працею. Автором на основі вивчення літературних та пріоритетних розробок, обґрунтована тема дисертації, сформована мета, завдання та способи їх розв'язання. Здобувач самостійно інтерпретувала результати дослідження, провела систематизацію, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, обґрунтування наукових положень та висновків. На підставі отриманих результатів сформулювала висновки та практичні рекомендації; забезпечила впровадження в клінічну практику результатів дослідження, представила основні положення дисертації на наукові конференції.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи оприлюднено та обговорено на науково-практичних конференціях: міжнародній науково-практичній конференції «Здоров'є для всіх»: (м. Пінськ, Республіка Білорусь, 18-19 квітня 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання внутрішньої медицини» (м. Одеса, 7-8 травня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 11-12 квітня 2019 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Профилактическая медицина: сегодня и завтра» (Узбекистан, Андижан, 7-8 червня 2019 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л. Т. Малої (м. Харків, 15 -16 жовтня 2019 р.); на IX з'їзді ендокринологів України (м. Харків, 19-22 листопада 2019 р.); міжнародній

науково-практичній конференції «Актуальные проблемы медицины» (м. Гродно, Республіка Білорусь, 24 січня 2020 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні» (м. Харків, 22 травня 2020 р.); II-й міжнародній науково-практичній інтернет-конференції (м. Дніпро, 17-18 серпня 2020 р.), International scientific and practical conference “Modern science: problems and innovations” (Stockholm, Sweden, September 20-22, 2020); International scientific and practical conference “World science: problems, prospects and innovations” (Toronto, Canada, October 1-3, 2020); міжнародній науково-практичній конференції Актуальные проблемы медицины (м. Гродно, Республіка Білорусь, 24 січня 2020 р.); міжнародній науково-практичній конференції Двадцяті Данилевські читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології» (м. Харків, 4-5 березня 2021 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні» (м. Харків, 22-23 квітня 2021 р.); The XXIII International Science Conference «Theory, practice and science», (Tokyo, April 27-30, 2021); на міжнародній науковій конференції, присвяченій 75-річчю від дня народження професора Барковського Є. В. «Физико-химическая биология как основа современной медицины» (м. Мінськ, Республіка Білорусь, 24 квітня 2021 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 43 роботи, в тому числі 27 статей у наукових фахових виданнях, з яких 22 – у фахових виданнях України (15 - одноосібні); 4 статті індексовані міжнародними наукометричними базами SCOPUS та Web of Science; 4 статті у виданнях іноземних держав, 16 публікацій у матеріалах наукових конференцій та конгресів.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 361 сторінках друкованого тексту і складається із вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження,

8 підрозділів власних досліджень, обговорення отриманих даних, висновків, практичних рекомендацій. Список використаної літератури містить 496 джерел, з них – 44 кирилицею та 452 латиницею. Дисертацію ілюстровано 69 таблицями та 61 рисунком.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 РОЛЬ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ

Традиційне тлумачення етіопатогенезу ГЕРХ як хронічного захворювання, обумовленого розладами моторно-евакуаторної функції езофагогастральної зони із регулярним рефлюксом шлункового та/або дуоденального вмісту в стравохід зазнало суттєвих змін. Не відкидаючи значення хіміко-механістичних аспектів (теорія «хімічного опіку») в розвитку ГЕРХ, сучасні дослідження доповнюють патогенез захворювання новими даними про роль хронічного запального процесу в перебігу нозології; відбувається оцінка універсальних та пошук езофагоспецифічних медіаторів запалення й джерел їх продукування [49,50,83].

Згідно з класичною теорією «хімічного опіку» вважалося, що викликана кислотою загибель поверхневих клітин епітелію стравоходу провокує гостру гранулоцитарну запальну відповідь, яка починається в епітелії, а потім прогресує у власну пластинку слизової оболонки, з формуванням виразки в підслизовому шарі. Передбачалося також, що втрата поверхневих клітин слизової оболонки стравоходу стимулює гіперплазію клітин-попередників в базальному шарі плоского епітелію, що є характерною гістологічною ознакою ГЕРХ [48].

У 2009 році патогенетична концепція «хімічного опіку» була піддана сумніву на тваринній моделі ГЕРХ, спричиненій езофагодуоденостомією [50]. Рефлюкс-езофагіт у щурів розпочинався не з загибелі поверхневих клітин і епітеліальної інфільтрації гранулоцитами, а скоріше з Т-лімфоцитів, які спочатку проникали в підслизову оболонку стравоходу, а потім інфільтрували власну пластинку і епітелій. Поверхневі клітинні ерозії з'являлися тільки через кілька тижнів після езофагодуоденостомії, а

гіперплазія базальних клітин виникала задовго до втрати поверхневих клітин слизової оболонки [49]. При культуральному дослідженні епітеліальних клітин стравоходу людини було встановлено, що кислоти і жовчні солі спричиняли виділення прозапальних і проліферативних цитокінів, таких як інтерлейкін-8. На основі таких даних було запропоновано альтернативну гіпотезу патогенезу ГЕРХ, в якій рефлюктат не знищував безпосередньо епітеліальні клітини стравоходу, а скоріше стимулював їх до секреції цитокінів. Останні викликали проліферативні зміни епітелію й мобілізували Т-лімфоцити і інші запальні клітини, які в кінцевому підсумку пошкоджували слизову оболонку [48,84].

Як і при інших захворюваннях із запальним компонентом, при ГЕРХ істотно порушується імунна відповідь з формуванням дисбалансу між клітинним (Th1) і гуморальними (Th2) ланками імунітету, що може бути детерміновано відповідним фенотипом макрофагів - M1 та M2. Так, при розвитку ерозивної форми ГЕРХ активується Th1-ланка імунної відповіді, при розвитку стравоходу Барретта – Th2 [85]. У свою чергу, макрофаги беруть участь в продукції про- та протизапальних цитокінів, факторів транскрипції (NF- κ B, TФР- β), фосфоліпідів і активних форм кисню, що визначає спрямованість імунної відповіді організму в цілому [86,87].

Крім макрофагів, джерелом запальних медіаторів, в тому числі й при ГЕРХ, можуть виступати Т-лімфоцити, нейтрофіли, еозинофіли, які відіграють роль «агресивних клітин», здатних послаблювати міжклітинні контакти і руйнувати сусідні клітини не тільки за допомогою прямого фізичного контакту, а й за рахунок виділення спеціальних розчинних медіаторів [86,88].

На користь пріоритетності запального компонента в генезі ГЕРХ свідчить надзвичайно висока частота езофагеальних ускладнень у хворих з системними автоімунними захворюваннями сполучної тканини, такими як ревматоїдний артрит (РА) та анкілозивний спондилоартрит (АС) [89,90,91]. Дані нозології не супроводжуються суттєвими розладами моторики

стравоходу, проте є класичними моделями цитокін-залежних запальних хвороб. Дослідження біопсійного матеріалу слизової оболонки стравоходу у хворих на АС та РА з езофагеальними ускладненнями виявили традиційні альтеративні зміни – ерозивні ушкодження, інтраепітеліальну та субепітеліальну лімфоплазмочитарну, нейтрофілну та еозинофілну інфільтрацію строми, гіперплазію базального шару, подовження сосочків, розшарування та витончення епітелію. Поряд з цим, спостерігалися й доволі специфічні для автоімунних запальних процесів зміни - облігатне втягнення в патологічний процес мікросудин з утворенням периваскулярного склерозу, потовщення судинної стінки з гомогенізацією, фібриноїдний некроз дрібних судин і склеротичні зміни артеріол. Також спостерігалися вогнищеві запальні інфільтрати, які оточували вивідні протоки стравохідних залоз із формуванням перигландулярного постзапального склерозу [92]. Отже, на моделі езофагеальних ускладнень РА та АС було показано, що запальні зміни не були локалізовані в епітеліоцитах стравоходу, що є характерним для кислотного опіку, а спостерігались також і в більш глибоких шарах езофагеальної стінки. Більш того, наявність ГЕРХ впродовж 5 років збільшувала ризик виникнення РА в 2,84 разів. Серед можливих механізмів існування даної прогноз-негативної асоціації розглядаються системний хронічний запальний та імунний (лімфоцит-опосередкований) компоненти патогенезу ГЕРХ [93]. Підпорядковуючись класичним законам запалення, дане захворювання набуває деяких особливостей. Так, розвиток запалення у стравоході може мати ерозивний або неерозивний характер, виникати на тлі езофагіту, поєднуватися з різними захворюваннями внутрішніх органів, формуватися в будь-якому віці і, що особливо примітно, несвоєчасно діагностуватися. Остання обставина пов'язана з пізнім звертанням пацієнтів як внаслідок незнання клінічної симптоматики ГЕРХ, так і неуважності до окремих її проявів – печії [94,95,96].

Подальші дослідження підтвердили гіпотезу про те, що ГЕРХ розвивається перш за все як опосередковане цитокінами пошкодження, а не

як кислотний опік [97,98]. У пацієнтів з рефлюкс-езофагітом, купіруваним прийомом інгібіторами протонної помпи (ІПП), було індуковано гострий езофагіт шляхом відміни кислотосупресивної терапії. Ендоскопічні дослідження, проведені через 1 і 2 тижні після припинення прийому ІПП, показали, що у всіх пацієнтів розвинувся рефлюкс-езофагіт, а біопсія стравоходу підтвердила, що, як і на щурячій моделі, гострий рефлюкс-езофагіт у людей починається з Т-лімфоцитарного запалення і з базальної клітинної гіперплазії, що передуює втраті поверхневих клітин [96,99]. Також було встановлено, що вивільнені з ушкоджених тканин медіатори запалення продукують молекули адгезії, які активують лейкоцити й, таким чином, ще більше посилюють запалення [100]. Ці дані свідчать на користь пріоритетності цитокін-опосередкованої запальної реакції в мультифакторному патогенезі ГЕРХ.

Цитокіни обумовлюють дві наступні події: перша - втягування до захисної реакції інших клітин – епітеліальних, ендотеліальних, дендритних тощо – без неодмінного їх контакту з патогеном; друга – «організація» процесу еміграції лейкоцитів із кровотоку до вогнища запалення [101,102,103].

Завдяки притоку лейкоцитів до зони запалення реалізується повноцінна місцева захисна реакція силами факторів вродженого імунітету. Спочатку до вогнища надходять більш мобільні нейтрофіли (микрофаги), яких більш за все – до 70 %, які володіють фагоцитозом (полінуклеарна стадія запалення за І.І. Мечниковим). У подальшому, через 1-2 тижні мігрують моноцити, які перетворюються у макрофаги (мононуклеарна стадія); знову відбувається фагоцитоз не тільки патогенного і зруйнованого матеріалу, але й нейтрофілів, які його містять; стимулюється проліферація клітин [104,105,106]. Але ця перша лінія захисту не завжди забезпечує радикальне усунення патогену, а якщо і забезпечує, то на цьому реакції вродженого імунітету і закінчуються. Друга лінія захисту пов'язана з початком розвитку адаптивної імунної відповіді. Провідна роль у запуску останнього відіграють дендритні клітини,

макрофаги та інші професійні антиген-презентуючі клітини, які належать до підсистеми вродженого імунітету і які здійснюють процесинг та презентацію антигену [102,107,108].

На роль медіаторів запалення при ГЕРХ претендують декілька десятків речовин різної хімічної природи - цитокіни, хемокіни, ферменти, продукти ліпопероксидації, активні форми кисню, простаноїди, реакційно-активні форми оксиду азоту та ін.

Слизова оболонка стравоходу у пацієнтів з ГЕРХ виробляє значно більшу кількість різних прозапальних цитокінів порівняно зі здоровими особами [109]. При імуногістохімічному дослідженні було встановлено, що велика група прозапальних хемокинів та цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-8, ІЛ-6, інтерферон-гамма, ФНП- α , ІЛ-10, моноцитарний хемоаттрактантний білок-1 (MCP-1), RANTES (CCL5), фактор активації тромбоцитів) в надлишкових кількостях знаходиться в слизовій оболонці у пацієнтів з ГЕРХ [110,111,112]. Клітинні джерела цих цитокінів включають епітеліальні клітини слизової оболонки, імунні клітини і гетерогенну популяцію стромальних клітин [73]. Ці та інші запальні медіатори активують набір імунних клітин та їх міграцію, і можуть бути залучені до патогенезу ГЕРХ.

За допомогою аналізу експресії генів з використанням мікроматриці ДНК було визначено підвищенні рівні прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , інтерферон- α , ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 в біоптатах стравоходу, отриманих від хворих як з ерозивною, так і з неерозивною ГЕРХ [113]. Отже, активація цитокінової ланки запального процесу відбувається й при відсутності вихідного, альтеративного щодо слизової оболонки стравоходу стимулу [50,114,115].

Центральну роль у клітинному імунітеті в якості ініціатора запальної відповіді відіграє каспаза-1 (назва родини білків обумовлено сполучанням початкових букв слів – англійська аббревіатура – cysteine-dependent aspartate specific protease - caspase). Каспаза-1, а також інтерлейкін-1 перетворюючий фермент (ICE від англ. interleukin-1 converting enzyme) - протеолітичний

фермент, який являє собою еволюційний консервативний фермент, який шляхом протеолізу розщеплює інші білки [116,117]. Після активації за допомогою утворення комплексу запалення, каспаза ініціює прозапальний відзив через розщеплення і, таким чином, активацію двох прозапальних цитокінів, інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) і інтерлейкіну-18 (ІЛ-18), а також піроптозу, запрограмованого літичного шляху смерті клітини, через розщеплення молекул гасдерміна D [118,119,120]. Два прозапальних цитокіни, які активовані каспазою-1, виводяться із клітини, з метою додаткового індукування запальної відповіді до сусідніх клітин [121,122].

Одним із основних медіаторів апоптозу, запалення і імунної відповіді є фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α). Його продуцентами виступають переважно моноцити і макрофаги, але можлива його продукція і іншими типами клітин - ендотеліальними, тучними, дендритними клітинами, фібробластами, кардіоміоцитами, стромальними клітинами червоного кісткового мозку, клітинами нейроглії та жирової тканини (адіпоцитами) [123,124]. При цьому стимуляторами виделення ФНП- α слугують ліпополісахариди клітинної стінки та антигени різних мікроорганізмів, пухлинні клітини, віруси, цитокіни, мітогени, активатори протеїнкінази C та багато інших. У свою чергу, ФНП- α стимулює викід каскаду ендогенних медіаторів запалення (ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, колонійстимулюючих факторів, інтерферонів тощо) з різних клітин. Окрім того, ФНП- α посилює фагоцитарну активність і цитотоксичність поліморфноядерних лейкоцитів, оказує пряму дію на диференцію Т- і В-клітин [125].

Окрім того встановлено, що ФНП- α чинить пряму гальмуючу дію на секрецію тиреоїдних гормонів і дейодиназну активність у щитоподібній залозі (ЩЗ) [126,127,128,129]. Експресія ФНП- α збільшується при ожирінні та позитивно корелює з масою жирової тканини та інсулінорезистентністю [130,131,132].

ІЛ-8 – один з найбільш важливих прозапальних медіаторів та нейтрофільних хемоаттрактантів. Індукована агресивним рефлюктом

гіперпродукція ІЛ-8 слизовою оболонкою стравоходу сприяє міграції лейкоцитів периферичної крові в тканини з формуванням альтеративного локусу [133]. Підвищені езофагеальні тканинні рівні ІЛ-8 у пацієнтів з ГЕРХ прямо корелюють з ендоскопічною та гістологічною тяжкістю нозології [134]. Більш того, рівні ІЛ-8 знижуються після ІПП-терапії та/або після антирефлюксної операції, що, вочевидь, вказує на роль цього хемокіна в пошкодженні езофагеальної слизової оболонки. Проте, при подальшому моніторингу виявляється, що рівень ІЛ-8 безперервно збільшується у пацієнтів з рецидивами ГЕРХ [87]. Крім того, у ІЛ-8 та ІЛ-1 було виявлено виразну проліферативну активність, яка реалізувалася в гіперплазії базальних клітин стравоходу при відсутності поверхневих ерозій слизової оболонки[96].

ІЛ-18, спочатку ідентифікований як фактор, що індукує IFN- γ , також стимулює як вроджені, так і адаптивні лімфоцит-опосередковані реакції (Th1 і Th2), збільшуючи активність NK-клітин та апоптозу. Високий темп його продукції відбувається в епітеліальних клітинах шлунково-кишкового тракту, включаючи плоскоклітинний епітелій стравоходу. Було виявлено пряму кореляцію між рівнями ІЛ-18 в сироватці і стадією захворювання при плоскоклітинному раку стравоходу [38,135,136]. В цілому, слід визначити, що у зв'язку з наявністю різноманітних напрямків дії цього цитокіну, він приймає участь не тільки у захисних реакціях організму, але й в патогенезі багатьох захворювань, які супроводжуються хронічним запаленням, автоімунним компонентом і деструкцією тканин [38,137]. При цьому доведено, що надлишок ІЛ-18 *in vitro* може стимулювати експресію молекул адгезії (ICAM-1 и VCAM), тобто приймає участь у процесі інфільтрації тканини імунокомпетентними клітинами [138,139].

Іншим запальним медіатором, гіперекспресія якого спостерігається в слизовій оболонці стравоходу є речовина фосфоліпідної природи - фактор активації тромбоцитів (ФАТ). ФАТ дифундує із слизового шару, стимулюючи утворення H_2O_2 в лейкоцитах і продукцію ІЛ-6 в циркулярних

м'язах стравоходу. У свою чергу, ІЛ-6 спричиняє вироблення додаткового H_2O_2 за допомогою активації NADPH-оксидази, присутній в циркулярному м'язовому шарі. Внаслідок цього, надмірні концентрації пероксиду водню стимулюють утворення ІЛ-1, який може індукувати продукцію ФАТ в гладеньких м'язах. Таким чином, у пацієнтів з ГЕРХ формується самопідтримуючий цикл виробництва медіаторів запалення [124].

На тваринній моделі хронічного езофагіту було виявлено збільшену тканинну експресію й інших медіаторів запалення, серед яких ІЛ-1 β , фактор некрозу пухлини- α , МСР-1, макрофагеальний запальний білок-1 α (MIP-1 α) та еотаксини [124].

В трьохвимірній моделі розшаровуючого плаского епітелію слизової оболонки стравоходу *in vitro* у пацієнтів з ГЕРХ було встановлено, що прозапальний тканинний цитокін ІЛ-33 активується в ядрах епітеліальних клітин стравоходу й бере активну участь в запаленні слизової оболонки. ІЛ-33 ампліфікував інтерферон- γ -індуковані цитокіни ІЛ-6, ІЛ-8, МСР-1, RANTES та GM-CSF, які ще більше посилювали запальні реакції. Рівень ІЛ-33 прямо корелював з активністю запалення [129,140].

Прозапальні цитокіни ІЛ-1 β і ІЛ-6 зменшують скорочення кругового м'яза стравоходу на експериментальній моделі котячого езофагіту [141]. Дослідження біопсійного матеріалу слизової оболонки з дистального відділу стравоходу пацієнтів з езофагітом продемонстрували підвищену секрецію ІЛ-1 β і ІЛ-6 у порівнянні з біопсією слизової оболонки в осіб без езофагіту [128].

Поряд з цим, високі тканинні рівні ІЛ-1 β розглядаються як предиктори торпідного перебігу ГЕРХ, особливо за наявності тривалого кислотного рефлюкса [142]. Сироваткові рівні ІЛ-1 β , ІЛ-8, ФНП- α дискретно зростали від неерозивної ГЕРХ (мінімальні концентрації) до максимуму у хворих з рефлюкс-езофагітом III ступеня. При цьому автори роблять висновок, що саме аномальна експресія прозапальних факторів сприяє прогресуванню ГЕРХ [143]. ФНП- α , що продукується макрофагами і імунними клітинами,

стимулює нейтрофіли до гіперпродукції активних форм кисню (АФК), що призводить до оксидативного «вибуху» в слизовій оболонці стравоходу[144].

Більш того, було встановлено, що підвищені рівні запальних чинників є важливими факторами, що приводять до розладу перистальтики стравоходу та його фіброзування [145]. У хворих на ГЕРХ фібробласти утворюються з мезенхімальних клітин, які є джерелом колагену та фібронектину. Фібробласти активуються у відповідь на викид ІЛ-6, ІЛ-8, фактору активації тромбоцитів та при безпосередньому контакті з запальними клітинами: Т-лімфоцитами, еозинофілами, макрофагами [48,86,146].

Іншим джерелом прозапальних цитокінів у хворих на ГЕРХ є протеїназа-активованій рецептор 2 (PAR2), локалізований на поверхні епітеліальних клітин слизової оболонки стравоходу. PAR2 активується трипсином і слабкою кислотою, при цьому концентрація останньої є недостатньою для спричинення кислотного опіку. Внаслідок активації PAR2 відбувається вивільнення прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-8, з езофагеальних епітеліоцитів, індукується нейрозапальний ефект, опосередкований нейротрансмітерами, такими як субстанція Р і пов'язаний з геном кальцитоніну пептид (CGRP), й формується феномен вісцеральної гіперчутливості. Гіперекспресія PAR2 спостерігається у пацієнтів як з ерозивним езофагітом, так і з неерозивною формою ГЕРХ, а виразність активації PAR2 корелює з експресією ІЛ-8, ступенем дилатації міжклітинних проміжків, папілярною гіперплазією та щільністю накопичення внутрішньоепітеліальних лімфоцитів [147]. Ці механізми, частково пояснюють, чому ІПП не може повністю усунути симптоми ГЕРХ і чому інгібітор серінової протеази камостату мезілат ефективний у пацієнтів, у яких симптоми ГЕРХ викликані епізодами слабокислого рефлюксу [98]. Крім того, слабка кислота активує кислоточутливі ноцицептори, такі як перехідний рецепторний потенційний канал, рецептор-1 під родини ваніллоїдів (TRPV-1) чутливі до кислоти іонні канали (ASIC) [148,149]. TRPV-1 також активується низкою прозапальних цитокінів. TRPV-1 є

детектором різних шкідливих подразників, включаючи тепло, кислоти, політанти, через що він був визнаний початковою молекулою ноцицептивної передачі [98,150]. Активований TRPV-1 сприяє вивільненню нейротрансмітерів, таких як субстанція Р і CGRP, внаслідок чого аферентні нейрони викликають відчуття пекучого болю. Внаслідок цього встановлюється периферична і центральна сенсibiliзація – надмірне сприйняття фізіологічного рефлюкс, що призводить до стійких симптомів ГЕРХ, незважаючи на терапію ІПП [151]. В умовах гіперактивності TRPV-1 збільшується продукція ФАТ [142] і аденозинтрифосфату [152], перший діє як хемоаттрактант запальних клітин [153], в той час як останній стимулює додаткове вивільнення субстанції Р та CGRP з підслизових нейронів стравоходу [154], а також секрецію прозапальних цитокінів в епітелії стравоходу [110].

Аденозинтрифосфат сам по собі є нейромедіатором, який бере участь у відчутті болю. Цікаво, що підвищена експресія TRPV-1 спостерігалася не тільки при ерозивному езофагіті, а й у пацієнтів з неерозивною формою ГЕРХ, при відсутності кореляції з впливом кислоти [110].

Численні дослідження показали, що мультифункціональний адипокін адипонектин може бути захисним фактором проти запалення слизової оболонки стравоходу [113,155]. Два типи адипонектину відіграють різні ролі в запальних реакціях: повнорозмірний адипонектин має протизапальну дію, тоді як глобулярний адипонектин, справляє прозапальну і прооксидантну дію за допомогою АФК / NF-κB / p65-залежного механізму [155]. Глобулярний адипонектин активує продукцію прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6 і ФНП-α [156], а повнорозмірний адипонектин знижує активність передачі сигналів цитокінів і NF-κB [157,158]. Адипонектин здатний пригнічувати індуковані лептином сигнальні і запальні фактори різноманітної хімічної природи [159]. Вважається, що у пацієнтів з ГЕРХ на тлі ожиріння (останнє є доведеним фактором ризику ГЕРХ) низькі рівні адипонектину сприяють підвищенню експресії прозапальних цитокінів, що призводить до хронічного

запалення [156]. Подібний стан призводить до ще більшого вивільнення прозапальних медіаторів, які сприяють надлишковій проліферації і морфологічній трансформації клітин слизової оболонки, тим самим підтримуючи метapлазію епітелію стравоходу. Підводячи підсумок, можна сказати, що зв'язок між адипонектином і станом метapластичного переродження епітеліоцитів є потенційним механізмом, що пов'язує між собою ожиріння і пошкодження стравоходу [113].

В патогенезі ГЕРХ певне значення мають й генетичні зміни в промоторах генів прозапальних цитокінів. Істотні відмінності були виявлені в генотипі IL-1RN 1/2 між пацієнтами з неерозивною, ерозивною ГЕРХ та стравоходом Баррета. Зокрема, гаплотип TCCL спостерігався значно частіше у пацієнтів з неерозивною ГЕРХ, а гаплотип CCCL – у пацієнтів з ерозивною ГЕРХ, ніж у здорових осіб. У пацієнтів зі стравоходом Баррета частота гаплотипу TCTL була нижче, а гаплотипи CTCL і TCCL були вище в порівнянні зі здоровими особами [160]. Також, важливе значення в генетично обумовлених механізмах ураження стравоходу має IL-18. Поліморфізм промотора гена IL-18RAP SNP rs917997 асоціюється з тяжкою езофагеальною патологією, перед усім – зі стравоходом Баррета [161].

Змінені внаслідок запалення тканини слизової оболонки при рефлюкс-езофагіті зазвичай гіпоксичні. Гіпоксія стимулює експресію факторів, індукованих гіпоксією (hypoxia-inducible factors - HIF). Останні діють у клітинному середовищі у відповідь на гіпоксію й опосередковують окремі фази запального процесу [162]. HIF представляють собою білки - гетеродімери, що містять субодиницю HIF-1 β , котра експресується конститутивно, та субодиницю HIF- α , експресія якої регулюється киснем [164,165]. В умовах нормального кисневого забезпечення ферменти пролілгідроксилази, що діють в цитоплазмі, каталізують гідроксилювання пролінових залишків у кисень-залежному домені деградації HIF- α , й дане гідроксилювання ініціює швидко інактивацію HIF- α протеосомами. Гіпоксія знижує активність пролілгідроксилаз й тим самим запобігає протеосомній

деградації субодиниці HIF- α . Внаслідок цього, в умовах гіпоксії відбувається стабілізація та накопичення HIF в цитоплазмі з подальшою транслокацією в ядро, що спричиняє транскрипцію генів-мішеней, які в свою чергу «запускають» прозапальні цитокіни. Таким чином, можна констатувати формування хибного кола: запалення сприяє розвитку гіпоксії, гіпоксія стимулює утворення HIF, а HIF індукує продукцію прозапальних цитокінів.

Імуногістохімічне дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу пацієнтів з ГЕРХ показало, що розвиток рефлюкс-езофагіту відбувався на тлі значного збільшення епітеліальних концентрацій HIF- α та фосфорильованого NF-kB/p65 – універсального фактору транскрипції, що контролює експресію генів імунної відповіді. Також в епітеліоцитах стравоходу відзначалась підвищена експресія мРНК низки прозапальних медіаторів, в тому числі IL-8, IL-1 β , фактору некрозу пухлини- α , циклооксигенази-2 і молекули міжклітинної адгезії (ICAM) -1 [165]. Було встановлено пряму кореляцію між рівнями HIF- α та NF-kB/p65 з одного боку, та експресією мРНК прозапальних медіаторів – з іншого [48].

В якості кандидатного прозапального медіатора при ГЕРХ розглядається й каспаза-1. Так, в умовах алкоголь-індукованого езофагіту в клітинній культурі та *in vivo* було виявлено підвищену експресію даної протеази. Каспаза-1 конвертує неактивні про-IL-1 β та про-IL-18 у активні прозапальні цитокіни, посилює запальну відповідь, спричиняє піроптоз епітеліоцитів та погіршує перебіг езофагіту [166]. Піроптоз вивільнює цитоплазматичний вміст з клітин, що гинуть, й цим самим забезпечує формування потужних сигналів для додаткової стимуляції запального каскаду [167]. Застосування інгібітора каспази-1 зменшувало активність IL-1 та IL-18 та сприяло нівелюванню проявів запалення в епітеліальній вистілці стравоходу [166]. Аналогічні результати в визначенні ролі каспази-1 були отримані й в тваринній моделі езофагіту, індукованого введенням солей жовчних кислот [168].

Запальні медіатори можуть руйнувати бар'єр слизової стравоходу, знижувати тонус нижнього стравохідного сфінктеру й пригнічувати перистальтику стравоходу, що в кінцевому рахунку призводить до виникнення/підтримання езофагіту [169].

Суттєве значення в генезі індукції та підтримки запалення при ГЕРХ має хронічний стрес. Вплив стресу на запалення стравоходу й процеси тканинної ліпопероксидації було досліджено на мишачій моделі з хронічним стресом. Самців мишей C57BL/6J піддавали періодичному стримуючому стресу протягом 2 тижнів. Гістопатологічний аналіз показав, що стрес викликає запалення стравоходу і фіброз, в той час як у нестресованих контрольних мишей чітких змін езофагеальної ділянки виявлено не було. Підвищена експресія NADPH-оксидази спостерігалася як в плазмі, так і в тканинах стравоходу мишей, які зазнали стресу, що свідчило про надмірну продукцію АФК. На тлі стресу достовірно знижувалася експресія антиоксидантів (магній-залежна супероксиддисмутаза (MnSOD), мідь/цинк-залежна супероксиддисмутаза (Cu/ZnSOD), каталази і глутатіонпероксидази) й значно підвищувалися рівні запальних цитокінів в стравоході і плазмі, включаючи ІЛ-6, ІЛ-8, інтерферон- γ і фактор некрозу пухлини- α [170].

Гіперпродукція активних форм азоту (АФА) з формуванням нітрозативного стресу також відіграє значну роль в інфламаційній ланці патогенезу ГЕРХ [171,172]. АФА генерують та підсилюють специфічні запальні ланцюги, впливають на структуру і функцію білка, експресію генів, передачу сигналів клітини та її загибель [173]. АФА є частиною складної взаємодії між міграцією імунних клітин і експресією генів. Існує багато шляхів включення АФА в запальні процеси, серед яких стимуляція ліпопероксидації та активація універсального фактору транскрипції NF- κ B, який індукує транскрипцію багатьох генів, в тому числі й прозапальних медіаторів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α [174]. Основним джерелом АФА в організмі є вільнорадикальний оксид азоту (NO) [174]. На відміну від АФК, які спрямовуються до фагосоми, NO синтезується в цитоплазмі клітини й

швидко дифундує крізь клітинну мембрану. Внаслідок високої реактогенної здатності NO може швидко реагувати з іншими вільними радикалами, такими як O_2^- , з утворенням надзвичайно реактогенного окислювального пероксинітриту ($ONOO^-$) та інших АФА, які беруть участь в патогенезі багатьох патологічних станів. Більш того, iNOS-опосередкована гіперпродукція NO може бути втягнена до порушення регуляції імунітету, сприяючи хронізації запалення та розвитку автоімунних хвороб [175]. Надлишкові концентрації NO викликають розслаблення нижнього стравохідного сфінктеру, що може сприяти виникненню та прогресуванню GERX [176]. В плоских клітинах епітелію стравоходу NO блокує експресію транскрипційного білка SOX2 за допомогою S-нітрозилювання сигнального шляху Akt. NO також збільшує рівень транскрипційного фактору CDX2 й зменшує експресію білку розвитку p63. Таким чином, NO ініціює ланцюг молекулярних подій, що запобігають епітеліальній пласкоклітинній диференціації й, одночасно, стимулює кишкову диференціацію внутрішньої вистілки стравоходу. В результаті даних розладів клітинної диференціації NO формується підґрунтя для виникнення найбільш несприятливого фіналу GERX - стравоходу Барретта [177]. Не менш важливою патогенною функцією NO є його здатність брати участь в механізмах розвитку оксидативного стресу [178]. Утворення пероксинітриту може відігравати критичну роль в активації запалення, адже він може бути ключовим тригером активації каспази-1 [179].

Розвиток оксидативного стресу - одна з надважливих ланок багатофакторного патогенезу кислотозалежних захворювань, в тому числі й GERX [180]. Значення ліпопероксидації в локальному пошкодженні слизової стравоходу при GERX заслуговує на підвищену увагу. В дослідженні *in vitro* було показано, що внаслідок дії кислоти та жовчних солей в сквамозних епітеліальних клітинах стравоходу активується фермент NADPH-оксидаза, який збільшує продукцію АФК. Останні інактивують пролілгідроксилази й сприяють накопиченню HIF і виробленню прозапальних молекул [165].

Окислювальний стрес, що розвивається на тлі рефлюксу, спричиняє розширення міжклітинних проміжків в слизовій оболонці стравоходу й порушує її бар'єрну функцію [181].

Реакція системи перекисного окислення ліпідів-антиоксидантний захист (ПОЛ-АОЗ) у пацієнтів з ГЕРХ відбиває активацію ліпопероксидації на тлі пригнічення механізмів АОЗ [172,180]. Активація процесів ліпопероксидації у пацієнтів з ГЕРХ відбувається як на загальному (цілісний організм), так і на локальному (стравохід) рівнях. Відзначається збільшення ТБК-активних продуктів на тлі зменшення активності супероксиддисмутази (СОД) і каталази у плазмі крові та еритроцитах хворих на ГЕРХ [180]. Також було встановлено збільшення вмісту малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів в сироватці крові даних пацієнтів. Застосування антиоксидантів зменшувало вміст даних показників на тлі підвищення активності каталази [182]. Поряд з цим, на локальному рівні спостерігається гіперпродукція АФК епітеліальними клітинами слизової оболонки стравоходу внаслідок дії рефлюктату, що, в свою чергу, ще більше ушкоджує слизову оболонку [183,184]. Надмірні концентрації вільних кисневих радикалів в умовах нестачі таких антиоксидантів, як відновлений глутатіон та СОД, пошкоджують ДНК та сприяють розвитку аденокарциноми стравоходу [185]. Спостерігається залежність процесів ліпопероксидації від тяжкості перебігу ГЕРХ: вміст малонового діальдегіду в слизовій оболонці стравоходу хворих на рефлюкс-езофагіт перевищував аналогічний показник у пацієнтів з неерозивною ГЕРХ, а активність загальної СОД знижувалась по мірі збільшення тяжкості ушкодження слизової оболонки стравоходу [143].

Відзначалось й напруження системи антиоксидантного захисту. Експресія ізоформ цитозольної Cu/ZnSOD та мітохондріальної MnSOD в слизовій оболонці стравоходу збільшувалась у хворих на ерозивний езофагіт порівняно з неерозивною ГЕРХ й досягала найбільш високого рівня у хворих зі стравоходом Баррета. Активність каталази також була значно збільшена в

зразках слизової оболонки пацієнтів з езофагітом та/або стравоходом Барретта [186].

Система глутатіону діє на різних рівнях системи антиоксидантного захисту: вона є акцептором пероксиду водню, пероксидів і супероксиданіону, а також допомагає підтримувати сульфгідрильні групи білків в відновленій формі для їх нормального функціонування. Крім того, глутатіон є субстратом для антиоксидантного ферменту глутатіонпероксидази, якому притаманна активність пероксинітритредуктази. Завдяки цьому, глутатіон може поглинати пероксинітрит з утворенням окисленого глутатіону. Було встановлено збільшення вмісту глутатіону в слизовій оболонці стравоходу, що відбивало адаптивну відповідь як на окислювальний стрес (для нейтралізації супероксид-аніону і пероксинітриту), так і для захисту білкових структур від пероксинітрит-опосередкованого окислення. Водночас спостерігалась відсутність підвищення рівню глутатіону в слизовій оболонці стравоходу Барретта, що було наслідком наявності метапластичного епітелію, який проявляє більш високу СОД-активність та / або виснаження цієї специфічної адаптивної відповіді з плином часу [187]. Поряд з цим, інші дослідники вказують на зменшення активності глутатінової ланки АОЗ в умовах експериментально індукованого рефлюкс-езофагіта, що також трактується як виснаження даного антиоксиданту на тлі активації процесів ліпопероксидації [187].

При хронічних хворобах процеси запалення і ліпопероксидації тісно переплетені й здатні до взаємостимуляції один одного. Так, з одного боку, нейтрофіли при запаленні продукують велику кількість АФК; в свою чергу – АФК активують транскрипційний фактор NF- κ B, який контролює запалення та автоімунні захворювання [188]. Інший шлях стимуляції запалення за участю активних форм кисню полягає в активації пероксидами катепсину В, який конвертує прокаспазу в каспазу-1, остання ж забезпечує продукцію прозапальних ІЛ-1 та ІЛ-18 [189].

Не залишається осторонь й психоемоційний стрес – індукована ним ліпопероксидація відіграє суттєву роль в ініціації локального і системного запалення [190]. Введення ж антиоксидантів сприяє значному зниженню активності надпотужного прозапального транскрипційного фактору NFκB [187], а ферменти АОЗ – позаклітинна СОД і каталаза – запобігають ліпополісахарид-індукованій активації каспази-1 та клітинному піроптозу [188].

На роль медіатора, що опосередковує як протизапальний, так і антиоксидантний ефект претендує білок Клото – плейотропний трансмембранний білок, що гальмує процеси старіння та пригнічує активність ФНП-α. Антиоксидантний ефект даного білку проявляється в блокаді сигнального шляху p53/p21 [191]. Екстрацелюлярна фракція білка Клото, яка секретується в кровообіг, функціонує в якості гормону й кодує чисельні фактори росту. Участь даного білка в патогенезі надзвичайно широкого спектру захворювань (ішемічна хвороба серця, остеопороз, кальциноз, інсульт, гострі та хронічні захворювання нирок, онкологічні захворювання тощо) передбачає універсальний характер його патофізіологічної дії [192]. Білок Клото також проявляє активність в регуляції товстокишечного транзиту [193], а його дефіцит сприяє розвитку моторної дисфункції шлунка [194]. Отже, з урахуванням означеної мультифункціональності, слід розглядати білок Клото в якості потенційного учасника патогенезу езофагеальних уражень.

Таким чином, мультифакторний патогенез ГЕРХ передбачає активну участь хронічного інфламаторного процесу та оксидативного стресу в формуванні езофагеальної патології. Хронічне запалення, яке розвивається при ГЕРХ, перебігає із залученням епітеліальних клітин стравоходу, фіброblastів, м'язових, імунних і ендотеліальних клітин езофагеальної ділянки. Воно сприяє торпідному перебігу захворювання й призводить до структурної перебудови епітеліальної вистілки, езофагеального фіброзу та рухових порушень. Як тільки запалення стає хронічним, розвивається стійка

гіпотонія нижнього сфінктера стравоходу, погіршується езофагеальна перистальтика, підвищується тонус подовжного м'язу стравоходу [113]. В кінцевому рахунку даний комплекс патологічних змін створює передумови для розвитку життєво-небезпечних ускладнень ГЕРХ, таких як стравохід Баррета та езофагеальна аденокарцинома [135]. Провідне місце в ініціації, розвитку та підтримці хронічного запалення в стравоході належить активації прозапального цитокінового каскаду, оксидативному стресу та гіперфункції внутрішньоклітинних протеаз (каспаза, катепсин В), тоді ж як розвиток епітеліальних ерозій слизової оболонки слід розглядати як фінальну ланку імунозапальної композиції [195].

Таким чином, патофізіологічні механізми формування ГЕРХ можна підсумувати наступним чином. Формування захворювання відбувається внаслідок:

1. Зниження функції антирефлюксного бар'єру, яке може відбуватися трьома шляхами:
 - а) Первинне зниження тиску в нижньому стравохідному сфінктері;
 - б) Збільшення числа епізодів його спонтанного розслаблення;
 - в) Повна або часткова його деструктуризація, наприклад, при грижі стравохідного отвору діафрагми.
2. Зниження кліренсу стравоходу:
 - а) Хімічного – внаслідок зменшення нейтралізуючої дії слини і бікарбонатів стравохідного слизу.
 - б) об'ємного – через пригнічення вторинної перистальтики і зниження тону стінки грудного відділу стравоходу.
4. Нездатність слизової оболонки стравоходу протистояти шкідливим діям.
5. Порушення випорожнення шлунку.
6. Підвищення внутрішньочеревного тиску.

Таким чином, ГЕРХ є кислотозалежним захворюванням, що розвиваються на тлі первинного порушення рухової функції верхніх відділів травного тракту [196,197,198,199,200].

Однак, загальні положення патогенезу ГЕРХ, які пояснюють участь вільнорадикального окиснення ліпідів та імунної системи, можуть мати окремі особливості у осіб молодого віку з початковим формуванням нозології, а також при приєднанні автоімунного фону. Не доведено вплив предикторів формування ГЕРХ у студентському соціумі, який має свої особливості, що можуть впливати на патогенез. Не визначена взаємодія прозапальної ланки імунітету, показників двох фаз антиоксидантного захисту та білка Клото, що дозволить створити алгоритм прогнозу перебігу ГЕРХ у осіб молодого віку з автоімунним запаленням.

1.2 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є ендокринним автоімунним багатофакторним захворюванням, що виникає внаслідок комплексної взаємодії генетичних, екологічних і гормональних чинників, які провокують неадекватну імунну відповідь/агресію проти ЩЗ [201,202].

Автоімунні захворювання щитоподібної залози зустрічаються у 5-10 % випадків загальної популяції. Гіперфункцію ЩЗ визначають у 2 % жінок; серед чоловіків вона реєструється приблизно у 10 разів рідше [71,72,73,74]. За даними G.A. Brent і співавт., до 80 % усіх випадків тиреотоксикозу зумовлено дифузним токсичним зобом [203]. В основі патогенезу захворювання лежать генетичні фактори та вплив тригерів довкілля, що призводить до порушення експресії генів до специфічних імунних клітин [204,205,206]. В той же час є доведеним, що ключовим етапом патогенезу автоімунного процесу в ЩЗ є синтез антитіл, які її стимулюють, зв'язуються з рецепторами тиреотропного гормону та активують його [207,208].

Пацієнти з АІТ мають більш високі рівні антитіл до пероксидази ЩЗ (ТРОAb) та тиреоглобуліну (ТgAb) в сироватці, а також інфільтрацію тканини ЩЗ лімфоцитами з переважанням підтипу CD4⁺ Th1 [209].

Характерна лімфоцитарна (переважно Т-лімфоцитами) інфільтрація і руйнування фолікулів в поєднанні з прогресуючою атрофією і фіброзом, є специфічною гістологічною ознакою АІТ [210].

Традиційно вважається, що першим кроком в патогенезі АІТ є активація автореактивних CD4⁺ Т-клітин, тобто Т-хелперів (Th), специфічних для автоантигенів ЩЗ. Th-клітини типу 1 (Th1) активують цитотоксичні Т-лімфоцити (CD8⁺ лімфоцити) і макрофаги, які безпосередньо руйнують фолікулярні клітини ЩЗ за допомогою секреції перфोरину і гранзиму [211,212]. Крім цього, автореактивні Т-лімфоцити секретують різні цитокіни, які посилюють інтратиреоїдне запалення під час автоімунної відповіді [213]. Крім того, спостерігаються підвищені рівні активованих Т-клітин, що експресують маркер імунної стимуляції HLA-DR. Останній, у свою чергу, стимулює проліферацію В-клітин [214].

Інший підгрупою Th-клітин, що беруть участь в розвитку хронічного запалення і пошкодження тканин при АІТ є Th17-клітини. Лімфоцити Th17 представляють собою нещодавно виявлену унікальну лінію CD4⁺ Т-клітин. Ідентифікація цих лімфоцитів, що володіють як агресивними, так і протективними властивостями, дає нове розуміння патогенезу автоімунних захворювань, особливо тих, які представляють результат аберантних відповідей Th1. Саме до таких відноситься і АІТ [215]. Диференціація Th17 залежить від внутрішньоклітинних шляхів, таких як сигнальний перетворювач і активатор транскрипції-3 (STAT3) та активності низки цитокінів. Так, Th0-клітини під впливом прозапального комплексу, що складається з ІЛ-23, ІЛ-1 та ІЛ-6 можуть генерувати високопатогенні Th17-лімфоцити [216]. Останні беруть активну участь в пошкодженні запальних тканин під час автоімунної відповіді. Більш висока частка Th17-клітин, а також значні концентрації цитокінів (ІЛ-17А, ІЛ-17F, ІЛ-6, ФНП-α, ІЛ-22), що продукуються вказаною популяцією лімфоцитів, були виявлені в периферичній крові і тканині ЩЗ у пацієнтів з АІТ порівняно зі здоровими особами [217].

Ще однією важливою підгрупою CD4⁺ Т-лімфоцитів, що задіяні в патогенезі АІТ – Т-регуляторні клітини (Tregs), які мають на своїх зовнішніх мембранах білок CD25 і рецептор ІЛ-2 [218]. Вони експресують ген РЗ (FoxP3), транскрипційний фактор і специфічний маркер для Tregs, який внаслідок мутації може призводити до розвитку АІТ [219]. Ступінь вираженості Tregs-інфільтрації тканини ЩЗ при АІТ достеменно не встановлена. Є дані про те, що дисфункціональні Tregs накопичуються в тканини ЩЗ цих пацієнтів [220]. Інші автори свідчать про низький рівень цих клітин в ЩЗ при АІТ [221]. Tregs в фізіологічних умовах підтримують імунологічну толерантність шляхом придушення самореактивної активації Т-клітин [222,223]. В контексті ролі Tregs в патогенезі АІТ слід вказати на важливий білок – рецептор фактора некрозу пухлин, індукованого глюкокортикоїдами (GITR). GITR, трансмембранний білок 1 типу, що експресується конститутивно на Tregs та асоціюється з його родинним лігандом GITR (GITRL), присутнім на антиген-презентуючих клітинах [224]. Асоціація GITRL з GITR на Tregs викликає припинення імуносупресії Treg, внаслідок чого відбувається стимуляція автоімунних реакцій за допомогою потенціювання клітин Th17 [225]. При дослідженні сироватки крові пацієнтів з АІТ підвищені рівні GITRL позитивно корелювали з більш високими концентраціями клітин Th17 [221]. Таким чином, Th17 і Tregs протистоять один одному в патофізіології АІТ, тим самим доводячи важливість співвідношення Th17/Treg у розвитку даного захворювання [226].

Істотна роль в патогенезі АІТ відводиться молекулам адгезії, що сприяють лімфоцитарній інфільтрації тканини ЩЗ. Низка адгезивних молекул бере участь в екстравазації лімфоцитів через товщу ендотелію. Експресія селектинів та інтегринів на ендотеліальній вистілі утворюють критичну стадію в накопиченні лімфоцитів у ЩЗ. Спостерігається сплеск експресії ключових молекул, що беруть участь в прикріпленні лімфоцитів до ендотелію при АІТ. До таких молекул відносяться: β 1-інтегрини (опосередковують прикріплення клітин до білків позаклітинного матриксу),

молекули адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1) і молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1). Так, Т-клітини демонструють підвищену продукцію IFN- γ , IL-1 та ФНП- α , що підсилює експресію рецепторів молекули адгезії, й, внаслідок цього посилюється автоімунна відповідь [214]. Пов'язане з АІТ зростання судинної мережі всередині ЩЗ узгоджується з високими концентраціями фактора росту ендотелію судин (VEGF), ангіопоетину (Ang-1 і Ang-2) та сигнальних молекул сімейства Tie-2 рецептора тирозинкінази (є визначальними в процесах ангіогенезу і васкуляризації) [227]. Також повідомляється про моноцити, що експресують Tie-2, та рекрутуються у вогнище запалення або пухлинний центр [228]. Всі ці ангіозалежні події посилюють пошкодження тканин, характерне для АІТ [212,227].

В-лімфоцити, що забезпечують гуморальний імунітет, також активуються при АІТ, продукуючи антитіла проти автоантигенів ЩЗ [223]. Дані лімфоцити активуються при розпізнаванні розчинного автоантигена завдяки їх рецепторам на мембрані, які представляють собою мембранозв'язаний імуноглобулін (В-клітинний рецептор, BCR) [212]. Ці клітини є частиною інфільтрату лімфоцитів в ЩЗ [229] і відповідають за синтез антитіл в залозі [211,230]. Аутоантитіла є одним з критичних компонентів в патогенезі АІТ, оскільки антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність є надважливим фактором, відповідальним за апоптоз фолікулярних клітин ЩЗ при цьому захворюванні [211,223].

Також обговорюється роль природних кілерів (NK-клітин) і макрофагів в патогенезі АІТ. NK-клітини вивільняють цитокіни і вбивають аномальні/чужорідні клітини за допомогою різних механізмів. Цитокіни, що вивільняються NK-клітинами, беруть участь в активації макрофагів. В процесі антитіло-залежної клітинної цитотоксичності макрофаги і NK-клітини знищують змінені клітини, які вкриті імунними комплексами. Стан напруженої тиреотоксичності, що спостерігається при АІТ, може бути пов'язаний з підвищенням активності NK-клітин [212].

Одна з провідних ролей в даному процесі належить системі цитокінів. Цитокіни - низькомолекулярні пептидні фактори, що продукуються активованими клітинами, які здійснюють короткодистантну регуляцію міжклітинних взаємодій усіх ланок імунної системи, а також міжсистемні взаємодії. Цитокіни регулюють активацію, диференцировку, проліферацію та апоптоз як імунних, так і неімунних клітин [231]. Вони здійснюють свої біологічні ефекти через взаємодію зі специфічними клітинними поверхневими рецепторами, які експресуються на клітинах-мішенях. Ефекти цитокінів тісно пов'язані з фізіологічними та патофізіологічними реакціями організму. При цьому відбувається модуляція як локальних, так і системних механізмів захисту. На відміну від екзогенних модуляторів (хімічного, бактеріального або рослинного походження), ефекти цитокінів досягаються через специфічні рецептори, тобто вони є природними регуляторами функціональної активності різних типів клітин [232]. Одна із найважливіших функцій системи цитокінів – забезпечення погодженої дії імунної, ендокринної та нервової систем у відповідь на стрес [233,234]. На теперішній час доведено існування понад сотні цитокінів, які приймають участь у багатьох процесах в організмі [235,236]. Цитокіни тісно пов'язані між собою та утворюють цілісну систему взаємодіючих елементів – цитокінову мережу, для функціонування якої притаманні деякі загальні риси (рис. 1.1) [237].

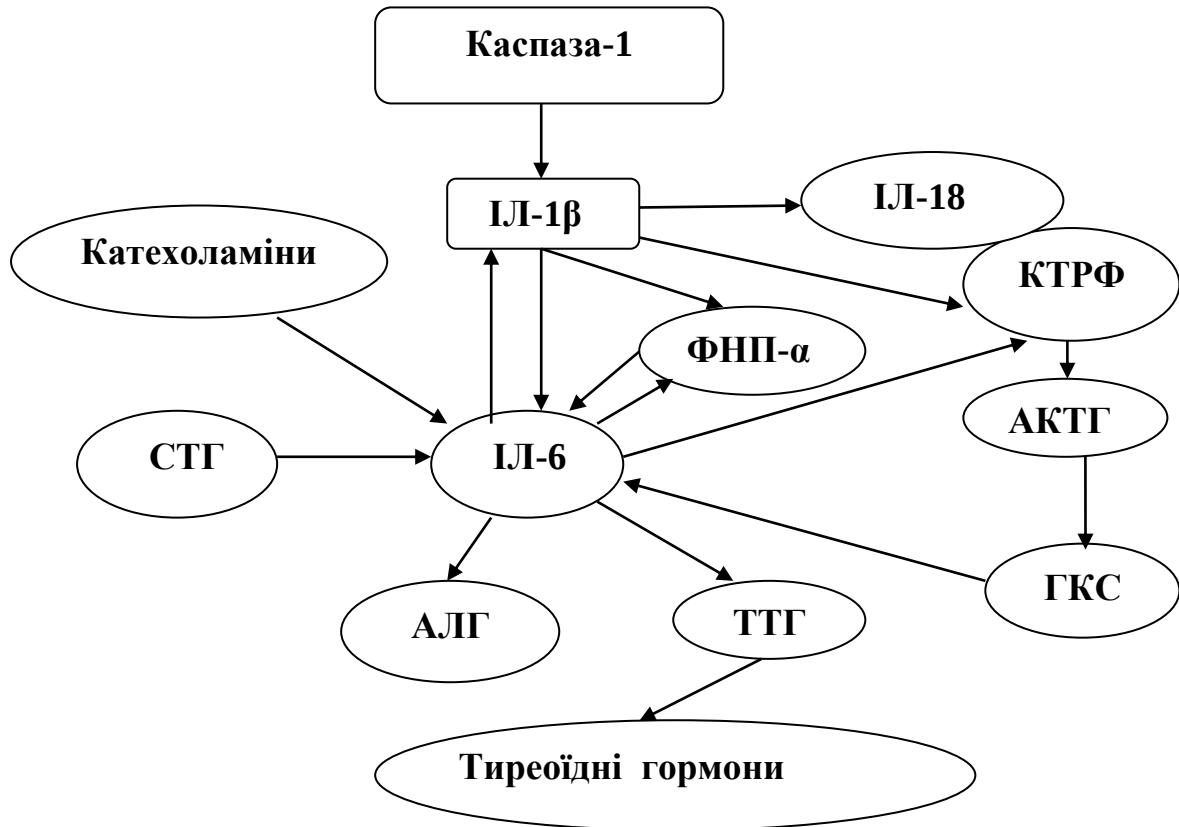


Рис. 1.1 Естафетний принцип дії цитокінів при формуванні тиреоїдної патології: вплив цитокіну на клітину призводить до утворення інших цитокінів - цитокіновий каскад з доповненням.

А саме, цитокінова мережа функціонує здебільшого після антигенної стимуляції. Це обумовлено характером функціонування її генів: всі гени є індукцибельні, тобто їх активація відбувається під впливом індукторів, в якості яких виступають транскрипційні фактори, які взаємодіють з посиленими послідовностями регуляторної ділянки гену. Індукторами синтезу цитокіну та експресії його рецептора слугують ті ж самі фактори, що обумовлюють переважно локальний характер дії цитокінів [237,238].

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 клітини (прилеглі) до клітини-продуценту (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 [232,239].

В низці досліджень продемонстровано позитивний взаємозв'язок між ступенем активності автоімунних процесів у ЩЗ і вмістом в сироватці крові прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-8, ІЛ-12, ІЛ-18, ІНФ- γ тощо) і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів, а також вмістом антитіл до рецептору тиреотропного гормону (АТ-рТТГ) [240,241,242,243,244,245].

Jung J.H. і співавт. (2016р.) надали результати мета-аналізу 10 досліджень, які довели взаємозв'язок поліморфізму гену ІЛ-10 зі схильністю до автоімунного ураження щитоподібної залози. Не виключається, що зміни активності деяких цитокінів залежать в більшості випадків від функціонального стану ЩЗ, а не від активності автоімунного процесу [246]. В той же час, зміни у цитокіновому каскаді можуть залежати від супутньої патології, особливо коли ця патологія має хронічний перебіг та імунні механізми утворення [247,248,249].

Доведено, що ФНП- α відіграє важливу роль в патогенезі автоімунних захворювань ЩЗ, приймає участь у розвитку запальної відповіді, стимулює проліферацію антигенспецифічних Т- і В-лімфоцитів, синтез глікозаміногліканів у ретробульбарних фібробластах, сприяє розвитку ендокринної офтальмопатії при дифузному токсичному зобі, посилює експресію молекул адгезії на поверхні тиреоцитів [250,251]. Окрім того встановлено, що ФНП- α чинить пряму гальмуючу дію на секрецію тиреоїдних гормонів і дейодиназну активність у щитоподібній залозі [252]. Показано, що у пацієнтів з ендокринною офтальмопатією збільшуються концентрації прозапальних цитокінів у сироватці – ІЛ-1 β , ІЛ-8 и ФНП- α . При цьому у слюзовій рідині відбувається збільшення концентрації досліджених цитокінів, яке перевищувало їх вміст у сироватці крові у 2-5,3 рази [253].

Встановлено взаємозв'язок між вмістом цитокінів і активністю тиреоїдних гормонів у хворих з автоімунними захворюваннями ЩЖ [254]. Доведена кореляційна залежність між продукцією ІЛ-2 у хворих з дифузним токсичним зобом і рівнями тиреоїдних гормонів, а саме: позитивна – з вільним трийодтиронином, негативна – з тиреотропним гормоном (ТТГ) [255]. Подібні взаємозв'язки визначали між вмістом ІЛ-4 і активністю тиреоїдних гормонів: ІЛ-4 позитивно корелював з рівнями Т3 і Т4 і негативно – з ТТГ [256]. У пацієнтів з автоімунним гіпотиреозом виявлено надлишкова продукція Th1-, Th2-, Th17- і Tregs маркерних цитокінів при дефіциті TGF- β 1 [252]. У хворих, що перебували у стані субклінічного гіпотиреоза, було встановлено підвищення активності ІЛ-8 і ІЛ-10. При досягненні величини ТТГ, яка є характерною для еутиреозу, також приходили до норми рівні даних цитокінів [257].

У роботі Motylewska E. та співавтор. було встановлено вірогідне зниження концентрації ІЛ-7, який відповідає за проліферацію і диференціювання Т- і В-лімфоцитів, у сироватці крові хворих з маніфестною формою дифузного токсичного зобу при порівнянні з групою контролю, а також хворих в стадії ремісії даного захворювання [258].

Серед імунорегуляторних медіаторів особливе місце займає інтерлейкін-18; він є одним із ключових цитокінів, який втягнуто до формування набутого та уродженого імунітету. Тобто ІЛ-18 приймає участь в активації цитотоксичних Т-лімфоцитів, НК-клітин, макрофагів, дендритних клітин та сприяє формуванню ефективної протиінфекційної і протипухлинної імунної відповіді [259]. В цілому, слід визначити, що у зв'язку з наявністю різноманітних напрямків дії цього цитокіну, він приймає участь не тільки у захисних реакціях організму, але й в патогенезі багатьох захворювань, які супроводжуються хронічним запаленням, автоімунним компонентом і деструкцією тканин [260,261,262,263]. При цьому доведено, що надлишок ІЛ-18 *in vitro* може стимулювати експресію молекул адгезії (ICAM-1 и VCAM),

тобто приймає участь у процесі інфільтрації тканини імунокомпетентними клітинами [264].

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

Генетично-обумовлені зміни імунологічної толерантності ЩЗ проявляються в порушенні як клітинного, так і гуморального видів імунітету. Епідеміологічні дослідження показали наявність генетичної схильності до АІТ: коефіцієнт узгодженості по АІТ становить 29-55 % для монозиготних близнюків і 0-7 % для дізиготних [265]. У дослідженнях «випадок маніфестною формою дифузного токсичного зобу при порівнянні з групою контролю, контроль» та загально геномних асоціативних дослідженнях виявлений значущий зв'язок між АІТ і наявністю антитиреоїдних антитіл з одного боку і поліморфізмом деяких генів (IL2RA, PTPN22, CTLA4 FCRL3, TSH-R і HLA класу I) – з іншого. Крім того, ідентифіковані й інші гени ризику виникнення АІТ:

а) FOXE1, який бере участь в морфогенезі ЩЗ і зв'язуючих елементах відповіді з промоторами тиреоглобуліну (Tg) і пероксидази ЩЗ (TPO - thyroid peroxidase);

б) GDCG4p14 і RNASET2, що експресуються на клітинах CD4⁺ і CD8⁺;

в) BACH2, що експресується під час дозрівання В-клітин [210,214,266].

Слід зазначити, що більше половини з відомих генів сприйнятливості беруть участь в генезі Т-лімфоцитів, що підкреслює їх важливість в імунопатогенезі АІТ [214].

Кілька антитіл і специфічних Т-клітин, спрямованих проти антигенів ЩЗ, традиційно розглядаються в якості основних компонентів автоагресії при АІТ. Спектр автоантигенів, що реагують з сироватками пацієнтів з АІТ, в основному включає три автоантигена щитовидної залози: Tg, TPO і TSH-R (thyroid stimulating hormone receptor). Ці складні глікозильовані білки

посттрансляційно модифіковані, що обумовлює їх стимулюючу роль в імунній системі [212].

Tg - гомодімерний глікозильований йод-білок з масою близько 660 кДа, являє собою основний білок щитовидної залози (приблизно 80%). Синтез гормонів ЩЗ залежить від Tg, який в свою чергу синтезується у тиреоцитах. Після синтезу в деяких випадках та в незначній кількості Tg потрапляє в судинну систему, де піддається впливу імунних клітин. Антигенність Tg залежить від рівня йодування [210]. Було продемонстровано значущий зв'язок між амінокислотними варіантами Tg та АІТ, а також вірогідний статистичний взаємозв'язок між однонуклеотидним поліморфізмом (SNP), присутнім на рівні екзона 33 гена Tg, і DRb1-Arg74 (варіант HLA- DR, який містить аргінін в позиції 74), що сприяє високому ризику АІТ [267]. Антитіла проти тиреоглобуліну (AbTg) зазвичай розпізнають нативний Tg, а також обмежений діапазон епітопів, присутніх в молекулі Tg. Основним епітопом, що атакується AbTg, у пацієнтів з АІТ є область II, тобто імунодомінантний домен, розташований в ядрі білка [210]. Синтез гормонів щитовидної залози (T4 і T3) залежить також від ТРО, глобулярного глікозильованого гемопротейна масою 107 кДа, відповідального за йодування Tg і зв'язування залишків йодтиронинів. Антитіла до пероксидази ЩЗ (AbТРО) розпізнають її конформаційні епітопи, зокрема на рівні імунодомінантної області, яка складається з двох перекривних ділянок А та В; остання являє собою основну мішень людського AbТРО, і, ймовірно, виступає в якості первинного, вихідного епітопа імунопатогенеза АІТ [268].

Циркулюючі AbТРО присутні приблизно у 80-90 % пацієнтів з АІТ. AbТРО відіграють важливу роль в імунопатогенезі гіпотиреозу при АІТ. Фактично, AbТРО здатні індукувати два різних типи цитотоксичності: антитіло-залежну клітинну цитотоксичність для клітин-природних кілерів (NK) і комплемент-залежну цитотоксичність, що сприяє загибелі тиреоцитів з наступною атрофією ЩЗ [210,269]. Крім того, присутність антитіл до ТПО є

основним незалежним чинником ризику розвитку окисного стресу, незалежно від функції ЩЗ [82].

TSH-R, розташований на рівні базолатеральної мембрани фолікулярних клітин ЩЗ, є основним регулятором метаболізму, клітинного росту і секреції гормонів ЩЗ. Аутоантитіла до рецептора TSH (TRAb) зв'язують TSH-R в специфічних сайтах зв'язування [210].

В даний час класичну теорію імунопатогенезу АІТ доповнено комплексом цитокін- і хемокін-опосередкованих реакцій. Безумовно, лімфоцитарна інфільтрація ЩЗ у хворого на АІТ апіорі не може перебігати без «цитокінового вибуху», адже саме лімфоцити є головними продуцентами даних інформаційних біомолекул. У хворих на АІТ з високим ступенем лімфомоноцитарної інфільтрації були виявлені високі циркулюючі рівні IFN- γ -залежних хемокінів. ІНФ- γ в синергізмі з ФНП- α продукуються лімфоцитами Th1, що рекрутуються в тканини ЩЗ, і, водночас, вони ж індукують викид тиреоцитами CXCL10 (цітокіноподібний білок з сімейства СХС хемокінів), що відповідає за ініціацію та стабілізацію автоімунного процесу [270]. Після вивільнення CXCL10 зв'язується з рецептором СХС 3 (CXCR3) хемокінів і лімфоцитів Th1, залучаючи їх у тканину-мішень, зберігаючи і посилюючи запальний автоімунний процес. Цей механізм відіграє патофізіологічну роль при різних автоімунних захворюваннях, як органоспецифічних, так і системних [210].

До числа цитокінів, що найбільш активно продукуються лімфоцитами у пацієнтів з АІТ відносять ІЛ-1 β . Даний прозапальний цитокін стимулює продукцію ІЛ-6, індукує експресію Fas/FasL, трансмембранного білка з сімейства TNF, і молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1) на фолікулярних клітинах ЩЗ, що веде до порушення цілісності епітелію з подальшою деструкцією [271,272]. Цікаво, що ІЛ-1 β синергізується як з ІЛ-23, так і з ІЛ-6 для посилення експресії регуляторного фактору інтерферону 4, який в поєднанні з STAT3 додатково індукує білок RORC (активатор та регулятор транскрипції) під час формування лімфоцитарної популяції Th17 [273].

При АІТ в тиреоцитах спостерігається високий рівень ІЛ-18, який конститутивно експресується та посилює секрецію ІНФ- γ з Th1-лімфоцитів і НК-клітин [274]. Експресія ІЛ-18 в фолікулярних клітинах ЩЗ, як правило, спостерігається в тісному зв'язку з лімфоцитарним інфільтратом і є найбільш вираженою в тих фолікулах, які експресують Fas-L і HLA-DR. Передбачається, що тиреоцитарний ІЛ-18 може відігравати активну роль в якості підсилювача внутрішньотиреоїдної імунної відповіді Th1-типу на ранніх стадіях АІТ. Також даний цитокін сприяє активації запального каскаду, що призводить до руйнування залози при АІТ. Більш того, запально-індукований ІНФ- γ (в тому числі й внаслідок дії ІЛ-18), в свою чергу, ще більше стимулює експресію ІЛ-18 в тиреоцитах [275]. Між тим, ІНФ- γ посилює піроптоз тиреоцитів з вивільненням активного ІЛ-18 [271]. Таким чином, утворюється механізм позитивного зворотнього зв'язку, який може відігравати суттєву роль в загостренні / підтримці запалення при АІТ. Отже, інтратиреоїдальну активацію ІЛ-18 слід вважати імунологічною характеристикою АІТ, а взаємодія між ІЛ-18 і ІНФ- γ може відігравати важливу роль в стимулюванні місцевої імунної відповіді та хронізації запалення [275].

ІЛ-17 в надлишкових кількостях експресується в тканинах ЩЗ пацієнтів з АІТ в порівнянні зі здоровими особами [276]. Виявлено прямий зв'язок між експресією ІЛ-17 і стромальним фіброзом в ЩЗ у пацієнтів з АІТ [277]. З іншого боку, концентрації ІЛ-17 і ІЛ-23 негативно корелюють з рівнем ТТГ [278]. Повідомляється про значне підвищення рівня ІЛ-17 в сироватці крові пацієнтів АІТ з явним і субклінічно вираженим гіпотиреозом при відсутності зміни рівнів ІЛ-22 і ІЛ-23 [279]. Поряд з цим, інші дослідники повідомляють про високий рівень експресії ІЛ-22 в ЩЗ у пацієнтів з АІТ у порівнянні з пацієнтами з хворобою Грейвса або контрольними суб'єктами [280]. В іншому дослідженні було показано статистично значуще підвищення рівнів ІЛ-22 в сироватці крові у пацієнтів з АІТ в порівнянні зі здоровими особами [281]. Також була відмічена

підвищена експресія ІЛ-23 в тканинах ЩЗ при АІТ, що супроводжувалася одночасним збільшенням ІЛ-17А [282]. Значення ІЛ-17 в патогенезі АІТ не підлягає сумніву, проте науковці відзначають низьку протиріч, виявлених під час досліджень. Так, концентрації ІЛ-17А в сироватці були значно вище у дітей з АІТ в порівнянні зі здоровими особами; в той самий час концентрації ІЛ-17F були однаковими у пацієнтів та у осіб контрольної групи [283]. Про неоднозначну роль ІЛ-17 в патогенезі АІТ також свідчить той факт, що під час біологічної терапії хворих на псоріатичний артрит з використання анти-інтерлейкіну-17 у двох пацієнтів виник підгострий АІТ [284,285].

Інтерлейкін-23 (ІЛ-23) є членом суперсімейства ІЛ-12 і має важливе значення для розвитку автоімунних захворювань, таких як псоріаз, експериментальний автоімунний енцефаломієліт, ревматоїдний артрит тощо. У пацієнтів з АІТ спостерігається підвищена сироваткова концентрація ІЛ-23, внаслідок чого було запропоновано використовувати високий рівень ІЛ-23 в якості біомаркера прогресування АІТ [278,286]. Даний цитокін відіграє свою патогенетичну роль в розвитку АІТ за допомогою стимулювання диференціювання клітин Th17 і секреції ІЛ-17 [287]. Також ІЛ-23 бере участь в пригніченні секреції протизапального ІЛ-10 та посиленні продукції ІЛ-22 і гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора макрофагів (GM-CSF) [288]. Крім того, ІЛ-23 при АІТ активує сигнальний шлях АКТ/mTOR/NF-κB в фолікулярних клітинах ЩЗ, внаслідок чого пригнічуються процеси автофагії, фізіологічного процесу, при якому внутрішньоклітинні компоненти піддаються лізосомальному розкладанню з подальшим видаленням з цитоплазми [289,290]. Автофагія також є важливим механізмом очищення від надмірної кількості АФК для захисту від пошкодження клітин [291]. Також, у фізіологічних умовах автофагія запобігає вивільненню АФК з мітохондрій шляхом перетравлення дисфункціональних мітохондрій, які здатні ініціювати запальні процеси [292,293,294]. У свою чергу, надмірна кількість АФК сприяє запаленню і продукції прозапальних цитокінів, включаючи ІЛ-23. Наслідком цього є формування хибного кола і

прогресування захворювання [290]. Тісна взаємодія між ІЛ-17 та ІЛ-23 при автоімунних захворюваннях дозволила запропонувати поняття «вісь ІЛ-23 – ІЛ-17» [295].

Точні молекулярні механізми Th17 / ІЛ-17-опосередкованого імунного руйнування клітин ЩЗ в даний час невідомі, проте дослідження на тваринах дозволяють припустити, що ІЛ-17 посилює клітинні та біохімічні події гострої фази запалення, тим самим підтримуючи тривале запалення. ІЛ-23 ж бере участь в індукції запалення за допомогою стимулювання диференціювання клітин Th17 у пацієнтів з АІТ [283,290,296].

Також було повідомлено про активацію ІЛ-37 (ІЛ-1F7) у хворих на АІТ, антизапального цитокіну з сімейства ІЛ-1. Вважається, що ІЛ-37 виконує захисну роль проти окислювального стресу і запалення, пригнічуючи ефекти Th1 / Th17-опосередкованої відповіді [297].

Інтерлейкін-10 був вперше описаний як фактор, що інгібує синтез прозапальних цитокінів. У даний час відомо, що ІЛ-10 експресується багатьма імунними клітинами, включаючи підгрупи клітин Th1, Th2 і Th17, а також Treg і В-клітинами. ІЛ-10 може діяти як імуносупресивний цитокін, який відіграє критичну роль при різних автоімунних захворюваннях [298]. На моделі експериментального АІТ було показано, що ІЛ-10 сприяє купіруванню ознак тиреоїдиту за допомогою антиапоптотичного механізму [298]. В умовах низької концентрації ІЛ-10 активується продукція прозапальних цитокінів і пригнічується проліферація захисних клонів Т-клітин [299,300].

Особливою формою реалізації цитокінобумовленого запального процесу є формування внутрішньоклітинного макромолекулярного утворення – інфламасоми, яка складається з олігомерного протеїнового комплексу (каспаза 1, 5, PYCARD, NLRP та ін.) та сприяє дозріванню й секреції прозапальних цитокінів. Формування інфламасоми в клітині індукується дією ПАМП (патоген-асоційований молекулярний патерн – бактеріальні полісахариди і токсини, дволанцюжкова РНК або ДНК,

мурамілпептиди, маннани) або DAMP (молекулярний патерн, асоційований з пошкодженням – позаклітинні нуклеотиди або білки теплового шоку, кристали сечової кислоти, продукти оксидативного стресу) на групу PRR (патерн-розпізнавальні рецептори), що відносяться до сімейства NOD-подібних рецепторів (NOD – домен зв'язування нуклеотидів і олігомеризації). Саме в інфламасомі відбувається активація внутрішньоклітинної прокаспазини-1 у відповідну каспазу-1 з наступною активацією проінтерлейкінів ІЛ-1 β та ІЛ-18 шляхом протеолітичного відщеплення пропептиду [301]. Секреція цих цитокінів ініціює піроптоз – особливий різновид апоптозу [302]. У свою чергу, піроптоз є важливим механізмом виділення активних цитокінів в результаті змін проникності мембран [303]. Крім того, клітинний піроптоз викликає запалення і хемотаксис імунних клітин за допомогою вивільнення різних DAMPs, таких як білок групи В1 з високою рухливістю і аденозинтрифосфат [167,304]. У тканині ЩЗ хворих на АІТ на тлі DAMP-індукції відзначали підвищену експресію активної форми каспази-1 p20, активних форм ІЛ-1 β і ІЛ-18, а рівень мРНК NLRP1 у тканинах ЩЗ корелював з сироватковими рівнями ТРОАб і ТgАб [305].

Роль апоптозу в підтримці клітинного гомеостазу дуже важлива для правильного функціонування органу і поновлення його клітинного пулу. Однак в умовах патології апоптоз із захисного механізму трансформується в ушкоджуючий. Низький рівень інтенсивності апоптозу тиреоцитів значно підвищується при АІТ [306]. Хронічний стан постійно деградуючої ЩЗ при АІТ в основному є результатом Fas-опосередкованого руйнування тиреоцитів. В умовах запального процесу при АІТ відзначається поверхнева експресія ліганду Fas (FasL або CD 95L) і активація сигнального каскаду Fas як на тиреоцитах, так і на активованих Т-клітинах [307]. Хоча асоціація Fas/Fas-ліганд (FasL) ініціює руйнування тиреоцитів, активна роль інфільтруючих Т-лімфоцитів в Fas-опосередкованій цитотоксичності також має місце, оскільки Т-клітини активно експресують Fas і CD 69. Активація Fas сильно стимулюється секрецією ІЛ-1 β -активованими макрофагами [308].

На додаток до цього, цитотоксичні ефektorні клітини Т-кілери і NK-клітини демонструють конститутивну експресію FasL. Передбачається, що існує конститутивна експресія мРНК Fas в нормальному тиреоциті, але експресія білка Fas виявляється тільки після лімфоцитарної інфільтрації вогнищ запалення ЩЗ. Fas-опосередкований апоптоз в тиреоцитах індукується за допомогою ІНФ- γ і ФНП- α [211,309]. Крім того, пов'язаний з TNF апоптоз-індукуючий ліганд (TRAIL) гомологічен в своїй дії з FasL. Було показано, що рецептори TRAIL, Death Receptor 4 (DR4) і Death Receptor 5 (DR5) експресуються в тиреоцитах внаслідок стимулюючої дії ІНФ- γ в комплексі з ФНП- α або ІЛ-1 β [309].

Реакції утворення вільних кисневих радикалів займають особливе місце в функціонуванні ЩЗ. У процесі синтезу гормонів (Т3 і Т4) фолікулярні клітини залози виробляють значні кількості H_2O_2 , що накопичуються в просвіті фолікула і в зоні апікальної мембрани тиреоцита [310]. H_2O_2 виробляється двома ізоформними ферментами - DUOX-1 (в меншій мірі) і DUOX-2 (більшою мірою), що належать до сімейства NADPH-оксидаз [311]. H_2O_2 діє як акцептор електронів на кожній стадії синтезу гормонів ЩЗ, а саме при окисленні йодиду і, потім, при його органіфікації, реакції поєднання йодтирозинів [312]. Ключовий фермент синтезу тиреоїдних гормонів - тиропероксидаза є H_2O_2 -залежним ензимом [313]. H_2O_2 продукується у великому надлишку в порівнянні з кількістю протеїн-зв'язаного йоду. Це може бути необхідно через відносно високе значення константи Міхаеліса-Ментена тиропероксидази по відношенню до H_2O_2 [313,314].

Гормони ЩЗ регулюють окислювальний метаболізм і, таким чином, відіграють важливу роль у генерації АФК. Завдяки їх стимулюючій дії на компоненти дихального ланцюга, ще більше посилюються відновні реакції і експресуються надлишкові кількості АФК [315]. Крім того, підвищення рівня гормонів ЩЗ змінює склад мембранних фосфоліпідів, їх сприйнятливість до АФК, що призводить до їх окислювального пошкодження, особливо мітохондріального [316]. З іншого боку, класичний антиоксидант –

відновлений глутатіон (GSH) є важливим кофактором дейодіназ, ферментів, відповідальних за перетворення тироксину (T4) в трийодтиронін (T3) [317].

Окислювальний стрес супроводжує перебіг захворювань ЩЗ, що протікають як на тлі гіпертиреозу, так і гіпотиреозу. Вважається, що механізми, за допомогою яких реалізується інтенсифікація процесів ліпопероксидації при цих двох клінічних станах, різні: підвищена продукція АФК при гіпертиреозі і низька доступність антиоксидантів при гіпотиреозі [318]. Тим часом, аналіз досліджень останнього десятиліття свідчить про набагато більш складні механізми формування окислювального стресу при патології ЩЗ і його ролі в патогенезі даних захворювань.

Відомо, що надлишок ТТГ безпосередньо сприяє виникненню окислювального стресу [318]. Активація перекисного окиснення ліпідів спостерігається як при явному гіпотиреозі, так і при субклінічній його формі, на що вказує підвищення рівня MDA та карбонільних білків [319]. Також підвищується рівень NO [320]. АІТ і гіпотиреоз супроводжується окислювальним пошкодженням окремих клітинних компартментів [321]. Крім того, було показано, що у пацієнтів з гіпотиреозом спостерігається дефіцит антиоксидантної системи у вигляді зниження активності СОД, GSH і підвищення мієлопероксидазної активності [320]. Більш того, було встановлено, що тиреоїдектомія супроводжується окислювальним стресом, підвищенням рівня оксиду азоту та малонового діальдегіду і пригніченням синтезу каталази, незважаючи на застосування замісної терапії [322]. Показник загального окислювального статусу і індекс окислювального стресу в даному випадку були вище, а загальний антиоксидантний статус і рівні загального тіолу були нижче в групі з явним гіпотиреозом порівняно з підгрупами з еутиреоїдним станом і субклінічним гіпотиреозом у пацієнтів з тиреоїдитом Хашимото [323]. Зниження рівня GSH збігалось з помітним підвищенням активності glutathione peroxidase у пацієнтів з АІТ. Крім того, рівень окислювального стресу був значно підвищений у пацієнтів з гіпотиреозом з наявністю антитіл до пероксидази (ТРО-АВ) в порівнянні з

аналогічними пацієнтами без ТРО-АВ. При цьому рівні GSH обернено корелювали з титрами ТРО-АВ [324].

Інші автори наводять дещо інші дані. Так, повідомлялося про підвищення рівня ТБК-активних продуктів поряд зі збільшенням концентрацій антиоксидантів, таких як СОД, каталаза і вітамін Е у пацієнтів з гіпотиреозом [325]. Гіпертиреоїдний стан характеризується збільшенням швидкості клітинного метаболізму і, отже, збільшенням кількості вільних радикалів, рівня пероксидів тощо. Окислювально-відновний дисбаланс внаслідок гіпертиреозу викликає адаптацію антиоксидантних систем зі збільшенням або зменшенням активності антиоксидантних ферментів, а також активує сигнальний шлях ERK1/2, відповідальний за активацію Т-клітин, проліферацію ендотеліальних клітин при ангіогенезі та ін. [326]. Пацієнти з гіпертиреозом мали підвищені рівні активності малонового діальдегіду і мієлопероксидази в порівнянні з контрольною групою. Лікування антиоксидантом пропілтіоурацилом послаблювало ці прирости через один місяць [327].

Таким чином, внаслідок окислювального характеру основного метаболічного процесу - синтезу гормонів - ЩЗ є одним з найбільш вразливих органів до шкідливого впливу окислювального стресу [326]. Є дані, що свідчать на користь того, що поширеність захворювань ЩЗ у жінок вище через більш високий рівень окислювального стресу в щитовидній залозі саме у жінок [328]. Вважається, що внесок факторів навколишнього середовища у виникнення АІТ становить приблизно 20 %. Було виявлено кілька подібних факторів: радіація, йод, куріння, інфекція, стрес і наркотики [214]. Зв'язок між факторами навколишнього середовища і автоімунітетом заснований на тому принципі, що будь-яке пошкодження, викликане інфекційними, хімічними, радіологічними ураженнями, може сприяти активації вродженої імунної відповіді, й у сприйнятливих людей призводити до розвитку АІТ [329].

До головних мікроелементів, які беруть участь в патогенезі АІТ відносять йод і селен. АІТ є основною причиною гіпотиреозу в регіонах з достатнім вмістом йоду. Надмірне споживання йоду пов'язано з більш високою поширеністю АІТ. Наприклад, в Китаї АІТ виявляється у 0,3 % пацієнтів з легким дефіцитом йоду і у 1,3 % пацієнтів з його надмірним споживанням [70].

Молекулі йоду властива висока реакційна здатність до білків, ліпідів і нуклеїнових кислот, а утворення біосполук йоду може порушувати функції клітинних мембран, збільшувати кількість активних форм кисню і викликати запрограмовану загибель клітин в ЩЗ. Йод-залежні реакційно здатні частинки включають в себе вільний радикал тирозину (Tyr •), радикал дійодтирозильного залишку (DIT •), радикал дійодтирозильного залишку в тиреоглобуліні (Tg-DIT •), радикал йоду (I •), іонізовану форму йоду (I +), йодноватісту кислоту [IO] – (IOH)] і аскорбатний радикал (Asc •) [314,330]. В експерименті показано, що надлишок йоду дозозалежно викликає стеатоз печінки у мишей, що супроводжується окислювальним стресом і проявляється пригніченням глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази з одного боку та гіперпродукцією малонового діальдегіду - з іншого [331]. Крім того, надмірні кількості йоду на тлі підвищення рівня гормонів ЩЗ активує утворення перекисів ліпідів в умовах напруження антиоксидантної системи (каталаза, ферменти СОД і загальні антиоксиданти) у еутиреоїдних і гіпотиреоїдних щурів [332]. Було встановлено, що надлишковий йод і його сполуки підсилюють окислювальний стрес у культивованих клітинах ЩЗ, про що свідчить збільшення кількості внутрішньоклітинних активних форм кисню і інтенсифікація перекисного окиснення ліпідів. В експерименті на тваринах, яких годували їжею з надлишком йоду, було показано, що йод стимулював утворення перекису водню в тканинах ЩЗ і викликав апоптоз тиреоцитів [317,333].

ЩЗ є найбільшим резервуаром селену всього організму. Селенопротеїни, такі як глутатіонпероксидази (GPx) і тиреодоксинредуктази,

присутні в тиреоцитах, контролюють окислювально-відновну рівновагу і захищають клітини від окислювального пошкодження; зокрема, GPx-3 інгібує окислювальну здатність H_2O_2 [210]. Селен бере участь в механізмах дейодування: запропонована модель включає утворення проміжного з'єднання селеніл-йодиду, хоча каталітичні механізми і регуляція дейодіназ селеном достеменно не вивчені [334]. Введення селеніту натрію в клітини, які експресують дейодінази, знижує продукцію АФК, індуковану ІЛ-6, та вміст карбонільного білка, а також підвищує активність GPx і TrxR [335]. Низькі рівні селену пов'язані з імунною дисфункцією і можуть вважатися фактором ризику розвитку АІТ. Крім того, додавання селену знижує рівень AbTPO в сироватці [336,337].

Зміна гормонального фону також може стати причиною виникнення АІТ. Так, під час вагітності ряд факторів (наприклад, прогестерон) модулюють імунну систему з розвитком автоагресії до ЩЗ. CD 4+, CD 25+ T-супресори активуються під час вагітності, що призводить до зниження функції як T-, так і B-клітин. При цьому спостерігається імунне переважання Th2 зі зміною профілів цитокінів. У 20 % пацієток з післяпологовим тиреоїдитом розвивається класичний АІТ в наступні роки [70]. Роль психоемоційного стресу у розвитку АІТ також реалізується гормон-залежним шляхом: ініціація імуносупресії відбувається за допомогою неантиген-специфічних механізмів. Вплив стрес-індукованого кортизолу на імунні клітини призводить до імунної гіперактивності, яка, в свою чергу, викликає автоімунне захворювання ЩЗ [70].

Безсумнівно, що в багатогранному патогенезі АІТ беруть участь безліч інших, ще не вивчених або маловивчених біологічно-активних речовин, таких як адипокіни, фактори транскрипції, адапторні білки, білки сигнальних шляхів тощо. Серед них певний інтерес представляє трансмембранний білок Клото, що відноситься до групи глюкуронідаз. Підвищена експресія даного ензиму була виявлена в фолікулярних епітеліальних клітинах ЩЗ [338]. Крім надзвичайно специфічної, так би мовити «класифікуючої» даний протеїн

геропротекторної дії, плейотропні функції білка Клото включають участь в регуляції продукції гормонів ЩЗ [338], захист від окислювального стресу [339], інгібування апоптозу [340] і фіброгенезу [341], ангіопротекторні властивості [342]. Зроблено припущення про те, що віковий дефіцит білка Клото є однією з причин клінічного і субклінічного гіпотиреозу літніх пацієнтів [343].

Таким чином, патогенез АІТ представлений складним комплексом взаємообумовлених клітинно-молекулярних взаємодій, що реалізуються в автоімунному запальному процесі, обумовленому цитокіновим вибухом та оксидативним стресом. Руйнування тиреоцитів при АІТ призводить до функціональної недостатності ЩЗ і поступового накопичення інфільтруючих моноцитів, які викликають дифузний фіброз даного органу.

1.3 ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ В ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

На сьогоднішній день отримано чимало даних про те, що студентська молодь представляє собою вразливу групу населення, яка має більш високий ризик ГЕРХ в порівнянні з загальнопопуляційним показником [12,17,20,22]. Ймовірно, це пов'язано з тим, що студенти більш схильні до певних факторів ризику ГЕРХ, включаючи стресовий чинник і поведінку, пов'язану зі стресом [344]. Під впливом стресу збільшується секреція соляної кислоти в шлунку, загальмовується шлункова моторика й виникає рефлюкс [345]. Крім того, звичка молодих людей харчуватись нашвидкоруч є значущою передумовою виникнення та/або загострення ГЕРХ.

Дослідження здорових добровольців показало, що вживання в їжу 690 кілокалорій за п'ять, а не тридцять хвилин викликає на 50 % більше епізодів кислотного рефлюксу через збільшення вироблення кислоти шлункового соку і збільшення короткочасної релаксації нижнього стравохідного

сфінктеру [346]. Вживання кофе та тютюнопаління також є доведеними факторами ризику виникнення ГЕРХ саме в молодіжній популяції [17].

Крім того існують певні особливості в механізмах розвитку та передумовах виникнення ГЕРХ у хворих похилого віку та у молодих пацієнтів. У осіб зрілого віку це ожиріння, малорухливий спосіб життя, грижа стравохідного отвору діафрагми та ін. У хворих на ГЕРХ молодого віку слабкість нижнього стравохідного сфінктеру часто є вторинною і реалізується на тлі моторно-евакуаторної дисфункції, генез якої нерідко пов'язаний з порушенням нейрогуморальної регуляції стравоходу і шлунка, змінами в вегетативній нервовій системі [347].

Гастроезофагеальну рефлюксну хворобу слід віднести до таких захворювань молодих осіб, які недостатньо діагностуються. Так, при опитуванні 188 практично здорових молодих осіб печія, провідна скарга пацієнтів з ГЕРХ, була виявлена в 23,4 % випадків [348].

Існує певний статевий диморфізм в поширеності ГЕРХ в молодій українській популяції. При анкетуванні 2256 осіб (чоловіків 791, жінок 1465) у м. Львів типові для ГЕРХ скарги були присутні у 677 (30 %) обстежених: 309 чоловіків (25,1 %) та 368 жінок (39,1 %). При цьому у віці 17-19 років ознаки хвороби були встановлені у 25,5 % жінок і лише у 1,9 % чоловіків. У віковій групі 20-29 років хворих жінок було найбільше - 53,3 %, а чоловіків - 28,5 %, кількість останніх зменшувалася до 6,2 % в наступній віковій групі (30-39 років) і знову зростала до 27,5 % у віці 40-49 років [349].

Деякі інші результати були отримані при дослідженні 595 студентів (444 жінки та 151 чоловік) Медичного коледжу Доу (Пакистан) у віці від 17 до 25 років. Щотижневе виникнення печії мало місце у 45 (7,56 %) студентів, в тому числі у 35 (7,88 %) жінок та 10 (6,62 %) чоловіків. При цьому лише 12 (34,29 %) студенток та 5 (50 %) студентів-чоловіків звертались до лікаря з приводу цієї проблеми. Інший класичний симптом ГЕРХ - дисфагія турбувала 88 (14,79 %) студентів, в тому числі 54 (12,16 %) студентки и 34 (22,5 %) студентів-чоловіків. Частота звернення за медичною допомогою з

приводу дисфагії була вкрай низькою - 16 з 54 (29,63 %) серед студенток та 7 з 34 (20,59 %) - серед студентів-юнаків. Отже, в даній молодіжній популяції при порівняно однаковій частоті печії у дівчат та юнаків відзначалось вкрай рідкісне звертання до лікарів з даною проблемою [19].

Серед 600 індійських студентів-медиків у віці $21,5 \pm 1,9$ років у 150 (25 %) осіб було виявлено ГЕРХ. У 88 (58,6 %) дані симптоми були розцінені як легкі, у 58 (38,6 %) – як помірні і у 4 (2,7 %) – як тяжкі. Цікавим, та певною мірою незрозумілим моментом даного дослідження був факт негативного зв'язку між тютюнопалінням та виникненням симптомів ГЕРХ. Поряд з цим була встановлена наявність позитивної залежності між вживанням алкоголю та симптоматикою ГЕРХ. Суттєвими поведінковими чинниками розвитку ГЕРХ у студентів були відмова від сніданку з наступним вживанням великої кількості нездорової їжі, післяобідній сон, недостатній за часом сон [350].

Цікаві результати були виявлені в перехресному дослідженні, проведеному серед студентської молоді в Саудівській Аравії. Було обстежено 2878 студентів медичних та немедичних коледжів, при цьому ГЕРХ зареєстрували в 28,6 % і 36,6 % випадках відповідно; загальний рівень поширеності означеної нозології склав 33,18 %. За даними багатофакторного регресійного аналізу, ГЕРХ зустрічалась більш часто серед чоловіків (aOR = 1,44); в групі осіб, що палили в минулому (aOR = 1,87) та на час проведення дослідження (aOR = 1,71); серед студентів, які не навчаються в закладах охорони здоров'я (aOR = 1,36) і в групі тих учнів, хто піддається сильному та тривалому стресу (aOR = 1,30). Половина студентів з ГЕРХ відзначали вплив симптоматики даної хвороби на їх повсякденну діяльність [351].

Оцінка факторів ризику ГЕРХ в студентській популяції була виконана ще в одному недавньому дослідженні, проведеному в Саудівській Аравії (Університет Шакра). Було обстежено 400 студентів-медиків, з яких у 95 (23,8 %) виявили симптоматичну ГЕРХ. Однофакторний аналіз показав, що чоловіча стать, тютюнопаління, сімейний анамнез ГЕРХ, високий ІМТ ($> 25 \text{ кг/м}^2$), швидка їжа, надмірне вживання чаю, вживання газованих напоїв та

сон впродовж 1 години після вечері мають статистичну значущість та зв'язок з симптоматичною ГЕРХ. Поряд з цим, соціальний статус, недостатній сон, вживання гострої та смаженої їжі, перекуси між прийомами їжі, рівень фізичної активності, вживання кофе, пропуск сніданку та прийом НПЗП не показали статистичної значущості стосовно ГЕРХ [17].

Вельми неочікуваними результатами відзначилося бразильське дослідження поширеності ГЕРХ та особливостей її симптоматики серед студентської молоді. В даному трайлі вивчались не тільки класичні для даної хвороби симптоми, але й атипова симптоматика. При обстеженні 501 студентів - медиків у віці 20-29 років ГЕРХ була виявлена у 59 (11,8 %) осіб, переважно у дівчат (83 %). Також було встановлено, що представники жовтої раси мають в 3,35 разів більший ризик виникнення даної хвороби порівняно зі студентами білої раси. Було відмічено дуже високий рівень вживання алкогольних напоїв - даний фактор ризику ГЕРХ зафіксовано у 32 % студентів. Представлена симптоматика ГЕРХ була розподілена наступним чином: печія – 40 %; дисфагія – 41 %; хронічне першіння в горлі – 36 %; хронічний кашель – 53 %; біль у грудній клітині – 33 %; тонзиліт – 44 %; захриплість голосу – 45 %; астма – 19 % і ларингіт – 80 % [352]. Отже, слід відмітити, що атипова симптоматика ГЕРХ зустрічалась більш часто, ніж традиційні скарги.

Вік хворого також певною мірою впливає й на лікувальну тактику при ГЕРХ. Оскільки атрофія слизової шлунку і кишкова метаплазія, є головними факторами ризику розвитку аденокарциноми шлунку, більшість експертних практичних рекомендацій пропонують проведення обстеження і лікування інфекції *H.pylori* до початку тривалого застосування ІПП, передусім у молодих пацієнтів [353].

Яскраво виражена тенденція до «помолодіння» притаманна й АІТ. Зазвичай, АІТ є захворюванням людей середнього та похилого віку. Проте, за даними відділення ендокринології університетської лікарні м. Мессина (Італія), при порівнянні періоду 2001–2005 років з періодом 1975–1979 років

середній вік пацієнта з вперше встановленим діагнозом АІТ змістився з $50,9 \pm 2,1$ до $41,7 \pm 0,5$ років [354]. Таким чином, дебют АІТ став припадати на молодий вік.

Поряд з цим, низка досліджень, проведених в різних країнах світу виявила значну поширеність АІТ в молодіжній популяції. Так, при обстеженні 330 здорових дівчат у віці 16-20 років (Делі, Індія) хронічний лімфоцитарний тиреоїдит був виявлений у 4 % випадків [355]. В іншому дослідженні, проведеному в 19 різних Індійських штатах, було обстежено 6283 дівчини в віці 10-18 років. Поширеність АІТ склала 1,6 %, при цьому було відзначено тенденцію до зростання захворюваності на дану нозологію у віці 15 років та більше [356].

Велике популяційне дослідження по виявленню випадків задокументованого гіпотиреозу було проведено в Шотландії. Науковці обстежили все населення регіону Тейсайд у віці до 21 року - всього 103,5 тисячі жителів. Було виявлено 102 випадки вторинного гіпотиреозу (поширеність 0,135 %), 67 з яких своєю причиною мали автоімунне ураження ЩЗ. На жаль, випадки АІТ з еутиреоїдним станом не реєструвались [357].

АІТ справляє суттєвий вплив й на соціальні та поведінкові функції молодих людей. Сьогодні як встановлений факт розглядається негативний вплив гіпо- та гіпертиреозу на різні аспекти сексуального життя [358,359]. Однак, у молодих жінок, хворих на АІТ, навіть за умов еутиреоїдного стану, розвиваються розлади в сексуальній сфері, знижується лібідо [360]. Даний факт можна пояснити тим, що автоімунне захворювання ЩЗ змінює центральну збудливість й це явище не залежить від значення тиреотропного гормону і гормонпродукуючої функції ЩЗ [361].

Існування АІТ тісно пов'язано з депресивними розладами. Наявність таких розладів пояснюють персистенцією високих титрів антитіл до тиреоїдної пероксидази у пацієнтів, незалежно від гормонпродукуючої функції ЩЗ. Відносний ризик депресії є найбільш високим при АІТ з гіпотиреозом і гіпертиреозом (відповідно в 7,9 рази та в 6,1 рази вище, ніж в

загальній популяції), потім йдуть субклінічні форми (в 2,9 рази вище при АІТ з гіпотиреозом і в 3,3 рази вище при гіпертиреозі) і знижується при АІТ з незміненою функцією ЩЗ (ризик в 3 рази вище) [362].

Розвиток АІТ також супроводжується погіршенням інтелекту у молодих осіб й дане зниження виражене не тільки в групі з маніфестним гіпотиреозом, а й в групах з еутиреоїдним АІТ та серед пацієнтів з АІТ та субклінічним гіпотиреозом [363]. Даний факт напряму впливає на здатність молодої людини навчатись, порушує її соціальну адаптацію, знижує її затребуваність в суспільстві.

Значна розповсюдженість хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ) в осіб молодого віку та наявність автоімунного захворювання ЩЗ були передумовою до визначення особливостей їх поєднання. Так автори довели, що у хворих з функціональними захворюваннями ШКТ доволі часто відбувається порушення тиреоїдного статусу у вигляді зміни структури та функціональної активності органу. Науковці припустили, що такі зміни не виключають можливу участь ЩЗ в механізмах формування функціональної диспепсії та синдрому подразненого кишечника [364].

Пархоменко Л.К. та Ещенко А.В. провели вивчення особливостей перебігу гастроуденальної патології у дітей і підлітків з урахуванням функціонального стану ЩЗ. Автори показали, що таке поєднання сприяє тривалому рецидивуючому перебігу захворювань ШКТ та збільшенню долі ерозивно-деструктивних процесів [365].

В якості причин, які сприяють поєднанню захворювань ШКТ та ЩЗ та розвитку ускладнень, автори розглядають:

- вік хворих - в період препубертатного і пубертатного періодів ЩЗ працює з максимальною інтенсивністю, що призводить до гіпертрофії тиреоїдної паренхіми та, таким чином, стає вразливою до дії шкідливих факторів. Діти виділені в групу ризику по розвитку захворювань ЩЗ [365];
- погіршення екологічного становища [366,367,368];

- порушення нервово-гормональної регуляції, яка є результатом взаємодії гормонів ендокринних залоз і гастро-інтестинального гормонів (ГІГ), що продукуються ендокринними клітинами шлунково-кишкового тракту. На теперішній час дванадцятипала кишка отримала назву «гіпофіз» ШКТ через синтез ГІГ, який розглядають як частину єдиної системи гуморальної регуляції організму. ШКТ називають найбільшим ендокринним органом людини. Гастро-інтестинальні гормони беруть участь в регуляції секреції, моторики, трофіки, вивільнення інших регуляторних пептидів, надають загальні ефекти, змінюючи обмін речовин, діяльність інших ендокринних систем. Безумовно, порушення роботи одного компонента ендокринної системи тягне за собою зміни в роботі іншого [369,370,371].

- збільшення синтезу тиреоїдних гормонів. Тиреоїдні гормони надають потужний катаболічний ефект на всі органи і системи. Надмірна секреція тиреоїдних гормонів в пубертатний період викликає роз'єднання процесів окисного фосфорилування в тканинах, збільшення споживання кисню. Підвищення активності окислювальних процесів супроводжується зниженням накопичення енергії в макроергічних фосфорних сполуках. В організмі переважають процеси дисиміляції - підвищений розпад білків, посилюється утилізація жиру з жирових депо, знижується рівень глікогену в м'язах, печінці, порушується баланс калію, вітамінний обмін, збільшується проникність судинної стінки, що ускладнює обмін і призводить до тканинної гіпоксії.

Результатом метаболічних зрушень є зниження маси тіла, розвиток дистрофічних змін в органах [372]. При цьому відбувається гіпермоторика всього травного тракту, і зокрема шлунку, випорожнення якого відбувається швидше, ніж в нормі на початкових етапах гіперфункції ШЗ. Підвищуються секреція гастрину, кислотність шлункового соку, зростає ферментативна активність слизової оболонки. При наростанні ступеня тяжкості і тривалості захворювання відбувається виражене зниження моторно-евакуаторної функції шлунку і вищевказаних показників.

Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до зниження моторної активності шлунково-кишкового тракту, що клінічно проявляється запорами, метеоризмом. Змінюється секреторна і кислотоутворюючою функцією шлунку, знижуються обсяг шлункового соку, кислото-ферментотворююча функція шлунку, збільшується рівень гастромукопротеїду [373,374].

Дисфункція ЩЗ асоціюється зі шлунково-кишковими порушеннями, такими, як гастрит, виразкова хвороба, панкреатит, гепатит, функціональні біліарні розлади, жовчнокам'яна хвороба, порушення стільця, дисбактеріоз тощо [376,377,378,379].

Тиреоїдний дисбаланс виявляється і при функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту. У структурі патології органів травлення визначається висока поширеність функціональної диспепсії (ФД) та синдрому подразненого кишечника [380,381]. У 20 % хворих з ФД і у 20 % хворих з синдромом подразненого кишечника були виявлені зміни функціональної активності ЩЗ, в основному це відповідає синдрому еутиреоїдної слабкості, в поодиноких випадках - синдрому функціональної активності [375,381].

У 75 % випадків при ФД спостерігається порушення рухової функції шлунка. При цьому у 30-80 % пацієнтів з диспептичними скаргами порушена евакуація їжі зі шлунку. Порушення моторики травного тракту (шлунку, дванадцятипалої кишки) є основоположним патофізіологічним механізмом формування ФД [382,383].

У 12 % пацієнтів з гіпотиреозом порушена евакуація зі шлунку, моторика кишечника; відбувається зменшення амплітуди і частоти м'язових скорочень стінки сигмовидної і прямої кишок, знижена частота стільця [384]. Зв'язок патології гастродуоденальної зони з захворюваннями ЩЗ простежується на рівні не тільки гормональної регуляції, але і імунологічних аспектів їх походження.

Особливе місце серед хронічних гастритів займає автоімунний гастрит. Захворювання має тривалий перебіг, призводить до прогресуючої атрофії

слизової оболонки шлунку, розвитку гіпоахлоргідрії, мегалобластної анемії, кишкової і псевдопілоричної метаплазії клітин [375,385,386]. Пацієнти з автоімунним гастритом відносяться до групи ризику по онкопатології.

Відзначена значна частота атрофічних гастритів з виявленими антитілами до парієтальних клітин шлунку у осіб із захворюваннями ЩЗ. При цьому автоімунний гастрит поєднується найчастіше з автоімунним тиреоїдитом і його найбільш частим результатом – гіпотиреозом [379].

Результати досліджень показали, що при поєднанні хронічного гастриту з АІТ спостерігався достовірно вищий середній рівень тиреотропного гормону, що свідчило на користь латентного гіпотиреозу у цих хворих. Також у даній групі хворих було виявлено хронічний панкреатит (12,5 %), хронічний дуоденіт (60 %), дискінезія жовчовивідних шляхів (67,5 %), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (37,5 %) [387].

Доведено, що при тиреопатіях відбувається порушення роботи вегетативної нервової системи. Це особливо актуально в осіб у підлітковому періоді, коли є певний дисбаланс між парасимпатичної і симпатичної регуляцією, який вже є субстратом для формування вегетативної дисфункції. Встановлено, що при недостатній продукції тиреоїдних гормонів розвивається гіпокінетична дисфункція біліарного тракту [388,389].

Зниження функціональної активності ЩЗ сприяє формуванню конкрементів жовчного міхура. У 53,1 % жінок з жовчнокам'яною хворобою виявлено субклінічний гіпотиреоз [389]. Це підтверджується і експериментальними даними: у піддослідних тварин після видалення ЩЗ формувалися жовчні камені.

Гормони ЩЗ регулюють рівень базального метаболізму всіх клітин, включаючи гепатоцити, що відбувається на функціонуванні печінки. Печінка метаболізує тиреоїдині гормони, та, тим самим, регулює їх системні ендокринні ефекти. Тому порушення функції ЩЗ можуть призводити до змін функції печінки, а при захворюваннях печінки можуть виникати відхилення в метаболізмі тиреоїдних гормонів. Гепатобіліарній системі належить важлива

роль в підтримці ендокринного статусу. Доведено, що печінка може діяти як регулятор рівня вільного тироксину в крові, змінюючи темп екскреції і реабсорбції гормонів [372,389].

Таким чином, дані літератури свідчать про значну поширеність ГЕРХ та АІТ серед молоді. Поряд з цим, результати проведених досліджень є різноспрямованими, а подекуди й суперечливими. Суттєвим чином розрізняються дані стосовно поширеності означених хвороб в молодіжній популяції, гендерних розбіжностей між пацієнтами, ролі тих або інших факторів ризику. Вкрай низька частота звернення молодих пацієнтів з ГЕРХ та АІТ за лікарською допомогою ще більше поглиблює дану медичну проблему, надає їй соціального забарвлення.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ

Дослідження проведено згідно етичних принципів Good Clinical Practice (GCP), які були засновані на Гельсінській декларації 2000 року, Всесвітньої медичної асоціації і директив Європейського товариства 86/609 про участь людей в медико-біологічних дослідженнях, Конференції з гармонізації належної клінічної практики (ICH GCP), Конвенції Ради Європи щодо захисту прав і гідності людини у зв'язку з використанням досягнень біології та медицини (Конвенція про права людини та біомедицину) (ETS-164), у тому числі додатковому протоколу до Конвенції про біомедичні дослідження від 25.01.2005 р., та законодавству України. Проведення дослідження, інформована згода пацієнта та карта досліджень були схвалені комісією з питань біомедичної етики Харківського національного медичного університету МОЗ України.

Дослідження проводилось на базах Харківської міської студентської лікарні та Науково-навчального медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету.

Інформовану згоду було отримано в письмову вигляді від усіх пацієнтів, що прийняли участь у дослідження; пацієнти були проінформовані про мету, обсяг та методи досліджень та мали можливість припинити участь у дослідженні у будь-який момент без пояснень причин.

Дослідження складалося з двох етапів.

Перший етап – популяційний – включав вивчення медичної документації (амбулаторних карт) 650 представників студентської популяції, які знаходилися на диспансерному обліку або зверталися за медичною допомогою до Харківської міської студентської лікарні або Науково-навчального медичного комплексу «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету з приводу GERX, АІТ або їх

поєднаного перебігу з метою визначення відповідності до критеріїв включення або виключення з дослідження. Також, на даному етапі проводилося визначення показників тиреоїдного обміну для оцінки функціонального статусу щитовидної залози, який мав відповідати еутиреоїдному.

Критеріями включення в дослідження були:

- гастроезофагеальна рефлюксна хвороба без ускладнень;
- автоімунний тиреоїдит в еутиреоїдному стані;
- студентська спільнота віком 18-25 років.

Критерії виключення із дослідження:

- наявність супутньої патології органів травлення та інших ендокринних захворювань;
- патології серцево-судинної та дихальної систем;
- системні захворювання сполучної тканини;
- хвороби нирок;
- онкозахворювання;
- розлади з боку психічної сфери;
- вагітність.

На другому етапі дослідження було сформовано три групи хворих. Основну групу склали 120 пацієнтів у яких було встановлено ГЕРХ в поєднанні з АІТ (перша група). Групи порівняння склали 45 осіб з ізольованою ГЕРХ (друга група) та 42 пацієнта з АІТ (третя група), які відповідали за віком, статтю, тривалістю анамнезу хворим основної групи. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб – студентів, аналогічного віку та статі.

Загальний дизайн проведеного дослідження представлено на рис. 2.1.

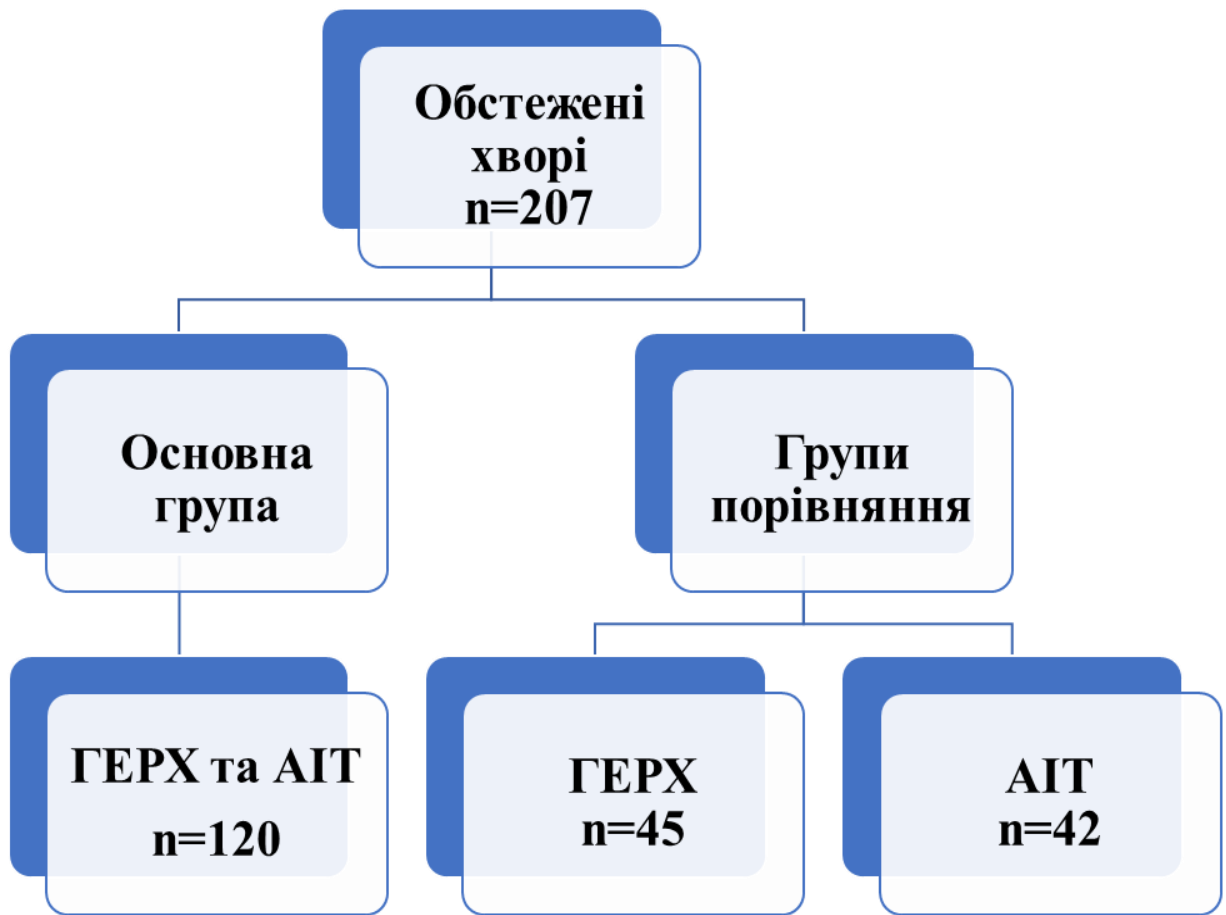


Рис. 2.1. Загальний дизайн дослідження

Діагностика ГЕРХ проводилась у відповідності до Наказу МОЗ України № 943 від 31.10.2013 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі» та згідно рекомендації Монреальського консенсусу (2006 р.) [390].

Для діагностики ГЕРХ та оцінки її впливу на якість життя пацієнтів використовували міжнародний стандартизований опитувальник GerdQ, який заповнюється пацієнтом і складається з 6 питань (Gastroesophageal reflux disease questionnaire) [391].

Для діагностики та визначення морфологічної форми ураження слизової оболонки стравоходу проводили її візуальне обстеження під час

ЕГДС, з використанням відеоендоскопічної системи, при цьому встановлювали ендоскопічно негативну ГЕРХ або ерозивну форму ГЕРХ за Лос-Анджелеською класифікацію (1994).

Діагностика АІТ здійснювалась на основі комплексного аналізу клініко-анамнестичних даних, результатів ультразвукового дослідження, визначення титру антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну, оцінки функції щитовидної залози за вмістом тиреотропного гормону, вільного тироксину та вільного трийодтиронину.

Градація хворих за тривалістю анамнезу захворювань проводилась за наступними часовими відрізками: вперше діагностовано; від 1 до 3 років.

Вік обстежених пацієнтів коливався у інтервалі від 18 до 25 років. Вік хворих на ГЕРХ та АІТ у середньому ($M \pm \sigma$) склав $21,9 \pm 2,7$ років, в групі хворих на ізольовану ГЕРХ - $21,2 \pm 2,4$ років, у пацієнтів з ізольованим АІТ $23,1 \pm 1,2$ років. Вірогідних відмінностей в аспекті розподілу пацієнтів за віком між основною групою та групами порівняння виявлено не було ($p > 0,05$).

Серед обстежених хворих основної групи було 93 (77,5 %) жінок та 27 (22,5 %) чоловіків; в групі з ізольованою ГЕРХ – 34 (75,56 %) жінки та 11 (24,44 %) чоловіків, в групі з ізольованим АІТ – 35 (83,33 %) жінки та 7 (16,67 %) чоловіків (рис. 2.2). Вірогідних відмінностей розподілу пацієнтів за гендерною належністю між основною групою та хворими на ізольовану ГЕРХ ($\chi^2=0,07$, $p=0,791$), між основною групою та пацієнтами з ізольованим АІТ ($\chi^2=0,638$, $p=0,424$) та поміж групами порівняння ($\chi^2=0,801$, $p=0,371$) виявлено не було.

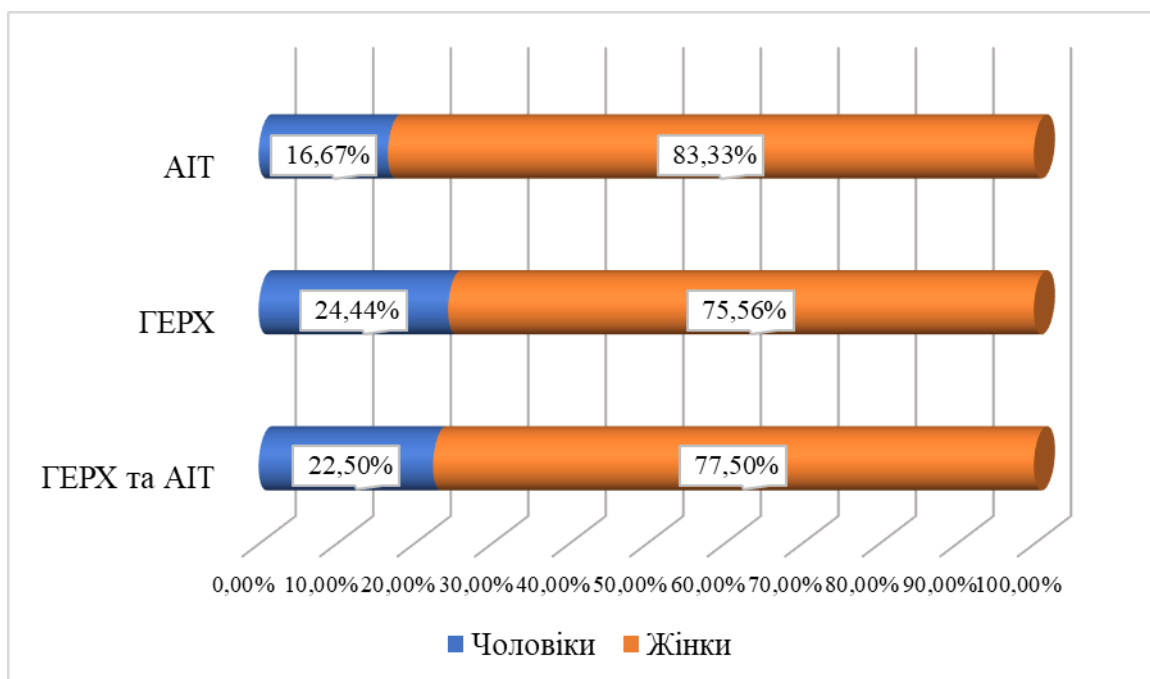


Рис. 2.2. Розподіл обстежених хворих за статтю по групах, %.

Серед студентів основної групи 64 проживали вдома та 56 – в гуртожитках або знімали квартири; в групі з ізолюваною ГЕРХ – 23 та 22, в групі з ізолюваним АІТ – 24 та 18 відповідно ($p > 0,05$) (рис. 2.3).

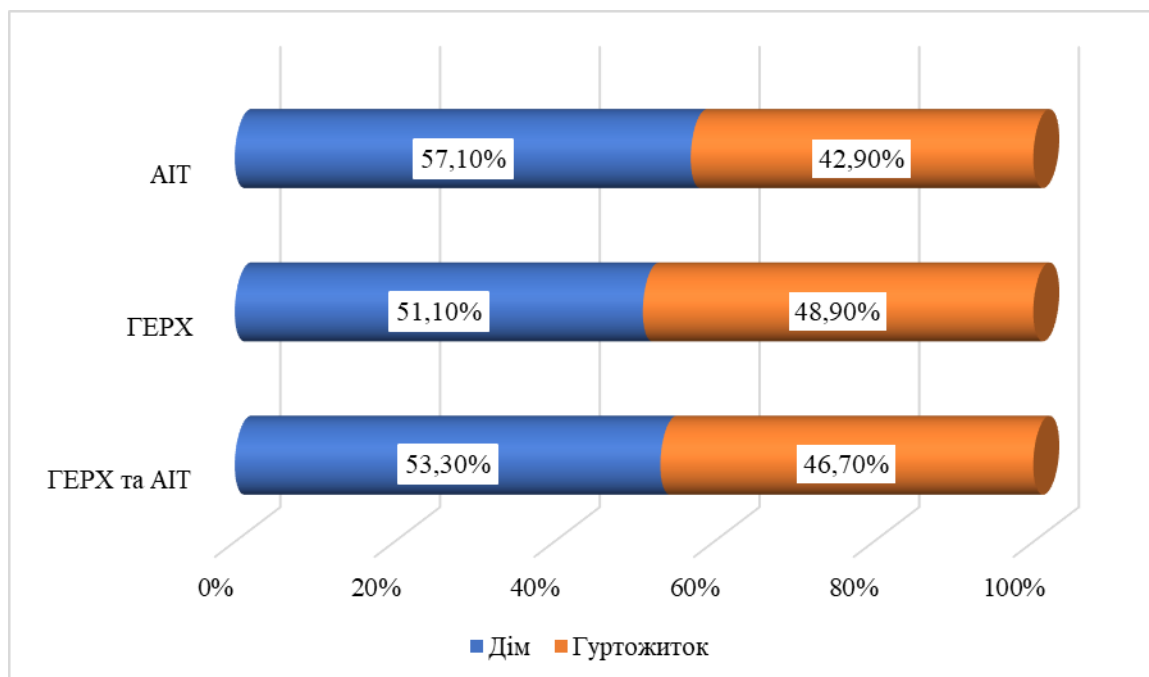


Рис. 2.3. Розподіл обстежених хворих за місцем проживання, %.

Статистичний аналіз розподілу когорти залучених до дослідження осіб за означеною характеристикою не виявив достовірних відмінностей між основною групою та пацієнтами з ізолюваною ГЕРХ ($\chi^2=0,065$, $p=0,799$) та ізолюваним АІТ ($\chi^2=0,182$, $p=0,669$). При співставленні груп порівняння статистично значущих розбіжностей за даним аспектом також встановлено не було ($\chi^2=0,318$, $p=0,573$).

Вивчення означеної студентської когорти за стажем тютюнопаління, виявило, що показник «пачко/років» у хворих з коморбідною патологією склав $3,5 \pm 1,1$ пачко/років, в групі на ізолювану ГЕРХ – $3,9 \pm 1,2$ пачко/років, в групі з АІТ $3,1 \pm 1,5$ пачко/років. В основній групі кількість активних курців дорівнювала 31 осіб (25,8 %), переважну більшість з них склали чоловіки (20 хворих – 64,5 %), 34 пацієнти (28,3 %) курили в минулому; решта - не вказували на присутність даного фактору ризику. В групі на ізолюваний ГЕРХ активними курцями виявилося 13 хворих (28,9 %), серед них - 8 чоловіків (61,5 %) та 5 жінок (38,5 %); 14 пацієнтів (31,1 %) були курцями в минулому. В групі на ізолюваний АІТ активними курцями виявилося 11 хворих (26,2 %), серед них – 7 чоловіків (63,6 %) та 4 жінки (36,4 %); 8 пацієнтів (19 %) були курцями в минулому.

Статистичний аналіз не виявив вірогідних відмінностей за розподілом активних курців у хворих з коморбідною патологією та ізолюваною ГЕРХ ($\chi^2=0,453$, $p=0,797$) та групою з ізолюваним перебігом АІТ ($\chi^2=1,551$, $p=0,461$) як загалом по групах ,так й за гендерним аспектом - ($\chi^2=0,035$, $p=0,852$) та ($\chi^2=0,003$, $p=0,956$) відповідно. При вивченні означеного аспекту у пацієнтів з ізолюваним перебігом захворювань статистично значущих розбіжностей поміж групами загалом ($\chi^2=2,312$, $p=0,315$) та за гендерною належністю курців ($\chi^2=0,011$, $p=0,916$) встановлено не було (рис. 2.4).

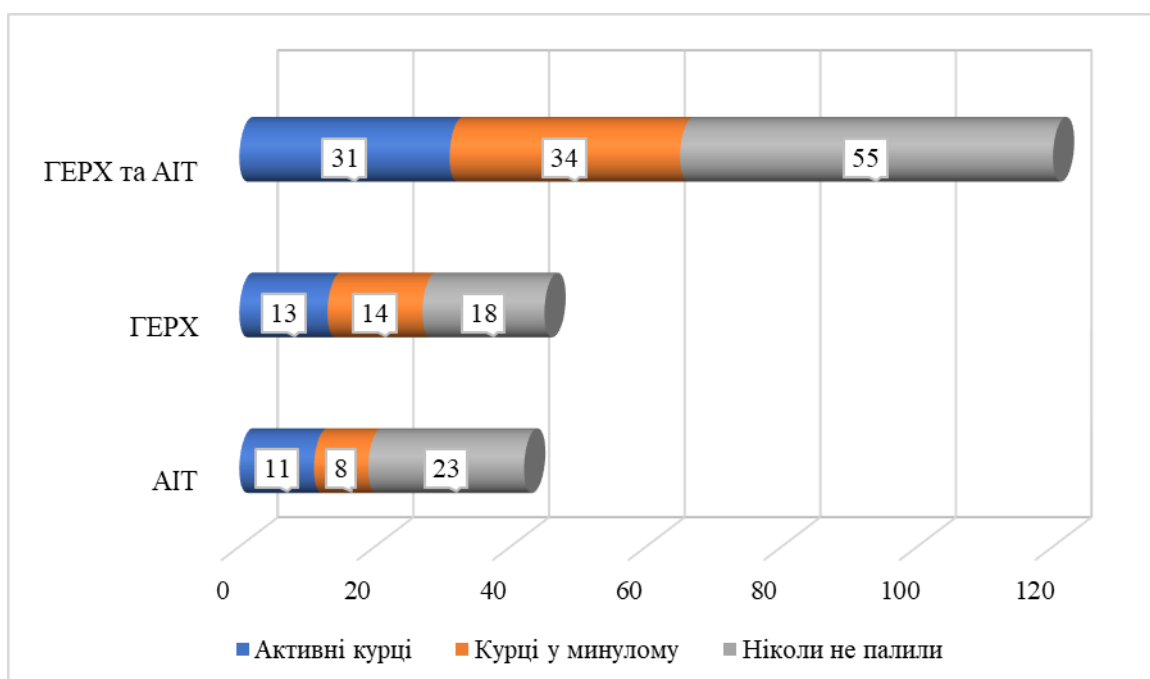


Рис. 2.4. Розподіл обстежених пацієнтів за стажем паління, абс. число

При вивченні розподілу хворих за антропометричними характеристиками, а саме, індексом маси тіла, було встановлено, що даний показник у хворих основної групи у 95 хворих був в межах норми, у 21 випадку мова йшла про надлишкову вагу та 4 студенти не досягали межі у 18 кг/м², тобто мали низький ІМТ. В групі з ізольованою ГЕРХ були отримані наступні показники: 37 пацієнтів мали нормальну масу тіла, 6 студентів - надлишкову вагу та у 2 осіб маса тіла була нижче норми. У хворих з ізольованим АІТ – 29, 9 та 4 пацієнти відповідно Вірогідних відмінностей з урахуванням ІМТ між групами виявлено не було ($p < 0,05$) (рис.2.5).

При проведенні детального статистичного аналізу структури пацієнтів за градаціями ІМТ вірогідних відмінностей між групами виявлено не було як при порівнянні показників пацієнтів основної групи та хворих з ізольованою ГЕРХ ($\chi^2=0,497$, $p=0,779$) та ізольованим АІТ ($\chi^2=3,09$, $p=0,213$), так й при співставленні параметрів груп порівняння поміж собою ($\chi^2=2,135$, $p=0,344$).

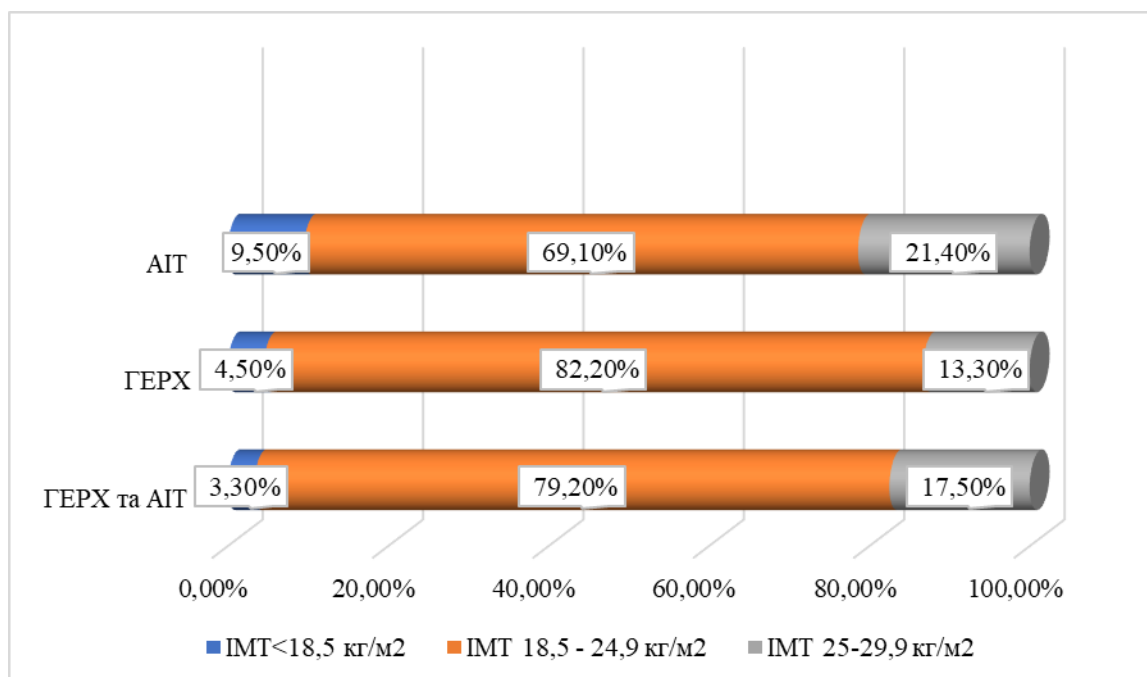


Рис. 2.5. Розподіл хворих за індексом маси тіла, %

Результати узагальненого аналізу хворих, які прийняли участь у дослідженні, наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика пацієнтів, яких було залучено до дослідження, ($M \pm \sigma$).

Параметр		Група ГЕРХ та АІТ (n=120)	Група ГЕРХ (n=45)	Група АІТ (n=42)
Вік, роки		21,9±2,7	21,2±2,4	23,1±1,2
Стать	жіноча	93 (77,50 %)	34 (75,56 %)	35 (83,33 %)
	чоловіча	27 (22,50 %)	11 (24,44 %)	7 (16,67 %)
Стаж паління, пачко/років		3,5±1,1	3,9±1,2	2,9±1,5
ІМТ, кг/м²	Нормальний	95 (79,2 %)	37 (82,2 %)	29 (69,1 %)
	Підвищена маса тіла	21 (17,5 %)	6 (13,3 %)	9 (21,4 %)
	Знижена маса тіла	4 (3,3 %)	2 (4,5 %)	4 (9,5 %)

2.2. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Усім хворим, які були залучені до дослідження, проведено комплексне клінічне обстеження, у тому числі: збір анамнестичних даних, анкетування, фізикальне обстеження, клінічні лабораторні та інструментальні дослідження – ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та щитовидної залози, відеоезофагогастроуденоскопія, гістологічне дослідження біоптату слизової оболонки стравоходу.

Для оцінки стажу паління визначався показник «пачко/років» за формулою: кількість сигарет, що викурено на день, помножувалася на стаж куріння в роках та ділилася на 20.

Антропометричні показники вимірювали за стандартними процедурами: маса тіла – за допомогою медичних ваг, довжина тіла – з використанням зростоміра. Для характеристики типу маси тіла визначався індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

$$\text{Індекс маси тіла} = \frac{m}{h^2}$$

де: m — маса тіла в кілограмах, h — зріст в метрах.

Для оцінки ІМТ використовували класифікацію Національного інституту здоров'я (National Health Institute – NIH) США, яка була схвалена Всесвітньою організацією охорони здоров'я [392] (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Класифікація типу маси тіла за ІМТ (ВООЗ, 1997 року)

Тип маси тіла	ІМТ кг/м ²
Дефіцит маси тіла	менше 18
Нормальна маса тіла	18,5-24,9
Підвищена маса тіла	25-29,9
Ожиріння I ступеня	30-34,9
Ожиріння II ступеня	35-39,9
Ожиріння III ступеня	Більше 40

Для діагностики ГЕРХ та оцінки її впливу на якість життя пацієнтів використовували міжнародний стандартизований опитувальник GerdQ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Опитувальник GERD-Q

Група		Питання	0 днів	1 день	2-3 дні	4-7 днів
А	1	Як часто Ви відчували печію?	0	1	2	3
	2	Як часто Ви відчували потрапляння рідкого шлункового вмісту в рот чи глотку?	0	1	2	3
В	3	Як часто Ви відчували біль у верхній частині живота по центру?	3	2	1	0
	4	Як часто Ви відчували нудоту?	3	2	1	0
С	5	Як часто Ви мали порушення нічного сну через печію чи відрижку?	0	1	2	3
	6	Як часто ви були змушені вживати додаткові ліки для зняття симптомів печії чи відрижки, крім основного препарату, призначеного лікарем («Маалокс», «Альмагель» та ін.)?	0	1	2	3

Опитувальник GerdQ включає три групи питань: група А – печія і регургітація – свідчать на користь діагнозу ГЕРХ; група В – нудота і

епігастральний біль – прояви, що ставлять діагноз ГЕРХ під сумнів; група С – порушення сну і прийом додаткових медикаментів – питання про вплив захворювання на якість життя і свідчать на користь ГЕРХ. Кожен з 6 пунктів шкали оцінюється від 0 до 3 балів, при цьому для симптомів, характерних для ГЕРХ: 0 – це відсутність симптому, 3 – його виникнення 4-7 разів на тиждень, і, навпаки, для проявів, малохарактерних для ГЕРХ (нудота і епігастральний біль): 3 – повна відсутність симптомів, 0 – його наявність протягом 4-7 днів в тиждень. Максимально можлива сума балів за шкалою GerdQ становить 18. Згідно з рекомендаціями, при отриманні загального балу 8 і вище пацієнту, діагностується ГЕРХ.

Вивчення психосоматичного стану та особливостей психосоматичних розладів пацієнтів, що приймали участь у дослідженні виконували з використанням опитувальників О.М. Вейна, Ч. Д. Спілберга - Ю. Л. Ханіна та SF-36.

Для виявлення ознак вегетативних змін використовували опитувальник О.М. Вейна (1998 р), що складається з 11 питань. Для кількісної оцінки наявних ознак проведена експертна оцінка вегетативних симптомів шляхом оцінки кожної ознаки. Надано відповідну кількість балів кожному симптому від 1 до 10 в випадку позитивної відповіді на відповідне питання. Загальна сума балів у здорових осіб не повинна перевищувати 15, у випадку ж перевищення можна говорити про наявність вегетативної дисфункції [393].

Використовували шкалу реактивної і особистісної тривожності Ч. Д. Спілберга - Ю. Л. Ханіна, яка дозволяє диференційовано вимірювати тривожність і як особистісну властивість, і як стан. З метою роз'єднання персональної (особистісної) та ситуаційної тривожності Ч. Д. Спілбергер розробив два опитувальника: для визначення особистісної тривожності та оцінки ситуативної (реактивної тривожності), надав назву першому «Т-властивість», та другому - «Т-стан».

Шкала складається з 40 питань, з 1 до 20 питань характеризують реактивну тривожність, з 21 до 40 питань – особистісну тривожність. На

кожне питання можливі чотири варіанти відповіді. Оцінка показників тривожності проводиться за допомогою ключа: менш ніж 30 балів свідчить про низький ступінь тривожності, від 31 до 45 балів – про помірну ступінь тривожності, більше 45 – про високий ступінь тривожності [394].

Для визначення стану вегетативної нервової системи визначали індекс Кердо за формулою: $IK = (1 - \text{ДАД} / \text{ЧСС}) * 100$, де ДАТ – діастолічний артеріальний тиск (мм рт.ст); ЧСС – частота серцевих скорочень (уд/хв).

Індекс Кердо близький до нуля свідчить про повну вегетативну рівновагу (ейтонію) в серцево-судинній системі, позитивний коефіцієнт - про перевагу симпатичних впливів (симпатикотонія), негативний коефіцієнт - про підвищений парасимпатичний тонус (ваготонія) [395].

Якість життя (ЯЖ) пацієнтів оцінювали з використанням стандартизованого неспецифічного опитувальника MOS SF-36 - Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status [396]. Анкета містить 36 питань, які об'єднані у 8 наступних шкал: фізична активність – ФА, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності – РФ, інтенсивність болю – ІБ, загальний стан здоров'я – ЗСЗ, життєва активність – ЖА, соціальна активність – СА, роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності – РЕ, психічне здоров'я – ПЗ.

Фізичний статус відповідає шкалам ФА, РФ, ІБ, психосоціальний статус – РЕ, СА, ПЗ. Показники ЗСЗ та ЖА визначаються як фізичним, так і психічним статусом людини. Показники кожної шкали варіюють від 1 до 100, де 100 – повне здоров'я.

Лабораторні методи дослідження.

Функціональний стан ЩЗ оцінено на попередньому етапі імуноферментним методом в сироватці крові за показниками вмісту тиреотропного гормону (ТТГ) (норма 0,27-4,2 мкМО/мл), вільного трийодтироніну (норма 2,5-5,8 пмоль/л) та тироксину (норма 10,0-23,2 пмоль/л).

Дослідження показників, що вивчали проводили у центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України. Для виконання досліджень проводили забір крові з ліктьової вени натщесерце після 12-годинного голодування в об'ємі, що не перевищував 10 мл. Забір крові для досліджень проводили у відповідні комерційні вакутайнери для отримання сироватки та плазми крові. Зразки зберігали не більш 3 місяців до проведення дослідження при $(-20) ^\circ\text{C}$.

Концентрації рівнів цитокінів досліджували імуноферментним методом у крові: інтерлейкіну- 1β , інтерлейкіну-18, та фактору некрозу пухлини-альфа при використанні комерційних наборів «Bender MedSystems GmbH» (Австрія).

Дослідження вмісту 8-ізопростану проводили методом імуноферментного аналізу в сироватці крові з використанням набору «Isoprostane (8-iso-PgF 2α) Serum, Tissue Elisa kit, BioAssay» («USBiological», США).

Рівень загальної антиоксидантної активності (ЗАА) визначали в сироватці крові хворих фотометричним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США).

Активність глутатіонредуктази (ГТр), глутатіонпероксидази (ГПО) та відновленого глутатіону (ГТв) досліджували спектрофотометричним методом, використовували комерційні тест-системи фірми «Elabscience» (США).

Визначення рівня каспаза-1, СОД2 та білка Клото в сироватці крові хворих проводили на імуноферментному аналізаторі «Labline-90» (Австрія) з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США) відповідно до доданої до набору інструкції. Проведення методики ELISA базується на твердофазній технології «подвійного сендвіча», яка характеризується подвійним зв'язуванням біотінмечених антитіл з досліджуваним аналітом.

Інструментальні методи дослідження

Визначення форми ураження слизової оболонки стравоходу проводили при її візуальному обстеженні під час відеоезофагогастроуденоскопії (ЕГДС), з використанням відеоендоскопічної системи «Fuginon» (Японія). Ступінь езофагіту визначали за Лос-Анджелеською класифікацією (1994 р.), згідно з якою виділяють 4 ступеня езофагітів [397]:

- ступінь А – одне (або більше) ураження слизової оболонки менше 5 мм, що обмежене однією складкою слизової оболонки стравоходу;
- ступінь В – один (або більше) дефект слизової оболонки більше 5 мм, що обмежене однією складкою стравоходу;
- ступінь С – одне (або більше) ураження слизової оболонки стравоходу, що поширюються на дві (або більше) її складки, але охоплюють менше 75% окружності стравоходу;
- ступінь D – один (або більше) дефект слизової оболонки, що займає більше кільця стравоходу.

УЗД органів черевної порожнини проводили за допомогою апарату Mindray DC-60 Exp (Китай) за стандартною методикою.

УЗД щитовидної залози проводили за допомогою апарату Mindray DC-60 Exp (Китай), використовували В-режим із застосуванням доплерографічних методів: енергетичне та колірне доплерівське картування, імпульсно-хвильова доплерографія.

Моторно-секреторно функцію шлунку оцінювали при проведенні ультразвукового дослідження шлунку та нижньої третини стравоходу за стандартною методикою, використовували апарат ULTIMA pro-30 (виробництво Україна) та конвексний датчик з частотою 3,5 МГц.

Патоморфологічні дослідження біоптатів слизової оболонки стравоходу проводили на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України. Зразки досліджували на мікроскопі Olympus BX-41 (Німеччина). Морфометричне дослідження

слизової оболонки стравоходу проводили за допомогою мікроскопу Olympus DP-Soft (Німеччина).

Статистичні методи дослідження

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійних програм «Microsoft Excel», Statistica Basic Academic 13 for Windows Local.

Закон розподілу всіх показників, що вивчалися, відрізнявся від нормального (критерій Колмогорова-Смірнова), тому для статистичної обробки даних використовували методи непараметричної статистики. Для перевірки залежності показників неперервної шкали від групи використовували непараметричні аналоги дисперсійного аналізу – критерій Краскела-Уолліса (ККУ) та медіанний тест (МТ). Для подальшого порівняння груп дослідження між собою та з групою контролю використовували критерій Манна-Уїтні (КМУ). За текстом данні представляли у вигляді $M \pm m$, де M – середнє вибіркове, m – стандартне відхилення. Для порівняння частот зустрічальності ознаки використовували критерій «хі»-квадрат Пірсона. Для визначення наявності та характеру зв'язків між різними проявами та патогенетичними факторами різних процесів проводили кореляційний аналіз з використанням критерію Пірсона(r).

Розробку математичної моделі проводили за допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу і метод альтернативного послідовного аналізу Вальда з наступною оцінкою значущості дискримінантних функцій λ -статистикою Уїлкса.

Висновки до розділу 2. У відповідності до сформованих завдань дослідження використовували загальноклінічні, лабораторні, психологічні, інструментальні, морфологічні, імуноферментні, статистичні методи дослідження. Окрім вивчення анамнестичних даних, аналізу провідних факторів ризику та загальної клінічної оцінки пацієнтів, проведено оцінку психоемоційного стану пацієнтів та визначення показників маркеру

оксидантного стресу (8-ізопростану), індикаторів імунного запалення (протеолітичний ензим каспаза-1, прозапальні цитокіни – інтерлейкин-1 β , інтерлейкин-1 α , фактор некрозу пухлин- α), системи антиоксидантного захисту (загальна антиоксидантна активність, відновлений глутатіон, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, марганець-супероксиддисмутаза) та модулятору оксидантного стресу (білок Клото).

Основні положення розділу 2 викладені у публікаціях автору [398, 399, 400, 401, 402, 403, 414, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 470].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГASTРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ У МОЛОДИХ ХВОРИХ З СУПУТНІМ АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

З метою реалізації мети дослідження було обстежено хворих, які були розподілені на групи відповідно до наявності захворювань: основна група ГЕРХ та АІТ (перша група) хворих, групи порівняння - ізольована ГЕРХ (друга група) хворих, ізольована АІТ (третя група) хворих.

Тривалість захворювання, як на ГЕРХ, так і на АІТ не перевищував 3 роки. Діагноз ГЕРХ було вперше встановлено у 43 пацієнтів основної групи та у 17 осіб з ізольованим перебігом ГЕРХ. Тривалість анамнезу за ГЕРХ від 1 до 3 років у 77 та 28 осіб відповідно (рис. 3.1.).

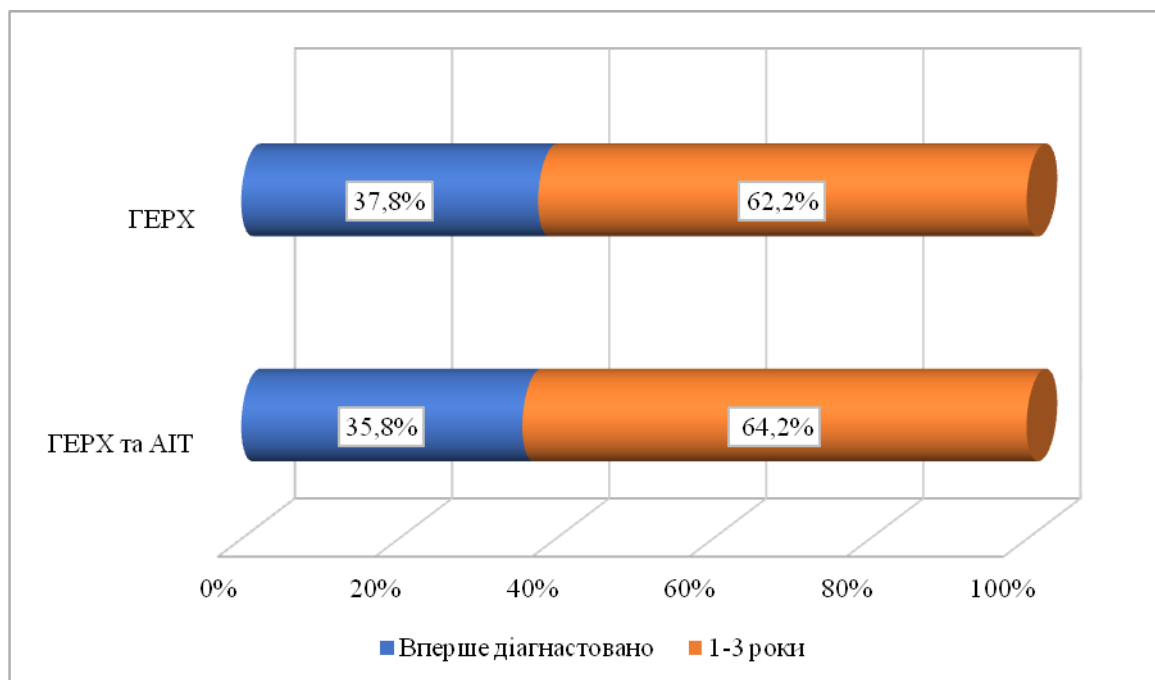


Рис. 3.1. Розподіл обстежених хворих залежно від стажу захворювання ГЕРХ

Вперше встановлений АІТ був у 32 пацієнтів основної групи та у 14 осіб з ізольованим перебігом АІТ. Тривалість анамнезу за АІТ від 1 до 3 років у 88 та 28 осіб відповідно (рис. 3.2).

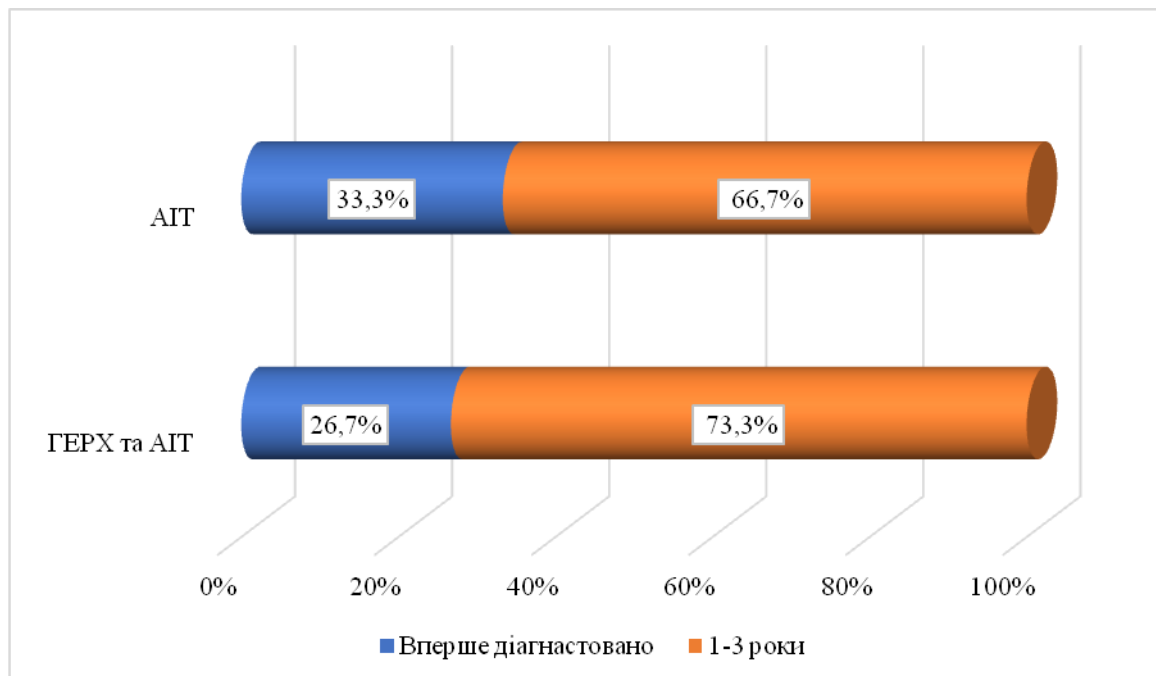


Рис. 3.2. Розподіл обстежених хворих залежно від стажу захворювання на АІТ

При аналізі основних скарг у хворих з ГЕРХ були виявлені певні відмінності у інцидентності провідних симптомів, що характеризують загострення езофагіту. Однак, слід зазначити, що достовірні відмінності спостерігалися лише при порівнянні частоти зустрічальності відрижки. Так, у хворих з ізольованою ГЕРХ даний симптом мав місце лише у 6 (13,3 %) випадках, тоді як при поєднаній патології на відрижку скаржилися 63 (52,5 %) пацієнти ($\chi^2=20,6343$, $\phi^*=5$, $p<0,00001$) (табл. 3.1)

Таблиця 3.1

Частота зустрічальності основних скарг у обстежених хворих

Симптом	ГЕРХ та АІТ (n=120)		ГЕРХ (n=45)		Вірогідність різниці (за критерієм χ^2) ¹	Критерій порівняння частот Фішера (ϕ^*) ²
	n	%	n	%		
Печія	120	100	45	100		
Дискомфорт у епігастральній ділянці	27	22,5	6	13,3	$\chi^2=1,7188$ $p=0,189$	$\phi^*=1,379$
Болі в епігастрії	19	15,8	6	13,3	$\chi^2=0,1591$ $p=0,689$	$\phi^*=0,406$
Дисфагія	8	6,7	2	4,4	$\chi^2=0,2839$ $p=0,594$	$\phi^*=0,578$
Нудота	14	11,7	4	8,9	$\chi^2=0,2598$ $p=0,610$	$\phi^*=0,526$
Блювота	8	6,7	3	6,7	$\chi^2=0$ $p=1$	$\phi^*=0$
Відрижка	63	52,5	6	13,3	$\chi^2=20,6343$ $p<0,00001$	$\phi^*=5$
Відчутті швидкого насичення після прийому їжі	41	34,2	11	24,4	$\chi^2=1,4333$ $p=0,231$	$\phi^*=1,236$
Метеоризм	47	39,2	14	31,1	$\chi^2=0,9114$ $p=0,339$	$\phi^*=0,973$
Осиплість голосу	9	7,5	1	2,2	$\chi^2=1,6012$ $p=0,206$	$\phi^*=1,47$
Кашель	11	9,2	3	6,7	$\chi^2=0,2634$ $p=0,607$	$\phi^*=0,526$

Примітка: ¹ $p < 0,05$ - різниця є статистично достовірною між групами;² зона значущості при $p < 0,05$ - більше 1,64, при $p < 0,01$ - більше 2,31.

При подальшому аналізі експресивності клінічної симптоматики ГЕРХ спостерігалася дещо інша картина. Серед клінічних проявів провідним симптомом була печія, яка зустрічалася у всіх обстежених пацієнтів, однак мала різну частоту, інтенсивність та часову залежність при порівнянні поміж

групами. З найбільшою частотою печія носила слабку інтенсивність: її прояви мало 44,6 % хворих з коморбідністю GERX та АІТ та 50 % - на ізольовану GERX. Помірна інтенсивність печії була притаманна 38,6 % та 36,7 % пацієнтам відповідно; в інших випадках (16,9 % та 13,3 %) її клінічна ознака відповідала вираженому прояву. Появу печії пацієнти частіше реєстрували в день (71,1 % та 63,3 % осіб відповідно); але вночі майже половина хворих основної групи (49,4 %) та більш ніж третина осіб групи порівняння (36,7 %) скаржилися на її появу.

Проведено анкетування за допомогою міжнародного стандартизованого опитувальника Gerd-Q (табл.3.2).

Таблиця 3.2

**Розподіл частоти основних проявів GERX за даними опитувальника
GERD-Q**

Показник		GERX та АІТ (n=120)				GERX (n=45)				Вірогідність різниць*
		0 днів	1 день	2-3 дні	4-7 днів	0 днів	1 день	2-3 дні	4-7 днів	
Печія	п	0	0	27	93	0	0	18	27	$\chi^2=5,053$ p=0,025
	%	0	0	22,5	77,5	0	0	40	60	
Регургітація	п	11	35	43	31	7	5	19	14	$\chi^2=6,315$ p=0,098
	%	9,2	29,2	35,8	25,8	15,6	11,1	42,2	31,1	
Епігастральний біль	п	101	11	8	0	39	5	1	0	$\chi^2=1,337$ p=0,513
	%	84,2	9,2	6,6	0	86,7	11,1	2,2	0	
Нудота	п	106	8	5	1	41	2	1	1	$\chi^2=1,156$ p=0,764
	%	88,3	6,7	4,2	0,8	91,1	4,5	2,2	2,2	
Розлади сну	п	3	8	31	78	4	8	19	14	$\chi^2=16,975$ p<0,001
	%	2,5	6,7	25,8	65,0	8,9	17,8	42,2	31,1	
Додаткові ліки	п	6	9	53	52	8	7	21	9	$\chi^2=13,353$ p=0,04
	%	5,0	7,5	44,2	43,3	17,8	15,6	46,6	20,0	

Примітка: * - p < 0,05 - різниця є статистично достовірною між групами.

За даними анкетування перебіг GERX на тлі АІТ супроводжувався достовірним перерозподілом у бік збільшення частоти виникнення печії, розладів сну, які обумовлені нічними епізодами печії, та, як наслідок, застосування додаткових медичних препаратів для полегшення симптомів

Так, за умови наявності АІТ печія виникала 4-7 разів на тиждень у 77,5 % хворих проти 60 % у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, нічні епізоди печії з розладами сну – у 65,0 % та 31,1 % відповідно, необхідність застосування додаткових медичних препаратів для купірування симптомів – у 43,3 % та 20 % хворих відповідно.

Аналіз виразності провідних симптомів за сумою балів опитувальника GerdQ виявив достовірно більшу ступінь експресивності печії у пацієнтів з ГЕРХ та АІТ ($p=0,03$) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Інтенсивність основних проявів ГЕРХ за даними опитувальника GERD-Q, бали, $M \pm SD$

Показник	ГЕРХ та АІТ ($n=120$)	ГЕРХ ($n=45$)	Вірогідність різниці між групами*
Печія	$2,78 \pm 0,42$	$2,6 \pm 0,49$	$p=0,03$
Регургітація	$1,78 \pm 0,94$	$1,89 \pm 1,03$	$p=0,53$
Епігастральний біль	$2,78 \pm 0,56$	$2,84 \pm 0,42$	$p=0,45$
Нудота	$2,83 \pm 0,53$	$2,84 \pm 0,56$	$p=0,83$
Розлади сну	$2,53 \pm 0,73$	$1,96 \pm 0,93$	$p<0,01$
Додаткові ліки	$2,26 \pm 0,80$	$1,69 \pm 0,99$	$p<0,01$

Примітка: * - $p < 0,05$ - різниця є статистично достовірною між групами.

Наявність достовірно більш виразних розладів сну ($p<0,01$) та необхідності застосовувати додаткові медичні препарати ($p<0,01$) у пацієнтів з коморбідною патологією свідчили про значний вплив АІТ на якість життя пацієнтів, що може проявлятися змінами у суб'єктивному сприйнятті пацієнтом свого фізичного та психосоціального статусу та оказувати негативний вплив на перебіг захворювання та ефективність лікування.

Серед позастравохідних симптомів ГЕРХ реєструвались поодинокі випадки болю в ділянці грудної клітини, першіння та біль у горлі, відчуття «кому в горлі» (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл частоти позастравохідних симптомів ГЕРХ

Показник	ГЕРХ та АІТ (n=120)		ГЕРХ (n=45)		Вірогідність різниці між групами*
	n	%	n	%	
Біль в ділянці грудної клітини	4	3,3	1	2,2	$\chi^2=6,217$ $p=0,218$
Першіння у горлі	5	4,2	2	4,4	$\chi^2=12,244$ $p=0,803$
Біль у горлі	3	2,5	1	2,2	$\chi^2=2,135$ $p=0,942$
Відчуття «кому в горлі»	9	7,5	4	8,9	$\chi^2=7,455$ $p=0,409$

Примітка: * - $p < 0,05$ - різниця є статистично достовірною між групами.

Характеристика показників лабораторних досліджень

Проведено загальний аналіз крові. Вміст еритроцитів, гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, сегментоядерних, паличкоядерних, моноцитів та еозинофілів у відсотковому відношенні відповідав референтним величинам та не мав відмінностей між групами пацієнтів (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Показники загального аналізу крові хворих, що були обстежені (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Норми	Групи хворих (n = 207)			χ^2 ; p*
		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)	
Еритроцити, $10^{12}/л$	4,0 - 5,0	4,52±0,35	4,43±0,22	4,61±0,15	> 0,05
Гемоглобін, г/л	130 - 160	140,00±3,27	138,00±4,55	142,00±0,27	
Лейкоцити, $10^9/л$	4,0 - 9,0	7,08±0,67	6,60±0,59	6,40±1,17	
Лімфоцити, %	19 - 37	25,27±4,65	21,03±6,05	23,27±5,21	
Паличкоядерні, %	1 - 6	4,52±0,84	3,37±0,66	4,12±0,24	
Сегментоядерні, %	47 - 72	65,13±3,57	69,25±2,38	67,75±2,08	
Еозинофіли, %	0,5 - 5,0	2,56±0,55	1,92±0,69	2,14±0,43	
Моноцити, %	3 - 11	5,98±0,15	6,21±0,35	5,25±1,05	
Тромбоцити, $10^9/л$	180 - 320	255,46±12,65	235,21±13,15	268,12±9,87	
ШОЕ, мм/год	1 - 10	8,26±1,08	7,04±0,73	7,35±0,81	

Примітка: *- $p < 0,05$ - статистично значуща різниця у порівнянні з показниками норми.

Досліджено вміст біохімічних показників у пацієнтів, які прийняли участь у дослідженні. Так рівні фракцій білірубину, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази, амілази, глюкози, загального білку, калію, натрію, сечовини та креатиніну у пацієнтів основної групи та груп порівняння були в межах норми (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Біохімічні показники хворих, які прийняли участь у дослідженні (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Норми	Групи хворих (n = 207)			χ^2 ; p*
		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)	
Білірубін загальний мкмоль/л	1,7 – 20,5	11,23±3,78	13,02±4,45	11,79±4,67	> 0,05
Білірубін прямий, мкмоль/л	0,86 – 4,40	3,57±0,39	3,26±0,98	2,93±1,05	
Білірубін непрямий, мкмоль/л	1,7 – 16,1	8,22±2,37	10,14±3,04	9,62±2,27	
Лужна фосфатаза, U/L	До 129	65,24±7,39	71,26±9,17	69,17±10,24	
ГГТП, U/L	До 61	37,21±15,54	41,34±12,51	35,09±15,21	
АсАТ, U/L	До 37	15,31±6,14	14,92±5,78	17,09±3,24	
АлАТ, U/L	До 40	23,71±4,07	25,79±3,85	19,22±2,35	
Амілаза, U/L	До 95	67,59±5,79	67,59±5,79	68,63±5,91	
Глюкоза, ммоль/л	3,3 – 6,1	4,53±0,26	4,05±0,78	4,13±0,62	
Загальний білок, г/л	60 – 85	67,23±2,65	69,66±3,32	65,53±2,76	
Калій крові, ммоль/л	3,5 – 5,5	4,05±0,15	4,21±0,11	4,18±0,17	
Натрій крові, ммоль/л	123 – 140	131,54±2,13	128,25±1,95	131,62±1,83	
Сечовина, ммоль/л	1,7 – 8,3	4,11±0,62	4,84±0,32	4,56±0,57	
Креатинін, ммоль/л	0,044 – 0,104	0,064±0,11	0,066±0,21	0,62±0,18	

Примітка: *- p<0,05 - статистично значуща різниця у порівнянні з показниками норми.

Діагноз автоімунний тиреоїдит було підтверджено наявністю антитіл до тиреопероксидази (анти-ТПО) та тиреоглобуліну (анти-ТГ). Функціональний стан щитовидної залози оцінювали за вмістом ТТГ, вільного Т3 та вільного Т4. У всіх випадках рівень вмісту гормонів відповідав референтним значенням, тобто всі пацієнти були в стані еутиреозу (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Показники тиреоїдного профілю у обстежених хворих, (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Норма	ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
анти-ТПО, МО/мл	до 34,0	71,3±11,8 *	17,8±5,7	78,4±12,2 *
анти-ТГ, МО/мл	до 115,0	303,3±112,8 *	54,3±21,1	291,7±117,6*
ТТГ, мкМО/ мл	0,27 - 4,2	1,7±0,9	2,1±0,5	1,8±1,1
Вільний Т3, пмоль/л	2,5 - 5,8	4,2±0,6	4,0±0,7	3,9±0,5
Вільний Т4, пмоль/л	10,0 - 23,2	14,8±2,5	15,1±1,9	15,4±2,6

Примітка: * - статистично значуща різниця у порівнянні з показниками норми (p<0,05).

Результати інструментальних досліджень

Визначення форми ураження слизової оболонки стравоходу проводили при її візуальному обстеженні під час (ЕГДС) У пацієнтів основної групи у 34 випадках визначили ерозивне ушкодження стравоходу та у 86 неерозивне. У групі порівняння ерозивна форма захворювання була встановлена у 11 пацієнтів, а відсутність дефектів слизової оболонки стравоходу реєструвалось у 34 випадках ($\chi^2=5,233$ df=2, p=0,652) (рис. 3.3).

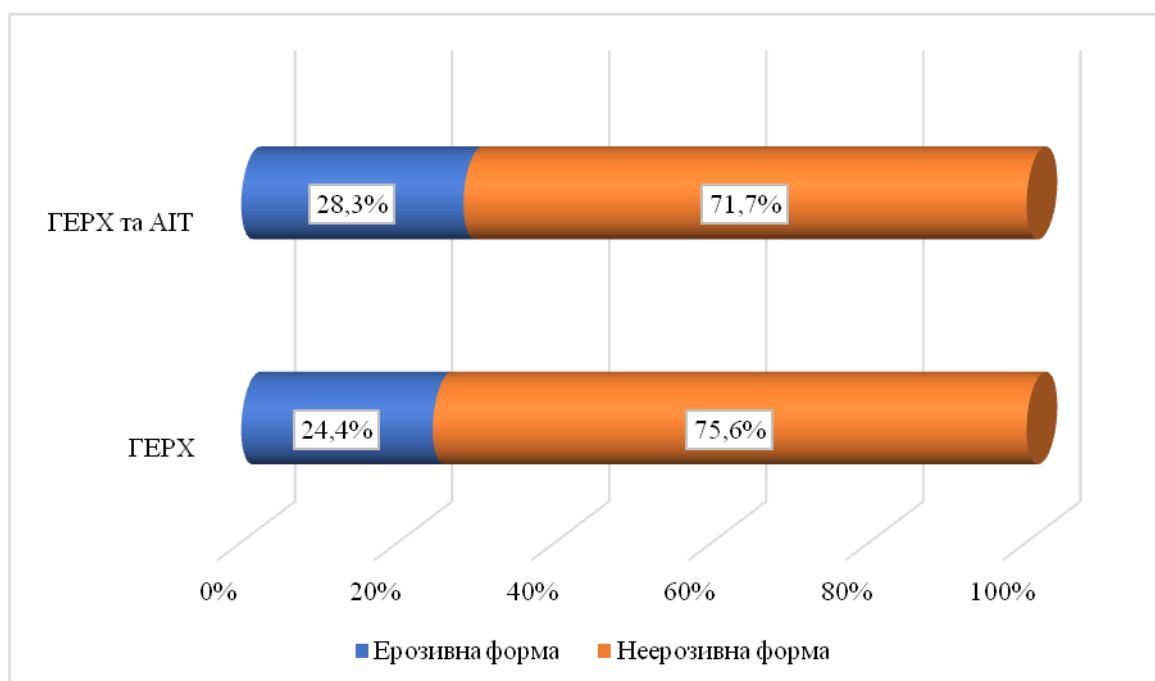


Рис. 3.3. Розподіл за морфологічною формою ГЕРХ по групах, %

Для характеристики ступеню тяжкості езофагіту використовували Лос-Анджелеську ендоскопічну класифікацію (1994 р.). У пацієнтів з поєднаною патологією частіше реєструвались більш тяжкі ступені езофагіту (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Ступені езофагіту у обстежених хворих

(Лос-Анджелеська ендоскопічна класифікація (1994 р.).

Ступень езофагіту	ГЕРХ та АІТ (n =34)	ГЕРХ (n =11)	Достовірність відмінностей
A	6 (17,7 %)	7 (63,6 %)	df=3 $\chi^2=8,772$ p=0,033
B	18 (52,9 %)	3 (27,3 %)	
C	8 (23,5 %)	1 (9,1 %)	
D	2 (5,9 %)	0 (0 %)	

Проведене УЗ-дослідження щитовидної залози пацієнтам основної групи та групи з ізольованим АІТ виявило структурні зміни в органі (табл. 3.9); розміри ЩЗ (товщина перешийку та об'єм залози) відповідали показникам норми.

Таблиця 3.9

Структурні зміни паренхіми ЩЗ у обстежених хворих

Структурні зміни паренхіми ЩЗ	ГЕРХ та АІТ (n=120)		АІТ (n =42)		Рівень значущості*
	Абс.	%	Абс.	%	
Дифузні зміни	67	55,8	20	47,6	df=2 $\chi^2=0.963$ p=0.618
Дифузно-вогнищеві зміни	45	37,5	18	42,9	
Дифузні зміни у поєднанні з вузловими утвореннями	8	6,7	4	9,5	

Примітка: *p<0,05 - різниця є статистично достовірною між групами.

Проведено УЗД дослідження органів черевної порожнини пацієнтам, які приймали участь у дослідженні (табл. 3.10). У пацієнтів основної групи та груп на ізолюванні патології патологічних змін виявлено не було.

Таблиця 3.10

Показники УЗД органів черевної порожнини досліджених хворих, (M±m)

Показники	Норма	ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)	χ^2 ; p
Печінка					
Розміри печінки:					
- права доля, см	до 12,5	11,12±0,81	10,54±0,52	10,78±0,67	p>0,05
- ліва доля, см	до 7	6,06±0,52	6,32±0,76	6,23±0,66	p>0,05
Діаметр нижньої порожнистої вени, мм	до 20	17,54±1,81	18,14±0,93	17,92±0,98	p>0,05
Наявність асцитів	Відсутній	Відсутній	Відсутній	Відсутній	
Контури	Рівні	Рівні	Рівні	Рівні	
Капсула	Диференціюється, не потовщена	Диференціюється, не потовщена	Диференціюється, не потовщена	Диференціюється, не потовщена	
Ехоструктура паренхіми	Норма	Норма	Норма	Норма	

Продовження таблиці 3.10

Вогнищеві утворення	Не має	Не має	Не має	Не має	
Воротна вена, мм	до 13	12,05±0,54	12,54±0,27	12,22±0,14	p>0,05
Судинний малюнок	Звичайний	Звичайний	Звичайний	Звичайний	
Жовчний міхур					
Розміри:					
- ширина, см	3-5	4,21±0,26	4,51±0,12	4,5±0,19	p>0,05
- довжина, см	6-10	8,0±0,54	8,5±0,54	8,0±0,54	p>0,05
Об'єм, куб. см	30-70	50,0±4,68	45,0±5,76	45,0±6,84	p>0,05
Товщина стінки, мм	до 4	3,14±0,62	3,22±0,48	3,31±0,14	p>0,05
Утворення в просвіті	Не має	Не має	Не має	Не має	
Загальний жовчний протік, мм	6-7	6,23±0,42	6,31±0,57	5,85±0,64	p>0,05
Підшлункова залоза					
Розміри:					
- головка, мм	до 35	30,45±3,46	29,71±4,12	30,53±3,78	p>0,05
- тіло, мм	до 25	22,4±1,25	20,78±2,35	20,0±0,54	p>0,05
- хвіст, мм	близько 30	30±0,54	30±0,54	30±0,54	p>0,05
Контур	Рівний	Рівний	Рівний	Рівний	
Ехоструктура	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	
Вірсунов проток, мм	1,5-2	1,65±0,22	1,71±0,32	1,68±0,43	p>0,05
Утворення	Не має	Не має	Не має	Не має	
Селезінка					
Розміри:					
- товщина, см	до 5	4,23±0,54	4,65±0,32	4,55±0,41	p>0,05
- довжина, см	до 11	9,54±1,02	10,32±0,64	9,66±0,32	p>0,05
Ехоструктура	Однорідна	Однорідна	Однорідна	Однорідна	

Примітка: *- p<0,05 - статистично значуща різниця у порівнянні з показниками норми

При проведенні ультразвукового дослідження шлунку та нижньої третини стравоходу визначали діаметр стравохідного отвору діафрагми, товщину стінки стравоходу та товщину стравоходу у нижній його третині (рис. 3.4).



Рис. 3.4. УЗД стравоходу і верхньої третини шлунку при неерозивній формі ГЕРХ. Сканування проведено після водного навантаження 0,5 літрами рідини.

У хворих на ізольовану ГЕРХ товщина стравоходу у нижній його третині перевищувала показник контролю в 1,2 рази та при коморбідності ГЕРХ та АІТ - майже в 1,3 рази. Діаметр стравохідного отвору діафрагми у хворих основної групи та групи порівняння був більшим за контрольний показник, хоча не мав достовірних відмінностей між групами. Товщина стінки стравоходу у хворих обох досліджених груп також була більшою за норму (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Стан моторно-евакуаторної функції стравоходу за даними УЗД у хворих на GERX та при її поєднанні з АІТ, (М±m)

Показник	Контрольна група (n=20)	Хворі на GERX із супутнім АІТ (n=120)	Хворі на ізольовану GERX (n=45)
Товщина стінки стравоходу, мм	2,0±0,27	4,2±0,42*	3,8±0,38*
Товщина стравоходу в нижній третині, мм	22,1±1,33	27,8±2,52*	26,9±2,53*
Діаметр стравохідного отвору діафрагми, мм	14,8±0,52	19,0±1,23*	18,3±0,72*

Примітка: * - $p < 0,05$ - статистично значуща різниця у порівнянні з групою контролю.

При порівнянні отриманих даних за показниками діаметра стравохідного отвору діафрагми, товщини стінки стравоходу та товщини стравоходу в нижній третині між основною групою та групою на ізольовану GERX достовірної різниці виявлено не було ($p > 0,05$). Також не встановлено достовірної різниці в даних результатах з урахуванням гендерних особливостей ($r = 0,13$; $p > 0,05$) та тривалості захворювання GERX ($r = -0,08$; $p > 0,05$).

У хворих на ізольовану GERX та при її коморбідності з АІТ визначено формування гастроєзофагеального рефлюксу. Об'єм рефлюксу в основній групі склав в середньому ($5,5 \pm 0,32$) мкл, в групі порівняння - ($5,1 \pm 0,14$) мкл та не мав достовірних відмінностей між групами ($p > 0,05$).

Проведено вивчення стану секреторної функції шлунку: визначали рівень кислотності у тілі, пілоричному відділі шлунку (антральній його частині) та нижній третині стравоходу. Встановлено, що отримані показники рН шлункового соку були достовірно нижче в усіх вивчених відділах шлунку та стравоходу при порівнянні з результатами контролю ($p < 0,05$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

**Рівень кислотності шлункового соку у стравоході та шлунку у пацієнтів
з ГЕРХ та при її поєднанні з АІТ, (М±m)**

Рівень кислотності шлункового соку	Контрольна група (n=20)	Хворі на ГЕРХ із супутнім АІТ (n=120)	Хворі на ізольовану ГЕРХ (n=45)
В тілі шлунку	1,7±0,15	1,1±0,03*	1,1±0,07*
В антрумі	6,5±0,43	5,5±0,34*	5,4±0,25*
В нижній третині стравоходу	5,3±0,32	3,6±0,22*	3,6±0,26*

Примітка: * - $p < 0,05$ - статистично значуща різниця у порівнянні з групою контролю.

Таким чином, рівень кислотності шлункового соку в обох групах хворих на ГЕРХ був вірогідно нижчим за контроль. Однак при порівнянні показників між хворими на ізольовану ГЕРХ та при коморбідності з АІТ достовірних відмінностей встановлено не було.

Тобто було встановлено, що у хворих молодого віку з ГЕРХ та при її поєднанні з АІТ показники рН шлункового соку були достовірно нижче показників контролю ($p < 0,05$). Також не було визначено достовірних відмінностей між показниками кислотності шлунку у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ та при її поєднанні з АІТ.

Проведено кореляційний аналіз між дослідженими показниками та виразністю окремих клінічних проявів. Було встановлено зв'язок середньої сили між товщиною стінки стравоходу та виразністю печії ($r=0,41$), відрижки ($r=0,37$) та регургітації ($r=0,46$), $p < 0,05$.

Також відмічався прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем виразності скарг на відрижку та діаметром стравохідного отвору діафрагми ($r=0,68$; $p < 0,05$).

Також доведено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між морфологічними змінами слизової стравоходу, товщиною стравоходу в

нижній третині та діаметром стравохідного отвору діафрагми. Тобто, при наявності ерозивних змін кореляційний зв'язок при означених показниках становив $r=0,42$ та $r=0,33$ відповідно ($p<0,05$); та сильний зв'язок було зареєстровано з товщиною стінки стравоходу ($r=0,78$; $p<0,05$).

Таким чином, проведене дослідження дало змогу стверджувати, що при визначенні особливостей моторно-евакуаторних порушень стравоходу у хворих на ізольовану ГЕРХ та при коморбідності ГЕРХ та АІТ реєструвалися достовірні відмінності ($p<0,05$) в показниках товщини стінки стравоходу, діаметрі стравохідного отвору діафрагми та товщини стравоходу в нижній третині при порівнянні з контрольними параметрами.

При визначенні рівню кислотності шлункового соку в обох групах хворих встановлено пригнічення її рН в тілі шлунку, атріумі та нижній третині стравоходу по відношенню до показників норми; однак дані параметри не мали вірогідних відмінностей при порівнянні між групами.

Оцінка показників гемодинаміки (АТ та ЧСС) не виявило відхилень від референтних значень, та не мала відмінностей при порівнянні між групами (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Показники гемодинаміки хворих, що були обстежені, ($M \pm m$)

Показник, одиниці вимірювання	Групи хворих (n = 207)			χ^2 ; р
	ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)	
САТ, мм рт. ст.	121,3 $\pm$ 1,56	118,1 $\pm$ 2,73	122,2 $\pm$ 1,76	> 0,05
ДАТ, мм рт. ст.	77,2 $\pm$ 2,21	81,2 $\pm$ 3,15	78,3 $\pm$ 3,55	> 0,05
ЧСС, хв-1	71,5 $\pm$ 3,25	68,2 $\pm$ 4,22	70,2 $\pm$ 4,41	> 0,05

Проведено ЕКГ дослідження показало, що всі пацієнти, що прийняли участь у дослідженні, мали варіант ЕКГ норми.

Висновки до підрозділу 3.1. Вивчено анамнестичні, лабораторні та інструментальні показники пацієнтів з ГЕРХ та АІТ. Тривалість обох захворювань не перевищувала 3 роки, що мабуть можна пояснити молодим

віком пацієнтів. Проведене анкетування хворих з використанням міжнародного стандартизованого опитувальника Gerd-Q показало, що перебіг ГЕРХ на тлі АІТ супроводжувався достовірним збільшенням частоти виникнення печії, розладів сну та застосування додаткових медичних препаратів для полегшення симптомів.

УЗД органів черевної порожнини не виявив патологічних змін у всіх обстежених. Проведено ультразвукового дослідження шлунку та нижньої третини стравоходу. Показано, що при визначенні особливостей моторно-евакуаторних порушень стравоходу у хворих основної групи та групи на ізолювану ГЕРХ реєструвалися достовірні відмінності ($p < 0,05$) в показниках товщини стінки стравоходу, діаметрі стравохідного отвору діафрагми та товщини стравоходу в нижній третині при порівнянні з контрольними параметрами. Збільшення показника товщини стінки стравоходу корелювало з виразністю клінічних проявів ГЕРХ, таких як печія, відрижка та регургітація. Виразність показника діаметру стравохідного отвору діафрагми супроводжувалося збільшенням частоти скарг на відрижку.

Результати власних досліджень підрозділу 3.1 викладені у публікаціях автора: [398, 399, 400, 401, 402, 403].

3.2 МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ СТРАВОХОДУ У ХВОРИХ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

При проведенні ЕГДС у хворих отримували біоптати слизової оболонки стравоходу. Ступень вираженості гіперплазії базального шару, лейкоцитарну інфільтрацію і подовження сполучнотканинних сосочків оцінювали по 3-х бальною шкалою: 0 – відсутність ознаки, 1 – легка, 2 – помірна, 3 – тяжкий ступінь [96].

При ендоскопічній візуалізації слизовій стравоходу визначали блідно-рожевий колір зі звичайною структурою. У нижній третині стравоходу спостерігали три лінійні ерозії довжиною до 4 мм. Полісадникові судини візуалізувалися. Зубчаста лінія була на 0,5 см вище рівня стравохідного отвору діафрагми, який був розташований на 39 см від різців. При цьому розетка кардії змикалася повністю.

У 18 випадках основної групи і 3 пацієнтів групи порівняння діагностували рефлюкс-езофагіт, В-ступінь, для якого було характерним збільшення кількості (до 5) та довжини лінійних ерозій (до 6-8 мм) та підвищення зубчастої лінії на 1 см вище рівня стравохідного отвору. Розетка кардії змикалася повністю. Більш тяжка форма рефлюкс-езофагіту (С-ступінь) майже у 2,6 разів частіше реєструвалася у осіб з коморбідністю захворювань. Так, на тлі слизової оболонки у нижній третині стравоходу візуалізували декілька ерозій неправильної форми, які були розташовані на гребнях складок і між ними. Ерозії поширювалися на півкола нижньої третини стравоходу, розташовувалися від верхнього краю шлуночкових складок і на 3 см вище. Слизова оболонка стравоходу була гіперемована та набрякла; зубчаста лінія на 0,75 см вище рівня стравохідного отвору діафрагми, розетка кардії змикалася не повністю.

Беручи до уваги той факт, що ерозивне ураження стравоходу спостерігалось у невеликої кількості пацієнтів, які до того ж мали різні ступені езофагіту, що унеможливлювало статистичну обробку. Для гістологічного вивчення було обрано біопсійний матеріал від хворих з неерозивною формою: 35 випадків ізольованої ГЕРХ та 50 випадків коморбідності ГЕРХ та АІТ.

При дослідженні біопсійного матеріалу в обох групах хворих звертали на себе увагу наступні гістологічні особливості слизової епітелію стравоходу. В першу чергу відзначалися істотні зміни багат шарового плоского епітелію: доволі часто стратифікація його шарів була порушена, відзначалася гіперплазія базальної зони і подовження стромальних сосочків (рис. 3.5).

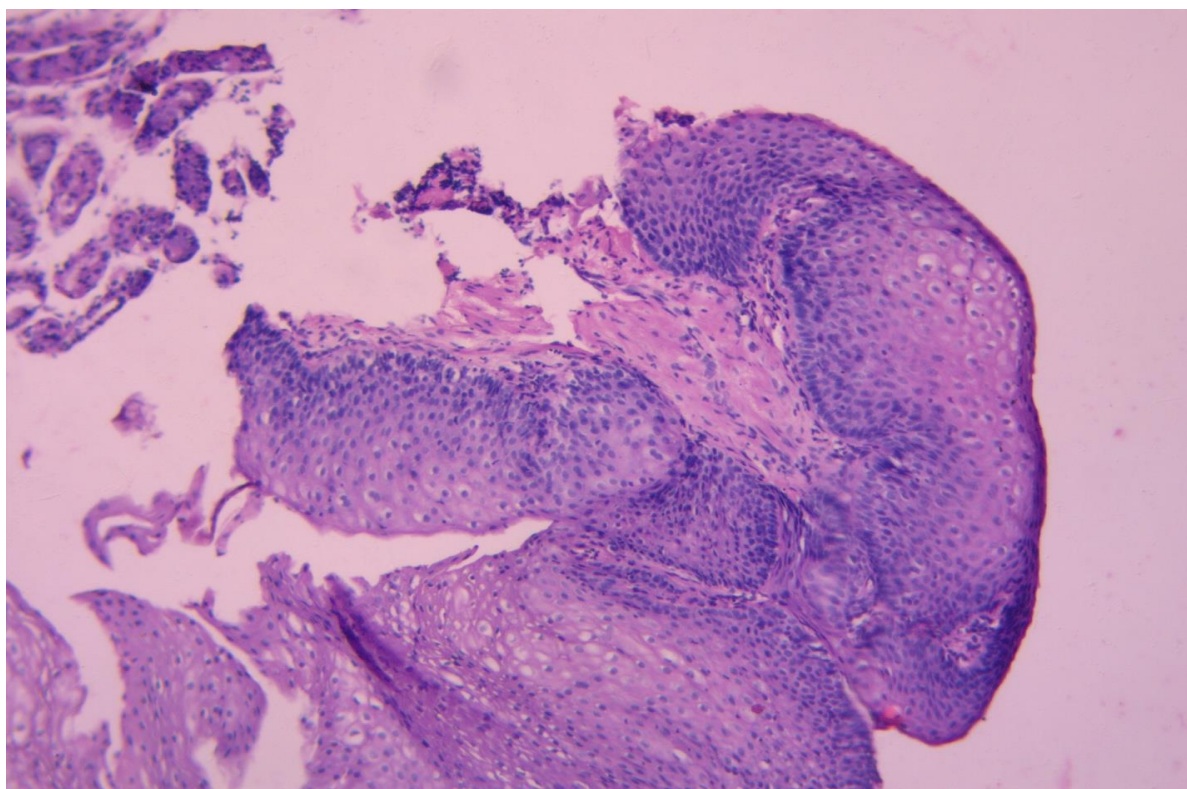


Рис. 3.5 Гіперплазія базального прошарку епітелію стравоходу та подовження стромальних сосочків у пацієнта з ГЕРХ (фарбування гематоксиліном та еозіном, збільшення $\times 100$)

Як правило, товщина базального шару формується кількома клітинами і становить менше 15 % загальної товщини епітелію, а довжина сосочків не перевищує 50 % [404,405,406]. Однак, у досліджуваних групах товщина базальної зони епітелію була більшою як у абсолютному значенні, так і по відношенню до загальної товщини епітелію (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Морфометричні показники слизової оболонки дистальної частини стравоходу у досліджуваних хворих

Морфометричні показники / групи хворих		ГЕРХ (n=35)	ГЕРХ та АІТ (n=50)	Рівень значущості ¹
Товщина епітелію, мкм		286,1 $\pm$ 8,2	319,3 $\pm$ 9,1	p<0,01
Товщина базального прошарку	мкм	49,7 $\pm$ 2,1	79,6 $\pm$ 3,2	p<0,01
	%	17,3 $\pm$ 0,3	25,1 $\pm$ 2,9	p<0,01

Продовження таблиці 3.14.

Висота сосочків	мкм	172,7±4,6	224,8±7,3	p<0,01
	%	60,4±3,3	72,3±3,1	p<0,01
Міжклітинний простір, мкм		1,12±0,09	1,55±0,11	p<0,01

Примітка: ¹ - p<0,05 - статистично значуща різниця між групами.

Слід зазначити, що у групі хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ потовщення епітелію відбувалося переважно за рахунок базального прошарку, який становив 25,1 %, тоді як у групі ізольованої ГЕРХ цей показник був близьким до фізіологічної норми і становив 17,3 % (рис. 3.6).

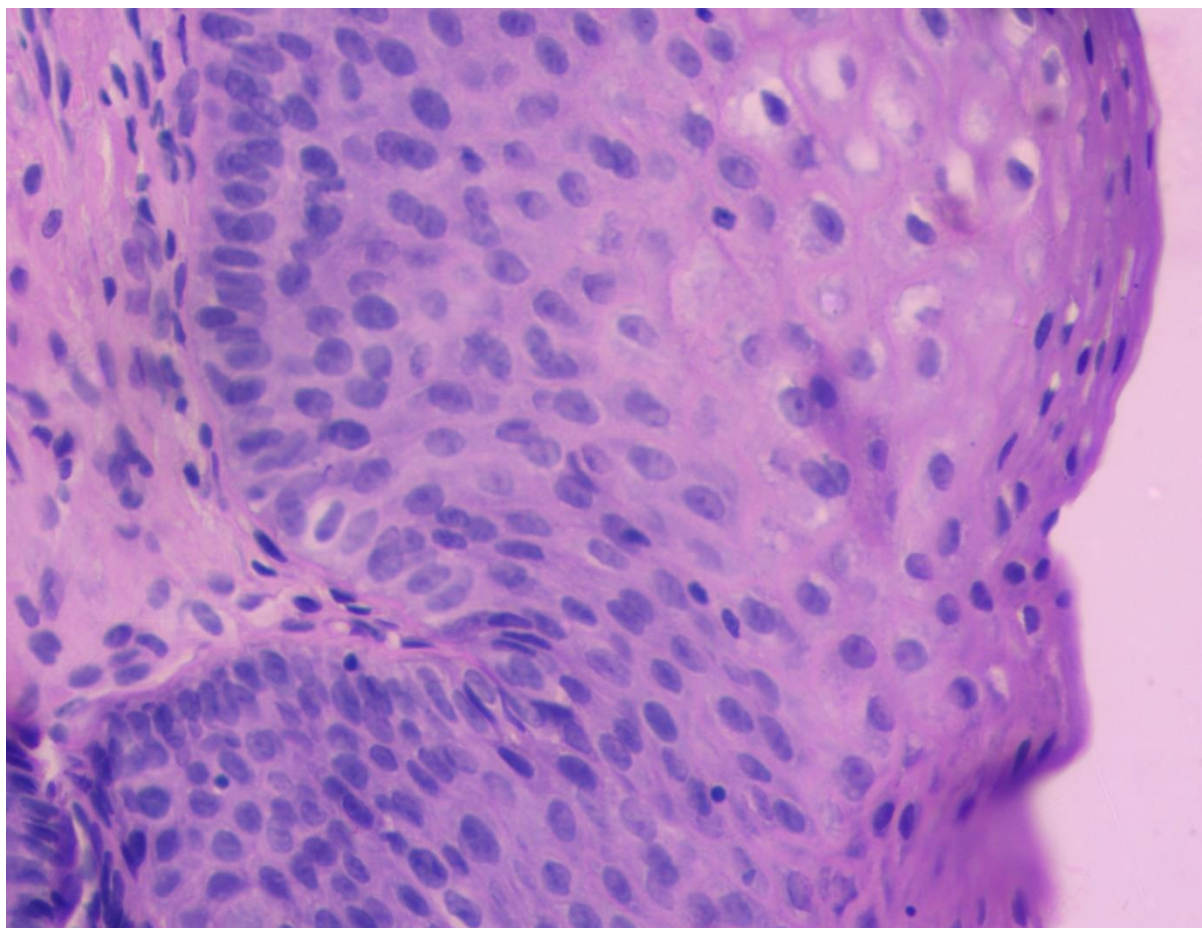


Рис. 3.6 Потовщення епітелію стравоходу за рахунок базального прошарку у пацієнта з коморбідною патологією (фарбування гематоксиліном та еозіном, збільшення x 400)

При гістологічному дослідженні звертало увагу збільшення розмірів ядер, їх гіперхромність, наявність фізіологічних мітозів, що також свідчило про активацію регенераторних процесів. Характеризуючи гістологічні зміни в епітеліальних клітинах у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, слід відзначити значні дистрофічні та осередкові некротичні зміни на тлі вираженого набряку шипуватого та базального прошарків (рис. 3.7).

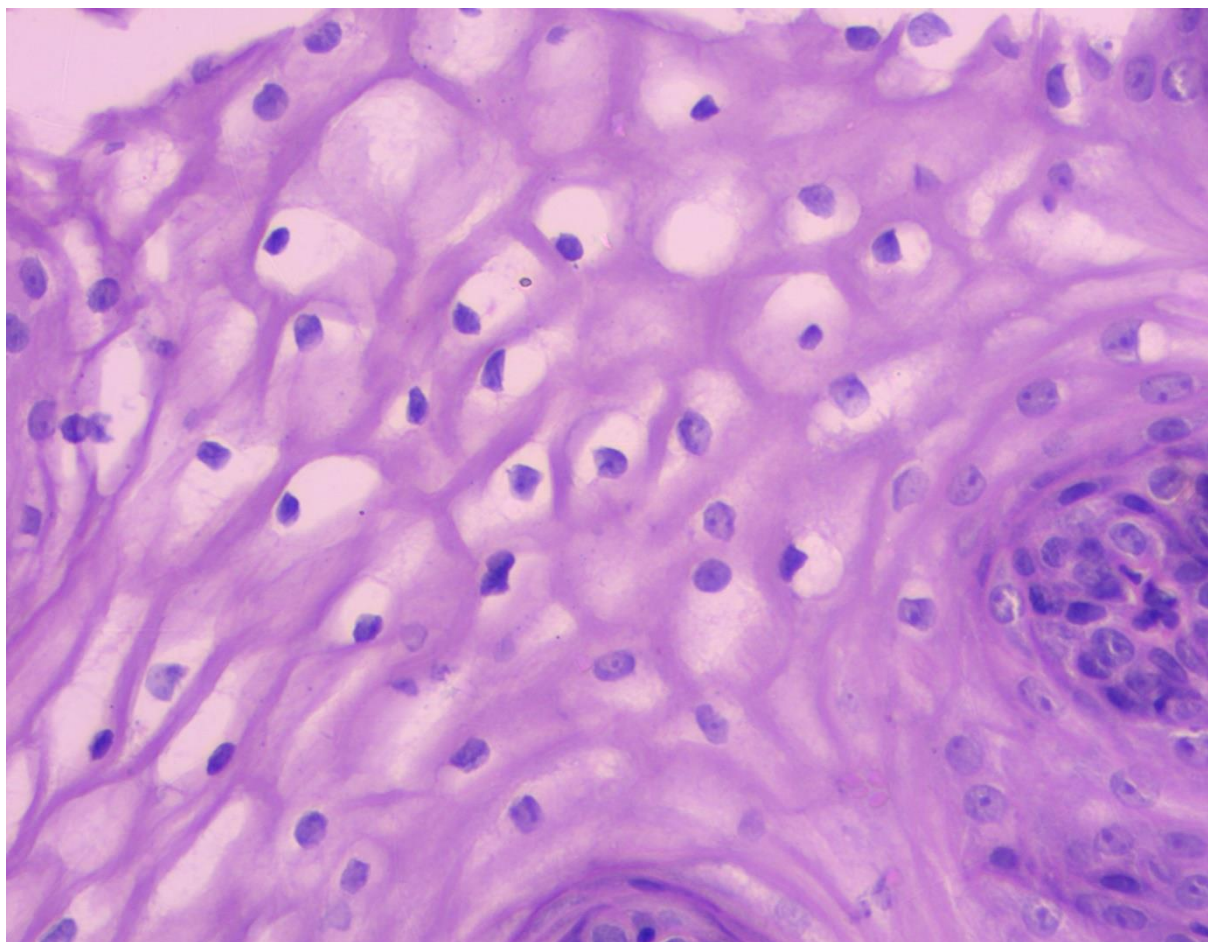


Рис. 3.7. Дистрофічні зміни та виражений набряк епітелію стравоходу у пацієнта з ГЕРХ (фарбування гематоксиліном та еозіном, збільшення x 400)

Водночас, у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, епітеліальні клітини були поліморфні з вакуолізацією цитоплазми, деякі з них були різко збільшені в розмірах з ознаками паренхіматозної білкової (гідропічної) дистрофії та дислокацією ядер на периферію клітин (рис. 3.8.).

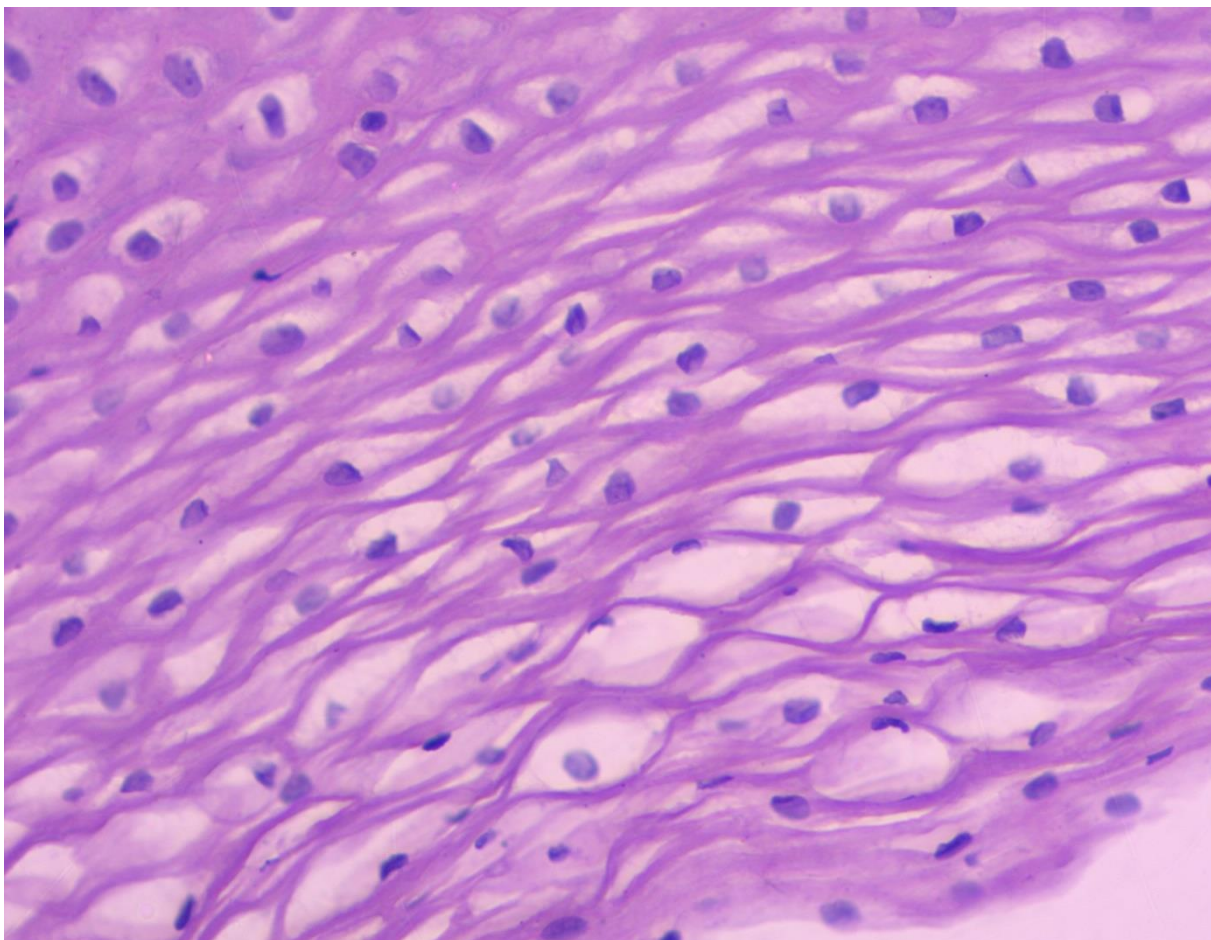


Рис. 3.8 Дистрофічні зміни епітелію стравоходу з дислокацією ядер на периферію у пацієнта з коморбідною патологією (фарбування гематоксиліном та еозіном, збільшення x 400)

Вищенаведені зміни епітелію спостерігалися у поєднанні зі значним міжклітинним набряком з втратою нормальної орієнтації поверхневих епітеліальних клітин, місцями з наявністю інтерцелюлярних місточків (рис. 3.9.).

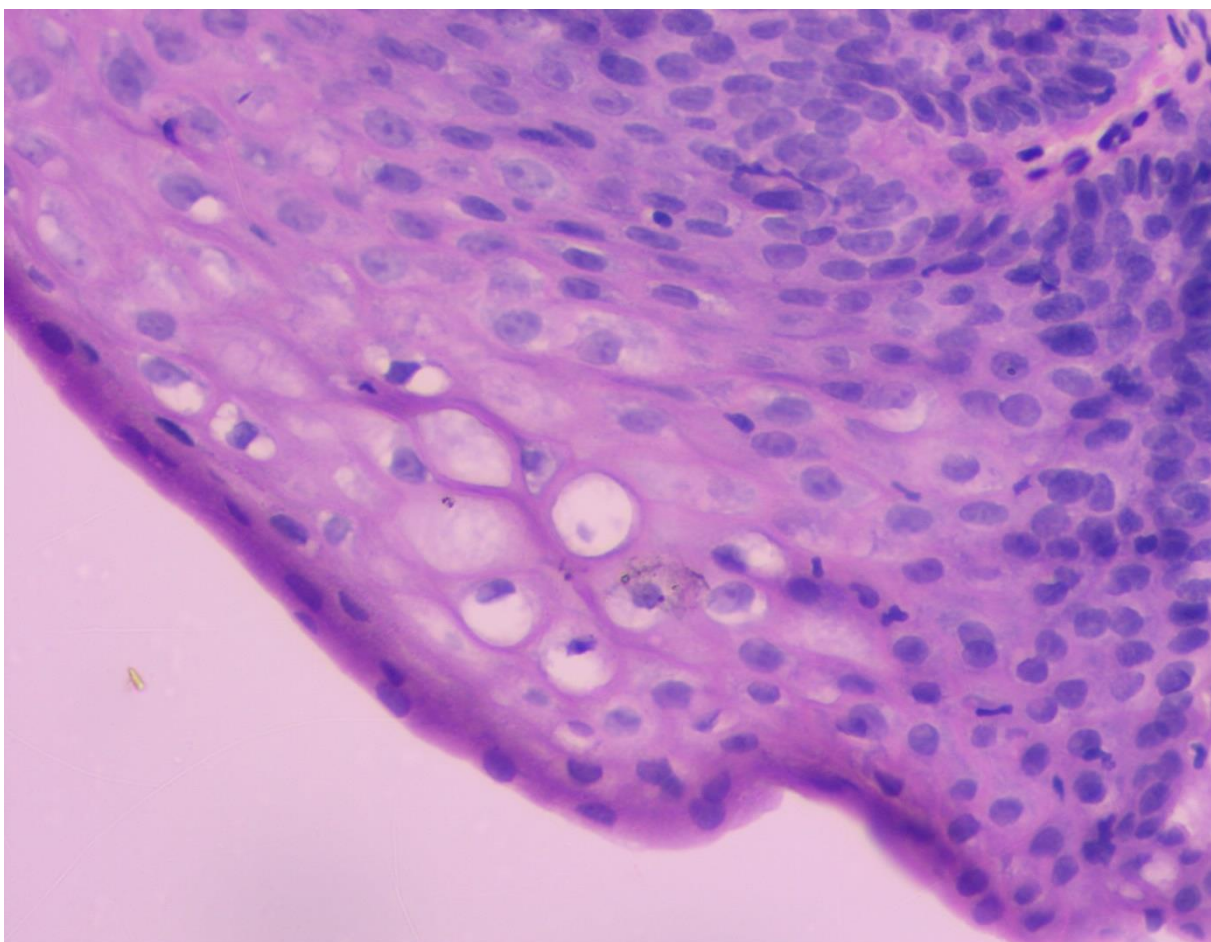


Рис. 3.9. Міжклітинний набряк з втратою орієнтації епітеліальних клітин стравоходу у пацієнта з коморбідною патологією (фарбування гематоксиліном та еозіном, збільшення x 400)

Морфологічно виявлено суттєве збільшення довжини сосочків як при ізольованій ГЕРХ, так і при поєднаній патології (рис. 3.10.). Однак, при порівнянні між групами встановлено, що у пацієнтів з ГЕРХ та АІТ товщина базального шару епітелію та довжина сполучнотканинних сосочків була вірогідно більшою.

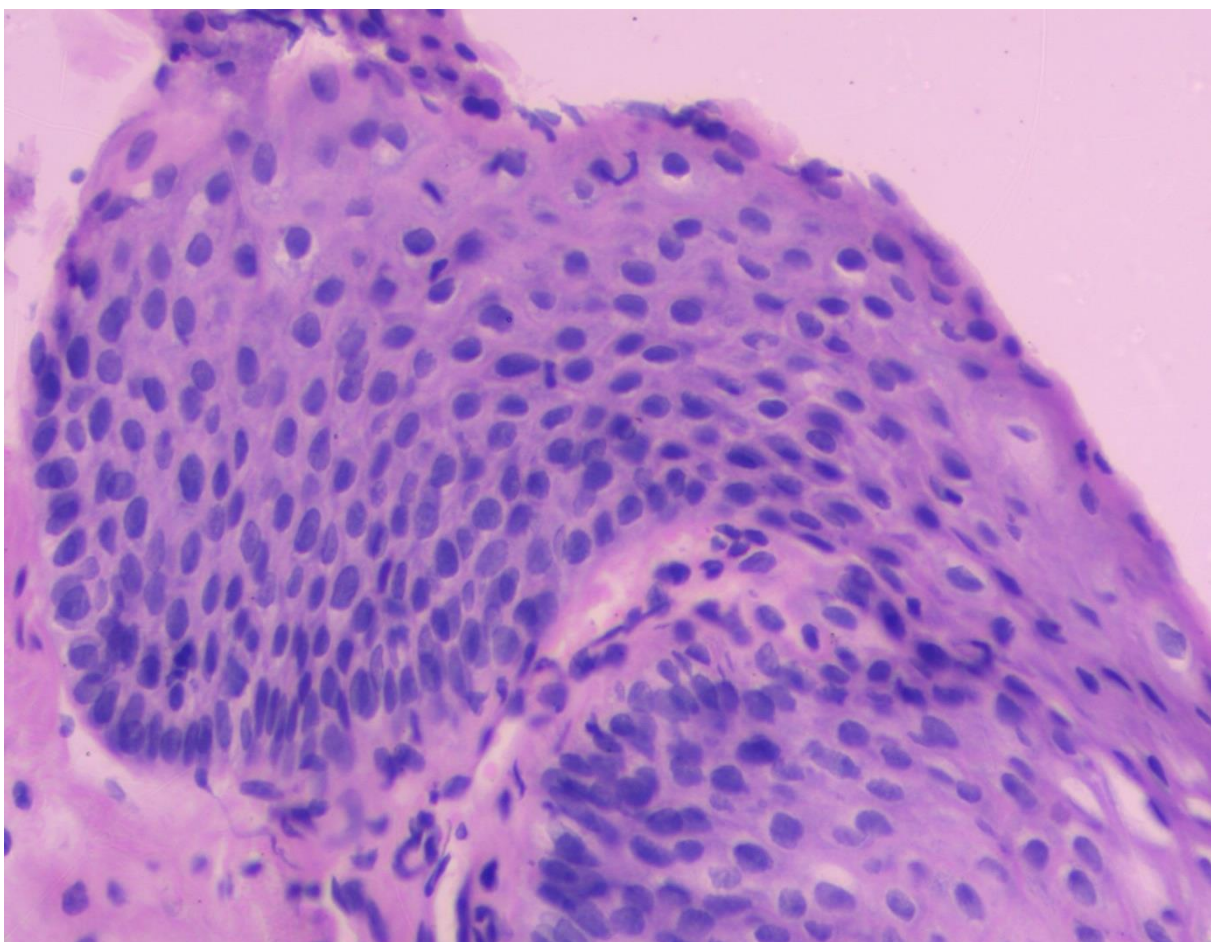


Рис. 3.10 Подовження сполучено-тканинних сосочків стравоходу у пацієнта з коморбідною патологією (фарбування гематоксиліном та еозіном, збільшення x 400)

Необхідно відзначити, що збільшення товщини базального шару може відображати підвищення проліферативної активності (посилення регенераторних процесів) його клітин. Довжина сполучнотканинних сосочків сягала до 75% епітеліального шару, а її збільшення, швидше за все, пояснюється виділенням при запаленні медіаторів, що стимулюють проліферацію фібробластів, ендотелію і гладком'язових клітин. В підслизовому прошарку виявлені морфологічні ознаки фіброзу зі склеротичними змінами у lamina propria з потовщенням колагенових волокон, що також може обумовлювати зміни форми та довжини ворсин.

Виразність лейкоцитарної інфільтрації в підслизовому прошарку була меншою у групі з ізольованою ГЕРХ, де в інфільтраті переважали

лімфоцити та макрофаги. В групі поєднаної патології інфільтрація була більш інтенсивною та поліморфною (рис. 3.11.), визначалась наявність нейтрофільних лейкоцитів, особливо в осередках дистрофічних та некротичних змін, в окремих препаратах спостерігалось накопичення еозинофілів (рис. 3.12.).

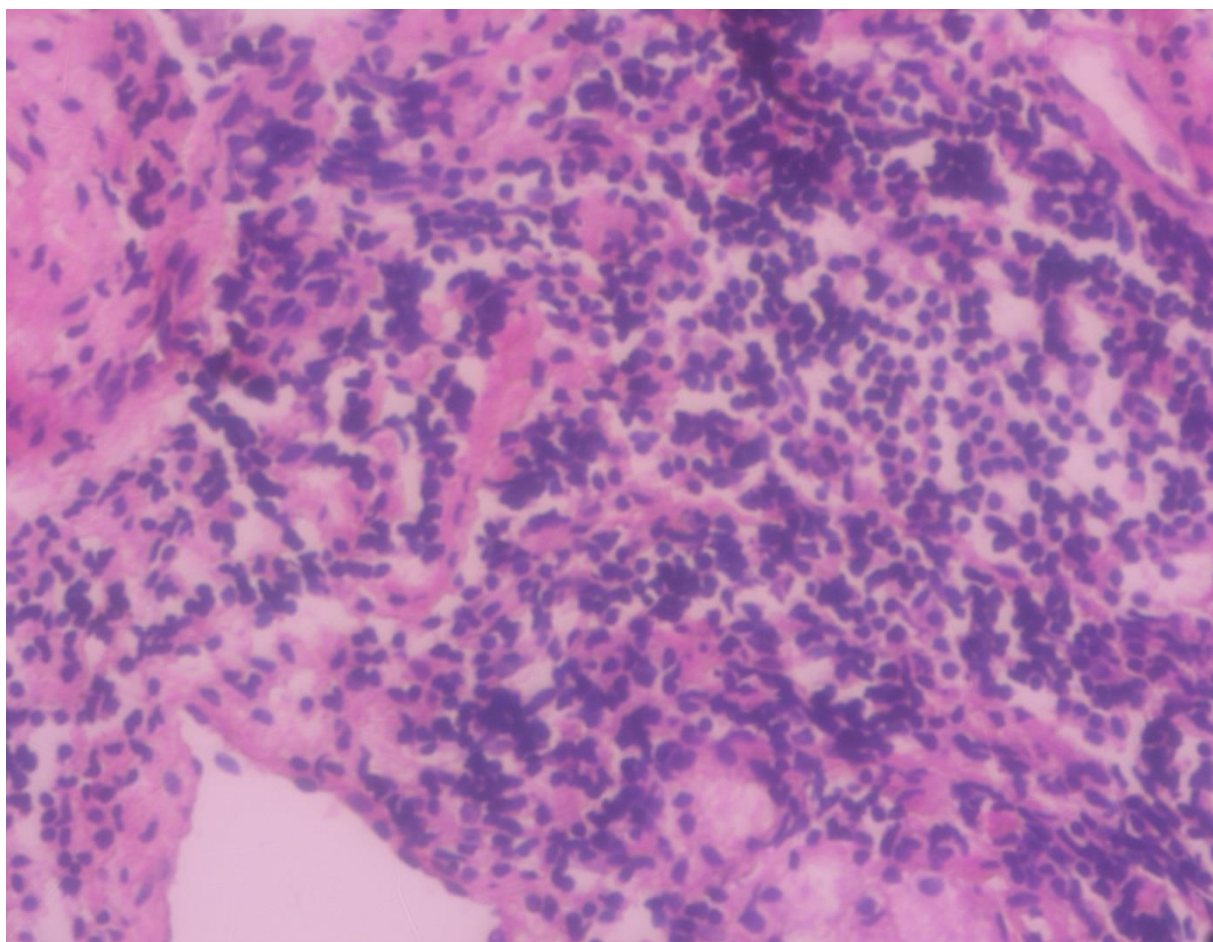


Рис. 3.11. Виражена лейкоцитарна інфільтрація в підслизовому прошарку стравоходу у пацієнта з коморбідною патологією (фарбування гематоксиліном та еозіном, збільшення x 400)

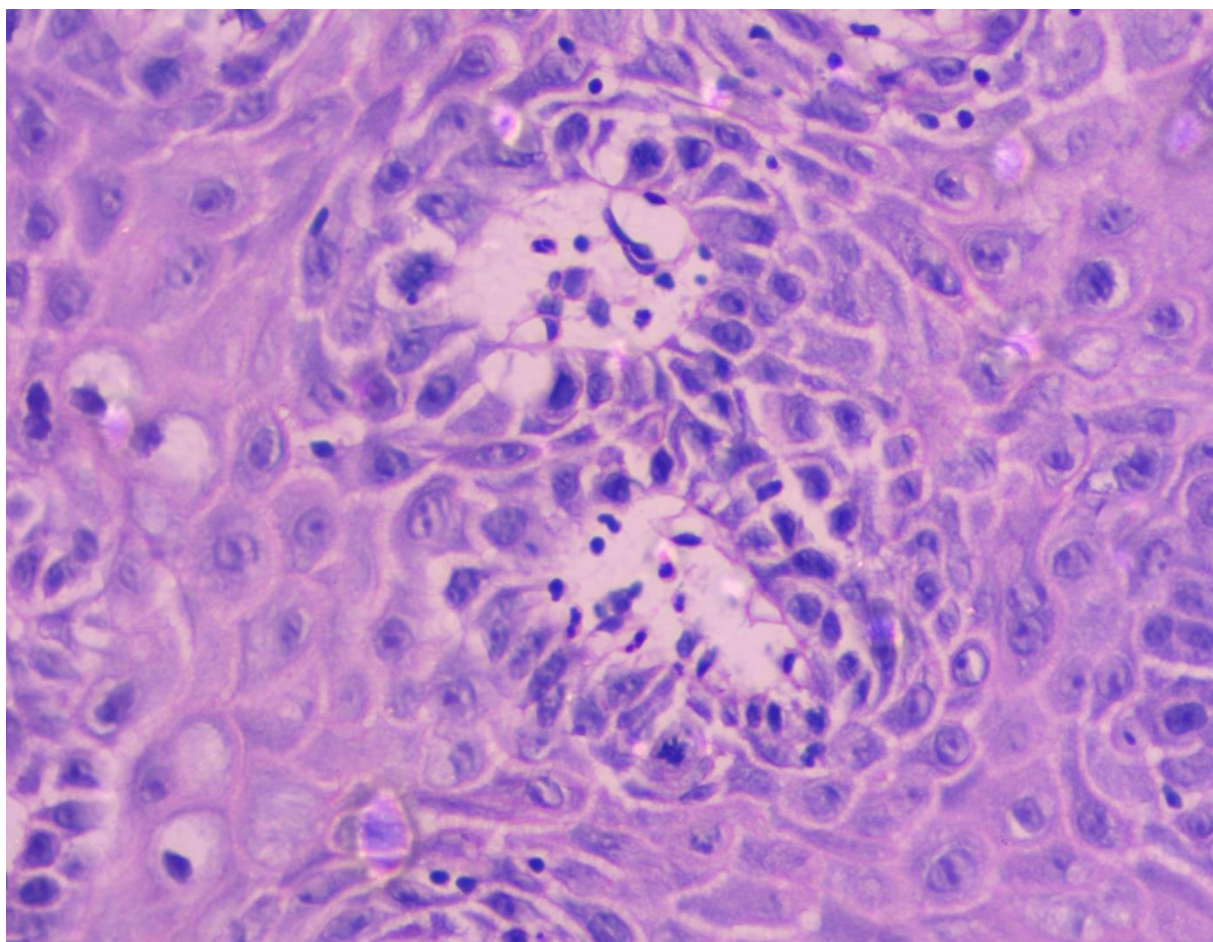


Рис. 3.12. Лейкоцитарна інфільтрація слизової стравоходу з наявністю поодиноких еозинофілів у пацієнта з коморбідною патологією (фарбування гематоксиліном та еозіном, збільшення x 400)

Таким чином, основними морфологічними ознаками рефлюкс-езофагіту в обох групах були: потовщення базального шару; подовження сполучнотканинних сосочків; міжклітинний набряк з розширенням міжклітинного простору; дистрофічні зміни з вакуолізацією цитоплазми, а місцями осередкові некротичні зміни епітеліальних клітин; наявність вираженої запальної інфільтрації у підслизовому прошарку. Незважаючи на те, що вищенаведені ознаки виявляли як у пацієнтів з поєднанням ГЕРХ та АІТ, так і з ізольованою ГЕРХ при порівнянні між групами було виявлено деякі відмінності цих показників (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

**Частота зустрічальності морфологічних змін слизової оболонки
стравоходу у хворих, які були обстежені**

Ознака	ГЕРХ (n=35)		ГЕРХ і АІТ (n=50)		Рівень значущості (χ^2) ¹
	Абс.	%	Абс.	%	
Гіперплазія базального шару епітелію	22	62,9	44	88,0	df=1 $\chi^2=7,499$ p=0,006
Набряк епітелію	21	60,0	41	82,0	df=1 $\chi^2=5,049$ p=0,025
Подовження сосочків	20	57,1	41	82,0	df=1 $\chi^2=6,278$ p=0,012
Підслизовий фіброз	19	54,3	36	72,0	df=1 $\chi^2=2,829$ p=0,093
Розширення міжклітинного простору	19	54,3	39	78,0	df=1 $\chi^2=5,342$ p=0,021
Дистрофічні зміни епітелію	23	65,7	45	90,0	df=1 $\chi^2=7,589$ p=0,006
Лейкоцитарна інфільтрація епітелію	22	62,9	39	78,0	df=1 $\chi^2=2,33$ p=0,127

Примітка: ¹ - p<0,05 - статистично значуща різниця між групами.

Так, в слизовій оболонці стравоходу у хворих, що були обстежені гіперплазія базального шару епітелію, дистрофічні зміни та набряк епітелію, подовження сосочків та розширення міжклітинного простору вірогідно

частіше зустрічалися у групі з коморбідною патологією. Окрім того, у пацієнтів з ГЕРХ та АІТ відзначалася більш висока частота запальної лейкоцитарної інфільтрації (78 %) в поєднанні з ознаками підслизового фіброзу (72 %) по відношенню до показників групи ізольованої ГЕРХ - 62,9 % та 54,3 % відповідно – однак дані відмінності не були вірогідними.

Представлене дослідження визначило значне розширення міжклітинного простору у пацієнтів обох груп, яке переважною більшістю науковців вважається класичним маркером ГЕРХ. Водночас, окремі автори вважають, що розширення міжклітинного простору в епітелії стравоходу не є патогномонічною ознакою ГЕРХ та може спостерігатися у пацієнтів з психологічним стресом [407], який є актуальним для студентської популяції та можливо був додатковим тригером у даної категорії хворих. Окрім цього, за даними Logi A Orlando et al. розширення міжклітинного простору може бути ознакою порушення епітеліального бар'єру у наслідок підвищення міжклітинної проникності [408].

У дослідженні Jeremy R Parfitt et al. проведене співставлення гістологічної картини слизової стравоходу при ГЕРХ та при еозинофільному езофагіті та показано спільність окремих змін для обох нозологій - подовження ворсинок, гіперплазія базального прошарку слизової оболонки та міжклітинний набряк [409]. При цьому ключовими диференціальними діагностичними критеріями для еозинофільного езофагіту є наявність 15 та більше еозинофілів у полі зору, еозинофільні мікроабсцеси, поверхневі еозинофільні інфільтрати та дегрануляція еозинофілів. Як відомо, еозинофільний езофагіт є імунно-опосередкованим запальним захворюванням стравоходу, тому наявність накопичення еозинофілів в окремих препаратах пацієнтів з коморбідною патологією, можливо, була наслідком впливу додаткового автоімунного запального компонента, який привносив АІТ.

Слід зазначити, що еозинофіли фізіологічно представлені у ШКТ, але наявність їх у стравоході є патологією. Еозинофільна інфільтрація приводить до потовщення слизової оболонки стравоходу, гіперплазії базального

прошарку та деформації ворсинок [410]. Окрім того, еозинофіли здатні виділяти цитотоксичні гранули, що безпосередньо діють на нейрони й пошкоджують аксони м'язових волокон стравохідного сфінктера. Останнє приводить до зниження тонуусу та прогресування ГЕРХ [411,412]. Наявність хронічного запалення в слизовому та підслизовому прошарку стравоходу також приводить до активації фіброblastів та обумовлює формування фіброзу та стенозу стравоходу [413].

Висновки до підрозділу 3.2. Гістологічне дослідження біоптатів встановило, що основними патоморфологічними ознаками ГЕРХ в обох групах були гіперплазія базальної зони, подовження епітеліальних сосочків, лейкоцитарна інфільтрація, міжклітинний набряк, розширення міжклітинного простору, дистрофічні зміни, підслизовий фіброз, наявність вираженої запальної інфільтрації у підслизовому прошарку.

Наявність супутнього АІТ була пов'язана із статистично вищою частотою виникнення таких ознак, як гіперплазія базального шару епітелію, подовження сосочків, набряк епітелію, розширення міжклітинного простору та дистрофічні зміни епітелію.

Результати власних досліджень підрозділу 3.2 викладені у публікації автора [414].

3.3 ВЕГЕТАТИВНИЙ, ЕМОЦІЙНИЙ СТАТУС ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ ТА АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

При вивченні патогенезу захворювань внутрішніх органів увага дослідників прикута до участі систем, що забезпечують належну функцію регуляторних процесів і таким чином підтримують відповідний гомеостаз. Серед таких систем належне місце належить вегетативній нервовій системі (ВНС), яка співпрацює в нерозривному зв'язку з ендокринною системою.

На теперішній час встановлено роль вегетативних розладів в розвитку багатьох нозологічних форм. Доведено, що психо-вегетативні розлади не тільки приймають участь в ініціації хвороби, але й «забарвлюють» клінічну картину та чинять значний вплив на перебіг захворювань [415].

Серед таких «благодатних» оточень, де вплив вегетативної нервової системи на перебіг хвороби є показовим та впевненим, особливе місце посідає молодіжне середовище, а саме, студентство. Таке професійне коло має свої особливості. По-перше, це вік пацієнтів, який в більшості випадків має межі віку від 18 до 25 років. По-друге, це специфічне нервово та розумове навантаження, яке пов'язано з навчанням у вищому навчальному закладі, але яке нерівномірно розподілено як на протязі дня, семестру, так і року. По-третє, для цього контингенту є характерним особливості взаємовідносин, зайнятості у вільний час, «ненормованого» дозвілля, дієтичних погрішностей тощо.

Беручи до уваги участь вегетативної нервової системи у розвитку патології органів травлення на тлі ендокринної дисфункції, доречно очікувати порушення вегетативної регуляції, моторної та секреторної функції верхніх відділів травного тракту.

Для оцінки внеску вегетативної дисфункції (ВД) у розвиток ГЕРХ та АІТ нами використано анкету-опитувальник Вейна О. М. (1998 р), в який наведені запитання, що дозволяють оцінити стан вегетативної нервової системи (табл. 3.16).

Таблиця 3.16

Результати анкетування пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ з використанням анкети-опитувальника О. М. Вейна

Запитання/кількість пацієнтів	ГЕРХ та АІТ (n=120)	
	«Так»	«Ні»
1. Чи спостерігаєте Ви при хвилюванні зміни кольору обличчя - до почервоніння обличчя - до збліднення обличчя	63 (52,5 %) 47 (39,2 %)	10 (8,3 %)
2. Чи буває у Вас оніміння або похолодання - пальців кистей, стоп - повністю кистей, стоп	12 (10 %) 17 (14,1 %)	91 (75,9 %)
3. Чи буває у Вас зміни забарвлення шкіри (блідість, почервоніння, синюшність): - пальців кистей, стоп - повністю кистей, стоп	16 (13,4 %) 7 (5,8 %)	97 (80,8 %)
4. Чи Ви визначали підвищену пітливість: - «постійна» - «при хвилюванні»	23 (19,2 %) 79 (65,8 %)	18 (15 %)
5. Чи буває у Вас відчуття серцебиття, завмирання, «зупинки серця»	93 (77,5 %)	27 (22,5 %)
6. Чи відчуваєте Ви утруднення дихання: - відчуття недостатності повітря, часте дихання. В разі позитивної відповіді уточніть: - при хвилюванні - в задушливому приміщенні	23 (19,2 %) 13 (10,8 %) 10 (8,4 %)	97 (80,8 %)
7. Чи є характерним для Вас порушення функцій шлунково-кишкового тракту: - схильність до закрепів - схильність до проносів - здуття животу - болі	38 (31,6 %) 11 (9,2 %) 23 (19,2 %) 9 (7,5 %)	39 (32,5 %)

Продовження таблиці 3.16.

8. Чи буває у Вас непритомність (раптова втрата свідомості або відчуття, що можете її втратити)? Якщо «так», то уточнити умови: - задушливе приміщення - тривале перебування у вертикальному положенні	7 (5,8 %)	113 (94,2 %)
9. Чи бувають у Вас напади головного болю? Якщо «так», уточніть: - дифузні або тільки половина голови, - «вся голова» - стискаючі - пульсуючі	24 (20 %) 17 (14,1 %) 18 (15 %) 2 (1,7 %)	59 (49,2 %)
10. Відзначаєте Ви на теперішній час зниження працездатності, швидку втому?	103 (85,8 %)	17 (14,1 %)
11. Чи є у Вас порушення сну? В разі відповіді «так» уточніть: - труднощі засипання; - поверхневий, неглибокий сон з частими пробудженнями - відчуття недосипання, стомлюваність при пробудженні	34 (28,3 %) 31 (25,8 %) 29 (24,2 %)	26 (21,7 %)

Так, серед проявів вегетативної дисфункції частіше реєстрували: зміни кольору шкіри при хвилюванні (91,7 %), підвищену пітливість (85 %), серцебиття (77,5 %), порушення функцій шлунково-кишкового тракту (67,5 %), головний біль (50,8 %), зниження працездатності та швидку втому (85,8 %) та порушення сну (79,3 %).

Низка проявів ВД у наших хворих зустрічалася доволі рідко: так, заніміння та похолодання кінцівок не було характерним для 75,9 % респондентів; утруднення дихання - для 80,8 %, непритомність - 94,2 %, що, ймовірно, було результатом дослідження молоді та короткого анамнезу за нозологічними формами.

Анкетування хворих на ГЕРХ та АІТ дозволило встановити, що 15 і більше балів мали 97 осіб (80,8 %). Тобто прояви ВД часто супроводжують дані нозології. Кореляційний аналіз не виявив залежності між проявами ВД та статтю ($r=-0,05$) та морфологічною формою ураження слизової оболонки стравоходу ($r=0,08$).

При проведенні анкетування груп порівняння встановлено, що у хворих на ізольовану ГЕРХ достовірно частіше зустрічались такі прояви: підвищена пітливість, відчуття серцебиття, порушення функцій шлунково-кишкового тракту, зниження працездатності, швидка втома та порушення сну при порівнянні з групою пацієнтів з АІТ ($p<0,05$) (табл. 3.17.).

Таблиця 3.17

Результати анкетування пацієнтів з ізольованими ГЕРХ та АІТ з використанням анкети-опитувальника О. М. Вейна

Запитання/кількість пацієнтів	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)	Рівень значущості p^1
	«Так»	«Так»	
Зміни кольору обличчя при хвилюванні	23 (51,1 %)	19 (45,2 %)	$p>0,05$
Оніміння або похолодання кистей та/або стоп	9 (20 %)	8 (19 %)	$p>0,05$
Зміни забарвлення шкіри кистей та/або стоп	9 (20 %)	8 (19 %)	$p>0,05$
Підвищена пітливість	25 (55,6 %)	15 (35,7 %)	$p<0,05$
Відчуття серцебиття, завмирання, «зупинки серця»	26 (57,8 %)	14 (33,3 %)	$p<0,05$
Відчуття утруднення дихання при хвилюванні або в задушливому приміщенні	8 (17,8 %)	7 (16,7 %)	$p>0,05$

Продовження таблиці 3.17

Порушення функцій шлунково-кишкового тракту	11 (24,4 %)	3 (7,1 %)	$p < 0,05$
Непритомність або відчуття, що можете втратити свідомість при перебуванні в задушливому приміщенні або тривалі перебування у вертикальному положенні	2 (4,4 %)	1 (2,4 %)	$p > 0,05$
Напади головного болю	8 (17,8 %)	6 (14,3 %)	$p > 0,05$
Зниження працездатності, швидка втома	26 (57,8 %)	3 (7,1 %)	$p < 0,05$
Порушення сну	23 (51,1 %)	5 (11,9 %)	$p < 0,05$

Примітка: ¹ $p < 0,05$ - різниця є статистично достовірною між групами.

Проведено аналіз отриманих даних між основною групою та групами з ізольованими нозологіями. Так у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ статистично частіше зустрічались зміни кольору обличчя при хвилюванні, підвищена пітливість, відчуття серцебиття, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, головний біль, зниження працездатності та порушення сну ($p < 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз між результатами опитувальників Gerd-Q та О.М.Вейна. Кількість балів отриманих за результатами анкетування Gerd-Q у групі хворих із поєднаним перебігом нозологій мала прямий кореляційний зв'язок з одержаними балами при використанні опитувальника О.М.Вейна ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

Динамічне спостереження через 2-3 місяці за 97 особами, що мали вегетативну дисфункцію показало позитивну динаміку за всіма показниками, але залишкові прояви ВД зберігалися у 53 (54,6 %) обстежених основної групи. Так зниження працездатності та швидка втома відмічались у 53

пацієнтів, серцебиття - у 37 та підвищена пітливість реєструвалась у 41 особи (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Результати анкетування пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ з використанням анкети-опитувальника О. М. Вейна в динаміці

Запитання/кількість пацієнтів	ГЕРХ та АІТ		Рівень значущості p^1
	Початкові дані (n=120)	В динаміці (n=97)	
Зміни кольору обличчя при хвилюванні	110 (91,7 %)	27 (27,8 %)	$p<0,01$
Оніміння або похолодання кистей та/або стоп	29 (24,1 %)	9 (9,3 %)	$p<0,01$
Зміни забарвлення шкіри кистей та/або стоп	23 (19,2 %)	11 (11,3 %)	$p<0,05$
Підвищена пітливість	101 (84,2 %)	41 (42,3 %)	$p<0,01$
Відчуття серцебиття, завмирання, «зупинки серця»	93 (77,5 %)	37 (38,1 %)	$p<0,01$
Відчуття утруднення дихання при хвилюванні або в задушливому приміщенні	23 (19,2 %)	9 (9,3 %)	$p<0,01$
Порушення функцій шлунково-кишкового тракту	81 (67,5 %)	12 (12,4 %)	$p<0,01$
Непритомність при прибуванні в задушливому приміщенні або тривале перебування у вертикальному положенні	7 (5,8 %)	3 (3,1 %)	$p<0,05$
Напади головного болю	61 (50,8 %)	12 (12,4 %)	$p<0,01$
Зниження працездатності, швидка втома	103 (85,8 %)	53 (54,6 %)	$p<0,01$
Порушення сну	94 (79,3 %)	17 (17,5 %)	$p<0,01$

В якості інтегрального показника стану вегетативного балансу обчислювали індекс Кердо (ІК), який визначає співвідношення збудливості її симпатичного і парасимпатичного відділів. У хворих на ГЕРХ в поєднанні з АІТ даний індекс в цілому по групі складав позитивну величину (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Показник індексу Кердо у хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ

Група хворих	Обчислювані показники		Індекс Кердо
	Параметр	Значення	
ГЕРХ та АІТ (n=120)	САТ (мм рт. ст)	119,6±2,9	9,2±2,3
	ДАТ (мм рт. ст)	76,2±2,7	
	ЧСС (уд/хв.)	81,4±4,9	
ГЕРХ (n=45)	САТ (мм рт.ст.)	117,4±2,9	10,1±1,8
	ДАТ (мм рт.ст.)	74,9±2,1	
	ЧСС (уд/хв.)	74,1±2,7	
АІТ (n=42)	САТ (мм рт.ст.)	112,7±2,3	0,7±1,3
	ДАТ (мм рт.ст.)	71,3±1,6	
	ЧСС (уд/хв.)	72,9±0,8	

Тобто, ГЕРХ та АІТ у хворих молодого віку та ізольованої ГЕРХ відбувався на тлі симпатикотонії. Можна припустити, що такі зміни вегетативної НС були обумовлені стресовою ситуацією через встановлення хвороби, яку раніше сприймали як окремі скарги, що не мали нозологічної межі, хоча й впливали на стан пацієнта; необхідністю тривалого лікування, що для осіб молодого віку розглядається як стрес; ставала проблема подальшого харчування при проживанні у гуртожитку тощо.

Індекс Кердо у хворих на АІТ практично відповідав нормі, тобто немає переважання однією з гілок ВНС. Це, ймовірно, можна пояснити відсутністю клінічної симптоматики на етапі обстеження хворих, хоча патогенетичні зміни в залозі (наявність значної кількості антитіл, які забезпечують формування автоімунного процесу) призвели до розвитку АІТ.

Проведено вивчення індексу Кердо з урахуванням морфологічних змін в слизовій оболонці стравоходу (табл. 3.20).

Таблиця 3.20

Показник індексу Кердо у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ з урахуванням змін у слизовій оболонці стравоходу

Показник	Хворі з ГЕРХ та АІТ (n=120)	
	З ерозивним процесом у слизовій стравоходу (n=34)	Без ерозій у слизовій стравоходу (n=86)
САТ (мм рт. ст)	117,4±2,7	123,5±3,2
ДАТ (мм рт. ст)	71,3±1,7	77,1±2,1
ЧСС (уд/хв.)	89,6±3,1	87,0±2,2
ІК	-2,1±1,1	11,2±2,4

Таким чином, ерозивний процес у слизовій оболонці стравоходу при ГЕРХ відбувається на тлі переважання ваготонії, на відміну від неущокованої слизової оболонки ерозивним процесом, де мова іде про переважання симпатичного відділу ВНС.

Переважання тонузу парасимпатичного відділу ЦНС у пацієнтів, що були обстежені було підтверджено також клінічними проявами: схильністю до брадикардії (10 (29,4 %) пацієнтів) та гіпотонії (9 (26,5 %)), періодично виникаючим запамороченням (16 (47 %) пацієнтів), діареєю (11 (32,4 %)), сухістю шкіри (14 (41,2 %) хворих). У хворих з переважною симпатикотонією визначали лабільну тахікардію (25 (29,1 %) хворих) та схильність до підвищення артеріального тиску (18 (20,9 %)), неглибокий сон (42 (48,8 %)), закрепи (34 (39,5 %)), пітливість (45 (52,3 %)).

Особливістю студентства є полярність емоційних реакцій і засобів висловлювання станів, а також, при певних умовах, порушення процесів самоконтролю і саморегуляції. З метою роз'єднання персональної (особистісної) та ситуаційної тривожності використовували два опитувальника Спілберга-Ханіна: для визначення особистісної (ОТ або «Т-

властивість») та оцінки реактивної (ситуативної) тривожності (РТ або «Т-стан»).

Проведене анкетування хворих, які приймали участь у дослідженні, показало, що у пацієнтів основної групи статистично частіше реєструвались високі рівні реактивної та особистісної тривожності при співставленні із показниками груп порівняння (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

**Результати опитування за шкалою Спілберга-Ханіна пацієнтів,
які були обстежені**

Групи хворих	Тривожність	Рівень тривожності		
		Низький	Помірний	Високий
ГЕРХ та АІТ (n=120)	ОТ	16 (13,3 %)	73 (60,9 %) ²	31 (25,8 %) ^{1,2}
	РТ	14 (11,7 %)	66 (55 %)	40 (33,3 %) ^{1,2}
ГЕРХ (n=45)	ОТ	6 (13,3 %)	31 (68,9 %)	8 (17,8 %)
	РТ	12 (26,7 %)	28 (62,2 %)	5 (11,1 %)
АІТ (n=42)	ОТ	19 (45,2 %)	19 (45,2 %)	4 (9,5 %)
	РТ	17 (40,5 %)	21 (50 %)	4 (9,5 %)

Примітка: ¹p<0,05 - різниця є статистично достовірною між основною групою та групою з ізольованою ГЕРХ;

²p<0,05 - різниця є статистично достовірною між основною групою та групою з ізольованим АІТ.

Так 31 пацієнт (25,8 %) групи з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ мали більш ніж 45 балів за шкалою Спілберга-Ханіна, що відповідало високому рівню особистісної тривожності проти 8 (17,8 %) та 4 (9,5 %) пацієнтів першої та другої груп порівняння відповідно (p<0,05).

Помірний рівень ОТ реєстрували у 73 пацієнтів основної групи, що достовірно перевищувала показники групи на ізольований АІТ (19 осіб (45,2

%), ($p < 0,05$)). Низький рівень ОТ був притаманний пацієнтам групи з одноосібним перебігом АІТ (19 хворих (45,2 %)) проти 16 (13,3 %) пацієнтів основної групи ($p < 0,05$) та 6 (13,3 %) осіб групи з ізольованою ГЕРХ ($p < 0,05$).

Високий рівень РТ виявлено у 40 (33,3 %) пацієнтів основної групи, що достовірно перевищувало показники груп порівняння – 5 хворих (11,1 %) у першій групі ($p < 0,05$) та 4 пацієнта (9,5 %) у другій групі порівняння ($p < 0,05$). Від 31 до 45 балів за шкалою РТ мали 66 пацієнти (55 %) основної групи, та не мали достовірних відмінностей при порівнянні з групами з одноосібним перебігом ГЕРХ ($p > 0,05$) та з ізольованим АІТ. Низький рівень РТ у 40,5 % випадків (17 пацієнтів) виявлено у хворих на ізольований АІТ, що статистично перевищувало показники основної групи ($p < 0,05$) та групи з ізольованим ГЕРХ ($p < 0,05$).

Рівні показників особистої та ситуативної тривожності мали пряму кореляційну залежність між собою у 105 хворих (87,5 %) з коморбідною патологією. Однак, у 15 обстежених (12,5 %) відзначався дисонанс між Т-властивістю та Т-станом. Не було встановлено залежності між проявами тривожності та морфологічними змінами у слизовій оболонці стравоходу ($r = -0,07$), статтю ($r = 0,14$) та тривалістю захворювання ($r = 0,11$). Прямий кореляційний зв'язок виявлено між рівнями ОТ та РТ у хворих з поєднаним перебігом нозологій та показниками опитувальника Gerd-Q ($r = 0,47$ та $r = 0,44$ відповідно; $p < 0,05$).

Повторне анкетування пацієнтів основної групи через 2-3 місяці показало зменшення кількості хворих з високим рівнем як особистісної, та і реактивної тривожності (табл. 3.22). Тобто показник особистісної тривожності по групі зменшився з $(41,3 \pm 4,9)$ балів до $(35,2 \pm 3,7)$ балів ($p < 0,05$); реактивної тривожності – з $(43,4 \pm 5,2)$ до $(33,1 \pm 5,6)$ балів ($p < 0,05$).

Таблиця 3.22

**Результати опитування пацієнтів основної групи за шкалою
Спілберга-Ханіна в динаміці спостереження**

Групи хворих		Тривожність	Рівень тривожності		
			Низький	Помірний	Високий
ГЕРХ та АІТ (n=120)	Початкові дані	ОТ	16 (13,3 %)	73 (60,9 %)	31 (25,8 %)
	В динаміці		59 (49,2 %)	54 (45 %)	7 (5,8 %)
	Початкові дані	РТ	14 (11,7 %)	66 (55 %)	40 (33,3 %)
	В динаміці		66 (55 %)	48 (40 %)	6 (5 %)

Якість життя (ЯЖ) пацієнтів оцінювали при проведенні анкетування за стандартним неспецифічним опитувальником SF-36 (Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Status). Проведена оцінка даних шкал у групах пацієнтів, що було обстежені (табл. 3.23).

В основній групі хворих за шкалою фізичне функціонування (ФФ) визначено зниження показників якості життя ($68,4 \pm 2,7$ балів) при порівнянні з показниками першої та другої груп порівняння ($74,4 \pm 3,1$ та $85,7 \pm 3,2$ балів відповідно, $p < 0,01$). Порушення за шкалою ФФ проявлялись зменшенням проявів фізичного функціонування, тобто виконання повсякденних фізичних навантажень: прибиранням оселі, робочого місця, інших хатніх робіт, виконанням нахилів і присідань. Означені обмеження пацієнти в більшості випадків пов'язували зі страхом повернення основного клінічного синдрому - печії, яка раніше також могла провокуватися фізичними навантаженнями.

Таблиця 3.23

Показники якості життя за опитувальником SF-36 у хворих, які були обстежені ($M \pm m$)

Шкала	Кількість балів за шкалами			
	ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)	Рівні значущості ^{1,2}
Фізичне функціонування (ФФ)	68,4 ± 2,7	74,4 ± 3,1	85,7 ± 3,2	t ₁ =2,982; p ₁ <0,01 t ₂ =3,224; p ₂ <0,01
Рольове фізичне функціонування (РФФ)	75,7 ± 3,4	80,7 ± 3,8	88,3 ± 4,1	t ₁ =0,982; p ₁ <0,01 t ₂ =2,783; p ₂ <0,01
Інтенсивність болю (ІБ)	87,1 ± 3,7	89,6 ± 4,5	94,8 ± 4,6	t ₁ =0,142; p ₁ >0,05 t ₂ =3,243; p ₂ <0,01
Загальний стан здоров'я (ЗСЗ)	69,1 ± 4,1	72,1 ± 3,8	84,1 ± 3,6	t ₁ =3,372; p ₁ >0,05 t ₂ =2,783; p ₂ <0,01
Життєва активність (ЖА)	74,7 ± 3,2	77,2 ± 3,2	91,7 ± 3,0	t ₁ =0,142; p ₁ >0,05 t ₂ =3,243; p ₂ <0,01
Соціальна активність (СА)	75,2 ± 4,2	79,8 ± 2,9	93,9 ± 3,7	t ₁ =2,362; p ₁ >0,05 t ₂ =2,363; p ₂ <0,01
Рольове емоційне функціонування (РЕФ)	68,2 ± 3,6	74,7 ± 2,5	81,0 ± 4,3	t ₁ =0,982; p ₁ <0,05 t ₂ =2,783; p ₂ <0,01
Психологічне здоров'я (ПЗ)	93,1 ± 2,9	93,6 ± 3,7	92,8 ± 3,2	t ₁ =0,642; p ₁ >0,05 t ₂ =2,173; p ₂ >0,05

Примітка: ¹ p < 0,05 - різниця є статистично достовірною між групами;

² t₁, p₁ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ;

t₂, p₂ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованим АІТ.

Визначено зниження показників за шкалами рольового фізичного функціонування (РФФ) у хворих групи з поєднаною патологією (75,7 ± 3,4 балів) проти 80,7 ± 3,8 балів у першій групі (p<0,01) та 88,3 ± 4,1 балів у другій групі порівняння (p<0,01); та рольового емоційного функціонування

(РЕФ) до $68,2 \pm 3,6$ балів у пацієнтів основної групи проти $74,7 \pm 2,5$ та $81,0 \pm 4,3$ балів у групах із одноосібним перебігом ГЕРХ та АІТ відповідно ($p < 0,01$).

За шкалами інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність та соціальна активність було визначено статистично значущі відмінності між пацієнтами з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ та ізольованим перебігом АІТ ($p < 0,01$); між пацієнтами основної групи та групою з ізольованим перебігом ГЕРХ не було визначено вірогідних розбіжностей за даними шкалами ($p > 0,05$). Також значний бальний еквівалент було встановлено за шкалою психологічне здоров'я у всіх групах обстежених ($p > 0,05$). На показники якості життя не впливали вік ($r = -0,04$), стать ($r = 0,12$), зміни в слизовій оболонці стравоходу ($r = 0,11$) та тривалість анамнезу ($r = -0,07$) з ГЕРХ та АІТ.

Проведений кореляційного аналізу виявив зворотній зв'язок між проявами вегетативної дисфункції у хворих основної групи та показниками ФФ, ЗСЗ, ЖА та РЕФ ($r = -0,66$, $r = -0,49$, $r = -0,53$, $r = -0,43$ відповідно, $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз отриманих даних дозволив виявити зворотній кореляційний зв'язок середньої сили у пацієнтів основної групи між рівнем якості життя за показниками ФФ, ЗСЗ та РЕФ та рівнем особистісної тривожності ($r = -0,61$, $r = -0,56$, $r = -0,39$, відповідно, $p < 0,05$) та реактивної тривожності ($r = -0,38$, $r = -0,45$, $r = -0,44$, відповідно, $p < 0,05$) та шкалою ЖА ($r = -0,32$; $p < 0,05$).

Також відмічався помірний зв'язок зворотного характеру між результатами Gerd-Q анкетування та показниками якості життя за шкалами ЗСЗ ($r = -0,47$; $p < 0,05$), РЕФ ($r = -0,37$; $p < 0,05$) та сильний зв'язок за шкалою ФФ ($r = -0,74$; $p < 0,05$).

Проведено оцінку якості життя хворих основної групи в динаміці спостереження (табл. 3.24).

Таблиця 3.24

Показники якості життя за опитувальником SF-36 у хворих основної групи в динаміці спостереження ($M \pm m$)

Шкала	Кількість балів за шкалами		
	ГЕРХ та АІТ (n=120)		Рівні значущості ¹
	Початкові дані	В динаміці	
Фізичне функціонування (ФФ)	68,4 ± 2,7	81,4 ± 3,7	p<0,01
Рольове фізичне функціонування (РФФ)	75,7 ± 3,4	90,1 ± 2,6	p<0,01
Інтенсивність болю (ІБ)	87,1 ± 3,7	95,6 ± 2,7	p<0,01
Загальний стан здоров'я (ЗСЗ)	69,1 ± 4,1	82,4 ± 3,7	p<0,01
Життєва активність (ЖА)	74,7 ± 3,2	88,1 ± 4,3	p<0,01
Соціальна активність (СА)	75,2 ± 4,2	91,8 ± 2,4	p<0,01
Рольове емоційне функціонування (РЕФ)	68,2 ± 3,6	82,5 ± 3,8	p<0,01
Психологічне здоров'я (ПЗ)	93,1 ± 2,9	95,2 ± 2,2	p>0,05

Примітка: ¹ p < 0,05 - різниця є статистично достовірною між групами.

Отримані дані показали позитивну динаміку за шкалами ФФ, РФФ, ІБ, ЗСЗ, ЖА, СА, РЕФ при порівнянні з початковими даними (p<0,01).

Таким чином, при проведенні тестування за методикою О. М. Вейна у досліджених хворих встановлено прояви вегетативної дисфункції, що в основній групі проявлялись позитивними відповідями на запитання анкети, а саме - частими змінами кольору шкіри при хвилюванні, підвищеною пітливістю, серцебиттям, появою нижнь-диспепсичного синдрому, зниженням працездатності та швидкою втомою та порушеннями сну. При проведенні

тестування груп порівняння встановлено, що у хворих на ізольовану ГЕРХ достовірно частіше ніж у хворих з АІТ відзначалися вегетативні розлади. Відомо, що надсегментарні та сегментарні порушення вегетативної регуляції діяльності різних органів і систем є супутниками багатьох захворювань, в том числі патології травного тракту, ендокринопатій, визначаючи ініціацію симптомів, клінічний перебіг, розвиток ускладнень [416,417].

Оцінка індексу Кердо у хворих молодого віку показала, що перебіг ГЕРХ та АІТ та ізольована ГЕРХ відбувається на тлі симпатикотонії. У хворих на АІТ індекс Кердо практично відповідав нормі, тобто немає переважання однією з гілок вегетативної нервової системи. Активація симпатичного відділу вегетативної нервової системи свідчить про наявність дистресу, що виникає внаслідок стресових ситуацій та є причиною як виникнення, так і прогресування захворювань в практиці терапевта. Органами-мішенями стресу стають практично всі внутрішні органи. Стрес також призведе до порушення секреції стрес-реалізуючих гормонів, змінюючи ендокринний профіль організм. Важливим є факт, що гіперактивація симпато-адреналової системи провокує прозапальний стан за рахунок продукції ІЛ-6, який в свою чергу запускає гостру фазу запалення, стимулюючи вивільнення С-реактивного протеїну.

Серед категорій хворих, де вплив ВНС на перебіг хвороби є переконливим, особливе місце посідає молодіжне середовище, а саме, студентство, яке є контингентом, що має підґрунтя для формування змін вегетативної нервової системи як на етапі преморбідного стану, так і при розвитку патологічних станів. Тобто формується хибне коло: первинні нейровегетативні розлади - хвороба - вторинні нейровегетативні розлади - хронізація хвороби.

Пояснення цієї гіпотези лежить у площині віку пацієнтів, який в більшості випадків припадає на молодий вік. Наступним фактором зриву адаптаційних механізмів є наявність стресорів різного походження, які незважаючи на різнобічність проявів, обумовлених специфікою дії, викликають однотипну неспецифічну реакцію організму. Сучасна людина в

повсякденному житті стикається з різними екстремальними ситуаціями, які є чинниками стресу: ксенобіотики, прооксиданти, інформаційні психогенні подразники, переважання емоційного навантаження над фізичним, в цілому це призведе до дисбалансу між стрес-реалізуючими та стрес-лімітуючими системами.

У студентів в якості стресових факторів доцільно розглядати розумове навантаження, яке пов'язано з навчанням у вищому навчальному закладі з нерівномірним розподілом впродовж дня, семестру, року; порушення режиму навчання та відпочинку; несвоєчасний прийом їжі з переважанням гострих приправ, дієтичних погрішностей; в деяких випадках – тютюнопаління. Значна роль поведінкових факторів, стилю життя, характеру харчування як етіологічних чинників ГЕРХ знайшла підтвердження в нещодавно проведених багатоцентрих дослідженнях на різних популяціях [418,419,420]. Беручи до уваги участь ВНС у розвитку патології органів травлення на тлі ендокринної дисфункції, доречно очікувати порушення моторної та секреторної функції верхніх відділів травного тракту у осіб з дизрегуляцією симпатичного та парасимпатичного відділу. Згідно класичним уявленням, патогенетичною ланкою ГЕРХ є рефлюкс до стравоходу вмісту із шлунка або дванадцятипалої кишки в результаті порушення моторно-евакуаторної функції езофагеальної та гастродуоденальної зони. Тобто одним з найбільш важливих механізмів розвитку ГЕРХ вважається дефект перистальтики стравоходу і дисфункція нижнього стравохідного сфінктеру [24,25], які виникають внаслідок дисбалансу ВНС. Зменшення симпатичної активності і збільшення парасимпатичної активності можуть знижувати тонус нижнього стравохідного сфінктеру, сприяти зростанню кількості і тривалості його спонтанних релаксацій, прогресуючих в патологічний рефлюкс з подальшим пошкодженням слизової оболонки стравоходу. Таким чином, функціональні порушення призводять до структурних змін з маніфестацією в запальний процес та виникнення ерозій [421].

В проведеному нами дослідженні встановлено, що відповідно до показника індекса Кердо ерозивний процес у слизовій оболонці стравоходу при ГЕРХ відбувається на тлі переважання у хворих ваготонії, на відміну від хворих з неушкодженою слизовою оболонкою ерозивним процесом, у яких визначено переважання симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Наявність парасимпатикотонії при ерозивному процесі стравоходу було підтверджено також клінічними проявами у хворих.

Характерною ознакою захворювання, особливо якщо його перебіг асоціюється з больовим синдромом, диспептичними симптомами, є розлади в психоемоційній сфері. Група дослідників вивчала взаємозв'язок депресії, тривожності, стилю життя та харчових звичок з клінічними проявами ГЕРХ у 689 осіб з 2016 по 2018 рік в госпіталі медичного університету (Китай) [422].

Досліджені були розподілені на 2 групи, відповідно до встановленого діагнозу ГЕРХ; перша група (361 хворих) та друга група – 361 здорових осіб. Для оцінки наявності депресії та тривожності застосовували шкалу The PHQ-9 depression scale та шкалу The GAD-7 Anxiety scale. Встановлено, що узагальнений показник депресії у хворих [4,00 (1,00; 8,00)] достовірно був вищий ніж у осіб контрольної групи [1,00 (0,00; 4,00)] ($p < 0,01$). Узагальнений показник тривожності у хворих [2,00 (0,00; 7,00)] також перевищував показники контрольної групи [1,00 (0,00; 3,00)] ($p < 0,01$).

Дослідження в Тайвані включало 4790 пацієнтів з депресивними станами та 728749 осіб загальної популяції [423]. Частота випадків ГЕРХ була 3,75 % серед пацієнтів з депресивними розладами та 1,05 % в загальній популяції. Мультіваріантний регресійний аналіз показав, що депресивний стан асоціюється з ризиком розвитку ГЕРХ ([Odds Ratio] = 3,16; 95 % Confidence Interval = 2,71-3,68; $p < 0,001$).

В проведеному нами дослідженні виявлено, що хворі мали статистично більш високі рівні реактивної та особистісної тривожності, ніж особи контрольної групи. Високий рівень особистісної тривожності визначено у хворих з поєднаною патологією в порівнянні з хворими з ізольованою ГЕРХ

та ізольованим АІТ, також у хворих з коморбідністю встановлені високі рівні реактивної тривожності, що перевищували показники осіб контрольної групи та показники пацієнтів з ізольованими нозологічними формами, що вивчалися. Низькій рівень особистісної та реактивної тривожності є характеристикою хворих з ізольованою АІТ.

При оцінці показників, отриманих при тестуванні згідно опитувальника SF-36, у досліджених хворих у всіх групах встановлено зниження показників, що відтворюють обмеження як фізичного функціонування, так і психологічного здоров'я, а загалом погіршення якості життя у молодих осіб з наявністю ГЕРХ, АІТ та поєднаному перебігу зазначених нозологічних форм. Найбільші розбіжності стосуються компонентів фізичного здоров'я, що можливо обумовлено попереднім досвідом виникнення симптомів ГЕРХ після фізичного навантаження. Показники психологічного здоров'я змінювалися в меншій мірі, зважаючи на невеликий термін анамнезу у більшості хворих.

Отримані дані збігаються з попередніми даними, оприлюдненими у вигляді систематизованого огляду 19 досліджень, що включали 55834 осіб з симптомами рефлексу-езофагиту [424]. Автори встановили, що показники фізичного та психологічного здоров'я були в 1,1 раз нижчі у хворих з тяжким клінічним перебігом, ніж у хворих, які не мали таких несприятливих симптомів.

Висновки до підрозділу 3.3. Згідно отриманим даним, у хворих з ГЕРХ та АІТ формується феноменологія вегетативних та психосоматичних порушень, що маніфестується відповідною клінічною симптоматикою. Так у пацієнтів основної групи вегетативна дисфункція проявлялась частими змінами кольору шкіри при хвилюванні, підвищеною пітливістю, серцебиттям, порушенням функцій шлунково-кишкового тракту, зниженням працездатності та швидкою втомою та порушенням сну. Динамічне спостереження за хворими виявило, що прояви з боку ВНС зберігалися тривалий час (до двох-трьох місяців), що впливало на якість життя пацієнтів.

Оцінка індексу Кердо у хворих молодого віку показало, що перебіг ГЕРХ та АІТ та ізольована ГЕРХ відбувається на тлі симпатикотонії. У хворих на АІТ індекс Кердо практично відповідав нормі, тобто немає переважання однією з гілок ВНС. Оцінка реактивної та особистісної тривожності показало, що у пацієнтів основної групи статистично частіше реєструвались високі рівні тривожності при співставленні із показниками груп порівняння.

При оцінці основних показників, що приведені у неспецифічному опитувальнику оцінки якості життя SF-36, у хворих на ГЕРХ та АІТ встановлено наявність достовірних розбіжностей з групами порівняння. Результати власних досліджень підрозділу 3.3 викладені у публікаціях автора [425, 426, 427, 428, 429, 430, 431].

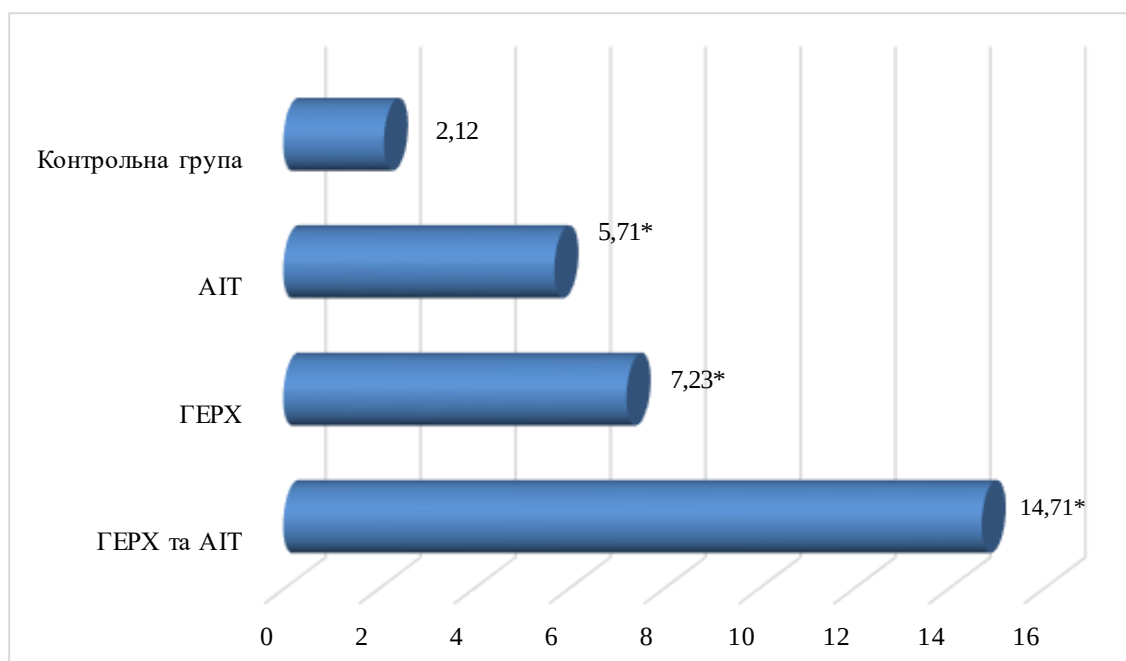
3.4 БІОМАРКЕРИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Згідно з класичним визначенням, що домінувало в попередні роки, ГЕРХ - це хронічне захворювання, що має періоди загострення, обумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроєзофагеальної зони, яке характеризується закиданням у стравохід шлункового та дуоденального вмісту, що призводить до пошкодження дистального відділу стравоходу з розвитком в ньому ерозивно-виразкових, катаральних і/або функціональних порушень. Відповідно, тривалий час головним фактором захворювання вважали хімічне пошкодження слизової оболонки стравоходу внаслідок дизрегуляції антирефлюксного бар'єру, зниження моторики активного нижнього стравохідного сфінктеру. Але в останні роки відбувається еволюція поглядів на механізм розвитку ГЕРХ, заснована на спостереженнях пошкодження стравоходу в умовах моделювання цього процесу на тваринах, а також прижиттєвого вивчення біопсійного матеріалу у пацієнтів [46,47,50].

Ці наукові факти надали підставу для ведення альтернативної цитокін-індукованої теорії патогенезу ГЕРХ. В результаті неспецифічного запалення, спричиненого цитокінами, утворюється гіперпродукція вільних радикалів. Таким чином при деяких захворюваннях внутрішніх органів на певному етапі розвитку відбувається формування оксидативного стресу з пошкодженням важливих біологічних макромолекул, таких як ДНК, жирів, білків.

З метою визначення наявності та вираженості оксидантного стресу у хворих вивчали рівень 8-ізопростану (8-iso-PgF₂α), який є одним із найбільш специфічних біологічних маркерів, що дозволяє з належним ступенем точності, достовірності та відтворення результатів дослідження надати оцінку рівня продукції вільних радикалів. Аналіз показника 8-ізопростану проведено в сироватці крові хворих відповідно до нозологічної форми - ГЕРХ або АІТ, при коморбідності цих захворювань, гендерних відмінностей, тривалості захворювання та схильності хворих до тютюнопаління.

Результаті дослідження рівня 8-ізопростану в групах хворих представлено на рисунку 3.13.



Примітка: * $p < 0,05$ – статистично значуща залежність при порівнянні з контролем

Рис. 3.13. Рівень 8-ізопростану у хворих, що були обстежені.

Встановлено, що рівень 8-ізопростану у хворих, що були залучені до роботи, відрізнявся в залежності від нозологічної форми та характеризувався збільшенням в порівнянні з показниками осіб контрольної групи. При цьому максимальні значення були отримані у осіб з поєднанням ГЕРХ та АІТ; декілька менші показники реєстрували у хворих з ізольованою ГЕРХ та мінімальне значення 8-ізопростану визначали у хворих з АІТ. При співставленні рівня 8-ізопростану у хворих та осіб контрольної групи визначена достовірна різниця, як при порівнянні показників між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ; між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою АІТ; між групами ГЕРХ та АІТ (табл. 3.25).

Таблиця 3.25

Рівень 8-ізопростану в групах хворих з ГЕРХ та АІТ, що були обстежені

Групи	8-ізопростан, пг/мл	Рівень значущості порівняно з контрольною групою ¹	Рівень значущості між групами ^{1,2}
ГЕРХ та АІТ (n=120)	14,71 (12,53; 16,17)	U=108, p<0,01	U ₁₋₂ =528, p ₁₋₂ <0,01 U ₁₋₃ =232, p ₁₋₃ <0,01
ГЕРХ (n=45)	7,23 (5,96; 9,37)	U= 426, p<0,01	U ₁₋₂ =528, p ₁₋₂ <0,01 U ₂₋₃ =143, p ₂₋₃ <0,01
АІТ (n=42)	5,71 (3,82; 6,59)	U=534, p<0,01	U ₁₋₃ =232, p ₁₋₃ <0,01 U ₂₋₃ =143, p ₂₋₃ <0,01
Контрольна група (n=20)	2,12 (1,34; 2,89)		

Примітка: ¹ p<0,05 – статистично значуща залежність між групами;

² U₁₋₂, p₁₋₂ – різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ;

U₁₋₃, p₁₋₃ – різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою АІТ;

U₂₋₃, p₂₋₃ – різниця між групами ГЕРХ та АІТ.

При аналізі рівня 8-ізопростану з урахуванням гендерних відмінностей в групах хворих ГЕРХ та АІТ, ізольованою ГЕРХ, ізольованою АІТ не знайдено достовірної різниці (p>0,05) (табл. 3.26).

Таблиця 3.26

**Рівень 8-ізопростану у чоловіків та жінок в групах хворих з поєднанням
ГЕРХ і АІТ та ізольованими ГЕРХ і АІТ**

Показник/Група		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
8-ізопростан, пг/мл	Жінки	14,91 (11,93; 16,01)	6,91 (5,34; 9,12)	5,24 (3,42; 6,73)
	Чоловіки	14,32 (12,17; 16,29)	7,35 (6,14; 9,47)	5,93 (3,87; 6,21)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Примітка: $^1 p<0,05$ – різниця статистично значуща.

Відомо, що активність оксидативних процесів збільшується під впливом екзогенних чинників, так званих ксенобіотиків. До таких чинників слід віднести тютюнопаління, яке за рахунок пошкоджуючих негативних ефектів розглядається у якості фактору, що приймає участь як у патогенезі ГЕРХ, так і АІТ. Проведено аналіз рівня 8-ізопростану у обстежених хворих в залежності їх відношення до тютюнопаління (табл. 3.27).

Таблиця 3.27

**Рівень 8-ізопростану у обстежених хворих в залежності їх відношення до
тютюнопаління**

Показник/Група		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
8-ізопростан, пг/мл	Курці	14,37 (12,15; 15,81)	6,54 (5,25; 8,32)	5,54 (3,34; 6,56)
	Не курці	14,77 (12,17; 16,29)	7,13 (6,22; 9,53)	5,91 (3,94; 6,45)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Примітка: $^1 p<0,05$ – різниця статистично значуща.

При аналізі рівня 8-ізопростану у обстежених хворих в залежності їхнього відношення до тютюнопаління не було знайдено достовірної різниці показника у курців та осіб, які не курять ($p>0,05$).

Проаналізовано вплив тривалості ГЕРХ та АІТ на рівні 8-ізопростану у обстежених хворих (табл. 3.28.). Для реалізації даного етапу дослідження групи хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, а також з ізольованими варіантами хвороб були розподілені на підгрупи згідно тривалості ГЕРХ та АІТ. До 1а підгрупи увійшли хворі з вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років; 1б група - вперше виявлена ГЕРХ та діагностований АІТ від 1 до 3 років; до групи 1в увійшли пацієнти з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років.

Таблиця 3.28

**Рівень 8-ізопростану у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ з
урахуванням тривалості захворювання**

Показник	1а підгрупа	1б підгрупа	1в підгрупа	Рівень значущості, $p^{1,2}$
8-ізопростан, нг/мл	14,69 (12,34; 16,01)	14,65 (12,04; 15,67)	15,27 (12,98; 16,25)	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$

Примітка: ¹ $p < 0,05$ – різниця статистично значуща між групами;

² p_{1-2} - різниця між підгрупами 1а та 1б;

p_{1-3} - різниця між підгрупами 1а та 1в;

p_{2-3} - різниця між підгрупами 1б та 1в.

Не встановлено достовірної різниці в рівнях 8-ізопростану між групами з вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років ($p > 0,05$); між групами з вперше виявленою ГЕРХ та діагностованим АІТ від 1 до 3 років ($p > 0,05$) та тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років ($p > 0,05$). Аналогічна оцінка проведена в групах хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ та АІТ з урахуванням тривалості захворювання (табл. 3.29).

Таблиця 3.29

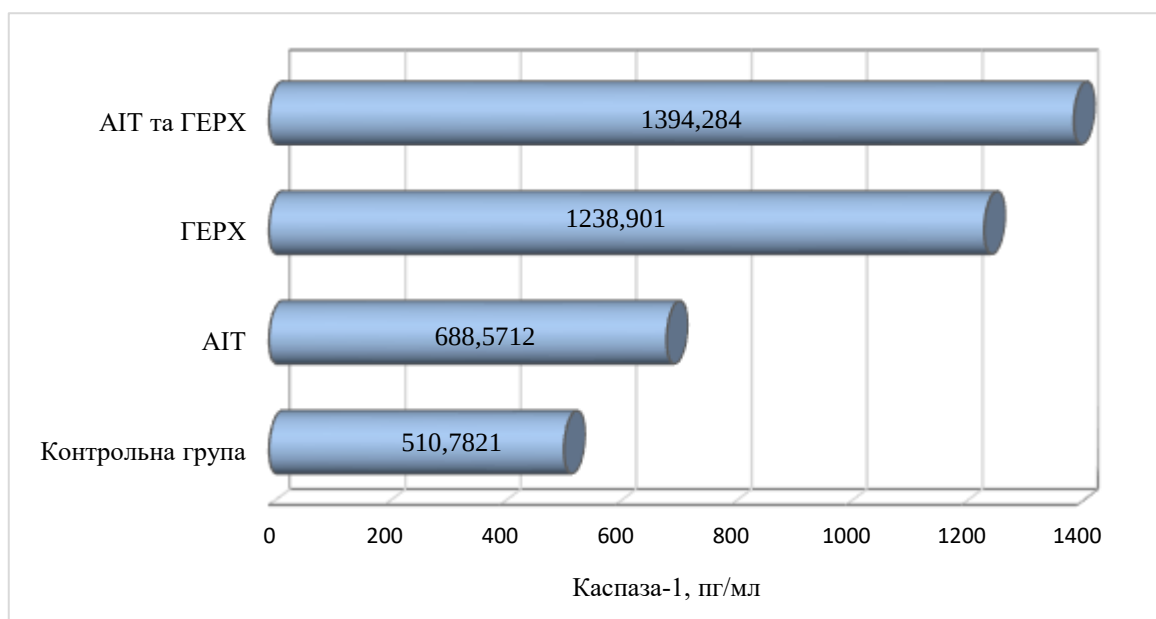
**Рівень 8-ізопростану у обстежених хворих з ізольованим перебігом
ГЕРХ та АІТ з урахуванням тривалості захворювання**

Група/Показник		8-ізопростан, пг/мл
ГЕРХ (n=45)	Вперше діагностовано	7,11 (5,74; 9,11)
	Від 1 до 3 років	7,28 (5,92; 9,34)
	Значимість, p^1	$p>0,05$
АІТ (n=42)	Вперше діагностовано	5,66 (3,71; 6,43)
	Від 1 до 3 років	5,59 (3,65; 6,70)
	Значимість, p^1	$p>0,05$

Примітка: ¹ $p<0,05$ – різниця статистично значуща між групами.

У хворих груп порівняння достовірної різниці за рівнями 8-ізопростану залежно від тривалості захворювання виявлено не було ($p>0,05$).

Нами встановлено, що у обстежених хворих з ГЕРХ та АІТ достовірно збільшено рівень 8-ізопростану в сироватці крові, що свідчить про акумуляцію вільних радикалів з подальшим розвитком оксидативного стресу і залученням комплексу запальних речовин (інфламасоми) до патологічного процесу. Інфламасоми активуються широким спектром мікробних, метаболічних, оксидантних сигналів. Це починається з першого кроку, а саме активації Toll-подібних рецепторів (TLRs), що в свою чергу, призводить до збільшення інших компонентів інфламасом. Наступний крок полягає в активації каспази-1, яка за рахунок протеолітичних процесів розщеплює попередники цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-18, тим самим перетворює їх на активні прозапальні пептиди і запускає цитокіновий каскад. Відповідно, каспаза-1 відіграє центральну роль в клітинному імунітеті як ініціатор запальної відповіді [117,118]. Активність даного ензиму вірогідно перевищувала показники контролю як у осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, так і при ізольованих варіантах даних захворювань (рис. 3.14).



Примітка: * $p < 0,05$ – статистично значуща залежність при порівнянні з контролем.

Рис. 3.14. Рівень каспази-1 у хворих, що були обстежені.

При ізолюванні ГЕРХ активність каспази-1 у 2,4 рази перевищувала дані контролю, при наявності АІТ - у 1,35 разів; та найвищим цей показник був при поєднанні ГЕРХ та АІТ - перевищував показник норми у 2,7 разів.

При визначенні статистичної достовірності між групою хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ та результатами здорових осіб встановлено їх вірогідна відмінність (табл. 3.30).

Таблиця 3.30

Рівень каспази-1 у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, з ізолюваною ГЕРХ та АІТ

Групи хворих	Каспаза-1, пг/мл	Рівень значущості відносно контролю ¹	Рівень значущості між групами ^{1,2}
ГЕРХ та АІТ (n=120)	1394,2840 (1155,1980; 1517,1320)	U=102,5, $p < 0,01$	$U_{1-2}=2207$, $p_{1-2}=0,071265$ $U_{1-3}=645$, $p_{1-3} < 0,01$
Ізолювана ГЕРХ (n=45)	1238,9010 (921,3211; 1478,4500)	U=67, $p < 0,01$	$U_{1-2}=2207$, $p_{1-2}=0,071265$ $U_{2-3}=403,5$, $p_{2-3} < 0,01$

Продовження таблиці 3.30

Ізольований АІТ (n=42)	688,5712 (534,1920; 964,3711)	U=203, p<0,01	U ₁₋₃ =645, p ₁₋₃ <0,01 U ₂₋₃ =403,5, p ₂₋₃ <0,01
Контрольна група (n=20)	510,7821 (311,8725; 618,3146)		

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між групами;

² U₁₋₂, p₁₋₂ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ

U₁₋₃, p₁₋₃ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою АІТ;

U₂₋₃, p₂₋₃ - різниця між групами ГЕРХ та АІТ.

Однак при цьому встановлено, що при порівнянні даного показника у хворих з ізольованою ГЕРХ та пацієнтів основної групи вірогідних розбіжностей встановлено не було (p>0,05).

Дослідження ІЛ-1β та ІЛ-18 в обох групах пацієнтів показало їх достовірне перевищення по відношенню до показників контрольної групи (табл. 3.31).

Таблиця 3.31

Активність показників імунних індикаторів запалення у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом

Групи хворих	ІЛ-1β, пг/мл	ІЛ-18, пг/мл
Основна (n=120)	29,6 (21,9; 35,5)	1763,4 (1451,7; 2879,2)
Ізольована ГЕРХ (n=45)	17,7 (15,9; 19,3)	614,6 (521,9; 721,8)
Ізольований АІТ (n=42)	9,5 (7,3; 11,2)	1029,2 (779,3; 1252,4)
Контрольна (n=20)	4,5 (3,1; 6,3)	229,4 (198,31; 269,37)
Рівень значущості між групами	U ₁₋₂ =102, p ₁₋₂ <0,01 U ₁₋₃ =437, p ₁₋₃ <0,01 U ₂₋₃ =286, p ₂₋₃ <0,01	U ₁₋₂ =2207, p ₁₋₂ <0,01 U ₁₋₃ =313, p ₁₋₃ <0,01 U ₂₋₃ =403,5, p ₂₋₃ <0,01

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між групами;

² U₁₋₂, p₁₋₂ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ;

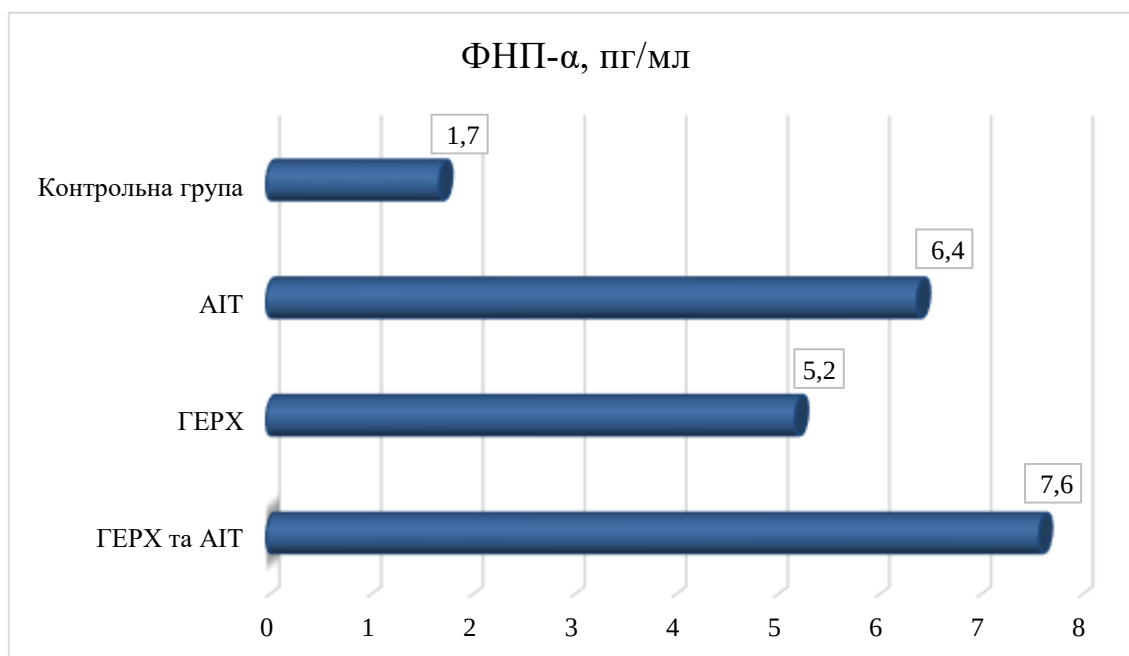
U₁₋₃, p₁₋₃ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольований АІТ;

U₂₋₃, p₂₋₃ - різниця між групою ГЕРХ та групою АІТ.

Збільшення рівня ІЛ-1 β у пацієнтів основної групи перевищувала показник контролю у 7,1 разів ($U=692$, $p<0,01$) та у групі порівняння з ГЕРХ - майже у 4 рази ($U=249$, $p<0,01$). У хворих на ізольований АІТ показник ІЛ-1 β також перевищував результати контролю ($U=126$, $p<0,01$), хоча і був декілька нижчий, ніж при ізольованій ГЕРХ. При співставленні вмісту ІЛ-1 β між основною групою та групами порівняння визначено його вірогідне підвищення у 3,1 рази відносно хворих з імунним запаленням (АІТ) ($U=437$, $p<0,01$) та у 1,7 рази при порівнянні із групою на ізольовану ГЕРХ ($U=102$, $p<0,01$).

Іншим прозапальним цитокином, який було досліджено у наших хворих, був ІЛ-18, який володіє властивістю збільшуватися не тільки при запальному процесі, але й характеризувати автоімунний характер змін. Встановлено, що активність ІЛ-18 також перевищувала показники контролю як у осіб з поєднаним перебігом АІТ та ГЕРХ ($U=223$; $p<0,01$), так і при ізольованих АІТ ($U=552$; $p<0,01$) та ГЕРХ ($U=122$, $p<0,01$) (табл. 3.31).

Рівень прозапального цитокіну ФНП- α також в усіх групах хворих перевищував показники норми (рис. 3.15).



Примітка: * $p<0,05$ – статистично значуща залежність при порівнянні з контролем.

Рис. 3.15 Активність ФНП- α у хворих, що були обстежені.

У осіб з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ було встановлено підвищення ФНП- α майже у 8 разів по відношенню до норми ($U=214$, $p<0,01$) та у 2,7 рази - при наявності тільки ГЕРХ ($U=378$, $p<0,01$). В групі пацієнтів з ізольованою імунною патологією (АІТ) активність даного цитокіну перевищувала показники контролю майже у 4 рази ($U=162$, $p<0,01$), що є закономірним результатом формування автоімунної відповіді на ураження щитовидної залози.

Розбіжності змін рівня ФНП- α у хворих з ГЕРХ та АІТ з показниками контрольної групи були достовірні, за винятком різниці між хворими з ізольованою ГЕРХ та ізольованим АІТ (табл. 3.32).

Таблиця 3.32

Рівень ФНП- α у хворих з ГЕРХ та АІТ

Групи хворих	ФНП- α , пг/мл	Рівень значущості між групами ^{1,2}
Основна (n=120)	7,6 (5,9; 9,8)	$U_{1-2}=1204$, $p_{1-2}<0,01$ $U_{1-3}=535$, $p_{1-3}<0,01$ $U_{2-3}=706$, $p_{2-3}>0,05$
Ізольована ГЕРХ (n=45)	5,2 (4,2; 6,9)	
Ізольований АІТ (n=42)	6,4 (5,1; 7,8)	
Контрольна (n=20)	1,7 (0,91; 2,4)	

Примітка: ¹ $p<0,05$ – різниця статистично значуща між групами;

² U_{1-2} , p_{1-2} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольованою ГЕРХ;

U_{1-3} , p_{1-3} - різниця між групою ГЕРХ + АІТ та ізольований АІТ;

U_{2-3} , p_{2-3} - різниця між групою ГЕРХ та групою АІТ.

Рівні каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α у обстежених хворих чоловічої та жіночої статі наведені в таблиці 3.33. Як видно з таблиці, рівні каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α у хворих чоловіків та жінок з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тироїдитом не мали гендерних відмінностей ($p>0,05$).

Таблиця 3.33

**Рівні каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α у хворих чоловіків та жінок з
гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним
тиреїдитом**

Група/Показник		Каспаза-1, пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-18, пг/мл	ФНП- α , пг/мл
ГЕРХ та АІТ (n=120)	Жінки	1374,3 (1237,1; 1564,6)	28,3 (21,7; 35,4)	1734,4 (1391,7; 2862,2)	7,6 (5,7; 9,7)
	Чоловіки	1398,6 (1145,1; 1535,4)	29,4 (22,4; 34,9)	1765,4 (1441,5; 2798,3)	7,7 (6,0; 9,8)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ГЕРХ (n=45)	Жінки	1266,8 (935,8; 1498,1)	17,8 (15,4; 19,2)	632,3 (538,7; 711,9)	5,2 (4,1; 6,6)
	Чоловіки	1232,9 (921,8; 1403,7)	17,5 (15,2; 18,7)	613,4 (519,3; 756,8)	5,3 (4,1; 6,9)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
АІТ (n=42)	Жінки	657,8 (567,5; 954,5)	9,5 (7,4; 11,1)	1007,4 (764,6; 1242,3)	6,5 (5,2; 7,8)
	Чоловіки	686,5 (527,6; 934,3)	9,4 (7,1; 11,2)	1034,4 (776,2; 1243,3)	6,4 (5,1; 7,6)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща.

Активність каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α в залежності їх відношення до тютюнопаління у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит наведені в таблиці 3.34.

В групі хворих з ізольованою ГЕРХ встановлено статистично значущу різницю в рівнях ФНП- α з достовірним переважанням у курців (p<0,05). У пацієнтів групи з ізольованим АІТ рівень ІЛ-18 був достовірно вище у хворих, що палять при порівнянні з показниками не курців (p<0,05).

Таблиця 3.34

**Рівні каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α в залежності їх відношення до
тютюнопаління**

Група/Показник		Каспаза-1, пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-18, пг/мл	ФНП- α , пг/мл
ГЕРХ та АІТ (n=120)	Курці	1405,1 (1296,2;1565,2)	29,3 (21,5; 35,2)	1687,4 (1355,2; 2734,3)	7,6 (5,6; 9,8)
	Не курці	1354,6 (1175,1;1567,4)	29,3 (22,2; 35,1)	1733,2 (1435,2; 2865,4)	7,6 (6,9; 9,7)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
ГЕРХ (n=45)	Курці	1245,3 (965,6; 1428,1)	17,6 (15,2; 19,1)	655,4 (524,3; 741,2)	5,3 (4,4; 6,3)
	Не курці	1240,9 (935,5; 1407,7)	17,7 (15,1; 18,5)	613,4 (534,3; 711,8)	5,2 (4,2; 6,1)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05
АІТ (n=42)	Курці	646,2 (567,8; 965,1)	9,4 (7,6; 11,0)	1051,2 (745,2; 1473,3)	6,4 (5,3; 7,6)
	Не курці	667,5 (533,6; 932,3)	9,4 (7,3; 11,2)	1013,2 (743,6; 1267,2)	6,5 (5,3; 7,4)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща.

Проаналізовано вплив тривалості ГЕРХ та АІТ на рівні каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α у досліджених хворих. До 1а підгрупи увійшли хворі з вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років; 1б група - вперше виявлена ГЕРХ та діагностований АІТ від 1 до 3 років; до групи 1в увійшли пацієнти з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років. Рівень каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α в сироватки крові у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ з урахуванням тривалості захворювання подано в таблиці 3.35.

Таблиця 3.35

Рівень каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α в сироватки крові у хворих з поєднаним перебігом GERX та АІТ з урахуванням тривалості захворювання

Показник	1а підгрупа	1б підгрупа	1в підгрупа	Значимість, $p^{1,2}$
Каспаза-1, пг/мл	1304,5 (1236,3; 1501,9)	1235,3 (1052,3; 1332,1)	1415,4 (1245,3; 1537,1)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}<0,01$
ІЛ-1 β , пг/мл	29,2 (21,2; 34,8)	29,2 (21,4; 35,2)	29,5 (22,3; 35,6)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ІЛ-18, пг/мл	1624,4 (1451,7; 2645,7)	1734,2 (1534,2; 2764,5)	1766,4 (1467,8; 2867,3)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ФНП- α , пг/мл	7,6 (5,8; 9,5)	7,5 (6,0; 9,7)	7,6 (6,1; 9,8)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Примітка: ¹ $p<0,05$ – різниця статистично значуща між групами;

² p_{1-2} – різниця між підгрупами 1а та 1б;

p_{1-3} – різниця між підгрупами 1а та 1в;

p_{2-3} – різниця між підгрупами 1б та 1в.

Встановлено, що каспаза-1 достовірно збільшена в групі пацієнтів з тривалістю GERX та АІТ від 1 до 3 років в порівнянні з показниками пацієнтів групи з вперше виявленим АІТ та GERX тривалістю від 1 до 3 років; а також аналогічна тенденція до збільшення каспази-1 в групі пацієнтів з тривалістю GERX та АІТ від 1 до 3 років в порівнянні з показниками пацієнтів групи вперше виявлена GERX та діагностований АІТ від 1 до 3 років. Визначена достовірна різниця ІЛ-18 в групах хворих вперше виявленою GERX та діагностованим АІТ від 1 до 3 років та вперше виявленим АІТ та GERX тривалістю від 1 до 3 років, а також пацієнти з тривалістю GERX та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявленим АІТ та GERX тривалістю від 1 до 3 років.

Проведено аналіз рівня каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α в сироватки крові у хворих з ізольованою ГЕРХ та АІТ з урахуванням тривалості захворювання (табл. 3.36).

Таблиця 3.36

Активність каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α в сироватці крові хворих з ізольованою ГЕРХ та АІТ з урахуванням тривалості захворювання

Група/Показник		Каспаза-1, пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-18, пг/мл	ФНП- α , пг/мл
ГЕРХ (n=45)	Вперше діагностовано	1272,9 (943,6; 1476,5)	17,7 (15,4; 19,1)	689,6 (553,2; 701,1)	5,3 (4,4; 6,8)
	Від 1 до 3 років	1146,9 (923,3; 1416,4)	17,6 (15,5; 19,3)	632,3 (585,2; 732,8)	5,2 (4,3; 6,9)
	p ¹	p<0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
АІТ (n=42)	Вперше діагностовано	676,2 (514,2; 912,2)	9,5 (7,4; 10,8)	932,4 (765,3; 1142,2)	6,3 (5,0; 7,8)
	Від 1 до 3 років	688,6 (523,8; 968,3)	9,3 (7,3; 11,1)	1143,6 (787,3; 1273,7)	6,4 (5,2; 7,7)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p<0,05	p>0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між групами.

Визначено, що рівень каспази-1 у хворих з вперше діагностовано ГЕРХ достовірно перевищував показники у хворих з тривалістю захворювання від 1 до 3 років (табл. 3.36). Рівень ІЛ-18 був максимальним у хворих з тривалістю АІТ від 1 до 3 років і достовірно вищим від показників хворих з вперше діагностованим АІТ.

Проведено визначення активності 8-ізопростану в динаміці спостереження (табл. 3.37). У групі на ізольовану ГЕРХ та в групі з поєднаною патологією відмічається зниження рівню 8-ізопростану відносно початкових даних (p<0,01), але не було досягнуто цифр контрольної групи (p<0,01); в групі на ізольований тиреоїдит активність 8-ізопростану не відрізнялась від початкових показників (p>0,05).

Таблиця 3.37

Рівень 8-ізопростану в групах хворих в динаміці спостереження

Групи	8-ізопростан, пг/мл		Рівень значущості ^{1,2}
	Початкові дані	В динаміці спостереження	
ГЕРХ та АІТ (n=120)	14,71 (12,53; 16,17)	7,22 (5,63; 9,13)	$U_1=148, p_1<0,01$ $U_2=332, p_2<0,01$
ГЕРХ (n=45)	7,23 (5,96; 9,37)	5,32 (4,06; 6,47)	$U_1=422, p_1<0,01$ $U_2=112, p_2<0,01$
АІТ (n=42)	5,71 (3,82; 6,59)	5,04 (3,24; 6,26)	$U_1=1108, p_1>0,05$ $U_2=622, p_2<0,01$
Контроль	2,12 (1,34; 2,89)		

Примітка: ¹ $p<0,05$ – статистично значуща залежність між показниками до/після;

² $p<0,05$ – статистично значуща залежність між показниками після/контроль.

Проведено контрольне визначення вмісту каспази-1 та ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-18. В групі з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ та у групі на ізолюваний ГЕРХ зберігалась висока активність означених показників при співставленні з показниками контролю ($p<0,01$), хоча й значно менше по відношенню до попередніх результатів ($p<0,01$) (табл. 3.38). У групі на ізолюваний АІТ аналогічна спрямованість результатів була за показниками ІЛ-1 β та ФНП- α ; активність каспази-1 та ІЛ-18 ($p<0,01$) в динаміці спостереження не мала статистично значущої відмінності при порівнянні з початковими показниками ($p>0,05$).

Таблиця 3.38

**Динаміка показників каспази-1, ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-18 у хворих, що
були обстежені**

Показник	ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
Каспаза-1, пг/мл (до/після)	1394,2840 (1155,1980;1517,1320)	1238,9010 (921,3211;1478,4500)	688,5712 (534,1920; 964,3711)
	935,6415 (812,1261; 1171,2125)	799,132 (621,123; 935,1241)	608,2164 (487,5431;804,4362)
p^1	U=142; p<0,01	U=372; p<0,01	U=1232; p>0,05
ІЛ-1 β , пг/мл (до/після)	29,6 (21,9; 35,5)	17,7 (15,9; 19,3)	9,5 (7,3; 11,2)
	18,4 (14,9; 20,1)	11,2 (10,9; 13,2)	7,6 (5,9; 9,1)
p^1	U=128; p<0,01	U=338; p<0,01	U=856; p<0,01
ФНП- α , пг/мл (до/після)	7,6 (5,9; 9,8)	5,2 (4,2; 6,9)	6,4 (5,1; 7,8)
	5,1 (4,4; 6,8)	3,2 (2,4; 3,9)	6,0 (4,8; 6,8)
p^1	U=674; p<0,01	U=122; p<0,01	U=648; p>0,05
ІЛ-18, пг/мл (до/після)	1763,4 (1451,7; 2879,2)	614,9 (521,9; 721,8)	1029,2 (779,3; 1252,4)
	987,6 (876,5; 1254,3)	453,5 (378,3; 567,5)	817,9 (783,9; 952,4)
p^1	U=348; p<0,01	U=466; p<0,01	U=78; p<0,01

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між показниками до/після лікування.

В дослідженні встановлено збільшення рівня 8-ізопростану у обстежених хворих в порівнянні з показниками осіб контрольної групи, при цьому максимальні значення були у хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ. При ізольованому перебігу ГЕРХ та АІТ зменшення рівня 8-ізопростану відмічалось у хворих з тиреоїдною патологією, але ці показники перевищували рівні 8-ізопростану у здорових осіб. Гендерних відмінностей дослідженого показника не було встановлено.

Відомо, що 8-ізопростан є специфічним маркером, який дозволяє надати оцінку рівню вільних радикалів в організмі людини при різних патологічних станах, а при збільшенні цього показника зробити висновок щодо наявності клітинного оксидативного стресу в умовах зменшення активності антиоксидантного захисту.

Згідно отриманим даним, у хворих як при поєднанні ГЕРХ та АІТ, так і ізольованим перебігом означених нозологій є ознаки формування оксидативного стресу, який виступає в якості тригера дисфункції імунних процесів з продукцією прозапальних цитокінів, в подальшому залученням неспецифічного запалення та пошкодженням органів-мішеней.

Збільшення рівня 8-ізопростану зазначено внаслідок впливу ксенобіотиків, що знайшло відображення в публікації Angelavan der Plas, Sandrine Pouly, Guillaumed La Bourdonnaye. et al. (2019), в якій показано, що рівень 8-ізопростану в сечі курців вищий, ніж у тих, хто не курить [432].

У обстежених хворих при аналізі рівня 8-ізопростану не було знайдено достовірної різниці показника у курців та не курців, що можна пояснити молодим віком хворих та невеликою тривалістю тютюнопаління.

Встановлено, що перебіг ГЕРХ, особливо при її поєднанні з АІТ у осіб молодого віку супроводжується збільшенням вмісту каспази-1, ІЛ-1 β та ІЛ-18 в сироватці крові, що свідчить про наявність активного імуннозапального процесу. Відомо, що вроджена імунна система визнана як перша лінія захисту проти патогенів, що асоціюються з молекулярними паттернами мікробного походження (бактерії, паразити, віруси), клітинними пошкодженнями (клітинний стрес, цитотоксичність, цитозольна ДНК), метаболічними порушеннями. Важливими сенсорами імунної системи виступають інфламасоми, як комплекс відповідний за клітинне здоров'я в умовах надходження патогенних стресових сигналів. Інфламасоми активують каспазу-1, яка є фактором дозрівання ІЛ-1 β ІЛ-18 та ініціатором клітинної смерті за рахунок піроптоза. Ці прозапальні цитокини відіграють подвійну роль в патологічних процесах з імунними порушеннями [433].

Каспаза-1, інтерлейкін-1 β та ІЛ-18 є основними медіаторами місцевих запальних реакцій та загальної гострофазової відповіді, які пов'язані з мікробною інвазією, імунним запаленням та ушкодженням тканин.

Біологічна дія каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α забезпечена їх активним залученням до розвитку реакцій організму, які спрямовані на пригнічення інфекції, елімінацію мікроорганізмів, відновлювання цілісності ушкоджених тканин [434]. Тобто, виникає каскад подій, який провокує не тільки патологічний апоптоз, але й, ймовірно, піроптоз та запальну загибель клітин. В такому разі, з одного боку підвищення вмісту каспази-1 та 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 їх системна дія: вони стимулюють функцію лейкоцитів (Т- і В-лімфоцитів), посилюють синтез інших інтерлейкінів, модулюють репаративні процеси [42,121,122]. В такому разі підвищення вмісту каспази-1, ІЛ-1 β та ФНП- α у наших пацієнтів є як реакцією на запальний процес у слизовій оболонці стравоходу при ГЕРХ, так і результатом підвищення їхнього синтезу при імунному запаленні у щитоподібній залозі. З іншого боку, високу активність каспаза-1 та даних цитокінів можна пояснити віком пацієнтів - молодь. Для цієї вікової категорії є характерним максимальні прояви всіх систем трикутника гомеостазу організму (через гіперреактивну відповідь), тим самим запальний процес є не тільки високо активним, але й активно стимулює протизапальні механізми, тобто репарацію тканин.

Коморбідність ГЕРХ та АІТ у осіб молодого віку супроводжується підвищеним синтезом ІЛ-18, що є як наслідком системної запальної реакції, так і автоімунного процесу в щитоподібній залозі. Прогресування патологічного процесу при поєднанні ГЕРХ та АІТ може відбуватися за рахунок постійної стимуляції В-лімфоцитів ІЛ-18, що буде сприяти латентному прогресуванню автоімунної патології.

У хворих на ізольовану ГЕРХ відбувається підвищення вмісту ІЛ-18 - цитокіну, який опосередковує системний запальний процес у слизовій оболонці стравоходу. При приєднанні автоімунного тиреоїдиту рівень ІЛ-18 вірогідно збільшується внаслідок його участі в автоімунних реакціях.

Про чутливість прозапальних цитокінів до зовнішніх пошкоджуючих чинників свідчить підвищення рівня ФНП- α у курців в групі хворих з ізольованою ГЕРХ. В групі хворих з ізольованою АІТ рівень ІЛ-18 у курців був достовірно вищий, ніж у не курців. Як було доведено, інтерлейкін-18 володіє не тільки прозапальною дією, але й приймає участь у формуванні автоімунної відповіді через підвищення продукції В-клітин імунної системи і, тим самим, антитіл [121,274]. В експериментах *in vitro* було показано, що ІЛ-18 має здібність до стимуляції експресії молекул адгезії (ICAM-1 и VCAM), тобто цей цитокін приймає участь в процесі інфільтрації тканин імунокомпетентними клітинами [138]. ІЛ-18 через макрофагальну стимуляцію сприяє розвитку гіперчутливості сповільненого типу [274]. Тобто, запальний процес у щитовидній залозі активує дві ланки імунної системи: загальну захисну прозапальну - через підвищення вмісту прозапальних цитокінів та автоімунну завдяки збільшенню кількості В-лімфоцитів та, таким чином, утворення антитіл до тканини залози.

Guo Q. з співавторами (2018) припустив, що вивільнення активного ІЛ-18 із клітин щитовидної залози збільшує імунну відповідь у тканинах щитовидної залози у пацієнтів з АІТ [271]. ІЛ-18 сприяє активації запального каскаду, що призводить до руйнування залози при АІТ [275].

Таким чином, встановлено залучення факторів неспецифічного запалення до патогенезу ГЕРХ. В умовах коморбідності патології стравоходу з автоімунним тиреоїдитом внаслідок синергізму відбувається поглиблення проявів оксидативного стресу за рівнем 8-ізопростану з паралельними змінами в системі інфламасоми, що проявляється збільшенням у хворих рівня каспази-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18 та плейотропного цитокіну ФНП- α . Отримані

дані дозволяють оптимізувати ранню діагностику та прогнозувати у хворих молодого віку перебіг ГЕРХ при поєднанні з АІТ.

Висновки до підрозділу 3.4. В дослідженні встановлено збільшення рівня 8-ізопростану у обстежених хворих в порівнянні з показниками осіб контрольної групи, при цьому максимальні значення були у хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ.

Визначено, що перебіг ГЕРХ, особливо при її поєднанні з АІТ у осіб молодого віку супроводжується збільшенням вмісту каспази-1, ІЛ-1 β та ІЛ-18 в сироватці крові, що свідчить про наявність активного імунзапального процесу. В дослідженні також встановлено підвищення рівня прозапального цитокіну ФНП- α , якому притаманно багато плейотропних ефектів.

Результати власних досліджень підрозділу 3.4 викладені у публікаціях автора [400, 402, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442].

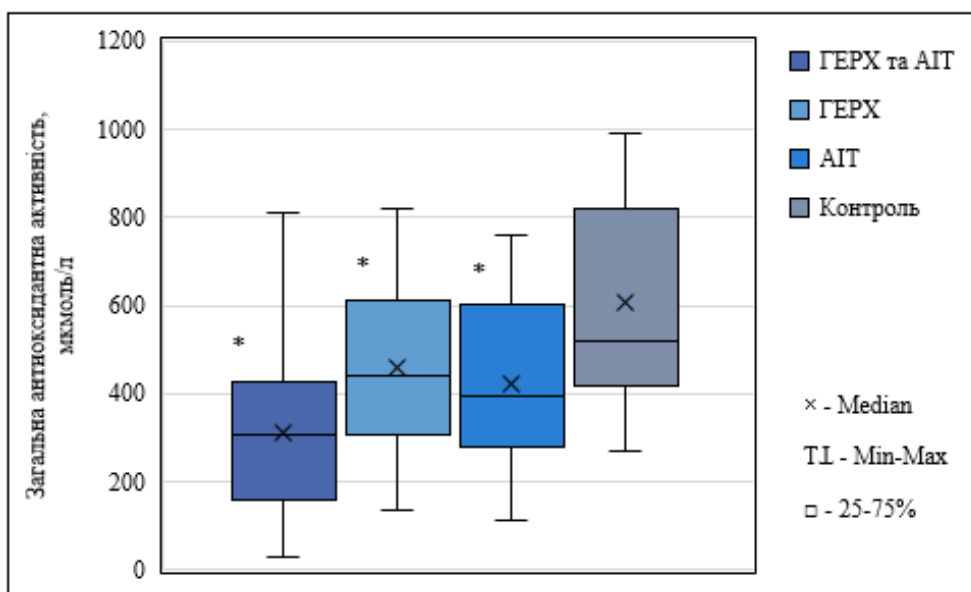
3.5 СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ПЕРЕБІГУ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

В організмі існує баланс між процесами вільнорадикального окиснення ліпідів і механізмами захисту від дії вільних радикалів, що характерно для нормальних фізіологічних процесів. В певних умовах цей баланс може зрушитися, що призведе до формування оксидантного стресу з розвитком патофізіологічного каскаду, який є фундаментом формування різних захворювань. Характер процесів та наслідки вільнорадикального окиснення в організмі залежать від активності створеної в процесі еволюції системи, яка включає сполуки, що природно виробляються. Така система розглядається як антиоксидантна система захисту (АОЗ); вона здатна ефективно утилізувати жирнокислотні і ліпідні гідроперекиси - продукти

перекисного окиснення ліпідів, що стимулюють вільнорадикальні реакції ліпопереокиснення за принципом ланцюгової реакції. Найбільш важливими ендogenous компонентами, що безпосередньо залучені до нейтралізації вільних радикалів є складові глутатіонової системи, а також ензими - супероксиддисмутаза і каталаза.

З метою визначення участі АОС в патогенезі ізолюваного перебігу GERX та АІТ та при їх поєднанні у хворих молодого віку проведено вивчення стану загальної антиоксидантної активності (ЗАА) та ферментів глутатіонової системи: глутатіонпероксидази (ГПО), глутатіонредуктази (ГТр) та відновленого глутатіону (ГТв).

Рівень загальної антиоксидантної активності, який є сумарним значенням антиоксидантів першої лінії захисту, а саме, супероксиддисмутази, каталази, церулоплазміну тощо, визначали у хворих з поєднанням GERX та АІТ та у групах порівняння (рис. 3.16).



Примітка: * $p < 0,05$ – різниця статистично значуща при порівнянні із контролем.

Рис. 3.16. Рівень загальної антиоксидантної активності у хворих з GERX та АІТ

Як було встановлено, у пацієнтів всіх груп, які були обстежені, відзначалося зниження рівня загальної антиоксидантної активності в порівнянні з особами контрольної групи.

Рівень значущості загальної антиоксидантної активності у хворих з ГЕРХ та АІТ порівняно з контрольною групою наведено в таблиці 3.39.

При співставленні рівня ЗАА у хворих основної групи з результатами контролю визнано достовірність відмінностей; аналогічні рівні значущості були відзначені при порівнянні рівня ЗАА у хворих на ізольовану ГЕРХ та ізольований АІТ з особами групи контролю.

Так показник ЗАА у практично здорових пацієнтів дорівнював 517,8108 (419,1486; 809,2243) мкмоль/л. Наявність поєднаної патології негативно впливала на ЗАА, що характеризувалося її зниженням в 1,7 разів, $p < 0,01$; при ізольованій ГЕРХ спостерігалось зменшення даного показника майже в 1,2 рази ($p < 0,01$), а при одноосібному перебігу АІТ – в 1,3 рази ($p < 0,01$) (рис. 3.16). Однак зміни у показнику ЗАА не мали достовірних відмінностей при порівнянні між групами з ізольованим перебігом хвороб ($U=834$, $p=0,346$) (табл. 3.39).

Таблиця 3.39

Рівень загальної антиоксидантної активності у хворих з ГЕРХ та АІТ

Групи	Активність ЗАА, мкмоль/л	Рівень значущості порівняно з контрольною групою ¹	Рівень значущості між групами ^{1,2}
ГЕРХ та АІТ (n=120)	305,2570 (160,1890; 425,1080)	$U = 376$, $p < 0,01$	$U_{1-2}=1557$, $p_{1-2} < 0,01$ $U_{1-3}=1736$, $p_{1-3} < 0,01$
ГЕРХ (n=45)	439,4680 (311,5332; 585,6220)	$U = 284,5$, $p < 0,01$	$U_{1-2}=1557$, $p_{1-2} < 0,01$ $U_{2-3}=834$, $p_{2-3}=0,346$
АІТ (n=42)	395,5947 (285,6217; 595,2213)	$U = 230$, $p < 0,01$	$U_{1-3}=1736$, $p_{1-3} < 0,01$ $U_{2-3}=834$, $p_{2-3}=0,346$
Контрольна група (n=20)	517,8108 (419,1486; 809,2243)		

Примітка: ¹ $p < 0,05$ – різниця статистично значуща між групами;

² U_{1-2} , p_{1-2} - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ;

U_{1-3} , p_{1-3} - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою АІТ;

U_{2-3} , p_{2-3} - різниця між групами ГЕРХ та АІТ.

При аналізі рівня ЗАА у обстежених хворих не було знайдено гендерних відмінностей (табл. 3.40).

Таблиця 3.40

Рівень загальної антиоксидантної активності у хворих чоловіків та жінок з ГЕРХ та АІТ

Показник/ Група		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
ЗАА, МКМОЛЬ/Л	Жінки	317,2924 (162,1230; 412,1065)	412,5532 (318,7662; 567,8712)	405,1176 (291,6223; 587,3256)
	Чоловіки	303,7685 (172,8812; 421,3220)	443,4678 (333,1965; 584,7623)	395,5947 (285,6217; 595,2213)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між групами.

Для встановлення впливу куріння на рівень ЗАА обстежені хворі були розподілені на дві групи - курців та не курців (табл. 3.41).

Таблиця 3.41

Рівень ЗАА у обстежених хворих з урахуванням тютюнопаління

Показник/ Група		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
ЗАА, МКМОЛЬ/Л	Курці	298,2751 (173,5423; 388,2449)	423,1320 (322,7562; 533,6855)	388,1326 (278,4423; 569,3669)
	Не курці	314,4232 (216,1994; 431,3817)	425,4988 (312,5866; 565,5481)	387,3220 (278,6567; 588,1493)
	p ¹	p<0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між групами.

Встановлено, що у курців основної групи достовірно зменшено рівень ЗАА в порівнянні з особами, які не курять (p<0,05); у хворих з ізольованими формами захворювання статистично значущих відмінностей не виявлено.

Проаналізовано вплив тривалості поєднаного перебігу ГЕРХ та АІТ, ізольованої ГЕРХ та ізольованого АІТ на рівень ЗАА (табл. 3.42; 3.43.). Для

реалізації даного етапу групи хворих з поєднаним перебігом GERX та АІТ були поділені на три підгрупи. До 1а підгрупи увійшли хворі з вперше виявленим АІТ та GERX тривалістю від 1 до 3 років; 1б група - вперше виявлена GERX та діагностований АІТ від 1 до 3 років; до групи 1в увійшли пацієнти з тривалістю GERX та АІТ від 1 до 3 років.

Таблиця 3.42

ЗАА у хворих з поєднаним перебігом GERX та АІТ з урахуванням тривалості захворювання

Показник	GERX та АІТ (n=120)			p ^{1,2}
	1а підгрупа	1б підгрупа	1в підгрупа	
ЗАА, мкмоль/л	345,2653 (188,1824;432,1354)	363,5447 (167,2278;425,2937)	324,3234 (158,2391;441,8781)	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між групами.

Таблиця 3.43

ЗАА у хворих з ізольованим перебігом GERX та АІТ з урахуванням тривалості захворювання

Група/Показник		ЗАА, мкмоль/л
GERX (n=45)	Вперше діагностовано	441,4527 (317,5112; 563,3540)
	Від 1 до 3 років	423,4467 (328,5421; 565,6756)
	Значимість, p ¹	p>0,05
АІТ (n=42)	Вперше діагностовано	367,5932 (264,1878; 579,5499)
	Від 1 до 3 років	378,3291 (279,1327; 605,1453)
	Значимість, p ¹	p>0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між групами.

p₁₋₃ - різниця між підгрупами 1а та 1в;

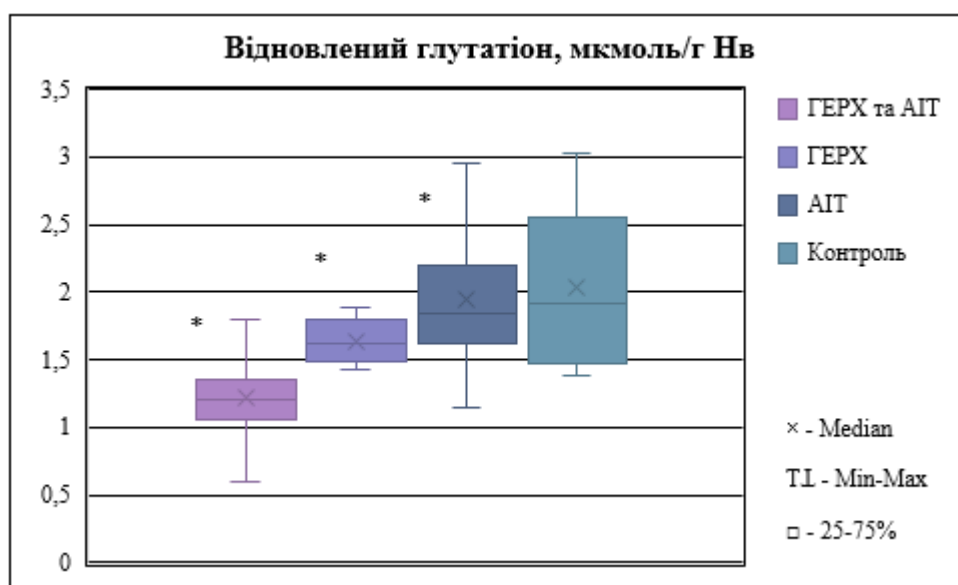
p₂₋₃ - різниця між підгрупами 1б та 1в.

Проведене дослідження показало, що у хворих з коморбідністю GERX та АІТ показник ЗАА не мав достовірних відмінностей при різних варіантах початку та перебігу захворювань. Різниці в показниках ЗАА в групах хворих з ізольованим перебігом GERX та АІТ відповідно до тривалості захворювання також не було встановлено (p>0,05).

Визнано, що в антиоксидантному захисті важливе місце посідає глутатіонова система та її складові ензими. Відновленому глутатіону належить надзвичайно важлива роль в здійсненні антиоксидантного ефекту як внутрішньоклітинно, так саме в органах. До ензимів глутатіонової системи відносять глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу, та глутатіонтрансферазу, які каталізують реакції зворотного перетворення глутатіону. За допомогою цих компонентів відбувається захист клітин від продуктів вільнорадикального окиснення та ксенобіотиків, тому вони вважаються важливими представниками системи детоксикації токсичних метаболітів.

У хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ досліджено в сироватці крові рівень показників глутатіонової ланки системи АОЗ та їх відмінності в порівнянні з показниками контролю та між групами хворих.

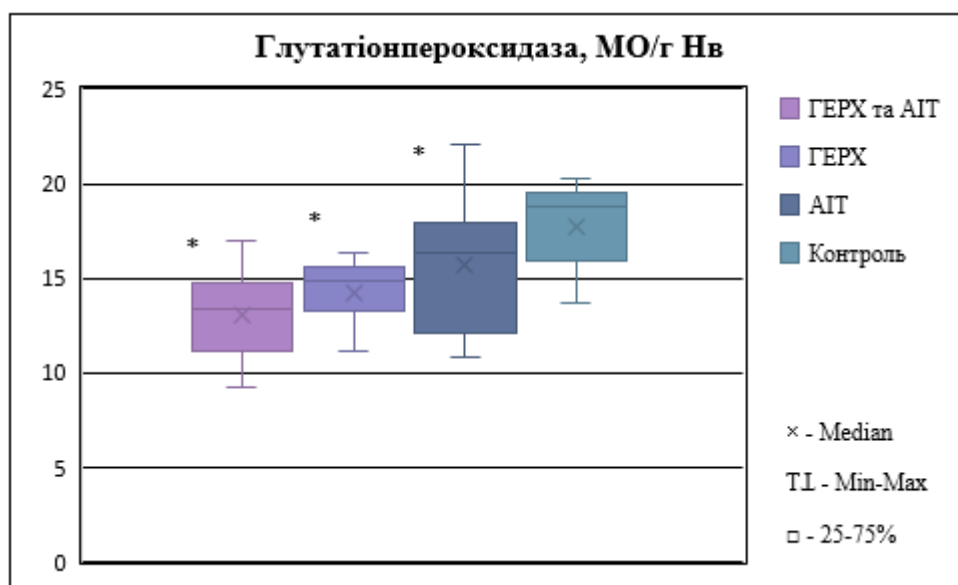
В ході проведеного дослідження було встановлено, що в осіб молодого віку з ГЕРХ та АІТ відбуваються зміни в показниках активності глутатіонової ланки АОС, а саме, спостерігається достовірне зниження рівня відновленого глутатіону (рис. 3.17).



Примітка: * $p < 0,05$ – різниця статистично значуща при порівнянні із контролем.

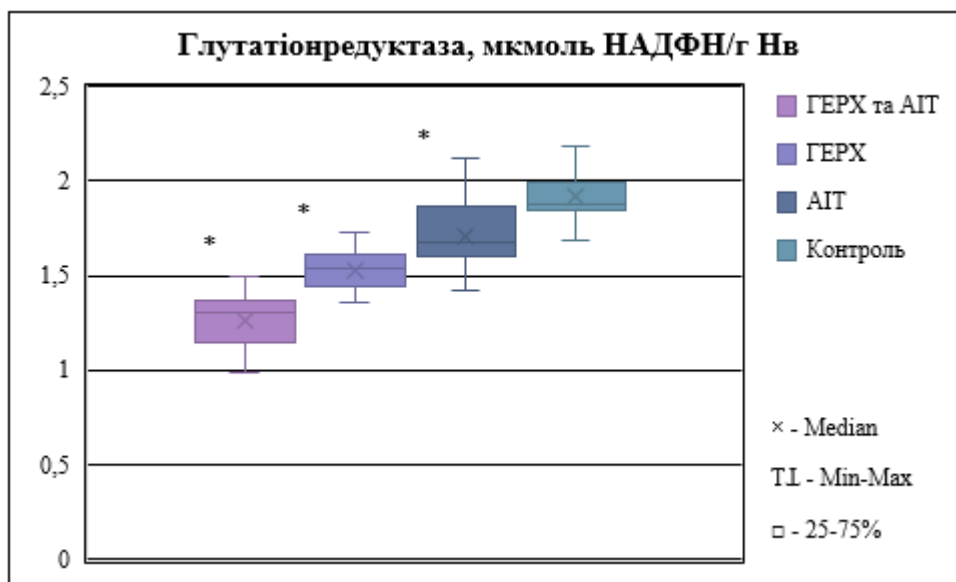
Рис. 3.17. Рівень відновленого глутатіону у обстежених хворих з ГЕРХ та АІТ

Одночасно як при поєднанні ГЕРХ та АІТ, так і в разі їхнього ізольованого перебігу зареєстровано зниження показників глутатіонпероксидази (рис. 3.18) та глутатіонредуктази (рис. 3.19).



Примітка: * $p < 0,05$ – різниця статистично значуща при порівнянні із контролем.

Рис. 3.18. Рівень глутатіонпероксидази у хворих, що були обстежені



Примітка: * $p < 0,05$ – різниця статистично значуща при порівнянні із контролем.

Рис. 3.19 Показник глутатіонредуктази у обстежених хворих з урахуванням нозологічної форми

Рівень показників глутатіонової ланки системи АОЗ у хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ та їх відмінності в порівнянні з показниками контролю та між групами хворих наведено в таблиці 3.44 та таблиці 3.45.

Таблиця 3.44

Рівень показників глутатіонової ланки системи АОЗ у хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ

Пацієнти/ показники	ГТв, мкмоль/г Нв	ГПО, МО/г Нв	ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв
Контроль	1,91 (1,49; 2,55)	18,75 (16,02; 19,80)	1,88 (1,85; 1,98)
ГЕРХ та АІТ (n=120)	1,21 (1,05; 1,35)	13,32 (11,10; 14,80)	1,31 (1,15; 1,37)
ГЕРХ (n=45)	1,62 (1,49; 1,80)	14,82 (13,3; 15,58)	1,533 (1,44; 1,60)
АІТ (n=42)	1,84 (1,62; 2,21)	16,39 (12,12; 17,98)	1,67 (1,61; 1,86)

Таблиця 3.45

Відмінності у показниках глутатіонової ланки АОЗ у хворих з ГЕРХ та АІТ

Показники	ГТв	ГПО	ГТр
Рівень значущості	$U_{1-2}=1557; p_{1-2}<0,01$	$U_{1-2}=248, p_{1-2}<0,01$	$U_{1-2}=0,00, p_{1-2}<0,01$
	$U_{1-3}=1217; p_{1-3}<0,01$	$U_{1-3}=948, p_{1-3}<0,01$	$U_{1-3}=257, p_{1-3}<0,01$
	$U_{1-4}=67,5; p_{1-4}<0,01$	$U_{1-4}=851,5, p_{1-4}<0,01$	$U_{1-4}=157, p_{1-4}<0,01$
	$U_{2-3}=1405, p_{2-3}<0,01$	$U_{2-3}=1990, p_{2-3}<0,01$	$U_{2-3}=379, p_{2-3}<0,01$
	$U_{2-4}=0,00, p_{2-4}<0,01$	$U_{2-4}=531, p_{2-4}<0,01$	$U_{2-4}=1479, p_{2-4}<0,01$
	$U_{3-4}=0,00, p_{3-4}<0,01$	$U_{3-4}=136,5, p_{3-4}<0,01$	$U_{3-4}=0,00, p_{3-4}<0,01$

Примітка: ¹ $p<0,05$ – статистично значуща залежність між групами;

² U_{1-2}, p_{1-2} – різниця між групою ГЕРХ та АІТ і контрольної групи;

U_{1-3}, p_{1-3} – різниця між групою ГЕРХ і контрольної групи;

U_{1-4}, p_{1-4} – різниця між групою АІТ і контрольної групи;

U_{2-3}, p_{2-3} – різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ;

U_{2-4}, p_{2-4} – різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою АІТ;

U_{3-4}, p_{3-4} – різниця між групами ГЕРХ та АІТ.

Було встановлено, що активність ГПО в сироватці крові всіх груп хворих достовірно знижувалася по відношенню до норми ($p<0,01$). Так, наявність ізольованої ГЕРХ сприяло пригніченню вмісту ГПО в 1,3 рази та

при приєднанні АІТ - в 1,4 рази. Активність ГТр також знижувалась як у хворих з ГЕРХ, так і при його поєднанні з АІТ ($p<0,01$). В той же час при ізольованому АІТ рівень ГТр знижувався більш повільно, як по відношенню до норми, так і при порівнянні з пацієнтами, що мали ізольовані форми захворювань ($p<0,01$).

Проведене дослідження показників глутатіонової ланки АОЗ з урахуванням гендерних відмінностей, при цьому достовірних змін у обстежених хворих встановлено не було (табл. 3.46).

Таблиця 3.46

Показники глутатіонової ланки АОЗ у чоловіків та жінок з ГЕРХ та АІТ

Показник/Група		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
ГТв, мкмоль/г Нв	Жінки	1,24 (1,12; 1,37)	1,59 (1,46; 1,75)	1,80 (1,67; 2,14)
	Чоловіки	1,22 (1,05; 1,29)	1,66 (1,52; 1,82)	1,85 (1,71; 2,25)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ГПО, МО/г Нв	Жінки	12,92 (11,17; 14,67)	14,97 (13,54; 15,94)	16,31 (12,41; 17,56)
	Чоловіки	13,02 (10,92; 14,82)	14,72 (13,35; 15,46)	16,52 (12,32; 17,23)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв	Жінки	1,31 (1,19; 1,35)	1,52 (1,41; 1,62)	1,72 (1,67; 1,89)
	Чоловіки	1,31 (1,15; 1,28)	1,56 (1,23; 1,57)	1,66 (1,63; 1,86)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Примітка: $p<0,05$ – статистично значуща залежність.

Проаналізовано показники глутатіонової ланки АОЗ в залежності від тривалості захворювання (табл. 3.47; 3.48). Було встановлено, що тривалість захворювання у молодих хворих, як при поєднаному перебігу, так і при ізольованій ГЕРХ та ізольованому АІТ не відзначилась на показниках глутатіонової ланки антиоксидантного захисту. Тобто, незважаючи на різні варіанти перебігу захворювань з урахуванням часу виникнення нозологій,

вірогідних відмінностей між групами у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ визначено не було.

Таблиця 3.47

Показники глутатіонової ланки АОЗ у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ в залежності від тривалості захворювання

Показник	ГЕРХ та АІТ (n=120)			Значимість, $p^{1,2}$
	1а підгрупа	1б підгрупа	1в підгрупа	
ГТв, мкмоль/г Нв	1,25 (1,11; 1,35)	1,23 (1,15; 1,32)	1,20 (1,05; 1,30)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ГПО, МО/г Нв	13,35 (11,54; 14,76)	13,27 (12,01; 14,76)	13,12 (11,17; 14,82)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв	1,35 (1,17; 1,35)	1,32 (1,14; 1,27)	1,34 (1,19; 1,32)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Примітка: ¹ $p<0,05$ – різниця статистично значуща;

² p_{1-2} – різниця між підгрупами 1а та 1б;

p_{1-3} – різниця між підгрупами 1а та 1в;

p_{2-3} – різниця між підгрупами 1б та 1в.

Таблиця 3.48

Показники глутатіонової ланки АОЗ у хворих з ізолюваним перебігом ГЕРХ та АІТ з урахуванням тривалості захворювання

Група/Показник		ГТв, мкмоль/г Нв	ГПО, МО/г Нв	ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв
ГЕРХ (n=45)	Вперше діагностовано	1,59 (1,42; 1,79)	14,69 (13,37; 15,15)	1,51 (1,42; 1,63)
	Від 1 до 3 років	1,63 (1,39; 1,81)	14,83 (13,23; 15,61)	1,53 (1,46; 1,56)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
АІТ (n=42)	Вперше діагностовано	1,80 (1,59; 2,15)	16,32 (12,13; 18,03)	1,59 (1,63; 1,84)
	Від 1 до 3 років	1,83 (1,65; 2,23)	16,45 (12,25; 17,91)	1,64 (1,58; 1,74)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Примітка: ¹ $p<0,05$ – різниця статистично значуща.

Також не було встановлено відмінностей в показниках глутатіонової ланки АОЗ у обстежених хворих в залежності від тютюнопаління (табл. 3.49).

Таблиця 3.49

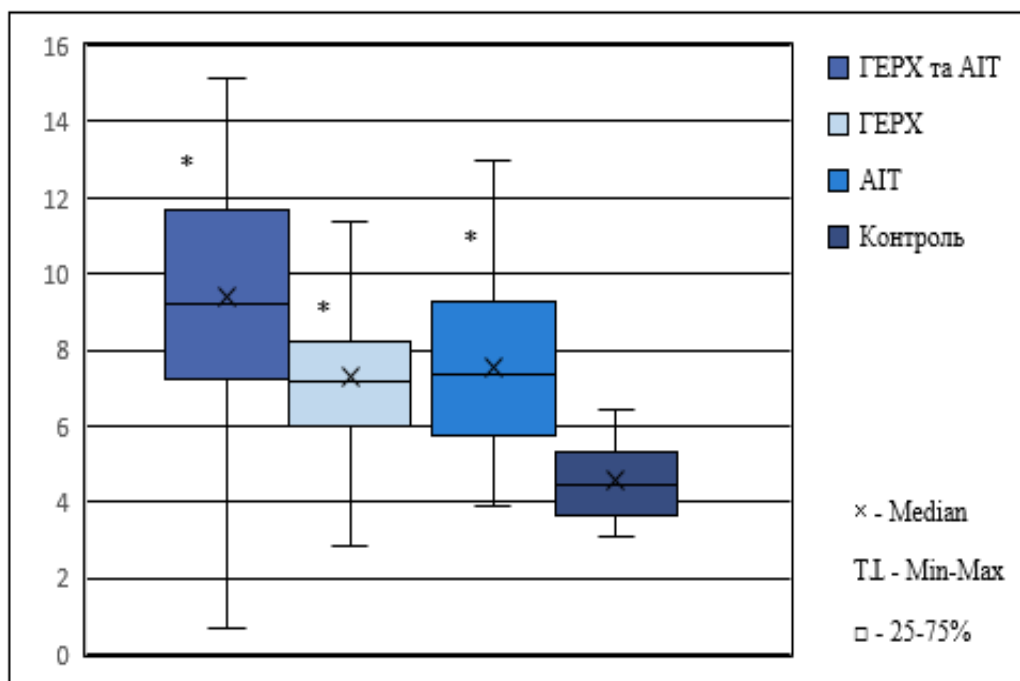
Показники глутатіонової ланки АОЗ в залежності від тютюнопаління

Показник/Група		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
ГТВ, мкмоль/г Нв	Курці (n=31)	1,13 (1,08; 1,35)	1,54 (1,39; 1,74)	1,79 (1,65; 2,17)
	Не курці (n=89)	1,19 (1,05; 1,31)	1,62 (1,47; 1,79)	1,86 (1,70; 2,32)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ГПО, МО/г Нв	Курці (n=13)	12,87 (11,27; 14,53)	14,86 (13,57; 15,87)	16,27 (12,32; 17,44)
	Не курці (n=32)	13,11 (11,02; 14,79)	14,56 (13,22; 15,47)	16,47 (12,44; 18,24)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$
ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв	Курці (n=11)	1,31 (1,17; 1,29)	1,55 (1,44; 1,61)	1,68 (1,65; 1,83)
	Не курці (n=31)	1,30 (1,19; 1,36)	1,52 (1,29; 1,51)	1,71 (1,68; 1,86)
	Значимість, p^1	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$

Примітка: $p<0,05$ – статистично значуща залежність.

Значну роль в системі АОЗ відіграє ензим супероксиддисмутаза (СОД), яка є головним детоксикатором клітин, здійснює дезактивацію супероксидних радикалів у місці їх утворення та припиняє їх дифузію. СОД є металоферментом і, отже, вимагає для своєї активності кофактор - марганець, тому отримала назву марганець супероксиддисмутаза або СОД2. Особливість марганець супероксиддисмутази полягає в тому, що вона локалізована переважно в мітохондріях. Також важливе значення для здійснення антиоксидантного захисту під час окисного стресу, викликаного H_2O_2 , має протеїн Клото.

У хворих обстежених груп в сироватці крові визначали рівень мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази (рис. 3.20).



Примітка: * $p < 0,05$ – різниця статистично значуща при порівнянні із контролем.

Рис. 3.20. Активність мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази у хворих, що були обстежені

Згідно дослідженню, у хворих ГЕРХ та АІТ відзначається збільшення рівню марганець-супероксиддисмутази, як в разі їхнього поєднання, так і при ізольованій формі ГЕРХ та АІТ. Так, при наявності ізольованого АІТ активність СОД2 перевищувала показники контролю в 1,7 разів, при ізольованій ГЕРХ - у 1,6 разів та при поєднанні ГЕРХ та АІТ це підвищення було максимальним - у 2,1 рази (табл. 3.50).

Таблиця 3.50

**Активність мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази у хворих
з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ та ізольованими формами
захворювань**

Групи	Активність СОД2, нг/мл	Рівень значущості порівняно з контрольною групою ¹	Рівень значущості між групами ^{1,2}
ГЕРХ та АІТ (n=120)	9,1965 (7,2480; 11,6385)	U = 386, p<0,01	U ₁₋₂ =108, p ₁₋₂ <0,01 U ₁₋₃ =2509,5, p ₁₋₃ <0,01
ГЕРХ (n=45)	7,1700 (6,1056; 8,1948)	U = 513, p<0,01	U ₁₋₂ =108, p ₁₋₂ <0,01 U ₂₋₃ =915,5, p ₂₋₃ =0,802
АІТ (n=42)	7,5515 (5,8327; 9,2338)	U = 1273, p<0,01	U ₁₋₃ =2509,5, p ₁₋₃ <0,01 U ₂₋₃ =915,5, p ₂₋₃ =0,802
Контрольна (n=20)	4,4720 (3,7010; 5,2325)		

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між групами;

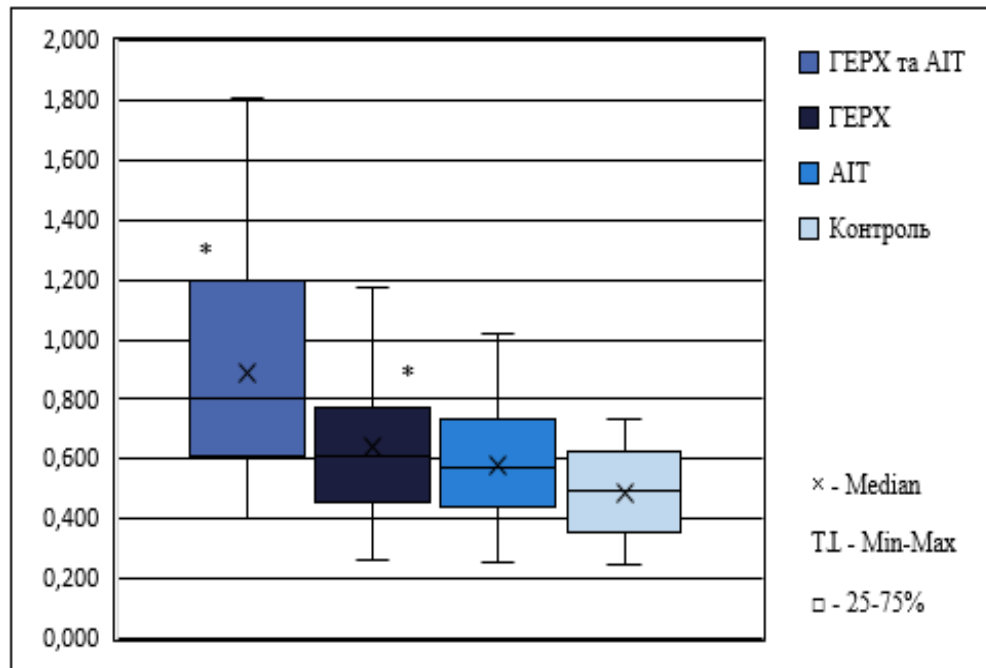
² U₁₋₂, p₁₋₂ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ;

U₁₋₃, p₁₋₃ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованим АІТ;

U₂₋₃, p₂₋₃ - різниця між групами ГЕРХ та АІТ.

Є доведеним, що активність СОД2 є не тільки результатом активації системи АОЗ через гіперпродукцію вільних радикалів при розвитку захворювань, але й наслідком збільшення активності білка Клото, який одним із напрямків своєї дії має вплив на генерацію мітохондріального антиоксидантного ферменту.

Це було підставою до визначення рівня білка Клото в сироватці крові у молодих пацієнтів з різними варіантами перебігу ГЕРХ та АІТ (рис. 3.21, табл. 3.51).



Примітка: * $p < 0,05$ – різниця статистично значуща при порівнянні із контролем.

Рис. 3.21. Рівень білка Клото в сироватці крові всіх груп хворих.

Так, в усіх групах хворих встановлено збільшення рівня білка Клото в сироватці крові в порівнянні з особами групи контролю. Так, вміст даного показнику був статистично вище при його порівнянні в групах хворих з ГЕРХ ($p < 0,01$) та при коморбідності ГЕРХ та АІТ ($p < 0,01$); однак у пацієнтів з ізольованим АІТ цей білок не мав вірогідних відмінностей від контрольних величин, хоча і мав тенденцію до збільшення ($p = 0,08883$). Також вірогідність не була доведена при порівнянні між групами з ізольованими АІТ та ГЕРХ ($p = 0,310084$) (табл. 3.51).

Таблиця 3.51

Відмінності рівня білку Клото у групах хворих з ГЕРХ та АІТ

Групи	Активність протеїну Клото, нг/мл	Рівень значущості порівняно з контрольною групою ¹	Рівень значущості між групами ^{1,2}
ГЕРХ та АІТ (n=120)	0,8070 (0,6110; 1,1840)	U=320,5, p<0,01	U ₁₋₂ =1570, p ₁₋₂ <0,01 U ₁₋₃ =1171, p ₁₋₃ <0,01
ГЕРХ (n=45)	0,6130 (0,4612; 0,7630)	U=279,5, p<0,01	U ₁₋₂ =1570, p ₁₋₂ <0,01 U ₂₋₃ =825,5, p ₂₋₃ =0,310084
АІТ (n=42)	0,5675 (0,4398; 0,7324)	U = 307, p=0,08883	U ₁₋₃ =1171, p ₁₋₃ <0,01 U ₂₋₃ =825,5, p ₂₋₃ =0,310084
Контроль (n=20)	0,4958 (0,3679; 0,6098)		

Примітка: ¹ p<0,05 - різниця статистично достовірною між групами;

² U₁₋₂, p₁₋₂ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованою ГЕРХ;

U₁₋₃, p₁₋₃ - різниця між групою ГЕРХ та АІТ та ізольованим АІТ;

U₂₋₃, p₂₋₃ - різниця між групами ГЕРХ та АІТ.

При аналізі показників марганця-супероксиддисмутази (СОД2) та білка Клото у хворих, які були обстежені, достовірних відмінностей залежно від статі знайдено не було (табл. 3.52).

Таблиця 3.52

Рівень СОД2 та білка Клото у чоловіків та жінок по групах

Показник/Група		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
СОД2, нг/мл	Жінки	9,5327 (7,1835; 11,1032)	7,3217 (6,1423; 8,2188)	7,2135 (5,2265; 9,5436)
	Чоловіки	9,1276 (7,3177; 11,6534)	7,0154 (6,1056; 8,3425)	7,4328 (5,8117; 9,6547)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Білок Клото, нг/мл	Жінки	0,7942 (0,6860; 1,1563)	0,6121 (0,4327; 0,7823)	0,5435 (0,4478; 0,7423)
	Чоловіки	0,8123 (0,5734; 1,1848)	0,6082 (0,4122; 0,7234)	0,5680 (0,4176; 0,7122)
	p ¹	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примітка: ¹ p < 0,05 - різниця є статистично достовірною.

Разом з тим, встановлено, що у хворих обстежених груп на рівень СОД2 та білка Клото впливав такий фактор, як тютюнопаління (табл. 3.53).

Таблиця 3.53

Рівень СОД2 та білка Клото у обстежених хворих в залежності від тютюнопаління

Показник/Група		ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	АІТ (n=42)
СОД2, нг/мл	Курці	8,5432 (7,1025; 10,0253)	7,0028 (6,1223; 8,1213)	7,0122 (5,2145; 8,4536)
	Не курці	9,8687 (7,9887; 11,7122)	7,9341 (6,8574; 8,5653)	7,6728 (6,7734; 9,4785)
	p ¹	p<0,01	p<0,05	p<0,05
Білок Клото, нг/мл	Курці	0,7342 (0,5864; 1,0322)	0,5921 (0,4423; 0,7854)	0,5521 (0,4365; 0,7153)
	Не курці	0,8244 (0,6345; 1,1848)	0,6182 (0,4231; 0,7434)	0,5734 (0,4287; 0,7052)
	p ¹	p<0,01	p>0,05	p>0,05

Примітка: ¹ p <0,05 - різниця є статистично достовірною.

Згідно отриманим даним, у курців групи з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ відзначено достовірно нижчі показники рівня СОД2 та білка Клото (p<0,01). У хворих з ізольованою ГЕРХ та ізольованим АІТ відмічається достовірне зниження СОД 2 (p<0,05).

З метою встановлення впливу тривалості захворювання на рівень СОД2 та білка Клото хворі були розподілені на підгрупи. До 1а підгрупи увійшли хворі з вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років; 1б група- вперше виявлена ГЕРХ та діагностований АІТ від 1 до 3 років; до групи 1в увійшли пацієнти з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років. Рівень СОД2 та білка Клото у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ з урахуванням тривалості захворювання подано в таблиця 3.54.

Таблиця 3.54

**Рівень марганець-супероксиддисмутази та білка Клото у хворих з
поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ з урахуванням тривалості
захворювання**

Показник	ГЕРХ та АІТ (n=120)			p ^{1,2}
	1а підгрупа	1б підгрупа	1в підгрупа	
СОД2, нг/мл	9,0521 (7,3545; 10,8423)	9,3754 (7,5792; 11,7483)	8,8932 (7,3323; 10,5422)	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
Білок Клото, нг/мл	0,8120 (0,6124; 1,1623)	0,8754 (0,7736; 1,1876)	0,8003 (0,6232; 1,1542)	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично достовірна;

² p₁₋₂ - різниця між підгрупами 1а та 1б;

p₁₋₃ - різниця між підгрупами 1а та 1в;

p₂₋₃ - різниця між підгрупами 1б та 1в.

При аналізі показників встановлено, що найменші значення СОД2 відзначаються в групі хворих з тривалістю захворювань від 1 до 3 років. Достовірні відмінності цього показника знайдено між групами хворих з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявленим АІТ та ГЕРХ від 1 до 3 років (p<0,05); між групами хворих з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявлена ГЕРХ та встановленим АІТ від 1 до 3 років (p<0,05).

Вивчення даних показників з урахуванням тривалості захворювань в групах з ізольованими патологіями, показало, що в групі хворих з одноосібним перебігом ГЕРХ відмічаються зміни в рівні СОД2 та білка Клото (табл. 3.55).

Таблиця 3.55

**Рівень мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази та білка
Клото у хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ та АІТ з урахуванням
тривалості захворювання**

Група/показник		СОД2, нг/мл	Білок Клото, нг/мл
ГЕРХ (n=45)	Вперше діагностовано	6,9321 (6,1032; 8,1216)	0,5932 (0,4567; 0,6732)
	Від 1 до 3 років	7,3041 (6,2351; 8,3251)	0,6367 (0,4834; 0,7732)
	Значимість, p^1	$p < 0,05$	$p < 0,05$
АІТ (n=42)	Вперше діагностовано	7,3251 (5,7328; 9,1892)	0,5277 (0,4276; 0,7276)
	Від 1 до 3 років	7,5182 (5,8454; 9,2791)	0,5453 (0,4422; 0,7432)
	Значимість, p^1	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Примітка: ¹ $p < 0,05$ – різниця статистично достовірна.

Як було встановлено, при тривалості ГЕРХ від 1 до 3 років рівень СОД2 та білка Клото достовірно перевищував показники хворих з вперше діагностованою ГЕРХ ($p < 0,05$).

Проведене дослідження встановило, що на тлі активного запального процесу у слизовій оболонці стравоходу у хворих з ГЕРХ та при його поєднанні з АІТ відбувається зменшення загальної антиоксидантної активності, рівня відновленого глутатіону та глутатіонзалежних ензимів, а саме - провідних ензимів антиоксидантного захисту глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази, які безпосередньо відповідають за синтез відновленого глутатіону. Встановлено, що система глутатіону зв'язує вільні радикали, відновлює перекис, а також продукти перекисного окиснення ліпідів, фосфоліпідів мембран, білків, нуклеїнових кислот і виводить їх з організму у вигляді нетоксичних кон'югатів. Окрім того, глутатіон відновлює інші антиоксиданти (вітаміни С і Е), а також діє як імуномодулятор: приймає участь в активації природних кілерів (NK_клітин) і Т-лімфоцитів.

В проведеному дослідженні встановлено зниження активності ферменту глутатіонредуктази, який приймає участь у перетворенні окисленої форми глутатіону у відновну. Це можна пояснити тим, що в умовах

окислювального стресу інгібується один із ензимів гексозо-монофосфатного шунту - глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, який поставляє відновлені коферменти НАДФН2 для регенерації глутатіону під впливом глутатіонредуктази, або, можливо, відбувається безпосереднє інгібування ГТр активними кисневими метаболітами [450].

Активність антиоксидантної системи розглядається як головний механізм неспецифічного захисту тканин та органів від несприятливих факторів. Отримані в дослідженні дані стосовно зниження рівня загальної антиоксидантної активності та складових глутатіону є свідченням участі цієї системи в патогенезі ГЕРХ. Коморбідність цієї патології з АІТ поглиблює патологічні зміни цих показників. Важливим є фактор встановлення впливу такого екзогенного фактору, як тютюнопаління, на рівень загального антиоксидантного захисту та складові глутатіонової системи, що проявлялось зменшенням цих показників при поєднаному перебігу захворювань.

Для встановлення патогенетичних ланок розвитку ушкодження стравоходу у хворих на фоні АІТ важливе значення має дослідження біологічного маркера, що відображає цитопротекцію. В якості такого показника було обрано марганець-супероксиддисмутаза. Аргументом вибору цього біомаркеру було положення, що мітохондрії є джерелом вільних радикалів і при їх хронічному збільшенні запускається цикл пошкодження мітохондріальної ДНК, зниження функціональної активності та ушкодження клітин [451].

В мітохондріях створена система антиоксидантного захисту, основним представником якої є марганець-супероксиддисмутаза. Цей ензим виконує свою функцію за рахунок гідролізу шкідливих пероксидів та перетворення їх в менш загрозливий пероксид водню [452]. Разом з тим, в науковій літературі недостатньо висвітлено дані стосовно стану мітохондріальної антиоксидантної системи у хворих з патологією стравоходу та при ендокринній патології. Викликає безперечний інтерес пошук біологічних маркерів ініціації захворювань з коморбідним перебігом.

У обстежених пацієнтів як з ізольованою ГЕРХ, так і при її поєднанні з АІТ, виявлено збільшення рівня марганець-супероксиддисмутази, що можна пояснити адаптивною відповіддю на оксидантний стрес. Його формування відбувається в разі дії на слизову оболонку стравоходу та шлунку різних стресорів, які стимулюють продукцію вільних радикалів з наступним пошкодженням органу та моторно-секреторними порушеннями.

Згідно наукових даних, збільшення експресії марганець-супероксиддисмутази є проявом захисту різних клітин проти апоптозу, обумовленого фактором некрозу пухлин. Така адаптивна відповідь захищає клітини від патологічного апоптозу, викликаного токсичними агентами.

Як було встановлено в дослідженні, серед пацієнтів на ізольований перебіг АІТ також спостерігалось достовірне підвищення активності марганець-супероксиддисмутази. Означений феномен, на нашу думку, можна пояснити залученням імунної системи через автоімунний компонент захворювання, при якому порушується послідовність і адекватність імунної відповіді.

Але ефекти надмірної експресії марганець-супероксиддисмутази мають подвійний різноспрямований характер, тому що, незважаючи на високоспецифічність, при певних умовах марганець-супероксиддисмутаза може набувати властивостей прооксиданта шляхом взаємодії з перекисом водню і запуску процесів утворення гідроксильного радикала і супероксидного аніону. Необхідно відзначити, що причиною ініціації патологічного процесу можуть виступати будь-які девіації експресії марганець-супероксиддисмутази: її пригнічення асоціюється з недостатністю детоксикації активних форм кисню, в той час як гіперактивація мітохондріального ензиму призводить до інтенсифікації цитотоксичного ефекту перекису водню, що утворюється в результаті дисмутації супероксида [453]. Важливим є спостереження, що як зниження, так і підвищення активності марганець-супероксиддисмутази є причиною розвитку патологічних процесів. У першому випадку внаслідок недостатнього захисту

від активних форм кисню, у другому - в результаті посилення цитотоксичної дії перекису водню. Важливим для життєздатності клітини є встановлення балансу між активністю марганець-супероксиддисмутази та ензимами, які окислюють H_2O_2 , а саме каталазою або пероксидазами.

У дослідженні встановлено, що у хворих з ГЕРХ та АІТ відбувається зниження загальної антиоксидантної активності та рівня складових глутатіонової системи з паралельним підвищенням рівня мітохондріального антиоксидантного ферменту, що свідчить про дисбаланс в системі неспецифічного захисту, як патогенетичної ланки формування ушкодження стравоходу при патології щитовидної залози. Неспроможність ферментативної складової антиоксидантної системи призводить до пригнічення повноцінного захисту на рівні первинної ланки з залученням компенсаторної реакції на мітохондріальному рівні.

Підвищену стійкість до оксидативного стресу визнано у білка Клото, який відноситься до родини трансмембранних протеїнів і здійснює свої ефекти завдяки сигнальним молекулам. Згідно отриманим даним показано, що відбувається збільшення рівня білка Клото у хворих ГЕРХ та АІТ в порівнянні з особами групи контролю.

Визначено негативний вплив екзогенного шкідливого фактору, такого як тютюнопаління на рівень марганець-супероксиддисмутази та білка Клото, що проявляється достовірним зниженням цих показників у курців в порівнянні з не курцями. При тривалому перебігу ГЕРХ та АІТ також визначається виснаження антиоксидантного захисту, що можливо є патогенетичним чинником хронізації захворювань.

Таким чином, у хворих з ГЕРХ та АІТ встановлено зменшення антиоксидантного захисту на загальну та глутатіонову складові, при цьому відбувається активізація мітохондріальних компонентів з метою детоксикації чинників, які приймають участь у патогенезі цих нозологічних форм. Комплексне вивчення спрямованість цих процесів важливо для практичної медицини, так як показники стану неспецифічного захисту є

прогностичними індикаторами клінічного перебігу означених патологічних станів у молодому віці.

Висновки до підрозділу 3.5. Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ, та ізолювані форми даних нозологій супроводжуються статистично достовірним зниженням рівнів ЗАА при порівнянні з контрольними значеннями. Також рівень ЗАА був вірогідно нижчим у пацієнтів основної групи, що палять в порівнянні з особами, що не курять. При аналізі рівня ЗАА у хворих, які були обстежені, гендерних відмінностей та залежності від тривалості захворювань знайдено не було.

Оцінка рівнів відновленого глутатіону та глутатіонзалежних ензимів - глутатіонпероксидази та глутатіонредуктази показало зниження за всіма показниками, як у групі з поєднаною патологією, так і у групах порівняння. Проведене дослідження показників глутатінової ланки АОЗ з урахуванням гендерних відмінностей, тютюнопаління та тривалості захворювань достовірних змін у обстежених хворих не встановило.

У хворих на ГЕРХ та АІТ відзначається збільшення рівню марганець-супероксиддисмутази та активності білка Клото. Аналіз даних показників залежно від статі достовірних відмінностей не показав. Оцінка активності СОД2 залежно від тютюнопаління показала достовірно нижчі рівні у курців всіх груп обстежених. Активність білка Клото була статистично нижче у пацієнтів основної групи, що палять при порівнянні з показниками не курців. Рівні СОД2 та білка Клото залежали від тривалості захворювань - найнижчі цифри реєструвались у пацієнтів з тривалістю від 1 до 3 років за обома нозологіями.

Результати власних досліджень підрозділу 3.5 викладені у публікаціях автора [402, 403, 437, 439, 440, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465].

3.6 ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА НЕСПЕЦИФІЧНОГО ЗАХИСТУ У ДОСЛІДЖЕНИХ ХВОРИХ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА МОРФОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК СЛИЗОВОЇ СТРАВОХОДУ

ГЕРХ є поширеним захворюванням людей різного віку, але викликає занепокоєння те, що ця патологія зустрічається серед осіб молодого віку внаслідок поширення порушень харчування та збільшення кількості екзогенних факторів, які негативно впливають на стан травного тракту. Діагностика ГЕРХ заснована на виявленні характерних симптомів, що виникають внаслідок пошкодження слизової оболонки стравоходу. З практичних позицій дуже важливим є встановлення послідовності мікроскопічних, а в подальшому макроскопічних змін, та, головне – виявлення чинників, які призводять до клітинно-морфологічних зсувів в стінці стравоходу. Науковий пошук в даному напрямку є актуальним, тому що неерозивна форма ГЕРХ може трансформуватися в ерозивну форму, а в подальшому – в більш загрозливі ускладнення – стравохід Баррета і навіть в аденокарциному стравоходу. В зв'язку з цим, встановлення асоціації симптомів та морфологічної картини з патогенетичними маркерами ушкодження стравоходу надає можливість визначення предикторів несприятливого перебігу захворювання. З клінічної точки зору, актуальним є вивчення впливу супутнього АІТ, нозології, що часто зустрічається в студентській популяції, на досліджувані показники. При виконанні роботи встановлено, що у хворих на ГЕРХ та АІТ провідним симптомом була печія, яка зустрічалася у всіх обстежених пацієнтів, однак мала різну частоту, інтенсивність та часову залежність при порівнянні поміж групами. Згідно наших даних, при анкетуванні хворих з використанням міжнародного стандартизованого опитувальника GerdQ у 27 пацієнтів основної групи печія реєструвалась 2-3 рази на тиждень, у 93 хворих – 4-7 разів (рис. 3.22).

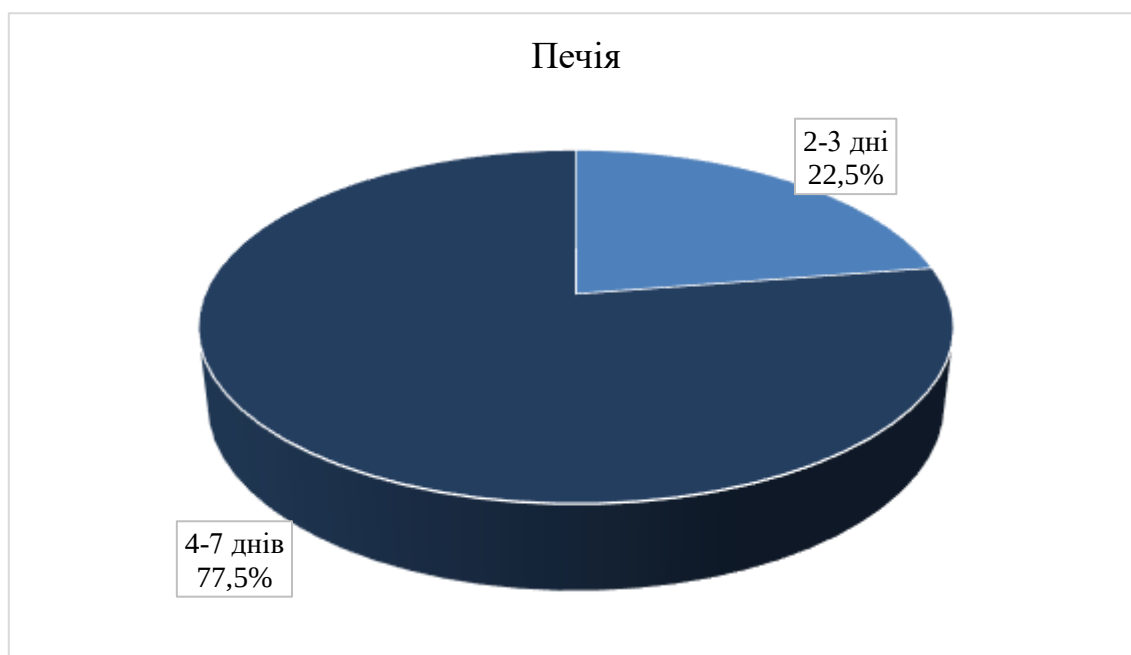


Рис. 3.22 Частота печії у хворих основної групи впродовж тижня, %

Встановлено, що часта печія, 4-7 разів на тиждень в основній групі, відмічалась у хворих з високим рівнем каспази-1 (переважно 3-4 квартилі), в той час, як виникнення даної скарги 2-3 рази на тиждень відповідало 1 та 2 квартилям (рис. 3.23).

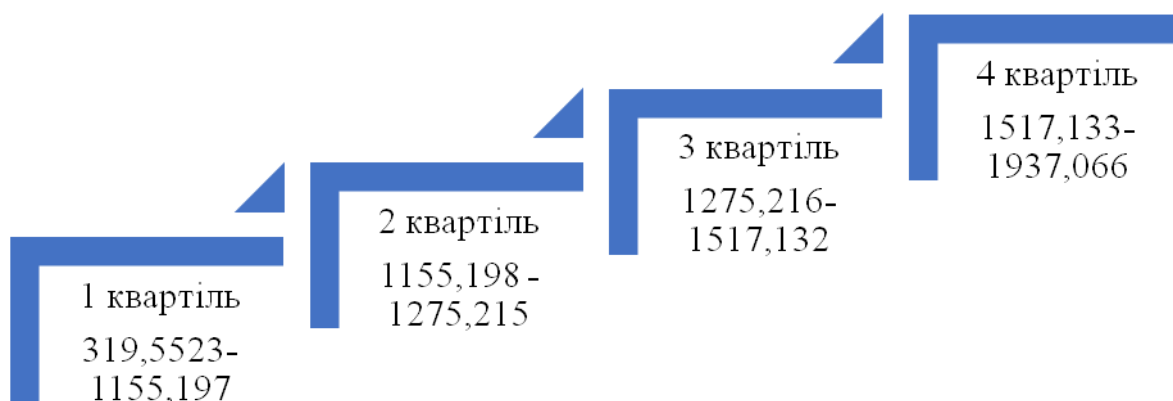


Рис. 3.23 Межі розподілу каспази-1 у групі з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ залежно від квартилей, пг/мл.

Інший розподіл отримано за показниками ЗАА та білка Клото, тобто показники пацієнтів, що мали скарги на виникнення печії більш ніж 3 рази на тиждень, відповідали 1 та 2 квартилям (рис. 3.24, рис. 3.25).

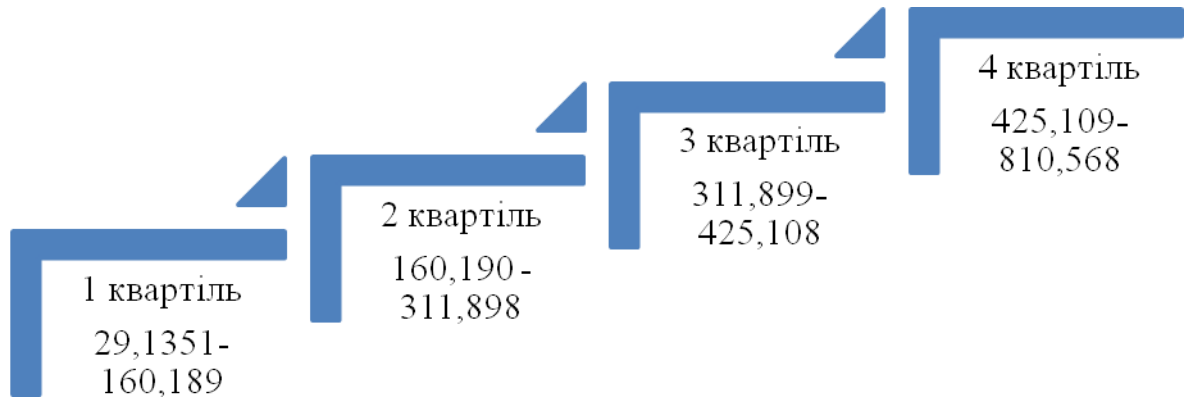


Рис. 3.24. Межі розподілу загальної антиоксидантної активності залежно від квартилей у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, мкмоль/л

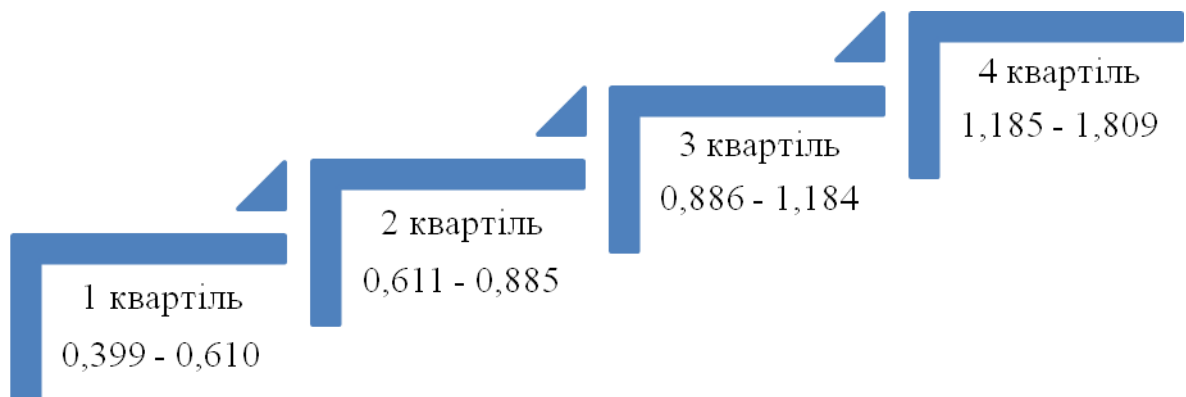


Рис. 3.25. Межі розподілу білку Клото у пацієнтів основної групи залежно від квартилей, нг/мл.

Розлади сну у пацієнтів основної групи мали наступний розподіл: 78 пацієнтів дана скарга турбувала 4-7 днів на тиждень, 31 – 2-3 дні, 8 – 1 день та 3 особи не відзначали проблем із сном (рис. 3.26).

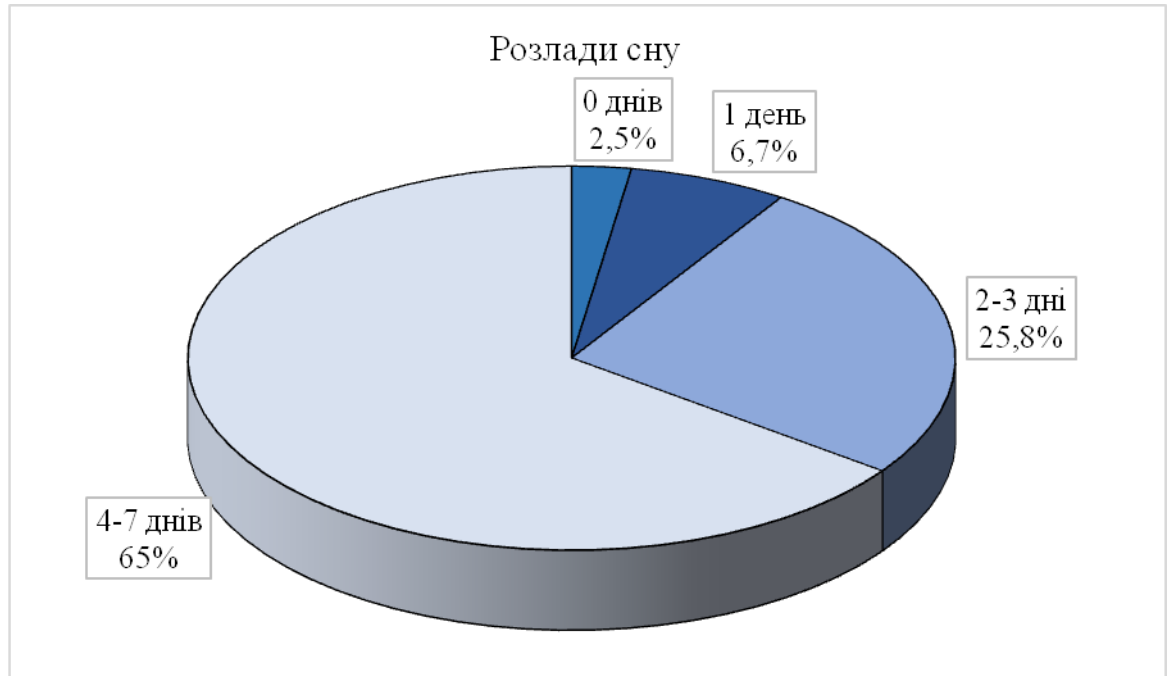


Рис. 3.26. Частота виникнення розладів сну у хворих основної групи, %

Зміни показників, що вивчали в залежності від частоти виникнення розладів сну, в основній групі відбувались за умови низьких рівнів ЗАА. Тобто, пацієнти, що відмічали наявність проблем зі сном 4-7 днів на тиждень, мали показники ЗАА, що відповідали першому та другому квартилям, в той час, як відсутність даної скарги дозволило розподілити їх до 4 квартилю (рис. 3.24). Таку ж саму спрямованість виявлено за показником мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази: пацієнти з розладами сну, що виникали більш ніж 3 рази на тиждень, мали рівні даного біомаркера в межах 0,6975-7,2480 та 7,2481-9,1965 нг/мл (рис. 3.27).



Рис. 3.27. Межі розподілу мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ залежно від кварталів, нг/мл.

Аналіз показників глутатіонової ланки в залежності від частоти виникнення розладів сну у пацієнтів основної групи з коморбідністю ГЕРХ та АІТ показав наявність асоціації між даною скаргою та рівнями глутатіопероксидази та відновленого глутатіону: хворі, що відмічали розлади сну 4 та більше днів на тиждень за даними показниками відповідали 3 та 4 квартілям (табл. 3.56)

Таблиця 3.56

Межі розподілу показників глутатіонової ланки у хворих основної групи залежно від кварталів

Показник	1 квартал	2 квартал	3 квартал	4 квартал
ГТв, мкмоль/г Нв	0,60-1,05	1,06-1,21	1,22-1,34	1,35-1,80
ГПО, МО/г Нв	9,25-11,10	11,11-13,32	13,33-14,79	14,80-17,02
ГТр, мкмольНАДФН/г Нв	0,98-1,15	1,16-1,31	1,32-1,36	1,37-1,50

Розподіл частоти регургітації у пацієнтів основної групи відбувався наступним чином: 31 хворий мав даний симптом впродовж 4-7 днів на

тиждень, 43 – 2-3 дні, 35 – 1 день. 11 пацієнтів не мали даних проявів захворювання (рис. 3.28).

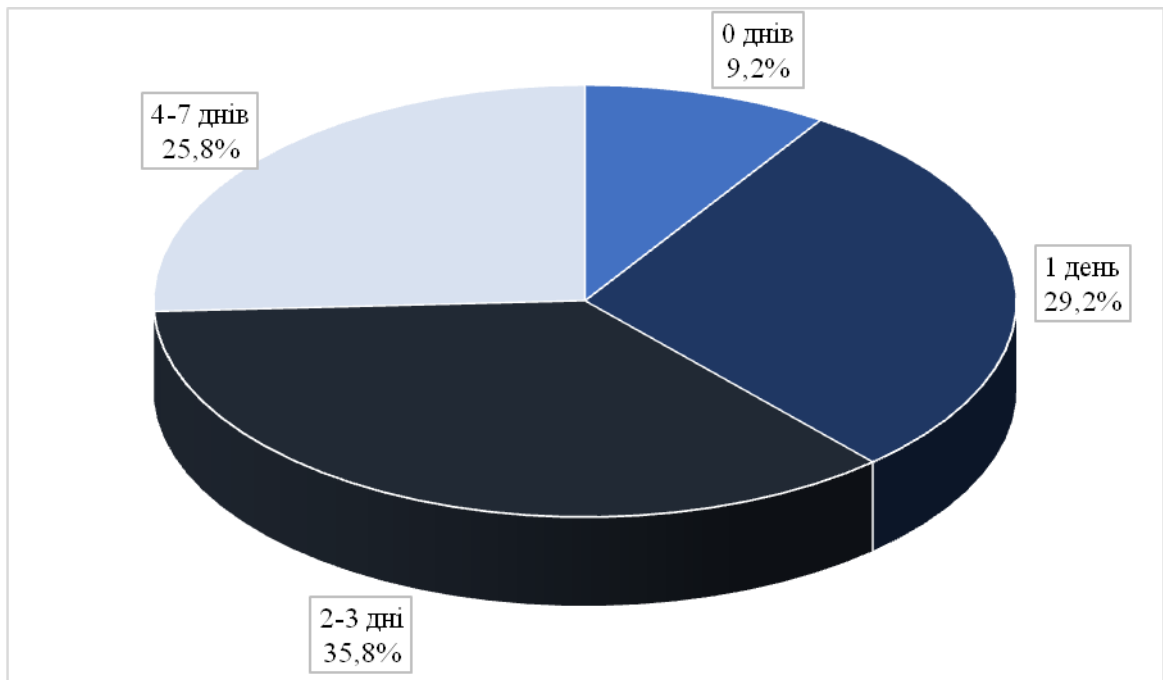


Рис. 3.28. Частота виникнення регургітації у пацієнтів основної групи, %

Аналіз показників системного запалення та неспецифічного захисту у досліджених хворих основної групи в залежності від регургітації показав зв'язок з рівнями 8-ізопростану, каспази-1, та глутатіонпероксидази. Так, наявність регургітації від 4 до 7 днів на тиждень асоціювалась з високими рівнями каспази-1, що були у межах від 1517,133 до 1937,066 пг/мл (рис. 3.23), ізопростану-8 – 16,18-19,32 пг/мл (рис. 3.29) та глутатіонпероксидази від 14,80 до 17,02 МО/г Нв (табл. 3.56). Оцінка регургітації за показником загальна антиоксидантна активність дозволила визначити, що для хворих із наявністю даної скарги більш ніж 3 рази на тиждень рівні ЗАА відповідали 1 та 2 квартилям (рис. 3.24).

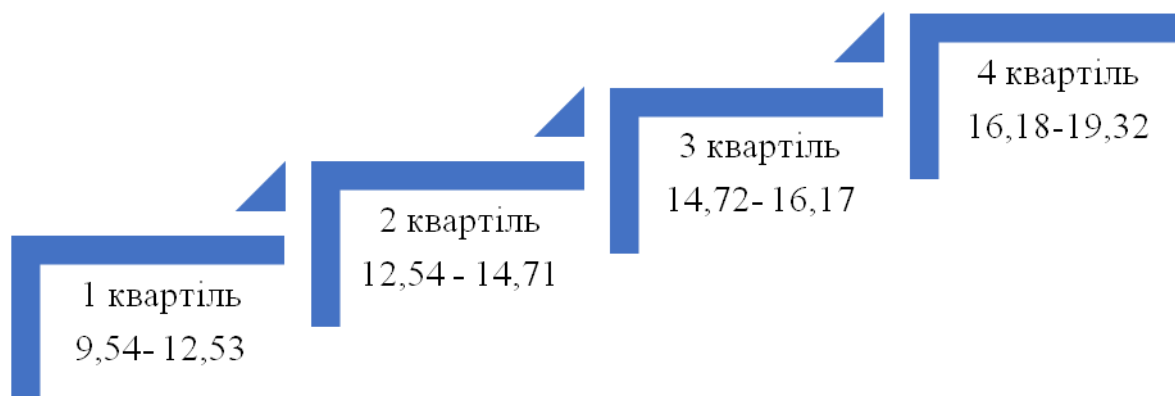


Рис. 3.29. Розподіл 8-ізопростану у основній групі залежно від кварталів, пг/мл.

Необхідність використання додаткових лікарських засобів таких як антациди, 4 та більше днів на тиждень відмічали 52 хворих основної групи, 2-3 дні – 53, 1 день – 9 осіб, 6 пацієнтів не потребували призначення додаткових медикаментів (рис. 3.30).

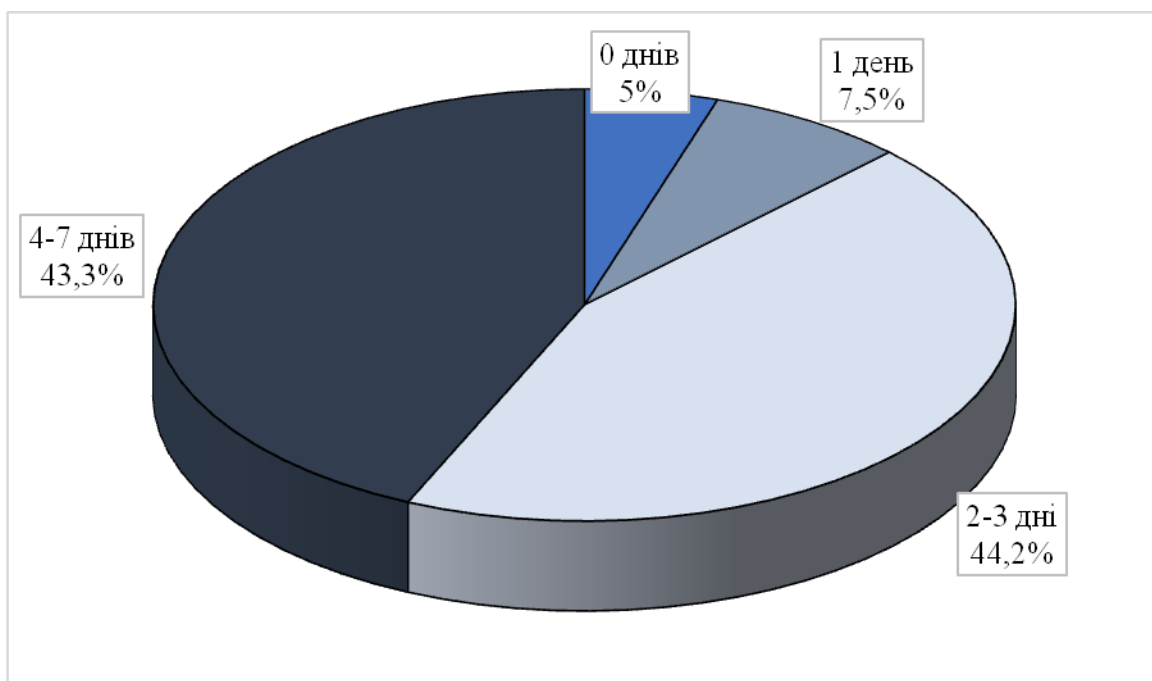


Рис. 3.30. Частота використання впродовж тижня додаткових лікарських засобів хворими з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, %

Оцінка показників, що вивчали в залежності від використання додаткових лікарських засобів, відбувалася за умов низького рівня білка Клото (рис. 3.25), мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази (рис. 3.27). Пацієнти з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ, що не потребували додаткових ліків, за рівнем 8-ізопростану відповідали 1 квартилю, в той час, як показники хворих, що використовували антациди більш ніж 3 рази на тиждень були у межах 14,72-16,17 пг/мл та 16,18-19,32 пг/мл (рис. 3.29).

Також подібна спрямованість відмічалась за активністю ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α – найвищі показники спостерігались у пацієнтів, що потребували використання допоміжних ліків від 4 до 7 днів на тиждень (табл. 3.57).

Таблиця 3.57

**Межі розподілу показників цитокінової ланки у хворих основної групи
залежно від квартилей**

Показник	1 квартиль	2 квартиль	3 квартиль	4 квартиль
ІЛ-1 β , пг/мл	15,78-21,92	21,93-29,63	29,64-35,53	35,54-41,27
ІЛ-18, пг/мл	953,24-1451,73	1451,74-1763,49	1763,50-2879,27	2879,28- 3354,25
ФНП- α , пг/мл	3,07-5,92	5,93-7,67	7,68-9,87	9,88-12,03

Оцінка показників, що вивчали в залежності від наявності болі в епігастральній ділянці та нудоти, розбіжностей не виявила.

Проведено оцінку показників системного запалення та неспецифічного захисту у досліджених хворих в залежності від морфологічних характеристик слизової стравоходу. При визначенні вмісту 8-ізопростану з урахуванням форми ураження слизової оболонки у хворих з ГЕРХ встановлено його вірогідне збільшення за наявності ерозій (табл. 3.58).

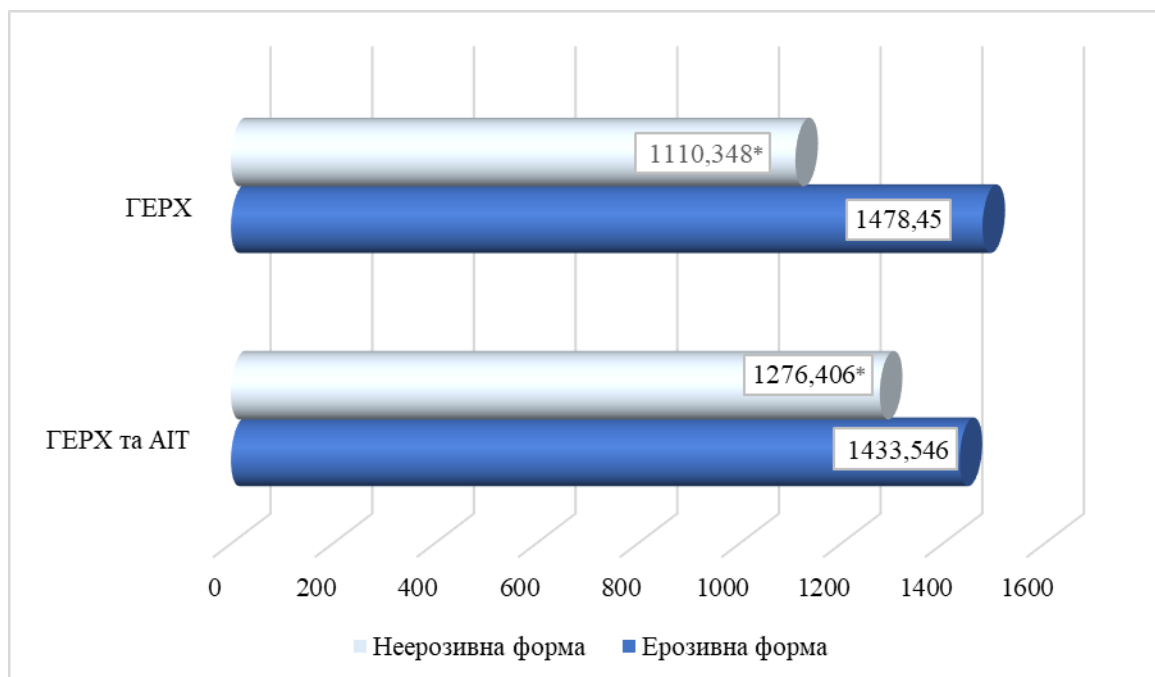
Таблиця 3.58

Вміст 8-ізопростану у сироватці крові хворих з ГЕРХ з урахуванням морфологічної форми ураження стравоходу

Показник	Група	Морфологічна форма ГЕРХ		Рівень значущості ¹
		Ерозивна	Неерозивна	
8-ізопростан, пг/мл	Основна (n=120)	15,23 (13,81; 17,02)	12,93 (11,74; 14,65)	U=268; p<0,01
	Порівняння (n=45)	8,32 (7,35; 9,62)	6,27 (5,44; 6,93)	U=564; p<0,01

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща між формами ураження стравоходу.

При визначенні вмісту каспази-1 з урахуванням форми ураження слизової оболонки стравоходу були встановлені наступні дані: при наявності ерозивного процесу при коморбідності ГЕРХ та АІТ активність каспази-1 достовірно перевищувала середні значення по групі (рис.3.31). В групі хворих з ізольованою АІТ була зафіксована аналогічна тенденція – достовірне збільшення показника при ерозивній формі захворювання.



Примітка: *p<0,05– різниця статистично значуща.

Рис. 3.31. Розподіл каспази-1 в залежності від морфологічних змін в слизовій оболонці стравоходу у хворих з ГЕРХ, пг/мл.

Аналогічні закономірності визначені у хворих на ізольовану ГЕРХ (табл. 3.59).

Таблиця 3.59

Активність каспази-1 у хворих з ГЕРХ та при коморбідності з АІТ з урахуванням морфологічних змін у слизовій оболонці стравоходу

Показник	Групи хворих	Морфологічна форма ГЕРХ		Рівень значущості ¹
		Ерозивна	Неерозивна	
Каспаза-1 пг/мл	Основна група (n=120)	1433,546 (930,401; 1675,130)	1276,406 (1114,634; 1377,394)	U=1186,5; p<0,05
	Група порівняння (n=45)	1478,450 (1369,312; 1512,209)	1110,348 (869,312; 1454,865)	U=709,5; p<0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща у групі між морфологічними формами.

Наявність ерозивного процесу у хворих групи з одноосібним перебігом ГЕРХ характеризувалася збільшенням активності каспази-1 проти показника в цілому по групі. В той же час відсутність ерозивного ураження слизової оболонки супроводжувалася зменшенням величини даного показника.

Визначені зміни в активності ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α в залежності від морфологічних характеристик слизової стравоходу (табл. 3.60).

Так, наявність ерозивної форми ГЕРХ у хворих з АІТ призводила до збільшення синтезу показників, що вивчали, відносно до групи пацієнтів з неерозивним варіантом хвороби. Аналогічна спрямованість активності цитокінів була відзначена при ізольованому перебігу ГЕРХ.

Таблиця 3.60

**Активність ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α у хворих з ГЕРХ та при
коморбідності з АІТ з урахуванням морфологічних змін у слизовій
оболонці стравоходу**

Показник	Групи хворих	Морфологічна форма ГЕРХ		Рівень значущості ¹
		Ерозивна	Неерозивна	
ІЛ-1 β пг/мл	Основна група (n=120)	34,3 (29,3; 40,2)	23,4 (20,1; 28,4)	U=267; p<0,01
	Група порівняння (n=45)	18,6 (17,4; 20,1)	16,3 (15,2; 17,1)	U=103; p<0,05
ІЛ-18 пг/мл	Основна група (n=120)	1975,7 (1631,4; 2922,9)	1601,3 (1503,1; 1756,6)	U=645; p<0,01
	Група порівняння (n=45)	683,6 (631,9; 734,2)	574,3 (559,2; 623,2)	U=221; p<0,05
ФНП- α , пг/мл	Основна група (n=120)	8,9 (7,6; 9,9)	6,4 (5,7; 8,1)	U=376,5; p<0,05
	Група порівняння (n=45)	4,5 (4,0; 5,4)	5,6 (4,9; 7,3)	U=124; p<0,05

Примітка: ¹ p<0,05 – різниця статистично значуща у групі між морфологічними формами.

Морфологічні зміни у слизовій оболонці стравоходу асоціювалися з показниками ЗАА. Як у пацієнтів основної групи, так і в групі з ізольованою ГЕРХ, виявлено статистично значущі відмінності між ерозивною та неерозивною формами захворювання (табл. 3.61).

Таблиця 3.61

**Вплив морфологічної форми ураження стравоходу на показник ЗАА у
хворих з ГЕРХ та при поєднанні з АІТ**

Показник	Група	Морфологічна форма ГЕРХ		Рівень значущості ¹
		Ерозивна	Неерозивна	
ЗАА, мкмоль/л	Основна (n=120)	220,1662 (100,3882; 323,7973)	337,7287 (168,9415; 457,4244)	U=898; p<0,01
	Порівняння (n=45)	284,0811 (203,8127; 411,8649)	502,9459 (387,5113; 681,4054)	U=69; p<0,01

Примітка: ¹p<0,05 – різниця статистично значуща у групі між ерозивною та неерозивною формами ураження стравоходу.

Вивчено вміст показників глутатіонової системи з урахуванням морфологічних змін у слизовій оболонці стравоходу (табл. 3.62).

Таблиця 3.62

**Активність глутатіонової ланки АОС у молодих осіб з ГЕРХ та АІТ з
урахуванням морфологічних змін у слизовій оболонці**

Показники	Форма ГЕРХ	ГЕРХ та АІТ (n=120)	ГЕРХ (n=45)	Рівень значущості по групах
ГПО, МО/г Нв	Ерозивна	11,840 (10,730; 14,375)	14,212 (12,540; 15,276)	U ₁ = 571,5, p ₁ <0,01
	Неерозивна	14,615 (14,060; 15,355)	15,428 (14,820; 15,960)	U ₂ = 89, p ₂ <0,01
ГТв, мкмоль/г Нв	Ерозивна	1,050 (1,005; 1,088)	1,800 (1,500; 1,815)	U ₁ = 523,5, p ₁ <0,01
	Неерозивна	1,215 (1,170; 1,386)	1,545 (1,470; 1,800)	U ₂ = 103, p ₂ <0,01
ГТр, мкмоль НАДФН/г Нв	Ерозивна	1,208 (1,092; 1,333)	1,545 (1,470; 1,800)	U ₁ = 452,5, p ₁ <0,05
	Неерозивна	1,358 (1,333; 1,417)	1,644 (1,511; 1,667)	U ₂ = 144, p ₂ =0,261674

Примітка: ¹p<0,05 – різниця статистично значуща у групі

U₁, p₁ - різниця між ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ в основній групі;

U₂, p₂ - різниця між ерозивною та неерозивною формою ГЕРХ в групі порівняння.

У пацієнтів основної групи виявлено статистично достовірні відмінності в залежності від форми ураження слизової стравоходу за показниками ГПО, ГТв та ГТр. У групі хворих на ізольовану форму ГЕРХ значущість відмінностей була виявлена за рівнями ГПО та ГТв.

Рівень марганець-супероксиддисмутази та білка Клото залежав від морфологічної форми езофагіту та мав тенденцію до зниження активності у хворих з ерозивною формою ГЕРХ проти неерозивної в осіб як основної групи, так і групи з ізольованою ГЕРХ (табл. 3.63).

Таблиця 3.63

Залежність рівня марганець-супероксиддисмутази від морфологічних змін у слизовій оболонці стравоходу у хворих с ГЕРХ

Показник	Група	Морфологічна форма ГЕРХ		Рівень значущості ¹
		Ерозивна	Неерозивна	
СОД2, нг/мл	Основна група (n=120)	8,3449 (6,488; 10,2433)	9,3458 (7,4743; 12,5117)	U=1112,5 p= 0,079
	Група порівняння (n=45)	6,7666 (5,1572; 8,1946)	7,2828 (6,1068; 8,1946)	U=166 p=0,579
Білок Клото, нг/мл	Основна група (n=120)	0,7594 (0,5291; 1,2522)	0,8137 (0,6215; 1,1635)	U=1310,5 p=0,563
	Група порівняння (n=45)	0,6547 (0,4198; 0,7792)	0,5995 (0,5234; 0,7625)	U=179,5 p=0,843

Примітка: ¹p<0,05 – різниця статистично значуща у групі між ерозивною та неерозивною формами ураження.

Таким чином, показники системного запалення та неспецифічного захисту у досліджених хворих залежали від клінічних проявів ГЕРХ таких як, печія, розлади сну, регургітація, необхідність використання допоміжних ліків. Так, виникнення печії від 4 до 7 разів на тиждень у пацієнтів основної групи відбувалось на тлі високої активності каспази-1 та низьких рівнів ЗАА й білка Клото. Встановлена асоціація між рівнями ЗАА, марганець-

супероксиддисмутази, глутатіопероксидази та відновленого глутатіону з одного боку, і частотою виникнення розладів сну – з іншого.

Аналіз показників системного запалення та неспецифічного захисту у досліджених хворих основної групи в залежності від регургітації показав зв'язок з вмістом 8-ізопростану, каспази-1, ЗАА та глутатіопероксидази. Виникнення регургітації більш ніж 3 дні на тиждень супроводжувалось високими рівнями 8-ізопростану, каспази-1 та низькими ЗАА та глутатіопероксидази. Додаткове призначення антацидів більш ніж 3 рази на тиждень супроводжувалось низьким вмістом білка Клото, марганець-супероксиддисмутази і високими рівнями 8-ізопростану, ІІ-1 β та ФНП- α .

Таким чином, клінічний перебіг ГЕРХ з наявністю таких скарг як печія, регургітація, розлади сну у досліджених хворих асоціювався з переважанням показників оксидативного стресу - 8-ізопростан; системного запалення - каспази-1 та цитокінів в 3-4 квартілях. Показників ЗАА, глутатіонової ланки, СОД2 та білка Клото домінували в нижніх квартілях показників.

Отримані дані узгоджуються з попередніми експериментальними дослідженнями, що свідчать про критичну роль вільних радикалів в здійсненні запалення в епітелії стравоходу, прогресуванні процесу в стравохід Баррета, а в деяких випадках в аденокарциному [467].

Цитокіни залучені до патогенезу АІТ завдяки впливу на імунну систему і одночасно здійснюючи ефекти на фолікулярні клітини щитовидної залози. Вони приймають участь в індукції та ефекторній фазі імунної відповіді та запалення, відіграючи ключову роль в патогенезі АІТ [254].

В нашому дослідженні у хворих з поєднаною патологією визначено збільшення показників системного запалення з паралельним зменшенням показників антиоксидантного захисту, при чому цей розрив зростає відповідно до кількості симптомів. Безумовно, клінічна симптоматика захворювання залежить від морфологічних змін слизової травного тракту. Тому проведено аналіз показників в залежності від морфологічних характеристик стравоходу.

Виявлено, що ерозивний процес негативно впливав на показники, що вивчалися. У хворих, які мали дефекти у слизовій оболонці стравоходу рівні 8-ізопростану, каспази-1 та показників цитокінової ланки були найвищими, переважно в 3-4 квартілях, як у групі з поєднаним перебігом захворювання, так і у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ. Наявність ерозій у слизовій стравоходу характеризувалася зниженням рівнів ЗАА, активності глутатіонової ланки, марганець супероксиддисмутази та вмісту білка Клото.

Згідно з літературними даними, 1 % населення страждає на ерозивний езофагіт [468]. Загально визначеними факторами формування ерозій в стравоході розглядають: порушення функції антирефлюксного бар'єру, зниження стравоходного клиренсу, підвищення агресивності рефлюксата та чутливості до соляної кислоти шлунку, зниження тканинної резистентності стравоходу, що в цілому призводить до подразнення рецепторів стравоходу, розширенню міжклітинних проміжків, розвитку неерозивного езофагіту з характерними симптомами: печія, регургітація та біль за грудиною [469,470].

Разом з тим, була запропонована паралельна модель патогенезу ГЕРХ, згідно з якою вміст шлунку при рефлюксі стимулює епітеліальні клітини секретувати цитокіни та хемокини, призводячи до хемотаксису запальних клітин, прискорення міграції Т-лімфоцитів та нейтрофілів в епітелій стравоходу. Даний механізм, а не тільки безпосереднє пошкодження слизової оболонки соляною кислотою, є провідною ланкою в патогенезі ерозивного езофагіту [50]. Отримані дані віддзеркалюють певні патогенетичні ланки, клінічні прояви ГЕРХ, тривалість періоду загострення, пролонгацію реабілітаційного періоду та потребу в додатковому призначенні медикаментів. Найбільш ймовірно, що ці результати відбивають процеси ініціації, становлення, прогресування та хронізації захворювання. Тобто, в кожному окремому випадку існують фактори (генетичні, зовнішні, внутрішні, їх взаємодія), що «визначають» характер ушкодження слизової оболонки. Виявлені зміни, ймовірно, можуть використовуватися для безпосереднього та віддаленого прогнозу щодо подальшого перебігу захворювань (ускладнення

ГЕРХ, перебіг АІТ з формуванням гіпотиреозу), однак не можливо визначити час та орган-мішень в такому тандемі.

Висновки до підрозділу 3.6. Показники системного запалення та неспецифічного захисту у досліджених хворих залежали від клінічних проявів захворювання, а саме частоти виникнення печії, регургітації, розладів сну та необхідності використання додаткових лікарських засобів.

Результати дослідження показали, що у молодих хворих на ГЕРХ та АІТ підвищення сироваткових рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α асоціювалося з клінічними проявами та морфологічними змінами слизової стравоходу. Так, встановлено, що ерозивна форма ураження слизової оболонки стравоходу асоціювалася з більш високим вмістом означених цитокінів у порівнянні з пацієнтами з неерозивною формою езофагіту. Отримані результати можна пояснити залученням до процесу не тільки слизової оболонки, але й інших шарів стравоходу. Тобто місцева прозапальна реакція набуває системного характеру, що і призводить до значної активації цитокінової ланки імунітету.

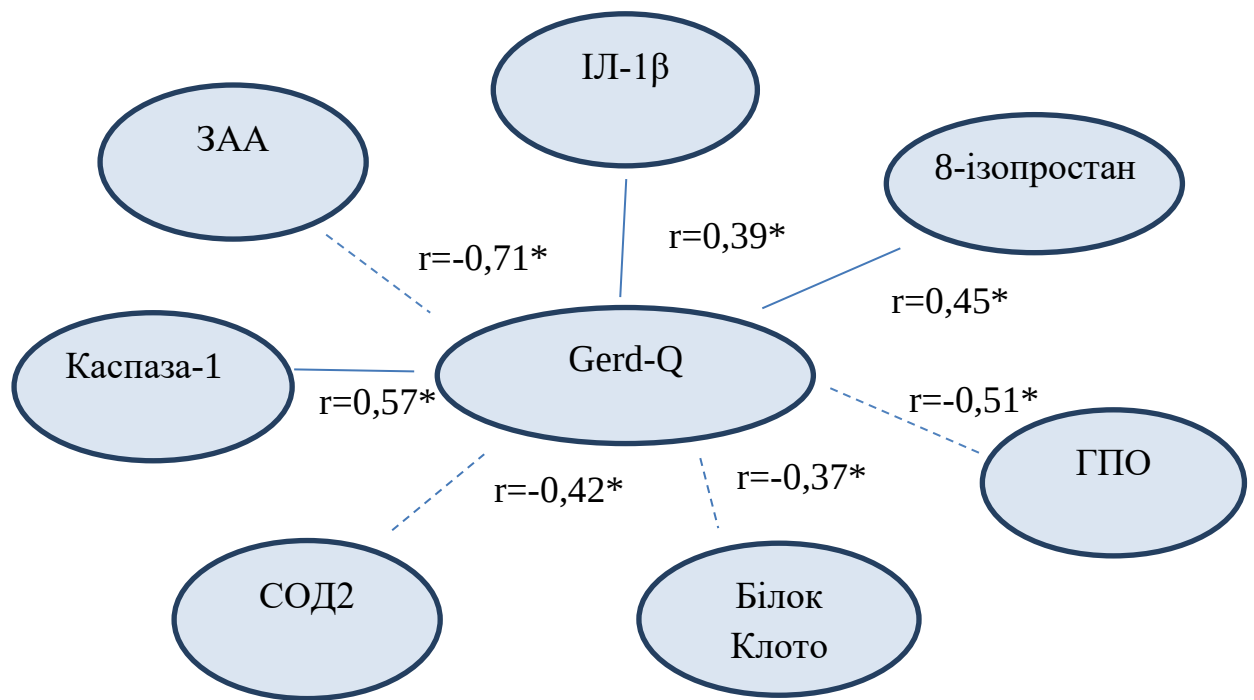
Також доведено зв'язок між характером ураження слизової оболонки та активністю каспази-1 ензиму, який запускає каскад прозапальних цитокінів. В такому разі можна припустити, що значна активність даного білку є не тільки результатом залучення глибоких шарів стінки стравоходу при ерозивному процесі, але й високої реактивності організму у осіб молодого віку.

Доведена залежність показників антиоксидантної ланки вільнорадикального окиснення ліпідів від проявів окремих симптомів захворювання та морфологічної форми ураження слизової оболонки стравоходу. Встановлено, що як клінічна симптоматика, так і морфологічна картина захворювання супроводжуються характерними змінами показників ЗАА, 8-ізопростану, глутатіонової системи, СОД2 та білка Клото.

Результати власних досліджень підрозділу 3.6 викладені у публікаціях автора [399, 400, 401, 435, 438, 439, 455, 460, 461, 462, 471].

3.7 КОРЕЛЯЦІЙНІ ЗВ'ЯЗКИ МІЖ КЛІНІЧНИМ ФЕНОТИПОМ, ВЕГЕТАТИВНИМ, ПСИХОЕМОЦІЙНИМ СТАНОМ ТА ПОКАЗНИКАМИ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ ТА АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Проаналізовано кореляційні зв'язки між результатами анкетування за опитувальником Gerd-Q та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту (рис. 3.32).



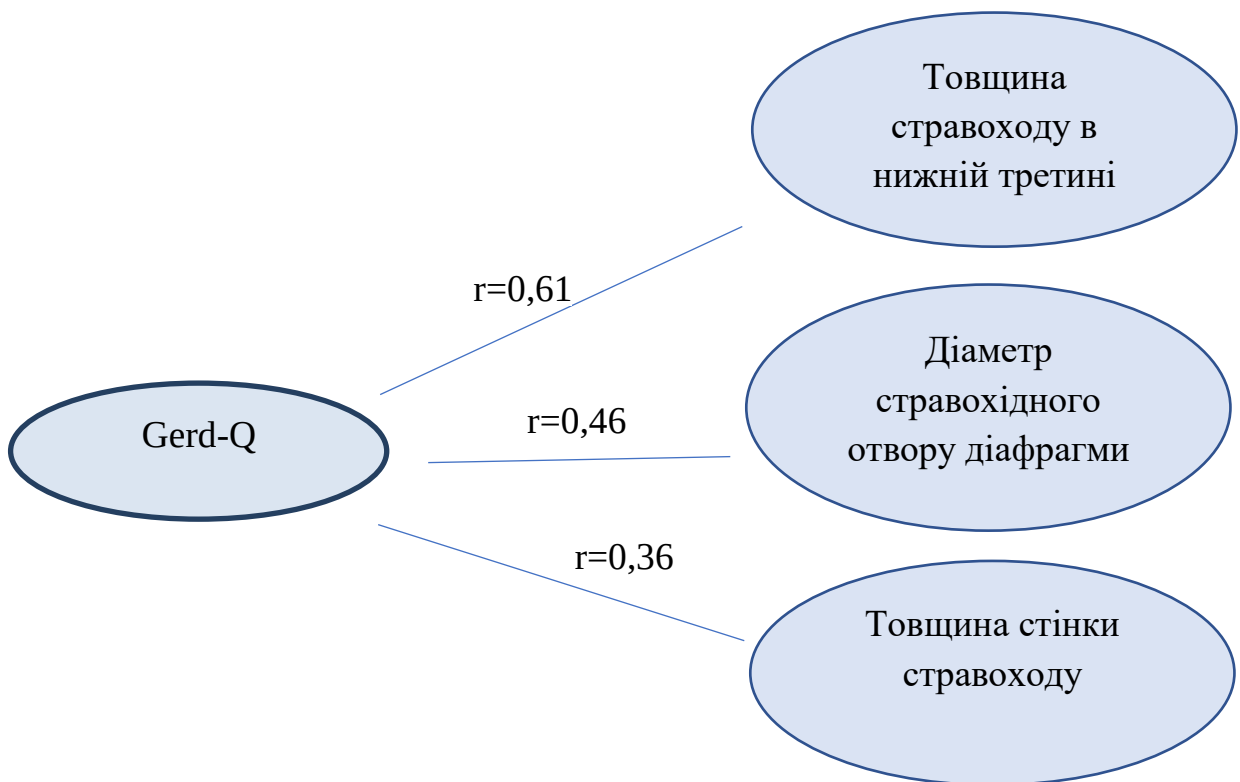
Примітка: — - прямий зв'язок
 - - - - - зворотній зв'язок
 *- $p < 0,05$

Рис. 3.32. Кореляційні зв'язки між показниками, що вивчали, та результатами анкетування за опитувальником Gerd-Q.

У пацієнтів основної групи відмічався прямий зв'язок між результатами анкетування за опитувальником Gerd-Q із рівнями 8-ізопростану, каспаза-1 та ІЛ-1 β , та зворотній з показником ЗАА, ГПО, СОД2 та білок Клото.

Кореляційний аналіз встановив прямий зв'язок середньої сили у групі хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ між товщиною стінки стравоходу та виразністю печії, відрижки та регургітації (відповідно $r=0,45$, $r=0,34$ та $r=0,49$; $p<0,05$). Також виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між діаметром стравохідного отвору діафрагми та рівнем виразності скарг на відрижку ($r=0,62$; $p<0,05$).

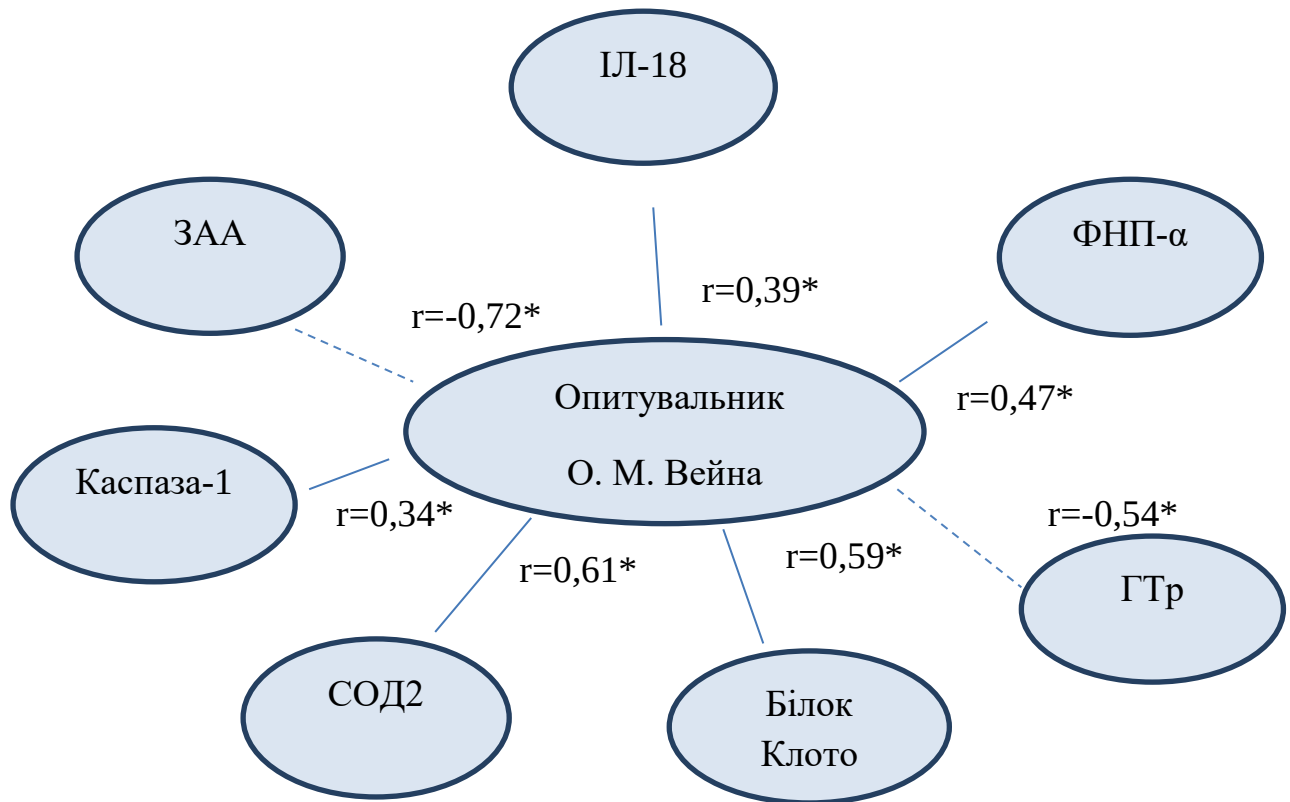
Знайдено кореляційні зв'язки між показниками Gerd-Q та результатами отриманими при проведенні УЗД шлунку та нижньої третини стравоходу у пацієнтів основної групи, $p<0,05$ (рис. 3.33)



Примітка: — - прямий зв'язок
*- $p<0,05$

Рис. 3.33. Кореляційні зв'язки між показниками Gerd-Q та УЗД шлунку та нижньої третини стравоходу у пацієнтів основної групи.

Проаналізовано кореляційні зв'язки між показниками системного запалення та антиоксидантного захисту та результатами анкетування за опитувальником О. М. Вейна пацієнтів основної групи. На рисунку 3.34 наведено кореляційні зв'язки середньої та сильної сили.



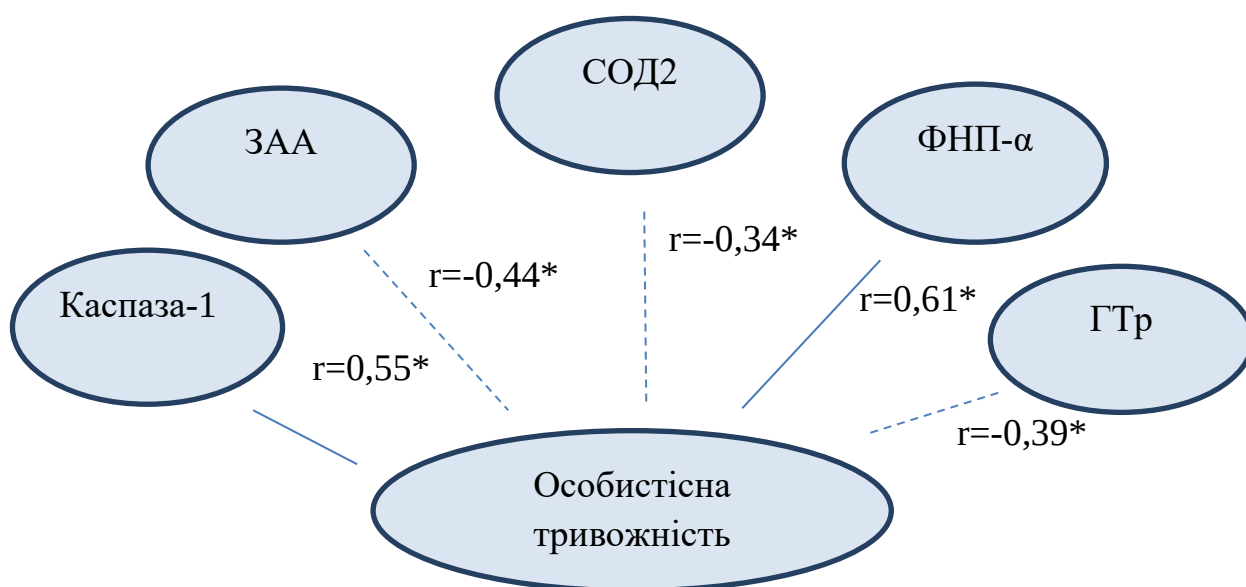
Примітка: — - прямий зв'язок
 - - - - - зворотній зв'язок
 *- $p < 0,05$

Рис. 3.34. Кореляційні зв'язки між показниками системного запалення та антиоксидантного захисту та результатами анкетування за опитувальником О. М. Вейна.

У пацієнтів з ізольованою ГЕРХ результати опитування за анкетой О. М. Вейна корелювали із показниками каспаза-1 ($r=0,41$), 8-ізопростан ($r=0,44$), ІЛ-18 ($r=0,37$), ЗАА ($r=-0,51$) та СОД2 ($r=0,36$), $p < 0,05$; у групі на

ізолюваний АІТ виявлено прямий кореляційний зв'язок із рівнями каспаза-1 ($r=0,36$), ІЛ-18 ($r=0,55$) та ЗАА ($r=0,42$), $p<0,05$.

Аналіз зв'язків між результатами анкетування за опитувальником Спілбергера-Ханіна та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту показав наявність зв'язків різної спрямованості та сили у пацієнтів основної групи. На рисунку 3.35 та 3.36 наведено кореляційні зв'язки середньої та сильної сили.



Примітка: — - прямий зв'язок
 - - - - - зворотній зв'язок
 *- $p<0,05$

Рис. 3.35. Кореляційні зв'язки між показниками системного запалення та антиоксидантного захисту та особистісною тривожністю за опитувальником Спілбергера-Ханіна

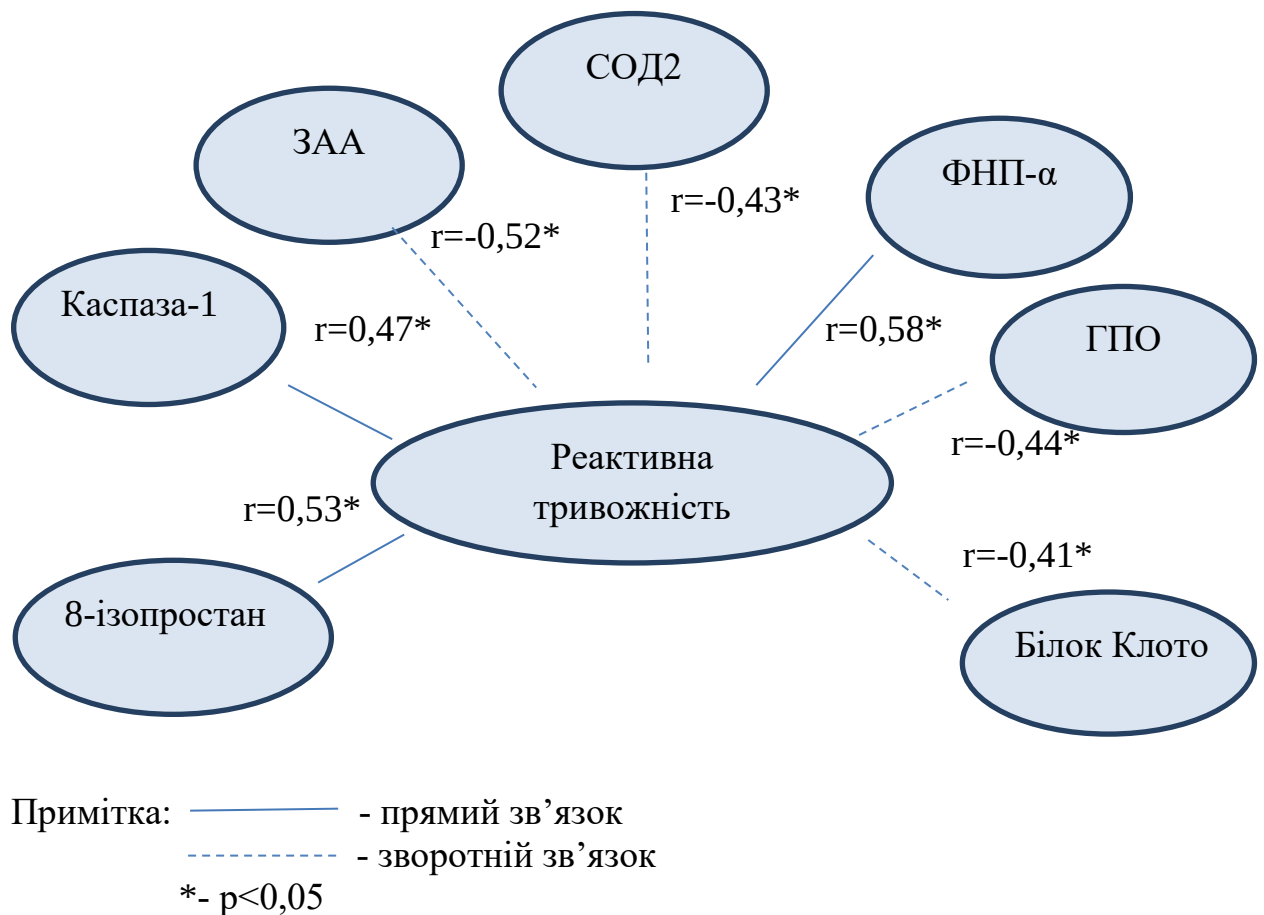


Рис. 3.36. Кореляційні зв'язки між показниками системного запалення, антиоксидантного захисту та реактивною тривожністю за опитувальником Спілбергера-Ханіна.

У групі із ізольованою ГЕРХ прямий кореляційний зв'язок виявлено між рівнями ОТ та каспаза-1 ($r=0,37$), 8-ізопростан ($r=0,47$), ФНП- α ($r=0,52$) та СОД2 ($r=-0,31$), $p < 0,05$; між РТ та каспаза-1 ($r=0,61$), 8-ізопростан ($r=0,65$), ІЛ-18 ($r=0,35$), ГТр ($r=-0,41$) та ЗАА ($r=-0,36$), $p < 0,05$. У хворих групи на ізольований АІТ виявлено прямий зв'язок помірної сили між рівнями ОТ та ІЛ-18 ($r=0,35$) та ФНП- α ($r=0,39$), $p < 0,05$; та зворотний зв'язок між РТ та ЗАА ($r=-0,41$, $p < 0,05$).

Проаналізовано отримані данні при проведенні анкетування за неспецифічним опитувальником SF-36. Кореляційні зв'язки сильної та помірної сили виявлено між шкалами ФФ, РФФ, ЗСЗ та показниками

системного запалення та антиоксидантного захисту у пацієнтів основної групи (рис.3.37).

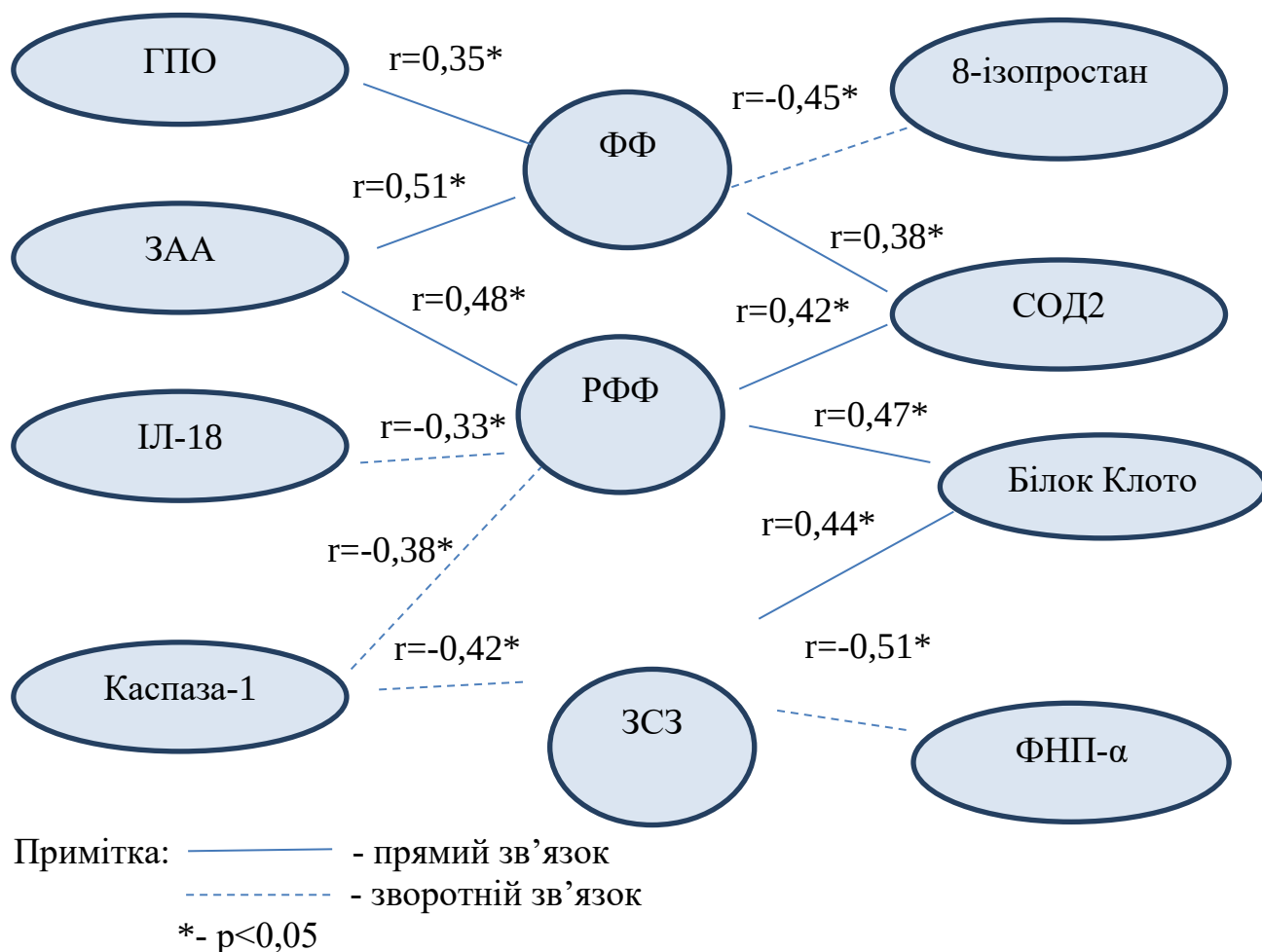
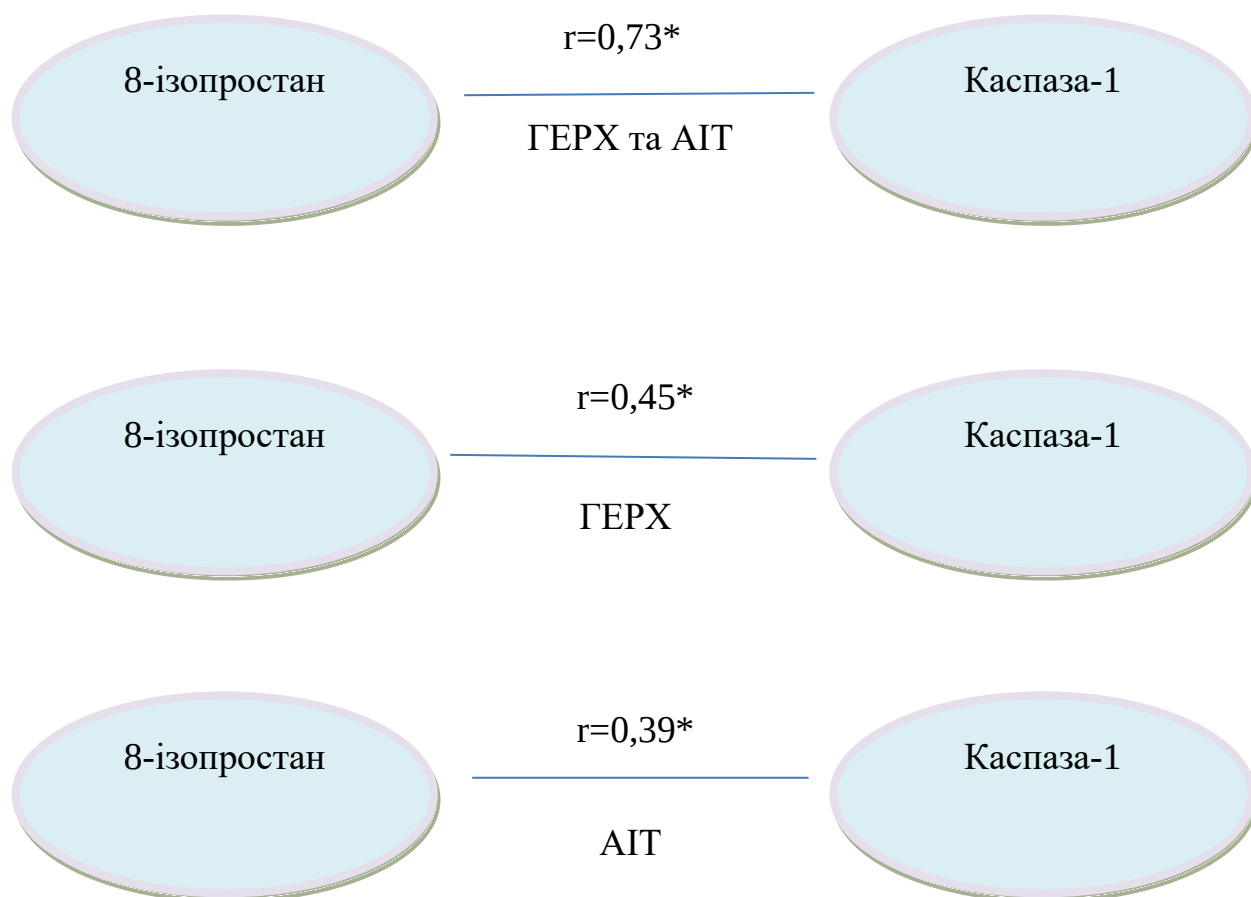


Рис. 3.37. Кореляційні зв'язки між показниками, що вивчали, та результатами анкетування за опитувальником SF-36

У групі із ізольованою ГЕРХ виявлено зв'язки між шкалою ФФ та рівнями ФНП-α ($r = -0,37$), 8-ізопростан ($r = -0,40$), ГТв ($r = 0,36$); шкалою ЗСЗ та ЗАА ($r = 0,44$), 8-ізопростан ($r = -0,37$), каспаза-1 ($r = -0,42$), $p < 0,05$. В групі на ізольований АІТ кореляційних зв'язків не виявлено.

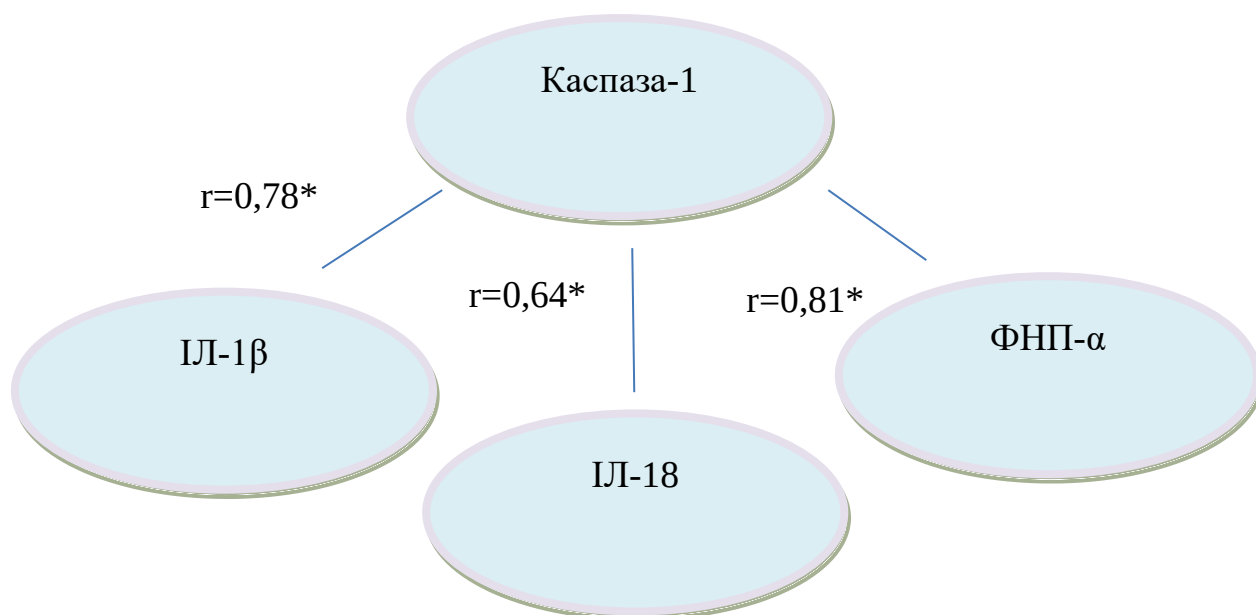
Проаналізовано зв'язки між сироватковою активністю 8-ізопростан, каспаза-1, ІЛ-18, ІЛ-1β, ФНП-α. Визначено, що у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ між рівнем 8-ізопростан та сироватковою концентрацією каспаза-1 існує сильний зв'язок прямого характеру та помірний позитивний зв'язок у групах з ізольованими захворюваннями (рис. 3.38).



Примітка: — - прямий зв'язок
 *- $p < 0,05$

Рис. 3.38. Кореляційні зв'язки між рівнем 8-ізопростану сироватки крові та каспаза-1 у хворих.

Аналіз кореляційних зв'язків між каспаза-1 та показниками цитокінової ланки у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ показав, що вони різняться за силою: сильний прямий кореляційний зв'язок з параметрами ІЛ- 1β та ФНП- α та середній з показником ІЛ-18 (рис. 3.39).



Примітка: — - прямий зв'язок
 * - $p < 0,05$

Рис. 3.39. Кореляційні зв'язки між рівнем каспаза-1 та показниками цитокінової ланки у хворих з поєднаним перебігом GERX та АІТ.

Проведено аналіз кореляційних зв'язків у групах порівняння. Так каспаза-1 мала помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-1β та ФНП-α у групі порівняння з ізольованою GERX та з показником ФНП-α у групі з ізольованим АІТ. Також у другій групі порівняння виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок із рівнем ІЛ-18 (табл. 3.64).

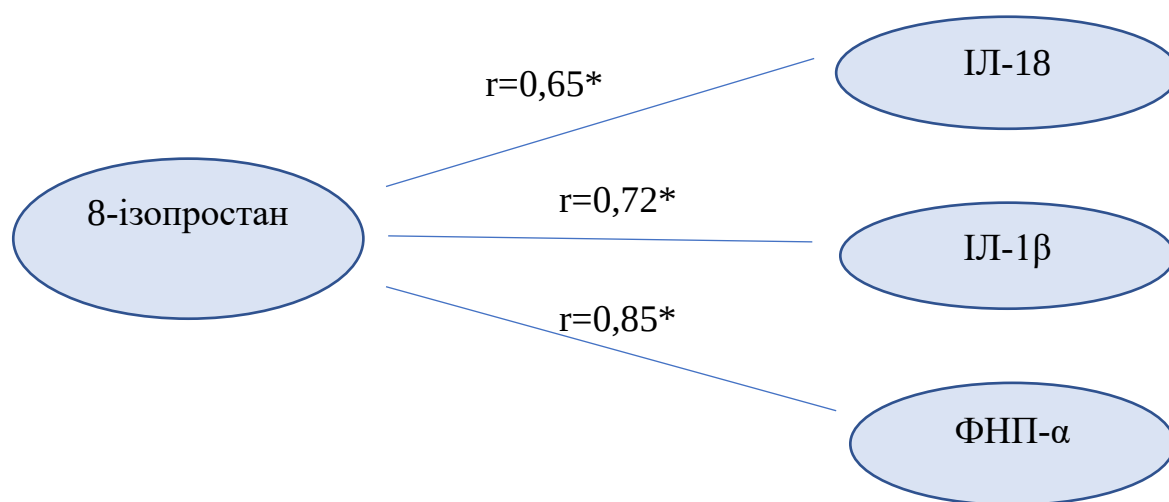
Таблиця 3.64

Матриця інтеркореляцій між каспаза-1 та рівнями ІЛ-1β, ІЛ-18 та ФНП-α у хворих груп порівняння

Показник	Хворі на ізольовану GERX	Хворі на ізольований АІТ
	Каспаза-1	Каспаза-1
ІЛ-1β	$r=0,51^*$	$r=0,18$
ІЛ-18	$r=0,21$	$r=0,72^*$
ФНП-α	$r=0,44^*$	$r=0,33^*$

Примітка: * - $p < 0,05$

Проведено оцінку кореляційних зв'язків між рівнями 8-ізопростану та показниками цитокінової ланки. Виявлено напрямок зв'язку подібний до отриманого при аналізі взаємозв'язків із рівнем каспази-1: сильний прямий кореляційний зв'язок з параметрами ІЛ-1 β та ФНП- α та середній з показником ІЛ-18 у пацієнтів основної групи (рис. 3.40).

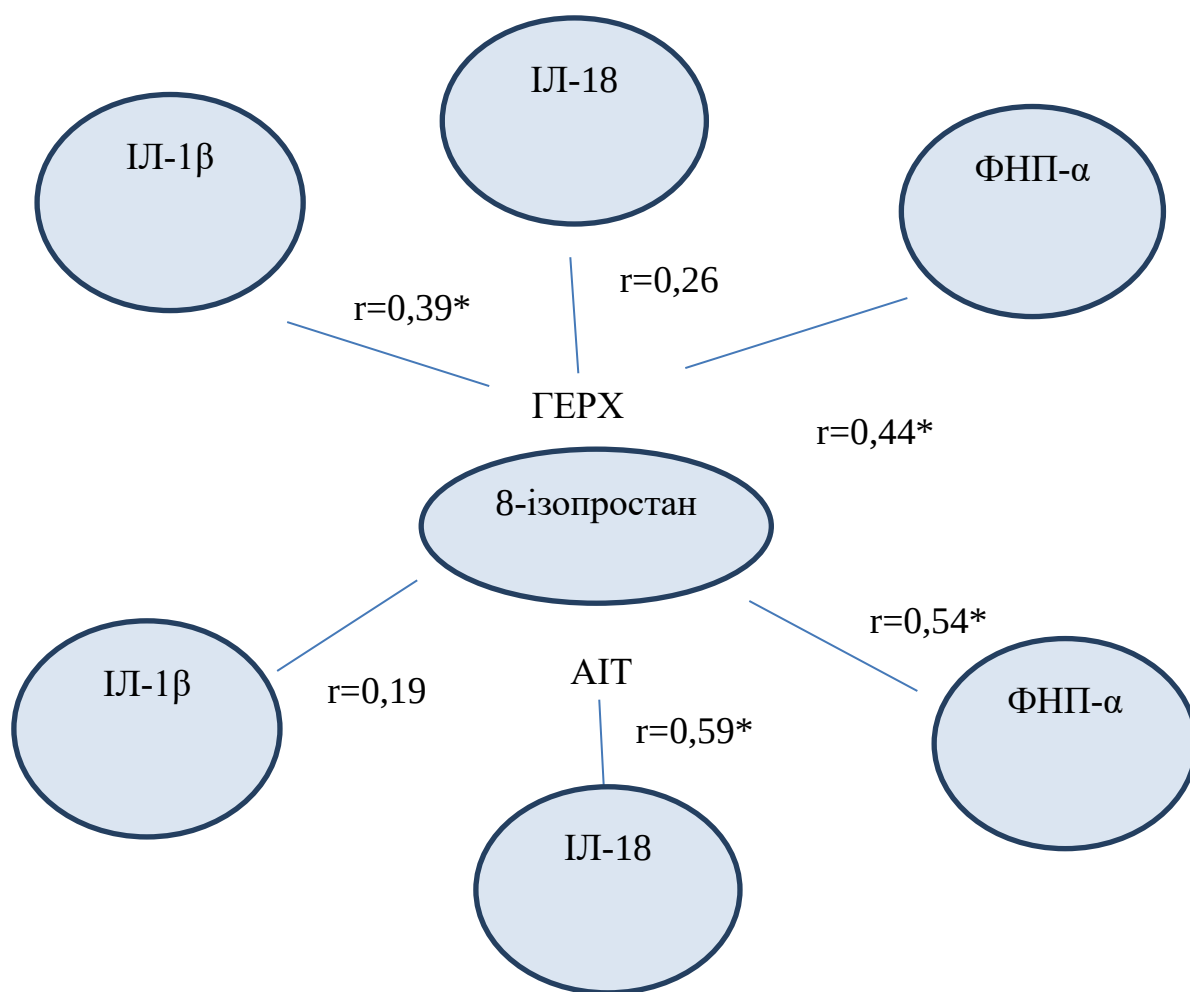


Примітка: — - прямий зв'язок

*- $p < 0,05$

Рис. 3.40. Кореляційні зв'язки між рівнем 8-ізопростану та показниками цитокінової ланки у хворих основної групи.

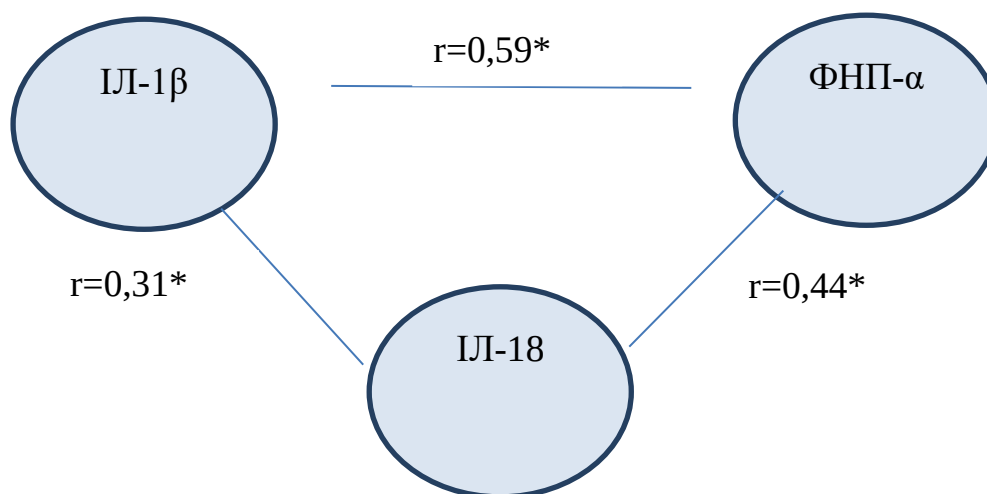
Оцінено взаємозв'язки між сироватковою концентрацією 8-ізопростану та рівнями ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α у групах порівняння. Виявлено помірний прямий кореляційний зв'язок із рівнями ІЛ-1 β та ФНП- α у групі на ізольовану ГЕРХ та з показниками ФНП- α та ІЛ-18 у групі з ізольованим АІТ (рис. 3.41).



Примітка: — - прямий зв'язок
 *- $p < 0,05$

Рис. 3.41. Кореляційні зв'язки між рівнем 8-ізопростану та показниками цитокінової ланки у хворих груп порівняння.

Аналіз зв'язків між показниками цитокінової ланки у пацієнтів основної групи показав наявність помірного кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1β та ІЛ-18, ІЛ-1β та ФНП-α, ІЛ-18 та ФНП-α (рис. 3.42).



Примітка: — - прямий зв'язок
 *- $p < 0,05$

Рис. 3.42. Кореляційні зв'язки між показниками цитокінової ланки у хворих групи з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ.

У групах порівняння виявлено прямі кореляційні зв'язки різної сили (табл. 3.65). Так в групі на ізолювану ГЕРХ помірний зв'язок реєстрували між показниками ФНП-α та ІЛ-1β ($r=0,44$; $p < 0,05$) та ФНП-α та ІЛ-18 ($r=0,37$; $p < 0,05$). В групі на ізолюваний АІТ між рівнями ФНП-α та ІЛ-18 ($r=0,62$; $p < 0,05$) та ІЛ-18 та ІЛ-1β ($r=0,46$; $p < 0,05$).

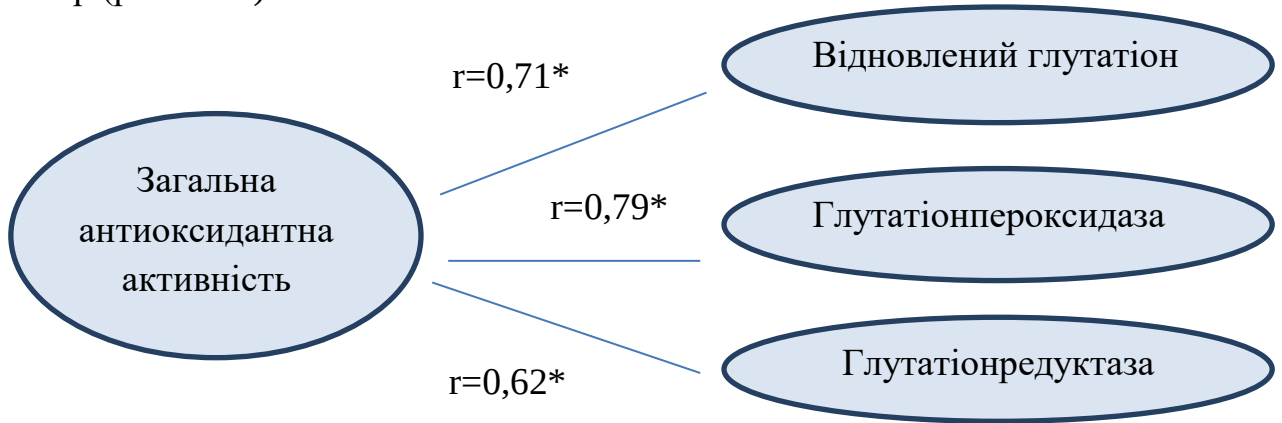
Таблиця 3.65

Матриця інтеркореляцій між показниками цитокінової ланки у хворих з ізолюваним перебігом захворювань

Показники	ІЛ-1β	ІЛ-18	ФНП-α
	ГЕРХ		
ІЛ-1β		$r=0,23$	$r=0,44^*$
ІЛ-18	$r=0,23$		$r=0,37^*$
ФНП-α	$r=0,44^*$	$r=0,37^*$	
Показники	АІТ		
	ІЛ-1β	ІЛ-18	ФНП-α
ІЛ-1β		$r=0,46^*$	$r=0,21$
ІЛ-18	$r=0,46^*$		$r=0,62^*$
ФНП-α	$r=0,21$	$r=0,62^*$	

Примітка: *- $p < 0,05$

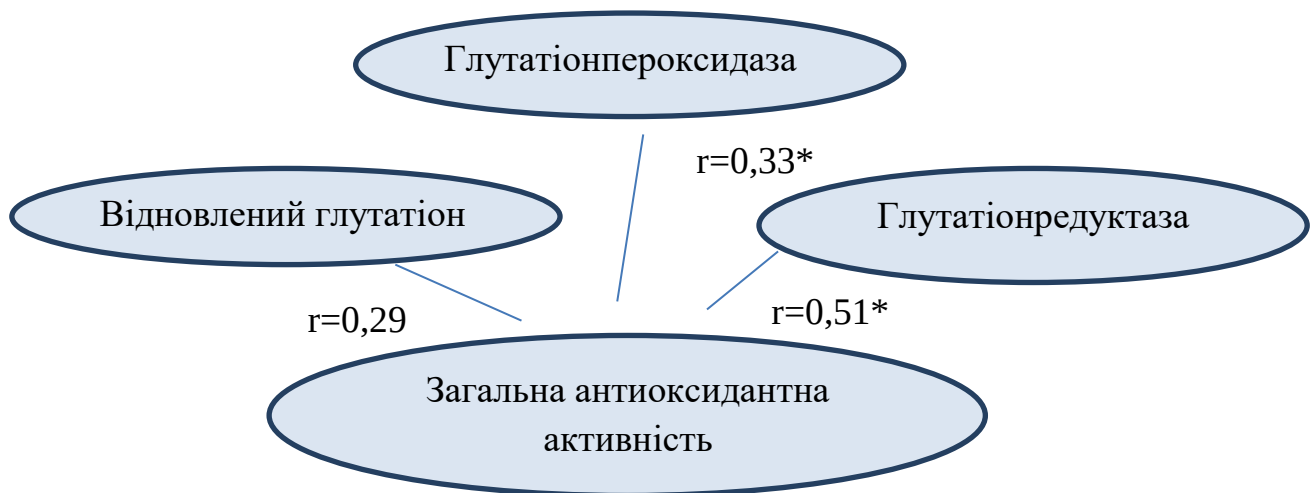
Аналіз зв'язків між ЗАА та показниками глутатіонової ланки у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ показав сильний прямий кореляційний зв'язок з параметрами ГТв та ГПО та середній з показником ГТр (рис. 3.43).



Примітка: — - прямий зв'язок
*- $p < 0,05$

Рис. 3.43. Кореляційні зв'язки між рівнями загальної антиоксидантної активності та показниками глутатіонової ланки у хворих основної групи.

У хворих на ізольований перебіг ГЕРХ або ізольований АІТ також було знайдено прямі зв'язки різної сили між рівнями ЗАА та показниками глутатіонової системи (рис. 3.44; рис. 3.45).



Примітка: — - прямий зв'язок
*- $p < 0,05$

Рис. 3.44. Кореляційні зв'язки між рівнями загальної антиоксидантної активності та показниками глутатіонової ланки у хворих із ГЕРХ.



Примітка: — - прямий зв'язок
*- $p < 0,05$

Рис. 3.45. Кореляційні зв'язки між рівнями загальної антиоксидантної активності та показниками глутатіонової ланки у хворих з ізольованим АІТ.

Так, в групі на ізольовану ГЕРХ знайдено прямий помірний зв'язок між показниками ЗАА та ГТр, ЗАА та ГПО; у групі на ізольовану АІТ – між показниками ЗАА та ГТв. Оцінка показників глутатіонової системи представлено в таблиці 3.66.

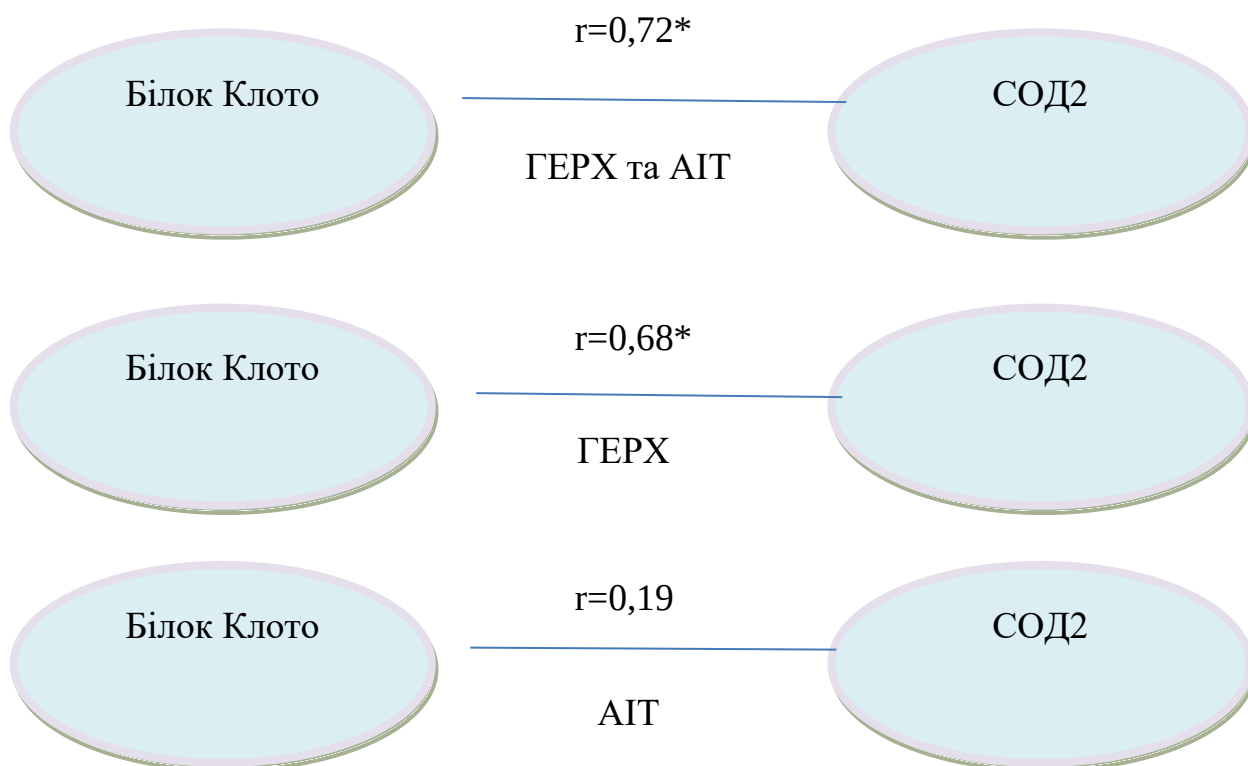
Таблиця 3.66.

Матриця інтеркореляцій між показниками глутатіонової системи у хворих груп порівнянь

Показники	ГПО	ГТр	ГТв
	ГЕРХ		
ГПО		$r = -0,13$	$r = 0,24$
ГТр	$r = -0,13$		$r = 0,34^*$
ГТв	$r = 0,24$	$r = 0,34^*$	
Показники	АІТ		
	ГПО	ГТр	ГТв
ГПО		$r = 0,23$	$r = -0,22$
ГТр	$r = 0,23$		$r = 0,55^*$
ГТв	$r = -0,22$	$r = 0,55^*$	

Примітка: *- $p < 0,05$

При аналізі зв'язків між показниками білка Клото та СОД2 встановлено прямий кореляційний зв'язок, як при поєднаному перебігу ГЕРХ та АІТ ($r=0,72$; $p<0,05$), так і в групі з ізольованою ГЕРХ ($r=0,68$; $p<0,05$) (рис. 3.46).

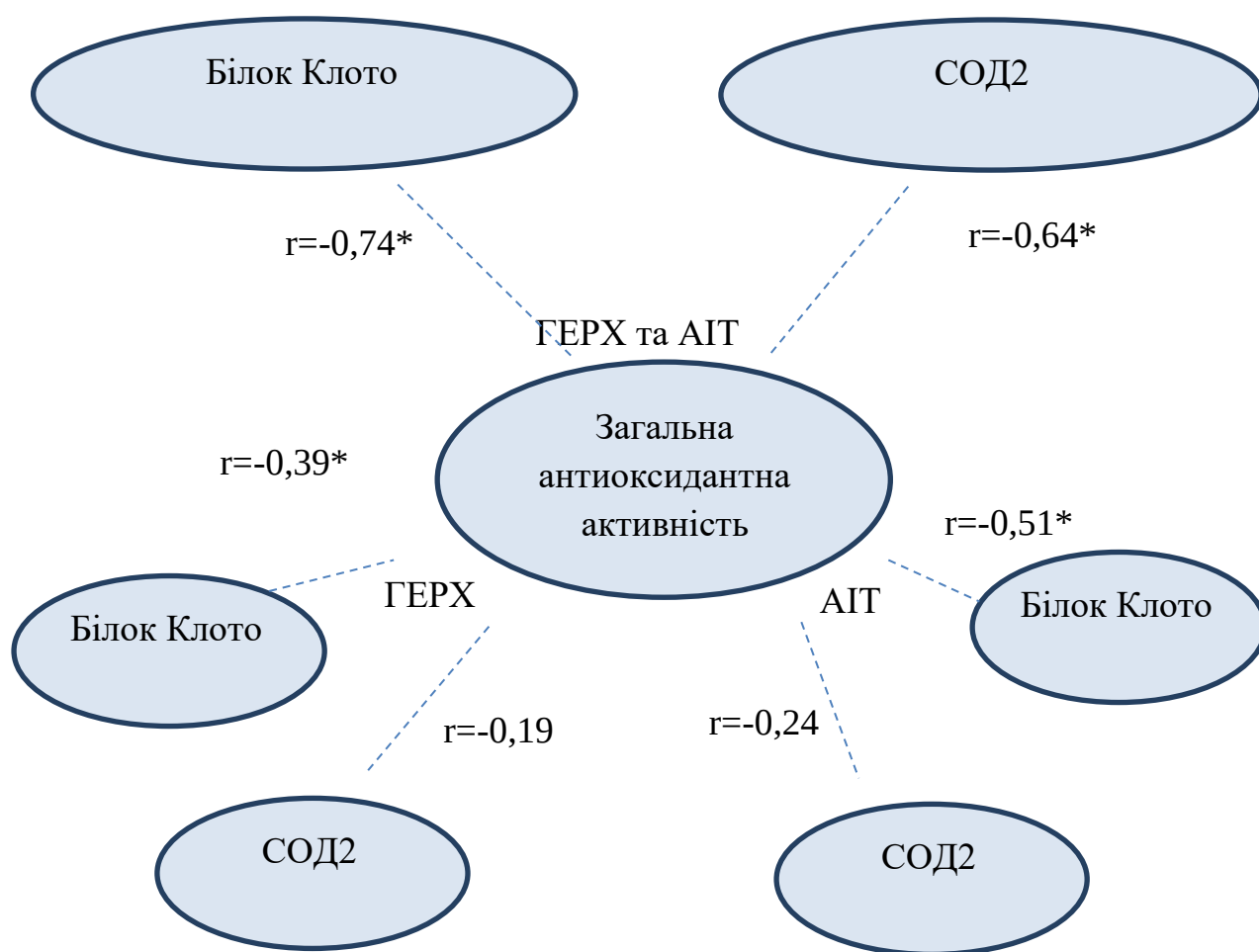


Примітка: — - прямий зв'язок

*- $p<0,05$

Рис. 3.46. Кореляційні зв'язки між рівнями білка Клото та марганець супероксиддисмутази.

При аналізі взаємозв'язків між рівнями ЗАА сироватки крові та показниками білка Клото та СОД2 виявлено зворотні зв'язки різної сили. Так, у групі з поєднаною патологією реєстрували негативні зв'язки, як з показниками білка Клото, так із рівнями СОД2 (рис. 3.47). У групах порівняння зворотні зв'язки були меншої сили.



Примітка: - - - - - звортній зв'язок
 *- $p < 0,05$

Рис. 3.47. Кореляційні зв'язки між рівнями загальної антиоксидантної активності та показниками глутатіонової ланки у хворих груп порівняння.

Проаналізовано наявність кореляційної залежності за показниками, що вивчали стосовно ступеня тяжкості вираженості ерозивного езофагіту у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. Статистичний аналіз виявив наявність кореляційної рівнів за показниками ЗАА (TAS-TAC) ($r = 0,81$, $p < 0,05$) (рис. 3.48).

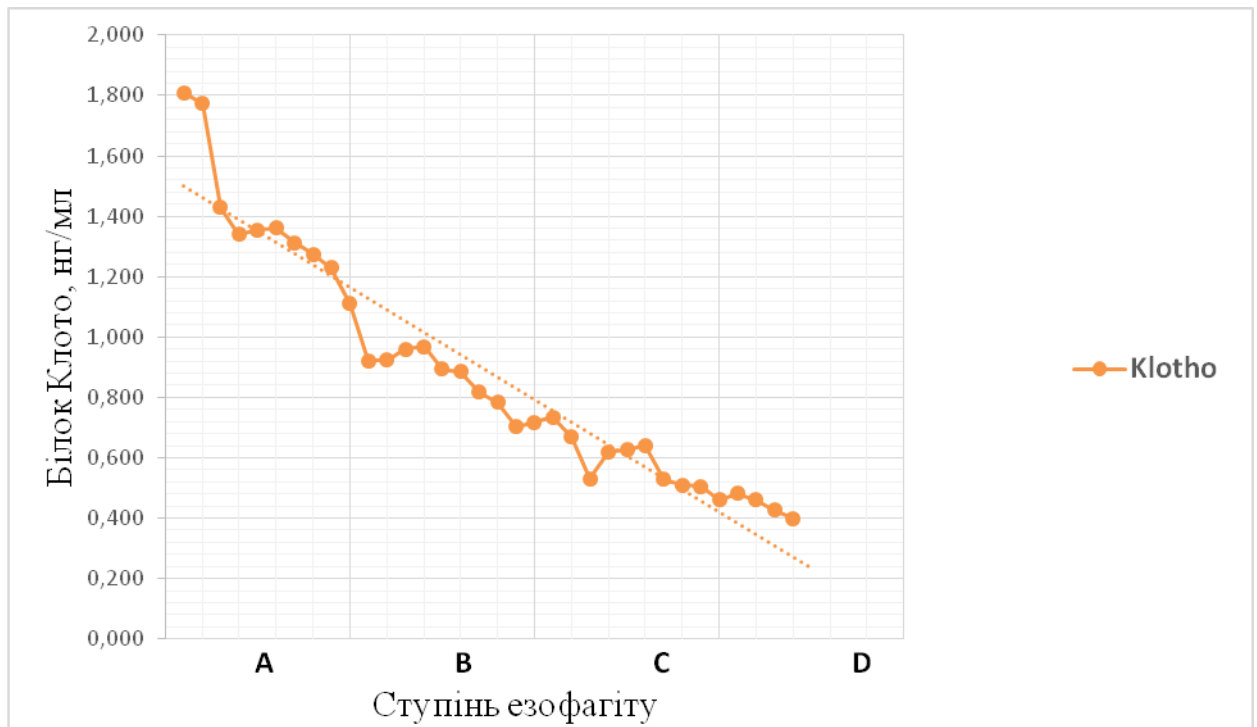


Рис. 3.50. Графік кореляційної залежності між рівнями білка Клото та ступеня тяжкості вираженості ерозивного езофагіту у хворих основної групи.

Висновки до підрозділу 3.7. При визначенні кореляційних зв'язків у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ відмічався прямий зв'язок між результатами анкетування за опитувальником Gerd-Q та рівнями 8-ізопростану, каспаза-1 та ІЛ-1 β та зворотній з показником ЗАА, ГПО, СОД2 та білок Клото.

Виявлено кореляційні зв'язки різної сили та спрямованості між показниками системного запалення та антиоксидантного захисту та результатами анкетування за опитувальниками О. М. Вейна, Спілберга-Ханіна та MOS SF-36.

При визначенні кореляційних зв'язків між 8-ізопростаном та показником каспаза-1 встановлено взаємовідносини прямого характеру. Аналіз кореляційних зв'язків рівнів каспаза-1 та 8-ізопростану з показниками цитокінової ланки у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ показав пряму залежність.

Аналіз зв'язків між показниками цитокінової ланки основної групи показав наявність помірного кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1 β та ІЛ-18, ІЛ-1 β та ФНП- α , ІЛ-18 та ФНП- α .

Аналіз зв'язків між ЗАА та показниками глутатіонової ланки у пацієнтів з поєднаним перебігом GERX та АІТ показав сильний прямий кореляційний зв'язок з параметрами відновлений глутатіон та глутатіонпероксидаза та середній з показником глутатіонредуктаза.

При аналізі зв'язків між показниками білка Клото та СОД2 встановлено прямий кореляційний зв'язок при поєднаному перебігу GERX та АІТ та в групі з ізольованою GERX. Рівні ЗАА сироватки крові корелювали із показниками білка Клото та СОД2. Виявлено кореляційну залежність між показниками ЗАА, білок Клото, СОД2 та ступенями тяжкості вираженості ерозивного езофагіту у пацієнтів з поєднаним перебігом GERX та АІТ.

3.8 ПРОГНОЗ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТЯЖКИХ СТУПЕНІВ ЕЗОФАГІТУ У МОЛОДИХ ПАЦІЄНТІВ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ, ЩО ПЕРЕБІГАЄ НА ТЛІ АВТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

Практична реалізація розробленої теорії була спрямована на створення «моделі прогнозування тяжких ступенів езофагіту».

Побудова алгоритму диференціальної діагностики проводили за допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу (ДА). Методи ДА використовуються для прийняття рішення про те, які змінні розрізняють (дискримінують) досліджувані сукупності між собою. З цією метою процедурі ДА подається на вхід набір показників, які, на думку дослідника, розрізняються в досліджуваних сукупностях (групах). Безпосереднім завданням ДА є відбір такої частини цих показників, які в сукупності дозволяють передбачити належність до тієї чи іншої групи нового випадку (пацієнта). Передбачення виконується за рахунок побудови нових

змінних (лінійних комбінацій відібраної частини первинних показників) і оцінювання їх числових значень.

Для проведення дослідження в рамках обговорюваної проблеми, в якості вхідного набору показників розглядали показники 8-ізопростан, каспаза-1, ІЛ-18, ІЛ-1 β , ФНП- α , ЗАА, ГПО, ГТв, ГТр, білок Клото та СОД2.

За результатами застосування ДА на безлічі перерахованих вище показників, найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників ЗАА (TAS-TAC), білок Клото (Klotho) та СОД2 (SOD2) (рис. 3.51).

N=34	Discriminant Function Analysis Summary (2 Прогноз Пасиешвили) No. of vars in model: 3; Grouping: Risk (2 grps) Wilks' Lambda: ,26977 approx. F (3,30)=27,069 p< ,0000					
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (1,30)	p-value	Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
SOD2	0,396035	0,681176	14,04146	0,000761	0,952009	0,047991
TAS-TAC	0,344352	0,783413	8,29396	0,007273	0,870148	0,129852
Klotho	0,276208	0,976691	0,71597	0,004042	0,882229	0,117771

Рис. 3.51. Результуюча таблиця процедури ДА, проведеного в середовищі STATISTICA, для проведення диференціальної діагностики рівня «наявність ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту / відсутність розвитку тяжких ступенів езофагіту».

Інформаційна частина таблиці свідчить про те, що результати є статистично значущими ($p < 0,0000$) і характеризуються задовільною дискримінацією, про що свідчить, так звана, статистика лямбда Уїлкса (λ). Значення цієї статистики належать інтервалу $[0,1]$ і, чим ближче її значення до нуля, тим краще дискримінація.

У першому стовпчику таблиці наведені значення λ -Уїлкса для кожної змінної, які слід трактувати протилежно попередньої, загальною λ -Уїлкса: чим більше λ , тим більше бажаним є присутність показника в процедурі дискримінації. З урахуванням даної ознаки, вплив всіх виділених показників є досить порівнянним з домінуючим внеском показника Sub Td.

Додатково, про вагомість вкладу кожного з показників свідчать значення «F- remove» і «p-value»: чим більше «F- remove» і чим менше «p-value», тим вагомішим є показник, що знову виділяє показник Sub Td .

Матриця зворотної класифікації, наведена на рисунку 3.52, характеризує якість побудованого алгоритму і містить інформацію про кількість та відсоток коректно класифікованих на його основі спостережень в кожній групі.

Group	Classification Matrix(2 Прогноз Пасиешвили Rows: Observed classifications Columns: Predicted classifications		
	Percent Correct	G_1:1 p=,70588	G_2:2 p=,29412
G_1:1	100,000%	24	0
G_2:2	100,000%	0	10
Total	100,000%	24	10

Рис. 3.52 Таблиця зворотної класифікації процедури ДА, виконаного в середовищі STATISTICA, для проведення диференціальної діагностики рівня «наявність ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту / відсутність розвитку тяжких ступенів езофагіту» (G_1:1 – помірний ступінь езофагіту, G_2: 2 – тяжкий ступінь езофагіту).

Як можна бачити, запропонована модель забезпечує 100% чутливість (з 24 пацієнтів із помірним ступенем езофагіту побудована модель виділила всіх пацієнтів) і 100 % специфічність методу (було правильно розпізнано всіх 10 пацієнтів із тяжким ступенем). Такі показники для медицини є дуже високим результатом.

Квінтесенцією протоколу побудови моделі є рисунок 3.53, який демонструє, безпосередньо, правила класифікації - нові змінні (лінійних комбінацій відібраної частини первинних показників) діагностики рівня «наявність ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту / відсутність розвитку тяжких ступенів езофагіту»:

Variable	Classification Functions; grouping: Risk (2 Прогноз Пасиешві)	
	G_1:1 p=,70588	G_2:2 p=,29412
SOD2	5,6214	3,8210
TAS-TAC	0,0182	-0,0074
Klotho	8,8651	6,9747
Constant	-34,4548	-14,9422

Рис. 3.53. Класифікаційні функції протоколу ДА, проведеного в статистичній середовищі STATISTICA (Модель 1).

Алгоритм проведення диференціальної діагностики для діагностики рівня «наявність ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту / відсутність розвитку тяжких ступенів езофагіту» представляє собою складення констант (останній рядок таблиці функцій класифікації (рис. 3.53) з результатами множення вхідних величин відібраних факторів (ЗАА, білок Клото та СОД2) на класифікаційні коефіцієнти кожного з можливих прогнозів (перетин рядків 1-3 таблиці класифікаційних функцій та стовпця 1 для прогнозу «0 наявність ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту» і колонки 2 для прогнозу «відсутність розвитку тяжких ступенів езофагіту») і визначення за більшем з двох отриманих значень найбільш ймовірного прогнозу.

Тобто «Відсутність ризику розвитку тяжкого ступеня езофагіту» (ВРРТСЕ) відповідає рівнянню:

$$\text{ВРРТСЕ} = \text{СОД2} * 3,8210 - \text{ЗАА} * 0,0074 + \text{Клото} * 6,9747 - 14,9422,$$

«Наявність ризику розвитку тяжкого ступеня езофагіту» (НРРТСЕ) відповідає рівнянню:

$$\text{НРРТСЕ} = \text{СОД2} * 5,621 + \text{ЗАА} * 0,0182 + \text{Клото} * 8,8651 - 34,4548.$$

Як приклад використання прогностичних властивостей ЗАА, СОД2, білка Клото наводимо два клінічних випадка.

Клінічний випадок 1. Пацієнтка П., 21 рік, студентка 3-го курсу, звернулась до КНП «Міська студентська лікарня» ХМР із скаргами на щоденну печію, особливо під час фізичного навантаження, відрижку, гіркоту у роті, відчуття «кому» у горлі, загальну слабкість, зниження працездатності.

З анамнезу відомо, що хворіє на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу протягом останніх 2-х років. Лікувалась амбулаторно, самостійно приймала маалокс при виникненні печії. Рік тому діагностовано автоімунний тиреоїдит, еутиреоз. З анамнезу життя: проживає у гуртожитку, дієти не дотримується (переважає їжа швидкого харчування), не палить.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, хвора контактна. Конституційний тип нормостенічний. Зріст – 165 см, вага – 62 кг, ІМТ – 22,8 кг/м². Шкіра та видимі слизові чисті, світло рожеві, t = 36,5 С. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза ущільнена, безболісна. ЧДД – 18 в 1 хв. Над легеньми перкуторно ясний легеневий звук, дихання везикулярне. Тони серця нормальної звучності, діяльність ритмічна, ЧСС = 76 ударів в хв., АТ 120/80 мм рт. ст. Язик сухий, рожевий, обкладений білуватим нальотом. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка у краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряків немає. Фізіологічні оправлення у нормі. Клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, без особливостей. УЗД щитовидної залози. Права доля – 4,5 см, ліва доля – 4,5 см, сумарний об'єм залози – 20 см². Дифузне зниження ехогенності, без вогнищевих змін. Висновок: ехоознаки автоімунного тиреоїдиту. УЗД області черевної порожнини. Печінка: візуалізація задовільна, розташування звичайне, розміри: права доля – 12 см ліва доля – 6,5 см, хвостата доля - 2 см, внутрішньопечінкові структури добре диференційовані, паренхіма гомогенна, без ознак осередкових змін. Воротна вена 12 мм, нижня порожниста вена 20 мм, центральна печінкова вена 10 мм. Жовчний міхур: візуалізація задовільна, розташування типове, товщина стінок 3 мм, загальна жовчна протока 6 мм. Підшлункова залоза: візуалізація задовільна, розміри: головка – 30 мм, тіло – 20 мм, хвіст – 25 мм. Контури

рівні, чіткі. Ехоструктура однорідна, без вогнищевих змін. Селезінка: візуалізація задовільна, розміри не змінені – довжина 11 см, ширина 5 см, контури рівні, чіткі, паренхіма без вогнищевих змін. Черевна порожнина: вільної рідини не виявлено. Висновок: еховаріант норми.

ЕГДС: Стравохід вільно проходимо, просвіт розправляється при прямій інсуфляції повітря, звичайного діаметру. Складки слизової мають поздовжній хід, проглядаються на всьому протязі. Слизова оболонка рожева, світла, блискуча, в нижній треті гіперемована та ерозована. Зливні ерозії займають всю відстань між складками стравоходу, займають не більше 75 % окружності. Палісадні судини не визначаються, Z-лінія на відстані 41 см від різців, розетка кардії 43 см, замкнута під час дослідження. При ретрофлексії кардіальна складка повністю охоплює ендоскоп. Висновок: Рефлюкс-езофагіт, тип С.

Рівні показників, що було обрано для проведення диференціальної діагностики були СОД2 – 4,8124 нг/мл, білок Клото – 0,6270 нг/мл, ЗАА – 42,00 мкмоль/л. Проводимо розрахунок для даної пацієнтки (рис. 3.54).

4				
5	Введіть данні у червону зону			
6				
7	SOD2	4,8124	-1,07871	
8	TAS-TAC	42,0000	7,509547	
9	Klotho	0,6270		
0				
1	Прогноз:	Важка		
2				
3				

Рис. 3.54. Перевага прогнозу «Тяжкий ступінь езофагіту».

Стан «Тяжкий ступінь езофагіту» приймає значення 7,509547, стан «Помірний ступінь езофагіту» - значення -1,07871. В результаті порівняння перевага віддається стану «Тяжкий ступінь езофагіту».

Отримувала лікування пантопразол 40 мг 2 рази на добу, ітопрід 50 мг 3 рази на день. Через 8 тижнів після проведеної терапії зберігались печія 2-3 рази на тиждень, відрижка, загальна слабкість, зниження працездатності. При проведеної повторної ЕГДС знайдено ерозії розмірами до 5 мм в нижній треті стравоходу, що відповідало рефлюкс-езофагіту типу А. Рекомендовано продовжити отримувану терапію.

Клінічний випадок 2. Пацієнтка К., 22 роки, студентка 4-го курсу, звернулась до КНП «Міська студентська лікарня» ХМР із скаргами на печію 3-4 рази на тиждень, особливо в нічний час, відрижку повітрям, гіркоту у роті, нудоту, загальну слабкість, зниження працездатності.

Вважає себе хворою близько 9 місяців, коли з'явилась печія у нічний час. До лікарів не зверталась, лікарські засоби не приймала. Стан погіршувався, з'явилися вище перераховані скарги, звернулась до лікаря.

В анамнезі автоімунний тиреоїдит із збереженою функцією щитовидної залози близько 2 років. З анамнезу життя: проживає у гуртожитку, дієти не дотримується (переважає сухоїдіння та солодкі газовані напої), не палить.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, хвора контактна. Конституційний тип нормостенічний. Зріст – 168 см, вага – 69 кг, ІМТ – 24,4 кг/м². Шкіра та видимі слизові чисті, світло рожеві, t = 36,5 С. Периферійні лімфовузли не збільшені. Щитовидна залоза ущільнена, збільшена у розмірі, безболісна. ЧДД – 18 в 1 хв. Над легеньми перкуторно ясний легеневий звук, дихання везикулярне. Тони серця нормальної звучності, діяльність ритмічна, ЧСС = 68 ударів в хв., АТ 120/80 мм рт. ст. Обкладений білуватим нальотом. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка у краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Набряків немає. Фізіологічні оправлення у нормі. Клінічний аналіз крові, клінічний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, без особливостей.

УЗД щитовидної залози. Права доля – 4,5 см, ліва доля – 4,5 см, сумарний об'єм залози – 22 см³. Дифузне зниження ехогенності, без вогнищевих змін. Висновок: ехоознаки автоімунного тиреоїдиту.

УЗД області черевної порожнини. Печінка: візуалізація задовільна, розташування звичайне, розміри: права доля – 11 см, ліва доля – 6,5 см, хвостата доля – 1,5 см, внутрішньопечінкові структури добре диференційовані, паренхіма гомогенна, без ознак осередкових змін. Воротна вена 10 мм. Жовчний міхур: візуалізація задовільна, розташування типове, загальна жовчна протока 7 мм. Підшлункова залоза: візуалізація задовільна, розміри: головка – 30 мм, тіло – 25 мм, хвіст – 30 мм. Контури рівні, чіткі. Ехоструктура однорідна, без вогнищевих змін. Селезінка: візуалізація задовільна, розміри не змінені – довжина 10 см, ширина 5 см, контури рівні, чіткі, паренхіма без вогнищевих змін. Черевна порожнина: вільної рідини не виявлено. Висновок: еховаріант норми.

ЕГДС: Стравохід вільно проходимо, просвіт розправляється при прямій інсуфляції повітря, звичайного діаметру. Складки слизової мають поздовжній хід, проглядаються на всьому протязі. Слизова оболонка рожева, світла, блискуча, в нижній треті гіперемована та ерозована. Ерозії розмірами до 5 мм. Палісадні судини не визначаються, Z-лінія на відстані 40 см від різців, розетка кардії 41 см, замкнута під час дослідження. При ретрофлексії кардіальна складка повністю охоплює ендоскоп. Висновок: Рефлюкс-езофагіт тип А.

Рівні показників, що було обрано для проведення диференціальної діагностики були СОД2 – 11,5649 нг/мл, білок Клото – 1,8090 нг/мл, ЗАА – 442,00 мкмоль/л. Проводимо розрахунок для даної пацієнтки (рис. 3.55).

2				
3				
4	Введіть данні у червону зону			
5				
6	SOD2	11,5649	54,64488	
7	TAS-TAC	442,0000	38,60827	
8	Klotho	1,8090		
9				
0	Прогноз:		Помірна	
1				
2				

Рис. 3.55. Перевага прогнозу «Помірний ступінь езофагіту».

Стан «Тяжкий ступінь езофагіту» приймає значення 38,69827, стан «Помірний ступінь езофагіту» - значення -54,64488. В результаті порівняння перевага віддається стану «Помірна ступінь езофагіту».

Отримувала лікування пантопразол 40 мг 2 рази на добу, ітопрід 50 мг 3 рази на день. Через 8 тижнів після проведеної терапії відмічала покращення самопочуття, активних скарг не пред'являла.

Таким чином, прогностична цінність ЗАА, СОД2, білка Клото була підтверджена повторним проведенням ЕГДС, що дає можливість використовувати даний параметр для виділення когорти хворих, що потребують пролонгованого лікування. Отримані результати дають змогу стверджувати про можливість використання ЗАА, СОД2, білка Клото в клінічній практиці з метою скринінгу хворих і формування когорти з високим ризиком розвитку тяжких форм езофагіту, рефрактерних до стандартної терапії, та можливих ускладнень, що дозволить своєчасно розширити діагностичні стратегії та попередити розвиток ускладнень.

Висновки до підрозділу 3.8. Таким чином, використання розробленої моделі з залученням параметрів ЗАА, СОД2, білок Клото дозволить ефективно прогнозувати тяжкі ступені езофагіту при коморбідності ГЕРХ та АІТ, що надасть змогу своєчасно попереджати прогресування захворювання та розвиток ускладнень.

Основні положення розділу 3 викладені у публікаціях автора [398, 399, 400, 401, 402, 403, 414, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 470].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Завдяки дослідженням, які було проведено в багатьох країнах, показано, що множинність хронічних патологічних станів є глобальним феноменом, характерним як для країн з низьким та середнім рівнем життя, так і країн з високими прибутками, тому було створено концепцію коморбідності [472,473]. В клінічній практиці коморбідність, в порівнянні з ізольованою патологією, проявляється тяжким перебігом хвороб, частими госпіталізаціями, зниженням якості життя хворих, збільшенням витрат на лікування, що здійснює економічне навантаження на систему охорони здоров'я, особливо її первинної ланки. Безумовно, важливим критерієм, що визначає появу поєднаної патології, є вікові зміни організму людини. Міжнародні статистичні показники свідчать про збільшення тривалості життя людей і зростання кількості осіб похилого та старечого віку в зв'язку з значними досягненнями сучасної медицини, і як наслідок – збільшення популяційного показника коморбідності 12,9 % до 95,1 % [5,474,475]. Таким чином, отримані переконливі дані стосовно несприятливого впливу коморбідної патології на клінічний стан пацієнта, тривалість життя.

Необхідно підкреслити, що феномен коморбідності є ознакою не тільки людей похилого віку, а також молодих осіб. Виникнення багатьох захворювань внутрішніх органів відбувається в дитячому або підлітковому віці, чому сприяють: генетична схильність, становлення імунної, ендокринної та нервової систем, доволі частий перебіг вірусних хвороб через скупчення молоді у великих колективах (дитсадок, школа, коледж, університет), неефективність, несвоєчасність та нетривалість їх лікування.

Актуальним є також положення, що для сучасної медичної практики характерною ознакою розглядають коморбідність. Серед хвороб, для яких характерна коморбідність та можливість початку в молодому віці, відносять захворювання травного тракту та щитовидної залози. Представниками таких захворювань часто виступає ГЕРХ та автоімунні тиреопатії, а, саме, АІТ.

ГЕРХ набула своєї актуальності впродовж останніх 15-20 років, коли була відокремлена у самостійну нозологію. До виділення такої нозологічної форми її прояви розглядали в контексті синдрому (гастро-езофагального рефлюксу), який в більшості випадків пов'язували з ускладненнями хвороб шлунку. На теперішній час ГЕРХ не тільки виділена в самостійну нозологічну форму, але й за статистичними викладками випереджає інші захворювання травного тракту.

ГЕРХ є поширеним захворюванням популяції людей різного віку, але викликає занепокоєння те, що ця патологія зустрічається серед осіб молодого віку внаслідок поширення порушень харчування, а також в сучасному середовищі збільшується кількість екзогенних факторів, які негативно впливають на стан травного тракту. У економічно розвинутих країнах світу визначають тенденцію до збільшення цієї патології, особливо у людей молодого віку [21].

Згідно з класичним визначенням, що домінувало в попередні роки, ГЕРХ - це хронічне захворювання, що має періоди загострення, обумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроезофагеальної зони, яке характеризується закиданням у стравохід шлункового та дуоденального вмісту, що призводить до пошкодження дистального відділу стравоходу з розвитком в ньому ерозивно-виразкових, катаральних і/або функціональних порушень. Відповідно, тривалий час головним фактором захворювання вважали хімічне пошкодження слизової оболонки стравоходу внаслідок дизрегуляції антирефлюксного бар'єру, зниження моторики активного нижнього стравоходного сфінктеру. Тобто одним з найбільш важливих механізмів розвитку ГЕРХ вважають порушення перистальтики стравоходу і дисфункцію нижнього стравохідного сфінктеру, робота яких знаходиться під контролем вегетативної нервової системи, дисфункція якої може знижувати тонус нижнього стравохідного сфінктеру, сприяти зростанню числа і тривалості його спонтанних релаксації, прогресуючих в патологічний рефлюкс [27,28,30,48,96]. Крім того в регуляції перистальтики стравоходу

беруть участь нейрогенні медіатори ацетилхолін, норадреналін, серотонін, вазоактивний інтестинальний пептид, оксид азоту та інші. Таким чином, у формуванні нозології задіяні чисельні вегетативні та психоемоційні розлади, що і визначають клінічні прояви захворювання та впливають на якість життя [48,96].

В останні роки відбувається еволюція поглядів на механізм розвитку ГЕРХ, заснована на спостереженнях пошкодження стравоходу в умовах моделювання цього процесу на тваринах [49]. В 2016 році ці результати дослідження на тваринах були підтверджені на підставі прижиттєвого аналізу біопсійного матеріалу та гістологічного дослідження слизової оболонки стравоходу хворих з езофагітом відповідно до Лос-Анджелеської класифікації [96].

Ці наукові факти надали підставу для ведення альтернативної теорії патогенезу ГЕРХ, а саме цитокін-індукованої. В результаті неспецифічного запалення, спричиненого цитокінами, утворюється гіперпродукція вільних радикалів, таким чином при деяких захворюваннях внутрішніх органів на певному етапі розвитку відбувається формування оксидативного стресу з пошкодженням важливих біологічних макромолекул, таких як ДНК, жирів, білків [475].

Іншою нозологічною формою, що може виникати у осіб молодого віку, є автоімунний тиреоїдит. Автоімунні захворювання щитоподібної залози зустрічаються у 5-10 % випадків загальної популяції [71,72,73,74]. Розповсюдженість носійства антитіл до тиреопероксидази в популяції складає біля 13 % [75].

Для клінічної практики важливим є усвідомлення розвитку коморбідності захворювань травного тракту та тиреопатій, що знайшло відображення в публікації під назвою «В пошуках взаємозв'язку між ГЕРХ та захворюваннями щитовидної залози» [475]. В роботі підкреслюється, що гастроінтестиціальна система та щитовидна залоза патогенетично щільно асоціюються, впливаючи на функції всього організму. Погіршення стану

травного тракту збільшує можливість розвитку АІТ, в свою чергу, дисфункція щитовидної залози вносить вклад в запалення слизової оболонки шлунку, кишківника.

Запальний процес як патофізіологічний феномен є комплексним явищем і залучає багатофункціональні біологічні медіатори, які діють на макроскопічному, мікроскопічному, молекулярному рівні. До них відносяться вазоактивні аміни, пептиди, компоненти комплементу, протеолітичні ензими, цитокіни, фактори росту, хемокіни та інші, які здійснюють аутокринні, паракринні та ендокринні ефекти [84].

Завдяки новітнім досягненням в галузі інфламасом була створена концепція синдрому хронічної системної запальної відповіді неінфекційного генезу, який є універсальним для багатьох захворювань, але має свої специфічні особливості для кожної нозологічної форми. Разом з тим, дослідження цих процесів проводилось у хворих з ізольованими формами захворювання. Важливим завданням для клініциста, який має відношення до сполучної патології, є визначення чіткого механізму взаємовідносин комбінацій захворювань [476].

Чи мають вони випадковий характер або обумовлені загальними патогенними факторами, які запускають спільні ланки патофізіологічного каскаду. Відповідь можливо отримати при проведенні поглибленого наукового пошуку, аналізу особливостей патогенезу захворювань в умовах коморбідності, оцінки можливих механізмів синергізму і визначенні предикторів клінічного перебігу.

Все вищенаведене було підставою до проведення дослідження, мета якого була – оптимізація ранньої діагностики та підвищення ефективності прогнозування клінічного перебігу ГЕРХ при коморбідності з АІТ на підставі ідентифікації патогенетичних біомаркерів системного автоімунного запалення, індикаторів та модуляторів оксидантного стресу, компонентів системи антиоксидантного захисту, вегетативного та психоемоційного стану у осіб молодого віку.

Для досягнення мети були поставлені наступні завдання дослідження:

1. Визначити клінічні особливості та стан моторно-евакуаторної функції стравоходу та шлунку у хворих молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та при її поєднанні з автоімунним тиреоїдитом.
2. Вивчити морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих з поєднаним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.
3. Дослідити прояви вегетативної дисфункції, особистісної та ситуативної тривожності, а також оцінити якість життя у молодих пацієнтів з сукупним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.
4. Дослідити прояви оксидантного стресу та системного запалення за результатами дослідження 8-ізопростану та рівнів каспази-1, ІЛ-1 β , та ІЛ-18, ФНП- α в сироватці крові пацієнтів молодого віку з поєднаним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту.
5. Вивчити активність біомаркерів детоксифікації ксенобіотиків за показниками загальної антиоксидантної активності, рівнем глутатіону, ферментів глутатіонової системи, мітохондріальної супероксиддисмутази та білка Клото у пацієнтів молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного тиреоїдиту.
6. Встановити зміни рівня каспази-1, прозапальних цитокінів та ферментів антиоксидантного захисту у досліджених хворих в залежності від симптомів захворювання, емоційного статусу, показників моторно-евакуаторного стану стравоходу та шлунку, морфологічних характеристики слизової стравоходу.
7. Визначити кореляційні зв'язки між клінічними проявами та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у осіб молодого віку з поєднаним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби з автоімунним тиреоїдитом.

8. Визначити найбільш значимі предиктори несприятливого поєднаного перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що асоціюється з автоімунним тиреоїдитом та розробити прогностичну модель ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту.

Дослідження присвячене вивченню клініко-патогенетичних аспектів коморбідності ГЕРХ та АІТ. До роботи було залучено 207 осіб – студентів навчальних закладів м. Харкова віком від 18 до 25 років, які перед початком роботи підписали інформовану згоду, рекомендовану етичними комітетами з питань біомедичних досліджень законодавства України щодо охорони здоров'я, Гельсінської декларації 2000 року і директив Європейського товариства 86/609 про участь людей в медико-біологічних дослідженнях.

Критеріями включення до дослідження були: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба без ускладнень, автоімунний тиреоїдит в еутиреоїдному стані; студентська спільнота віком 18-25 років.

Критерії виключення із дослідження: наявність супутньої патології органів травлення, інших ендокринних захворювань, патології серцево – судинної та дихальної систем, системних захворювань сполучної тканини, хвороб нирок, онкозахворювань.

До основної групи увійшло 120 хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. Для визначення впливу кожної з нозологій на показники, що вивчали, було сформовано дві групи співставлення: 45 хворих з ізольованою ГЕРХ та 42 особи на ізольований АІТ. Контрольні показники досліджень були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб.

Пацієнти усіх груп були тотожними за віком, статтю та соціальною належністю – студенти. Тобто, всі пацієнти були у віці від 18 до 25 років. Так, в основній групі хворих середній вік складав $21,9 \pm 2,7$ років; при ізольованій ГЕРХ – $21,2 \pm 2,4$ та ізольованому АІТ – $23,1 \pm 1,2$. В усіх групах переважали жінки: 93 (77,5 %), 34 (75,56 %) та 35 (83,33 %) відповідно.

Діагноз ГЕРХ було вперше встановлено у 43 пацієнтів (35,8 %) основної групи та у 17 осіб (37,8 %) з ізольованим перебігом ГЕРХ.

Тривалість анамнезу за ГЕРХ від 1 до 3 років у 77 (64,2 %) та 28 осіб (62,2 %) відповідно. Вперше встановлений АІТ був у 32 пацієнтів (26,7 %) основної групи та у 14 осіб (33,3 %) з ізольованим перебігом АІТ. Тривалість анамнезу за АІТ від 1 до 3 років у 88 (73,3 %) та 28 осіб (66,7 %) відповідно. Визначення нозології включало оцінку скарг хворих, результатів об'єктивних і додаткових методів дослідження з інтерпретацією отриманих результатів згідно протоколів ведення хворих з даними захворюваннями.

При встановленні діагнозу ГЕРХ дотримувалися рекомендацій Монреальського консенсусу (2006 р.) та протоколів ведення пацієнтів з цією нозологією. Форму захворювання з урахуванням візуальних змін (неерозивна чи ерозивна) оцінювали при проведенні езофагогастродуоденоскопічного дослідження (ЕГДС) (система «Fuginon», Японія), ступінь езофагіту оцінювали згідно Лос-Анджелеської класифікації (1994р.). Отримані біоптати із слизової оболонки стравоходу дозволяли провести патоморфологічне дослідження, яке здійснювали на кафедрі патологічної анатомії Харківського національного медичного університету МОЗ України. Зразки досліджували на мікроскопі Olympus DP-Soft (Німеччина).

Моторно-евакуаторну функцію оцінювали при проведенні ультразвукового дослідження шлунку та нижньої третини стравоходу. Визначення рівня рН у шлунку та стравоході проводили на апараті ІКЖ-2 (Україна) за стандартною методикою.

При встановленні діагнозу АІТ проводили комплексну оцінку пальпаторних та інструментальних змін у щитоподібній залозі, показників тесту на наявність антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. Функцію залози оцінювали при вивченні вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину та вільного трийодтиронину. Ультразвукове дослідження (УЗД) щитовидної залози виконували за стандартною методикою (апарат Mindray DC-60 Exp, Китай). Підтвердженням наявності тиреоїдиту автоімунного генезу було підвищення вмісту антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну. В той же час функція щитоподібної залози відповідала

еутиреоїдному стану, тобто досліджені показники тиреотропного гормону, вільного Т3 та вільного Т4 дорівнювали норми.

Пацієнтам основної групи та груп співставлення було проведено комплексне клінічне обстеження з використанням стандартних клінічних та біохімічних методів (загальний білок та фракції, активність печінкових ферментів, визначення концентрації глюкози венозної крові натще). Інструментальна діагностика включала проведення ЕКГ, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, УЗД органів черевної порожнини (за показаннями).

Дослідження параметрів цитокінової ланки імунітету проводили методом імуноферментного аналізу. Так, активність ферменту каспаза-1 визначали у сироватці крові за допомогою комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США). Вміст ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-18 досліджували з використанням комерційних наборів «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) згідно запропонованих методик.

Показник оксидантного стресу 8-ізопростан визначали у сироватці крові методом імуноферментного аналізу з використанням реактивів «Isoprostane (8-iso-PgF2 α) Serum, Tissue Elisa kit, BioAssay» («USBiological», США).

Активність показників ферментів глутатіонової системи включало визначення вмісту глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновленого глутатіону методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів «Elabscience» (ELISA, США).

Загальну антиоксидантну активність, рівні білка Клото та марганець-супероксиддисмутази сироватки крові визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів з використанням комерційних тест-систем виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США).

Визначення наведених параметрів проводили у центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету МОЗ України.

До дослідження було залучено специфічний контингент досліджених – студенти, які мають певні відмінності від іншого населення: навчання у великих колективах, розумове навантаження, хронічні стресові ситуації, відсутність нормованого дня з урахуванням тривалості занять та відпочинку, наявність дієтичних негараздів тощо. Тобто вік хворих та особливості існування в соціумі сприяють формуванню психо-вегетативних розладів та, тим самим, впливають не тільки на ініціацію хвороби, але й супроводжують клінічну картину та здійснюють значний вплив на перебіг захворювань. В такому разі для оцінки вкладу вегетативної дисфункції у розвиток ГЕРХ, що перебігає на тлі автоімунного запалення, нами було використано анкету-опитувальник О.М. Вейна, в який наведені запитання, що дозволяють оцінити стан вегетативної нервової системи.

Перебіг хронічних захворювань внутрішніх органів відбувається на тлі переважань складових вегетативної нервової системи (симпатична або парасимпатична спрямованість), які здійснюють вплив на клінічну симптоматику нозологій. Це було підставою до підрахування показника індексу Кердо за формулою: $IK = (1 - \text{ДАТ} / \text{ЧСС}) \times 100$, де ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота пульсу/серцевих скорочень.

Оцінку стану ситуативної (реактивної) та особистої тривожності проводили при використанні анкети-опитувальника Ч.Д. Спілбергера в адаптації Ю.Л. Ханіна. Опитувальник має дві шкали дослідження для визначення особистої тривожності та оцінки ситуативної (реактивної тривожності). Ситуаційну тривожність Ч.Д. Спілбергер оцінював як стан, який характеризується суб'єктивно пережитими емоціями: напруга, занепокоєння, заклопотаність, нервозність і який виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію. Особиста тривожність характеризувала відношення пацієнта до окремих клінічних ситуацій, що розцінювалися як небезпечні для самооцінки та самоповаги.

Якість життя (в узагальненні поменше сокращений) пацієнтів досліджувалася за допомогою стандартизованого неспецифічного

опитувальника SF-36 (Medical Outcomes Study 36 –Item Short –Form Health Status) – 36 питань, що дозволяють повною мірою оцінювати взаємозв'язок ЯЖ пацієнтів з соціальним статусом, психічним здоров'ям і загальним благополуччям індивідуума.

Статистичну обробку результатів вимірювань здійснювали методами варіаційної статистики з використанням ліцензійного програмного забезпечення Statistica Basic Academic 13 for Windows En локальна. Побудову алгоритму диференціальної діагностики проводили за допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу.

Згідно проведеного дослідження, основною скаргою хворих ГЕРХ була печія, яка зустрічалася у всіх хворих обох груп. Причому ступінь виразності, частота та тривалість печії мали різну характеристику. З найбільшою частотою печія носила слабку інтенсивність: її прояви мало 44,6 % хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ та 50 % – на ізольовану ГЕРХ. Помірна інтенсивність печії була притаманна 38,6 % та 36,7 % пацієнтам відповідно; в інших випадках (16,9 % та 13,3 %) її клінічна ознака відповідала вираженому прояву. Появу печії пацієнти частіше реєстрували в день (71,1 % та 63,3 % осіб відповідно); але вночі майже половина хворих основної групи (49,4 %) та більш ніж третина осіб групи порівняння (36,7 %) скаржилися на її появу. Значна частота даного симптому, а саме щоденна її реєстрація (54,2 % та 56,7 % відповідно) привносила дискомфорт в поведінку пацієнтів та впливала на якість життя. Значно рідше визначали болі в епігастральній ділянці, які реєстрували у 15,8 % осіб основної групи та 13,3 % пацієнтів групи порівняння. Дисфагія була притаманна 6,7 % та 4,4 % хворим відповідно; та скарги на нудоту мали 11,7 % та 8,9 % обстежених.

Проведене анкетування хворих з використанням міжнародного стандартизованого опитувальника Gerd-Q показало, що перебіг ГЕРХ на тлі АІТ супроводжувався достовірним збільшенням частоти виникнення печії ($p<0,05$), розладів сну ($p<0,01$) та застосування додаткових медичних препаратів для полегшення симптомів ($p<0,05$) при порівнянні з показниками

групи на ізольовану ГЕРХ. Так, за умови наявності АІТ печія виникала 4-7 разів на тиждень у 77,5 % хворих проти 60 % у пацієнтів з ізольованою ГЕРХ, нічні епізоди печії з розладами сну – у 65,0 % та 31,1 % відповідно, необхідність застосування додаткових медичних препаратів для купірування симптомів – у 43,3 % та 20 % хворих відповідно. Аналіз виразності провідних симптомів за сумою балів опитувальника GerdQ виявив достовірно більшу ступінь експресивності печії у пацієнтів з ГЕРХ та АІТ ($p=0,03$).

Візуальне дослідження стану слизової оболонки стравоходу при проведенні ЕГДС дозволило визначити ерозивний варіант ураження стравоходу у 34 пацієнтів основної групи (28,3 %) та 11 (24,4 %) групи порівняння ($\chi^2=5,233$ $df=2$, $p=0,652$). Проведена оцінка ступеню рефлюкс-езофагіту згідно Лос-Анджелеської класифікації. Встановлено, що при поєднанні ГЕРХ та АІТ реєструвалися більш тяжкі стадії езофагіту (стадії В та С визначали у 76,4 % осіб) проти групи порівняння з ізольованою ГЕРХ, де більшість хворих складала пацієнти зі стадією А (63,3 %).

При визначенні моторно-евакуаторної функції шлунку були встановлені наступні дані: у осіб з ізольованою ГЕРХ та при її поєднанні з АІТ спостерігалось вірогідне збільшення ($p<0,05$) показників товщини стінки стравоходу ($3,8\pm0,38$ мм та $4,2\pm0,42$ мм відповідно проти контролю $2,0\pm0,27$ мм, діаметру стравохідного отвору діафрагми ($18,3\pm0,72$ мм і $19,0\pm1,23$ мм при нормі $14,8\pm0,52$ мм) та товщини стінки стравоходу у його нижній третині ($26,9\pm2,53$ мм та $27,8\pm2,52$ мм при контрольних показниках $22,1\pm1,33$ мм). Означені зміни були результатом розвитку запального процесу як в стравоході в цілому, так і призводили до порушення дії нижнього стравохідного отвору. У хворих на ізольовану ГЕРХ та при її коморбідності з АІТ визначено формування гастроєзофагеального рефлюксу. Об'єм рефлюксу в основній групі склав в середньому ($5,5\pm0,32$) мкл, в групі порівняння – ($5,1\pm0,14$) мкл та не мав достовірних відмінностей між групами ($p>0,05$).

Проведено вивчення стану секреторної функції шлунку: визначали рівень кислотності у тілі, пілоричному відділі шлунку (антральній його

частині) та нижній третині стравоходу. Встановлено, що отримані показники рН шлункового соку були достовірно нижче в усіх вивчених відділах шлунку та стравоходу при порівнянні з результатами контролю, як у групі з поєднаною патологією, так і в групі порівняння ($p < 0,05$).

Проведено кореляційний аналіз між дослідженими показниками та виразністю окремих клінічних проявів. Було встановлено зв'язок середньої сили між товщиною стінки стравоходу та виразністю печії ($r = 0,41$), відрижки ($r = 0,37$) та регургітації ($r = 0,46$), $p < 0,05$.

Також відмічався прямий кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем виразності скарг на відрижку та діаметром стравохідного отвору діафрагми ($r = 0,68$; $p < 0,05$).

Проведене патоморфологічне вивчення біоптатів, отриманих із слизової оболонки стравоходу, дозволило встановити наступні зміни. Коморбідний перебіг ГЕРХ та АІТ у пацієнтів з неерозивною ГЕРХ приводив до статистично більш виразної дезорганізації епітелію слизової оболонки стравоходу за рахунок гіперплазії базального шару, який становив 25,1 %, тоді як у групі з ізольованим перебігом ГЕРХ цей показник дорівнював 17,3 %, набряку шипуватого та базального шарів (82 % та 60 % відповідно), розширення міжклітинного простору (74 % та 58,3 % відповідно), подовження та деформації сполучено – тканинних сосочків (82 % та 57,1 % відповідно). Так, потовщення епітелію у осіб основної групи відбувалося переважно за рахунок базального прошарку. Характерними ознаками ГЕРХ також слід вважати ознаки підслизового фіброзу, виражені дистрофічні, а місцями некротичні зміни епітеліоцитів та наявність запальної інфільтрації у підслизовому прошарку, при цьому наявність супутнього АІТ, хоча й недостовірно, посилювала виразність даних девіацій.

Встановлено, що перебіг хронічних захворювань внутрішніх органів сприяє формуванню вегетативної дисфункції з метою характеристики якої було використано опитувальник О.М. Вейна. Серед проявів вегетативної дисфункції з найбільшою частотою реєстрували: зміни кольору шкіри при

хвилюванні (91,7 %), підвищену пітливість (85 %), серцебиття (77,5 %), появу диспепсичного синдрому (67,5 %), головний біль (50,8 %), зниження працездатності та швидку втоми (85,8 %) та порушення сну (79,3 %). Анкетування хворих на ГЕРХ та АІТ дозволило встановити, що 15 і більше балів мали 97 осіб (80,8 %). Тобто прояви вегетативної дисфункції часто супроводжують дані нозології. Проведено аналіз отриманих даних між основною групою та групами з ізольованими нозологіями. При проведенні анкетування груп порівняння встановлено, що у хворих на ізольовану ГЕРХ достовірно частіше зустрічались такі прояви: підвищена пітливість, відчуття серцебиття, порушення функцій шлунково-кишкового тракту, зниження працездатності, швидка втома та порушення сну при порівнянні з групою пацієнтів з АІТ ($p < 0,05$). Так у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ статистично частіше зустрічались зміни кольору обличчя при хвилюванні, підвищена пітливість, відчуття серцебиття, порушення з боку шлунково-кишкового тракту, головний біль, зниження працездатності та порушення сну ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз не виявив залежності між проявами вегетативної дисфункції та статтю ($r = -0,05$) та морфологічною формою ураження слизової оболонки стравоходу ($r = 0,08$).

Проведений кореляційний аналіз між результатами опитувальників Gerd-Q та О.М. Вейна. Кількість балів отриманих за результатами анкетування Gerd-Q у групі хворих із поєднаним перебігом нозологій мала прямий кореляційний зв'язок з одержаними балами при використанні опитувальника О.М. Вейна ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

Динамічне спостереження через 2-3 місяці за 97 особами основної групи, які мали вегетативну дисфункцію, показало позитивну динаміку за всіма показниками, але зберігались залишкові прояви вегетативної дисфункції такі як зниження працездатності, швидка втома (у 53 пацієнт проти 103 на початку дослідження), відчуття серцебиття, завмирання, «зупинки серця», підвищена пітливість, зміни кольору обличчя при хвилюванні.

Наступним етапом роботи було визначення співвідношення різних гілок вегетативної нервової системи, а саме, превалювання симпатичних або парасимпатичних проявів. З цією метою було розраховано індекс Кердо. Отримані результати дослідження дозволили стверджувати, що в обох групах хворих з ГЕРХ індекс Кердо відповідав переважанню симпатікотонії та дорівнював $9,2 \pm 2,3$ в основній групі та $10,1 \pm 1,8$ в групі порівняння з ізольованою ГЕРХ. В той же час у хворих з ізольованим перебігом АІТ спостерігали вегетативну рівновагу – ейтонію за показником ІК, що становив $0,7 \pm 1,3$.

Було доведено, що показник ІК асоціювався з морфологічними змінами в слизовій оболонці стравоходу: при наявності ерозій складав $(-2,1 \pm 1,1)$, а при їхньої відсутності становив $11,2 \pm 2,4$. Тобто, ерозивний процес у слизовій оболонці стравоходу відбувався на тлі переважання ваготонії, на відміну від неущкодженої слизової оболонки ерозіями, де мова йшла про напругу симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ у осіб молодого віку відбувається на тлі підвищеної ситуаційної та особистісної тривожності або в умовах «особистісно-ситуативного тривожного дисонансу». Дані психоемоційні розлади можуть погіршити клінічні прояви захворювань і сприяти їхньому частому рецидивуванню. Означена теза була підґрунтям до проведення анкетування хворих з використанням опитувальника Спілбергера-Ханіна, що проводилося за двома анкетами, які визначали ситуативну та особистісну тривожності. Так 31 пацієнт (25,8 %) групи з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ мали більш ніж 45 балів, що відповідало високому рівню особистісної тривожності проти 8 (17,8 %) та 4 (9,5 %) пацієнтів з ізольованими ГЕРХ та АІТ відповідно ($p < 0,05$). Високий рівень реактивної тривожності виявлено у 40 (33,3 %) пацієнтів основної групи, що достовірно перевищувало показники груп порівняння – 5 хворих (11,1 %) у групі з ізольованою ГЕРХ ($p < 0,05$) та 4 пацієнта (9,5 %) у групі з одноосібним перебігом АІТ ($p < 0,05$). Повторне анкетування пацієнтів основної групи показало позитивну

динаміку: показник особистісної тривожності по групі зменшився з $(41,3 \pm 4,9)$ балів до $(35,2 \pm 3,7)$ балів ($p < 0,05$); реактивної тривожності – з $(43,4 \pm 5,2)$ до $(33,1 \pm 5,6)$ балів ($p < 0,05$).

З метою визначення змін в показниках якості життя, проведено тестування за опитувальником SF-36. В основній групі хворих за шкалою фізичне функціонування визначено зниження показників якості життя $(68,4 \pm 2,7)$ балів при порівнянні з групою на ізолюванні ГЕРХ та АІТ $(74,4 \pm 3,1)$ та $85,7 \pm 3,2$ балів відповідно, $p < 0,01$). Одночасно визначено пригнічення показників шкали рольового фізичного функціонування у хворих групи з поєднаною патологією $(75,7 \pm 3,4)$ балів проти $80,7 \pm 3,8$ балів у групі з ГЕРХ ($p < 0,01$) та $88,3 \pm 4,1$ балів у групі з АІТ ($p < 0,01$); та рольового емоційного функціонування до $68,2 \pm 3,6$ балів у пацієнтів основної групи проти $74,7 \pm 2,5$ та $81,0 \pm 4,3$ балів у групах із одноосібним перебігом ГЕРХ та АІТ відповідно ($p < 0,01$). За шкалами інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність та соціальна активність було визначено статистично значущі відмінності між пацієнтами з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ та ізолюваним перебігом АІТ ($p < 0,01$); між пацієнтами основної групи та групою з ізолюваним перебігом ГЕРХ не було визначено вірогідних розбіжностей за даними шкалами ($p > 0,05$). Також значний бальний еквівалент було встановлено за шкалою психологічне здоров'я у всіх групах обстежених ($p > 0,05$).

Проведений кореляційного аналізу виявив зворотній зв'язок між наявністю вегетативної дисфункції за анкетуванням за О.М. Вейном у хворих основної групи та показниками фізичне функціонування, загальний стан здоров'я, життєва активність та рольове емоційне функціонування ($r = -0,66$, $r = -0,49$, $r = -0,53$, $r = -0,43$ відповідно, $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз отриманих даних дозволив виявити зворотній кореляційний зв'язок середньої сили у пацієнтів основної групи між рівнем якості життя за показниками фізичне функціонування, загальний стан здоров'я та рольового емоційного функціонування та рівнем особистісної

тривожності ($r=-0,61$, $r=-0,56$, $r=-0,39$, відповідно, $p<0,05$) та реактивної тривожності ($r=-0,38$, $r=-0,45$, $r=-0,44$, відповідно, $p<0,05$) та шкалою життєва активність ($r=-0,32$; $p<0,05$).

Також відмічався помірний зв'язок зворотного характеру між результатами Gerd-Q анкетування та показниками якості життя за шкалами загальний стан здоров'я ($r=-0,47$; $p<0,05$), рольового емоційного функціонування ($r=-0,37$; $p<0,05$) та сильний зв'язок за шкалою фізичне функціонування ($r=-0,74$; $p<0,05$).

Проведено оцінку якості життя хворих основної групи в динаміці спостереження. Отримані дані показали позитивну динаміку за шкалами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальна активність, рольового емоційного функціонування при порівнянні з початковими даними ($p<0,01$).

Таким чином, у обстежених хворих відзначаються порушення вегетативної, сенсомоторної та психоемоційної сфери, більше виражене при поєднаній патології, що проявляється соматогеніями. Наявність змін як в поведінковій сфері, так і в нервовій вегетативній системі, сприяє створенню сприятливого фону для формування хронічної вісцеральної патології. Безумовно рівень стресового реагування залежить від генотипу, а саме величини нейромедіаторної та гормональної відповіді. Трансформація генотипу в відповідний психологічний фенотип відбувається внаслідок факторів середовища, тому макро- та мікрооточення суттєво змінює здоров'я людини на фоні функціональної неповноцінності стрес-лімітуючих систем. Прогресування психосоматозів визнано провідною причиною захворюваності, інвалідизації та смертності населення, особливо в розвинутих країнах, тому цей аспект має велике медико-соціальне значення. Психосоматичний компонент захворювань у молодому віці визначає інтегральний вплив на клінічний перебіг, ефективність лікувальних заходів, реабілітації, прогноз, а в цілому – на якість життя.

Згідно даним дослідження хворих на ГЕРХ встановлено, що головними факторами ризику функціональних диспептичних проявів є молодий вік, куріння тютюну, психологічні порушення, тривожність, що асоціюється з погіршенням як ментального, так і фізичного здоров'я [477].

Привертає увагу пошук механізмів розвитку психоемоційних станів при патологічних станах людини, при цьому особливе значення надається оксидативному стресу [478,479,480].

Біомаркером оксидативного стресу є ізомерний простагландин F2-8-ізопростан, продукт метаболізму в реакціях перекисного окислення арахідонової кислоти. Кількість його прямо пропорційна рівню неконтрольованого накопичення токсичних продуктів перекисного окислення ліпідів, що рушійно впливає на структуру, функцію та гомеостаз клітин, викликає генералізовані зміни капілярів та мікроциркуляції, тканинні ушкодження, які трансформуються в поліорганичні прояви. Оксидантний стрес є складовою багатьох захворювань: ендокринних, серцево-судинних, травної системи, загалом хвороб з запальним компонентом [481,482,483].

З огляду на вищенаведене, у хворих та осіб контрольної групи досліджено рівень 8-ізопростану в сироватці крові. У хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ рівень 8-ізопростану у 6,9 разів перевищував показник контролю ($U=108$; $p<0,01$). Аналогічна спрямованість показника була зареєстрована у хворих з ізольованим перебігом ГЕРХ ($U=426$, $p<0,01$) та у хворих з ізольованим перебігом АІТ ($U=534$, $p<0,01$), але найбільші значення 8-ізопростану відзначалися при коморбідності цих двох захворювань. При аналізі рівня 8-ізопростану у обстежених хворих в залежності їхнього відношення до тютюнопаління, тривалості захворювань та гендерних особливостей достовірної різниці знайдено не було ($p>0,05$). Проведено визначення рівня 8-ізопростану в динаміці спостереження за хворими. У групі на ізольовану ГЕРХ та в групі з поєднаною патологією через 2-3 місяці відмічається зниження рівню 8-ізопростану відносно початкових даних ($p<0,01$), але не було досягнуто цифр контрольної групи ($p<0,01$); в групі на

ізолюваний АІТ рівень 8-ізопростану не відрізнялась від початкових показників ($p > 0,05$).

Отримані дані стосовно наявності проявів оксидативного стресу у хворих з коморбідним перебігом ГЕРХ та АІТ узгоджуються з спостереженнями, згідно яких надмірне вироблення реактивних продуктів перекисного окислення ліпідів є ключовим механізмом запалення травного тракту [484,485].

Визначено, що продукти перекисного окислення ліпідів виконують роль медіаторів запалення та сигнальних молекул, в зв'язку з чим, окрім запалення, оксидантний стрес асоціюється з змінами рівня гормонів внаслідок модифікації їхнього синтезу, активності та метаболізму, що є характеристикою тиреопатій [317].

Оксидантний стрес має спільні патогенетичні ланки з процесом запалення. Розвиток запалення у слизовій оболонці стравоходу та щитовидній залозі за участю патологічного апоптозу супроводжується загибеллю значної кількості клітин, які є складовою органів, та тих, що приймають участь у запальній відповіді, що призводить до надходженням великої кількості арахідонової кислоти, яка є попередником 8-ізопростану, рівень якого збільшуються в системному кровотоці згідно проведеного дослідження.

В нашому дослідженні характер та глибину запальної відповіді організму у молодих хворих при коморбідності ГЕРХ та АІТ оцінювали при вивченні в сироватці крові рівня цитокінів, які 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 клітини, прилеглі до клітини-продуценту (паракринний вплив); по-третє, впливають на віддалені клітини органів та тканин (ендокринний вплив). Більшість цитокінів має широкий спектр біологічної активності, що пов'язано з їхнім синтезом та

секрецією різними типами клітин. Однією з умовно поділених груп є прозапальні цитокіни, до яких відносять ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α .

В дослідженні встановлено, що рівень ІЛ-1 β вірогідно перевищував показник норми (4,5 (3,1; 6,3) пг/мл) як у групі хворих з поєднанням ГЕРХ та АІТ (29,6 (21,9; 35,5) пг/мл) $U=692$, $p<0,01$), так і в групах з одноосібною ГЕРХ (17,7 (15,9; 19,3) пг/мл, $U=249$, $p<0,01$) і АІТ (9,5 (7,3; 11,2) пг/мл, $U=126$, $p<0,01$). Визначення рівня ІЛ-18 також дозволило встановити його достовірне підвищення в усіх групах хворих ($p<0,01$). Так, при ізольованій ГЕРХ його рівень дорівнював 614,6 (521,9; 721,8) пг/мл. Найбільш його значення спостерігали у хворих з коморбідністю ГЕРХ та АІТ – 1763,4 (1451,7; 2879,2) пг/мл. Ізольований перебіг АІТ також супроводжувався підвищенням рівня ІЛ-18 1029,2 (779,3; 1252,4) пг/мл по відношенню до норми ($U=552$; $p<0,01$).

Прозапальний цитокін ФНП- α у осіб основної групи дорівнював 7,6 (5,9; 9,8) пг/мл та також мав вірогідні відмінності при порівнянні з контрольними результатами (1,7 (0,91; 2,4) пг/мл, $U=214$; $p<0,01$); в групах порівняння він становив: наявності ізольованого ГЕРХ (5,2 (4,2; 6,9) пг/мл) та ізольованого АІТ (6,4 (5,1; 7,8) пг/мл).

Ініціації надходження прозапальних цитокінів до вогнища сприяє активація протеолітичного ферменту каспаза-1, тобто означений субстрат відіграє роль в реакціях запалення, безпосередньо посилюючи продукцію ІЛ-1 β , ІЛ-18. В нашому дослідженні встановлено, що рівень каспази-1 у хворих основної групи в 2,7 разів перевищував показник норми ($U=102,5$; $p<0,01$). В групах порівняння також визначали підвищення вмісту означеного ферменту по відношенню до норми: при ізольованому перебігу ГЕРХ – у 2,4 рази ($U=67$; $p<0,01$) та при АІТ – у 1,3 рази ($U=203$; $p<0,01$).

Проведено аналіз за даними показниками в залежності від тютюнопаління, в групі хворих з ізольованою ГЕРХ встановлено статистично значуща різниця в рівнях ФНП- α з достовірним переважанням у курців

($p < 0,05$), у групі з ізольованим АІТ рівень ІЛ-18 був достовірно вище у хворих, що палять при порівнянні з показниками не курців ($p < 0,05$).

Визначена залежність рівня досліджених біомаркерів від тривалості захворювань, що вивчалися. Встановлена достовірна різниця ІЛ-18 в групах хворих з вперше виявленою ГЕРХ та діагностованим АІТ від 1 до 3 років та вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років, а також пацієнти з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років. Рівень каспази-1 достовірно збільшений в групі пацієнтів з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років в порівнянні з показниками пацієнтів групи з вперше виявленим АІТ та ГЕРХ тривалістю від 1 до 3 років; аналогічна тенденція до збільшення вмісту каспази-1 виявлено в групі пацієнтів з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років в порівнянні з показниками пацієнтів групи з вперше виявленою ГЕРХ та діагностованим АІТ від 1 до 3 років.

Оцінка кореляційних зв'язків між рівнями 8-ізопростану та показниками цитокінової ланки показала сильний прямий кореляційний зв'язок з параметрами ІЛ-1 β ($r = 0,72$; $p < 0,05$) та ФНП- α ($r = 0,85$; $p < 0,05$) та середній з показником ІЛ-18 ($r = 0,65$; $p < 0,05$) у пацієнтів основної групи. Аналіз зв'язків між показниками цитокінової ланки показав наявність помірного кореляційного зв'язку між рівнями ІЛ-1 β та ІЛ-18 ($r = 0,31$; $p < 0,05$), ІЛ-1 β та ФНП- α ($r = 0,59$; $p < 0,05$), ІЛ-18 та ФНП- α ($r = 0,44$; $p < 0,05$).

Проаналізовано кореляційні зв'язки між сироватковим рівнем 8-ізопростану та каспази-1. Визначено, що у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ між рівнем 8-ізопростан та сироватковою концентрацією каспази-1 існує сильний зв'язок прямого характеру ($r = 0,73$; $p < 0,05$) та помірний позитивний зв'язок у групах з ізольованими ГЕРХ ($r = 0,45$; $p < 0,05$) та АІТ ($r = 0,39$; $p < 0,05$).

В проведеному дослідженні встановлено в системному кровотоці досліджених хворих підвищення прозапальних цитокінів – ІЛ-1, ІЛ-18, ФНП- α . Ці факти можливо пояснити новими поглядами на механізм розвитку

ГЕРХ, що знайшло відображення в оглядовій статті, яка має інтригуючу назву «патогенез ГЕРХ повинно змінити» [475].

Гіпотеза, наведена авторами статті, базується на дослідженнях групи авторів, які в 2009 році оприлюднили результати експерименту, який полягав в створенні моделі езофагіту на тваринах. Внаслідок хімічного пошкодження слизової оболонки запалення починалось з підслизової оболонки стравоходу, що прогресувало до епітелію, при цьому відзначалось значне підвищення секреції ІЛ-6, ІЛ-8 [49].

В 2014 році Нюо et al. виявили, що жовчні кислоти здатні викликати експресію епітеліальними клітинами стравоходу мРНК ІЛ-8 та протеїн-1, який активує промотор ІЛ-8 через нуклеарний фактор-каппа В незалежно від секреції вмісту шлунку, при цьому інгібітор протонної помпи омепразол пригнічує експресію ІЛ-8 саме завдяки впливу на неуклеарний фактор-каппа В та активатор протеїну-1 [134].

Важливим є спостереження, що ІЛ-1 β , ІЛ-6 та продукт перекисного окислення ліпідів H_2O_2 змінюють нейрогенне м'язове скорочення, призводячи до зниження тонусу езофагеального сфінктера у хворих з езофагітом [474].

Запальні медіатори при ГЕРХ здатні впливати на моторну функцію стравоходу, спричиняти фіброз і навіть канцерогенез [84].

Роль цитокінів в розвитку автоімунних процесів щитовидної залози та участі в процесах, що призводять до гіпотиреозу при АІТ та гіпертиреозу при тиреотоксикозі, не повністю визначена. Разом з тим встановлено, що клінічна маніфестація автоімунного тиреоїдного фенотипу в значній мірі залежить від балансу імунної відповіді, індукованої антигенними клітинами та профілем цитокінів, які домінують в клітинах щитовидної залози. Підтверджено взаємозв'язок між ступенем активності автоімунних процесів в щитовидній залозі і вмістом прозапальних інтерлейкинів ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-14 в периферичній крові при автоімунних тиреопатіях [486].

Таким чином, згідно літературним та отриманим даним, неспецифічність та багатоспрямованість дії ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α , протеолітичного ферменту каспаза-1 дозволяє визначати їх як потенційних чинників патогенетичної ланки в розвитку ГЕРХ та АІТ, а направленість змін цих маркерів має прогностичне значення при перебігу цих захворювань. Окрім того, підвищення каспази-1 маніфестує автоімунний компонент захворювання, що має місце у хворих при АІТ.

Одним із етапів оксидантного стресу, що відіграє надзвичайну роль в формуванні патофізіологічних наслідків підвищення рівня прозапальних цитокінів, є зниження антиоксидантного захисту організму.

У досліджених хворих проведено вивчення стану антиоксидантної системи за показниками загальної антиоксидантної активності, відновного глутатіону, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази. Стосовно інтерпретації клінічного значення антиоксидантного захисту надзвичайна увага прикута до ензимів, які походять з центру метаболізму клітин - мітохондрій, та залучені до каскаду їхніх чисельних функцій, тому в дослідження було включено вивчення супероксиддисмутази мітохондриального походження, яка в якості діючого компоненту містить марганець, а саме СОД2.

За даними нашого дослідження, у всіх обстежених хворих відзначалось достовірно ЗАА в порівнянні з показником здорових осіб. У хворих на ізольовану ГЕРХ рівень зменшення загальної антиоксидантної активності зменшувався в 1,2 рази ($U=284,5$; $p<0,01$), при ізольованому перебігу АІТ – у 1,3 рази ($U=230$, $p<0,01$); та найбільші коливання даного показника визначали при коморбідності ГЕРХ та АІТ – 305,2570 (160,1890; 425,1080) мкмоль/л, ($U=376$, $p<0,01$).

При аналізі рівня ЗАА у обстежених хворих не було знайдено відмінностей за гендерною приналежністю ($p>0,05$) та тривалістю захворювань ($p>0,05$). Оцінка рівнів ЗАА в залежності від тютюнопаління встановила, що у курців основної групи достовірно зменшено рівень ЗАА в

порівнянні з особами, які не курять ($p < 0,05$); у хворих з ізольованими формами захворювання статистично значущих відмінностей не виявлено ($p > 0,05$).

В усіх групах хворих було встановлено зниження активності глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновного глутатіону. означених показників. Так, рівень глутатіонпероксидази у хворих з ГЕРХ в 1,2 рази був меншим, ніж у осіб контрольної групи ($U=948$, $p < 0,01$); його зменшення у пацієнтів на ізольований АІТ також було нижчим за контроль ($U=851,5$; $p < 0,01$). При коморбідності ГЕРХ та АІТ показник мав більш виразне пригнічення – зменшувався у 1,6 разів ($U=248$; $p < 0,01$). Активність глутатіонредуктази у обстежених хворих також була нижчою за показник норми: при наявності ГЕРХ – в 1,2 рази ($U=257$; $p < 0,01$), при АІТ – в 1,1 рази ($U=157$; $p < 0,01$) та мала найбільш виразне зменшення при поєднанні ГЕРХ та АІТ – в 1,4 рази ($U=0,00$; $p < 0,01$). Аналогічна тенденція була характерна і для відновного глутатіону: при наявності ГЕРХ він знижувався в 1,2 рази ($U=1217$; $p < 0,01$), у хворих з ГЕРХ та АІТ – в 1,6 рази ($U=1557$; $p < 0,01$). Проведене дослідження глутатіонової ланки антиоксидантного захисту з урахуванням гендерних відмінностей, тривалості захворювань та тютюнопаління достовірних змін не встановило ($p > 0,05$).

Кореляційний аналіз зв'язків між загальною антиоксидантною активністю та показниками глутатіонової ланки у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ показав сильний прямий кореляційний зв'язок між рівнем відновленого глутатіонку ($r=0,71$; $p < 0,05$) та рівнем глутатіонпероксидази ($r=0,79$; $p < 0,05$) та середній – між рівнем відновленого глутатіону та рівнем глутатіонредуктази ($r=0,62$; $p < 0,05$).

Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ супроводжується збільшенням рівня марганець-супероксиддисмутази (СОД2). Так рівень СОД2 у пацієнтів основної групи у 2 рази перевищував показники норми ($U=386$; $p < 0,01$), у групі з ізольованою ГЕРХ – у 1,6 разів ($U=513$; $p < 0,01$), у групі на ізольований АІТ також – у 1,7 разів ($U=1273$; $p < 0,01$).

Важливу роль в здійсненні антиоксидантного захисту відіграє білок Клото за рахунок активації продукції мітохондріального ензиму СОД2 та пригнічення клітинного пошкодження токсичними продуктами в умовах оксидативного стресу [67,487].

В дослідженні встановлено, що рівень білка Клото в усіх групах хворих було збільшено, але при наявності АІТ це підвищення не мало вірогідності при порівнянні з показниками здорових осіб. ($U=307$; $p=0,08883$). При поєднанні ГЕРХ та АІТ рівень протеїну Клото був найвищим: перевищував показники контролю в 1,6 рази ($U=320,5$; $p<0,01$). У хворих на ізольовану ГЕРХ білок Клото в 1,2 рази був більшим за норму ($U=279,5$; $p<0,01$). При порівнянні рівня даного протеїну між групами з ГЕРХ та її коморбідністю з АІТ відзначено вірогідні зміни – $U=1570$; $p<0,01$.

Встановлено, що у хворих обстежених груп на рівень СОД2 та білку Клото впливав такий фактор, як тютюнопаління. Так, у курців групи з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ відзначено достовірно нижчі показники рівня СОД2 та білка Клото ($p<0,01$); у хворих з ізольованою ГЕРХ та ізольованим АІТ відмічається достовірне зниження СОД2 ($p<0,05$).

При аналізі показників встановлено, що найменші значення СОД2 відзначаються в групі хворих з тривалістю захворювань від 1 до 3 років. Достовірні відмінності цього показника знайдено між групами хворих з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявленим АІТ та ГЕРХ від 1 до 3 років ($p<0,05$); між групами хворих з тривалістю ГЕРХ та АІТ від 1 до 3 років та вперше виявлена ГЕРХ та встановленим АІТ від 1 до 3 років ($p<0,05$).

При аналізі кореляційних зв'язків між показниками білка Клото та СОД2 встановлено прямий кореляційний зв'язок при поєднаному перебігу ГЕРХ та АІТ ($r=0,72$; $p<0,05$). Виявлено зворотні зв'язки різної сили при аналізі взаємозв'язків між рівнями ЗАА сироватки крові та показниками білка Клото ($r= -0,74$; $p<0,05$) та СОД2 ($r= -0,64$; $p<0,05$).

В нашому дослідженні було виявлено, що у хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ в сироватці крові достовірно вищий рівень СОД2 в порівнянні з показниками здорових осіб аналогічного віку. СОД2, що виробляється органелами, захищає мітохондрії від пошкоджуючого впливу вільних радикалів, здійснює їх деактивацію в місті утворення, тому вона визнана потужним ендogenous антиоксидантом. Отримані дані стосовно підвищення рівня СОД2 у обстежених хворих є індикатором активації внутрішньоклітинної антиоксидантної системи та адаптивної відповіді в умовах оксидантного стресу. При доброякісній та злоякісній патології щитовидної залози також спостерігається достовірне збільшення сироваткового рівня супероксиддисмутази та каталази для попередження оксидативного стресу [488].

При аналізі показників антиоксидантного захисту у досліджених хворих привертає увагу дисбаланс ключових ензимів, а саме - встановлено достовірне зниження ЗАА, компонентів глутатіонової ланки з одночасним підвищенням рівня СО2, що є аргументом для визначення множинних функцій внутрішньоклітинної антиоксидантної системи.

Дослідження підлітків з андрогенною недостатністю та субклінічним гіпотиреозом визначило різноспрямованість змін антиоксидантних ензимів: збільшення активності каталази, супероксиддисмутази та зниження активності глутатіонпероксидази [489].

Показано, що поміrne (в 2-3 рази) збільшення СОД2 ефективно регулює мітохондріальний окисний баланс, знижуючи продукцію активних форм кисню, отже захищає від прооксидантних і проапоптотичних стимулів, а також від ішемічного пошкодження, таким чином покращує мітохондріальний гомеостаз [490,491,492,493,494,495].

З іншого боку, за певних обставин при зниженні позаклітинної антиоксидантної активності (каталаза, глутатіонпероксидаза, пероксиредоксин) СОД може втратити свою антиоксидантну здатність, тому що каталаза та глутатіон запобігають утворенню перекису водню, який

утворюється після специфічного впливу СОД на активну форму кисню у вигляді супероксиданіона, отже СОД здатна діяти як пероксидаза, генеруючи токсичні реактивні форми кисню з використанням H_2O_2 , що сприяє ушкодженню мітохондріальної ДНК [53].

Більш того, висловлюються конфліктні положення, що дисрегуляція СОД2 гена та глутатіон пероксидази-1 може призводити до прооксидантних ефектів, навіть до онкогенезу, що знайшло підтвердження в дослідженнях [54]. В біоптаті, отриманого з слизової стравоходу, ураженого злоякісним процесом, визначено високі рівні СОД2, що сполучалося з експресією фактору пухлин- α та поганою виживаністю хворих [496].

Таким чином, відповідно до публікацій останніх років, з'явилася нова додаткова інтерпретація ендогенної антиоксидантної системи, що потребує поглибленого розгляду. Деякі дослідження свідчать про цитопротективну роль антиоксиданту мітохондріального походження, що проявляється компенсаторним збільшенням СО2 при патологічних фенотипах організму людини. Разом з тим, патогенетичною ланкою дестабілізації клінічного перебігу різних захворювань, виникнення ускладнень, особливо при наявності коморбідності, є надекспресія СОД2, дисбаланс співвідношення між компонентами позаклітинної та мітохондріальної антиоксидантної системи, що призведе до втрати захисних властивостей та формування прооксидантної направленості біологічних процесів.

Таким чином, на підставі проведеного дослідження патогенетичний каскад коморбідності ГЕРХ та АІТ у хворих молодого віку доцільно розглядати з мультифункціональних позицій, з наступними спільними складовими: несприятливі поведінкові фактори, вегетативна дисфункція та психоемоційні порушення, тригери оксидативного стресу, профіль прозапальних цитокінів, активація компонента інфламасом – кпспази-1, дисбаланс антиоксидантної системи, зміни індуктора марганець супероксиддисмутази – білка Клото. Між цими показниками встановлено взаємозв'язок, що було визначено при кореляційному аналізі.

Проаналізовано кореляційні зв'язки між результатами анкетування за опитувальником Gerd-Q та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту. У пацієнтів основної групи відмічався прямий зв'язок із рівнями 8-ізопростану ($r=0,45$; $p<0,05$), каспаза-1 ($r=0,57$; $p<0,05$), ІЛ-1 β ($r=0,39$; $p<0,05$) та ГПО ($r=0,51$; $p<0,05$), та зворотній з показником ЗАА ($r=-0,71$; $p<0,05$), СОД2 ($r=-0,42$; $p<0,05$) та білок Клото ($r=-0,37$; $p<0,05$).

Проаналізовано кореляційні зв'язки між показниками, що вивчали та результатами анкетування за опитувальником О. М. Вейна. Так, у пацієнтів основної групи знайдено зв'язки з показниками каспаза-1 ($r=0,34$; $p<0,05$), ІЛ-18 ($r=0,39$; $p<0,05$), ЗАА ($r=-0,72$; $p<0,05$), ФНП- α ($r=0,47$; $p<0,05$), ГТр ($r=0,54$; $p<0,05$), білок Клото ($r=0,39$; $p<0,05$) та СОД2 ($r=0,61$; $p<0,05$).

Аналіз результатів анкетування за опитувальником Спілберга-Ханіна показав наявність зв'язків різної спрямованості та сили у пацієнтів основної групи. Так прямий кореляційний зв'язок виявлено між рівнями особистісної тривожності та каспаза-1 ($r=0,55$), ФНП- α ($r=0,61$), ЗАА ($r=-0,44$), ГТр ($r=0,39$) та СОД2 ($r=-0,34$), $p<0,05$; між реактивною тривожністю та рівнями каспаза-1 ($r=0,47$), 8-ізопростан ($r=0,53$), ФНП- α ($r=0,58$), ЗАА ($r=-0,52$), ГПО ($r=0,44$), СОД2 ($r=-0,43$) та білок Клото ($r=-0,41$), $p<0,05$.

Проаналізовано отримані данні при проведенні анкетування за неспецифічним опитувальником SF-36. Кореляційні зв'язки сильної та помірної сили виявлено між шкалами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, загальний стан здоров'я та показниками системного запалення та антиоксидантного захисту у пацієнтів основної групи. Так, показники за шкалою фізичне функціонування корелювало з рівнями активності 8-ізопростан ($r=-0,45$), ЗАА ($r=0,51$), ГПО ($r=-0,35$) та СОД2 ($r=0,58$), $p<0,05$; рольове фізичне функціонування – ІЛ-18 ($r=-0,33$), ЗАА ($r=0,48$), СОД2 ($r=0,42$) та білок Клото ($r=0,47$), $p<0,05$; загальний стан здоров'я – каспаза-1 ($r=-0,42$), ФНП- α ($r=-0,51$) та білок Клото ($r=0,44$), $p<0,05$.

В проведеному дослідженні встановлено залежність показників, що вивчались, від морфологічних характеристик слизової стравоходу обстежених хворих. Так, рівень 8-ізопростану змінювався у хворих з різною морфологічною картиною у слизовій оболонці: при наявності ерозивного процесу він був найвищим при коморбідності ГЕРХ та АІТ дорівнював 15,23 (13,81; 17,02) пг/мл проти запального ураження слизової оболонки без ерозій 12,93 (11,74; 14,65) пг/мл ($U=268$; $p<0,01$).

Показник каспази-1 у хворих основної групи та групи порівняння корелював з морфологічною формою – був найвищим при наявності ерозивного процесу ($U=1186,5$; $p<0,05$). Наявність ерозивного процесу у хворих основної групи супроводжувалася достовірним збільшенням рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α проти її неерозивного ураження у пацієнтів основної групи ($U=267$, $p<0,01$, $U=645$; $p<0,01$ та $U=376,5$; $p<0,05$ відповідно).

Наявність ерозивних ушкоджень супроводжувалось зниженням рівню ЗАА до 220,1662 (100,3882; 323,7973) мкмоль/л проти неерозивного варіанту з показником 337,7287 (168,9415; 457,4244) мкмоль/л ($U=898$; $p<0,01$). Аналогічні зміни ЗАА були притаманні хворим з групи порівняння з ГЕРХ – $U=69$; $p<0,01$.

Показники глутатіонової ланки АОЗ також залежали від форми ГЕРХ. Так, їх найбільше пригнічення реєстрували при появі ерозивних змін, що, ймовірно, пов'язано з додатковим залученням ферментів до нейтралізації продуктів запального процесу внаслідок глибини ураження шарів слизової оболонки та системної відповіді організму.

Так, у хворих з ГЕРХ та АІТ при наявності дефектів слизової оболонки стравоходу активність глутатіонпероксидаза (ГПО) вірогідно зменшувалася по відношенню до групи осіб з неерозивною формою захворювання ($U=571,5$; $p<0,01$). Вміст відновленого глутатіону (ГТв) та глутатіонредуктази (ГТр) також вірогідно відрізнялися між групами – $U=452,5$; $p<0,05$ та $U=523,5$; $p<0,01$ відповідно.

Рівень марганець – супероксиддисмутази та білка Клото залежав від морфологічної форми езофагіту та мав тенденцію до зниження активності у хворих з ерозивною формою ГЕРХ проти неерозивної в осіб як основної групи, так і групи з ізольованою ГЕРХ.

Проаналізовано наявність кореляційної залежності за показники, що вивчали в залежності від ступеня тяжкості вираженості ерозивного езофагіту у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ. Статистичний аналіз виявив наявність кореляційних зв'язків за показниками ЗАА ($r=0,81$, $p<0,05$). Аналогічна спрямованість була виявлена за показниками СОД2 ($r=0,78$, $p<0,05$) та білок Клото ($r=0,80$, $p<0,05$).

Практична реалізація роботи була спрямована на створення «моделі прогнозування тяжких ступенів езофагіту». Побудова алгоритму диференціальної діагностики проводили за допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу.

Для проведення дослідження в рамках обговорюваної проблеми, в якості вхідного набору показників розглядали показники 8-ізопростан, каспаза-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18, ФНП- α , загальна антиоксидантна активність, глутатіонпероксидаза, відновлений глутатіон, глутатіонредуктаза, білок Клото та марганець супероксиддисмутаза. За результатами застосування дискримінантного аналізу найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників ЗАА, білок Клото та СОД2.

Алгоритм проведення диференціальної діагностики для діагностики рівня «наявність ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту / відсутність розвитку тяжких ступенів езофагіту» реалізується у формі моделі, яка дає змогу своєчасно розрахувати індивідуальний ризик розвитку тяжких ступенів езофагіту у молодих хворих з коморбідністю ГЕРХ та АФТ, відповідно, своєчасно вжити заходів щодо профілактики прогресування та розвитку ускладнень, проводити моніторинг перебігу захворювань та корекцію лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукової проблеми сучасної медицини, а саме, розробка концептуальних заходів, спрямованих на удосконалення ранньої діагностики та прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у поєднанні з автоімунним тиреоїдитом у осіб молодого віку на підставі визначення патогенетичної ролі біомаркерів системного запалення, активності антиоксидантних ензимів та факторів, що модулюють оксидантний стрес.

1. При оцінці клінічної симптоматики поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку визначено вірогідно частіше збільшення скарг на відрижку ($p < 0,01$), дисфагію та осиплість голосу: одночасно збільшувалася кількість хворих з тяжкими ступенями езофагіту: до 76,4 % (ступені В та С) проти ступеню А (63,3 %) в осіб на ізольовану гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу. При дослідженні моторно-евакуаторної функції шлунку визначена вірогідна різниця ($p < 0,05$) в показниках діаметру стравохідного отвору діафрагми, товщини стінки стравоходу та товщини стравоходу в нижній третині між хворими основної групи та пацієнтами на ізольовану ГЕРХ. Встановлено наявність гастроєзофагеального рефлюксу, об'єм якого дорівнював $(5,7 \pm 0,3)$ мкл проти групи порівняння – $(4,6 \pm 0,14)$ мкл. Показники рН шлункового соку були достовірно нижчими за показників контролю ($p < 0,05$), однак не було визначено статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами.

2. Коморбідний перебіг гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в студентів при неерозивній ГЕРХ приводить до статистично більш виразної дезорганізації епітелію слизової оболонки стравоходу за рахунок гіперплазії базального шару, набряку шипуватого та базального шарів, розширення міжклітинного простору, подовження та

деформації сполучено-тканинних сосочків. Характерними проявами ГЕРХ також слід вважати ознаки підслизового фіброзу, виражені дистрофічні, а місцями некротичні зміни епітеліоцитів та наявність запальної інфільтрації у підслизовому прошарку, при цьому наявність супутнього АІТ, хоча й недостовірно, посилює виразність даних девіацій.

3. Поєднання гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у молодих пацієнтів відбувається на тлі порушення проявів вегетативної нервової системи, що призводить до забарвлення клінічної симптоматики. Характерною ознакою коморбідного перебігу ГЕРХ та АІТ є переважання симпатикотонії, яка у хворих з ерозивною формою захворювання набуває парасимпатичної спрямованості. Визначено негативний вплив захворювань на розвиток особистого-ситуативного тривожнісного дисонансу, однак не встановлено залежності між проявами тривожності та патоморфологічними змінами у слизовій оболонці стравоходу. Тобто, рівень високої тривожності можна розглядати в якості предиктора формування хронічного варіанту захворювань. При визначенні якості життя пацієнтів з ГЕРХ та АІТ встановлені вірогідні відхилення з групами порівняння за шкалами фізичне функціонування та рольове фізичне функціонування.

4. У хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ встановлено вірогідне збільшення активності 8-ізопростану (14,71 (12,53; 16,17) пг/мл) та прозапальних цитокінів ІЛ-1 β (29,6 (21,9; 35,5) пг/мл), ІЛ-18 (1763,4 (1451,7; 2879,2) пг/мл) та ФНП- α (7,6 (5,9; 9,8) пг/мл), $p < 0,01$. Ініціатором запуску прозапальних цитокінів виступав протеолітичний фермент каспаза-1 (1394,2840 (1155,1980; 1517,1320) пг/мл), вміст якого перевищував показник норми у 2,7 разів, $p < 0,01$. При спостереженні за хворими контрольне визначення вмісту 8-ізопростану, каспази-1, ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-18 показало збереження високих рівнів активності за даними показниками ($p < 0,01$), що залежало від клінічної симптоматики та морфологічної характеристики слизової стравоходу.

5. При коморбідності ГЕРХ та АІТ спостерігається пригнічення ферментативної ланки антиоксидантної системи, що проявлялося зменшенням рівня загальної антиоксидантної активності (305,2570 (160,1890; 425,1080) мкмоль/л, $p < 0,01$) та активності глутатіонової ланки: глутатіонпероксидази (13,32 (11,10; 14,80) МО/г Нв), глутатіонредуктази (1,31 (1,15; 1,37) мкмоль НАДФН/г Нв) та глутатіону відновленого (1,21 (1,05; 1,35) мкмоль/г Нв), зміни яких мали вірогідний характер ($p < 0,01$). Перебіг ГЕРХ та тлі АІТ у осіб молодого віку супроводжується вірогідним збільшення факторів, що модулюють оксидантний стрес: рівня білка Клото (0,8070 (0,6110; 1,1840) нг/мл) та мітохондріальної марганець-супероксиддисмутази (9,1965 (7,2480; 11,6385) нг/мл), що на ранньому етапі перебігу хвороб запобігає формуванню ускладнень та прогресуванню захворювань.

6. У пацієнтів молодого віку з ГЕРХ та АІТ рівні 8-ізопростану, каспаза-1, ІЛ-1 β , ІЛ-18 та ФНП- α залежали від морфологічної форми ГЕРХ. Так, ерозивна форма ураження слизової оболонки стравоходу асоціювалася з достовірно більш високим вмістом означених показників у порівнянні з пацієнтами з неерозивною формою езофагіту ($p < 0,01$). Встановлено, що морфологічна картина захворювання супроводжується характерними змінами показників ЗАА та глутатіонової системи. Відмічались статистично нижчі рівні за даними показниками у хворих основної групи з ерозивною формою ГЕРХ ($p < 0,05$).

7. Отримані результати анкетування за опитувальником Gerd-Q корелювали з рівнями 8-ізопростану ($r = 0,45$), каспаза-1 ($r = 0,57$), ІЛ-1 β ($r = 0,39$), ЗАА ($r = -0,71$), ГПО ($r = -0,51$), СОД2 ($r = -0,42$) та білка Клото ($r = -0,37$) у пацієнтів основної групи, $p < 0,05$. Виявлено кореляційні зв'язки різної сили та спрямованості між показниками системного запалення та антиоксидантного захисту та результатами анкетування за опитувальниками О. М. Вейна, Ч. Д. Спілберга - Ю. Л. Ханіна та SF-36 ($p < 0,05$). У пацієнтів з коморбідною патологією встановлено взаємовідносини прямого характеру

між рівнями 8-ізопростану та каспаза-1 ($r=0,73$); рівнями 8-ізопростану, каспаза-1 та показниками цитокінової ланки ($p<0,05$). У групі з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між загальною антиоксидантною активністю та параметрами відновлений глутатіон ($r=0,71$), глутатіонпероксидаза ($r=0,79$) та глутатіонредуктаза ($r=0,62$), $p<0,05$ та зворотній з показниками білка Клото ($r=-0,74$) та СОД2 ($r=-0,64$). Встановлено прямий кореляційний зв'язок між показниками білка Клото та СОД2 ($r=0,72$; $p<0,05$). Виявлено кореляційну залежність між показниками ЗАА, СОД2 та білок Клото та ступенями тяжкості вираженості ерозивного езофагіту у пацієнтів з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ ($r=0,81$, $r=0,78$, $r=0,80$ відповідно $p<0,05$).

8. За допомогою методу багатовимірної статистики дискримінантного аналізу у хворих з ГЕРХ розроблено модель прогнозування ризику розвитку тяжких ступенів езофагіту, що сконструйована з біомаркерів: 8-ізопростан, каспаза-1, інтерлейкин-1 β , інтерлейкин-18, фактор некрозу пухлин- α , загальна антиоксидантна активність, глутатіон відновлений, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, супероксиддисмутаза 2, білок Клото. За результатами проведеного статистичного аналізу найбільш інформативним для проведення За результатами проведеного статистичного аналізу найбільш інформативним для проведення диференціальної діагностики виявився набір показників: загальна антиоксидантна активність, супероксиддисмутаза 2, білок Клото.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В практиці сімейного лікаря при виявленні у осіб молодого віку диспептичних скарг, доцільно проводити анкетування для оцінки вегетативного та психоемоційного статусу, порушення яких є додатковим маркером ранньої діагностики захворювань травного тракту.
2. Хворим молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом рекомендується проводити дослідження протеолітичного ензиму каспаза-1, активність якого визначає запуск та виразність запальної відповіді імунної системи.
3. Для покращення діагностики ураження слизової оболонки стравоходу пацієнтам молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом рекомендовано визначати активність прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-18 ФНП- α , збільшений рівень яких корелює з морфологічною формою захворювання.
4. Для ранньої діагностики та прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом рекомендовано визначати стан антиоксидантної системи за показником загальної антиоксидантної активності та виразність оксидативного стресу за рівнем 8-ізопростану.
5. У хворих з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що коморбідна з автоімунним тиреоїдитом, доцільно проводити в динаміці моніторинг компонентів запальної та антиоксидантної систем з метою оцінки клініко-лабораторної ремісії езофагіту.
6. З метою контролю підвищеного ризику формування ускладнень у осіб молодого віку з ГЕРХ рекомендується використовувати динамічне спостереження за показниками запальної та імунної системи, яке дозволяє індивідуалізувати проведення діагностичних, лікувальних та профілактичних заходів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Afshar, S., Roderick, P.J., Kowal, P., Dimitrov B. D., & Hill A. G. (2015). Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Health Surveys. *BMC Public Health* 15, 776. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2008-7>
2. World Health Organisation (2014). World health statistics. *WHO, Geneva*.
3. Mori, T., Hamada, S., Yoshie, S., Jeon, B., Jin, X., Takahashi, H., Iijima, K., Ishizaki, T., & Tamiya, N. (2019). The associations of multimorbidity with the sum of annual medical and long-term care expenditures in Japan. *BMC geriatrics*, 19(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1057-7>
4. Fabbri, E., Zoli, M., Gonzalez-Freire, M., Salive, M. E., Studenski, S. A., & Ferrucci, L. (2015). Aging and Multimorbidity: New Tasks, Priorities, and Frontiers for Integrated Gerontological and Clinical Research. *Journal of the American Medical Directors Association*, 16(8), 640–647. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2015.03.013>
5. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, Murray, C. J., Barber, R. M., Foreman, K. J., Abbasoglu Ozgoren, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Aboyans, V., Abraham, J. P., Abubakar, I., Abu-Raddad, L. J., Abu-Rmeileh, N. M., Achoki, T., Ackerman, I. N., Ademi, Z., Adou, A. K., Adsuar, J. C., Afshin, A., Agardh, E. E., Alam, S. S., ... Vos, T. (2015). Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition. *Lancet (London, England)*, 386(10009), 2145–2191. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61340-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X)
6. Jakovljević, M., & Ostojić, L. (2013). Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other. *Psychiatria Danubina*, 25 Suppl 1, 18–28.
7. Fan, Z. Y., Yang, Y., Zhang, C. H., Yin, R. Y., Tang, L., & Zhang, F. (2021). Prevalence and Patterns of Comorbidity Among Middle-Aged and Elderly People in China: A Cross-Sectional Study Based on CHARLS Data. *International*

- journal of general medicine*, 14, 1449–1455.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S309783>
8. Roomaney, R. A., van Wyk, B., Turawa, E. B., & Pillay-van Wyk, V. (2020). Prevalence of multimorbidity in South Africa: a systematic review protocol. *BMJ open*, 10(12), e042889. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042889>
 9. Sum, G., Hone, T., Atun, R., Millett, C., Suhrcke, M., Mahal, A., Koh, G. C., & Lee, J. T. (2018). Multimorbidity and out-of-pocket expenditure on medicines: a systematic review. *BMJ global health*, 3(1), e000505. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2017-000505>
 10. Williams, J., Allen, L., Wickramasinghe, K., Mikkelsen, B., Roberts, N., & Townsend, N. (2018). A systematic review of associations between non-communicable diseases and socioeconomic status within low- and lower-middle-income countries. *Journal of global health*, 8(2), 020409. <https://doi.org/10.7189/jogh.08.020409>
 11. Allen, L. N., Fox, N., & Ambrose, A. (2017). Quantifying research output on poverty and non-communicable disease behavioural risk factors in low-income and lower middle-income countries: a bibliometric analysis. *BMJ open*, 7(11), e014715. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014715>
 12. Sum, G., Salisbury, C., Koh, G. C., Atun, R., Oldenburg, B., McPake, B., Vellakkal, S., & Lee, J. T. (2019). Implications of multimorbidity patterns on health care utilisation and quality of life in middle-income countries: cross-sectional analysis. *Journal of global health*, 9(2), 020413. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020413>
 13. Jin, M., An, Q., & Wang, L. (2017). Chronic conditions in adolescents. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(1), 478–482. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4526>
 14. The Lancet (2018). Type 2 diabetes: the urgent need to protect young people. *Lancet (London, England)*, 392(10162), 2325. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33015-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33015-0)

15. Denny, S., de Silva, M., Fleming, T., Clark, T., Merry, S., Ameratunga, S., Milfont, T., Farrant, B., & Fortune, S. A. (2014). The prevalence of chronic health conditions impacting on daily functioning and the association with emotional well-being among a national sample of high school students. *The Journal of adolescent health: official publication of the Society for Adolescent Medicine*, 54(4), 410–415. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.09.010>
16. Berens, J. C., Jan, S., Szalda, D., & Hanna, C. M. (2017). Young Adults With Chronic Illness: How Can We Improve Transitions to Adult Care?. *Pediatrics*, 139(5), e20170410. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0410>
17. Alrashed, A. A., Aljammaz, K. I., Pathan, A., Mandili, A. A., Almatrafi, S. A., Almotire, M. H., & Bahkali, S. M. (2019). Prevalence and risk factors of gastroesophageal reflux disease among Shaqra University students, Saudi Arabia. *Journal of family medicine and primary care*, 8(2), 462–467. https://doi.org/10.4103/jfmmpc.jfmmpc_443_18
18. Chadda, R. K. (2018). Youth & mental health: Challenges ahead. *The Indian journal of medical research*, 148(4), 359–361. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1585_18
19. Riaz, H., Kamal, S. W., & Aziz, S. (2010). Gastroesophageal reflux disease (GERD) in students of a government medical college at Karachi. *JPMMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 60(2), 147–150.
20. Martinucci, I., Natilli, M., Lorenzoni, V., Pappalardo, L., Monreale, A., Turchetti, G., Pedreschi, D., Marchi, S., Barale, R., & de Bortoli, N. (2018). Gastroesophageal reflux symptoms among Italian university students: epidemiology and dietary correlates using automatically recorded transactions. *BMC gastroenterology*, 18(1), 116. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0832-9>
21. Yamasaki, T., Hemond, C., Eisa, M., Ganocy, S., & Fass, R. (2018). The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger?. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 24(4), 559–569. <https://doi.org/10.5056/jnm18140>

22. Awadalla, N. J. (2019). Personal, academic and stress correlates of gastroesophageal reflux disease among college students in southwestern Saudi Arabia: A cross-section study. *Ann Med Surg (Lond)*, 47, 61-65. <https://doi:10.1016/j.amsu.2019.10.009>
23. El-Serag, H. B., Sweet, S., Winchester, C. C., & Dent, J. (2014). Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*, 63(6), 871–880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
24. Antunes, C., Aleem, A., & Curtis, S. A. (2021). Gastroesophageal Reflux Disease. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
25. Savarino, E., de Bortoli, N., De Cassan, C., Della Coletta, M., Bartolo, O., Furnari, M., Ottonello, A., Marabotto, E., Bodini, G., & Savarino, V. (2017). The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 30(2), 1–9. <https://doi.org/10.1111/dote.12511>
26. Richter, J. E., & Rubenstein, J. H. (2018). Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 154(2), 267–276. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.045>
27. Karimian, M., Nourmohammadi, H., Salamati, M., Hafezi Ahmadi, M. R., Kazemi, F., & Azami, M. (2020). Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Iran: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*, 20(1), 297. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01417-6>
28. Craven, M. R., Kia, L., O'Dwyer, L. C., Stern, E., Taft, T. H., & Keefer, L. (2018). Systematic review: methodological flaws in racial/ethnic reporting for gastroesophageal reflux disease. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 31(3), dox154. <https://doi.org/10.1093/dote/dox154>
29. Eusebi, L. H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., Solaymani-Dodaran, M., Bazzoli, F., & Ford, A. C. (2018). Global prevalence and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut*, 67(3), 430–440. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313589>

30. Cicala, M., Emerenziani, S., Guarino, M. P., & Ribolsi, M. (2013). Proton pump inhibitor resistance, the real challenge in gastro-esophageal reflux disease. *World journal of gastroenterology*, 19(39), 6529–6535. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i39.6529>
31. Бабак, О. Я., Колесникова, Е. В. (2012). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от понимания механизмов развития заболевания к уменьшению клинических симптомов. *Сучасна гастроентерологія*, 3, 32-38.
32. Clarrett, D. M., & Hachem, C. (2018). Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Missouri medicine*, 115(3), 214–218.
33. Опарін, О. А., Корнієнко, Д. О. (2015). Особливості перебігу моторно-секреторних порушень при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі в осіб молодого віку із супутнім ожирінням. *Здоров'є ребенка*, 62, 27-32.
34. Дорофєєв, А. Є., Дядик, О. О., Звягінцева, Т. Д., Чичула, Ю. В., Руденко, М. М., & Стукало, О. А. (2019). Нові можливості терапії гастроезофагеальної рефлюксної хвороби. *Сучасна гастроентерологія*. 5, 51-58.
35. Lamkanfi, M., & Dixit, V. M. (2014). Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*, 157(5), 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.007>
36. Sharma, D., & Kanneganti, T. D. (2016). The cell biology of inflammasomes: Mechanisms of inflammasome activation and regulation. *The Journal of cell biology*, 213(6), 617–629. <https://doi.org/10.1083/jcb.201602089>
37. Goh, G., Ahn, M., Zhu, F., Lee, L. B., Luo, D., Irving, A. T., & Wang, L. F. (2020). Complementary regulation of caspase-1 and IL-1 β reveals additional mechanisms of dampened inflammation in bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(46), 28939–28949. <https://doi.org/10.1073/pnas.2003352117>
38. Yasuda, K., Nakanishi, K., & Tsutsui, H. (2019). Interleukin-18 in Health and Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(3), 649. <https://doi.org/10.3390/ijms20030649>

39. Latz, E., Xiao, T. S., & Stutz, A. (2013). Activation and regulation of the inflammasomes. *Nature reviews. Immunology*, 13(6), 397–411. <https://doi.org/10.1038/nri3452>
40. Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., Zhuang, Y., Cai, T., Wang, F., & Shao, F. (2015). Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 526(7575), 660–665. <https://doi.org/10.1038/nature15514>
41. Xi, H., Zhang, Y., Xu, Y., Yang, W. Y., Jiang, X., Sha, X., Cheng, X., Wang, J., Qin, X., Yu, J., Ji, Y., Yang, X., & Wang, H. (2016). Caspase-1 Inflammasome Activation Mediates Homocysteine-Induced Pyroptosis in Endothelial Cells. *Circulation research*, 118(10), 1525–1539. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308501>
42. Bolívar, B. E., Vogel, T. P., & Bouchier-Hayes, L. (2019). Inflammatory caspase regulation: maintaining balance between inflammation and cell death in health and disease. *The FEBS journal*, 286(14), 2628–2644. <https://doi.org/10.1111/febs.14926>
43. Man, S. M., Place, D. E., Kuriakose, T., & Kanneganti, T. D. (2017). Interferon-inducible guanylate-binding proteins at the interface of cell-autonomous immunity and inflammasome activation. *Journal of leukocyte biology*, 101(1), 143–150. <https://doi.org/10.1189/jlb.4MR0516-223R>
44. Kovalyova, O. N., Kozhemiaka, G. V., Honchar O., V. (2016). Osteopontin, interleukin-15 and dysfunction of left ventricular myocardium in hypertensive patients with chronic heart failure The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University Series «Medicine», 2, 57-60
45. Kany, S., Vollrath, J. T., & Relja, B. (2019). Cytokines in Inflammatory Disease. *International journal of molecular sciences*, 20(23), 6008. <https://doi.org/10.3390/ijms20236008>
46. Yoshida, N., Imamura, Y., Baba, Y., Baba, H. (2016). Pathogenesis of acute gastroesophageal reflux disease might be changing. *Translational Cancer Research*, 5(4), 32-36. <https://doi.org/10.21037/tcr.2016.10.57>

47. Ustaoglu, A., Nguyen, A., Spechler, S., Sifrim, D., Souza, R., & Woodland, P. (2020). Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 32(12), e14022. <https://doi.org/10.1111/nmo.14022>
48. Tack, J., & Pandolfino, J. E. (2018). Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*, 154(2), 277–288. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047>
49. Souza, R. F., Huo, X., Mittal, V., Schuler, C. M., Carmack, S. W., Zhang, H. Y., Zhang, X., Yu, C., Hormi-Carver, K., Genta, R. M., & Spechler, S. J. (2009). Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology*, 137(5), 1776–1784. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.07.055>
50. Souza, R. F., Bayeh, L., Spechler, S. J., Tambar, U. K., & Bruick, R. K. (2017). A new paradigm for GERD pathogenesis. Not acid injury, but cytokine-mediated inflammation driven by HIF-2 α : a potential role for targeting HIF-2 α to prevent and treat reflux esophagitis. *Current opinion in pharmacology*, 37, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.10.004>
51. Sayej, W. N., Ménoret, A., Maharjan, A. S., Fernandez, M., Wang, Z., Balarezo, F., Hyams, J. S., Sylvester, F. A., & Vella, A. T. (2016). Characterizing the inflammatory response in esophageal mucosal biopsies in children with eosinophilic esophagitis. *Clinical & translational immunology*, 5(7), e88. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.30>
52. Lenaz G. (2012). Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology?. *Advances in experimental medicine and biology*, 942, 93–136. https://doi.org/10.1007/978-94-007-2869-1_5
53. Ansenberger-Fricano, K., Ganini, D., Mao, M., Chatterjee, S., Dallas, S., Mason, R. P., Stadler, K., Santos, J. H., & Bonini, M. G. (2013). The peroxidase activity of mitochondrial superoxide dismutase. *Free radical biology & medicine*, 54, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.08.573>

54. Ekoue, D. N., He, C., Diamond, A. M., & Bonini, M. G. (2017). Manganese superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 contribute to the rise and fall of mitochondrial reactive oxygen species which drive oncogenesis. *Biochimica et biophysica acta. Bioenergetics*, 1858(8), 628–632. <https://doi.org/10.1016/j.bbabbio.2017.01.006>
55. Yoshida, N. (2007). Inflammation and oxidative stress in gastroesophageal reflux disease. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 40(1), 13–23. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.40.13>
56. Matsui, H., Shimokawa, O., Kaneko, T., Nagano, Y., Rai, K., & Hyodo, I. (2011). The pathophysiology of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced mucosal injuries in stomach and small intestine. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 48(2), 107–111. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.10-79>
57. Jones, M. K., Zhu, E., Sarino, E. V., Padilla, O. R., Takahashi, T., Shimizu, T., & Shirasawa, T. (2011). Loss of parietal cell superoxide dismutase leads to gastric oxidative stress and increased injury susceptibility in mice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 301(3), G537–G546. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00177.2011>
58. Pérez, S., Taléns-Visconti, R., Rius-Pérez, S., Finamor, I., & Sastre, J. (2017). Redox signaling in the gastrointestinal tract. *Free radical biology & medicine*, 104, 75–103. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.12.048>
59. Гриднев, А. Е. (2016). Патоморфологические изменения слизистой оболочки пищевода у пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной и гипертонической болезни. *Сучасна гастроентерологія*, 4, 16-23.
60. Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>

61. Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative Stress. *Annual review of biochemistry*, 86, 715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
62. Yilmaz, M.I., Romano, M., Basarali, M.K., Elzagallaai, A., Karaman, M., Demir, Z., Demir, M. F., Akcay, F., Seyrek, M., Haksever, N., Piskin, D., Cimaz, R., Rieder, M. J. & Demirkaya, E. (2020). The Effect of Corrected Inflammation, Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction on Fmd Levels in Patients with Selected Chronic Diseases: A Quasi-Experimental Study. *Sci Rep* 10, 9018. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65528-6>
63. Dasgupta, J., Subbaram, S., Connor, K. M., Rodriguez, A. M., Tirosh, O., Beckman, J. S., Jourdain, D., & Melendez, J. A. (2006). Manganese superoxide dismutase protects from TNF-alpha-induced apoptosis by increasing the steady-state production of H₂O₂. *Antioxidants & redox signaling*, 8(7-8), 1295–1305. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1295>
64. Younus, H. (2018). Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International journal of health sciences*, 12(3), 88–93.
65. Miao, L., & St Clair, D. K. (2009). Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease. *Free radical biology & medicine*, 47(4), 344–356. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018>
66. Lim, S. W., Jin, L., Luo, K., Jin, J., Shin, Y. J., Hong, S. Y., & Yang, C. W. (2017). Klotho enhances FoxO3-mediated manganese superoxide dismutase expression by negatively regulating PI3K/AKT pathway during tacrolimus-induced oxidative stress. *Cell death & disease*, 8(8), e2972. <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.365>
67. Cui, W., Leng, B., & Wang, G. (2019). Klotho protein inhibits H₂O₂-induced oxidative injury in endothelial cells via regulation of PI3K/AKT/Nrf2/HO-1 pathways. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 97(5), 370–376. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0277>

68. McLeod, D. S., & Cooper, D. S. (2012). The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 42(2), 252–265. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9703-2>
69. Yoo, W.S., & Chung, H.K. (2016). Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 31(3), 379-385. [https://doi:10.3803/EnM.2016.31.3.379](https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.379)
70. Iddah, M.A., & Macharia, B.N. (2013). Autoimmune thyroid disorders. *SRN Endocrinol*, 2013:509764. doi:10.1155/2013/509764
71. Halawani, H., Naji, A., Alahmari, M.S., Al, A.A., Jumman, Bashammakh, W.A., Alsadi, K.K., Alsulami, M.T., Saeed, A.M., Ali, J., Alhazmi, W., Alzahrani, Q.A., Rabab, Alhumud, A.M., AlOmar, F., Bomoza, M.I., Albagshi, M.M., & Almeahmadi, R.N. (2017). A Literature Review on the Incidence of Autoimmune Thyroid Diseases, 1(1), 10-18.
72. Aversa, T., Corica, D., Zirilli, G., Pajno, G. B., Salzano, G., De Luca, F., & Wasniewska, M. (2019). Phenotypic Expression of Autoimmunity in Children With Autoimmune Thyroid Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 10, 476. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00476>
73. Wiersinga W. M. (2016). Clinical Relevance of Environmental Factors in the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*, 31(2), 213–222. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.2.213>
74. Taylor, P. N., Albrecht, D., Scholz, A., Gutierrez-Buey, G., Lazarus, J. H., Dayan, C. M., & Okosieme, O. E. (2018). Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(5), 301–316. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
75. Amouzegar, A., Gharibzadeh, S., Kazemian, E., Mehran, L., Tohidi, M., & Azizi, F. (2017). The Prevalence, Incidence and Natural Course of Positive Antithyroperoxidase Antibodies in a Population-Based Study: Tehran Thyroid Study. *PloS one*, 12(1), e0169283. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169283>

76. Кравченко, В.І., Постол, С.В. (2011). Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні. *Міжнародний ендокринологічний журнал*, 35(3), 26-31.
77. Шеремет, М.І., Шідловський, В.О., Сидорчук, Л.П. (2019). Автоімунний тиреоїдит. Сучасні погляди на патогенез та лікування (огляд літератури). *Ендокринологія*, 3, 227-235.
78. Poncin, S., Van Eeckoudt, S., Humblet, K., Colin, I. M., & Gérard, A. C. (2010). Oxidative stress: a required condition for thyroid cell proliferation. *The American journal of pathology*, 176(3), 1355–1363. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090682>
79. Rostami, R., Aghasi, M. R., Mohammadi, A., & Nourooz-Zadeh, J. (2013). Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clinical biochemistry*, 46(4-5), 308–312. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.11.021>
80. Öztürk, Ü., Vural, P., Özderya, A., Karadağ, B., Doğru-Abbasoğlu, S., & Uysal, M. (2012). Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *International immunopharmacology*, 14(4), 349–352. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.08.010>
81. Ates, I., Yilmaz, F. M., Altay, M., Yilmaz, N., Berker, D., & Güler, S. (2015). The relationship between oxidative stress and autoimmunity in Hashimoto's thyroiditis. *European journal of endocrinology*, 173(6), 791–799. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0617>
82. Ruggeri, R. M., Vicchio, T. M., Cristani, M., Certo, R., Caccamo, D., Alibrandi, A., Giovino, S., Saija, A., Campennì, A., Trimarchi, F., & Gangemi, S. (2016). Oxidative Stress and Advanced Glycation End Products in Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 26(4), 504–511. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0592>

83. Usai Satta, P., Oppia, F., & Cabras, F. (2017). Overview of pathophysiological features of GERD. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, 63(3), 184–197. <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.17.02390-X>
84. Rieder, F., Biancani, P., Harnett, K., Yerian, L., & Falk, G. W. (2010). Inflammatory mediators in gastroesophageal reflux disease: impact on esophageal motility, fibrosis, and carcinogenesis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 298(5), G571–G581. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00454.2009>
85. Souza, R.F. (2012). The pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 8(4), 263–265.
86. Mulder, D., Justinich, C. (2011). Understanding eosinophilic esophagitis: the cellular and molecular mechanisms of an emerging disease. *Mucosal Immunol* 4, 139–147. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.88>
87. Isomoto, H., Inoue, K., & Kohno, S. (2007). Interleukin-8 levels in esophageal mucosa and long-term clinical outcome of patients with reflux esophagitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 42(3), 410–411. <https://doi.org/10.1080/00365520600931469>
88. Fornari, F., Blondeau, K., Mertens, V., Tack, J., & Sifrim, D. (2011). Nocturnal gastroesophageal reflux revisited by impedance-pH monitoring. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 17(2), 148–157. <https://doi.org/10.5056/jnm.2011.17.2.148>
89. Miura, Y., Fukuda, K., Maeda, T., & Kurosaka, M. (2014). Gastroesophageal reflux disease in patients with rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*, 24(2), 291–295. <https://doi.org/10.3109/14397595.2013.843749>
90. Kim, S. Y., Min, C., Park, B., & Choi, H. G. (2021). Bidirectional association between GERD and rheumatoid arthritis: two longitudinal follow-up studies using a national sample cohort. *Clinical rheumatology*, 40(4), 1249–1257. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05400-0>
91. Lee, S. H., Park, Y. W., Choe, J. Y., Shin, K., Kwon, S. R., Cha, J. H., Kim, Y. J., Lee, J., & Kim, T. H. (2020). Gastrointestinal risk factors and patient-

- reported outcomes of ankylosing spondylitis in Korea. *International journal of rheumatic diseases*, 23(3), 342–349. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13758>
92. Заздравнов, А.А. (2015). Езофагеальна патологія при ревматичних захворюваннях. *Український ревматологічний журнал*, 4(62), 69-72.
93. Lin, H. C., Xirasagar, S., Lee, C. Z., Huang, C. C., & Chen, C. H. (2017). The association between gastro-oesophageal reflux disease and subsequent rheumatoid arthritis occurrence: a nested case-control study from Taiwan. *BMJ open*, 7(11), e016667. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016667>
94. Halawani, H., & Banoon, S. (2020). Prevalence and Determinants of Gastroesophageal Reflux Disease and the Risk Factors Among Adult Patients Attending Al-Iskan Primary Health Care Center in Makkah, 2020. *Cureus*, 12(9), e10535. <https://doi.org/10.7759/cureus.10535>
95. Ness-Jensen, E., Lindam, A., Lagergren, J., & Hveem, K. (2012). Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut*, 61(10), 1390–1397. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300715>
96. Dunbar, K. B., Agoston, A. T., Odze, R. D., Huo, X., Pham, T. H., CIPHER, D. J., Castell, D. O., Genta, R. M., Souza, R. F., & Spechler, S. J. (2016). Association of Acute Gastroesophageal Reflux Disease With Esophageal Histologic Changes. *JAMA*, 315(19), 2104–2112. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.5657>
97. Ahmed Osman, H., Aly, S. S., Mahmoud, H. S., Ahmed, E. H., Salah Eldin, E. M., Abdelrahim, E. A., El Masry, M. A., Herdan, R. A., & Hassan, M. H. (2019). Effect of Acid Suppression on Peripheral T-Lymphocyte Subsets and Immunohistochemical Esophageal Mucosal Changes in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of clinical gastroenterology*, 53(9), e362–e370. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001098>
98. Shimoyama, S. (2018). Challenges to Unravel Mechanisms of GERD. *Gastroesophageal Reflux Disease - Theory and Research*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80793>

99. Nortunen, M., Väkiparta, N., Porvari, K., Saarnio, J., Karttunen, T. J., & Huhta, H. (2021). Pathophysiology of reflux oesophagitis: role of Toll-like receptors 2 and 4 and Farnesoid X receptor. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*, 10.1007/s00428-021-03066-w. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03066-w>
100. Souza R. F. (2016). From Reflux Esophagitis to Esophageal Adenocarcinoma. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*, 34(5), 483–490. <https://doi.org/10.1159/000445225>
101. Condotta, S. A., & Richer, M. J. (2017). The immune battlefield: The impact of inflammatory cytokines on CD8⁺ T-cell immunity. *PLoS pathogens*, 13(10), e1006618. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006618>
102. Cronkite, D.A., & Strutt, T.M. (2018). The Regulation of Inflammation by Innate and Adaptive Lymphocytes. *J Immunol Res*, 2018, 1467538. Published 2018 Jun 11. <https://doi.org/10.1155/2018/1467538>
103. Mortha, A., & Burrows, K. (2018). Cytokine Networks between Innate Lymphoid Cells and Myeloid Cells. *Front Immunol*, 9:191. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00191>
104. Jaillon, S., Galdiero, M. R., Del Prete, D., Cassatella, M. A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2013). Neutrophils in innate and adaptive immunity. *Seminars in immunopathology*, 35(4), 377–394. <https://doi.org/10.1007/s00281-013-0374-8>
105. Elliott, D. E., Siddique, S. S., & Weinstock, J. V. (2014). Innate immunity in disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 12(5), 749–755. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.03.007>
106. Kobayashi, S. D., & DeLeo, F. R. (2009). Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach. *Wiley interdisciplinary reviews. Systems biology and medicine*, 1(3), 309–333. <https://doi.org/10.1002/wsbm.32>
107. Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2017). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>

108. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular Biology of the Cell*. 4th edition. *New York: Garland Science, Chapter 24, The Adaptive Immune System*.
109. Altomare, A., Guarino, M. P., Cocca, S., Emerenziani, S., & Cicala, M. (2013). Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World journal of gastroenterology*, 19(39), 6523–6528. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i39.6523>
110. Guarino, M. P., Cheng, L., Ma, J., Harnett, K., Biancani, P., Altomare, A., Panzera, F., Behar, J., & Cicala, M. (2010). Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 22(7), 746–e219. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01514.x>
111. Rieder, F., Cheng, L., Harnett, K. M., Chak, A., Cooper, G. S., Isenberg, G., Ray, M., Katz, J. A., Catanzaro, A., O'Shea, R., Post, A. B., Wong, R., Sivak, M. V., McCormick, T., Phillips, M., West, G. A., Willis, J. E., Biancani, P., & Fiocchi, C. (2007). Gastroesophageal reflux disease-associated esophagitis induces endogenous cytokine production leading to motor abnormalities. *Gastroenterology*, 132(1), 154–165. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.10.009>
112. Shan, J., Oshima, T., Wu, L., Fukui, H., Watari, J., & Miwa, H. (2016). Interferon γ -Induced Nuclear Interleukin-33 Potentiates the Release of Esophageal Epithelial Derived Cytokines. *PloS one*, 11(3), e0151701. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151701>
113. Li, J., Chen, X. L., Shaker, A., Oshima, T., Shan, J., Miwa, H., Feng, C., & Zhang, J. (2016). Contribution of immunomodulators to gastroesophageal reflux disease and its complications: stromal cells, interleukin 4, and adiponectin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1380(1), 183–194. <https://doi.org/10.1111/nyas.13157>

114. Zavala-Solares, M. R., Fonseca-Camarillo, G., Valdovinos, M., Granados, J., Grajales-Figueroa, G., Zamora-Nava, L., Aguilar-Olivos, N., Valdovinos-García, L. R., & Yamamoto-Furusho, J. K. (2021). Gene expression profiling of inflammatory cytokines in esophageal biopsies of different phenotypes of gastroesophageal reflux disease: a cross-sectional study. *BMC gastroenterology*, 21(1), 201. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01707-7>
115. Souza R. F. (2017). Reflux esophagitis and its role in the pathogenesis of Barrett's metaplasia. *Journal of gastroenterology*, 52(7), 767–776. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1342-1>
116. Huo, X., & Souza, R. F. (2013). Acid burn or cytokine sizzle in the pathogenesis of heartburn?. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28(3), 385–387. <https://doi.org/10.1111/jgh.12103>
117. Boucher, D., Monteleone, M., Coll, R. C., Chen, K. W., Ross, C. M., Teo, J. L., Gomez, G. A., Holley, C. L., Bierschenk, D., Stacey, K. J., Yap, A. S., Bezbradica, J. S., & Schroder, K. (2018). Caspase-1 self-cleavage is an intrinsic mechanism to terminate inflammasome activity. *The Journal of experimental medicine*, 215(3), 827–840. <https://doi.org/10.1084/jem.20172222>
118. Franchi, L., Eigenbrod, T., Muñoz-Planillo, R., & Nuñez, G. (2009). The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nature immunology*, 10(3), 241–247. <https://doi.org/10.1038/ni.1703>
119. Zhen, J., Zhang, L., Pan, J., Ma, S., Yu, X., Li, X., Chen, S., & Du, W. (2014). AIM2 mediates inflammation-associated renal damage in hepatitis B virus-associated glomerulonephritis by regulating caspase-1, IL-1 β , and IL-18. *Mediators of inflammation*, 2014, 190860. <https://doi.org/10.1155/2014/190860>
120. Zheng, Z., & Li, G. (2020). Mechanisms and Therapeutic Regulation of Pyroptosis in Inflammatory Diseases and Cancer. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1456. <https://doi.org/10.3390/ijms21041456>

121. Kordes, M., Matuschewski, K., & Hafalla, J. C. (2011). Caspase-1 activation of interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-18 is dispensable for induction of experimental cerebral malaria. *Infection and immunity*, 79(9), 3633–3641. <https://doi.org/10.1128/IAI.05459-11>
122. Yang, Z., Cao, J., Yu, C., Yang, Q., Zhang, Y., & Han, L. (2016). Caspase-1 mediated interleukin-18 activation in neutrophils promotes the activity of rheumatoid arthritis in a NLRP3 inflammasome independent manner. *Joint bone spine*, 83(3), 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.07.006>
123. Ott, L. W., Resing, K. A., Sizemore, A. W., Heyen, J. W., Cocklin, R. R., Pedrick, N. M., Woods, H. C., Chen, J. Y., Goebel, M. G., Witzmann, F. A., & Harrington, M. A. (2007). Tumor Necrosis Factor- α - and interleukin-1-induced cellular responses: coupling proteomic and genomic information. *Journal of proteome research*, 6(6), 2176–2185. <https://doi.org/10.1021/pr060665l>
124. Mubarak, M. (2019). Tumor Necrosis Factor Alpha: A Major Cytokine of Brain Neuroinflammation. *Cytokines. Payam Behzadi, IntechOpen*. <https://doi:10.5772/intechopen.85476>.
125. Mukai, T., Hiromatsu, Y., Ichimura, M., Fukutani, T., Kaku, H., Miyake, I., Shoji, S., Koda, Y., & Bednarczuk, T. (2006). Lack of association of interleukin-18 gene polymorphisms with susceptibility of Japanese populations to Graves' disease or Graves' ophthalmopathy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 16(3), 243–248. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.243>
126. Díez, J. J., Hernanz, A., Medina, S., Bayón, C., & Iglesias, P. (2002). Serum concentrations of tumour necrosis factor- α (TNF- α) and soluble TNF- α receptor p55 in patients with hypothyroidism and hyperthyroidism before and after normalization of thyroid function. *Clinical endocrinology*, 57(4), 515–521. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2002.01629.x>
127. Fernandez, V., Videla, L. A., Tapia, G., & Israel, Y. (2002). Increases in tumor necrosis factor- α in response to thyroid hormone-induced liver oxidative stress in the rat. *Free radical research*, 36(7), 719–725. <https://doi.org/10.1080/10715760290032566>

128. Zhu, Q., Su, J., Wang, X., Tang, M., Gao, Y., & Zhang, D. (2020). Serum concentrations of TNF- α and its soluble receptors in Graves' disease. *Endocrine connections*, 9(7), 736–746. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0162>
129. 65(11), 1121–1125. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0243>
130. Tzanavari, T., Giannogonas, P., & Karalis, K. P. (2010). TNF-alpha and obesity. *Current directions in autoimmunity*, 11, 145–156. <https://doi.org/10.1159/000289203>
131. Akash, M., Rehman, K., & Liaqat, A. (2018). Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of cellular biochemistry*, 119(1), 105–110. <https://doi.org/10.1002/jcb.26174>
132. Borst S. E. (2004). The role of TNF-alpha in insulin resistance. *Endocrine*, 23(2-3), 177–182. <https://doi.org/10.1385/ENDO:23:2-3:177>
133. Altomare, A., Ma, J., Guarino, M. P., Cheng, L., Rieder, F., Ribolsi, M., Fiocchi, C., Biancani, P., Harnett, K., & Cicala, M. (2012). Platelet-activating factor and distinct chemokines are elevated in mucosal biopsies of erosive compared with non-erosive reflux disease patients and controls. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 24(10), 943–e463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01963.x>
134. Huo, X., Zhang, X., Yu, C., Zhang, Q., Cheng, E., Wang, D. H., Pham, T. H., Spechler, S. J., & Souza, R. F. (2014). In oesophageal squamous cells exposed to acidic bile salt medium, omeprazole inhibits IL-8 expression through effects on nuclear factor- κ B and activator protein-1. *Gut*, 63(7), 1042–1052. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-305533>
135. Blackett, K. L., Siddhi, S. S., Cleary, S., Steed, H., Miller, M. H., Macfarlane, S., Macfarlane, G. T., & Dillon, J. F. (2013). Oesophageal bacterial biofilm changes in gastro-oesophageal reflux disease, Barrett's and oesophageal

- carcinoma: association or causality?. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 37(11), 1084–1092. <https://doi.org/10.1111/apt.12317>
136. Diakowska, D., Markocka-Maczka, K., Grabowski, K., & Lewandowski, A. (2006). Serum interleukin-12 and interleukin-18 levels in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Experimental oncology*, 28(4), 319–322.
137. Nakanishi K. (2018). Unique Action of Interleukin-18 on T Cells and Other Immune Cells. *Frontiers in immunology*, 9, 763. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00763>
138. Morel, J. C., Park, C. C., Woods, J. M., & Koch, A. E. (2001). A novel role for interleukin-18 in adhesion molecule induction through NF kappa B and phosphatidylinositol (PI) 3-kinase-dependent signal transduction pathways. *The Journal of biological chemistry*, 276(40), 37069–37075. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103574200>
139. Stuyt, R. J., Netea, M. G., Geijtenbeek, T. B., Kullberg, B. J., Dinarello, C. A., & van der Meer, J. W. (2003). Selective regulation of intercellular adhesion molecule-1 expression by interleukin-18 and interleukin-12 on human monocytes. *Immunology*, 110(3), 329–334. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2003.01747.x>
140. Judd, L. M., Heine, R. G., Menheniott, T. R., Buzzelli, J., O'Brien-Simpson, N., Pavlic, D., O'Connor, L., Al Gazali, K., Hamilton, O., Scurr, M., Collison, A. M., Mattes, J., Allen, K. J., & Giraud, A. S. (2016). Elevated IL-33 expression is associated with pediatric eosinophilic esophagitis, and exogenous IL-33 promotes eosinophilic esophagitis development in mice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 310(1), G13–G25. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00290.2015>
141. Cao, W., Cheng, L., Behar, J., Fiocchi, C., Biancani, P., & Harnett, K. M. (2004). Proinflammatory cytokines alter/reduce esophageal circular muscle contraction in experimental cat esophagitis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 287(6), G1131–G1139. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00216.2004>

142. Cheng, L., Cao, W., Behar, J., Fiocchi, C., Biancani, P., & Harnett, K. M. (2006). Acid-induced release of platelet-activating factor by human esophageal mucosa induces inflammatory mediators in circular smooth muscle. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 319(1), 117–126. <https://doi.org/10.1124/jpet.106.106104>
143. Deng, Y., Pan, L., & Qian, W. (2019). Associations between the severity of reflux esophagitis in children and changes in oxidative stress, serum inflammation, vasoactive intestinal peptide and motilin. *Experimental and therapeutic medicine*, 18(5), 3509–3513. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7978>
144. Nishimura, K., Tanaka, T., Tsubuku, T., Matono, S., Nagano, T., Murata, K., Aoyama, Y., Yanagawa, T., Shirouzu, K., & Fujita, H. (2012). Reflux esophagitis after esophagectomy: impact of duodenogastroesophageal reflux. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 25(5), 381–385. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01268.x>
145. Chen, J., Hou, N., Zhang, C., Teng, Y., Cheng, X., Li, Z., Ren, J., Zeng, J., Li, R., Wang, W., Yang, X., & Lan, Y. (2015). Smooth Muscle Hgs Deficiency Leads to Impaired Esophageal Motility. *International journal of biological sciences*, 11(7), 794–802. <https://doi.org/10.7150/ijbs.12248>
146. Ghazizadeh, M., Tosa, M., Shimizu, H., Hyakusoku, H., & Kawanami, O. (2007). Functional implications of the IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *The Journal of investigative dermatology*, 127(1), 98–105. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700564>
147. Kandulski, A., Wex, T., Mönkemüller, K., Kuester, D., Fry, L. C., Roessner, A., & Malfertheiner, P. (2010). Proteinase-activated receptor-2 in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*, 105(9), 1934–1943. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.265>
148. Ma, J., Altomare, A., Guarino, M., Cicala, M., Rieder, F., Fiocchi, C., Li, D., Cao, W., Behar, J., Biancani, P., & Harnett, K. M. (2012). HCl-induced and ATP-dependent upregulation of TRPV1 receptor expression and cytokine production by human esophageal epithelial cells. *American journal of physiology*.

- Gastrointestinal and liver physiology*, 303(5), G635–G645.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00097.2012>
149. Waldmann, R., Champigny, G., Bassilana, F., Heurteaux, C., & Lazdunski, M. (1997). A proton-gated cation channel involved in acid-sensing. *Nature*, 386(6621), 173–177. <https://doi.org/10.1038/386173a0>
150. Caterina, M. J., & Julius, D. (2001). The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annual review of neuroscience*, 24, 487–517. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.487>
151. Rohof, W. O., Bennink, R. J., de Jonge, H., & Boeckxstaens, G. E. (2014). Increased proximal reflux in a hypersensitive esophagus might explain symptoms resistant to proton pump inhibitors in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 12(10), 1647–1655. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.10.026>
152. Ma, J., Altomare, A., Rieder, F., Behar, J., Biancani, P., & Harnett, K. M. (2011). ATP: a mediator for HCl-induced TRPV1 activation in esophageal mucosa. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 301(6), G1075–G1082. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00336.2011>
153. Ma, J., Harnett, K. M., Behar, J., Biancani, P., & Cao, W. (2010). Signaling in TRPV1-induced platelet activating factor (PAF) in human esophageal epithelial cells. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 298(2), G233–G240. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00409.2009>
154. Schäffler, A., & Schölmerich, J. (2009). The role of adiponectin in inflammatory gastrointestinal diseases. *Gut*, 58(3), 317–322. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.159210>
155. Zhang, R., Yin, X., Shi, H., Wu, J., Shakya, P., Liu, D., & Zhang, J. (2014). Adiponectin modulates DCA-induced inflammation via the ROS/NF- κ B signaling pathway in esophageal adenocarcinoma cells. *Digestive diseases and sciences*, 59(1), 89–97. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2877-5>

156. Garcia, J. M., Splenser, A. E., Kramer, J., Alsarraj, A., Fitzgerald, S., Ramsey, D., & El-Serag, H. B. (2014). Circulating inflammatory cytokines and adipokines are associated with increased risk of Barrett's esophagus: a case-control study. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 12(2), 229–238.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.038>
157. Renehan, A. G., Zwahlen, M., & Egger, M. (2015). Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nature reviews. Cancer*, 15(8), 484–498. <https://doi.org/10.1038/nrc3967>
158. Osborn, O., & Olefsky, J. M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature medicine*, 18(3), 363–374. <https://doi.org/10.1038/nm.2627>
159. Beales, I., Garcia-Morales, C., Ogunwobi, O. O., & Mutungi, G. (2014). Adiponectin inhibits leptin-induced oncogenic signalling in oesophageal cancer cells by activation of PTP1B. *Molecular and cellular endocrinology*, 382(1), 150–158. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.013>
160. Izakovicova Holla, L., Borilova Linhartova, P., Hrdlickova, B., Marek, F., Dolina, J., Rihak, V., & Kala, Z. (2013). Haplotypes of the IL-1 gene cluster are associated with gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus. *Human immunology*, 74(9), 1161–1169. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2013.06.026>
161. Babar, M., Ryan, A. W., Anderson, L. A., Segurado, R., Turner, G., Murray, L. J., Murphy, S. J., Johnston, B. T., Comber, H., Reynolds, J. V., & McManus, R. (2012). Genes of the interleukin-18 pathway are associated with susceptibility to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *The American journal of gastroenterology*, 107(9), 1331–1341. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.134>
162. Eltzschig, H. K., & Carmeliet, P. (2011). Hypoxia and inflammation. *The New England journal of medicine*, 364(7), 656–665. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0910283>

163. Loboda, A., Jozkowicz, A., & Dulak, J. (2010). HIF-1 and HIF-2 transcription factors--similar but not identical. *Molecules and cells*, 29(5), 435–442. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0067-2>
164. Gkoutinakou, I. M., Kechagia, E., Pazaitou-Panayiotou, K., Mylonis, I., Liakos, P., & Tsakalof, A. (2020). Calcitriol Suppresses HIF-1 and HIF-2 Transcriptional Activity by Reducing HIF-1/2 α Protein Levels via a VDR-Independent Mechanism. *Cells*, 9(11), 2440. <https://doi.org/10.3390/cells9112440>
165. Huo, X., Agoston, A. T., Dunbar, K. B., Cipher, D. J., Zhang, X., Yu, C., Cheng, E., Zhang, Q., Pham, T. H., Tambar, U. K., Bruick, R. K., Wang, D. H., Odze, R. D., Spechler, S. J., & Souza, R. F. (2017). Hypoxia-inducible factor-2 α plays a role in mediating oesophagitis in GORD. *Gut*, 66(9), 1542–1554. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312595>
166. Wang, F., Li, G., Ning, J., Chen, L., Xu, H., Kong, X., Bu, J., Zhao, W., Li, Z., Wang, X., Li, X., & Ma, J. (2018). Alcohol accumulation promotes esophagitis via pyroptosis activation. *International journal of biological sciences*, 14(10), 1245–1255. <https://doi.org/10.7150/ijbs.24347>
167. Man, S. M., Karki, R., & Kanneganti, T. D. (2017). Molecular mechanisms and functions of pyroptosis, inflammatory caspases and inflammasomes in infectious diseases. *Immunological reviews*, 277(1), 61–75. <https://doi.org/10.1111/imr.12534>
168. Yin, X. L., Wu, H. M., Zhang, B. H., Zhu, N. W., Chen, T., Ma, X. X., Zhang, L. Y., Lv, L., Zhang, M., Wang, F. Y., & Tang, X. D. (2020). Tojapride prevents CaSR-mediated NLRP3 inflammasome activation in oesophageal epithelium irritated by acidic bile salts. *Journal of cellular and molecular medicine*, 24(2), 1208–1219. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14631>
169. di Pietro, M., Alzoubaidi, D., & Fitzgerald, R. C. (2014). Barrett's esophagus and cancer risk: how research advances can impact clinical practice. *Gut and liver*, 8(4), 356–370. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.4.356>
170. Wulamu, W., Yisireyili, M., Aili, A., Takeshita, K., Alimujiang, A., Aipire, A., Li, Y., Jiang, Y., Aizezi, M., Li, Z., & Abudureyimu, K. (2019). Chronic stress

augments esophageal inflammation, and alters the expression of transient receptor potential vanilloid 1 and protease-activated receptor 2 in a murine model. *Molecular medicine reports*, 19(6), 5386–5396. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10192>

171. Lim, H., Heo, M. Y., & Kim, H. P. (2019). Flavonoids: Broad Spectrum Agents on Chronic Inflammation. *Biomolecules & therapeutics*, 27(3), 241–253. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2019.034>

172. Franceschelli, S., Gatta, D., Pesce, M., Ferrone, A., Di Martino, G., Di Nicola, M., De Lutiis, M. A., Vitacolonna, E., Patruno, A., Grilli, A., Felaco, M., & Speranza, L. (2018). Modulation of the oxidative plasmatic state in gastroesophageal reflux disease with the addition of rich water molecular hydrogen: A new biological vision. *Journal of cellular and molecular medicine*, 22(5), 2750–2759. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13569>

173. Predonzani, A., Calì, B., Agnellini, A. H., & Molon, B. (2015). Spotlights on immunological effects of reactive nitrogen species: When inflammation says nitric oxide. *World journal of experimental medicine*, 5(2), 64–76. <https://doi.org/10.5493/wjem.v5.i2.64>

174. Schwenck, J., Mehling, R., Thaiss, W. M., Kramer, D., Menendez, I. G., Öz, H. H., Hartl, D., Schulze-Osthoff, K., Hailfinger, S., Ghoreschi, K., Quintanilla-Martinez, L., Carlsen, H., Röcken, M., Pichler, B. J., & Kneilling, M. (2020). Temporal Dynamics of Reactive Oxygen and Nitrogen Species and NF- κ B Activation During Acute and Chronic T Cell-Driven Inflammation. *Molecular imaging and biology*, 22(3), 504–514. <https://doi.org/10.1007/s11307-019-01412-8>

175. Fulton, D., Li, X., Bordan, Z., Haigh, S., Bentley, A., Chen, F., & Barman, S. A. (2017). Reactive Oxygen and Nitrogen Species in the Development of Pulmonary Hypertension. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 6(3), 54. <https://doi.org/10.3390/antiox6030054>

176. Wijarnpreecha, K., Panjawatanan, P., Leelasinjaroen, L., & Ungprasert, P. (2019). Statins and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Journal of*

- postgraduate medicine*, 65(4), 207–211.
https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_271_18
177. Asanuma, K., Huo, X., Agoston, A., Zhang, X., Yu, C., Cheng, E., Zhang, Q., Dunbar, K. B., Pham, T. H., Wang, D. H., Iijima, K., Shimosegawa, T., Odze, R. D., Spechler, S. J., & Souza, R. F. (2016). In oesophageal squamous cells, nitric oxide causes S-nitrosylation of Akt and blocks SOX2 (sex determining region Y-box 2) expression. *Gut*, 65(9), 1416–1426. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309272>
 178. Grandl, G., & Wolfrum, C. (2018). Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Seminars in immunopathology*, 40(2), 215–224. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0666-5>
 179. Bellezza, I., Grottelli, S., Costanzi, E., Scarpelli, P., Pigna, E., Morozzi, G., Mezzasoma, L., Peirce, M. J., Moresi, V., Adamo, S., & Minelli, A. (2018). Peroxynitrite Activates the NLRP3 Inflammasome Cascade in SOD1(G93A) Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Molecular neurobiology*, 55(3), 2350–2361. <https://doi.org/10.1007/s12035-017-0502-x>
 180. Пономаренко, Л. А., Лихолат, О. А., & Пономаренко, О. А. (2018). Зміни показників окисного гомеостазу у хворих на кислотозалежні захворювання при лікуванні. *Медична та клінічна хімія*, 20(3), 84-89.
 181. Ito, H., Iijima, K., Ara, N., Asanuma, K., Endo, H., Asano, N., Koike, T., Abe, Y., Imatani, A., & Shimosegawa, T. (2010). Reactive nitrogen oxide species induce dilatation of the intercellular space of rat esophagus. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 45(3), 282–291. <https://doi.org/10.3109/00365520903469956>
 182. Oparin, A. A., Oparin, A. G., & Kudriavtsev, A. A. (2018). Role of oxidative stress in formation mechanisms of gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes mellitus type II and its correction. *The New Armenian Medical Journal*, 12(3), 67-72
 183. Yanaka A. (2018). Role of NRF2 in protection of the gastrointestinal tract against oxidative stress. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*, 63(1), 18–25. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.17-139>

184. Giri, A. K., Rawat, J. K., Singh, M., Gautam, S., & Kaithwas, G. (2015). Effect of lycopene against gastroesophageal reflux disease in experimental animals. *BMC complementary and alternative medicine*, 15, 110. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0631-6>
185. Kwiecien, S., Jasnos, K., Magierowski, M., Sliwowski, Z., Pajdo, R., Brzozowski, B., Mach, T., Wojcik, D., & Brzozowski, T. (2014). Lipid peroxidation, reactive oxygen species and antioxidative factors in the pathogenesis of gastric mucosal lesions and mechanism of protection against oxidative stress - induced gastric injury. *Journal of physiology and pharmacology: an official journal of the Polish Physiological Society*, 65(5), 613–622.
186. Jiménez, P., Piazuelo, E., Sánchez, M. T., Ortego, J., Soteras, F., & Lanas, A. (2005). Free radicals and antioxidant systems in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *World journal of gastroenterology*, 11(18), 2697–2703. <https://doi.org/10.3748/wjg.v11.i18.26>
187. Oh, T. Y., Lee, J. S., Ahn, B. O., Cho, H., Kim, W. B., Kim, Y. B., Surh, Y. J., Cho, S. W., Lee, K. M., & Hahm, K. B. (2001). Oxidative stress is more important than acid in the pathogenesis of reflux oesophagitis in rats. *Gut*, 49(3), 364–371. <https://doi.org/10.1136/gut.49.3.364>
188. Ghezzi, P., Floridi, L., Boraschi, D., Cuadrado, A., Manda, G., Levic, S., D'Acquisto, F., Hamilton, A., Athersuch, T. J., & Selley, L. (2018). Oxidative Stress and Inflammation Induced by Environmental and Psychological Stressors: A Biomarker Perspective. *Antioxidants & redox signaling*, 28(9), 852–872. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7147>
189. Bai, H., Yang, B., Yu, W., Xiao, Y., Yu, D., & Zhang, Q. (2018). Cathepsin B links oxidative stress to the activation of NLRP3 inflammasome. *Experimental cell research*, 362(1), 180–187. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.11.015>
190. Golbidi, S., Li, H., & Laher, I. (2018). Oxidative Stress: A Unifying Mechanism for Cell Damage Induced by Noise, (Water-Pipe) Smoking, and Emotional Stress-Therapeutic Strategies Targeting Redox Imbalance. *Antioxidants & redox signaling*, 28(9), 741–759. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7257>

191. de Oliveira R. M. (2006). Klotho RNAi induces premature senescence of human cells via a p53/p21 dependent pathway. *FEBS letters*, 580(24), 5753–5758. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.09.036>
192. Kim, J. H., Hwang, K. H., Park, K. S., Kong, I. D., & Cha, S. K. (2015). Biological Role of Anti-aging Protein Klotho. *Journal of lifestyle medicine*, 5(1), 1–6. <https://doi.org/10.15280/jlm.2015.5.1.1>
193. Wong, B. S., Camilleri, M., Carlson, P. J., Guicciardi, M. E., Burton, D., McKinzie, S., Rao, A. S., Zinsmeister, A. R., & Gores, G. J. (2011). A Klotho β variant mediates protein stability and associates with colon transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Gastroenterology*, 140(7), 1934–1942. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.063>
194. Izbeki, F., Asuzu, D. T., Lorincz, A., Bardsley, M. R., Popko, L. N., Choi, K. M., Young, D. L., Hayashi, Y., Linden, D. R., Kuro-o, M., Farrugia, G., & Ordog, T. (2010). Loss of Kitlow progenitors, reduced stem cell factor and high oxidative stress underlie gastric dysfunction in progeric mice. *The Journal of physiology*, 588(Pt 16), 3101–3117. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.191023>
195. Smout, A. J., & Bredenoord, A. J. (2016). GERD: A challenge to our view of reflux oesophagitis pathogenesis. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 13(9), 504–505. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.106>
196. Опарин, А. А., & Лаврова, Н. В. (2014). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Проблематика. Диагностика. Лечение. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*, 1, 29–36.
197. Ohara, S., Furuta, K., Adachi, K., Fukazawa, K., Aimi, M., Miki, M., & Kinoshita, Y. (2013). Generation of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms During Esophageal Acid Infusion With Concomitant Esophageal pH Monitoring in Healthy Adults. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 19(4), 503–508. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.4.503>
198. Sachs, G., Shin, J. M., Munson, K., & Scott, D. R. (2014). Gastric acid-dependent diseases: a twentieth-century revolution. *Digestive diseases and sciences*, 59(7), 1358–1369. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3104-8>

199. MacFarlane B. (2018). Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. *Integrated pharmacy research & practice*, 7, 41–52. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S142932>
200. Herregods, T. V., Bredenoord, A. J., & Smout, A. J. (2015). Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 27(9), 1202–1213. <https://doi.org/10.1111/nmo.12611>
201. Vukovic, R., Zeljkovic, A., Bufan, B., Spasojevic-Kalimanovska, V., Milenkovic, T., & Vekic, J. (2019). Hashimoto Thyroiditis and Dyslipidemia in Childhood: A Review. *Frontiers in endocrinology*, 10, 868. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00868>
202. Baloch, Z., & LiVolsi, V. A. (2020). Fifty years of thyroid pathology: concepts and developments. *Human pathology*, 95, 46–54. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.09.008>
203. Brent, G. A. (2008). Clinical practice. Graves' disease. *The New England journal of medicine*, 358(24), 2594–2605. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0801880>
204. Berta, E., Lengyel, I., Halmi, S., Zrínyi, M., Erdei, A., Harangi, M., Páll, D., Nagy, E. V., & Bodor, M. (2019). Hypertension in Thyroid Disorders. *Frontiers in endocrinology*, 10, 482. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00482>
205. Singh, G., & Correa, R. (2021). Diffuse Toxic Goiter. [Updated 2020 Oct 12]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.* Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557859/>
206. De Leo, S., Lee, S. Y., & Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *Lancet (London, England)*, 388(10047), 906–918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
207. Ajjan, R. A., & Weetman, A. P. (2015). The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Hormone and metabolic*

- research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme, 47(10), 702–710. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1548832>
208. Lorenz, H. M., Herrmann, M., & Kalden, J. R. (2001). The pathogenesis of autoimmune diseases. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation. Supplementum*, 235, 16–26. <https://doi.org/10.1080/003655101753352004>
209. Bellan, M., Andreoli, L., Mele, C., Sainaghi, P. P., Rigamonti, C., Piantoni, S., De Benedittis, C., Aimaretti, G., Pirisi, M., & Marzullo, P. (2020). Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. *Nutrients*, 12(3), 789. <https://doi.org/10.3390/nu12030789>
210. Ragusa, F., Fallahi, P., Elia, G., Gonnella, D., Paparo, S. R., Giusti, C., Churilov, L. P., Ferrari, S. M., & Antonelli, A. (2019). Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 33(6), 101367. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101367>
211. Pyzik, A., Grywalska, E., Matyjaszek-Matuszek, B., & Roliński, J. (2015). Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far?. *J Immunol Res*, 2015, 979167. <https://doi.org/10.1155/2015/979167>
212. Rahman, S., Archana, A., Jan, A. T., Dutta, D., Shankar, A., Kim, J., & Minakshi, R. (2019). Molecular Insights Into the Relationship Between Autoimmune Thyroid Diseases and Breast Cancer: A Critical Perspective on Autoimmunity and ER Stress. *Frontiers in immunology*, 10, 344. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00344>
213. Popko, K., & Górska, E. (2015). The role of natural killer cells in pathogenesis of autoimmune diseases. *Central-European journal of immunology*, 40(4), 470–476. <https://doi.org/10.5114/ceji.2015.56971>
214. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*, 14(2), 174–180. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.016>

215. Diani, M., Altomare, G., & Reali, E. (2016). T Helper Cell Subsets in Clinical Manifestations of Psoriasis. *Journal of immunology research*, 2016, 7692024. <https://doi.org/10.1155/2016/7692024>
216. Ghoreschi, K., Laurence, A., Yang, X. P., Tato, C. M., McGeachy, M. J., Konkel, J. E., Ramos, H. L., Wei, L., Davidson, T. S., Bouladoux, N., Grainger, J. R., Chen, Q., Kanno, Y., Watford, W. T., Sun, H. W., Eberl, G., Shevach, E. M., Belkaid, Y., Cua, D. J., Chen, W., ... O'Shea, J. J. (2010). Generation of pathogenic T(H)17 cells in the absence of TGF- β signalling. *Nature*, 467(7318), 967–971. <https://doi.org/10.1038/nature09447>
217. González-Amaro, R., & Marazuela, M. (2016). T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 52(1), 30–38. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0759-7>
218. Akdis, C. A., & Akdis, M. (2014). Mechanisms of immune tolerance to allergens: role of IL-10 and Tregs. *The Journal of clinical investigation*, 124(11), 4678–4680. <https://doi.org/10.1172/JCI78891>
219. Sakaguchi S. (2005). Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nature immunology*, 6(4), 345–352. <https://doi.org/10.1038/ni1178>
220. Glick, A. B., Wodzinski, A., Fu, P., Levine, A. D., & Wald, D. N. (2013). Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 23(7), 871–878. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0514>
221. Liu, Y., Tang, X., Tian, J., Zhu, C., Peng, H., Rui, K., Wang, Y., Mao, C., Ma, J., Lu, L., Xu, H., & Wang, S. (2014). Th17/Treg cells imbalance and GITRL profile in patients with Hashimoto's thyroiditis. *International journal of molecular sciences*, 15(12), 21674–21686. <https://doi.org/10.3390/ijms151221674>
222. Dwivedi, M., Kumar, P., Laddha, N. C., & Kemp, E. H. (2016). Induction of regulatory T cells: A role for probiotics and prebiotics to suppress autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 15(4), 379–392. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2016.01.002>

223. Rydzewska, M., Jaromin, M., Pasierowska, I. E., Stożek, K., & Bossowski, A. (2018). Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid research*, 11, 2. <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9>
224. Kamimura, Y., Iwai, H., Piao, J., Hashiguchi, M., & Azuma, M. (2009). The glucocorticoid-induced TNF receptor-related protein (GITR)-GITR ligand pathway acts as a mediator of cutaneous dendritic cell migration and promotes T cell-mediated acquired immunity. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 182(5), 2708–2716. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803704>
225. Wang, S., Shi, Y., Yang, M., Ma, J., Tian, J., Chen, J., Mao, C., Jiao, Z., Ko, K. H., Baidoo, S. E., Xu, H., Hua, Z., & Lu, L. (2012). Glucocorticoid-induced tumor necrosis factor receptor family-related protein exacerbates collagen-induced arthritis by enhancing the expansion of Th17 cells. *The American journal of pathology*, 180(3), 1059–1067. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.11.018>
226. Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., Korn, T., Strom, T. B., Oukka, M., Weiner, H. L., & Kuchroo, V. K. (2006). Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*, 441(7090), 235–238. <https://doi.org/10.1038/nature04753>
227. Figueroa-Vega, N., Alfonso-Pérez, M., Cuesta-Mateos, C., Sánchez-Madrid, F., Moreno-Otero, R., González-Amaro, R., & Marazuela, M. (2009). Tie-2 is overexpressed by monocytes in autoimmune thyroid disorders and participates in their recruitment to the thyroid gland. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(7), 2626–2633. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0220>
228. Parikh S. M. (2017). The Angiopoietin-Tie2 Signaling Axis in Systemic Inflammation. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(7), 1973–1982. <https://doi.org/10.1681/ASN.2017010069>
229. Ben-Skowronek, I., Szewczyk, L., Kulik-Rechberger, B., & Korobowicz, E. (2013). The differences in T and B cell subsets in thyroid of children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *World journal of pediatrics: WJP*, 9(3), 245–250. <https://doi.org/10.1007/s12519-013-0398-0>

230. Ramos-Leví, A. M., & Marazuela, M. (2016). Pathogenesis of thyroid autoimmune disease: the role of cellular mechanisms. *Endocrinología y nutrición: organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición*, 63(8), 421–429. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2016.04.003>
231. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *The New England journal of medicine*, 383(23), 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131>
232. Чуклин, С. Н., & Переяслов, А. А. (2015). Интерлейкины. Львов. Лига-Пресс, 481.
233. Stenken, J. A., & Poschenrieder, A. J. (2015). Bioanalytical chemistry of cytokines--a review. *Analytica chimica acta*, 853, 95–115. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.10.009>
234. Chapman, C. R., Tuckett, R. P., & Song, C. W. (2008). Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *The journal of pain*, 9(2), 122–145. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.09.006>
235. Dinarello C. A. (2007). Historical insights into cytokines. *European journal of immunology*, 37 Suppl 1(Suppl 1), S34–S45. <https://doi.org/10.1002/eji.200737772>
236. Holdsworth, S. R., & Gan, P. Y. (2015). Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 10(12), 2243–2254. <https://doi.org/10.2215/CJN.07590714>
237. Pokhrel, B., & Bhusal, K. (2021). Graves Disease. [Updated 2020 Jul 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448195/>
238. Santoso, C. S., Li, Z., Lal, S., Yuan, S., Gan, K. A., Agosto, L. M., Liu, X., Pro, S. C., Sewell, J. A., Henderson, A., Atianand, M. K., & Bass J. I F. (2020). Comprehensive mapping of the human cytokine gene regulatory network. *Nucleic Acids Research*, 48(21), 12055–12073. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1055>
239. Thomson, A. W., & Lotze, M. T. (2009). *The Cytokine Handbook*. London; San Diego: Academic Press, 2009, 212.

240. Fallahi, P., Ferrari, S. M., Elia, G., Ragusa, F., Paparo, S. R., Patrizio, A., Camastra, S., Miccoli, M., Cavallini, G., Benvenga, S., & Antonelli, A. (2021). Cytokines as Targets of Novel Therapies for Graves' Ophthalmopathy. *Frontiers in endocrinology*, 12, 654473. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.654473>
241. 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*, 31(10), 721–731. <https://doi.org/10.1089/jir.2011.0049>
242. Lee, H. J., Li, C. W., Hammerstad, S. S., Stefan, M., & Tomer, Y. (2015). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*, 64, 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.07.009>
243. Alnaqdy, A., & Al-Maskari, M. (2007). Levels of cytokines and thyroid autoantibodies in Omani patients with Graves' disease. *British journal of biomedical science*, 64(4), 164–167. <https://doi.org/10.1080/09674845.2007.11732781>
244. Gianoukakis, A. G., Khadavi, N., & Smith, T. J. (2008). Cytokines, Graves' disease, and thyroid-associated ophthalmopathy. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 18(9), 953–958. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0405>
245. Bossowski, A., Harasymczuk, J., Moniuszko, A., Bossowska, A., Hilczer, M., & Ratomski, K. (2011). Cytometric evaluation of intracellular IFN- γ and IL-4 levels in thyroid follicular cells from patients with autoimmune thyroid diseases. *Thyroid research*, 4, 13. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-4-13>
246. 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. *Scandinavian journal of immunology*, 84(5), 272–277. <https://doi.org/10.1111/sji.12470>
247. Amin, M. N., Siddiqui, S. A., Ibrahim, M., Hakim, M. L., Ahammed, M. S., Kabir, A., & Sultana, F. (2020). Inflammatory cytokines in the pathogenesis of

- cardiovascular disease and cancer. *SAGE open medicine*, 8, 2050312120965752. <https://doi.org/10.1177/2050312120965752>
248. Alunno, A., Carubbi, F., Giacomelli, R., & Gerli, R. (2017). Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: new players and therapeutic targets. *BMC rheumatology*, 1, 3. <https://doi.org/10.1186/s41927-017-0001-8>
249. Groth, A., Vrugt, B., Brock, M., Speich, R., Ulrich, S., & Huber, L. C. (2014). Inflammatory cytokines in pulmonary hypertension. *Respiratory research*, 15(1), 47. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-47>
250. Ferrari, S. M., Ruffilli, I., Elia, G., Ragusa, F., Paparo, S. R., Patrizio, A., Mazzi, V., Antonelli, A., & Fallahi, P. (2019). Chemokines in hyperthyroidism. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 16, 100196. <https://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100196>
251. Nussey, S., & Whitehead, S. (2001). *Endocrinology: An Integrated Approach*. BIOS Scientific Publishers.
252. Zdor, V.V. (2017). Correlation of hormonal and cytokines regulation in case of autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental thyroidology*, 13(2):45-56. <https://doi.org/10.14341/ket2017245-56>
253. Khong, J. J., McNab, A. A., Ebeling, P. R., Craig, J. E., & Selva, D. (2016). Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *The British journal of ophthalmology*, 100(1), 142–150. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307399>
254. Mikoś, H., Mikoś, M., Obara-Moszyńska, M., & Niedziela, M. (2014). The role of the immune system and cytokines involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease (AITD). *Endokrynologia Polska*, 65(2), 150–155. <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0021>
255. Jiskra, J., Antosová, M., Límanová, Z., Telicka, Z., & Lacinová, Z. (2009). The relationship between thyroid function, serum monokine induced by interferon gamma and soluble interleukin-2 receptor in thyroid autoimmune diseases. *Clinical and experimental immunology*, 156(2), 211–216. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03897.x>

256. Esfahanian, F., Naimi, E., Doroodgar, F., & Jadali, Z. (2013). Th1/Th2 cytokines in patients with Graves' disease with or without ophthalmopathy. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology*, 12(2), 168–175.
257. Quispe E, Á., Li, X. M., & Yi, H. (2016). Comparison and relationship of thyroid hormones, IL-6, IL-10 and albumin as mortality predictors in case-mix critically ill patients. *Cytokine*, 81, 94–100.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.03.004>
258. Motylewska, E., Nieć, M., Siejka, A., Komorowski, J., Ławnicka, H., Świątosławski, J., & Stępień, H. (2015). Decreased serum level of IL-7 in patients with active Graves' disease. *Cytokine*, 75(2), 373–379.
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.04.020>
259. Kaplanski G. (2018). Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis. *Immunological reviews*, 281(1), 138–153.
<https://doi.org/10.1111/imr.12616>
260. Hirooka, Y., & Nozaki, Y. (2021). Interleukin-18 in Inflammatory Kidney Disease. *Frontiers in medicine*, 8, 639103.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2021.639103>
261. Prencipe, G., Bracaglia, C., & De Benedetti, F. (2019). Interleukin-18 in pediatric rheumatic diseases. *Current opinion in rheumatology*, 31(5), 421–427.
<https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000634>
262. Thompson, S. R., & Humphries, S. E. (2007). Interleukin-18 genetics and inflammatory disease susceptibility. *Genes and immunity*, 8(2), 91–99.
<https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364366>
263. Dinarello, C. A., Novick, D., Kim, S., & Kaplanski, G. (2013). Interleukin-18 and IL-18 binding protein. *Frontiers in immunology*, 4, 289.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00289>
264. Merendino, R. A., Di Pasquale, G., Sturniolo, G. C., Ruello, A., Albanese, V., Minciullo, P. L., Di Mauro, S., & Gangemi, S. (2003). Relationship between IL-18 and sICAM-1 serum levels in patients affected by coeliac disease: preliminary

- considerations. *Immunology letters*, 85(3), 257–260. [https://doi.org/10.1016/s0165-2478\(02\)00243-2](https://doi.org/10.1016/s0165-2478(02)00243-2)
265. Brix, T. H., & Hegedüs, L. (2012). Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clinical endocrinology*, 76(4), 457–464. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x>
266. Simmonds M. J. (2013). GWAS in autoimmune thyroid disease: redefining our understanding of pathogenesis. *Nature reviews. Endocrinology*, 9(5), 277–287. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.56>
267. Hodge, S. E., Ban, Y., Strug, L. J., Greenberg, D. A., Davies, T. F., Concepcion, E. S., Villanueva, R., & Tomer, Y. (2006). Possible interaction between HLA-DRbeta1 and thyroglobulin variants in Graves' disease. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 16(4), 351–355. <https://doi.org/10.1089/thy.2006.16.351>
268. Dubska, M., Banga, J. P., Plochocka, D., Hoser, G., Kemp, E. H., Sutton, B. J., Gardas, A., & Gora, M. (2006). Structural insights into autoreactive determinants in thyroid peroxidase composed of discontinuous and multiple key contact amino acid residues contributing to epitopes recognized by patients' autoantibodies. *Endocrinology*, 147(12), 5995–6003. <https://doi.org/10.1210/en.2006-0912>
269. Orgiazzi J. (2012). Thyroid autoimmunity. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 41(12 P 2), e611–e625. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.10.002>
270. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Frascerra, S., Galetta, F., Franzoni, F., Corrado, A., Miccoli, M., Benvenga, S., Paolicchi, A., Ferrannini, E., & Fallahi, P. (2011). Circulating chemokine (CXC motif) ligand (CXCL)9 is increased in aggressive chronic autoimmune thyroiditis, in association with CXCL10. *Cytokine*, 55(2), 288–293. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2011.04.022>
271. Guo, Q., Wu, Y., Hou, Y., Liu, Y., Liu, T., Zhang, H., Fan, C., Guan, H., Li, Y., Shan, Z., & Teng, W. (2018). Cytokine Secretion and Pyroptosis of Thyroid Follicular Cells Mediated by Enhanced NLRP3, NLRP1, NLRC4, and AIM2

- Inflammasomes Are Associated With Autoimmune Thyroiditis. *Frontiers in immunology*, 9, 1197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01197>
272. Rebuffat, S. A., Kammoun-Krichen, M., Charfeddine, I., Ayadi, H., Bougacha-Elleuch, N., & Peraldi-Roux, S. (2013). IL-1 β and TSH disturb thyroid epithelium integrity in autoimmune thyroid diseases. *Immunobiology*, 218(3), 285–291. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.05.016>
273. Stadhouders, R., Lubberts, E., & Hendriks, R. W. (2018). A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, 87, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.12.007>
274. Sedimbi, S. K., Hägglöf, T., & Karlsson, M. C. (2013). IL-18 in inflammatory and autoimmune disease. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 70(24), 4795–4808. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1425-y>
275. Liu, Z., Wang, H., Xiao, W., Wang, C., Liu, G., & Hong, T. (2010). Thyrocyte interleukin-18 expression is up-regulated by interferon- γ and may contribute to thyroid destruction in Hashimoto's thyroiditis. *International journal of experimental pathology*, 91(5), 420–425. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2613.2010.00715.x>
276. Zake, T., Skuja, S., Kalere, I., Konrade, I., & Groma, V. (2018). Heterogeneity of tissue IL-17 and tight junction proteins expression demonstrated in patients with autoimmune thyroid diseases. *Medicine*, 97(25), e11211. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011211>
277. Li, D., Cai, W., Gu, R., Zhang, Y., Zhang, H., Tang, K., Xu, P., Katirai, F., Shi, W., Wang, L., Huang, T., & Huang, B. (2013). Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 149(3), 411–420. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2013.10.001>
278. Konca Degertekin, C., Aktas Yilmaz, B., Balos Toruner, F., Kalkanci, A., Turhan Iyidir, O., Fidan, I., Yesilyurt, E., Cakır, N., Kustimur, S., & Arslan, M. (2016). Circulating Th17 cytokine levels are altered in Hashimoto's thyroiditis. *Cytokine*, 80, 13–17. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.02.011>

279. Esfahanian, F., Ghelich, R., Rashidian, H., & Jadali, Z. (2017). Increased Levels of Serum Interleukin-17 in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 21(4), 551–554. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_412_16
280. Figueroa-Vega, N., Alfonso-Pérez, M., Benedicto, I., Sánchez-Madrid, F., González-Amaro, R., & Marazuela, M. (2010). Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95(2), 953–962. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1719>
281. Ruggeri, R. M., Minciullo, P., Saitta, S., Giovinazzo, S., Certo, R., Campenni, A., Trimarchi, F., Gangemi, S., & Benvenga, S. (2014). Serum interleukin-22 (IL-22) is increased in the early stage of Hashimoto's thyroiditis compared to non-autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Hormones (Athens, Greece)*, 13(3), 338–344. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1483>
282. Qin, Q., Liu, P., Liu, L., Wang, R., Yan, N., Yang, J., Wang, X., Pandey, M., & Zhang, J. A. (2012). The increased but non-predominant expression of Th17- and Th1-specific cytokines in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 45(12), 1202–1208. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2012007500168>
283. Cautha, S., Dayal, D., Sachdeva, N., Badal, D., Attri, S.V., & Sodhi, K.S. (2018). Serum concentrations of interleukin-17A but not interleukin-17F are elevated in children with recent-onset. Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid Res Pract*, 15, 128-31
284. Nakamura, K., Kamata, M., Sato, S., & Asano, Y. (2020). Subacute thyroiditis in psoriasis patients treated with biologics targeting tumor necrosis factor- α and interleukin-17A, a report of two cases. *J Cutan Immunol Allergy*, 3, 33-34. <https://doi.org/10.1002/cia2.12093>

285. Wei, Y. A., Chuang, W. C., & Hong, C. H. (2018). Subacute thyroiditis in a patient with psoriasis treated with a tumor necrosis factor- α inhibitor. *International journal of dermatology*, 57(7), 869–871. <https://doi.org/10.1111/ijd.13941>
286. Gerenova, J., Manolova, I., & Stanilova, S. (2019). Serum levels of interleukin - 23 and interleukin - 17 in hashimoto's thyroiditis. *Acta endocrinologica (Bucharest, Romania: 2005)*, -5(1), 74–79. <https://doi.org/10.4183/aeb.2019.74>
287. Lee, Y., Awasthi, A., Yosef, N., Quintana, F. J., Xiao, S., Peters, A., Wu, C., Kleinewietfeld, M., Kunder, S., Hafler, D. A., Sobel, R. A., Regev, A., & Kuchroo, V. K. (2012). Induction and molecular signature of pathogenic TH17 cells. *Nature immunology*, 13(10), 991–999. <https://doi.org/10.1038/ni.2416>
288. Codarri, L., Gyölvéshi, G., Tosevski, V., Hesske, L., Fontana, A., Magnenat, L., Suter, T., & Becher, B. (2011). ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nature immunology*, 12(6), 560–567. <https://doi.org/10.1038/ni.2027>
289. Wang, Z., & Choi, M. E. (2014). Autophagy in kidney health and disease. *Antioxidants & redox signaling*, 20(3), 519–537. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5363>
290. Zheng, T., Xu, C., Mao, C., Mou, X., Wu, F., Wang, X., Bu, L., Zhou, Y., Luo, X., Lu, Q., Liu, H., Yuan, G., Wang, S., Chen, D., & Xiao, Y. (2018). Increased Interleukin-23 in Hashimoto's Thyroiditis Disease Induces Autophagy Suppression and Reactive Oxygen Species Accumulation. *Frontiers in immunology*, 9, 96. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00096>
291. Zhang, X., Cheng, X., Yu, L., Yang, J., Calvo, R., Patnaik, S., Hu, X., Gao, Q., Yang, M., Lawas, M., Delling, M., Marugan, J., Ferrer, M., & Xu, H. (2016). MCOLN1 is a ROS sensor in lysosomes that regulates autophagy. *Nature communications*, 7, 12109. <https://doi.org/10.1038/ncomms12109>

292. Zhou, R., Yazdi, A. S., Menu, P., & Tschopp, J. (2011). A role for mitochondria in NLRP3 inflammasome activation. *Nature*, 469(7329), 221–225. <https://doi.org/10.1038/nature09663>
293. Matsuzawa, Y., Oshima, S., Takahara, M., Maeyashiki, C., Nemoto, Y., Kobayashi, M., Nibe, Y., Nozaki, K., Nagaishi, T., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Nakamura, T., Ma, A., & Watanabe, M. (2015). TNFAIP3 promotes survival of CD4 T cells by restricting MTOR and promoting autophagy. *Autophagy*, 11(7), 1052–1062. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1055439>
294. Chen, J., Ma, Y., Yang, Z., Lan, H., Liu, G., Zhang, Y., Xia, H., Wang, X., Han, F., Tu, X., & Liu, B. (2020). TNFAIP3 ameliorates the degeneration of inflammatory human nucleus pulposus cells by inhibiting mTOR signaling and promoting autophagy. *Aging*, 12(23), 24242–24254. <https://doi.org/10.18632/aging.104160>
295. Schinocca, C., Rizzo, C., Fasano, S., Grasso, G., La Barbera, L., Ciccia, F., & Guggino, G. (2021). Role of the IL-23/IL-17 Pathway in Rheumatic Diseases: An Overview. *Frontiers in immunology*, 12, 637829. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.637829>
296. Maione, F., Paschalidis, N., Mascolo, N., Dufton, N., Perretti, M., & D'Acquisto, F. (2009). Interleukin 17 sustains rather than induces inflammation. *Biochemical pharmacology*, 77(5), 878–887. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.11.011>
297. Ruggeri, R. M., Cristani, M., Vicchio, T. M., Alibrandi, A., Giovinnazzo, S., Saija, A., Campennì, A., Trimarchi, F., & Gangemi, S. (2019). Increased serum interleukin-37 (IL-37) levels correlate with oxidative stress parameters in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of endocrinological investigation*, 42(2), 199–205. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0903-3>
298. Liu, Y., Yu, M. C., Zhang, A. Q., Wang, Y. B., Jiang, K., & Dong, J. H. (2015). Interleukin-10 gene promoter polymorphism and risk of liver cirrhosis. *Genetics and molecular research: GMR*, 14(1), 1229–1234. <https://doi.org/10.4238/2015.February.13.1ce>

299. Fang, Y., Sharp, G. C., & Braley-Mullen, H. (2008). Interleukin-10 promotes resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *The American journal of pathology*, 172(6), 1591–1602. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.071067>
300. Iyer, S. S., & Cheng, G. (2012). Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Critical reviews in immunology*, 32(1), 23–63. <https://doi.org/10.1615/critrevimmunol.v32.i1.30>
301. Yu, Z., Liu, T., Liu, S., Zou, H., Sun, X., Shi, X., Li, Y., Shan, Z., & Teng, W. (2015). Interleukin-10 influences susceptibility to experimental autoimmune thyroiditis independently of the H-2 gene. *International journal of molecular medicine*, 35(2), 413–424. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.2025>
302. Van Opdenbosch, N., & Lamkanfi, M. (2019). Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease. *Immunity*, 50(6), 1352–1364. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.05.020>
303. Kanneganti T. D. (2015). The inflammasome: firing up innate immunity. *Immunological reviews*, 265(1), 1–5. <https://doi.org/10.1111/imr.12297>
304. Shi, J., Zhao, Y., Wang, K., Shi, X., Wang, Y., Huang, H., Zhuang, Y., Cai, T., Wang, F., & Shao, F. (2015). Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*, 526, 660–665. <https://doi:10.1038/nature15514>
305. He, W., Wan, H., Hu, L., Chen, P., Wang, X., Huang, Z., Yang, Z., Zhong, C., & Han, J. (2015). Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion. *Cell Research*, 25, 1285 - 1298. <https://doi:10.1038/cr.2015.139>
306. Kotani, T., Aratake, Y., Hirai, K., Fukazawa, Y., Sato, H., & Ohtaki, S. (1995). Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity*, 20(4), 231–236. <https://doi.org/10.3109/08916939508995700>
307. Wei, Y., Chen, K., Sharp, G. C., Yagita, H., & Braley-Mullen, H. (2001). Expression and regulation of Fas and Fas ligand on thyrocytes and infiltrating cells

- during induction and resolution of granulomatous experimental autoimmune thyroiditis. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 167(11), 6678–6686. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.11.6678>
308. Giordano, C., Stassi, G., De Maria, R., Todaro, M., Richiusa, P., Papoff, G., Ruberti, G., Bagnasco, M., Testi, R., & Galluzzo, A. (1997). Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science (New York, N.Y.)*, 275(5302), 960–963. <https://doi.org/10.1126/science.275.5302.960>
309. Bretz, J. D., Rymaszewski, M., Arscott, P. L., Myc, A., Ain, K. B., Thompson, N. W., & Baker, J. R., Jr (1999). TRAIL death pathway expression and induction in thyroid follicular cells. *The Journal of biological chemistry*, 274(33), 23627–23632. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.33.23627>
310. Carvalho, D. P., & Dupuy, C. (2017). Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and cellular endocrinology*, 458, 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038>
311. De Deken, X., Wang, D., Dumont, J. E., & Miot, F. (2002). Characterization of ThOX proteins as components of the thyroid H₂ O₂ -generating system. *Exp. Cell Res*, 273, 187-196.
312. Neumann, C. A., Krause, D. S., Carman, C. V., Das, S., Dubey, D. P., Abraham, J. L., Bronson, R. T., Fujiwara, Y., Orkin, S. H., & Van Etten, R. A. (2003). Essential role for the peroxiredoxin Prdx1 in erythrocyte antioxidant defence and tumour suppression. *Nature*, 424(6948), 561–565. <https://doi.org/10.1038/nature01819>
313. Corvilain, B., Collyn, L., van Sande, J., & Dumont, J. E. (2000). Stimulation by iodide of H₂O₂ generation in thyroid slices from several species. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 278(4), E692–E699. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2000.278.4.E692>
314. Falfushynska, H.I. (2016). Oxidative stress and thyroid pathology. *Endokrynology*, 21(1), 65-74.

315. Venditti, P., & Di Meo, S. (2006). Thyroid hormone-induced oxidative stress. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 63(4), 414–434. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5457-9>
316. Gredilla, R., López Torres, M., Portero-Otín, M., Pamplona, R., & Barja, G. (2001). Influence of hyper- and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle. *Molecular and cellular biochemistry*, 221(1-2), 41–48. <https://doi.org/10.1023/a:1010930110382>
317. Mancini, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Olivieri, G., Silvestrini, A., Meucci, E., & Currò, D. (2016). Thyroid Hormones, Oxidative Stress, and Inflammation. *Mediators of inflammation*, 2016, 6757154. <https://doi.org/10.1155/2016/6757154>
318. Dardano, A., Ghiadoni, L., Plantinga, Y., Caraccio, N., Bemi, A., Duranti, E., Taddei, S., Ferrannini, E., Salvetti, A., & Monzani, F. (2006). Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(10), 4175–4178. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0440>
319. Haribabu, A., Reddy, V. S., Pallavi, C. h., Bitla, A. R., Sachan, A., Pullaiah, P., Suresh, V., Rao, P. V., & Suchitra, M. M. (2013). Evaluation of protein oxidation and its association with lipid peroxidation and thyrotropin levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocrine*, 44(1), 152–157. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9849-y>
320. Erdamar, H., Demirci, H., Yaman, H., Erbil, M. K., Yakar, T., Sancak, B., Elbeg, S., Biberoğlu, G., & Yetkin, I. (2008). The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 46(7), 1004–1010. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.183>
321. Duntas L. H. (2005). Oxidants, antioxidants in physical exercise and relation to thyroid function. *Hormone and metabolic research = Hormon- und*

- Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 37(9), 572–576.
<https://doi.org/10.1055/s-2005-870425>
322. Kaçmaz, M., Atmaca, M., Arslan, A., Demir, H., & Özbay, M. F. (2015). Oxidative stress in patients with thyroidectomy and thyroparathyroidectomy under replacement therapy. *Endocrine*, 48(1), 227–232. <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0270-6>
323. Ruggeri, R. M., Campennì, A., Giuffrida, G., Casciaro, M., Barbalace, M. C., Hrelia, S., Trimarchi, F., Cannavò, S., & Gangemi, S. (2020). Oxidative stress as a key feature of autoimmune thyroiditis: an update. *Minerva endocrinologica*, 45(4), 326–344. <https://doi.org/10.23736/S0391-1977.20.03268-X>
324. Nanda, N., Bobby, Z., & Hamide, A. (2012). Oxidative stress in anti thyroperoxidase antibody positive hypothyroid patient. *Asian. J. Biochem*, 7, 54-58.
325. Santi, A., Duarte, M. M., Moresco, R. N., Menezes, C., Bagatini, M. D., Schetinger, M. R., & Loro, V. L. (2010). Association between thyroid hormones, lipids and oxidative stress biomarkers in overt hypothyroidism. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 48(11), 1635–1639. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.309>
326. Araujo, A. S., Fernandes, T., Ribeiro, M. F., Khaper, N., & Belló-Klein, A. (2010). Redox regulation of myocardial ERK 1/2 phosphorylation in experimental hyperthyroidism: role of thioredoxin-peroxiredoxin system. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 56(5), 513–517. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e3181f50a70>
327. Ameziane El Hassani, R., Buffet, C., Leboulleux, S., & Dupuy, C. (2019). Oxidative stress in thyroid carcinomas: biological and clinical significance. *Endocrine-related cancer*, 26(3), R131–R143. <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0476>
328. Fortunato, R. S., Braga, W. M., Ortenzi, V. H., Rodrigues, D. C., Andrade, B. M., Miranda-Alves, L., Rondinelli, E., Dupuy, C., Ferreira, A. C., & Carvalho, D. P. (2013). Sexual dimorphism of thyroid reactive oxygen species production due to

- higher NADPH oxidase 4 expression in female thyroid glands. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 23(1), 111–119. <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0142>
329. Kawashima, A., Tanigawa, K., Akama, T., Yoshihara, A., Ishii, N., & Suzuki, K. (2011). Innate immune activation and thyroid autoimmunity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(12), 3661–3671. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1568>
330. Taurog, A. (2000). Hormone synthesis. In: L.E. Braverman, R.D. Utiger (Eds.). *The Thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 52-90.
331. Xia, Y., Qu, W., Zhao, L. N., Han, H., Yang, X. F., Sun, X. F., Hao, L. P., & Xu, J. (2013). Iodine excess induces hepatic steatosis through disturbance of thyroid hormone metabolism involving oxidative stress in BALB/c mice. *Biological trace element research*, 154(1), 103–110. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9705-9>
332. Hussein, A., Abbas, A. M., El Wakil, G. A., Elsamanoudy, A. Z., & El Aziz, A. A. (2012). Effect of chronic excess iodine intake on thyroid function and oxidative stress in hypothyroid rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 90(5), 617–625. <https://doi.org/10.1139/y2012-046>
333. Zhang, N., Wang, L., Duan, Q., Lin, L., Ahmed, M., Wang, T., & Yao, X. (2015). Metallothionein-I/II Knockout Mice Aggravate Mitochondrial Superoxide Production and Peroxiredoxin 3 Expression in Thyroid after Excessive Iodide Exposure. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, 267027. <https://doi.org/10.1155/2015/267027>
334. Schweizer, U., & Steegborn, C. (2015). New insights into the structure and mechanism of iodothyronine deiodinases. *Journal of molecular endocrinology*, 55(3), R37–R52. <https://doi.org/10.1530/JME-15-0156>
335. Wajner, S. M., Rohenkohl, H. C., Serrano, T., & Maia, A. L. (2015). Sodium selenite supplementation does not fully restore oxidative stress-induced deiodinase dysfunction: Implications for the nonthyroidal illness syndrome. *Redox biology*, 6, 436–445. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.09.002>

336. Effraimidis, G., & Wiersinga, W. M. (2014). Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *European journal of endocrinology*, 170(6), R241–R252. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0047>
337. Duntas, L. H. (2010). Selenium and the thyroid: a close-knit association. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 5180–5188.
338. Lim, K., Groen, A., Molostvov, G., Lu, T., Lilley, K. S., Snead, D., James, S., Wilkinson, I. B., Ting, S., Hsiao, L. L., Hiemstra, T. F., & Zehnder, D. (2015). α -Klotho Expression in Human Tissues. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 100(10), E1308–E1318. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1800>
339. Yamamoto, M., Clark, J. D., Pastor, J. V., Gurnani, P., Nandi, A., Kurosu, H., Miyoshi, M., Ogawa, Y., Castrillon, D. H., Rosenblatt, K. P., & Kuro-o, M. (2005). Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *The Journal of biological chemistry*, 280(45), 38029–38034. <https://doi.org/10.1074/jbc.M509039200>
340. Ikushima, M., Rakugi, H., Ishikawa, K., Maekawa, Y., Yamamoto, K., Ohta, J., Chihara, Y., Kida, I., & Ogihara, T. (2006). Anti-apoptotic and anti-senescence effects of Klotho on vascular endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 339(3), 827–832. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.11.094>
341. Doi, S., Zou, Y., Togao, O., Pastor, J. V., John, G. B., Wang, L., Shiizaki, K., Gotschall, R., Schiavi, S., Yorioka, N., Takahashi, M., Boothman, D. A., & Kuro-O, M. (2011). Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *The Journal of biological chemistry*, 286(10), 8655–8665. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.174037>
342. Lim, K., Lu, T. S., Molostvov, G., Lee, C., Lam, F. T., Zehnder, D., & Hsiao, L. L. (2012). Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*, 125(18), 2243–2255. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.053405>

343. Gesing A. (2015). The thyroid gland and the process of aging. *Thyroid Research*, 8(Suppl 1), A8. <https://doi.org/10.1186/1756-6614-8-S1-A8>
344. El-Gilany, A. H., Amr, M., & Hammad, S. (2008). Perceived stress among male medical students in Egypt and Saudi Arabia: effect of sociodemographic factors. *Annals of Saudi medicine*, 28(6), 442–448. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2008.442>
345. Song, E. M., Jung, H. K., & Jung, J. M. (2013). The association between reflux esophagitis and psychosocial stress. *Digestive diseases and sciences*, 58(2), 471–477. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2377-z>
346. Wildi, S. M., Tutuian, R., & Castell, D. O. (2004). The influence of rapid food intake on postprandial reflux: studies in healthy volunteers. *The American journal of gastroenterology*, 99(9), 1645–1651. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30273.x>
347. Lin, S., Li, H., & Fang, X. (2019). Esophageal Motor Dysfunctions in Gastroesophageal Reflux Disease and Therapeutic Perspectives. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 25(4), 499–507. <https://doi.org/10.5056/jnm19081>
348. Вдовиченко, В. І., Острогляд, А. В., Курченко, М. Г., Терлецька, Л. М., & Бичков, М. А. (2006). Поширеність гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на ішемічну хворобу серця та артеріальну гіпертензію. *Український медичний журнал*, 2, 35-38.
349. Острогляд, А. В. (2006). Перший досвід вивчення епідеміології гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби в Україні. *Сучасна гастроентерологія*, 1(27), 30-32.
350. Sharma, A., Sharma, P. K., & Puri, P. (2018). Prevalence and the risk factors of gastro-esophageal reflux disease in medical students. *Medical journal, Armed Forces India*, 74(3), 250–254. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2017.08.005>
351. Awadalla N. J. (2019). Personal, academic and stress correlates of gastroesophageal reflux disease among college students in southwestern Saudi

- Arabia: A cross-section study. *Annals of medicine and surgery* (2012), 47, 61–65.
<https://doi.org/10.1016/j.amsu.2019.10.009>
352. Moraes-Filho, J. P., Chinzon, D., Eisig, J. N., Hashimoto, C. L., & Zaterka, S. (2005). Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arquivos de gastroenterologia*, 42(2), 122–127.
<https://doi.org/10.1590/s0004-28032005000200011>
353. Sandhu, D. S., & Fass, R. (2018). Current Trends in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut and liver*, 12(1), 7–16.
<https://doi.org/10.5009/gnl16615>
354. Benvenga, S., & Trimarchi, F. (2008). Changed presentation of Hashimoto's thyroiditis in North-Eastern Sicily and Calabria (Southern Italy) based on a 31-year experience. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 18(4), 429–441. <https://doi.org/10.1089/thy.2007.0234>
355. Marwaha, R. K., Garg, M. K., Nijhavan, V. S., Dham, D. N., Dubey, R., Amberdar, V., Jain, S. K., & Mehanda, N. S. (1998). Prevalence of chronic lymphocytic thyroiditis in adolescent girls. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 46(7), 606–608.
356. Marwaha, R. K., Tandon, N., Karak, A. K., Gupta, N., Verma, K., & Kochupillai, N. (2000). Hashimoto's thyroiditis: countrywide screening of goitrous healthy young girls in postiodization phase in India. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85(10), 3798–3802.
<https://doi.org/10.1210/jcem.85.10.6924>
357. Hunter, I., Greene, S. A., MacDonald, T. M., & Morris, A. D. (2000). Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Archives of disease in childhood*, 83(3), 207–210. <https://doi.org/10.1136/adc.83.3.207>
358. Gabrielson, A. T., Sartor, R. A., & Hellstrom, W. (2019). The Impact of Thyroid Disease on Sexual Dysfunction in Men and Women. *Sexual medicine reviews*, 7(1), 57–70. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.05.002>
359. Bortun, A. C., Ivan, V., Navolan, D. B., Dehelean, L., Borlea, A., & Stoian, D. (2021). Thyroid Autoimmune Disease-Impact on Sexual Function in Young

- Women. *Journal of clinical medicine*, 10(2), 369.
<https://doi.org/10.3390/jcm10020369>
360. Oppo, A., Franceschi, E., Atzeni, F., Taberlet, A., & Mariotti, S. (2011). Effects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid autoimmunity on female sexual function. *Journal of endocrinological investigation*, 34(6), 449–453.
<https://doi.org/10.1007/BF03346712>
361. Balercia, G., Boscaro, M., Lombardo, F., Carosa, E., Lenzi, A., & Jannini, E. A. (2007). Sexual symptoms in endocrine diseases: psychosomatic perspectives. *Psychother Psychosom*, 76(3), 134–140. <https://doi.org/10.1159/000099840>
362. Pop, V. J., Maartens, L. H., Leusink, G., van Son, M. J., Knottnerus, A. A., Ward, A. M., Metcalfe, R., & Weetman, A. P. (1998). Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83(9), 3194–3197. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.9.5131>
363. Pääkkilä, F., Männistö, T., Hartikainen, A. L., Ruokonen, A., Surcel, H. M., Bloigu, A., Väärasmäki, M., Järvelin, M. R., Moilanen, I., & Suvanto, E. (2015). Maternal and Child's Thyroid Function and Child's Intellect and Scholastic Performance. *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 25(12), 1363–1374. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0197>
364. Babaeva, A., Osadchuk, M., Vidiker, R., Reutova, E., Solodenkova, K., Korzhenkov, N., & Trushin M. (2018). Thyroid hormones imbalance in patients with functional dyspepsia. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(10), 2424–2427.
365. Пархоменко, Л. К., & Ещенко, А. В. (2010). Патология пищеварительной системы у детей и подростков с заболеваниями щитовидной железы. *Здоровье ребенка*, 5(26), 126–130.
366. Cappa, M., Bizzarri, C., & Crea, F. (2010). Autoimmune thyroid diseases in children. *Journal of thyroid research*, 2011, 675703.
<https://doi.org/10.4061/2011/675703>
367. Колесникова, Е. В. (2006). Эндокринные заболевания и патология органов пищеварения. *Мистецтво лікування*, 8(34), 23–27.

368. Maheshwari, A., & Thuluvath, P. J. (2011). Endocrine diseases and the liver. *Clinics in liver disease*, 15(1), 55–67.
<https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.008>
369. Knezevic, J., Starchl, C., Tmava Berisha, A., & Amrein, K. (2020). Thyroid-Gut-Axis: How Does the Microbiota Influence Thyroid Function?. *Nutrients*, 12(6), 1769. <https://doi.org/10.3390/nu12061769>
370. Hanley, P., Lord, K., & Bauer, A. J. (2016). Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA pediatrics*, 170(10), 1008–1019.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0486>
371. Hong, H. S., Lee, J. Y., & Jeong, S. H. (2017). Thyroid disease in children and adolescents. *Ultrasonography (Seoul, Korea)*, 36(4), 289–291.
<https://doi.org/10.14366/usg.17031>
372. Yaylali, O., Kirac, S., Yilmaz, M., Akin, F., Yuksel, D., Demirkan, N., & Akdag, B. (2009). Does hypothyroidism affect gastrointestinal motility?. *Gastroenterology research and practice*, 2009, 529802.
<https://doi.org/10.1155/2009/529802>
373. Shahid, M. A., Ashraf, M. A., & Sharma, S. (2021). Physiology, Thyroid Hormone. [Updated 2021 May 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
374. Schweizer, U., & Köhrle, J. (2013). Function of thyroid hormone transporters in the central nervous system. *Biochimica et biophysica acta*, 1830(7), 3965–3973.
<https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.07.015>
375. Castoro, C., Le Moli, R., Arpi, M. L., Tavarelli, M., Sapuppo, G., Frittitta, L., Squatrito, S., & Pellegriti, G. (2016). Association of autoimmune thyroid diseases, chronic atrophic gastritis and gastric carcinoid: experience from a single institution. *Journal of endocrinological investigation*, 39(7), 779–784.
<https://doi.org/10.1007/s40618-016-0445-5>
376. Cellini, M., Santaguida, M. G., Virili, C., Capriello, S., Brusca, N., Gargano, L., & Centanni, M. (2017). Hashimoto's Thyroiditis and Autoimmune

- Gastritis. *Frontiers in endocrinology*, 8, 92.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00092>
377. Daher, R., Yazbeck, T., Jaoude, J. B., & Abboud, B. (2009). Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World journal of gastroenterology*, 15(23), 2834–2838. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.2834>
378. Kirkegård, J., Farkas, D. K., Jørgensen, J., & Cronin-Fenton, D. (2018). Hyper- and hypothyroidism and gastrointestinal cancer risk: a Danish nationwide cohort study. *Endocrine connections*, 7(11), 1129–1135. Advance online publication. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0258>
379. Kyriacou, A., McLaughlin, J., & Syed, A. A. (2015). Thyroid disorders and gastrointestinal and liver dysfunction: A state of the art review. *European journal of internal medicine*, 26(8), 563–571. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.07.017>
380. Ebert E. C. (2010). The thyroid and the gut. *Journal of clinical gastroenterology*, 44(6), 402–406.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181d6bc3e>
381. Drossman D. A. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*, 130(5), 1377–1390.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.008>
382. Francis, P., Zavala, S. R. (2021). Functional Dyspepsia. [Updated 2021 Apr 25]. In: StatPearls [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554563/>
383. Talley, N. J., Goodsall, T., & Potter, M. (2017). Functional dyspepsia. *Australian prescriber*, 40(6), 209–213.
<https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.066>
384. Fabiyi, D. T., & Fasanmade, A. A. (2015). Effects of Hypothyroidism and Exogenous Thyroxine on Gastrointestinal Organs of Rat. *Nigerian journal of physiological sciences: official publication of the Physiological Society of Nigeria*, 30(1-2), 59–64.
385. Saglietti, C., Sciarra, A., Abdelrahman, K., Schneider, V., Karpate, A., Nydegger, A., & Sempoux, C. (2018). Autoimmune Gastritis in the Pediatric Age:

- An Underestimated Condition Report of Two Cases and Review. *Frontiers in pediatrics*, 6, 123. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00123>
386. Rodriguez-Castro, K. I., Franceschi, M., Miraglia, C., Russo, M., Nouvenne, A., Leandro, G., Meschi, T., De' Angelis, G. L., & Di Mario, F. (2018). Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 89(8-S), 100–103. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i8-S.7919>
387. Ajdarkosh, H., Khansari, M. R., Sohrabi, M. R., Hemasi, G. R., Shamspour, N., Abdolahi, N., & Zamani, F. (2013). Thyroid dysfunction and choleduocholithiasis. *Middle East journal of digestive diseases*, 5(3), 141–145.
388. Laukkarinen, J., Sand, J., & Nordback, I. (2012). The underlying mechanisms: how hypothyroidism affects the formation of common bile duct stones-a review. *HPB surgery: a world journal of hepatic, pancreatic and biliary surgery*, 2012, 102825. <https://doi.org/10.1155/2012/102825>
389. Jabini, R., Hosseini, S., Shirdeli, M., Alabaf Yousefi, A., Farzanehfar, M. (2020). The Prevalence of Hypothyroidism in Patients with Biliary Sludge and Gallstones. *Reviews in Clinical Medicine*, 7(1), 5-9. doi: 10.22038/rcm.2020.43115.1288
390. Vakil, N., van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R., & Global Consensus Group (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*, 101(8), 1900–1943. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
391. Jones, R., Junghard, O., Dent, J., Vakil, N., Halling, K., Wernersson, B., & Lind, T. (2009). Development of the GerdQ, a tool for the diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 30(10), 1030–1038. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04142.x>
392. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults:

- The Evidence Report. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998 Sep. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>
393. Вейн, А. М. (2003). Вегетативные расстройства. *Медицинское информационное агентство*, 752 с.
394. Spielberger, Ch. D., & Sydeman, S. J. (1994). State-Trait Anxiety Inventory and State-Trait Anger Expression Inventory. *Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates*, 292–321
395. Karamanolis, G. P., & Sifrim, D. (2013). Patients with refractory gastroesophageal reflux disease: diagnostic tools. *Annals of gastroenterology*, 26(1), 6–10.
396. Ware, J. E., Jr, & Sherbourne, C. D. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care*, 30(6), 473–483.
397. Genta, R. M., Spechler, S. J., & Kielhorn, A. F. (2011). The Los Angeles and Savary-Miller systems for grading esophagitis: utilization and correlation with histology. *Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*, 24(1), 10–17. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2010.01092.x>
398. Pasiieshvili, T. M., & Kovalyova, O. M. (2019). Clinical manifestation of gastroesophageal reflux disease associated with autoimmune thyroiditis in young persons. *Inter Collegas*, 6(4), 210–215. <https://doi.org/10.35339/ic.6.4.210-215>
399. Пасієшвілі, Т. М. (2019). Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, що протікає на тлі аутоімунного запалення. *Український терапевтичний журнал*, 3, 16-21. <https://doi.org/10.30978/UTJ2019-3-16>
400. Пасієшвілі, Т. М. (2019). Діагностична цінність та прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу та прогресуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та аутоімунного тиреоїдиту в осіб

- молодого віку. *Вісник клубу панкреатологів*, 4(45), 54-59.
<https://doi.org/10.33149/vkp.2019.04.07>
401. Zhdan, V. M., Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., Pasiyeshvili, L. M., & Kovalyova, O. M. (2020). Klotho protein and mitochondrial superoxide dismutase in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Світ Медицини та Біології*, 4(74), 49-53.
<https://doi.org/10.26724/2079-8334-2020-4-74-49-53>.
402. Пасієшвілі, Т. М. (2020). Активність каспази-1 та ферментів глутатіонової ланки антиоксидантної системи у осіб молодого віку з коморбідністю гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *Вісник морської медицини*, 3(88), 30-34.
<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4118645>
403. Пасієшвілі, Т. М., Ковальова, О. М., Пасієшвілі Л. М., & Железнякова Н. М. (2021). Фактори прогресування автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою: роль системи детоксикації ксенобіотиків, механізмів ендогенного контролю та стимуляції. *Проблеми ендокринної патології*, 75(1), 52-57. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2021.1.07>
404. Savarino, E., Zentilin, P., Mastracci, L., Dulbecco, P., Marabotto, E., Gemignani, L., Bruzzzone, L., de Bortoli, N., Frigo, A. C., Fiocca, R., & Savarino, V. (2013). Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *Journal of gastroenterology*, 48(4), 473–482. <https://doi.org/10.1007/s00535-012-0672-2>
405. Vieth, M., Mastracci, L., Vakil, N., Dent, J., Wernersson, B., Baldycheva, I., Wissmar, J., Ruth, M., & Fiocca, R. (2016). Epithelial Thickness is a Marker of Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 14(11), 1544–1551.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.06.018>
406. Fiocca, R., Mastracci, L., Riddell, R., Takubo, K., Vieth, M., Yerian, L., Sharma, P., Fernström, P., & Ruth, M. (2010). Development of consensus

- guidelines for the histologic recognition of microscopic esophagitis in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto project. *Human pathology*, 41(2), 223–231. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2009.07.016>
407. Gyawali, C. P., Kahrilas, P. J., Savarino, E., Zerbib, F., Mion, F., Smout, A., Vaezi, M., Sifrim, D., Fox, M. R., Vela, M. F., Tutuian, R., Tack, J., Bredenoord, A. J., Pandolfino, J., & Roman, S. (2018). Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut*, 67(7), 1351–1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
408. Orlando, L. A., & Orlando, R. C. (2009). Dilated intercellular spaces as a marker of GERD. *Current gastroenterology reports*, 11(3), 190–194. <https://doi.org/10.1007/s11894-009-0030-6>
409. Parfitt, J. R., Gregor, J. C., Suskin, N. G., Jawa, H. A., & Driman, D. K. (2006). Eosinophilic esophagitis in adults: distinguishing features from gastroesophageal reflux disease: a study of 41 patients. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 19(1), 90–96. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800498>
410. Rothenberg M. E. (2004). Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *The Journal of allergy and clinical immunology*, 113(1), 11–29. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.10.047>
411. Hogan, S. P., Mishra, A., Brandt, E. B., Royalty, M. P., Pope, S. M., Zimmermann, N., Foster, P. S., & Rothenberg, M. E. (2001). A pathological function for eotaxin and eosinophils in eosinophilic gastrointestinal inflammation. *Nature immunology*, 2(4), 353–360. <https://doi.org/10.1038/86365>
412. Pentiuk, S., Putnam, P. E., Collins, M. H., & Rothenberg, M. E. (2009). Dissociation between symptoms and histological severity in pediatric eosinophilic esophagitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 48(2), 152–160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31817f0197>
413. Dellon, E. S., Kim, H. P., Sperry, S. L., Rybnicek, D. A., Woosley, J. T., & Shaheen, N. J. (2014). A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointestinal endoscopy*, 79(4), 577–85.e4. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2013.10.027>

414. Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., Bocharova, T. V., & Pasiyeshvili L. M. (2021). Gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis: features of pathomorphological manifestation in young people. *Science Rise: Medical Science*, 1(40), 4-8. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2021.224335>
415. Camirelli, M. (2014). Disorders of gastrointestinal motility in neurologic disease. *Mayo Clin. Proc*, 65(6), 825-846.
416. Kornum, D. S., Terkelsen, A. J., Bertoli, D., Klinge, M. W., Høyer, K. L., Kufaishi, H., Borghammer, P., Drewes, A. M., Brock, C., & Krogh, K. (2021). Assessment of Gastrointestinal Autonomic Dysfunction: Present and Future Perspectives. *Journal of clinical medicine*, 10(7), 1392. <https://doi.org/10.3390/jcm10071392>
417. Mathias, C.J.B.R. (2013). *Autonomic Failure. A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. 5th ed. University Press; Oxford, UK: 2013.
418. Chaudhuri R. (2003). Autonomic failure. A textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system, 4th edition. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 74(4), 551. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.4.551>
419. Yuan, L. Z., Yi, P., Wang, G. S., Tan, S. Y., Huang, G. M., Qi, L. Z., Jia, Y., & Wang, F. (2019). Lifestyle intervention for gastroesophageal reflux disease: a national multicenter survey of lifestyle factor effects on gastroesophageal reflux disease in China. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 12, 1756284819877788. <https://doi.org/10.1177/1756284819877788>
420. Nirwan, J. S., Hasan, S. S., Babar, Z. U., Conway, B. R., & Ghori, M. U. (2020). Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Scientific reports*, 10(1), 5814. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62795-1>
421. Browning, K. N., & Travagli, R. A. (2014). Central nervous system control of gastrointestinal motility and secretion and modulation of gastrointestinal functions. *Comprehensive Physiology*, 4(4), 1339–1368. <https://doi.org/10.1002/cphy.c130055>

422. Wang, R., Wang, J. & Hu, S. (2021). Study on the relationship of depression, anxiety, lifestyle and eating habits with the severity of reflux esophagitis. *BMC Gastroenterol* 21, 127. <https://doi.org/10.1186/s12876-021-01717-5>
423. Chou, P. H., Lin, C. C., Lin, C. H., Tsai, C. J., Cheng, C., Chuo, Y. P., Chan, C. H., & Lan, T. H. (2014). Prevalence of gastroesophageal reflux disease in major depressive disorder: a population-based study. *Psychosomatics*, 55(2), 155–162. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2013.06.003>
424. Tack, J., Becher, A., Mulligan, C., & Johnson, D. A. (2012). Systematic review: the burden of disruptive gastro-oesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 35(11), 1257–1266. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05086.x>
425. Пасиєшвили, Т. М., & Заздравнов, А. А. (2018). Особистісна і ситуативна тривожність при поєднаному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Сучасна гастроентерологія*, 4, 7-12. <https://doi.org/10.30978/MG-2018-3-71>
426. Пасієшвілі, Т. М. (2019). Студентський соціум як підґрунтя для змін якості життя у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 2, 154-158. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.154>
427. Пасиєшвили, Т. М. (2019). Вегетативное сопровождение сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов молодого возраста с аутоиммунным тиреоидитом. *Сучасна гастроентерологія*, 3(107), 26-32. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-26>
428. Пасієшвілі, Т. М. (2019). Автоімунна та вегетативна обумовленість пролонгації відновного періоду в осіб молодого віку з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(151(2)), 143-147. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-143-147>
429. Пасієшвілі, Т. М. (2019). Оцінка особливості змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з

гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, що протікає на тлі автоімунного запалення. *Український терапевтичний журнал*, 3, 16-21

430. Пасієшвілі, Т. М. (2020). Вегетативна реактивність та вегетативне забезпечення при різних варіантах гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним запаленням. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(1), 115-119. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.115>

431. Pasiieshvili, T., Pasiyeshvili, L., Zhelezniakova, N., & Kovalyova, O. (2021). Kerdo index as an indicator of the state of the vegetative nervous system in students with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The XXIII International Science Conference «Theory, practice and science»* (pp. 230). Tokyo, Japan.

432. van der Plas, A., Pouly, S., de La Bourdonnaye, G., Baker, G., & Lüdicke, F. (2018). Influence of smoking on levels of urinary 8-iso Prostaglandin F2 α . *Toxicology reports*, 6, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.011>

433. Luan, J., & Ju, D. (2018). Inflammasome: A Double-Edged Sword in Liver Diseases. *Frontiers in immunology*, 9, 2201. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02201>

434. Mittal, M., Siddiqui, M. R., Tran, K., Reddy, S. P., & Malik, A. B. (2014). Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxidants & redox signaling*, 20(7), 1126–1167. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

435. Пасієшвілі, Т. М. (2020). Роль цитокінової ланки в реалізації запальної реакції в осіб молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 133-139. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.10974>

436. Пасієшвілі, Т.М., Ковальова, О. М., Пасієшвілі Л. М., & Железнякова Н. М. (2020). Прогностичне значення активності каспази-1, інтерлейкіну-1 β , фактору некрозу пухлини- α і інтерлейкіну-18 в динаміці ведення хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом та гастроезофагеальною

- рефлюксною хворобою. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5, 4(26), 202-208. <https://doi.org/10.26693/jmbs05.04.202>
437. Пасиешвили, Т. М., Пасиешвили, Л. М., & Железнякова, Н. М. (2020). Система антиоксидантной защиты и цитокиновое звено иммунитета в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста с аутоиммунным воспалением. *Рецепт*, 23(2-3), 289-298.
438. Pasiieshvili, T. M., Pasiyeshvili, L. M., Zhelezniakova, N. M., & Kovalyova O.M. (2021). Caspase-dependent activation of cascade cytokines in young patients with autoimmune thyroiditis in combination with gastroesophageal reflux disease. *Eureka: Health Sciences*, 1(31), 58-63. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001603>
439. Пасієшвілі, Т. М. (2021). Загальна антиоксидантна активність та маркери запалення в реалізації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 21(1), 44-48.
440. Пасієшвілі, Т. М. (2021). Імунозапальний гомеостаз та оксидативний стрес в дестабілізації репаративних процесів у молодих осіб з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(159), 105-108. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-1-159-105-108>
441. Pasiyeshvili, T. M., & Kovaloyva, O. M. (2019). Interleukin 18 in the implementation of autoimmune disorders in patients with thyroiditis and gastroesophageal reflux disease «IX з'їзд ендокринологів України» (pp. 113). Харків, Україна.
442. Пасиешвили, Т. М. (2020). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и аутоиммунный тиреоидит у лиц молодого возраста: «вклад» цитокинового дисбаланса в формирование и течение коморбидной патологии. *Актуальные проблемы медицины: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 561-564). Гродно, Білорусь.

443. Пасієшвілі, Т. М. (2020). Патогенетична роль системи цитокінів при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку. *«Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю* (С. 70-72). Харків, Україна
444. Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., Pasiieshvili, L. M., & Kovalyova O. M. (2021). Tumor necrosis factor alpha in students *Актуальные проблемы медицины: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 9-10). Гродно, Білорусь.
445. Пасієшвілі, Л. М., Пасієшвілі, Т. М., & Железнякова, Н. М. (2021). Роль каспази-1 у діагностиці періода реконвалесценції у хворих молодого віку з коморбідністю автоімунного тиреоїдиту та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *«Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю* (С. 108). Харків, Україна.
446. Пасієшвілі, Т. М. (2019). Імунна система як індикатор періода реконвалісценції у хворих молодого віку з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *«Актуальні питання внутрішньої медицини» ОНМУ: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 47-49), Одеса, Україна.
447. Пасієшвілі, Т. М. (2019). Можливі шляхи прогресування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на автоімунний тиреоїдит. *«Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН»* (С. 186). Харків, Україна.
448. Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., & Pasiieshvili, L. M. (2021). 8-isoprostane as a non-enzymatic marker of oxidative stress in students with

gastroesophageal reflux disease. *Актуальные проблемы медицины: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 7-9). Гродно, Білорусь.

449. Пасієшвілі, Т. М., Пасієшвілі, Л. М., & Железнякова Н. М. (2021). Рівень 8-ізопростану у осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. *Двадцяті Данилевські читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»: матеріали наук.-практ. конф.* (С. 161). Харків, Україна.

450. Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical interventions in aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>

451. Ding, N., Maiuri, A. R., & O'Hagan, H. M. (2019). The emerging role of epigenetic modifiers in repair of DNA damage associated with chronic inflammatory diseases. *Mutation research*, 780, 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2017.09.005>

452. Holley, A. K., Bakthavatchalu, V., Velez-Roman, J. M., & St Clair, D. K. (2011). Manganese superoxide dismutase: guardian of the powerhouse. *International journal of molecular sciences*, 12(10), 7114–7162. <https://doi.org/10.3390/ijms12107114>

453. Бленічев, І. Ф., Левицький, Є. Л. & Губський Ю. І. (2002). Антиоксидантна система захисту організму (огляд). *Совр. пробл. Токсикол*, 3, 24-29.

454. Пасієшвілі, Т. М. (2020). Антиоксидантна система в реалізації синдрому ендотоксикозу в осіб молодого віку при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і автоімунного тиреоїдиту. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*, 40, 64-69. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2020-40-08>

455. Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., Pasiyeshvili, L. M., & Kovalyova, O. M. (2020). Total antioxidant activity and manganese superoxide dismutase in comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in

student population. *Wiadomosci lekarskie* (Warsaw, Poland: 1960), 73(12 cz 1), 2644–2650.

456. Kovalyova, O. M., Chuhrienko, N. D., Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., & Pasiyeshvili, L. M. (2020). The state of antioxidant defense system in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Медичні перспективи*, 25(4), 87-93. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.4.221237>

457. Пасієшвілі, Т. М. (2020). Білок Клото як медіатор антиоксидантного захисту при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Вісник клубу панкреатологів*, 4, 73-77. <https://doi.org/10.33149/vkp.2020.04.08>

458. Kovalyova O. M., & Pasiieshvili T. M. (2020). Activity of mitochondrial antioxidant defense system in young patients with gastroesophageal reflux disease. *Inter collegas*, 7(4), 164-167. <https://doi.org/10.35339/ic.7.4.164-167>

459. Pasiieshvili, T. M., Pasiyeshvili, L. M., Zhelezniakova, N. M., & Kovalyova, O. M. (2021). Klotho protein and oxidative stress in students with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The scientific heritage*, 2(58), 3-5.

460. Пасієшвілі, Т. М. (2021). Вплив морфологічних змін слизової оболонки стравоходу при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі на показники антиоксидантної системи у студентів з автоімунним тиреоїдитом. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 12-16. <https://doi.org/10.30978/MG-2021-1-12>

461. Пасієшвілі, Т. М. (2021). Ферментативна та неферментативна складові системи антиоксидантного захисту у пацієнтів молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 6((1(29))), 107-112. <https://doi.org/10.26693/jmbs06.01.107>

462. Пасієшвілі, Т. М. (2021). Роль дисфункції антиоксидантної системи у перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з

автоімунним тиреоїдитом. *Український терапевтичний журнал*, 1(2021), 44-48. <https://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-44>

463. Pasiieshvili, T., Kovalyova, O., Zhelezniakova, N., & Pasiieshvili, L. (2020). Regulatory mechanisms of homeostasis in young people with comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. The 7th International scientific and practical conference “*Modern science: problems and innovations*” (pp. 46-49). Stockholm, Sweden.

464. Pasiieshvili, T. M., Kovalyova, O. M., Pasiieshvili, L. M., Zazdravnov, A. A., & Zhelezniakova, N. M. (2020). Mitochondrial manganese-superoxide dismutase in the pathogenesis of the combined course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The 1 st International scientific and practical conference “World science: problems, prospects and innovations”* (pp. 118-122). Toronto, Canada.

465. Pasiieshvili, T. M., & Kovalyova, O. M. (2020). Klotho protein in young persons with gastroesophageal reflux disease. *Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: літні диспути: тези доп. II міжнародної науково-практичної інтернет-конференції* (С. 362). Дніпро, Україна.

466. Пасієшвілі, Т. М., Ковальова, О. М., & Коряк, В. В. (2019). Роль білка Клото в патогенезі поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. «*Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб*»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої (С. 161-162). Харків, Україна.

467. Wang R. H. (2015). From reflux esophagitis to Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *World journal of gastroenterology*, 21(17), 5210–5219. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5210>

468. Antunes C, Sharma A. Esophagitis. [Updated 2021 Jun 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442012/>

469. Jovov, B., Shaheen, N. J., Orlando, G. S., Djukic, Z., & Orlando, R. C.

- (2013). Defective barrier function in neosquamous epithelium. *The American journal of gastroenterology*, 108(3), 386–391. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.440>
470. Weijenborg, P. W., Smout, A. J., Verseijden, C., van Veen, H. A., Verheij, J., de Jonge, W. J., & Bredenoord, A. J. (2014). Hypersensitivity to acid is associated with impaired esophageal mucosal integrity in patients with gastroesophageal reflux disease with and without esophagitis. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 307(3), G323–G329. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00345.2013>
471. Пасієшвілі, Т. М. (2021). Вплив морфологічних змін слизової оболонки стравоходу при гастроезофагеальній рефлюксійній хворобі на показники антиоксидантної системи у студентів з автоімунним тироїдитом. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 12-16. <https://doi.org/10.30978/MG-2021-1-12>
472. Afshar, S., Roderick, P. J., Kowal, P., Dimitrov B. D. & Hill A. G. (2015). Multimorbidity and the inequalities of global ageing: a cross-sectional study of 28 countries using the World Health Surveys. *BMC Public Health* 15, 776. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2008-7>
473. Nicholson, K., Makovski, T. T., Griffith, L. E., Raina, P., Stranges, S., & van den Akker, M. (2019). Multimorbidity and comorbidity revisited: refining the concepts for international health research. *Journal of clinical epidemiology*, 105, 142–146. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.09.008>
474. World Health Organisation (2012). Strategy and action plan for healthy ageing in Europe, 2012-2020, WHO, Copenhagen, Denmark.
475. Hussain, T., Tan, B., Yin, Y., Blachier, F., Tossou, M. C., & Rahu, N. (2016). Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 7432797. <https://doi.org/10.1155/2016/7432797>
476. The National Academy of Hypothyroidism. Finding the Link: GERD and Thyroid Disease. Posted on July 6, 2017 <https://www.nahypothyroidism.org/finding-the-link-gerd-and-thyroid-disease/>

477. Stewart M.A., Fortin M., Britt H.C., Harrison, C. M., & Maddocks, H. L. (2013). Comparisons of multimorbidity in family practice – issues and biases. *Fam Pract*, 30, 473-480. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt012>
478. Lee, S. W., & Chang, C. S. (2021). Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Quality of Life in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of neurogastroenterology and motility*, 27(2), 176–184. <https://doi.org/10.5056/jnm19006>
479. Black, C. N., Bot, M., Scheffer, P. G., Cuijpers, P., & Penninx, B. W. (2015). Is depression associated with increased oxidative stress? A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.09.025>
480. Balmus, I. M., Ciobica, A., Antioch, I., Dobrin, R., & Timofte, D. (2016). Oxidative Stress Implications in the Affective Disorders: Main Biomarkers, Animal Models Relevance, Genetic Perspectives, and Antioxidant Approaches. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 3975101. <https://doi.org/10.1155/2016/3975101>
481. Vaváková, M., Ďuračková, Z., & Trebatická, J. (2015). Markers of Oxidative Stress and Neuroprogression in Depression Disorder. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, 898393. <https://doi.org/10.1155/2015/898393>
482. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free radical biology & medicine*, 49(11), 1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
483. Gupta, R. K., Patel, A. K., Shah, N., et al. (2014). Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 15(11), 4405–4409. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.11.4405>
484. Заика, М. В., & Ковалева, О. Н. (2006). 8-изопростан как маркер оксидантного стресса у больных с хронической сердечной недостаточностью. *УКЖ*, 4, 55-57.

485. Aviello, G., & Knaus, U. G. (2017). ROS in gastrointestinal inflammation: Rescue Or Sabotage?. *British journal of pharmacology*, 174(12), 1704–1718. <https://doi.org/10.1111/bph.13428>
486. Cheng, L., Harnett, K. M., Cao, W., Liu, F., Behar, J., Fiocchi, C., & Biancani, P. (2005). Hydrogen peroxide reduces lower esophageal sphincter tone in human esophagitis. *Gastroenterology*, 129(5), 1675–1685. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.09.008>
487. Ajjan, R. A., & Weetman, A. P. (2003). Cytokines in thyroid autoimmunity. *Autoimmunity*, 36(6-7), 351–359. <https://doi.org/10.1080/08916930310001603046>
488. Xu, Y., & Sun, Z. (2015). Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. *Endocrine reviews*, 36(2), 174–193. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1079>
489. Ramli, N., Mat Junit, S., Leong, N. K., Razali, N., Jayapalan, J. J., & Abdul Aziz, A. (2017). Analyses of antioxidant status and nucleotide alterations in genes encoding antioxidant enzymes in patients with benign and malignant thyroid disorders. *PeerJ*, 5, e3365. <https://doi.org/10.7717/peerj.3365>
490. Кашкалда, Д. А., Косовцова, А. В., Турчина, С. И., Сухова, Л. Л., & Сотникова-Мелешкина, Ж. В. (2020). Особенности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у мальчиков-подростков с гипоандрогенией в зависимости от функционального состояния щитовидной железы. *Проблеми ендокринної патології*, 1, 30-35.
491. Chandra, M., Panchatcharam, M., Miriyala, S. (2015). Manganese superoxide dismutase: guardian of the heart dysfunction. *MOJ Anat Physiol*, 1(2), 27–28. <https://doi.org/10.15406/mojap.2015.01.00006>
492. He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 44(2), 532–553. <https://doi.org/10.1159/000485089>

493. Chen, Y., Zhou, Z., & Min, W. (2018). Mitochondria, Oxidative Stress and Innate Immunity. *Frontiers in physiology*, 9, 1487. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01487>
494. Kitada, M., Xu, J., Ogura, Y., Monno, I., & Koya, D. (2020). Manganese Superoxide Dismutase Dysfunction and the Pathogenesis of Kidney Disease. *Frontiers in physiology*, 11, 755. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00755>
495. Miller, D. J., Cascio, M. A., & Rosca, M. G. (2020). Diabetic Retinopathy: The Role of Mitochondria in the Neural Retina and Microvascular Disease. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 9(10), 905. <https://doi.org/10.3390/antiox9100905>
496. Zuo, J., Zhao, M., Liu, B., Han, X., Li, Y., Wang, W., Zhang, Q., Lv, P., Xing, L., Shen, H., & Zhang, X. (2019). TNF- α -mediated upregulation of SOD-2 contributes to cell proliferation and cisplatin resistance in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology reports*, 42(4), 1497–1506. <https://doi.org/10.3892/or.2019.7252>

ДОДАТКИ

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у наукових фахових виданнях України:

1. **Пасиешвили, Т. М., & Заздравнов, А. А. (2018).** Особистісна і ситуативна тривожність при поєднаному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Сучасна гастроентерологія*, 4, 7-12. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).
2. **Пасієшвілі, Т. М. (2019).** Студентський соціум як підґрунтя для змін якості життя у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 2, 154-158.
3. **Пасиешвили, Т. М. (2019).** Вегетативное сопровождение сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов молодого возраста с аутоиммунным тиреоидитом. *Сучасна гастроентерологія*, 3(107), 26-32.
4. **Пасієшвілі, Т. М. (2019).** Автоімунна та вегетативна обумовленість пролонгації відновного періоду в осіб молодого віку з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *Вісник проблем біології і медицини*, 2(151(2)), 143-147.
5. **Пасієшвілі, Т. М. (2019).** Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що протікає на тлі автоімунного запалення. *Український терапевтичний журнал*, 3, 16-21.
6. **Пасієшвілі, Т. М. (2019).** Діагностична цінність та прогностичне значення імунних індикаторів запалення в перебігу та прогресуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Вісник клубу панкреатологів*, 4(45), 54-59.

7. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Вегетативна реактивність та вегетативне забезпечення при різних варіантах гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним запаленням. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 20(1), 115-119.

8. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Роль цитокінової ланки в реалізації запальної реакції в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*, 2, 133-139.

9. **Пасієшвілі, Т.М., Ковальова, О. М., Пасієшвілі Л. М., & Железнякова Н. М.** (2020). Прогностичне значення активності каспази-1, інтерлейкіну-1 β , фактору некрозу пухлини- α і інтерлейкіну-18 в динаміці ведення хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 5, 4(26), 202-208. (Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).

10. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Білок Клото як медіатор антиоксидантного захисту при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *Вісник клубу панкреатологів*, 4, 73-77.

11. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Антиоксидантна система в реалізації синдрому ендотоксикозу в осіб молодого віку при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби і автоімунного тиреоїдиту. *Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія «Медицина»*, 40, 64-69.

12. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Активність каспази-1 та ферментів глутатіонової ланки антиоксидантної системи у осіб молодого віку з коморбідністю гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *Вісник морської медицини*, 3(88), 30-34.

13. Kovalyova O. M., & **Pasiieshvili T. M.** (2020). Activity of mitochondrial antioxidant defense system in young patients with gastroesophageal reflux disease. *Inter collegas*, 7(4), 164-167. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*

14. Zhdan, V. M., **Pasiieshvili, T. M.**, Zhelezniakova, N. M., Pasiyeshvili, L. M., & Kovalyova, O. M. (2020). Klotho protein and mitochondrial superoxide dismutase in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Світ Медицини та Біології*, 4(74), 49-53. *(Здобувач здійснив відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*

15. Kovalyova, O. M., Chuhrienko, N. D., **Pasiieshvili, T. M.**, Zhelezniakova, N. M., & Pasiyeshvili, L. M. (2020). The state of antioxidant defense system in young persons with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Медичні перспективи*, 25(4), 87-93. *(Здобувач самостійно проводив обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

16. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Вплив морфологічних змін слизової оболонки стравоходу при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі на показники антиоксидантної системи у студентів з автоімунним тироїдитом. *Сучасна гастроентерологія*, 1, 12-16.

17. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Ферментативна та неферментативна складові системи антиоксидантного захисту у пацієнтів молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Український журнал медицини, біології та спорту*, 6((1(29))), 107-112.

18. **Пасієшвілі, Т. М.**, Ковальова, О. М., Пасієшвілі Л. М., & Железнякова Н. М. (2021). Фактори прогресування автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою: роль системи детоксикації ксенобіотиків, механізмів ендогенного контролю та стимуляції. *Проблеми ендокринної патології*, 75(1), 52-57. *(Здобувач*

самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).

19. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Імунозапальний гомеостаз та оксидативний стрес в дестабілізації репаративних процесів у молодих осіб з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. *Вісник проблем біології і медицини*, 1(159), 105-108.

20. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Загальна антиоксидантна активність та маркери запалення в реалізації гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*, 21(1), 44-48.

21. **Пасієшвілі, Т. М.** (2021). Роль дисфункції антиоксидантної системи у перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у молодих пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом. *Український терапевтичний журнал*, 1(2021), 44-48.

22. **Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., Bocharova, T. V., & Pasiyeshvili L. M.** (2021). Gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis: features of pathomorphological manifestation in young people. *Science Rise: Medical Science*, 1(40), 4-8. *(Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

Наукові праці у зарубіжних наукових фахових виданнях:

23. **Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., Pasiyeshvili, L. M., & Kovalyova, O. M.** (2020). Total antioxidant activity and manganese superoxide dismutase in comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis in student population. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland: 1960)*, 73(12 cz 1), 2644–2650. *(Здобувач самостійно проводив обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

24. **Пасиешвили, Т. М.,** Пасиешвили, Л. М., & Железнякова, Н. М. (2020). Система антиоксидантной защиты и цитокиновое звено иммунитета в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста с аутоиммунным воспалением. *Рецепт*, 23(2-3), 289-298. *(Здобувач здійснила відбір тематичних хворих, аналіз одержаного матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку статті до друку).*

25. **Pasiieshvili, T. M.,** Pasiyeshvili, L. M., Zhelezniakova, N. M., & Kovalyova O.M. (2021). Caspase-dependent activation of cascade cytokines in young patients with autoimmune thyroiditis in combination with gastroesophageal reflux disease. *Eureka: Health Sciences*, 1(31), 58-63. *(Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

26. **Pasiieshvili, T. M.,** Pasiyeshvili, L. M., Zhelezniakova, N. M., & Kovalyova, O. M. (2021). Klotho protein and oxidative stress in students with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The scientific heritage*, 2(58), 3-5. *(Здобувач самостійно проводила обстеження тематичних хворих, аналіз отриманих результатів, підготувала статтю до друку).*

Наукові праці апробаційного характеру

(тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації:

27. **Пасиешвили Т.М.** (2019). Комплексный подход к профилактике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у молодых лиц на фоне аутоиммунного воспаления. *«Здоровье для всех»: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 87-90), Пінск, Білорусь.

28. **Пасієшвілі, Т. М.** (2019). Імунна система як індикатор періода реконвалісценції у хворих молодого віку з коморбідністю гатсроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. *«Актуальні питання внутрішньої медицини» ОНМУ: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 47-49), Одеса, Україна.

29. **Пасієшвілі, Т. М.** (2019). Можливі шляхи прогресування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на автоімунний тиреоїдит. *«Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої до 100-річчя від дня народження академіка Л.Т. Малої, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН»* (С. 186). Харків, Україна.

30. Ковалева О.Н., **Пасиешвили Т.М.** (2019). Prevention of impaired quality of life in young patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *«Профилактическая медицина: сегодня и завтра», материалы международной научно-практ. конф.* (С. 67). Узбекистан, Андижан, (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

31. **Пасієшвілі, Т. М.,** Ковальова, О. М., & Коряк, В. В. (2019). Роль білка Клото в патогенезі поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку. *«Новітні тенденції в діагностиці та лікуванні внутрішніх хвороб»:* матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої (С. 161-162). Харків, Україна (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

32. **Pasiyeshyli, T. M., & Kovaloyva, O. M.** (2019). Interleukin 18 in the implementation of autoimmune disorders in patients with thyroiditis and gastroesophageal reflux disease *«IX з'їзд ендокринологів України»* (С. 113). Харків, Україна. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

33. **Пасиешвили, Т. М.** (2020). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и аутоиммунный тиреоидит у лиц молодого возраста: «вклад» цитокинового дисбаланса в формирование и течение коморбидной

патології. *Актуальные проблемы медицины: материалы міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 561-564). Гродно, Білорусь.

34. **Пасієшвілі, Т. М.** (2020). Патогенетична роль системи цитокінів при коморбідності гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту у осіб молодого віку. *«Університетська клініка. Мультиморбідність і коморбідність у поліпрофільній лікарні»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю* (С. 70-72). Харків, Україна

35. **Pasiieshvili, T. M., & Kovalyova, O. M.** (2020). Klotho protein in young persons with gastroesophageal reflux disease. *Інтеграція освіти, науки та бізнесу в сучасному середовищі: літні диспути: тези доп. II міжнародної науково-практичної інтернет-конференції* (С. 362). Дніпро, Україна. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

36. **Pasiieshvili, T., Kovalyova, O., Zhelezniakova, N., & Pasiieshvili, L.** (2020). Regulatory mechanisms of homeostasis in young people with comorbidity of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The 7th International scientific and practical conference "Modern science: problems and innovations"* (pp. 46-49). Stockholm, Sweden. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

37. **Pasiieshvili, T. M., Kovalyova, O. M., Pasiieshvili, L. M., Zazdravnov, A. A., & Zhelezniakova, N. M.** (2020). Mitochondrial manganese-superoxide dismutase in the pathogenesis of the combined course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The 1 st International scientific and practical conference "World science: problems, prospects and innovations"* (pp. 118-122). Toronto, Canada. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

38. **Pasiieshvili, T. M., Zhelezniakova, N. M., & Pasiieshvili, L. M.** (2021). 8-isoprostane as a non-enzymatic marker of oxidative stress in students with gastroesophageal reflux disease. *Актуальные проблемы медицины: материалы міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 7-9). Гродно, Білорусь. (Здобувач

здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

39. **Пасієшвілі, Т. М.**, Пасієшвілі, Л. М., & Железнякова Н. М. (2021). Рівень 8-ізопростану у осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом. *Двадцяті Данилевські читання «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології»: матеріали наук.-практ. конф.* (С. 161). Харків, Україна (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

40. **Pasiieshvili, T. M.**, Zhelezniakova, N. M., Pasiieshvili, L. M., & Kovalyova O. M. (2021). Tumor necrosis factor alpha in students *Актуальные проблемы медицины: матеріали міжнародної наук.-практ. конф.* (С. 9-10). Гродно, Білорусь. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

41. Пасієшвілі, Л. М., **Пасієшвілі, Т. М.**, & Железнякова, Н. М. (2021). Роль каспази-1 у діагностиці періода реконвалесценції у хворих молодого віку з коморбідністю автоімунного тиреоїдиту та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. *«Щорічні терапевтичні читання. Неінфекційні захворювання: профілактика та зміцнення здоров'я в Україні»: матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю* (С. 108). Харків, Україна. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

42. **Pasiieshvili, T.**, Pasiyeshvili, L., Zhelezniakova, N., & Kovalyova, O. (2021). Kerdo index as an indicator of the state of the vegetative nervous system in students with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *The XXIII International Science Conference «Theory, practice and science»* (pp. 230). Tokyo, Japan. (Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).

Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:

43. **Pasiieshvili, T. M., & Kovalyova, O. M.** (2019). Clinical manifestation of gastroesophageal reflux disease associated with autoimmune thyroiditis in young persons. *Inter Collegas*, 6(4), 210–215. *(Здобувач здійснила аналіз та узагальнення отриманих матеріалів, підготувала матеріали до друку).*

Додаток 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Центру реконструктивної та відновної медицини (Університетської клініки Одеського національного медичного університету, д.мед.н, проф. Муратова Т.М.

2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб формування груп ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом.**

2. Ким і коли запропоновано: Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ, Заздравнов А.А. професор ЗПСМ та ВХ ХНМУ

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.) Пасієшвілі Т.М., Заздравнов А.А. Особистісна і ситуативна тривожність при поєднаному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку / Сучасна гастроентерологія, 2018. - №4.-С.7-12

4. Де і коли впроваджено: Університетська клініка Одеського національного медичного університету

5. Результати застосування методу за період з 04.18 по 04.19 рр.

позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). профілактика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом.

7. Зауваження, пропозиції Здійшлося створення групи ризику у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу з автоімунним тиреоїдитом на 15/2

Відповідальний за впровадження:

Зав. поліклінічно-консультативним відділенням

Саморукова В. В.

“4” квітня 2019 р.

1. Узагальнені акти впровадження затверджує заст. завідуючого відділом охорони здоров'я.
2. Заповнюється розробником.
3. Заповнюється організацією, яка впровадила розробку.

Додаток 3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*В.О. Головного лікаря,
КДЛ «Криворізька міська клінічна лікарня №3»
«17» листопада 2019 р.*

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб визначення участі вегетативної нервової системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу серед осіб молодого віку на тлі автоімунним тиреоїдитом.**

2. Ким і коли запропоновано: Пасієшвілі Л.М., зав. кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ та Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Пасієшвілі Т.М. Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного запалення / Сучасна гастроентерологія, 2019. - №2. - С.16-21

4. Де і коли впроваджено: *КДЛ «Криворізька міська клінічна лікарня №3» ХНМУ*

5. Результати застосування методу за період з _____ по _____ рр.

позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). профілактика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом.

7. Зауваження, пропозиції _____

*Відповідальний (і) за впровадження: завідувач кафедри
педіатрії, сімейної медицини та клінічної
лабораторної діагностики ІГО ХНМУ
д. мед. н., професор С.О. Шинко*

(дата)

(підпис)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

2019 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб формування груп ризику гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом.**

2. Ким і коли запропоновано: Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ, Заздравнов А.А. професор ЗПСМ та ВХ ХНМУ

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Пасієшвілі Т.М., Заздравнов А.А. Особистісна і ситуативна тривожність при поєднаному перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту в осіб молодого віку / Сучасна гастроентерологія, 2018. - №4.-С.7-12

4. Де і коли впроваджено:

5. Результати застосування методу за період з _____ по _____ рр.

позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). профілактика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом.

7. Зауваження, пропозиції

Відповідальний (і) за впровадження

*завідувач кафедрою
патології, клінічної лабораторії та клінічної
лабораторної діагностики ТМО ВХ ХНМУ
д. мед. н., професор С. О. Мельник*

(дата)

(підпис)

Додаток 5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

*Директор медичного ін-ту
Сумського державного університету*

«___» _____ 2019 р.

Ігор Лобода А. М.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб визначення участі вегетативної нервової системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу серед осіб молодого віку на тлі аутоімунним тиреоїдитом.**

2. Ким і коли запропоновано: Пасієшвілі Л.М., зав. кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ та Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Пасієшвілі Т.М. Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі аутоімунного запалення / Сучасна гастроентерологія, 2019. - №2.-С.16-21

4. Де і коли впроваджено: *кадр. сімейної медицини Сумського державного університету*

5. Результати застосування методу за період з _____ по _____ рр. *Університету*

позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). профілактика гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби серед осіб молодого віку з аутоімунним тиреоїдитом.

7. Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний (і) за впровадження *Зав. кафедрою сімейної медицини з курсом дерматовенерології, д. мед. н., професор Орловський В.Ф.*

(дата)

В.Ф. Орловський
(підпис)

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Медичний директор
 філії ПрАТ
 «Приазовкурорт»
 клінічного санаторію
 «Великий Луг»
 Нечухасва І.О.
 « 05 » жовтня 2019 р



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
 в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб визначення участі вегетативної нервової системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу серед осіб молодого віку з автоімунним тиреоїдитом.**

2. Ким і коли запропоновано: Пасієшвілі Л.М., зав. кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ та Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ.

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Пасієшвілі Т.М. Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі автоімунного запалення / Сучасна гастроентерологія, 2019. - №2.-С.16-21

4. Де і коли впроваджено: клінічний санаторій «Великий Луг», м. Запоріжжя, вул. Ленська, 45

5. Результати застосування методу за період з 05.2019 по 09.2019 рр.

ПОЗИТИВНІ

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). профілактика погіршення якості життя у осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом.

7. Зауваження, пропозиції – Немає

Відповідальний (і) за впровадження –

зав. відділенням Слюсаревська В.М.

 (дата)

 (підпис)

Додаток 7

ЗАТВЕРДЖУЮ
Медичний директор
філії ПрАТ
«Приазовкурорт»
клінічного санаторію
«Великий Луг»
Нечухасва І.О.

« 28 » жовтня 2019 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб формування груп ризику у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит.**

2. Ким і коли запропоновано: Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ, Ковальова О.М. професор кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Пасієшвілі Т.М. Студентський соціум як підґрунття для змін якості життя у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та автоімунний тиреоїдит / Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019.- Том 4.- №2(18). - 154-158.

4. Де і коли впроваджено: клінічний санаторій «Великий Луг», м. Запоріжжя, вул. Ленська, 45

5. Результати застосування методу за період з 04.2019 по 09.2019 рр.

ПОЗИТИВНІ

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). профілактика погіршення якості життя у осіб молодого віку з гастроєзофагеальної рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом.

7. Зауваження, пропозиції - Немає

Відповідальний (і) за впровадження –

зав. відділенням Слюсаревська В.М.

(дата)

(підпис)

Додаток 8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ
МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ № 2»

Стецюк Л. І.

« _____ »
ДЛЯ
ДОКУМЕНТІВ

2019 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб визначення участі вегетативної нервової системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу серед осіб молодого віку, що перебігає на тлі аутоімунного тиреоїдита.**

2. Ким і коли запропоновано: Пасієшвілі Л.М., зав. кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ та Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ. <http://nauka.knmu.edu.ua/sierep/main.php?action=razdel&rname=11.&eid=47&subact=edit&editv=97110>

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.) Пасієшвілі Т.М. Оцінка особливостей змін та діагностичної інформативності цитокінового профілю в осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, що перебігає на тлі аутоімунного запалення / Сучасна гастроентерологія, 2019. - №2.- С.16-21.

4. Де і коли впроваджено: : КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ № 2» 69120, м. Запоріжжя, вул. Авраменка, 4.

5. Результати застосування методу за період з 04 по 09.2019 р. - позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, які висловлені в джерелі інформації (п.3): профілактика погіршення якості життя у осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та аутоімунним тиреоїдитом.

7. Зауваження, пропозиції - Немає

Відповідальна за впровадження
Завідуюча першою амбулаторією

Кархачова С.М.

« _____ » _____ 2019 р.

Додаток 9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Директор КНП «ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ
 МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ № 2»
 Стецюк Л. І.
 2019 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб формування груп ризику у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та аутоімунний тиреоїдит.**

2. Ким і коли запропоновано: Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ, Ковальова О.М. професор кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
 Пасієшвілі Т.М. Студентський соціум як підґрунття для змін якості життя у молодих осіб хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу та аутоімунний тиреоїдит / Український журнал медицини, біології та спорту. – 2019.- Том 4.-№2(18). - 154-158.

4. Де і коли впроваджено: КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ЦЕНТР ПЕРВИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ № 2»
 69120, м. Запоріжжя, вул. Авраменка, 4

5. Результати застосування методу за період з 04 по 09.2019 р. - позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, які висловлені в джерелі інформації (п.3): профілактика погіршення якості життя у осіб молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та аутоімунним тиреоїдитом.

7. Зауваження, пропозиції - Немає

Відповідальна за впровадження
 Завідуюча першою амбулаторією



Кархачова С.М.

«___» _____ 2019 р.

Директор

Директор ННМК «УК» ХНМУ

Мальцев А.В.

2020 p.



1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) – **Спосіб прогнозування ускладненого перебігу автоімунного тиреоїдиту та гастроєзофагальної рефлексної хвороби, шляхом визначення активності системного запалення**
2. Ким і коли запропоновано - **Пасієшвілі Л.М., завідувач кафедри ЗПСМ та ВХ ХНМУ, Загребельська А.В., завідувач відділення метаболічних порушень ННМК «УК» ХНМУ, Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології**
3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист, Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)
Пасієшвілі Л.М., Ковальова О.М., Пасієшвілі Т.М., Железнякова Н.М. Прогностичне значення активності каспази-1, інтерлейкіну 1в, фактору некрозу пухлин-А та інтерлейкіну -18 в динаміці ведення хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом та гастроєзофагальною рефлексною хворобою. // Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 1, № 4 (26).- С.202-208.
4. Де і коли впроваджено - **Навчально-науковий медичний комплекс «Університетська клініка» Харківського національного медичного університету відділення метаболічних порушень**
5. Результати застосування методу за період з IX.2020 по __XI.2020__рр.
позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). __ **виявлення серед пацієнтів молодого віку з GERX та АІТ категорії хворих, які потребують тривалих реабілітаційних заходів, на підставі визначення активності системного запалення**
7. Зауваження, пропозиції

Відповідальний (і) за впровадження - Загребельська А.В., завідувач відділення метаболічних порушень ННМК «УК» ХНМУ

23.11.2020
(дата)

(підпис

Додаток 11

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор з надання
первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя
Н.І. Боднар

«_____» _____ 2020 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Спосіб оцінки перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі автоімунного тиреоїдиту у пацієнтів молодого віку**

2. Ким і коли запропоновано Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Пасієшвілі Т.М., Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М. Система антиоксидантної захисту и цитокиновое звено иммунитета в течении и прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц молодого возраста с аутоиммунным воспалением.- Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- №2.-2020.-с.133-139

4. Де і коли введено впроваджено в порядок надання первинної медико-санітарної допомоги населенню КНП «ЦПМСД» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.

5. Результати застосування методу за період з _____ по _____ рр.

позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). **Покращення прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі автоімунного тиреоїдиту у пацієнтів молодого віку**

7. Зауваження, пропозиції: Пропонується використовувати модель медичного прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі автоімунного тиреоїдиту у пацієнтів молодого віку для запровадження у лікувально-профілактичний процес на рівні первинної медико-санітарної допомоги КНП «ЦПМСД» м. Тернополя. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з надання
первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя

Н.І. Боднар

«_____» _____ 2020 р.



Додаток 12

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Медичний директор з надання
первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя
Н.І. Боднар

« _____ » 2020 р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувально-діагностичний процес

1. Найменування пропозиції (метод профілактики, діагностики, лікування, пристрій, форма організаційної роботи та ін.) **Метод прогнозування перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку з автоімунним тиреоїдитом**

2. Ким і коли запропоновано Пасієшвілі Т.М., доцент кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології Харківського національного медичного університету _____

3. Джерело інформації (методичні рекомендації, інформаційний лист. Звіт про НДР, дисертація, монографія, з'їзди, конференції, семінари та ін.)

Пасієшвілі Т.М., Ковальова О.М., Пасієшвілі Л.М., Железнякова Н.М. Прогностичне значення активності каспази-1, інтерлейкіну-1 β , фактору некрозу пухлини- α і інтерлейкіну-18 в динаміці ведення хворих молодого віку з автоімунним тиреоїдитом та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.- Український журнал медицини, біології та спорту- 2020 – Том 5, № 4 (26). -с.202-208

4. Де і коли впроваджено впроваджено у порядок надання первинної медико-санітарної допомоги населенню КНП «ЦПМСД» м. Тернополя за адресою м. Тернопіль, вул. Р. Купчинського, 14.

5. Результати застосування методу за період з _____ по _____ рр.

позитивні

6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3). **Удосконалення діагностики перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку з автоімунним тиреоїдитом**

7. Зауваження, пропозиції: Пропонується використовувати модель діагностики перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів молодого віку з автоімунним тиреоїдитом для запровадження у лікувально-профілактичний процес на рівні первинної медико-санітарної допомоги КНП «ЦПМСД» м. Тернополя. Зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор з надання
первинної медичної допомоги
КНП «ЦПМСД» м. Тернополя

« _____ » _____ 2020 р.



Н.І. Боднар