

# Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих на автоімунний тиреоїдит та їхні клінічні кореляції

Ю.В. Булдігіна,  
А.Г. Галецька,  
Г.М. Терехова,  
В.М. Клочкова,  
Ю.І. Белякова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

**Резюме.** Актуальність дослідження зумовлена в першу чергу тим, що частота автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), до яких відносять автоімунний тиреоїдит (АІТ) та хворобу Грейвса (ХГ), значно зросла в останні десятиріччя, а АІТ є найпоширенішим захворюванням ЩЗ, частота якого становить 0,3-1,5 випадку на 1000 осіб. Останнім часом, спостерігаючи за перебігом АЗЩЗ, клініцисти частіше стикаються з «синдромом перехреста» – станом, коли одне автоімунне захворювання ЩЗ «змінюється» іншим зі зміною її функціонального стану – від гіпотиреозу до розвитку тиреотоксикозу і навпаки. Очевидно, що відбувається перехресна зміна антитиреоїдних антитіл, яка змінює функціональний стан ЩЗ, але пускові чинники й патогенетичні механізми цього процесу на сьогодні ще недостатньо вивчені.

**Мета** роботи – вивчити рівні антитіл до тиреопероксидази (АТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ (сАТ рТТГ) у хворих на АІТ і їхню кореляцію з тривалістю хвороби та функціональним станом ЩЗ.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконано в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за допомогою клінічних, лабораторних і статистичних методів. Групу хворих становили 200 пацієнтів з АІТ, серед яких було 193 жінки і 7 чоловіків; середній вік хворих становив  $33,80 \pm 0,60$  роки. У дослідженні були проаналізовані рівні АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ у хворих з АІТ залежно від тривалості хвороби та функціонального стану ЩЗ (еутиреоз і гіпотиреоз). **Результати.** Встановлено, що рівень АТПО, збільшений у два рази порівняно з верхнім референсом нормальних значень був у 74% хворих на АІТ, АТТГ – у 33,5%, сАТ рТТГ – у 12% пацієнтів (одночасно із підвищенням рівня АТПО). Ізольоване підвищення АТПО було в 50,5% пацієнтів, АТТГ – у 7,5%, а відсутність АТПО і АТТГ – у 6,5%. Не виявлено вірогідної різниці між значеннями АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ залежно від тривалості захворювання – рівні антитиреоїдних антитіл не відрізнялись у пацієнтів, тривалість захворювання яких становила 1-2 роки порівняно з пацієнтами, які хворіли >10 років. Також з'ясовано, що рівні АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ не залежали від наявності/відсутності гіпотиреозу, що може вказувати на те, що «синдром перехреста» може розвиватись і в пацієнтів із гіпотиреозом. Встановлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок між рівнями АТТГ і об'ємом ЩЗ.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, автоімунний тиреоїдит, антитіла до тиреоглобуліну, антитіла до тиреопероксидази, антитіла до рецептора тиреотропного гормону, еутиреоз, гіпотиреоз.

АІТ, який також називають хронічним тиреоїдитом Хашимото (ТХ) чи лімфоцитарним тиреоїдитом є автоімунних захворювань ЩЗ, що характеризується збільшенням об'єму ЩЗ, лімфоцитарною інфільтрацією її паренхіми та наявністю антитіл, специфічних до тиреоїдних антигенів. АІТ разом із ХГ є автоімунними захворюваннями ЩЗ, частота яких значно зросла в останні роки [1-3]. АІТ наразі є основною причиною гіпотиреозу [1, 4]. Відомо, що АІТ часто поєднується з іншою автоімунною патологією (міастенія гравіс, системний червоний вовчак, інсулінозалежний цукровий діабет, ревматоїдний артрит, целиакія та ін.) [5, 6]. Також доведено, що пацієнти з АІТ частіше хворіють на серцево-судинні захворювання та злоякісні новоутворення [6-8].

Підвищена увага науковців до проблеми АІТ зумовлена тим, що АІТ є найпоширенішим захворюванням ЩЗ, частота якого значно зросла за останні десятиліття і становить 0,3-1,5 випадку на 1000 осіб. Понад 10% жінок мають позитивні антитиреоїдні антитіла; чоловіки становлять одну десяту цієї поширеності. Біла раса демонструє вищу захворюваність, ніж чорна, також АІТ рідко зустрічається в жителів тихоокеанських островів. Відомо, що поширеність захворювання зростає з віком внаслідок зниження автоімунної толерантності при старінні організму [9].

Вважається, що причина АІТ залежить від комбінації генетичної сприйнятливості та факторів ризику навколишнього середовища, що визначає порушення імунологічної толерантності з результатом автоімунної атаки на ЩЗ аж до розвитку фіброзу. Патогенез АІТ пов'язаний з автоантитілами з відповідною лімфоцитарною інфільтрацією ЩЗ, включаючи В- і Т-клітини в тканині ЩЗ. Вважається, що основною подією в патогенезі АІТ є функціональна зміна В-клітин з утворенням автоантитіл. У людей із класичним ТХ синтезуються специфічні сироваткові антитіла, які реагують із тиреоглобуліном і тиреоїдною пероксидазою. Ці антитіла (особливо антитіла проти тиреоїдної пероксидази) є імуноглобулінами, що зв'язують комплемент, і можуть бути цитотоксичними. Крім того, багато пацієнтів мають клітинний імунітет, спрямований проти тиреоїдних антигенів. Крім того, дисфункція

Т-клітин тісно пов'язана з порушенням імунного гомеостазу проти тканини ЩЗ. Клітинно-опосередкований імунітет також є ознакою експериментального тиреоїдиту, індукованого у тварин шляхом ін'єкції тиреоїдного антигена з ад'ювантами. АІТ є переважно клінічним проявом порушення клітинно-опосередкованого імунітету, що призводить до руйнування клітин ЩЗ і в найважчій формі викликає гіпотиреоз [10].

Діагноз АІТ базується на клінічних симптомах, позитивних антитиреоїдних антитілах і гістологічних особливостях. Однак клінічні симптоми спостерігаються тільки на стадії розвитку гіпотиреозу і не можуть бути надійним маркером у діагностиці АІТ, оскільки пацієнти з еутиреозом частіше не мають характерних клінічних симптомів, тоді як хворі з гіпотиреозом частіше мають три або більше симптомів гіпотиреозу [11].

Доведено, що позитивні сироваткові АТПО вважаються найвагомішою ознакою АІТ і присутні приблизно в 95% пацієнтів. Натомість АТТГ присутні в меншому (60-80%) відсотку випадків і тому є менш надійним маркером для діагностики АІТ [1]. Також відомо, що в частини пацієнтів з АІТ можуть бути присутніми сАТ рТТГ, що стимулюють ЩЗ і призводять до розвитку ХГ [12].

Доведено, що ТХ та ХГ є основними видами автоімунних захворювань ЩЗ, які мають багато спільного. Існують спостереження, що обидва захворювання можуть бути присутніми в одній і тій же родині [13]. У деяких випадках ХГ може спонтанно перейти в гіпотиреоз через розвиток ТХ. І навпаки, ТХ із гіпотиреозом може змінитися ХГ із гіпертиреозом [14, 15]. Повідомлялося, що приблизно в 15-20% пацієнтів із ХГ спостерігається спонтанний гіпотиреоз, що виникає внаслідок ТХ, тоді як перехід від ТХ до ХГ трапляється рідше. Встановлено, що медіанний час такої конверсії захворювання становить 7 років (діапазон: 0,1-27 років). Співвідношення чоловіків та жінок при конверсії АІТ у ХГ становить 1:9 [16, 17].

**Мета роботи** – вивчити рівні АТПО, АТТГ та сАТ рТТГ у хворих на АІТ і їхню кореляцію з тривалістю хвороби та функціональним станом ЩЗ.

## Оригінальні дослідження

**Матеріал і методи**

Дослідження виконано 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).

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводили УЗД на УЗ апаратах SSA-550A «NEMIO» та TOSHIBA SSA-580A «NEMIO XG» («Tosiba», Японія) з електронними лінійними датчиками частотою 9-12 МГц і довжиною сканувальної поверхні 6 см.

Визначення рівнів тиреотропного гормону, вільних тироксину і трийодтироніну проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналіза на аналізаторі «Cobase-411» («Roshe Diagnostics GmbH», Австрія) (референтні значення відповідно 0,27-4,20 мкОд/мл, 0,93-1,71 нг/дл і 2,02-4,43 пг/мл).

Визначення рівнів АТПО й АТТГ проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналіза на аналізаторі «Cobase-411» («Roshe Diagnostics GmbH», Австрія) (референтні значення відповідно <34 МО/мл і <115 МО/мл).

Визначення рівня сАТ рТТГ проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналіза на аналізаторі «Architect 2000» («Siemens», Німеччина) (референтні значення для позитивного результату >0,55 МО/мл і для негативного <0,55 МО/мл).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Середні значення представлені як  $M \pm m$ . Відмінності вважали вірогідними за  $p < 0,05$ . Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою параметричного методу Пірсона.

**Результати та обговорення**

Групу пацієнтів становили 200 осіб: 193 жінки (96,5%) та 7 чоловіків (3,5%). Вік пацієнтів коливався в діапазоні від 11 до 62 років, середній вік становив  $33,80 \pm 0,60$  років.

При дослідженні функціонального стану ЩЗ з'ясовано, що еутиреоз мав місце в 57 хворих; гіпотиреоз (субклінічний та явний із рівнем ТТГ >6,0 мОд/л) визначався в 143 хворих, із яких компенсація препаратами левотироксину мала місце в 58 осіб (діапазон ТТГ – 0,6-4,0 мОд/л,

середнє значення –  $2,87 \pm 0,61$  мОд/л), декомпенсація гіпотиреозу – у 85 осіб (діапазон ТТГ – 6,1-83,5 мОд/л, середнє значення  $9,75 \pm 2,48$  мОд/л).

При аналізі вмісту антитиреоїдних антитіл було виявлено, що рівень АТПО був підвищений більше ніж у два рази в 148 (74%) хворих і становив, у середньому,  $520,26 \pm 63,56$  МО/мл.

Підвищений рівень АТТГ спостерігався в меншій кількості пацієнтів – рівні, що перевищували верхній референс нормальних значень більше ніж у 2 рази було виявлено в 67 пацієнтів (33,5%). Середній рівень АТТГ в обстежених хворих становив  $293,85 \pm 38,16$  МО/мл.

У частини хворих з АІТ визначались підвищені титри сАТ рТТГ – виявлено підвищення рівня сАТ рТТГ більше ніж у два рази у 24 хворих (12%). Середній рівень сАТ рТТГ в обстежених хворих становив  $8,08 \pm 3,85$  МО/мл. У 11 пацієнтів (5,5%) рівні сАТ рТТГ перевищували 10 МО/мл, із них 7 пацієнтів мали гіпотиреоз (63,6%) і 4 пацієнти – еутиреоз (36,4%).

Ізольоване підвищення АТПО мало місце в 50,5% пацієнтів, АТТГ – у 7,5%, а відсутність АТПО і АТТГ – у 6,5%.

Згідно з поставленою метою дослідження, ми проаналізували рівні антитиреоїдних антитіл залежно від тривалості захворювання ЩЗ (табл. 1).

Не було виявлено вірогідної різниці між рівнями АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ залежно від тривалості захворювання (табл. 1). Рівні АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ не відрізнялись у пацієнтів, тривалість захворювання яких становила 1-2 роки порівняно з пацієнтами, які хворіли >10 років.

Надалі, було проаналізовано рівні антитиреоїдних антитіл залежно від функціонального стану ЩЗ. Для цього хворі були розділені на дві групи – пацієнти, у яких зберігався еутиреоїдний стан і пацієнти з гіпотиреозом (у стані компенсації/декомпенсації). Було проаналізовано рівні АТПО, АТТГ і сАТ рТТГ окремо в кожній групі пацієнтів і проведено порівняння титрів антитиреоїдних антитіл залежно від функціонального стану ЩЗ (табл. 2).

З'ясовано, що у хворих з АІТ і еутиреозом, рівні АТПО коливались від 0,40 до 9000 МО/мл (медіана – 253,80 МО/мл, середнє значення –  $540,14 \pm 90,83$  МО/мл), АТТГ – від 0,50 до 4000 МО/мл (медіана – 108,70 МО/мл,

**Таблиця 1.** Рівні антитиреоїдних антитіл залежно від тривалості АІТ (M±m)**Table 1.** Levels of antithyroid antibodies depending on the AIT duration (M±m)

Тривалість АІТ, роки AIT duration, years	АТПО, МО/мл ТРОAbs, IU/mL	АТТГ, МО/мл TgAbs, IU/mL	сАТ рТТГ, МО/мл TSHrAbs, IU/mL
1-2 (n=68)	598,29±140,27	263,21±66,28	11,14±5,61
3-5 (n=55)	569,61±123,99	301,38±88,71	13,80±12,03
5-10 (n=44)	442,86±89,39	309,33±64,24	0,64±0,14
>10 (n=33)	403,37±91,80	297,59±75,57	2,60±1,77
p (1-2 і 3-5 років) p (1-2 and 3-5 years)	0,88	0,72	0,83
p (3-5 і 5-10 років) p (3-5 and 5-10 years)	0,43	0,94	0,32
p (5-10 і >10 років) p (5-10 and >10 years)	0,76	0,90	0,19
p (1-2 і >10 років) p (1-2 and >10 years)	0,35	0,75	0,29

Примітка. p – вірогідність різниці між групами.

Note. p – significance of a difference between groups.

**Таблиця 2.** Рівні антитиреоїдних антитіл у хворих на АІТ залежно від функціонального стану ЩЗ (M±m)**Table 2.** Levels of antithyroid antibodies in patients with AIT, depending on the functional state of the thyroid gland (M±m)

Групи хворих Patient's groups	АТПО, МО/мл ТРОAbs, IU/mL	АТТГ, МО/мл TgAbs, IU/mL	сАТ рТТГ, МО/мл TSHrAbs, IU/mL
АІТ, еутиреоз AIT, euthyroidism (n=57)	540,14±90,83	286,94±43,40	2,65±1,32
АІТ, гіпотиреоз AIT, hypothyroidism (n=143)	513,30±74,61	229,17±47,27	3,61±3,07
p	0,85	0,42	0,24

середнє значення – 286,94±43,40 МО/мл), сАТ рТТГ – від 0,10 до 251,90 МО/мл (медіана – 0,5МО/мл, середнє значення – 2,65±1,32МО/мл). У групі хворих із гіпотиреозом рівні АТПО коливались від 1,40 до 4000 МО/мл (медіана – 282,00 МО/мл, середнє значення – 513,30±±74,61 МО/мл), АТТГ – від 0,90 до 1600 МО/мл (медіана – 64,80 МО/мл, середнє значення – 229,17±47,27 МО/мл) і сАТ рТТГ – від 0,10 до 602,40 МО/мл (медіана – 0,30 МО/мл; середнє

значення – 3,61±3,07 МО/мл). Не спостерігалось вірогідної різниці в рівнях антитіл залежно від функціонального стану ЩЗ (табл. 2).

Проведений нами кореляційний аналіз виявив слабкий вірогідний позитивний зв'язок між рівнями АТТГ і об'ємом ЩЗ ( $r=0,15$ ;  $p<0,05$ ) (табл. 3). Не було встановлено вірогідних кореляційних зв'язків між об'ємом ЩЗ і рівнями ТТГ, АТПО і сАТ рТТГ.

Таким чином, результати дослідження дозволили встановити, що в 74% хворих на АІТ рівень АТПО, який є найвагомішою ознакою АІТ, був підвищений більше ніж у двічі. Підвищений більше ніж у два рази рівень АТТГ спостерігався в 33,5% хворих. Збільшення рівня сАТ рТТГ зафіксовано у 24 хворих (12%). Було встановлено, що рівні сАТ рТТГ у пацієнтів з АІТ були значно підвищені (>10 МО/мл) в 11 пацієнтів (5,5%), із них – 7 пацієнтів мали гіпотиреоз (63,6%) і 4 пацієнти – еутиреоз (36,4%).

Вважається, що рівні антитіл при АІТ можуть змінюватися залежно від тривалості хвороби. На початку захворювання рівні антитіл, таких як АТПО та АТТГ, зазвичай високі, а з часом, у міру прогресування захворювання і розвитку гіпотиреозу, рівні цих антитіл можуть знижуватись, хоча в деяких пацієнтів вони можуть залишатися високими протягом багатьох років [18, 19]. На противагу цьому, проведене

## Оригінальні дослідження

**Таблиця 3.** Коефіцієнти кореляції між віком хворих, рівнями ТТГ, АТТГ, АТПО, сАТ рТТГ та об'ємом ЩЗ**Table 3.** Correlation coefficients between the age of patients, levels of TSH, TgAbs, TPOAbs, TSHrAbs and the thyroid volume

Показники Indicators	Вік Age	ТТГ TSH	АТТГ TgAbs	АТПО TPOAbs	сАТ рТТГ TSHrAbs	Об'єм ЩЗ Thyroid volume
Вік Age	1,00	0,08	-0,01	-0,09	0,00	-0,13
ТТГ TSH	0,08	1,00	-0,08	0,06	-0,01	0,03
АТТГ TgAbs	-0,01	-0,08	1,00	-0,06	0,00	0,15*
АТПО TPOAbs	-0,09	0,06	-0,06	1,00	0,13	0,13
сАТ рТТГ TSHrAbs	0,00	-0,01	0,00	0,13	1,00	0,03
Об'єм ЩЗ Thyroid volume	-0,13	0,03	0,15*	0,13	0,03	1,00

Примітка. \* коефіцієнт кореляції на рівні значущості  $p < 0,05$ .

Note. \* correlation coefficients at the significance level of the  $p < 0.05$ .

нами дослідження продемонструвало відсутність вірогідної різниці між рівнями АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ залежно від тривалості захворювання. Рівні антитіл не відрізнялись у пацієнтів, тривалість захворювання яких становила 1-2 роки порівняно з пацієнтами, які хворіли >10 років.

Таким чином, на противагу дослідженням, які показують, що існує тенденція до зниження рівня антитіл при тривалій хворобі, наше дослідження демонструє, що скоріше це не є універсальним правилом і рівні антитіл можуть варіювати залежно від індивідуальних особливостей пацієнта.

Рівні антитіл при АІТ, зокрема АТПО та АТТГ можуть певною мірою залежати від функціонального стану ЩЗ, але цей зв'язок не є однозначним. Вважається, що зі збільшенням тривалості хвороби та при прогресуванні гіпотиреозу, рівні антитіл можуть знижуватися, але це залежить від індивідуальної реакції організму. Таким чином, хоча існує кореляція між рівнями антитіл і функціональним станом

ЩЗ, вона не є строго лінійною або прогнозованою [20].

Отримані нами результати дослідження демонструють відсутність вірогідної різниці в рівнях антитиреоїдних антитіл залежно від функціонального стану ЩЗ. Не було виявлено вірогідної різниці між рівнями АТПО, АТТГ і сАТ рТТГ у хворих на АІТ.

Відомо, що сАТ рТТГ частіше асоціюються з ХГ, а не з АІТ. Проте в деяких випадках у пацієнтів з АІТ також можуть бути виявлені ці антитіла, хоча це трапляється значно рідше. Так, загалом, згідно з різними дослідженнями, відсоток пацієнтів з АІТ, у яких виявляють сАТ рТТГ, варіює від 5% до 15% [21-23]. У нашому дослідженні підвищення рівня сАТ рТТГ спостерігалось у 12% пацієнтів. Варто зазначити, що наявність цих антитіл не обов'язково свідчить про клінічно значущий тиреотоксикоз. Натепер існують докази того, що різні форми рецептора ТТГ ускладнюють імунну відповідь на антиген, який у пацієнтів з аутоімунним захворюванням ЩЗ генерує реакцію аутоантитіл із кількома типами сАТ рТТГ [24]. У групі обстежених нами хворих рівні сАТ рТТГ >10 МО/мл мали місце в 11 пацієнтів, із яких 7 пацієнтів мали гіпотиреоз (63,6%) і 4 пацієнти – еутиреоз. З огляду на отримані результати можна припустити, що високий рівень сАТ рТТГ може призвести до «синдрому перехреста» з розвитком тиреотоксикозу чи розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії, але очевидно, що для відповіді на це питання необхідна більша кількість досліджень.

Пошук причин розвитку зоба при АІТ, сприяв проведенню низки досліджень, в яких вивчались кореляційні зв'язки між рівнями антитиреоїдних антитіл та об'ємом ЩЗ. Треба зазначити, що результати подібних досліджень досить суперечливі – одні автори підтверджують наявність прямої кореляції між рівнями антитиреоїдних антитіл і розмірами ЩЗ [25], а інші спростовують [26]. Проаналізувавши кореляції між рівнями АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ і об'ємом ЩЗ в наших пацієнтів, ми виявили прямий кореляційний зв'язок між об'ємом ЩЗ та рівнем АТТГ ( $r=0,15$ ,  $p<0,05$ ). Не виявлено кореляції між об'ємом ЩЗ та рівнями АТПО і сАТ рТТГ.

## Висновки

1. У хворих на АІТ спостерігалися підвищені рівні АТПО (74% випадків), АТТГ (33,5%) і сАТ рТТГ (12%). Ізольоване підвищення АТПО було в 50,5% пацієнтів, АТТГ – у 7,5%, а відсутність АТПО і АТТГ – у 6,5%.
2. Не виявлено вірогідної різниці між рівнями АТПО, АТТГ і сАТ рТТГ залежно від тривалості захворювання – рівні антитіл не відрізнялись у пацієнтів, тривалість захворювання яких становила 1-2 роки порівняно з пацієнтами, які хворіли >10 років.
3. Рівень антитиреоїдних антитіл, у тому числі й сАТ рТТГ, не залежить від функціонального стану ЩЗ, що може вказувати на те, що «синдром перехреста» може розвиватись і в пацієнтів із гіпотиреозом.
4. Встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між рівнями АТТГ і об'ємом ЩЗ.

## Список використаної літератури

1. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiasi A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
2. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
3. Ibili ABP, Selver Eklioglu B, Atabek ME. General properties of autoimmune thyroid diseases and associated morbidities. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Apr 28;33(4):509-15. doi: 10.1515/jpem-2019-0331.
4. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):883-90. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1.
5. Song RH, Yao QM, Wang B, Li Q, Jia X, Zhang JA. Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct;18(10):102368. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102368.
6. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997 Sep;84(3):223-43. doi: 10.1006/clin.1997.4412.
7. Chen Y, Zhu C, Chen Y, Wang N, Li Q, Han B, et al. Are thyroid autoimmune diseases associated with cardiometabolic risks in a population with normal thyroid-stimulating hormone? *Mediators Inflamm*. 2018 Oct 10;2018:1856137. doi: 10.1155/2018/1856137.
8. Konturek A, Barczyński M, Wierzchowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Mar;398(3):389-94. doi: 10.1007/s00423-012-1021-x.
9. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.
10. Paknys G, Kondrotas AJ, Kevelaitis E. Hashimoto tiroidito rizikos veiksniai ir patogenezė [Risk factors and pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis]. *Medicina (Kaunas)*. 2009;45(7):574-83. Lithuanian.

11. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526-34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
12. Smith BR, Sanders J, Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 2007 Oct;17(10):923-38. doi: 10.1089/thy.2007.0239.
13. Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Dec;33(6):687-98. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03906.x.
14. Takeda K, Takamatsu J, Kasagi K, Sakane S, Ikegami Y, Isotani H, et al. Development of hyperthyroidism following primary hypothyroidism: a case report with changes in thyroid-related antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 Apr;28(4):341-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.1988.tb03664.x.
15. Vassallo A, Ferrari F, di Filippo L, Giustina A, Loli P. Transition from Hashimoto thyroiditis to Graves's Disease: an unpredictable change? *Endocrine*. 2024 May;84(2):541-8. doi: 10.1007/s12020-023-03634-x.
16. Oueslati I, Salhi S, Yazidi M, Chaker F, Chihaoui M. A case of Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Clin Case Rep*. 2022 Oct 13;10(10):e6466. doi: 10.1002/ccr3.6466.
17. Umar H, Muallima N, Adam JM, Sanusi H. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Acta Med Indones*. 2010 Jan;42(1):31-5. PMID: 20305330.
18. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
19. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, Hermann M. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid*. 2011 Feb;21(2):161-7. doi: 10.1089/thy.2010.0191.
20. Chiovato L. Antibodies to thyroglobulin and to thyroid peroxidase in relation to the activity of autoimmune thyroid disease. *Scandinavian J Clin Labor Invest*. 1997; 57(2): 133-42.
21. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*. 2013 Jan-Mar;12(1):12-8. doi: 10.1007/BF03401282.
22. Bartes B, Rodien P. The Graves' disease, consensus of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):597-8. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.003.
23. Mezei M, Latif R, Davies TF. TSH receptor oligomers associated with the TSH receptor antibody reactome. *Endocrinology*. 2024 Aug 27;165(10):bqae099. doi: 10.1210/endo/bqae099.
24. Barić A, Brčić L, Gračan S, Škrabić V, Brekalo M, Šimunac M, et al. Thyroglobulin antibodies are associated with symptom burden in patients with Hashimoto's thyroiditis: A cross-sectional study. *Immunol Invest*. 2019 Feb;48(2):198-209. doi: 10.1080/08820139.2018.1529040.
25. Aksu ÖB, Şahin M, Özyılmaz EK, Hatipoğlu SN, Canpolat AG, Demir Ö, et al. Clinical features of patients with autoantibody positive Hashimoto thyroiditis: A single-center study. *J Ankara Univ Fac Med*. 2024 Jun;77(2):149-55. https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2024.97268.
26. Willms A, Bieler D, Wieler H, Willms D, Kaiser KP, Schwab R. Correlation between sonography and antibody activity in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med*. 2013 Nov;32(11):1979-86. doi: 10.7863/ultra.32.11.1979.

## Список скорочень

**АІТ** – автоімунний тиреоїдит

**АТТГ** – антитіла до тиреоглобуліну

**АТПО** – антитіла до тиреопероксидази

**сАТ рТТГ** – стимулюючі антитіла до рецептора тиреотропного гормону

**ТХ** – тиреоїдит Хашимото

**ХГ** – хвороба Грейвса

**ЩЗ** – щитоподібна залоза

## Оригінальні дослідження

**The content of antithyroid antibodies in patients with autoimmune thyroiditis and their clinical correlations****Yu.V. Buldygina, A.H. Haletska, H.M. Terekhova, V.M. Klochkova, Yu.I. Belyakova**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

**Abstract.** The relevance of the study is primarily due to the fact that the frequency of autoimmune thyroid diseases (AITDs), which include autoimmune thyroiditis (AIT) and Graves' disease, has increased significantly in recent decades, and AIT is the most common thyroid disease, the frequency of which is 0.3–1.5 cases per 1000 people. Recently, when observing the course of thyroid gland disease, clinicians often encounter the «crossroads syndrome» – a condition where one autoimmune thyroid disease is «changed» by another with a change in its functional state – from hypothyroidism to the development of thyrotoxicosis and vice versa. It is obvious that there is a cross-change of antithyroid antibodies, which changes the functional state of the thyroid gland, but the triggering factors and pathogenetic mechanisms of this process have not yet been sufficiently studied. **The aim** was to study the levels of Thyroid Peroxidase Antibodies (TPOAbs), Thyroglobulin antibodies (TgAbs) and the TSH receptor antibodies (TSHrAbs/TSI) in patients with AIT and their correlation with the disease duration and the functional state of the thyroid gland. **Material and methods.** The research was carried out at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» using clinical, laboratory, and statistical methods. The group of patients consisted of 200 patients with AIT, among whom there were 193 women and 7 men; the average age of the patients was 33.80±0.60 years. In the study, the levels of TPOAbs, TgAbs, and TSHrAbs/TSI in patients with AIT were analyzed depending on the disease duration and the functional state of the thyroid gland (euthyroidism and hypothyroidism). **Results.** It was established that the level of TPOAbs, increased by two times compared to the upper reference of normal values, occurred in 74% of patients with AIT, TgAbs – in 33.5%, TSHrAbs – in 12% of patients (simultaneously with an increase in the level of TPOAbs). An isolated increase in TPOAbs occurred in 50.5% of patients, TgAbs in 7.5%, and absence of TPOAbs and TgAbs in 6.5%. No significant difference was found between the values of TPOAbs, TgAbs, and TSHrAbs/TSI depending on the duration of the disease – the levels of antithyroid antibodies did not differ in patients whose disease duration was 1-2 years compared to patients who were ill for more than 10 years. It was also found that the levels of TPOAbs, TgAbs, and TSHrAbs/TSI did not depend on the presence/absence of hypothyroidism, which may indicate that the «crossover syndrome» can also develop in patients with hypothyroidism. A weak positive correlation between TgAbs levels and thyroid volume was established.

**Keywords:** thyroid gland, autoimmune thyroiditis, thyroglobulin antibodies, thyroperoxidase antibodies, thyroid stimulating hormone receptor antibodies, hypothyroidism.

**Для цитування:** Булдігіна ЮВ, Галецька АГ, Терехова ГМ, Клочкова ВМ, Белякова ЮІ. Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих на аутоімунний тиреоїдит та їхні клінічні кореляції. *Ендокринологія*. 2024;29(3):262-268. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.262.

**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 – д-рка мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-9219-2737; Галецька Анастасія Геннадіївна – аспірантка відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0009-0000-5077-3325; Терехова Галина Миколаївна – канд. мед. наук, старша наукова співроб., керівниця відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Клочкова Вікторія Миколаївна – наук. співроб. відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-3846-0865; Белякова Юлія Ігорівна – лікарка відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-4650-643X.

**Особистий внесок:** Булдігіна Ю.В. – розробка концепції статті, організація обстеження хворих, написання статті; Галецька А.Г. – переклад реферату, аналіз літератури, обробка даних. Терехова Г.М. – відбір хворих для аналізу, редагування статті; Клочкова В.М. – статистичний аналіз даних; Белякова Ю.І. – відбір хворих для аналізу та обстеження хворих.

**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 29.08.2024 р.; перероблена 12.09.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

**For citation:** Buldygina YuV, Haletska AH, Terekhova HM, Klochkova VM, Belyakova YuI. The content of antithyroid antibodies in patients with autoimmune thyroiditis and their clinical correlations. *Endokrynologia*. 2024;29(3):262-268. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.262.

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

**Information about the authors:** Buldygina Yuliya Valeriyivna Dr. Sci. (Medicine), Chief Scientist of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-9219-2737; Terekhova Halyna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Haletska Anastasiya Hennadiyevna, graduate student of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0009-0000-5077-3325; Klochkova Viktoriya Mykolayivna Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-3846-0865; Belyakova Yuliya Ihorivna Doctor of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-4650-643X.

**Personal contribution:** Buldygina Yu.V. – development of the concept of the article, organization of patient's examination, writing of the article; Haletska A.H. – literature analysis, data processing, abstract translation. Terekhova H.M. – selection of patients for analysis, article editing; Klochkova V.M. – statistical analysis of results; Belyakova Yu.I. – selection of patients for analysis, patient's examination.

**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 August 28, 2024; revised September 12, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.