

# Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих із хворобою Грейвса та тиреоїд-асоційованою орбітопатією під час медикаментозного лікування та після тиреоїдектомії

Ю.В. Булдігіна<sup>1</sup>,  
Г.М. Терехова<sup>1</sup>,  
К.М. Тронько<sup>1</sup>,  
В.М. Клочкова<sup>1</sup>,  
Ю.І. Белякова<sup>1</sup>,  
С.Л. Шляхтич<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

<sup>2</sup>Відділення ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня №3»

**Резюме.** Актуальність дослідження зумовлена, як зростаючою кількістю автоімунних захворювань щитоподібної залози, так і не до кінця з'ясованими аспектами патогенезу. **Мета дослідження** – дослідити імунні показники – антитіла до тиреопероксидази (АТПО) і загальні/стимулюючі антитіла до рецепторів тиреотропного гормону (АТ рТТГ) у дебюті хвороби Грейвса (ХГ), а також через 3, 6 і 12 місяців після початку антитиреоїдної терапії та в різні терміни після хірургічного лікування пацієнтів із ХГ залежно від наявності тиреоїд-асоційованої орбітопатії (ТАО). **Матеріал і методи:** усі хворі проходили обстеження та лікування в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом 2010–2019 рр. Гормональні дослідження та визначення АТПО і АТ рТТГ виконували методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas 411 фірми «Roche Diagnostics GmbH» (Німеччина). Визначали вміст тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину, вільного трийодтироніну, АТПО і АТ рТТГ. **Результати.** У хворих із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед початком лікування вірогідно перевищують показники групи порівняння (хворі з токсичною аденомою, ТА) ( $274,00 \pm 43,70$  МО/мл проти  $10,04 \pm 1,23$  МО/мл;  $p < 0,05$ ) та не змінюються в процесі антитиреоїдної терапії. Рівні АТ рТТГ також вірогідно перевищують показники групи порівняння ( $10,41 \pm 0,80$  МО/л проти  $0,54 \pm 0,07$  МО/л;  $p < 0,05$ ) та зменшуються лише через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії в 60,96% пацієнтів, незалежно від наявності/відсутності ТАО; надалі їхній рівень стабілізується, що підтверджується результатами контролю через 12 місяців після початку лікування. **Висновки.** 1. У пацієнтів із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед лікуванням вірогідно перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і не змінюються в процесі антитиреоїдної терапії. 2. Рівні АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ вірогідно перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і зменшуються через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії; надалі їхній рівень стабілізується, що підтверджується при

контролі через 12 місяців після початку лікування. 3. Не виявлено відмінностей в рівнях антитиреоїдних антитіл (АТПО та АТ рТТГ) у пацієнтів із ХГ залежно від наявності ТАО. 4. Встановлено, що рівні АТПО та АТ рТТГ поступово зменшуються після виконання тиреоїдектомії (ТЕ), вірогідні зміни фіксуються вже при контролі через 6 місяців після хірургічного втручання і досягають рівня референсних значень через 36 місяців після нього. Доведено, що рівень АТ рТТГ у хворих із ТАО через 6 місяців після ТЕ зменшується у 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – у 2,8 раза ( $p < 0,05$ ), через 24 місяці зафіксовано зниження рівня АТ рТТГ у 30 разів, при чому отриманий результат не відрізняється від рівня контрольної групи хворих із ТА. Зменшення активності автоімунного процесу призвело до регресії клінічних симптомів ТАО в 14,3% випадків. Отримані результати доцільно враховувати при плануванні медикаментозного лікування пацієнтів із ТАО після ТЕ.

**Ключові слова:** хвороба Грейвса, тиреотоксикоз, антитіла до тиреопероксидази, антитіла до рецептора ТТГ, лікування тиреоїд-асоційованої орбітопатії.

ТАО (ендокринна орбітопатія, орбітопатія Грейвса, ендокринна орбітопатія, злоякісний екзофтальм, тиреотоксична орбітопатія) – органоспецифічне прогресуюче хронічне автоімунне захворювання, яке проявляється комплексним ураженням м'яких тканин орбіти та характеризується набряком, лімфоцитарною інфільтрацією, проліферацією ретробульбарної жирової клітковини, екстраокулярних м'язів і сполучної тканини, що проявляється різним ступенем екзофтальму й офтальмопарезу [1-7].

Незважаючи на більш ніж півторастолітню історію, етіологія та патогенез захворювання залишаються не вивченими в повній мірі [8]. Клінічні прояви ТАО були описані ще у XII столітті іранським лікарем Ісмаїлом ібн Хасаном Джурджані в книзі «Скарб Хорезмшаха», а інтерес до цієї проблеми, яку дотепер не вирішено остаточно, почали вивчати наприкінці 40-х років XX століття.

За даними різних авторів, ТАО спостерігається в 5-20% пацієнтів із ХГ [9-12]. Загальна поширеність ТАО в європейській популяції досить висока (10 на 10 000 осіб) [13]. Щорічно це захворювання діагностують приблизно в 1 на 10 000 осіб. Вкрай тяжкий перебіг розвивається майже у 9% випадків і призводить до різкого погіршення зору внаслідок розвитку оптичної нейропатії. Жінки хворіють у 4 рази частіше, ніж чоловіки, переважно в працездатному віці 40-60 років [14].

У більшості пацієнтів орбітопатія асоціюється з ХГ (90-95%), автоімунним тиреоїдитом (5%) в еутиреоїдних/гіпотиреоїдних пацієнтів і в 5% – на тлі нормальних рівнів тиреоїдних гормонів і ТТГ за відсутності автоімунної патології в анамнезі (так звана еутиреоїдна ХГ) [15-17].

Донині тривають пошуки в ретробульбарних тканинах антигенів, до яких утворюються

автоантитіла. Результати деяких досліджень свідчать, що в тканинах орбіти може локалізуватися (або експресується) екстраклітинна частина рецептора ТТГ, яка має властивості нефункціонального автоантигену [18]. Одним із найпоширеніших проявів ХГ, які стають причиною інвалідазації хворих, є ТАО.

Останніми десятиліттями отримано беззаперечне підтвердження автоімунного генезу розвитку ТАО за ХГ, лікування якої за ХГ залишається однією з надзвичайно актуальних і складних мультидисциплінарних проблем. Вибір тактики лікування залежить від тяжкості клінічних проявів і передбачає насамперед ліквідацію тиреотоксикозу з подальшим лікуванням ТАО.

Із 1960 р. стероїдна терапія залишається першою лінією лікування ТАО. За протоколами Європейської групи з вивчення ендокринної орбітопатії (European Group on Graves' Orbitopathy, EUGOGO, 2021) для комплексного лікування хворих середнього та тяжкого ступеня рекомендують імуносупресивну терапію препаратами глюкокортикоїдів. Крім того, можливе поєднання останніх із цитостатичними препаратами та інгібіторами тирозинкінази. Проте, незважаючи на великий досвід застосування глюкокортикоїдів при медикаментозному лікуванні пацієнтів із ТАО на тлі ХГ, досі не існує єдиної консенсусної схеми їхнього призначення. Наразі питання оптимального лікування хворих із ТАО на тлі ХГ широко обговорюється та є актуальним для подальшого вивчення.

**Мета дослідження:** дослідити імунні показники (АТПО, АТ рТТГ) у дебюті ХГ, а також через 3, 6 і 12 місяців після початку антитиреоїдної терапії та в різні терміни після хірургічного лікування пацієнтів із ХГ залежно від наявності ТАО.

## Оригінальні дослідження

**Матеріал і методи**

Усіх хворих обстежували та лікували в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом 2010-2019 рр. Критеріями включення до груп дослідження були: лабораторно підтверджений тиреотоксикоз (підвищені рівні вільного тироксину, вільного трийодтироніну і знижений рівень ТТГ), наявність АТ рТТГ, характерні УЗ ознаки ХГ, наявність ТАО, гістологічно підтверджена «базедофікація» щитоподібної залози.

Гормональні дослідження виконували методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas 411 фірми «Roche Diagnostics GmbH» (Німеччина). Визначали вміст ТТГ, вільного тироксину, вільного трийодтироніну, загальних/стимулюючих АТ рТТГ та АТПО. Референтні значення для ТТГ становили 0,27-4,20 мкМО/мл, для вільного тироксину – 0,93-1,71 нг/дл, для вільного трийодтироніну – 2,02-4,43 пг/мл і для АТПО – <34 МО/мл. Референтні значення для АТ рТТГ становили: для позитивного результату – >1,75 МО/л, для негативного – <1,75 МО/л.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою пакета статистичних програм Microsoft Excel із використанням методів варіаційної статистики (t-критерія Стьюдента для визначення вірогідності різниці середніх величин). Дані наведено як  $M \pm m$ . Різницю вважали вірогідною за  $p < 0,05$ .

Дослідження виконане відповідно до стандартів біоетичного комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (дозвіл від 12.04.2019 р., №28/1-КЕ), основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої впродовж 1975-2008 рр., і Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і

Типового положення про комісію з питань етики» від 13.02.2006 р. №66 зі змінами за 2006-2008 рр.

**Результати та обговорення**

До дослідження було залучено 310 пацієнтів із ХГ, серед яких було 280 жінок і 30 чоловіків, середній вік яких становив  $46,06 \pm 1,52$  року. У подальшому вони були розділені на дві групи – одну групу становили 126 пацієнтів із ХГ і ТАО, другу групу – пацієнти з ХГ без ТАО (184 пацієнти).

Згідно з метою дослідження було проаналізовано рівні АТПО та АТ рТТГ у хворих при первинному встановленні/підтвердженні діагнозу, їхньої динаміки при лікуванні антитиреоїдними препаратами, після хірургічного лікування та при післяопераційних рецидивах ХГ.

Для оцінки імунних показників (рівні АТПО, АТ рТТГ) в якості контролю використовували показники хворих на ТА, яка була підтверджена даними сканування щитоподібної залози радіоактивним йодом. Групу становили 36 жінок віком від 36 до 57 років (середній вік становив  $49,98 \pm 3,51$  року). Середня тривалість хвороби (а саме тиреотоксикозу на тлі вузлового/багато-вузлового зоба становила  $3,12 \pm 0,84$  року). ТА в поодинокому вузлі мала місце у 26 пацієнтів, на тлі багатовузлового зоба – у 10. До контрольної групи хворих із ТА не включали пацієнтів із хронічними аутоімунними захворюваннями, цукровим діабетом та іншими ендокринопатіями.

При аналізі рівнів АТПО виявлено, що в усіх пацієнтів із ХГ (310 хворих) їхній рівень вірогідно перевищував показники хворих контрольної групи і становив  $274,00 \pm 43,70$  МО/мл проти  $10,04 \pm 1,23$  МО/мл ( $p < 0,05$ ).

При порівнянні рівнів АТПО між групами хворих із ХГ залежно від наявності АО, різниці в рівнях АТПО не спостерігали. Так, у групі хворих із ТАО рівень АТПО становив  $278,44 \pm 60,12$  МО/мл проти  $231,34 \pm 22,98$  МО/мл у групі з ХГ без ТАО ( $p > 0,05$ ). Результати наведені в **табл. 1**.

У подальшому, ми порівнювали титри АТПО у хворих на ХГ, перед початком тиреостатичної терапії з результатами після 6-місячного курсу лікування, коли в усіх пацієнтів було зафіксовано стан медикаментозної компенсації (середній рівень ТТГ становив  $0,93 \pm 0,08$  МО/л).

**Таблиця 1.** Розподіл середніх значень АТПО у хворих із ХГ залежно від наявності ТАО (M±m)**Table 1.** Distribution of average thyroid peroxidase antibodies (AbTPO) values in patients with Graves' disease (GD) depending on the presence of thyroid-associated orbitopathy (TAO) (M±m)

Групи хворих Groups of patients	Рівень АТПО, МО/мл TPOA level, IU/mL
Загальна група (ХГ) General group (GD)	274,00±43,70 (310)*
ХГ із ТАО GD with TAO	278,44±60,12 (126)*
ХГ без ТАО GD without TAO	231,34±22,98 (184)*
Контрольна група (ТА) Control group (toxic adenoma, TA)	10,04±1,23 (36)

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою (p&lt;0,05).

Note: \* – significant difference compared to the control group (p&lt;0.05).

Якщо перед медикаментозним лікуванням у пацієнтів із ХГ і ТАО рівень АТПО становив 278,44±60,12 МО/мл, то через 6 місяців після безперервного лікування він зменшився до 221,52±57,78 МО/мл (p>0,05 за t-критерієм Стьюдента). У хворих із ХГ без ТАО перед початком лікування цей показник становив 231,34±22,98 МО/мл, а при контролі через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії – 219,89±47,15 МО/мл (p>0,05 за t-критерієм Стьюдента). Таким чином, рівень АТПО не змінювався в процесі лікування в пацієнтів із ХГ.

Аналогічним чином було проаналізовано рівні АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ загалом і залежно від наявності ТАО. Згідно із завданнями дослідження, АТ рТТГ визначали перед початком антитиреоїдної терапії та на її фоні (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування). З'ясовано, що перед початком лікування у хворих із ХГ (загальна група) рівень АТ рТТГ коливався від 5,90 до 36,90 МО/л і, у середньому, становив 10,41±0,80 МО/л. Цей результат вірогідно перевищував рівень АТ рТТГ у хворих контрольної групи (0,54±0,07 МО/л) (p<0,05).

При порівнянні рівнів концентрації АТ рТТГ в групах, залежно від наявності ТАО, не встановлено вірогідної різниці між групами: у групі хворих із ХГ та ТАО отримано результат 11,07±1,03 МО/л, а в групі без ТАО – 9,29±1,27 МО/л (табл. 2).

**Таблиця 2.** Порівняльна оцінка рівнів АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ та ТА перед лікуванням (M±m)**Table 2.** Comparative assessment of anti receptors of thyroid stimulating hormone antibodies (AbTSHR) levels in patients with GD and TA before treatment (M±m)

Групи хворих Groups of patients	Рівень АТПО, МО/мл TPOA level, IU/mL
Загальна група (ХГ) General group (GD)	10,41±0,80 (310)*
ХГ із ТАО GD with TAO	11,07±1,03 (126)*
ХГ без ТАО GD without TAO	9,29±1,27 (184)*
Контрольна група (ТА) Control group (TA)	0,54±0,07 (36)

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою (p&lt;0,05).

Note: \* – significant difference compared to the control group (p&lt;0.05).

При дослідженні середніх значень АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ протягом антитиреоїдної терапії (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування) виявлено, що в групах хворих із ТАО і без неї титри АТ рТТГ залишались незмінними при контролі через 3 місяці після початку лікування; вірогідне їхнє зниження (p<0,05) зафіксоване лише через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії (незалежно від наявності ТАО). З'ясовано, що надалі рівень АТ рТТГ стабілізувався і при контролі через 12 місяців після початку терапії вірогідно не відрізнявся від середніх значень, отриманих при контролі через 6 місяців після лікування (табл. 3).

Узагальнюючи отримані результати дослідження рівнів АТПО та АТ рТТГ в процесі тривалого консервативного лікування можна констатувати, що у хворих із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед лікуванням вірогідно перевищували показники контрольної групи пацієнтів із ТА (p<0,05) і не змінювались у процесі медикаментозної антитиреоїдної терапії. Середні значення АТ рТТГ перед початком лікування також були вірогідно вищими, ніж показники контрольної групи, однак суттєво знижувались (p<0,05) вже через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії. З'ясовано, що через 12 місяців після безперервного лікування значення АТ рТТГ стабілізувались і подальшої тенденції до їхнього зменшення не спостерігали.

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 3.** Розподіл середніх значень АТ рТТГ при медикаментозному лікуванні хворих із ХГ залежно від наявності ТАО, МО/л (M±m)

**Table 3.** Distribution of mean values of AbTSHR during medical treatment of patients with GD depending on the presence of TAO, IU/L (M±m)

Термін обстеження Examination period	ХГ із ТАО GD with TAO (n=126)	ХГ без ТАО GD without TAO (n=184)
До лікування Before treatment	11,07±1,03*	9,29±1,27
Через 3 місяці після лікування 3 months after treatment	9,94±0,98*	8,56±0,78
Через 6 місяців після лікування 6 months after treatment	5,66±0,21*	4,89±0,53*
Через 12 місяців після лікування 12 months after treatment	4,64±1,13*	5,01±0,92*

Примітка: \* – вірогідність різниці порівняно з показниками до лікування ( $p < 0,05$ ).

Note: \* – significant difference compared to before treatment ( $p < 0,05$ ).

Серед усіх пацієнтів, яких лікували анти-тиреοїдними препаратами більше одного року, стійка ремісія тиреотоксикозу (відсутність клінічної симптоматики та лабораторно підтверджений еутиреοїдний стан протягом 6 місяців після закінчення лікування) була досягнута у 189 (60,96%) пацієнтів. У решти пацієнтів спостерігали рецидиви захворювання при плановому зменшенні дози чи відміні анти-тиреοїдних препаратів.

Відповідно до основних завдань дослідження проведено порівняльний аналіз рівнів концентрації АТПО та АТ рТТГ в різні терміни після хірургічного втручання в 140 хворих, які були прооперовані в хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Групу хворих становили 112 жінок і 28 чоловіків.

Досліджували динаміку зниження рівнів АТПО та АТ рТТГ через 6, 12 і 36 місяців після ТЕ.

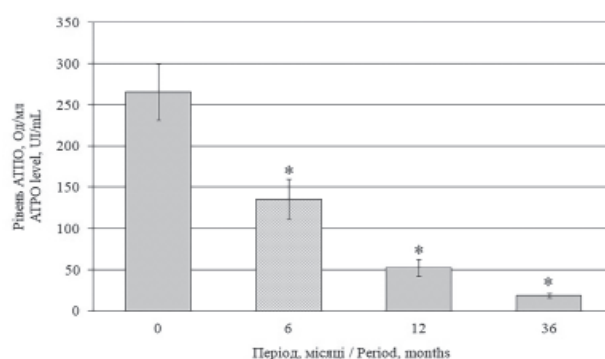
Динаміка рівнів АТПО при тривалому спостереженні після ТЕ представлена на **рис. 1**.

Встановлено, що рівень АТПО поступово знижувався протягом усього періоду спостереження після ТЕ: якщо перед лікуванням рівень АТПО становив  $265,58 \pm 34,41$  МО/мл, то при контролі через 6 місяців після хірургічного лікування він зменшився до  $135,58 \pm 24,4$  МО/мл, через

12 місяців – до  $52,75 \pm 10,25$  МО/мл ( $p < 0,05$ ). При контролі рівнів АТПО через 36 місяців після хірургічного лікування, зафіксовано їх зменшення до  $18,40 \pm 2,89$  МО/мл.

У зв'язку з тим, що АТ рТТГ є окремим патогенетичним чинником розвитку ТАО за ХГ, окремо вивчали динаміку зміни концентрації даних антитіл у групах хворих залежно від наявності ТАО.

Результати, отримані при аналізі динамічної низки змін рівнів АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ як із ТАО, так і без неї продемонстровано на **рис. 2** та **рис. 3**.

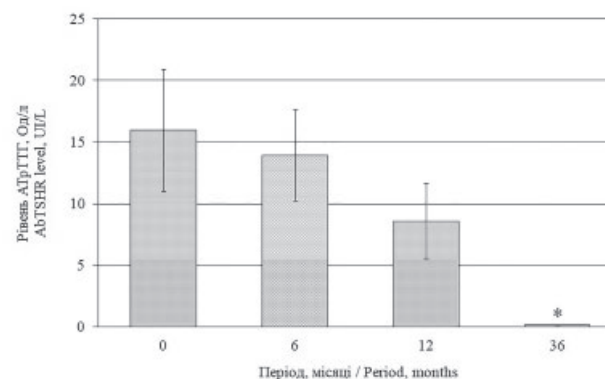


**Рис. 1.** Рівень АТПО в пацієнтів із ХГ в різні строки після ТЕ.

Примітка: \* –  $p < 0,05$ , різниця порівняно з показником групи «0».

**Fig. 1.** ATPO level in patients with Graves' disease at different times after thyroidectomy.

Note: \* –  $p < 0,05$ , difference compared to group of «0».

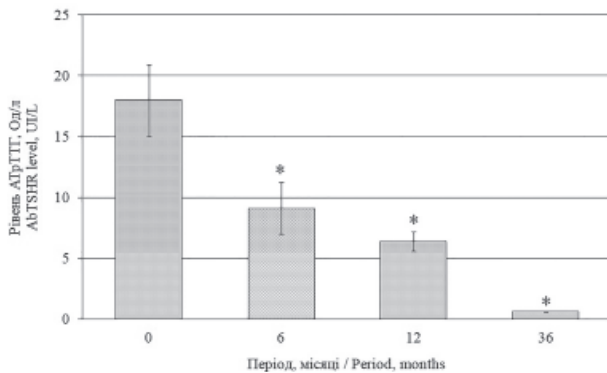


**Рис. 2.** Рівень АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ без ТАО після ТЕ.

Примітка: \* –  $p < 0,05$ , різниця порівняно з показником групи «0».

**Fig. 2.** AbTSHR level in patients with GD without TAO after TE.

Note: \* –  $p < 0,05$ , difference compared to group of «0».



**Рис. 3.** Рівні АТ рТТГ у хворих із ХГ та ТАО та після ТЕ.

Примітка: \* –  $p < 0,05$ , різниця порівняно з показником групи «0».

**Fig. 3.** AbTSHR levels in patients with GD and TAO and after TE.

Note: \* –  $p < 0,05$ , difference compared to group of «0»

Як видно з **рис. 2**, у хворих без ТАО рівень АТ рТТГ перед хірургічним втручанням становив  $15,99 \pm 4,96$  МО/л, через 6 місяців –  $13,93 \pm 3,70$  МО/л ( $p > 0,05$ ). Вірогідне зменшення концентрації АТ рТТГ до  $8,55 \pm 3,08$  МО/л зафіксовано через 12 місяців після хірургічного лікування ( $p < 0,05$ ). Ця тенденція надалі зберігалась – через 36 місяців після ТЕ рівень АТ рТТГ становив  $0,15 \pm 0,03$  МО/л і знаходився в межах референсних значень.

У хворих із ТАО спостерігали аналогічну динаміку рівнів АТ рТТГ після ТЕ. Перед хірургічним лікуванням рівень АТ рТТГ в цій групі дорівнював  $18,01 \pm 2,96$  МО/л, при контролі через 6 місяців спостерігали вірогідне зменшення цього показника до  $9,12 \pm 2,11$  МО/л ( $p < 0,05$ ), через 12 місяців – до  $6,40 \pm 0,80$  МО/л ( $p < 0,05$ ), через 24 місяці – до  $2,52 \pm 0,11$  МО/л ( $p < 0,05$ ), а через 36 місяців цей рівень становив  $0,61 \pm 0,01$  МО/л і знаходився в межах референсних значень (**рис. 3**).

Таким чином, з'ясовано, що в усіх пацієнтів із ХГ (310 хворих) рівень АТПО очікувано перевищував показники хворих контрольної групи ( $p < 0,05$ ). При порівнянні рівнів АТПО між групами хворих із ХГ залежно від наявності ТАО, різниці в рівнях АТПО не спостерігалось ( $p > 0,05$ ). При порівнянні титрів АТПО у хворих на ХГ, перед початком тиреостатичної терапії з результатами після 6 місячного курсу лікування, коли в усіх пацієнтів було зафіксовано стан медикаментозної компенсації тиреотоксикозу встановлено, що рівень АТПО не змінювався в процесі лікування у хворих із ХГ. Вірогідної різниці між значеннями АТПО перед і

після лікування антитиреоїдними препаратами не було зафіксовано.

Найбільший інтерес представляло вивчення динаміки рівнів АТ рТТГ, як основних патогенетичних чинників розвитку ХГ та ТАО. Необхідно зазначити, що при порівнянні рівнів концентрації АТ рТТГ залежно від наявності/відсутності ТАО, не встановлено вірогідної різниці між групами. При дослідженні середніх значень АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ протягом антитиреоїдної терапії (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування) виявлено, що в групах хворих як із ТАО, так і без неї – титри АТ рТТГ залишались незмінними при контролі через 3 місяці після початку лікування; їхнє вірогідне зниження ( $p < 0,05$ ) зафіксовано лише через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії (незалежно від наявності ТАО). З'ясовано, що надалі рівень АТ рТТГ стабілізувався і при контролі через 12 місяців після початку терапії вірогідно не відрізнявся від середніх значень, отриманих при контролі через 6 місяців після лікування. Отримані нами результати підтверджують наукові дані, що антитиреоїдні препарати не тільки пригнічують окислення й організацію йоду і зменшення синтезу тиреоїдних гормонів, а також мають протизапальну та імуносупресивну дію, що проявляється в зменшенні продукції АТ рТТГ та сприяє досягненню імунологічної ремісії [17].

Після аналізу динаміки рівнів АТ рТТГ в різні строки після тиреоїдектомії виявлено, що рівень антитіл зменшується поступово і досягає рівня здорових осіб тільки через 36 місяців після хірургічного втручання. Різниці в темпах зниження АТ рТТГ в групах хворих із ТАО і без неї не спостерігали. Таким чином, вірогідне зниження АТ рТТГ відбувається поступово, протягом 24 місяців після хірургічного лікування. Цей термін важливо враховувати при плануванні лікування ТАО після ТЕ, оскільки АТ рТТГ є патогенетичним чинником розвитку ТАО за ХГ і їхній високий рівень може впливати на результати лікування.

## Висновки

1. У пацієнтів із ХГ, незалежно від наявності ТАО, рівні АТПО перед лікуванням вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і не змінюються в процесі антитиреоїдної терапії.

## Оригінальні дослідження

- Рівні АТ рТТГ у пацієнтів із ХГ вірогідно ( $p < 0,05$ ) перевищують показники групи порівняння (пацієнти з ТА) і зменшуються через 6 місяців після початку антитиреоїдної терапії. Надалі їхній рівень стабілізується, що підтверджується при контролі через 12 місяців після початку лікування.
- Не виявлено відмінностей у рівнях антитиреоїдних антитіл (АТПО та АТ рТТГ) у пацієнтів із ХГ залежно від наявності ТАО.
- Виявлено, що рівні АТПО та АТ рТТГ поступово зменшуються після виконання ТЕ, вірогідні зміни ( $p < 0,05$ ) визначаються при контролі через 6 місяців після ТЕ і досягають рівня нормальних референсних значень через 36 місяців після неї.

## Список використаної літератури

- Олійник ВА, Терехова ГМ, Булдігіна ЮВ, Федько ТВ, Ключкова ВМ, Раков ОВ, Лисова ЗГ. Лікування глюкокортикоїдами автоімунної офтальмопатії у хворих на дифузний токсичний зоб. *Ендокринологія*. 2017;22(2):108-14 (Olyinyk VA, Terekhova GM, Buldygina YV, Fedko TV, Klochkova VM, Rakov OV, Lysova ZG. Treatment of autoimmune ophthalmopathy in patients with diffuse toxic goiter by glucocorticoids. *Endokrynologia*. 2017;22(2):108-14. Ukrainian).
- Druil D, Du Pasquier Fediaevski L, Vignal Clermont C, Daumerie C. Graves' orbitopathy: diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):656-64. doi: 10.1016/j.ando.2018.08.005.
- Taylor PN, Zhang L, Lee RWJ, Muller I, Ezra DG, Dayan CM, et al. New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Feb;16(2):104-16. doi: 10.1038/s41574-019-0305-4.
- Weiler DL. Thyroid eye disease: a review. *Clin Exp Optom*. 2017 Jan;100(1):20-5. doi: 10.1111/cxo.12472.
- Khong JJ, McNab AA, Ebeling PR, Craig JE, Selva D. Pathogenesis of thyroid eye disease: review and update on molecular mechanisms. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):142-50. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307399.
- Limone PP, Mellano M, Ruo Redda MG, Macera A, Ferrero V, Sellari Franceschini S, et al. Graves' orbitopathy: a multidisciplinary approach. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jun;65(2):157-71. doi: 10.23736/S1824-4785.21.03350-1.
- Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, natural history, risk factors, and prevention of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:615993. doi: 10.3389/fendo.2020.615993.
- Kahaly GJ. Immunotherapies for thyroid eye disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2019 Oct;26(5):250-5. doi: 10.1097/MED.0000000000000493.
- Novaes P, Diniz Grisolia AB, Smith TJ. Update on thyroid-associated Ophthalmopathy with a special emphasis on the ocular surface. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2016 Nov 16;2:19. doi: 10.1186/s40842-016-0037-5.
- Précausta F, Arsène S, Renoult-Pierre P, Laure B, Crinière L, Pisella PJ. Treatment by rituximab on six Grave's ophthalmopathies resistant to corticosteroids. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017 Feb;78(1):20-6. doi: 10.1016/j.ando.2016.12.002.
- Edmunds MR, Boelaert K. Knowledge of thyroid eye disease in Graves' disease patients with and without orbitopathy. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):557-62. doi: 10.1089/thy.2018.0665.
- Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position

statement. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Apr 20;12(1):72. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1.

- Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/ European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016 Mar;5(1):9-26. doi: 10.1159/000443828.
- Пашковська НВ. Ендокринна офтальмопатія при автоімунних захворюваннях щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2014;(6):169-73 (Pashkovska NV. Endocrine ophthalmopathy in autoimmune thyroid diseases. *Mizhnarodnyy Endokrynolohichnyy Zhurnal*. 2014;(6):169-73. Ukrainian). doi:10.22141/2224-0721.6.62.2014.76948.
- Lanzolla G, Vannucchi G, Ionni I, Campi I, Sileo F, Lazzaroni E, et al. Cholesterol serum levels and use of statins in Graves' orbitopathy: A new starting pPoint for the therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 22;10:933. doi: 10.3389/fendo.2019.00933.15.
- Pouso-Diz JM, Abalo-Lojo JM, Gonzalez F. Thyroid eye disease: current and potential medical management. *Int Ophthalmol*. 2020 Apr;40(4):1035-48. doi: 10.1007/s10792-019-01258-7.
- De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016 Aug 27;388(10047):906-18. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00278-6.

## Список скорочень

**АТ рТТГ** – антитіла до рецепторів тиреотропного гормону

**АТПО** – антитіла до тиреопероксидази

**ТА** – токсична аденома

**ТАО** – тиреоїд-асоційована орбітопатія

**ТЕ** – тиреоїдектомія

**ТТГ** – тиреотропний гормон

**ХГ** – хвороба Грейвса

## The content of antithyroid antibodies in patients with Graves' disease and thyroid-associated orbitopathy during medical treatment and after thyroidectomy

Yu.V. Buldygina<sup>1</sup>, H.M. Terekhova<sup>1</sup>, K.M. Tronko<sup>1</sup>, V.M. Klochkova<sup>1</sup>, Yu.I. Beliakova<sup>1</sup>, S.L. Shlyakhtych<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

<sup>2</sup>Department of Endocrine Surgery of Kyiv City Clinical Hospital No 3

**Abstract.** The relevance of the study is due to both the growing number of autoimmune thyroid diseases and the aspects of the pathogenesis that have not been fully elucidated. **The aim** was to study immune indicators (antibodies to thyroperoxidase, TPOA) and total/the thyroid-stimulating hormone receptor (TRAb) in the onset of Graves' disease (GD), as well as 3, 6, 12 months after the start of antithyroid therapy and at different times after surgical treatment of patients with GD depending on the presence of thyroid-associated orbitopathy (TAO). **Material and methods.** All patients were examined and treated at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» during 2010-2019. Hormonal studies and determination of thyroperoxidase antibodies (TPOA) and thyroid stimulating hormone receptor autoantibodies (TRAb) were performed by the chemiluminescent immunoassay on the Cobas 411 analyzer, Roche Diagnostics GmbH (Germany). The content of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), free triiodothyronine (fT3), total/stimulating TRAb and TPOA were determined. **The results.** In

patients with GD, regardless of the presence of TAO, TPOA levels before the start of treatment significantly exceed the values of the comparison group (patients with toxic adenoma ( $274.00 \pm 43.70$  IU/mL vs.  $10.04 \pm 1.23$  IU/mL;  $p < 0.05$ ) and do not change during antithyroid therapy. Levels of TRAb also significantly exceed those of the comparison group ( $10.41 \pm 0.80$  IU/L vs.  $0.54 \pm 0.07$  IU/L;  $p < 0.05$ ) and decrease only in 6 months after the start of antithyroid therapy, in 60.96% of patients, regardless of the presence/absence of TAO, their level stabilizes in the future, which is confirmed by the control results 12 months after the start of treatment. **Conclusions.**

1. In patients with GD, regardless of the presence of TAO, TPOA levels before treatment significantly exceed the values of the comparison group (patients with toxic adenoma) and do not change during antithyroid therapy. 2. TRAb levels in patients with GD significantly exceed the values of the comparison group (patients with toxic adenoma) and decrease in 6 months after starting antithyroid therapy. In the future, their level stabilizes, which is confirmed by monitoring 12 months after the start of treatment. 3. No differences were found in the levels of antithyroid antibodies (TPOA and TRAbs) in patients with GD depending on the presence of TAO. It was established that the levels of TPOA and TRAbs gradually decrease after thyroidectomy, significant changes are recorded already during control 6 months after surgical intervention and reach the level of normal reference values 36 months after it. It has been proven that TRAb level in patients with TAO in 6 months after thyroidectomy decreases by 2 times ( $p < 0.05$ ), after 12 months – by 2.8 times ( $p < 0.05$ ), after 24 months, a decrease in TRAb level was recorded by 30 times, and the obtained result does not differ from the level of the control group of patients with toxic adenoma. A decrease in the activity of the autoimmune process led to the regression of clinical symptoms of TAO in 14.3% of cases. The obtained results should be taken into account when planning drug treatment of patients with TAO after thyroidectomy.

**Keywords:** Graves' disease, thyrotoxicosis, thyroperoxidase antibodies, thyroid-stimulating hormone receptor antibodies, treatment of thyroid-associated orbitopathy.

**Для цитування:** Булдігіна ЮВ, Терехова ГМ, Тронько КМ, Клочкова ВМ, Белякова ЮІ, Шляхтич СЛ. Вміст анти tireoїдних антитіл у хворих із хворобою Грейвса та тиреоїд-асоційованою орбітопатією під час медикаментозного лікування та після тиреоїдектомії. *Ендокринологія*. 2023;28(3):214-221. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.214.

**Адреса для листування:** Булдігіна Юлія Валеріївна, yuliya.buldygina@icloud.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Булдігіна Юлія Валеріївна, канд. мед. наук, старш. співроб., провідний науковий співробітник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, старш. співроб., провідний науковий співробітник, керівник відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3195-446X; Тронько Катерина Миколаївна – канд. мед. наук, старш. співроб., завідувачка науково-практичного центру офтальмологічних ускладнень у хворих з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0003-2704-281X; Клочкова Вікторія Миколаївна, наук. співроб. відділу загальної

ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3153-2144; Белякова Юлія Ігорівна, лікар-ендокринолог відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-4650-643X; Шляхтич Сергій Леонівич, канд. мед. наук, завідувач відділення ендокринної хірургії Київського центру ендокринної хірургії КНП «Київська міська клінічна лікарня №3», ORCID: 0000-0002-7784-8320.

**Особистий внесок:** Булдігіна Ю.В. – концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Терехова Г.М. – написання, редагування статті; Тронько К.М. – аналіз результатів, обробка матеріалу; Клочкова В.М. – вивчення літератури за темою, аналіз та обробка матеріалу; Белякова Ю.І. – ведення хворих; Шляхтич С.Л. – збір даних літератури, аналіз та інтерпретація.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

**Декларація з етики:** автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 15.02.2023 р.; перероблена 31.07.2023 р.; прийнята до друку 15.09.2023 р.; надрукована 30.09.2023 р.

**For citation:** Buldygina YuV, Terekhova HM, Tronko KM, Klochkova VM, Beliakova Yul, Shlyakhtych SL. The content of antithyroid antibodies in patients with Graves' disease and thyroid-associated orbitopathy during medical treatment and after thyroidectomy. *Endokrynologia*. 2023;28(3):214-221. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-3.214.

**Correspondence address:** Buldygina Yuliya Valeriyivna, yuliya.buldygina@icloud.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Buldygina Yulia Valeriyivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research, Leading Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Terekhova Halyna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research, Head of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3195-446X; Tronko Kateryna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Center for Ophthalmological Complications in Patients with Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-2704-281X; Klochkova Viktoriya Mykolaiivna, Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3153-2144; Beliakova Yuliya Ihorivna – Endocrinologist of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-4650-643X; Shlyakhtych Serhiy Leonovych, Cand. Sci. (Medicine), Head of Department of Endocrine Surgery of Kyiv City Clinical Hospital No 3, ORCID: 0000-0002-7784-8320.

**Personal contribution:** Buldygina Yu.V. – concept and design of research, analysis of results, preparation and writing of the article; Terekhova H.M. – writing, editing the article; Tronko K.M. – analysis of results and interpretation; Klochkova V.M. – study of literature on the topic, analysis and processing of material; Beliakova Yu.I. – management of patients; Shlyakhtych S.L. – literature data collection, analysis and interpretation.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

**Declaration of ethics:** the authors declared no conflict of interest and financial obligations.

**Article:** received February 15, 2023; revised July 31, 2023; accepted September 15, 2023; published September 30, 2023.