

УДК 616.441-006.5-053.5-053.2-089

БУЛДИГІНА Ю.В.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ
ШЛЯХТИЧ С.Л.

Київський міський центр ендокринної хірургії на базі КМКЛ № 3

ДИНАМІКА ГОРМОНАЛЬНИХ ТА ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОЦЕСІ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ДИFUЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ

Резюме. У дослідженні вивчено динаміку структурного та функціонального стану щитоподібної залози, а також рівні антитиреоїдних антитіл у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) у процесі довготривалої терапії тиреостатичними препаратами. **Мета дослідження** — провести аналіз змін рівнів антитіл до рецептора тиреотропного гормона (АТ рТТГ), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ ТПО) при маніфестації ДТЗ та на фоні довготривалої медикаментозної терапії, а також визначити рівні АТ рТТГ при рецидивуючому перебігу захворювання. **Матеріали і методи.** Обстежено 112 пацієнтів із ДТЗ. Тривалість захворювання на момент початку обстеження була від одного місяця до 15 років. Усі хворі були розподілені на дві групи залежно від тривалості ДТЗ: першу групу становили 46 осіб із тривалістю захворювання до року (у середньому 3,96 міс.), другу групу — 66 осіб, які хворіли понад 1 рік (у середньому 3,32 року). Такий розподіл обумовлений бажанням вивчити динаміку рівнів антитиреоїдних антитіл при маніфестації захворювання та при довготривалому перебігу аутоімунного процесу. **Результати.** На тлі прийому тиреостатиків збільшувалась кількість пацієнтів з вогнищевими утвореннями щитоподібної залози. При аналізі рівнів антитиреоїдних антитіл на початку дослідження виявлено, що рівень АТ ТПО в обох групах хворих на ДТЗ вірогідно перевищував показники контрольної групи (група 1 — $283,33 \pm 86,61$ Од/мл проти $35,65 \pm 4,9$ Од/мл; група 2 — $207,34 \pm 42,52$ Од/мл проти $35,65 \pm 4,90$ Од/мл) і не залежав від тривалості захворювання та строків попереднього лікування. Через 6 місяців лікування рівень АТ ТПО в обох групах не зменшувався. При вивченні динаміки АТ рТТГ у процесі тиреостатичної терапії виявлено, що у хворих першої та другої групи зниження рівня АТ рТТГ зафіксовано лише через 6–12 місяців після початку тиреостатичної терапії (група 1 — з $17,19 \pm 2,17$ мОд/л до $6,95 \pm 2,39$ мОд/л, $p < 0,05$; група 2 — з $14,20 \pm 2,04$ мОд/л до $5,81 \pm 2,26$ мОд/л, $p < 0,05$). Через 24 місяці лікування рецидиви тиреотоксикозу спостерігались у 24 хворих (21,4 %). При дослідженні рівнів АТ рТТГ у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання спостерігалось їх суттєве збільшення ($24,27 \pm 2,86$ мОд/л проти $12,28 \pm 3,57$ мОд/л). Через 6 місяців тиреостатичної терапії рівні АТ рТТГ у хворих з рецидивами суттєво не зменшувались і значно перевищували аналогічні показники хворих на ДТЗ у стадії ремісії ($17,22 \pm 3,37$ мОд/л проти $4,64 \pm 1,99$ мОд/л). **Висновки.** У хворих на ДТЗ рівень АТ рТТГ зменшується лише через 6–12 місяців після початку тиреостатичної терапії. У хворих із рецидивуючим перебігом захворювання спостерігаються вірогідно більші розміри зоба, а також рівні АТ рТТГ, що через 6 місяців безперервного лікування значно перевищують нормальні значення й показники хворих з ремісією захворювання. **Ключові слова:** дифузний токсичний зоб, антитіла до тиреоїдної пероксидази, антитіла до рецептора ТТГ, тиреостатична терапія.

На сьогодні дифузний токсичний зоб (ДТЗ) розглядають як класичне аутоімунне захворювання [1–3]. Доведено, що трьома основними видами антитіл до компонентів щитоподібної залози (ЩЗ), яким притаманна тиреостимулююча активність, є LATS-фактор, LATS-протектор та людський тиреоїдний стимулятор. Усі вони належать до імуноглобулінів класу G і є гетерогенними поліклональними антитілами. Тиреостимулюючі імуноглобуліни (ТСІ) мають власти-

вість протягом тривалого часу циркулювати в кровеносному руслі та стимулювати рецептори тиреоцитів аналогічно до тиреотропіну (ТТГ). Механізм дії ТСІ і

Адреса для листування з авторами:
Шляхтич С.Л.
E-mail: shlyakhtychserg@gmail.com

© Булдігіна Ю.В., Шляхтич С.Л., 2015
© «Міжнародний ендокринологічний журнал», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

ТТГ опосередкований через цАМФ шляхом збільшення біосинтезу й вивільнення тиреоїдних гормонів. В основі виявлення всіх ТСІ лежить їх здатність утворювати комплекс із рецептором ТТГ [4]. Вважається, що головну патогенетичну роль у розвитку ДТЗ відіграє антитілоутворення, зокрема антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ), які мають головне значення при ДТЗ. Встановлено, що рецептор ТТГ складається з 744 амінокислотних залишків та є членом родини G-білокзчеплених рецепторів [4, 5]. Ці рецептори відповідають за наявність семи амінокислотних послідовностей, що складаються з 20–25 гідрофобних залишків, які утворюють α -спіраль з трьох варіантів екстра- й інтрацелюлярних петель, що з'єднуються в трансмембранному регіоні (N-термінальний екстацелюлярний кінець; C-термінальний інтрацелюлярний кінець). Екстрацелюлярний домен рТТГ включає фрагмент, що зв'язується з ТТГ, а трансмембранний домен забезпечує передачу сигналу в середину клітини. На поверхні тиреоцита експресується достатньо невелика кількість молекул рТТГ (100–10 000 молекул на клітину), що мають високу афінність до Gs- і Gg-субодиниць G-білка, які активують відповідно аденілатциклазний і фосфоліпазний каскади. Каскад «аденілатциклаза — цАМФ» реалізує ефекти ТТГ та захват йоду, синтез ТПО і ТГ, а також секрецію гормонів. У той же час каскад фосфоліпази С стимулює продукцію перекису водню, йодування й синтез тиреоїдних гормонів [6]. Існує думка, що за допомогою активування аденілатциклази та аденілатциклазного каскаду АТ рТТГ сприяють проліферації та росту фолікулярних клітин при ДТЗ, однак більшість дослідників не встановили кореляції між розміром зоба та рівнями титрів антитіл. Стимуляція функції ЩЗ підвищує її чутливість до інших ростостимулюючих факторів, а саме до інсуліноподібного фактора росту 1, що стимулює розростання паренхіми ЩЗ через власні рецептори [7]. Незважаючи на значні досягнення у вивченні патогенезу ДТЗ, у діагностиці й тактиці лікування залишається багато дискусійних питань. Як відомо, є три основні методи лікування ДТЗ, а саме медикаментозний, радіоїодтерапія та хірургічне лікування [8].

Зазвичай при виявленні ДТЗ лікарями планується довготривала медикаментозна терапія, у результаті якої тільки в 30 % хворих вдається досягти стійкої гормональної та імунологічної ремісії захворювання [3]. Так, у сучасній тиреодології немає чітко визначених рівнів АТ рТТГ, за допомогою яких можливо було б визначити відсутність або наявність ремісії захворювання. Навіть у рекомендаціях Американської тиреоїдної асоціації 2011 року фігурують поняття низького та високого рівнів без чіткої кількісної характеристики та меж цих значень.

Метою дослідження було провести аналіз змін рівнів антитіл до рецептора ТТГ та тиреоїдної пероксидази (АТ ТПО) при маніфестації ДТЗ та на тлі довготривалої медикаментозної терапії, а також визначити рівні АТ рТТГ при рецидивуючому перебігу захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 112 пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу, серед яких було 9 чоловіків (8 %) і 103 жінки (92 %). Вік пацієнтів був у межах від 19 до 70 років і в середньому становив $41,25 \pm 1,19$ року. Тривалість захворювання на момент початку обстеження становила від одного місяця до 15 років і в середньому була $25,09 \pm 2,76$ міс. (2 роки).

Для вивчення динаміки структурного стану ЩЗ, гормональних та імунологічних показників залежно від тривалості захворювання всі хворі були розподілені на дві групи: першу групу становили 46 осіб (з них чоловіків — 4, жінок — 42) із тривалістю захворювання до року, друга група — 66 осіб (з них чоловіків — 5, жінок — 61), які хворіли понад один рік. Тривалість захворювання становила в середньому в першій групі 3,96 міс., а в другій — 3,32 року. Такий розподіл був обумовлений бажанням вивчити динаміку рівня антитіл до ЩЗ при маніфестації автоімунного захворювання та при довготривалому перебігу автоімунного процесу.

Окремо були обстежені пацієнти з токсичною аденомою (ТА) з метою використання їх імунологічних показників як групи порівняння при вивченні вмісту АТ рТТГ. Групу становили 30 пацієнтів, серед яких було двоє чоловіків (5,5 %) і 28 жінок (94,5 %). Вік пацієнтів коливався від 22 до 80 років, становлячи в середньому $47,86 \pm 2,81$ року. Тривалість захворювання в пацієнтів з ТА була від одного до семи місяців і в середньому становила $3,60 \pm 0,5$ місяця.

Контрольну групу (КГ) при вивченні змін гормонального стану пацієнтів становили 25 порівняно здорових осіб.

З метою встановлення/підтвердження діагнозу проводилось обов'язкове обстеження пацієнтів, що передбачало застосування клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Обстеження пацієнтів включало: збір анамнестичних даних, скарг пацієнтів, клінічне обстеження (огляд, пальпація), біохімічні аналізи крові, гормональне обстеження, електрокардіографію, 24-годинне холтеровське моніторування, огляд окуліста, ультразвукове дослідження (УЗД) орбіт.

Для визначення об'єму і структури ЩЗ проводилось ультразвукове дослідження за стандартною методикою (апаратом Toshiba SSA-580A та Ultima PA ГРИС. 941217.01343 ІЗ).

За наявності вогнищевих утворень проводилась тонкогілкова аспіраційна пункційна біопсія під контролем ехографії.

Для оцінювання функціонального стану ЩЗ досліджувався вміст гормонів (ТТГ, вільний T_4 , вільний T_3) у сироватці венозної крові методом радіоімунологічного аналізу за допомогою стандартних наборів фірми Amersham (Великобританія).

Антитіла до ТПО досліджували радіоімунологічним методом за допомогою стандартного набору фірми Immunotech (Чехія).

Досліджувані зразки, контрольні та калібрувальні проби інкубували з міткою I-125-ТПО в пробірках, що

вкриті моноклональними антитілами двох видів. Після закінчення інкубації видаляли рідкий вміст, промивали пробірки та вимірювали зв'язану активність I-125. Концентрацію АТ ТПО визначали методом інтерполяції за калібрувальною кривою.

Нормальними показниками АТ до ТПО вважали значення від 0 до 100 Од/мл.

Для дослідження рівня АТ рТТГ у сироватці крові застосовували метод імуноферментного аналізу з використанням стандартних наборів фірми Medizim (Німеччина). Це конкурентний імуноферментний метод, що передбачає декілька етапів. На першому етапі антитіла до рТТГ (TRAb) із зразків сироватки та стандартів зв'язуються з рецептором, що іммобілізований у планшетах. На другому етапі ТТГ-комплекс зв'язується з вільними епітопами рецептора. Утворений ТТГ-комплекс специфічно взаємодіє з пероксидазною кон'югатою. Оптична щільність розчину при 450 нм обернено пропорційна кількості зв'язаних специфічних антитіл. Нормальними значеннями АТ рТТГ вважали показники, що не перевищували 1,5 мОд/л.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У процесі даного дослідження нами були проаналізовані розміри ЩЗ за даними УЗД у хворих з різною тривалістю захворювання (групи 1 і 2). Так, у першій групі пацієнтів розміри ЩЗ були в межах від 9,3 до 83,19 см³ і в середньому становили $33,10 \pm 2,83$ см³, а в другій групі — від 9,83 до 137,68 см³, що в середньому становило $29,68 \pm 2,95$ см³ ($p > 0,005$). Отже, не спостерігалось вірогідної різниці в розмірах ЩЗ між пацієнтами обох груп.

При аналізі структурного стану ЩЗ у процесі тиреостатичної терапії були виявлені зміни, які наведені в табл. 1.

Як видно з даних табл. 1, при більшій тривалості захворювання збільшується кількість пацієнтів з вогнищевими утвореннями ЩЗ. Факторами, що сприяють вузлуотворенню на тлі ДТЗ, є тривалий перебіг хвороби з вживанням тиреостатиків. Зменшення співвідношення епітелію та стромы в залозі пояснює переважання склеротичних змін із збільшенням частки стромального компонента порівняно з колоїдним та епітеліальним за рахунок перифолікулярного й периваскулярного фіброзу, склерозування й заміни фолікулів сполучною тканиною. Одночасно у ЩЗ внаслідок нерівномірності розвитку гіперпластичних процесів виникають дистрофічні зміни епітелію (збільшується об'єм та вакуолізація цитоплазми, зморщується ядро), що завершується розвитком фіброзної сполучної тканини з гіалінізацією й можливою подальшою некротизацією частки або фрагмента паренхіми. Вогнище проліферації з колоїдом та некрозом у центрі є представником макрофолікулярного вузла.

Усі пацієнти на момент початку обстеження перебували в стані декомпенсації тиреотоксикозу, тому їм була призначена тиреостатична терапія, що передбачала застосування тіонамідів (мерказоліл, тирозол, метизол у середньому 20 мг на добу), при необхідності — бета-блокатори та седативні препарати. Критерієм ефективності тиреостатичної терапії, крім ліквідації клінічної картини тиреотоксикозу, була нормалізація таких лабораторних показників, як ТТГ, вільний Т₄, вільний Т₃. При проведенні порівняльного аналізу гормонального стану пацієнтів обстежених груп у процесі медикаментозної терапії були отримані результати, що подані в табл. 2.

Таблиця 1. Структурний стан ЩЗ залежно від тривалості захворювання

Групи хворих	n	Дифузний зоб		Змішаний зоб	
		n	%	n	%
1	46	42	91,3	4	8,7
2	66	54	81,8	12	18,2
Усього	112	96	85,7	16	14,3

Таблиця 2. Рівень ТТГ і тиреоїдних гормонів у хворих на ДТЗ у процесі медикаментозної терапії

Групи	ТТГ-1	ТТГ-2	вТ ₄ -1	вТ ₄ -2	вТ ₃ -1	вТ ₃ -2
1	0,06 ± 0,05*	1,48 ± 0,45**	39,73 ± 2,49*	16,7 ± 0,88**	31,15 ± 3,57*	10,27 ± 0,66**
2	0,250 ± 0,118*	1,93 ± 0,44**	34,11 ± 1,88*	15,80 ± 0,58**	21,72 ± 1,96*	9,38 ± 0,51**
ТА	0,08 ± 0,02*	1,49 ± 0,13**	23,47 ± 1,89*	15,85 ± 0,58**	24,75 ± 3,25*	10,72 ± 0,37**
КГ	1,12 ± 0,02		14,950 ± 1,121		7,88 ± 1,24	

Примітка: ТТГ-1 — рівень ТТГ до початку тиреостатичної терапії; ТТГ-2 — рівень ТТГ через 3 місяці лікування; вТ₄-1 — рівень вільного тироксину до початку тиреостатичної терапії; вТ₄-2 — рівень вільного тироксину через 3 місяці лікування; вТ₃-1 — рівень вільного трийодтироніну до початку тиреостатичної терапії; вТ₃-2 — рівень вільного трийодтироніну через 3 місяці лікування; * — вірогідність порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$); ** — вірогідність відмінностей показників між групами 1 і 2 ($p < 0,05$).

Як і очікувалось, до лікування у всіх групах хворих було зафіксовано зниження рівня ТТГ і збільшення титрів вільного T_4 і T_3 порівняно з контрольною групою здорових осіб ($p < 0,05$). При порівнянні рівнів тиреоїдних гормонів між групами із синдромом тиреотоксикозу нами було відзначено, що вихідний рівень тиреоїдних гормонів у першій групі хворих вірогідно ($p < 0,05$) перевищував значення другої групи й групи хворих з ТА. Через 3 місяці вірогідно ($p < 0,05$) зменшились рівні тиреоїдних гормонів і зріс рівень ТТГ у всіх групах пацієнтів, тобто у всіх пацієнтів був зафіксований стан медикаментозної компенсації (табл. 2).

У процесі лікування тиреотоксикозу анти тиреоїдними препаратами була проаналізована динаміка рівнів АТ ТПО та АТ рТТГ до початку терапії та під час медикаментозного лікування хворих на ДТЗ. Групу порівняння становили хворі з токсичною аденомою.

До початку лікування рівні АТ ТПО в обох групах пацієнтів з ДТЗ вірогідно не відрізнялись, але значно перевищували ($p < 0,05$) показники контрольної групи, у якій рівень АТ ТПО становив $35,65 \pm 4,90$ Од/мл. Рівень АТ ТПО в групі хворих з токсичною аденомою не підвищувався і був вірогідно нижчим за показники контрольної групи здорових осіб (табл. 3). Вірогідної різниці в рівнях АТ ТПО залежно від тривалості захворювання не було виявлено: у хворих з тривалістю захворювання до одного року він становив $283,33 \pm 86,61$ Од/мл, а в пацієнтів, які хворіли понад рік, — $207,34 \pm 42,52$ Од/мл.

У подальшому ми порівнювали динаміку рівнів АТ ТПО у хворих на ДТЗ до початку тиреостатичної терапії та через 6 місяців після початку лікування. Через 6 місяців усі пацієнти були медикаментозно компенсовані й перебували в стані еутиреозу.

До початку медикаментозного лікування в пацієнтів першої групи рівень АТ ТПО становив $283,33 \pm 86,61$ Од/мл, після 6-місячного лікування — $241,52 \pm 93,29$ Од/мл ($p > 0,05$).

У другій групі до початку лікування цей показник становив $207,34 \pm 42,52$ Од/мл, після терапії — $164,42 \pm 83,95$ ($p > 0,05$). Отже, при аналізі динамічного ряду рівнів антитіл до ТПО у пацієнтів обох груп не було виявлено вірогідних змін у процесі тиреостатичної терапії.

Рівень АТ рТТГ при первинному обстеженні пацієнтів з ДТЗ вірогідно перевищував показники контрольної групи ($p < 0,05$). При порівняльному аналізі не було відмічено різниці в рівнях АТ рТТГ у хворих на ДТЗ залежно від тривалості захворювання (групи 1 і 2) ($p > 0,05$) (табл. 4).

Надалі була проаналізована динаміка рівнів АТ рТТГ у хворих на ДТЗ у процесі тиреостатичної терапії (через 3, 6 і 12 місяців після початку лікування) (табл. 5).

При вивченні динаміки АТ рТТГ у процесі тиреостатичної терапії отримані такі результати: у хворих першої і другої групи титри антитіл через 3 місяці від початку лікування не змінювались, зниження рівня АТ рТТГ зафіксовано лише через 6–12 місяців після початку тиреостатичної терапії ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Порівняльна оцінка рівнів АТ ТПО у хворих із синдромом тиреотоксикозу

Групи хворих	n	АТ ТПО (Од/мл)	Вірогідність (p) порівняно з КГ
1	43	$283,33 \pm 86,61$	$< 0,05$
2	53	$207,34 \pm 42,52$	$< 0,05$
ТА	36	$11,04 \pm 2,23$	$> 0,05$
КГ	30	$35,65 \pm 4,90$	

Таблиця 4. Порівняльна оцінка рівнів АТ рТТГ у хворих із синдромом тиреотоксикозу

Групи хворих	n	АТ рТТГ (IU/l)	Вірогідність (p) порівняно з КГ
1	43	$17,19 \pm 2,17$	$< 0,05$
2	53	$14,20 \pm 2,04$	$< 0,05$
ТА	36	$0,54 \pm 0,07$	$> 0,05$
КГ	30	$< 0,5$	

Таблиця 5. Динаміка титрів АТ рТТГ у процесі тиреостатичної терапії

Групи пацієнтів	АТ рТТГ (IU/l)			
	До лікування	3 міс.	6 міс.	12 міс.
1	$17,19 \pm 2,17$	$11,68 \pm 3,21$	$6,95 \pm 2,39^*$	$8,14 \pm 3,58^*$
2	$14,20 \pm 2,04$	$13,15 \pm 3,31$	$5,81 \pm 2,26^*$	$8,40 \pm 3,13^*$

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей порівняно з вихідними величинами.

Таблиця 6. Порівняльна оцінка рівнів АТ рТТГ та АТ ТПО у хворих з ремісією та рецидивами ДТЗ у процесі тиреостатичної терапії

Групи	Вік, роки	Розміри зоба, см ³	АТ рТТГ, мОд/л		АТ ТПО, Од/мл	
			До початку лікування	Через 6 міс. лікування	До початку лікування	Через 6 міс. лікування
Ремісія	40,66 ± 2,84	22,02 ± 1,98	12,28 ± 3,57	4,64 ± 1,99	173,38 ± 47,02	172,1 ± 62,12
Рецидив	43,37 ± 2,24	39,27 ± 4,63	24,27 ± 2,86	17,22 ± 3,37	198,53 ± 45,06	198,92 ± 95,54
p	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітка: p — вірогідність різниці показників між групами.

Отже, у хворих на ДТЗ рівні АТ ТПО вірогідно перевищують показники контрольної групи й не змінюються в процесі тиреостатичної терапії. Рівні АТ рТТГ також були вірогідно вищими за показники контрольної групи, однак суттєво знижувались тільки через 6 місяців після початку терапії й не досягали нормальних значень при контролі через 12 місяців лікування. У пацієнтів з ТА не спостерігалось збільшення рівнів АТ ТПО і АТ рТТГ.

У процесі тривалої тиреостатичної терапії (24 міс.) з 112 хворих на ДТЗ стійка ремісія тиреотоксикозу була досягнута у 24 пацієнтів (21,4 %), у 34 пацієнтів (30,4 %) спостерігались рецидиви захворювання, 54 пацієнти (48,2 %) продовжували лікування.

При порівняльному аналізі імунологічних показників хворих з ремісією та частими рецидивами тиреотоксикозу отримані результати, наведені в табл. 6.

Отже, у хворих з рецидивуючим перебігом захворювання спостерігались вірогідно більші розміри зоба (39,27 ± 4,63 см³ проти 22,02 ± 1,98 см³), а також рівні АТ рТТГ (24,27 ± 2,86 мОд/мл проти 12,28 ± 3,57 мОд/мл). Титри АТ рТТГ знижувалися через 6 місяців від початку лікування як у пацієнтів з подальшою ремісією, так і в пацієнтів з рецидивуючим перебігом ДТЗ, однак у пацієнтів з рецидивами рівні АТ рТТГ через 6 місяців безперервного лікування значно перевищували нормальні значення (17,22 ± 3,37 мОд/мл). Як і очікувалось, титри АТ ТПО не відрізнялися в обох групах і не змінювалися в процесі тиреостатичної терапії.

Висновки

1. При більшій тривалості захворювання та лікування збільшується кількість пацієнтів з вогнищевими утвореннями ЩЗ.

2. Рівні антитіл до тиреоїдної пероксидази не змінюються в процесі тиреостатичної терапії.

3. Рівні АТ рТТГ зменшуються тільки через 6 місяців безперервної тиреостатичної терапії.

4. У хворих із рецидивуючим перебігом захворювання рівень АТ рТТГ значно перевищував норму і становив 17,22 ± 3,37 мОд/л.

Список літератури

1. Кравченко В.І., Постол С.В. Динаміка захворюваності на патологію щитоподібної залози в Україні // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2011. — № 3 (35). — С. 26-31.
2. Korelitz J.J., McNally D.L., Masters M.N. et al. Prevalence of thyrotoxicosis, antithyroid medication use, and complications among pregnant women in the United States // *Thyroid*. — 2013. — Vol. 23 (6). — P. 758-765. doi: 10.1089/thy.2012.0488.
3. Hollowell J.G., Staehling N.W. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994) *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-II)* // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2002. — Vol. 87. — P. 489-499.
4. Балаболкин М.И. Фундаментальная и клиническая тиреология / Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
5. González-Rodríguez L.A. Thyroid dysfunction in an adult female population: A population-based study of Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS) / L.A. González-Rodríguez, M.E. Felici-Giovanini, L. Haddock // *P.R. Health Sci. J.* — 2013. — Vol. 32. — P. 57-62.
6. Свириденко Н.Ю., Лихванцева В.Г., Беловалова И.М. и др. Антитела к рецептору ТТГ как предикторы тяжести и исходов эндокринной офтальмопатии у пациентов с болезнью Грейвса // *Пробл. эндокринологии*. — 2011. — № 2. — С. 23-26.
7. Кандрор В.И. Молекулярно-генетические аспекты тиреодной патологии / В.И. Кандрор // *Пробл. эндокринологии*. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 3-10.
8. Leporati P., Gropelli G., Zerbini F. Etiopathogenesis of Basedow's disease. Trends and current aspects // *Nuclearmedizin*. — 2015. — Vol. 54 (5). — P. 204-210.

Отримано 20.09.15 ■

Будыгина Ю.В.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев

Шляхтич С.Л.

Киевский городской центр эндокринной хирургии на базе ГКБ № 3

ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОЦЕССЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДИФФУЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Резюме. В исследовании изучена динамика структурного и функционального состояния щитовидной железы, а также уровни антитиреоидных антител у больных с диффузным токсическим зобом (ДТЗ) на фоне длительной терапии тире-

остатическими препаратами. **Цель исследования** — провести анализ изменений уровней антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ рТТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ ТПО) при манифестации ДТЗ и на фоне длительной медика-

ментозной терапии, а также определить уровни АТ рТТГ при рецидивирующем течении заболевания. **Материалы и методы.** Были обследованы 112 пациентов с ДТЗ. Длительность заболевания на момент начала обследования была от одного месяца до 15 лет. Все больные были распределены на две группы в зависимости от длительности заболевания: первую группу составили 46 пациентов с длительностью заболевания до одного года (в среднем 3,96 мес.), вторую — 66 пациентов, болеющие более одного года (в среднем 3,32 года). Такое распределение было обусловлено желанием изучить динамику уровней антитиреоидных антител при манифестации заболевания и при длительном течении аутоиммунного процесса. **Результаты.** На фоне приема тиреостатиков увеличивалось количество пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. При анализе уровней антитиреоидных антител на начальном этапе исследования выявлено, что в обеих группах больных ДТЗ показатели достоверно превышали данные контрольной группы (группа 1 — $283,33 \pm 86,61$ Ед/мл против $35,65 \pm 4,90$ Ед/мл; группа 2 — $207,34 \pm 42,52$ Ед/мл против $35,65 \pm 4,90$ Ед/мл) и не зависели от длительности заболевания и сроков предшествующего лечения. Через 6 месяцев лечения уровень АТ ТПО в обеих группах не снижался. При изучении динамики АТ рТТГ в процессе тиреостатической терапии выявлено, что

у больных первой и второй групп снижение уровней АТ рТТГ было зафиксировано только через 6–12 месяцев после начала тиреостатической терапии (группа 1 — с $17,19 \pm 2,17$ мЕд/л до $6,95 \pm 2,39$ мЕд/л, $p < 0,05$; группа 2 — с $14,20 \pm 2,04$ мЕд/л до $5,81 \pm 2,26$ мЕд/л, $p < 0,05$). Через 24 месяца лечения рецидивы тиреотоксикоза наблюдались у 24 больных (21,4 %). При исследовании уровней АТ рТТГ у больных с рецидивирующим течением заболевания мы наблюдали их существенное повышение ($24,27 \pm 2,86$ мЕд/л против $12,28 \pm 3,57$ мЕд/л). Через 6 месяцев тиреостатической терапии уровни АТ рТТГ у больных с рецидивирующим течением заболевания существенно не изменялись и значительно превышали аналогичные показатели больных с ДТЗ в стадии ремиссии ($17,22 \pm 3,37$ мЕд/л против $4,64 \pm 1,99$ мЕд/л). **Выводы.** У больных ДТЗ уровень АТ рТТГ снижается только через 6–12 месяцев после начала тиреостатической терапии. У больных с рецидивирующим течением заболевания наблюдаются достоверно большие размеры зоба, а также уровни АТ рТТГ, которые через 6 месяцев непрерывного лечения значительно превышают нормальные значения и показатели больных с ремиссией заболевания.

Ключевые слова: диффузный токсический зоб, антитела к тиреоидной пероксидазе, антитела к рецептору ТТГ, тиреостатическая терапия.

Buldyhina Yu.V.

State Institution «Institute of Endocrinology and Metabolism named after V.P. Komisarenko of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Shliakhtych S.L.

Kyiv Municipal Centre of Endocrine Surgery at the Premises of Kyiv Municipal Clinical Hospital № 3, Kyiv, Ukraine

DYNAMICS OF HORMONAL AND IMMUNOLOGICAL INDEXES DURING CONSERVATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH DIFFUSE TOXIC GOITER

Summary. The dynamics of structural and functional state of thyroid gland was studied, as well as the levels of antithyroid antibodies in patients with diffuse toxic goiter (DTG) during long-term treatment with thyrostatic agents. **Objective of the study** — to perform the analysis of changes in the levels of thyrotropin receptor antibodies (TRAbs), antibodies to thyreoperoxidase (ATPO) at DTG manifestation and during long-term drug therapy, as well as to determine TRAbs levels in relapsing course of disease. **Materials and methods.** 112 patients with DTG were examined. The duration of the disease at the examination beginning was from 1 month to 15 years. All patients were divided into two groups depending on the DTG duration: the first group consisted of 46 patients with disease duration up to 1 year (3.96 months in average), the second one consisted of 66 patients with disease duration more than 1 year (3.32 years in average). This distribution was specified by desire to study the dynamics of antithyroid antibody levels at disease manifestation and during long-term course of autoimmune process. **Results.** On the background of thyrostatic therapy, the number of patients with focal thyroid gland formations increased. When analyzing the levels of antithyroid antibodies at baseline, it was revealed that ATPO level in both groups of patients with DTG significantly exceeded the performance of the control group (group 1 — 283.33 ± 86.61 U/ml vs 35.65 ± 4.90 U/ml; group 2 — 207.34 ± 42.52 U/ml vs $35.65 \pm$

4.90 U/ml) and did not depend on disease duration and preliminary treatment duration. In 6 months of treatment, the level of ATPO in both groups was not decreased. The study of TRAbs dynamics during thyrostatic therapy revealed that in patients of the first and second groups, the decrease of TRAbs level was noted only 6–12 months after the start of thyrostatic therapy (group 1 — from 17.19 ± 2.17 IU/l to 6.95 ± 2.39 IU/l, $p < 0.05$; group 2 — from 14.20 ± 2.04 IU/l to 5.81 ± 2.26 IU/l, $p < 0.05$). In 24 months of treatment, the recurrence of thyrotoxicosis has been detected in 24 patients (21.4 %). The study of TRAbs levels in patients with relapsing course of the disease revealed their significant increase (24.27 ± 2.86 IU/l vs 12.28 ± 3.57 IU/l). In 6 months of thyrostatic therapy, the levels of TRAbs in patients with relapses do not significantly decreased and were significantly higher than similar rates in patients with DTG in remission (17.22 ± 3.37 IU/l vs 4.64 ± 1.99 IU/l). **Conclusions.** In patients with DTG, TRAbs level decreases in only 6–12 months after the beginning of thyrostatic therapy. The patients with relapsing course of the disease have significantly larger sizes of goiter, as well as the levels of TRAbs, which in 6 months of continuous treatment far exceeded the normal values and indicators of patients with remission.

Key words: diffuse toxic goiter, the antithyroid peroxidase antibodies, TSH receptor antibodies, antithyroid therapy.