

DOI: 10.26693/jmbs05.04.202

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

*Пасішвілі Т. М., Ковальова О. М.,  
Пасішвілі Л. М., Железнякова Н. М.*

## **ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ КАСПАЗИ-1, ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 $\beta$ , ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИНИ- $\alpha$ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-18 В ДИНАМІЦІ ВЕДЕННЯ ХВОРИХ МОЛОДОГО ВІКУ З АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ ТА ГАСТРОЕЗОФАГАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ**

Харківський національний медичний університет, Україна

fammed@meta.ua

В останні роки пильну увагу науковців та клініцистів привертає проблема поєданого перебігу найбільш розповсюджених хронічних захворювань внутрішніх органів. Особлива обізнаність приділяється їх виникненню у осіб молодого віку.

Мета – вивчити прояви системного запалення за результатами дослідження рівнів каспази-1, інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), фактору некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-18 (ІЛ-18) в сироватці крові хворих молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом і їх ролі в формуванні клінічної ремісії.

До роботи було залучено 120 хворих з поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунним тиреоїдитом, 45 осіб з ізольованою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та 42 пацієнти з автоімунним тиреоїдитом. Вміст каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-18 вивчали в сироватці крові методом ІФА.

При визначенні вмісту каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та ІЛ-18 було встановлено їх вірогідне підвищення внаслідок прозапальної генетично обумовленої відповіді у всіх групах. Активність даних цитокінів залежала від нозологічної форми та була максимальною при поєднанні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту. Через 2 місяці від початку лікування на тлі вегетативних проявів захворювань визначено збереження активності прозапальних цитокінів, хоча і з позитивною динамікою до їх зменшення. Дана обставина може бути результатом як автоімунного компонента при тиреоїдиті через «збій» в системі автоімунного захисту, так і розвитку ендотеліальної дисфункції.

Стандартна терапія гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом призводить до нівелювання клінічної симптоматики, однак не супроводжується ознаками морфологічної ремісії, що обумовлює проведення тривалих реабілітаційних заходів.

**Ключові слова:** гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, патогенез, цитокіни.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», № держ. реєстрації 0110U002441.

**Вступ.** Спільнота молодих людей, яка на певному етапі створює соціально активну групу – студентство, представлена значним контингентом населення, яке діє за своїми законами, досить часто відмінним від прийнятих в суспільстві. Перш за все це активний спосіб життя, який плавно перетікає із зайнятості в денний час, в активне проведення часу у вечірні та нічні години. При цьому стреси під час занять (заліки, сесії), нівелюються розслабленістю «тусовок», відвідинами дискотек, кінотеатрів, виставок та інших заходів. У той же час такий активний спосіб життя передбачає велику кількість контактів і, отже, ймовірність незадовільної епідеміологічної обстановки. Це перш за все відноситься до захворювань вірусної природи, тому що в більшості своїй вони не мають адекватного лікування і благополучно «курсують» між різними колективами [1]. З огляду на молодий вік пацієнтів, становлення, але нестійкість нервової, ендокринної та імунної систем, а також генетична схильність, створюються умови для формування автоімунної патології. Однією з частих нозологічних форм у таких пацієнтів є автоімунний тиреоїдит (АІТ) [2]. Дане захворювання вражає біля 5% населення, що робить його одним з найбільш поширених серед автоімунних нозологій [3]. Виникнення АІТ на тлі підвищених контактів з носіями вірусної інфекції в період статевого дозрівання провокується низкою екзогенних і ендогенних пускових чинників, має

характерний спектр конституційних, соматичних порушень і розладів репродуктивної функції вторинного ґенезу. Специфіка соматичних проявів знаходиться в тісній взаємодії з соматотипом підлітка, станом вегетативного відділу нервової системи, але в більшій мірі визначається функціональним станом щитовидної залози [4, 5].

Інший «перспективний» напрямок формування захворювань у молодому віці – це хвороби травного тракту, виникнення яких обумовлено порушеною харчовою поведінкою. Підвищене спілкування молоді протягом доби, на жаль, не підкріплюється своєчасним та адекватним харчуванням, а супроводжується навантаженням газованими і слабоалкогольними напоями, зловживанням їжею з фаст-фудів, курінням, особливо в якості заміни їжі. При цьому відзначається не тільки якісна зміна харчового раціону, а й кількісне його співвідношення («то густо, то пусто»), що сприяє розвитку різних захворювань травного тракту. Серед таких захворювань, поширеність яких неухильно зростає, а якість і своєчасність діагностики залишаються на недостатньому рівні, розглядають гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ). В основі формування ГЕРХ лежить порушення функції нижнього стравохідного сфінктеру і перистальтики стравоходу в результаті дисбалансу регуляторних механізмів центральної нервової системи, як її парасимпатичних (п. *vagus*), так і симпатичних волокон [6]. Зміна симпатичної активності та/або парасимпатична дисфункція, можуть сприяти зниженню тону сфінктера, зростанню числа і тривалості його спонтанних релаксацій, які прогресують у патологічний рефлюкс [7, 8].

Поширеність АІТ і ГЕРХ, участь в їх становленні і прогресуванні імунної, ендокринної та нервової систем, хронічний характер перебігу патологічного процесу з різноманітними патогенетичними ланками, а також молодий контингент пацієнтів, обумовлюють їх часте поєднання і необхідність розробки лікувальних і реабілітаційних заходів. Таким чином, в студентському і/або взагалі молодіжному середовищі формуються передумови для розвитку захворювань травного тракту на тлі автоімунного запалення, що обумовлює вивчення цієї коморбідності шляхом оцінки можливих патогенетичних ланок обох нозологій.

Запуск захисної реакції при будь-якому запальному процесі в організмі здійснюється каскадом подій, з послідовним включенням окремих її компонентів – прозапальних цитокінів [9]. Цитокіни – низькомолекулярні білкові модулятори, що забезпечують процес міжклітинних взаємодій. Першість в запуску зазначених реакцій належить каспазі-1 – протеолітичному ферменту з сімейства цистеїнових протеаз, що являє собою еволюційно консер-

вативний фермент, який шляхом протеолізу розщеплює інші білки [10]. Каспаза-1 відіграє центральну роль в клітинному імунітеті в якості ініціатора запальної відповіді. Після активації за допомогою утворення комплексу запалення вона ініціює прозапальну відповідь через синтез і, таким чином, активацію двох запальних цитокінів - інтерлейкіну 1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ) та інтерлейкіну 18 (ІЛ-18), а також піроптоз – запрограмований літичний шлях смерті клітини через розщеплення молекул гасдерміна D [11]. Два прозапальних цитокіни, активованих каспазою-1, надходять із клітини для додаткового індуктування запальної відповіді в сусідніх клітинах [12]. Тобто запускається каскад захисної запальної реакції на патоген, який забезпечує розгортання прозапальної реакції.

**Мета дослідження** – вивчити прояви системного запалення за результатами дослідження рівнів каспази-1, інтерлейкіну-1 $\beta$ , фактору некрозу пухлини- $\alpha$  та інтерлейкіну-18 у сироватці крові хворих молодого віку з ГЕРХ та АІТ і їх ролі в формуванні клінічної ремісії.

**Матеріал та методи дослідження.** Проведено клінічне дослідження 120 пацієнтів – студентів вищих навчальних закладів м. Харкова з поєднаним перебігом ГЕРХ і АІТ (основна група) у віці 18-25 років (середній вік по групі 21,9 $\pm$ 2,7 років). Серед обстежених було 27 чоловіків (22,5%) і 93 жінки (77,5%). Тривалість захворювання не перевищувала трьох років. Діагноз езофагіту встановлювали на підставі скарг хворих, оцінці даних анамнезу, клінічного дослідження, проведення ЕФГДС з біопсією слизової оболонки стравоходу та з посиланням на «Протоколи ведення хворих з ГЕРХ».

З метою визначення впливу автоімунного компонента запалення на перебіг ГЕРХ була виділена група порівняння – 45 осіб на ізольовану ГЕРХ, яка за основними показниками відповідала основній групі: вік – 21,2 $\pm$ 2,4 років, жінок – 34 (75,6%), соціальний статут – студенти.

Друга група порівняння – 42 пацієнта з ізольованим АІТ (35 жінок і 7 чоловіків) у віці 23,1 $\pm$ 1,2 років. Діагноз було доведено з урахуванням результатів пальпаторного та інструментального дослідження (УЗД щитовидної залози з використанням загальноприйнятої методики, апарат Mindray DC-60 Exp). Додатково визначали рівні антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну; функцію залози оцінювали за змістом тиреотропних гормонів.

Показники норми прозапальних цитокінів були отримані при обстеженні 20 практично здорових осіб, репрезентативних дослідженим групам за віком, статтю, соціальним статусом – студенти.

Таким чином, до вибірки були включені молоді люди – студенти вузів міста, які страждали на

ГЕРХ і АІТ та підписали добровільну згоду на участь в дослідженні відповідно до положень Гельсінської декларації (2000 рік) і директив Європейського товариства 86/609 про участь людей в медико-біологічних дослідженнях.

До роботи не залучали осіб з супутніми захворюваннями шлунково-кишкового тракту, ендокринної системи, онкопатологією, хворобами дихальної та серцево-судинної систем.

Вміст каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і ІЛ-18 вивчали в сироватці крові хворих методом ІФА. Так, активність каспази-1 встановлювали з використанням реактивів компанії «Elabscience» (ELISA, США). Вміст ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-18 досліджували з використанням комерційних наборів «Bender MedSystems GmbH» (Австрія) згідно запропонованих методик.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм загального призначення STATISTICA. Також використовували методи непараметричної статистики: критерій Краскела-Уолліса, медіанний тест, критерій Манна-Уїтні.

**Результати дослідження та їх обговорення.**

Автоімунний характер ураження щитовидної залози було доведено при дослідженні антитіл до тиреопероксидази і тиреоглобуліну в сироватці крові хворих, вміст яких перевищував показники норми у 3,6 та 4,5 разів відповідно. Гормональна функція органу з урахуванням вмісту тиреотропного гормону, вільного тироксину і вільного трийодтироніну відповідала еутиреоїдному стану. Обстежені пацієнти не пред'являли типових скарг, а їх звернення до лікаря в більшій мірі відповідало проявам астеничного синдрому: загальна слабкість, підвищена стомлюваність, неможливість зосередитися на роботі, сонливість або поверхневий неспокійний сон тощо.

У групі порівняння з ізольованою ГЕРХ анамнез захворювання відповідав: вперше виявленому в 13 випадках (28,9%) та перебування в стаціонарі вперше відзначено у 15 (33,3%) хворих.

Первинне звернення студентів з проявів ГЕРХ в обох групах знаходилося в межах від 7-8 місяців до 1,5 років від моменту появи клінічних проявів хвороби. Це, мабуть, було обумовлено: помірною клінічною симптоматикою, «відсутністю часу на відвідування лікаря в період сесії»; недба-

лим ставленням до себе; відсутністю знань щодо проявів захворювання, коли клінічні ознаки хвороби трактувалися як тимчасові, пов'язані «з прийомом неякісної їжі або напоїв».

Проведено дослідження вмісту каспази-1 в сироватці крові хворих з ГЕРХ і при її поєднанні з АІТ (табл. 1). Встановлено, що синтез каспази-1 був збільшений у всіх групах обстежених, що підтвердило активний запальний процес, як в слизовій стравоходу, так і щитовидній залозі. При цьому даний показник мав найбільше значення у хворих з поєднаною патологією.

Установлено, що запуск запальної реакції і апоптозу здійснюється каспазою-1, яка виробляється багатьма клітинами організму, в тому числі, макрофагами, лейкоцитами, лімфоцитами тощо. Навпаки, дефіцит каспази-1 має виражену протизапальну дію, так як знижується синтез прозапальних цитокінів і не активуються лімфоцити [13]. У той же час роботами ряду дослідників було показано, що каспаза-1 сприяє синтезу ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-18 [14,15]. При цьому, поряд з власне «прозапальним» ефектом, ІЛ-1 $\beta$  приймає участь у регуляції адаптивної імунної відповіді, опосередкованої Th1- і Th17-клітинами, якій надають ключове значення в розвитку імунних запальних захворювань: він стимулює антиген-презентуючу функцію макрофагів і дендритних клітин. Також поряд з ІЛ-23 він активує специфічну субпопуляцію імунних клітин [16]. Крім того, Т-хелпери-17 часто асоційовані з різними автоімунними процесами, в тому числі і з алергічними реакціями [17].

У хворих на АІТ також визначали підвищення активності каспази-1, але її вміст був вірогідно меншим, ніж у двох інших групах. Можна припустити, що в разі наявності ГЕРХ, мова йде про гострий запальний процес у слизовій стравоходу. В той час, як при АІТ, ймовірно, відбувається тривалий хронічний процес (невизначеного часу) помірного ступеню (латентний перебіг захворювання).

Як показало наше дослідження, вміст ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-18 у обстежених осіб також перевищував

**Таблиця 1** – Вміст прозапальних цитокінів у обстежених пацієнтів з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом

Пацієнти	Показники			
	Каспаза-1, пг/мл	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ФНП- $\alpha$ , пг/мл	ІЛ-18, пг/мл
ГЕРХ і АІТ (n=120)	1394,284 (1155,198; 1517,132)*	29,6 (21,9; 35,5)*	7,6 (5,9; 9,8)*	1763,4 (1451,7; 2879,2)*
ГЕРХ (n=45)	1238,901 (921,3211; 1478,45)*	17,7 (15,9; 19,3)*	5,2 (4,2; 6,9)*	614,9 (521,9; 721,8)*
АІТ (n=42)	688,5712 (534,192; 964,3711)*	9,5 (7,3; 11,2)*	6,4 (5,1; 7,8)*	1029,2 (779,3; 1252,4)*
Контроль (n=20)	510,7821 (311,8725; 618,3146)	4,5 (3,1; 6,3)	1,7 (0,91; 2,4)	229,4 (198,31; 269,37)

*Примітка:* p<0,05 при порівнянні аналогічного показника з даними контролю.

контрольні показники, що крім прозапального ефекту, властивого даним цитокинам, підтверджувало «включення» автоімунного механізму запалення (ІЛ-18).

При проведенні опитування з використанням анкети Вейна А.М. було встановлено тривале збереження проявів вегетативної дисфункції (до 2-3 місяців) у більшості пацієнтів, що стало підставою до динамічного контролю за вмістом зазначених інтерлейкінів [4]. Так, через 2 місяці після виписки із стаціонару повторно було залучено 34 пацієнта з коморбідністю ГЕРХ та АІТ, 21 – на ізолювану ГЕРХ і 19 – з ізолюваним АІТ. Проведене дослідження показало, що збереження вегетативної дисфункції відбувалося на тлі підвищеного вмісту каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-18, хоча ці результати достовірно відрізнялися від первісних значень (табл. 2).

Згідно даних ряду дослідників, підвищення продукції каспази-1 пов'язують з активацією апоптозу; гіперпродукція ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  асоціюється з розвитком різноманітних «загальних» конституціональних симптомів, які визначаються як сприйняття хвороби, а ІЛ-18 – автоімунним компонентом запалення [18, 19]. Отже, зміни досліджених прозапальних цитокинів, що зберігалися в період клінічної ремісії захворювання не відповідали нормалізації імунологічних параметрів, і супроводжувалися не тільки проявами астеничного синдрому, але й характеризувалися подальшою участю імунної системи у патологічному процесі. Дану обставину у пацієнтів з ГЕРХ та АІТ, мабуть, можна пояснити збереженням помірних вогнищ запалення у слизовій оболонці та розвитком ендотеліальної дисфункції, що підтверджується запальними змінами в судинній стінці при гістологічному дослідженні. Тобто,

призначена медикаментозна терапія з використанням стандартів лікування, призводить до клінічної ремісії захворювання, але не супроводжується нормалізацією показників імунної системи, створюючи, таким чином, передумови для його хронічного перебігу і прогресування.

Наявність автоімунного компоненту при АІТ і відсутність клінічної симптоматики «не забезпечує» періоду ремісії захворювання, що характерно для станів з таким механізмом розвитку. Дана обставина підтверджується результатами ряду досліджень: тривалий характер перебігу АІТ призводить в більшості своїй до розвитку гіпотиреозу, що пов'язують зі збереженням латентного перебігу процесу в залозі [20, 21, 22].

Отже, при ГЕРХ та АІТ, як у випадку ізолюваного перебігу, так і при коморбідності нозологій, має місце дисбаланс системи цитокинів з переважанням "прозапальної активації" за рахунок підвищення сироваткових рівнів каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-18. Зміни в даних параметрах зберігаються в період клінічної ремісії захворювання, що можна розглядати як передумови до прогресування патології та формуванню ускладнень.

**Висновки.** Активний процес у слизовій стравоводу при ГЕРХ і її поєднанні з АІТ супроводжується достовірним підвищенням прозапальних цитокинів (каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-18), як захисної реакції організму на патоген.

Підвищення синтезу прозапальних цитокинів каспази-1, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  і ІЛ-18 у хворих з АІТ є результатом латентного запального процесу в залозі, що розвинувся в наслідок «збою» в системі імунологічного захисту.

Період клінічного розв'язання основних симптомів захворювання при ГЕРХ та АІТ тривалий час (до 2-3 місяців) зберігає прояви астеничного синдрому, що пов'язано не тільки з порушеннями вегетативної іннервації, але і зі збереженням підвищеної активності прозапальних цитокинів.

Стандартна терапія ГЕРХ у пацієнтів з АІТ призводить до нівелювання клінічної симптоматики, однак не супроводжується ознаками морфологічної ремісії, що обумовлює проведення тривалих реабілітаційних заходів.

Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ є прогностично несприятливим тандемом

**Таблиця 2** – Динаміка показників цитокинової ланки імунітету у обстежених осіб

Пацієнти	Показники			
	Каспаза-1, пг/мл	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ФНП- $\alpha$ , пг/мл	ІЛ-18, пг/мл
ГЕРХ+АІТ (до/після)	1394,284 (1155,198; 1517,132)	29,6 (21,9; 35,5)	7,6 (5,9; 9,8)	1763,4 (1451,7; 2879,2)
	935,6415 (812,1261; 1171,2125)	18,4 (14,9; 20,1)	5,1 (4,4; 6,8)	987,6 (876,5; 1254,3)
ГЕРХ (до/після)	1238,9012 (921,3211; 1478,4512)	17,7 (15,9; 19,3)	5,2 (4,2; 6,9)	614,9 (521,9; 721,8)
	799,132 (621,123; 935,1241)	11,2 (10,9; 13,2)	3,2 (2,4; 3,9)	413,5 (378,3; 567,5)
АІТ (до/після)	688,5712 (534,1924; 964,3711)	9,5 (7,3; 11,2)	6,4 (5,1; 7,8)	1029,2 (779,3; 1252,4)
	608,2164 (487,5431; 804,4362)	7,6 (5,9; 9,1)	6,0 (4,8; 6,8)	817,9 (783,9; 952,4)
Контроль (n=20)	510,7821 (311,8725; 618,3146)	4,5 (3,1; 6,3)	1,7 (0,91; 2,4)	229,4 (198,31; 269,37)

через наявність автоімунного фону та розвиток ендотеліальної дисфункції і як наслідок – хронізації процесу і його прогресування.

**Перспективами подальших досліджень є** встановлення змін у даних показниках з урахуванням гістоморфологічних змін в слизовій стравоходу.

### References

1. Pasiieshvili TM. Student Socium as a Basis for Changes in Life Quality in Young People with Gastroesophageal Reflux Disease and Autoimmune Tyroidite Ukrainian *Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2019; 4(2): 154-8. <https://doi.org/10.26693/jmbs04.02.154> [Ukrainian]
2. Bliddal S, Nielsen CH, & Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Research*. 2017; 6: 1776. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11535.1>
3. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, Stefan M, Tomer Y. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015; 64: 82-90. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.009
4. Pasiieshvili TM. Vegetative accompaniment of gastroesophageal reflux disease in young agent patients with autoimmune thyroiditis. *Modern gastroenterology*. 2019; 3(107): 26-32. <https://doi.org/10.30978/MG-2019-3-26> [Russian]
5. Vlasenko MV. Autoimmune thyroiditis in adolescents. In: *100 selected lectures on endocrinology*. Eds by YI Karachentsev, AV Kazakov, NA Kravchun, IM Il'ina. Kharkiv; 2009. p. 372-8. [Russian]
6. Oparin OA, Yarantseva NA. The role of thyroid hormones in the formation mechanisms of motor-secretory disorders in patients with gastroesophageal reflux disease with concomitant autoimmune thyroiditis. *Modern gastroenterology*. 2018; 4(102): 25-9. <https://doi.org/10.30978/MG-2018-3-25> [Russian]
7. Neranjan Devendran, Nita Chauhan, David Armstrong, Adrian RM Upton, Markad V Kamath. GERD and Obesity: Is the Autonomic Nervous System the Missing Link? *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*. 2014; 42(1): 17-24. doi: 10.1615/CritRevBiomedEng.2014011035
8. Yuan Y, Xiao R-P, Chen Y, Bu P. Relationship between gastroesophageal reflux disease and psychological factors and autonomic nervous function. *World Chinese Journal of Digestology*. 2015; 21(14): 1247. doi: 10.11569/wcj.v23.i8.1247
9. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 118: 503-8. doi: 10.1378/chest.118.2.503
10. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R & Nuñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nature immunology*. 2009; 10(3): 241-7. <https://doi.org/10.1038/ni.1703>
11. Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, Thi Nguyen D, Hattori T, Manh Le T, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D. *Nature communications*. 2019; 10(1): 2091. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09753-2>
12. Lee DJ, Du F, Chen SW, Nakasaki M, Rana I, Shih VFS, et al. Regulation and Function of the Caspase-1 in an Inflammatory Microenvironment. *J Invest Dermatol*. 2015 Aug; 135(8): 2012-20. doi: 10.1038/jid.2015.119
13. Miao EA, Rajan JV, Aderem A. Caspase-1-induced pyroptotic cell death. *Immunological reviews*. 2011; 243(1): 206-14. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2011.01044.x>
14. Netea MG, van de Veerdonk FL, van der Meer JW, Dinarello CA, Joosten LA. Inflammasome-independent regulation of IL-1-family cytokines. *Ann Rev Immunol*. 2015; 33: 49-77. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112306
15. Kordes M, Matuschewski K, Hafalla JC. Caspase-1 activation of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and IL-18 is dispensable for induction of experimental cerebral malaria. *Infect Immun*. 2011 Sep; 79(9): 3633-41. doi: 10.1128/IAI.05459-11
16. Singh RP, Hasan S, Sharma S, Nagra S, Yamaguchi DT, Wong DT, et al. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 1174-81. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.019
17. Bettelli E, Korn T, Kuchroo VK. Th17: the third member of the effector T cell trilogy. *Curr Opin Immunol journal*. 2007; 19(6): 652-7.
18. Kordes M, Matuschewski K, Hafalla JC. Caspase-1 activation of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) and IL-18 is dispensable for induction of experimental cerebral malaria. *Infection and immunity*. 2011; 79(9): 3633-41. <https://doi.org/10.1128/IAI.05459-11>
19. Brydges SD, Broderick L, McGeough MD, Pena CA, Mueller JL, Hoffman HM. Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies. *The Journal of clinical investigation*. 2013; 123(11): 4695-705. <https://doi.org/10.1172/JCI71543>
20. Yoo WS, Chung HK. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2016; 31(3): 379-85. <https://doi.org/10.3803/EnM.2016.31.3.379>
21. Collet TH, Bauer DC, Cappola AR, Asvold BO, Weiler S, Vittinghoff E, et al. Thyroid antibody status, subclinical hypothyroidism, and the risk of coronary heart disease: an individual participant data analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 3353-62.
22. Wiersinga WM. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur Thyroid J*. 2015; 4: 143-8.

УДК [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6-078:57.083.3  
**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ КАСПАЗЫ - 1,  
 ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 $\beta$ , ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ- $\alpha$   
 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-18 В ДИНАМИКЕ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
 С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ  
 И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ**

*Пасиешвили Т. М., Ковалева О. Н.,  
 Пасиешвили Л. М., Железнякова Н. М.*

**Резюме.** В последние годы пристальное внимание ученых и клиницистов привлекает проблема сочетанного течения наиболее распространенных хронических заболеваний внутренних органов. Особое значение придается их возникновению у лиц молодого возраста.

*Цель* – изучить проявления системного воспаления по результатам исследования уровней каспазы-1, интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-18 (ИЛ-18) в сыворотке крови пациентов молодого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аутоиммунным тиреоидитом и их роли в формировании клинической ремиссии.

В работе приняли участие 120 пациентов с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита, 45 лиц с изолированной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и 42 пациента с аутоиммунным тиреоидитом. Активность каспазы-1, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-18 изучали в сыворотке крови методом ИФА.

При определении содержания каспазы-1, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ИЛ-18 было установлено их достоверное повышение вследствие провоспалительного генетически обусловленного ответа во всех группах. Активность данных цитокинов зависела от нозологической формы и была максимальной при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита. Через 2 месяца от начала лечения на фоне вегетативных проявлений заболеваний определено сохранение активности провоспалительных цитокинов, хотя и с положительной динамикой к их уменьшению. Данное обстоятельство может быть результатом как аутоиммунного компонента при тиреоидите из-за «сбоя» в системе аутоиммунной защиты, так и развития эндотелиальной дисфункции.

Стандартная терапия гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом приводит к нивелированию клинической симптоматики, однако не сопровождается признаками морфологической ремиссии, что обуславливает проведение длительных реабилитационных мероприятий.

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

UDC [616.441-002+616.29/.33-002.2-008.17]-053.6-078:57.083.3  
**Prognostic Value of Caspase-1, Interleukin-1 $\beta$ , Tumor Necrosis Factor- $\alpha$   
 and Interleukin-18 Activity in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease  
 and Autoimmune Thyroiditis**

*Pasiëshvili T. M., Kovaloyva O. M.,  
 Pasiëshvili L. M., Zhelezniakova N. M.*

**Abstract.** In recent years, the attention of scientists and clinicians has been attracted by the problem of the combined course of the most common chronic diseases of internal organs. Particular attention is paid to their occurrence in young people. Among such diseases, there are autoimmune thyroiditis and gastroesophageal reflux disease. Many factors contribute to their occurrence in young people which is caused by chronic stress, the spread of viral diseases, lack of food culture, crowded groups and the like.

*The purpose of the work* was to study the manifestations of systemic inflammation according to a content of caspase-1, interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and interleukin-18 (IL-18) in the blood serum of young patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis and their role in the formation of clinical remission.

*Material and methods.* The study involved 120 patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis, 45 people with isolated gastroesophageal reflux disease and 42 patients with autoimmune thyroiditis. The content of caspase-1, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-18 was studied in blood serum by ELISA.

*Results and discussion.* Determining the content of caspase-1, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-18 showed a significant increase due to a pro-inflammatory genetically determined response in all groups. The activity of these

cytokines depended on the nosological form and was maximum with a combination of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. After 2 months from the start of treatment, on the background of the preservation of the vegetative manifestations of diseases, we determined an increase in the activity of pro-inflammatory cytokines with positive dynamics to their reduction. This circumstance can be the result of both an autoimmune component in thyroiditis and the development of endothelial dysfunction.

*Conclusion.* Standard therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis leads to leveling of clinical symptoms, but is not accompanied by signs of morphological remission. This circumstance causes the implementation of lengthy rehabilitation measures.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, pathogenesis, cytokines.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 08.04.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування