

Аналіз причин та клінічного перебігу захворювань щитоподібної залози за наявності автоімунного overlap-синдрому



Л. В. Шкала, О. В. Шкала

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Останніми роками істотно збільшилися захворюваність і поширеність автоімунних уражень. Автоімунні захворювання щитоподібної залози (АІЗЩЗ) слід розглядати як органоспецифічні автоімунні ураження. Їх поширеність становить 2—5 % у загальній популяції, у жінок — 5—15 %, у чоловіків — 1—5 % [1].

Існує багато причин АІЗЩЗ, зокрема несприятливі чинники довкілля, стрес, відсутність здорового харчування, іонізуювальне випромінювання, коморбідні стани, куріння тютюну, схильність до алергійних виявів, генетичний чинник [2—5]. За результатами когортного дослідження 22 млн осіб у Великій Британії, розвиток більшості АІЗЩЗ відбувається під впливом чинників довкілля з певними соціально-економічними, сезонними та регіональними відмінностями [5].

Також до тригерних чинників АІЗЩЗ відносять хімічні речовини, такі як антипирени та фталати. Вони здатні інгібувати зв'язування тиреоїдних гормонів із рецепторами органів-мішеней та порушувати їхню дію, а також пригнічувати естрогенну активність [6, 7]. Це пояснює збільшення частоти АІЗЩЗ у жінок, особливо під час вагітності та в післяпологовий період. Вивчається вплив бактеріальних (*Yersinia enterocolitica*) і вірусних інфекцій, зокрема вірусів герпесу, краснухи, Епштейна-Барр, епідемічного паротиту, гепатиту С, ретровірусів [8]. Установлено взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D та низьким рівнем селену й виникненням АІЗЩЗ [9, 10].

Окремі чинники можуть бути тригерами для розвитку одного АІЗЩЗ і протекторами для іншого. Відомо, що відсутність тютюнокуріння знижує ризик хвороби Грейвса (ХГ), але провокує ризик автоімунного тиреоїдиту (АІТ), помірне споживання алкоголю сприяє захисту від обох хвороб. Стресові ситуації можуть спричинити розвиток ХГ, але відносно безпечні щодо розвитку АІТ [11].

За даними систематичного аналізу чинників ризику АІЗЩЗ автори [1, 4] дійшли висновку, що більшість випадків пов'язані зі спадковістю, насамперед у двох наступних поколіннях (> 77 %), дефіцитом вітаміну D (> 70 %), недостатністю йоду (14,5 %) та селену (3,4 %), тютюнокурінням (15,4 %), іонізуювальним випромінюванням (від 8,2 % у першому поколінні до 45,5 % у третьому поколінні).

Загалом серед тригерів АІЗЩЗ лише в 20—30 % випадків слід розглядати чинники довкілля, у решті випадків — генетичні чинники [4]. Епігенетичні ефекти, зокрема метилювання ДНК, зумовлюють різні варіанти дисперсії, що пояснює ймовірність розвитку ХГ в одних пацієнтів та АІТ в інших [11]. Установлено, що поліморфізм генів за певних умов може спричинити зміни імунологічного нагляду, що зрештою провокує автоімунну агресію з підсиленням утворенням автоантитіл, які можуть пошкодити щитоподібну залозу (ЩЗ).

В основі розвитку ХГ лежить утворення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (АТ-рТТГ),

що призводить до гіперфункції ЩЗ, а АІТ характеризується суттєвим підвищенням вмісту антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) і антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) з обов'язковою лімфоїдною інфільтрацією та подальшими деструктивними змінами, що при прогресуванні призводять до гіпотиреозу [12, 13]. При ХГ також може розвиватися лімфоїдна інфільтрація, що вказує на спорідненість процесів. Тому запропоновано розглядати АІЗЩЗ як автоімунний континуум, а ХГ і АІТ — як різні його вияви [14].

Інколи в пацієнтів спостерігається автоімунний «перехресний» синдром (overlap-синдром), за якого наявні клінічні ознаки, притаманні одночасно кільком захворюванням, або відбувається зміна маніфестації одного захворювання іншим. Тому існує ймовірність наявності спільних ланок патогенезу окремих АІЗЩЗ, що відображено в назві «перехресний синдром» [15, 16].

Мало вивчені етіопатогенетичні ланки розвитку overlap-синдрому, а також питання щодо самостійності цього синдрому або захворювання. Є багато досліджень, автори яких схилиються до думки про генетичну схильність до розвитку автоімунного overlap-синдрому.

У Швеції проведено порівняльне дослідження близнюків. Установлено, що спадковість розвитку одночасно АІТ і ХГ була помірною, тобто обмежено вірогідною, але важливішою для чоловіків [17]. На думку авторів [18], поєднання ХГ і АІТ, спостерігається при аберантній проліферації В-клітин, яка залежить від кодуєчого гена *IKZF3*. Показано, що поліморфізм цього гена зумовлює ризик розвитку насамперед ХГ.

Є також роботи, які свідчать про різний патогенез, зокрема тиреоїдиту Хашимото і ХГ, на підставі ідентифікації локусів сприйнятливості з гетерогенністю між зазначеними захворюваннями [19]. Інші дослідники з'ясували на прикладі індійської популяції, що певні комбінації алелей у генотипі свідчать про синергічний ефект, зумовлюючи сильну сприйнятливості до виникнення двох АІЗЩЗ, а зниження сприйнятливості в деяких випадках асоціації алелей вони розглядали як захисний зв'язок [20].

Про можливість переходу одного АІЗЩЗ в інше повідомили автори [21], які зареєстрували перехід ХГ в АІТ в 15—20 % випадків, зазначаючи, що зворотна конверсія захворювань спостерігається вкрай рідко. Повідомлено лише про 50 випадків трансформації АІТ в ХГ при середньому віці пацієнтів 44 роки, середній час конверсії — 7 років, співвідношення

чоловіків та жінок при переході АІТ у ХГ становило 1 : 9. Цю трансформацію можна пов'язати з імовірною участю антитіл, що блокують рецептори тиреотропного гормону (ТТГ), які можуть бути стимуляторами або блокаторами, але ці автоімунні зміни потребують подальшого з'ясування [22].

Є дані про спонтанну автоімунну конверсію гіпотиреозу в гіпертиреоз, яка може відбутись у будь-який час [23]. Як зазначають автори [1], усі АІЗЩЗ можуть виявлятися тиреотоксикозом, що потребує ретельного дообстеження.

Отже, «білі плями» у розвитку overlap-синдрому потребують проведення досліджень.

Мета роботи — проаналізувати можливі тригери автоімунного overlap-синдрому та з'ясувати особливості клінічного перебігу захворювань щитоподібної залози на прикладі клінічного випадку.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка О., 33 роки, працює в перукарні майстром манікюру, що пов'язано з впливом хімічних речовин, зокрема ацетону. Звернулася зі скаргами на серцебиття, задишку при незначному навантаженні, безсоння, неврівноваженість, схуднення, поганий сон, втому. П'ять років тому вийшла заміж і протягом року намагалася завагітніти, але марно, тому звернулася до репродуктивної клініки для екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) та була ретельно обстежена. У пацієнтки мала місце вроджена аномалія — рудиментарний ріг матки. Більшість результатів лабораторно-інструментальних досліджень свідчили про нормальні показники, окрім дефіциту вітаміну D і незначного підвищення рівня тестостерону, який після призначення відповідної терапії нормалізувався. Однак спроба ЕКЗ виявилася невдалою. Через 6 міс пацієнтка самостійно завагітніла. На 8-му тижні діагностовано замирання плода, до того ж вагітність спостерігалася саме в рудиментарному розі. Проведено оперативне втручання з видаленням цього рогу із завмерлим плодом та матковою трубою.

Проведено аналізи для оцінки стану ЩЗ: рівень ТТГ — 2,62 мкОд/мл (норма 0,4—4,0 мкОд/мл), вільний тироксин (вТ₄) — 10,7 пмоль/л (норма 10,3—24,5 пмоль/л), що свідчило про еутиреоз. Підвищення показників продукції основних органоспецифічних антитіл не зареєстровано. Ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ підтвердило відсутність змін у залозі.

Через рік пацієнтка знову завагітніла, стала на облік. Результати обстеження патології ЩЗ і статеві

системи не виявили. Зареєстровано дефіцит вітаміну D (19,5 нг/мл при оптимальному рівні ≥ 30 нг/мл), що потребувало замісної терапії, яку було призначено. Однак на 17—18-му тижні вагітності в пацієнтки стався самостійний викидень. Це істотно вплинуло на психічний стан пацієнтки, вона перенесла дуже потужний стрес і через 3 міс стала відчувати серцебиття, задишку, підвищене потовиділення, постійну нервозність, тремтіння верхніх кінцівок, інколи — усього тіла, з приводу чого звернулася до лікаря. У пацієнтки мала місце постійна тахікардія (120—130 за 1 хв). У лабораторних показниках виявлено зниження рівня ТТГ до 0,126 мкОД/мл поряд зі збільшенням концентрації тиреоїдних гормонів: vT_4 — 4,28 нг/дл (норма 0,61—1,47 нг/дл) та вільного трийодтироніну (vT_3) — 9,6 пг/мл (норма 2,3—4,2 пг/мл), а також підвищення рівня АТ-рТТГ до 14,2 МО/мл (норма $< 1,75$ МО/мл). Дані УЗД ЩЗ відповідали ознакам дифузного зоба, а саме збільшення загального об'єму залози до 21,1 cm^3 без ущільнення на тлі помірно зниженої ехогенності, неоднорідності структури з чергуванням гіпоехогенних і гіперехогенних ділянок за відсутності додаткових утворень та незміненої васкуляризації. Пацієнтці була призначена терапія тіамазолом і β -адреноблокаторами. У результаті нормалізувалися рівні vT_4 , vT_3 , ТТГ. Зафіксовано тенденцію до зниження продукції антитіл — рівень АТ-рТТГ досяг 2,33 МО/мл. Усунуто тахікардію. Однак через 2,5 міс на тлі підтримувальної тиреостатичної терапії відбулася алергійна реакція з кропив'янкою, лікування було припинено.

Повторне обстеження через 6 міс після викидня виявило повний баланс тиреоїдних гормонів, рівень АТ-рТТГ становив 1,65 МО/мл, але суттєво збільшилася продукція АТ-ТПО — до 244 Од/мл (норма < 35 Од/мл), що свідчило про наявність аутоімунних порушень. Зберігався дефіцит вітаміну D (38,5 нмоль/л при нормі > 75 нмоль/л). За даними УЗД ЩЗ відбулося зменшення загального об'єму залози до 11,4 cm^3 , ехогенність залишалася зниженою, підсилилася неоднорідність структури, виявлено поодинокі мікрофолікули розміром до 3 мм у лівій частці, збільшилася васкуляризація, вузлуотворення було відсутнє. Це свідчило про приєднання АІТ без порушення функції ЩЗ.

Стан пацієнтки поліпшився, вона заспокоїлась, а через деякий час завагітніла втретє. Здійснювалося динамічне спостереження. Вагітність перебігала без проблем, на 39-му тижні вагітності пацієнтка народила здорового хлопчика вагою 3300 г, довжиною

51 см. Годувала грудьми протягом 1,2 року. Після пологів під час періоду лактації пацієнтка контролювала свій стан, не мала жодних скарг, вірусних чи інших інфекційних захворювань не переносила, підвищення температури тіла й болю в ЩЗ не відзначала. Однак на тлі лактації через рік після народження дитини в пацієнтки з'явилися серцебиття, задишка, роздратованість, порушення сну, слабкість. Лабораторно-інструментальне обстеження підтвердило рецидив тиреотоксикозу з підвищенням продукції тиреоїдних гормонів та одночасним зменшенням рівня ТТГ на тлі стабільно помірної автоагресії. Зареєстровано дефіцит вітаміну D. При цьому ЩЗ, за даними УЗД, була не збільшеною (загальний об'єм становив 13,4 cm^3), неущільненою, неоднорідної структури з мінімальними змінами ехогенності та васкуляризації.

Пацієнтка лікувалася карбімазолом через алергію на тіамазол. Досягнуто стану еутиреозу і зменшення рівня АТ-рТТГ до 0,65 МО/мл тривалістю 8 міс, ураховуючи період підтримувальної терапії. Також отримувала «Анаприлін» і вітамін D, що сприяло нормалізації діяльності серця та досягненню оптимального рівня вітаміну D. Через 9 міс пацієнтка знову почала працювати майстром манікюру. Незабаром виник рецидив захворювання, тому пацієнтка звернулася до лікарні.

З анамнезу життя відомо, що вона постійно мешкає в Києві. Дитячі інфекції, туберкульоз, часті простудні захворювання, вірусний гепатит, онкологічні та венеричні захворювання в себе і близьких родичів заперечує. Батьки здорові, захворювання ЩЗ (гіпотиреоз) виявлено лише в молодшій сестри (28 років). У матері відсутні захворювання ЩЗ, а даних щодо бабусі немає. Опромінення голови та шиї, травм і операцій (окрім гінекологічної) не було. Робота пов'язана з лаками, фарбами, які є шкідливими речовинами, але пацієнтка не має можливості змінити професію. Не палить. Алкоголем не зловживає. Має одну дитину віком 1 рік 10 міс.

При огляді: стан задовільний, свідомість ясна. Нормостенічної тілобудови. Зріст — 156 см, маса тіла — 56 кг, індекс маси тіла — 23 kg/m^2 . Вираз обличчя звичайний, екзофтальм відсутній, очні симптоми тиреотоксикозу відсутні. Шкіра трохи зволожена, нормального тургору, дещо бліда. Периферичні лімфовузли, насамперед підщелепні, пальпуються у вигляді невеличкої сочевиці, рухливі, м'яко-еластичної консистенції, невеличкі. Над легеньками ясний легеневий перкуторний звук, аускультативно — везикулярне

дихання. При перкусії серця — межі в нормі, при аускультатії — діяльність серця ритмічна, виявлена тахікардія до 110—120 /хв, тони звичайної гучності, м'який систолічний шум на верхівці. Артеріальний тиск — 100/70 мм рт.ст. Патології шлунково-кишкового тракту не виявлено, печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Сечовипускання та спорожнення кишечника не порушені. При дослідженні в позі Ромберга та при виконанні пальце-носової проби були мінімальні порушення — легкий тремор верхніх кінцівок, незначні промахування. У ділянці шиї ad osculus змін не виявлено, при ковтанні ледве помітне ковзання перешийка ЩЗ, при пальпації виявляється залоза м'якої консистенції, рухлива, безболісна, без вузлових утворень.

Дані обстеження

Загальний аналіз крові: еритроцити — $3,78 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобін — 113 г/л, лейкоцити — $5,1 \cdot 10^9$ /л, тромбоцити — $198 \cdot 10^9$ /л, ШОЕ — 11 мм/год.

Загальний аналіз сечі — без особливостей.

Біохімічний аналіз крові: загальний білок — 74 г/л, креатинін — 63 мкмоль/л, сечовина — 4,8 ммоль/л, цистатин С — 0,9 мг/л, загальний холестерин — 5,6 ммоль/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, глікований гемоглобін (HbA1c) — 5,1 %, феритин — 5,10 нг/мл.

ТТГ — 0,285 мкОд/мл, vT_3 — 3,28 пг/мл, vT_4 — 2,17 нг/дл, АТ-рТТГ — 0,90 МО/мл, АТ-ТПО — 128 МО/мл, АТ-ТГ — 55 МО/мл, 25-гідроксивітамін D — 77,5 нмоль/л.

Електрокардіограма: частота серцевих скорочень — 118 за 1 хв. Ритм синусовий правильний. Дифузні зміни міокарда.

УЗД ЩЗ: розташована типово, збільшена помірно, розміри: права частка — 9,4 см³, ліва частка — 8,7 см³, перешийок — 0,5 см³, ехогенність підвищена вогнищево, структура неоднорідна, мозаїчна. Вогнищеві утворення не візуалізуються.

Рентгенографія органів грудної клітки: без змін.

Діагноз. Автоімунний «перехресний» синдром. ХГ з клінічними виявами тиреотоксикозу в стані декомпенсації. АІТ, помірно гіпертрофічна форма. Залізодефіцитна анемія легкого ступеня.

З огляду на наявність рецидиву ХГ при поєднанні з АІТ, тобто двох АІЗЩЗ, рекомендації щодо консервативної тактики ведення пацієнтів при рецидиві [15], а також алергологічний анамнез хворої, призначено таку терапію: карбімазол у дозі 20 мг протягом одного місяця, у подальшому з поступовим зниженням дози до підтримувальної — загалом

1,5 року; комплекс вітамінів групи В, «Сорбіфер», «Анаприлін» протягом одного місяця. Відбулася нормалізація рівня специфічних АТ-рТТГ (0,28 МО/мл) при еутиреоїдному стані (ТТГ — 2,16 мкОд/мл, vT_4 — 0,75 нг/дл, vT_3 — 4,0 пг/дл), що свідчило про настання клінічної та імунологічної ремісії, але зареєстровано морфологічні ознаки АІТ під час УЗД ЩЗ. Також зареєстровано стабілізацію показників обміну заліза (сироваткове залізо — 25,2 мкмоль/л, феритин — 47,80 нг/мл), гемоглобіну (128 г/л) і еритроцитів ($4,08 \cdot 10^{12}$ /л), зберігалася незначна гіперхолестеринемія (5,49 мкмоль/л). На тлі терапії в пацієнтки суттєво поліпшився стан: повністю усунуто психоневротичні розлади, досягнута нормокардія.

Через рік після завершення лікування наявний стабільний еутиреоз (ТТГ — 1,708 мкМО/мл, vT_4 — 0,73 нг/дл, vT_3 — 3,12 пг/дл), нормальний рівень вітаміну D (118 нмоль/л), але підвищені рівні АТ-ТПО (510,3 МО/мл) і АТ-ТГ (89,2 МО/мл) при нормальному показнику АТ-рТТГ. Рецидивів не зареєстровано.

Особливості клінічного випадку

Розглядаючи можливі тригери overlap-синдрому в описаному випадку, можна припустити генетичну схильність, яка реалізована як варіанти дисперсії в пацієнтки та її молодшої сестри. До того ж пацієнтка молодого віку (33 роки), жіночої статі. Мав місце вплив стресу і хімічних речовин як професійної шкідливості, зокрема розчинників, що містять ацетон, який є токсичним (згідно з інформацією на сайті Державної служби України з питань праці та відповідно до Постанови Кабінету Міністрів від 5.12.2012 р. № 1129 «Про затвердження переліку наркотичних засобів, психотропних речовин і прекурсорів» ацетон є прекурсором), поряд із дефіцитом вітаміну D. Застосування ЕКЗ, зокрема з використанням прогестерону, було додатковим навантаженням як на гормональний статус пацієнтки, так і на імунну систему. Це призвело до появи клінічних виявів автоімунного overlap-синдрому з першою маніфестацією ХГ під час другої вагітності, яка завершилася самостійним викиднем. При цьому відзначено бурхливий клінічний перебіг захворювання з маніфестацією явищ тиреотоксичної кардіоміопатії (виразна тахікардія), тиреотоксичної нейропатії (тремор і психоневротичні розлади) поряд із синдромом слабких катаболічних розладів (незначне схуднення) на тлі помірного збільшення розмірів ЩЗ за даними УЗД ЩЗ. Гіперфункція ЩЗ виявилася підвищенням рівня вільних фракцій T_3 і T_4 на тлі

зменшення концентрації ТТГ. Зареєстровано автоагресію з істотним підвищенням рівня АТ-рТТГ, що характерно для ХГ. У подальшому відбулося одночасне підвищення продукції АТ-ТПО й АТ-ТГ. Дані УЗД ЩЗ разом із показниками антитілоутворення дали підставу встановити ще й АІТ, який у наступний період загострення overlap-синдрому набув виразнішого вияву, про що свідчило як зростання титрів антитіл, так і зміни структури ЩЗ (поява мозаїчності, неоднорідності ділянок ЩЗ на тлі гіперваскуляризації). Крім того, приєдналася залізодефіцитна анемія легкого ступеня. З огляду на типовий алергійний компонент антитиреоїдна терапія не була проведена в повному обсязі, але через деякий період відбулося спонтанне гальмування автоагресії (рівні антитіл істотно зменшилися), настала стадія еутиреозу, що дало змогу пацієнтці знову завагітніти, виносити й народити здорову дитину. Однак подальше навантаження на організм, зумовлене періодом лактації, деяким психічним і фізичним навантаженням при виховуванні немовляти, призвело до рецидиву хвороби, що потребувало відповідного лікування. Попри досягнення еутиреозу, зменшення рівня АТ-рТТГ до 0,65 МО/мл, оптимальний рівень вітаміну D, у пацієнтки через 9 міс знову стався рецидив після того, як вона вийшла на роботу.

З огляду на поєднання двох АІЗЩЗ, яке можна трактувати як автоімунний overlap-синдром, а також на науково-дослідні роботи щодо тактики ведення пацієнтів з overlap-синдромом у разі рецидиву ХГ [15], ми обрали тактику консервативного ведення пацієнтки з призначенням антитиреоїдної та симптоматичної терапії для досягнення еутиреоїдного стану ЩЗ та усунення процесів автоагресії.

Проведення оперативного втручання, а саме субтотальної тиреоїдектомії, не вважали за потрібне через молодий вік пацієнтки, бажання ще народжувати, наявність автоімунного стану, який свідчить про імунний дисбаланс у цілому, неможливість належного імунологічного контролю, імовірно, є виявом системного автоімунного ураження, що припускає можливість у подальшому ураження надниркових залоз, очей, вітіліго тощо, що узгоджується з думкою дослідників. Тиреоїдектомія нерідко супроводжується ускладненнями, пов'язаними з пошкодженням зворотних нервів, прищитоподібних залоз тощо. Загалом будь-яке оперативне втручання — це додатковий стрес, а в пацієнтки це додаткові тригерні чинники, які поряд з іншими чинниками спричинили розвиток overlap-синдрому.

Отже, проведене лікування було цілком обґрунтованим, що підтвердили результати: досягнуто еутиреозу, усунуто продукцію тиреоїдстимулювальних антитіл. Про наявність збереження автоімунного overlap-синдрому свідчили підвищений рівень АТ-ТГ і АТ-ТПО поряд зі специфічними морфологічними змінами ЩЗ, притаманними АІТ.

Крім того, варті уваги особливості клінічного перебігу overlap-синдрому: переважання клінічних виявів ХГ при першій маніфестації та при рецидиві, відсутність тиреотоксичної офтальмопатії, дермопатії, суттєвого збільшення розмірів ЩЗ, імовірно, зумовленого початковими деструктивними змінами в залозі на тлі АІТ, а також виразною автоагресією. Це потребувало використання суто консервативного лікування.

ВИСНОВКИ

Тригерами автоімунного overlap-синдрому є насамперед генетичний чинник, особливо в жінок молодого віку, а також стрес, дефіцит вітаміну D, вплив хімічних речовин, що містять ацетон, застосування гормональних препаратів, зокрема прогестерону.

Автоімунний overlap-синдром слід вважати синдромом, який об'єднує два захворювання ЩЗ. Клінічний перебіг може бути з початковою маніфестацією ХГ, у подальшому — з приєднанням автоімунного тиреоїдиту з рецидивним перебігом, що потребує ретельного обстеження для розробки персоналізованого раціонального лікування. Перевагу слід віддавати консервативному.

Наявність автоімунного overlap-синдрому зумовлює особливості клінічних виявів захворювань ЩЗ. Зокрема ХГ виявляється тиреотоксичною кардіоміопатією, нейропатією з помірною гіперплазією та неоднорідністю структури ЩЗ на тлі істотного підсилення автоагресії за відсутності тиреотоксичної офтальмопатії та дермопатії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л. В. Шкала, О. В. Шкала; збір та опрацювання матеріалу, редагування — Л. В. Шкала; написання тексту — О. В. Шкала.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Petranović Ovčariček P, Görges R, Giovanella L. Autoimmune Thyroid Diseases. *Semin Nucl Med.* 2024 Mar;54(2):219-36. doi: 10.1053/j.seminuclmed.2023.11.002. Epub 2023 Dec 2. PMID: 38044176.

2. Gonzalez ML, Chernock RD, Mansour M. Environmental factors and anatomic pathology of the thyroid gland: review of literature. *Diagnostic Histopathology*. 2020 May;26(5):207-15. doi: 10.1016/j.mpdhp.2020.02.003.
3. Shkala L, Shkala O. The spread of thyroid diseases and the algorithm for diagnosing thyroid dysfunction. *Family Medicine*. 2021;1:32-8. <https://doi.org/10.30841/2307-5112.1.2021.231926>.
4. Wiersinga WM. Clinical relevance of environmental factors in the pathogenesis of autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2016;31(2):213-22. doi: 10.3803/EnM.2016.31.2.213.
5. Conrad N, Misra S, Verbakel JY, et al. Incidence, prevalence, and co-occurrence of autoimmune disorders over time and by age, sex, and socioeconomic status: a population-based cohort study of 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2023 June 3;401(10391):1878-90. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00457-9.
6. Allen JG, Gale S, Zoeller RT, Spengler JD, Birnbaum L, McNeely E. PBDE flame retardants, thyroid disease, and menopausal status in U. S. women. *J Environ. Health*. 2016 May 24;15(1):60. doi: 10.1186/s12940-016-0141-0.
7. Kim MJ, Park YJ. Bisphenols and thyroid hormone. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Dec;34(4):340-8. doi: 10.3803/EnM.2019.34.4.340.
8. Tiron OI. The main exogenous and endogenous factors that can affect the morphofunctional characteristics of the thyroid gland (Literature review). *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2018;22(4):760-5. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(4)-32.
9. Wang J, Lv S, Chen G, et al. Metaanalysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015;7(4):2485-98. doi: 10.3390/nu7042485.
10. Pankiv VI, Yuzvenko TY, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;68(2):46-51. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.07>.
11. Lafontaine N, Shore CJ, Campbell PJ, et al. Epigenome-wide Association Study shows differential DNA methylation of MDC1, KLF9, and CUTA in autoimmune thyroid disease. *J Clinical Endocrinol Metab*. 2024;109(4):992-9. doi: 10.1210/clinem/dgad659.
12. Ralli M, Angeletti D, Fiore 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.
13. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' disease. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1552-65. doi: 10.1056/NEJMra1510030.
14. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Res*. 2017 Sep 28;6:1776. doi: 10.12688/f1000research.11535.1.
15. Генделека ГФ. Аутоиммунный синдром перекреста (overlap-синдром) при заболеваниях щитовидной железы — terra incognita тиреологии. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2016;(2):140-51.
16. Trier NH, Houen G. Antibody cross-reactivity in autoimmune diseases. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 2;24(17):13609. doi: 10.3390/ijms241713609. PMID: 37686415; PMCID: PMC10487534.
17. Skov J, Calissendorff J, Eriksson D, et al. Limited genetic overlap between overt Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease in twins: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar;106(4):1101-10. doi: 10.1210/clinem/dgaa956.
18. Li L, Ding X, Wang X, et al. Polymorphisms of IKZF3 gene and autoimmune thyroid diseases: associated with Graves' disease but not with Hashimoto's thyroiditis. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;45(5):1787-96. doi: 10.1159/000487870.
19. Zhang Q-Y, Liu W, Li L, et al. Genetic study in a large cohort supported different pathogenesis of Graves' disease and Q hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):dgaa170. doi: 10.1210/clinem/dgaa170.
20. Ramgopal S, Rathika C, Padma MR, et al. Interaction of HLA-DRB1* alleles and CTLA4 (+49 AG) gene polymorphism in autoimmune thyroid disease. *Gene*. 2018 Feb 5;642:430-8. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.057.
21. Daramjav N, Takagi J, Iwayama H, Uchino K, Inukai D, Otake K, Ogawa T, Takami A. Autoimmune Thyroiditis Shifting from Hashimoto's Thyroiditis to Graves' Disease. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Apr 13;59(4):757. doi: 10.3390/medicina59040757. PMID: 37109715; PMCID: PMC10141468.
22. Gonzalez-Aguilera B, Betea D, Lutteri L, et al. Conversion to Graves disease from Hashimoto thyroiditis: a study of 24 patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(6):609-14. doi: 10.20945/2359-3997000000086.
23. Stancu A-M, Alexandrescu D, Badiu C. Effects of block-replace regimen in patients with autoimmune hypothyroidism converted to Graves' disease. *Hormones (Athens)*. 2024 Mar;23(1):107-11. doi: 10.1007/s42000-023-00496-w.

РЕЗЮМЕ

Останнім часом збільшилися захворюваність і поширеність аутоімунних уражень щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема аутоімунного тиреоїдиту та хвороби Грейвса, які інколи виявляються у вигляді аутоімунного «перехресного» синдрому (overlap-синдрому). Серед тригерів цього ураження розглядають як генетичні чинники, так і чинники довкілля, які за певних умов спричиняють реалізацію виявів аутоімунного континууму, що може відбуватись або одночасно, або послідовно. Попри наявність низки наукових досліджень остаточно не з'ясовано етіології, патогенезу і клінічного перебігу аутоімунного overlap-синдрому.

Мета роботи — проаналізувати можливі тригери аутоімунного overlap-синдрому та з'ясувати особливості клінічного перебігу захворювань ЩЗ на прикладі клінічного випадку.

Розглянуто випадок пацієнтки з аутоімунним overlap-синдромом. Пацієнтка О., 33 роки, працює майстром манікюру. Звернулася зі скаргами на пришвидшене серцебиття, задишку при незначному навантаженні, безсоння, нерівноваженість, схуднення, втому. В анамнезі — невдале екстракорпоральне запліднення. Перша вагітність із завмерлим на

восьмому тижні плодом, друга вагітність на 17—18-му тижні завершилася самостійним викиднем. Через 3 міс після цього відбулася перша маніфестація хвороби Грейвса. Призначено тиреостатичне лікування тіамазолом упродовж 2,5 міс, яке було припинено через алергічну реакцію на тлі досягнення еутиреозу. Зареєстровано незначне підвищення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (АТ-рТТГ) на тлі суттєвого збільшення продукції антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) і антитіл до тиреоглобуліну (АТ-ТГ), а також структурні зміни в ЩЗ, притаманні АІТ. Спонтанне поліпшення стану сприяло настанню третьої вагітності, пацієнтка народила здорового хлопчика. Годувала грудьми впродовж 1,2 року. Через рік після пологів стався рецидив. Виявлялись клінічні симптоми хвороби Грейвса з помірною гіперплазією ЩЗ, зниження рівня вітаміну D. Лікувалася карбімазолом до досягнення стану еутиреозу та зниження рівня АТ-рТТГ упродовж 8 міс. Однак через рік знову стався рецидив. Відомо, що рідна сестра також має захворювання ЩЗ. При обстеженні: екзофтальм та очні симптоми тиреотоксикозу відсутні, наявний тремор верхніх кінцівок. Діяльність серця ритмічна, тони звичайної гучності, м'який систолічний шум на верхівці, тахікардія до 110—120 за 1 хв, артеріальний тиск — 100/70 мм рт.ст. Зареєстровано зниження рівня тиреотропного гормону до 0,285 мкОд/мл, підвищення рівня вільного тироксину до 2,17 нг/дл, вільного трийодтироніну — до 3,28 пг/мл, а також збільшення продукції АТ-рТТГ, АТ-ТПО, АТ-ТГ, анемію легкого ступеня. Під час ультразвукового дослідження виявлено незначну гіперплазію ЩЗ, вогнищево підвищену ехогенність, структура неоднорідна, мозаїчна, гіперваскуляризація. З огляду на клінічні симптоми тиреотоксикозу при характерних змінах ЩЗ, притаманних обом захворюванням, встановлено діагноз автоімунного overlap-синдрому. Обрано тактику консервативного ведення пацієнтки з призначенням карбімазолу, комплексу вітамінів групи В, заліза, β-адреноблокаторів до настання клініко-імунологічної ремісії та гальмування процесів автоагресії.

Висновки. Тригерами автоімунного overlap-синдрому є насамперед генетичний чинник, особливо в жінок молодого віку, а також стрес, дефіцит вітаміну D, вплив хімічних речовин, зокрема ацетонвмісних і застосування гормональних препаратів, зокрема прогестерону. Автоімунний overlap-синдром слід вважати синдромом, який об'єднує два захворювання ЩЗ. Клінічний перебіг може бути з початковою маніфестацією хвороби Грейвса,

у подальшому приєднується автоімунний тиреоїдит із рецидивним перебігом, що потребує ретельного дослідження для розробки персоніфікованого раціонального лікування, перевагу слід віддавати консервативному. Наявність автоімунного overlap-синдрому спричиняє клінічні вияви захворювань ЩЗ, зокрема хвороба Грейвса виявляється тиреотоксичною кардіоміопатією, нейропатією з помірною гіперплазією та неоднорідністю структури ЩЗ на тлі істотного підсилення автоагресії за відсутності тиреотоксичної офтальмопатії та дермопатії.

Ключові слова: автоімунний overlap-синдром, щитоподібна залоза, хвороба Грейвса, автоімунний тиреоїдит, чинники розвитку, особливості клінічного перебігу, лікування.

ABSTRACT

Analysis of the causes and clinical course of thyroid diseases in the presence of autoimmune overlap syndrome

L. V. Shkala, O. V. Shkala

Bogomolets National Medical University, Kyiv

In recent years, the prevalence of autoimmune thyroid diseases, particularly autoimmune thyroiditis and Graves' disease, has increased. These conditions sometimes co-occur as part of an autoimmune 'overlap' syndrome. Among the triggers of this lesion, both genetic factors and environmental factors are considered, which under certain conditions contribute to the realization of manifestations of the autoimmune continuum, which can occur either simultaneously or sequentially. Despite the presence of a number of scientific studies, the issues of pathogenesis and clinical course of autoimmune «overlap» syndrome remain still not fully clarified.

Objective — to analyze possible triggers of autoimmune «overlap» syndrome and to clarify the features of the clinical course of thyroid diseases using the example of a clinical case.

A case from real clinical practice of a patient with autoimmune overlap syndrome is considered. Patient O., 33 years old, works as a manicurist. She complained of palpitations, shortness of breath with light exertion, insomnia, some imbalance, weight loss, fatigue. History of unsuccessful *in vitro* fertilization; first pregnancy with a frozen fetus at 8 weeks, which was observed in the rudimentary horn of the uterus; second pregnancy, which ended in spontaneous miscarriage at 17—18 weeks. After that, 3 months later,

the first manifestation of Graves' disease occurred, thyreostatic treatment with thiamazole was prescribed for 2.5 months, discontinued due to an allergic reaction, and euthyroidism was achieved. However, a slight increase in antibodies to rTSH was observed against the background of a significant increase in the production of AT-TPO and AT-TG. Structural changes in the thyroid gland, characteristic of autoimmune thyroiditis, were also noted. Spontaneous improvement of the condition contributed to the third pregnancy, and the patient gave birth to a healthy boy. She breastfed for 1.2 years, but a year after giving birth, a relapse occurred. Clinical symptoms consistent with diffuse toxic goiter were detected, a decrease in vitamin D levels along with moderate thyroid hyperplasia. She was treated with carbomazole until hormonal balance was achieved and antibodies to rTSH decreased, unfortunately only for 8 months. Almost a year later, a relapse occurred again. It is known that her sister also has thyroid disease. On examination: exophthalmos and ocular symptoms of thyrotoxicosis are absent, tremor of the upper extremities is present. Heart activity is rhythmic, tones are of normal volume, soft systolic murmur at the apex, tachycardia up to 110—120 /min, blood pressure 100/70 mmHg. A decrease in TSH to 0.285 μ U/mL, an increase in vT4 to 2.17 ng/dL, in T3—3.28 pg/mL, as well as an increase in the production of AT-rTSH, AT-TPO, AT-TG, mild anemia. Ultrasound shows slight hyperplasia of the thyroid gland, focally increased echogenicity, the structure is heterogeneous, mosaic, hypervascularization. Considering the existing clinical symptoms of

thyrotoxicosis with characteristic changes in the thyroid gland, inherent in both diseases, a diagnosis of autoimmune «overlap» syndrome was made. The patient was treated conservatively with the appointment of carbimazole, B-complex vitamins, Sorbifer, Anaprilin until the onset of clinical and immunological remission and inhibition of autoaggression processes.

Conclusions. The primary triggers of autoimmune 'overlap' syndrome include genetic predisposition, especially in young women, along with stress, vitamin D deficiency, exposure to certain chemicals (including acetone-containing substances), and the use of hormonal medications, particularly progesterone. Autoimmune Overlap syndrome should be considered as a syndrome that combines two thyroid diseases, and the clinical course may be with the initial manifestation of Graves' disease, and later — the addition of autoimmune thyroiditis with a recurrent course, which requires careful study to develop a personalized rational treatment, giving preference to conservative. The presence of autoimmune «overlap» syndrome contributes to the peculiarities of the clinical manifestations of thyroid diseases, in particular, Graves' disease is manifested by thyrotoxic cardiomyopathy, neuropathy with moderate hyperplasia and heterogeneity of the thyroid gland structure against the background of a significant increase in autoaggression in the absence of thyrotoxic ophthalmopathy and dermatopathy.

Keywords: autoimmune «overlap» syndrome, thyroid gland, developmental factors, features of the clinical course.

Дата надходження до редакції 03.01.2025 р.

Дата рецензування 07.02.2025 р.

Дата підписання статті до друку 02.03.2025 р.