

Клінічний випадок аутоімунного поліендокринного синдрому IIIA типу: аналіз етапів діагностики та лікування



А. В. Кедик¹, Л. К. Соколова², О. О. Куцин¹

¹ ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В. П. Комісаренка НАМН України», Київ

Аутоімунний поліендокринний синдром (АПС) — це мультифакторне захворювання, яке характеризується поєднанням щонайменше двох ендокринопатій аутоімунного генезу та часто асоціюється з неендокринними аутоімунними розладами. Така мультиорганна залученість обумовлює значний клінічний поліморфізм і складність верифікації окремих фенотипів синдрому. Характерною особливістю АПС є послідовна маніфестація його складових із часто великими інтервалами між виникненням окремих нозологій [1]. Патологічний процес тривалий час має латентний перебіг, супроводжується циркуляцією специфічних аутоантитіл і лімфоцитарною інфільтрацією тканин-мішеней, що зрештою призводить до органної недостатності, що прогресує [2].

Першу систематизовану класифікацію АПС запропонували M. Neufeld і R. Blizzard у 1980 р. Виділено чотири типи синдрому [3]: АПС I типу (ювенільна форма) діагностують за наявності принаймні двох компонентів «класичної тріади»: хронічного слизово-шкірного кандидозу (зазвичай маніфестує першим у віці до 5 років), гіпопаратиреозу та хвороби Аддісона. АПС II типу (синдром Шмідта) розвивається переважно в дорослому віці. Його патогномічним критерієм є обов'язкове аутоімунне ураження кори надниркових залоз (хвороба Аддісона) у поєднанні з аутоімунним захворюванням

щитоподібної залози (ЩЗ) та/або цукровим діабетом (ЦД) 1 типу. АПС III типу вирізняється відсутністю адреналової недостатності. Його провідним компонентом є аутоімунний тиреоїдит, що асоціюється з іншими аутоімунними станами (ЦД 1 типу, целиакією, міастенією тощо). Подальша деталізація АПС III типу, запропонована С. Betterle та співавт. (2004), дала змогу диференціювати його на чотири підтипи залежно від характеру супутньої патології. До підтипу IIIA відносять поєднання аутоімунного тиреоїдиту з іншими ендокринними аутоімунними хворобами (зокрема ЦД 1 типу). Підтип IIIB охоплює комбінацію аутоімунного захворювання ЩЗ із патологіями шлунково-кишкового тракту (атрофічний гастрит, целиакія, склерозувальний холангіт, аутоімунний гепатит, первинний біліарний цироз тощо). Підтип IIIC — це асоціація аутоімунного тиреоїдиту із аутоімунними захворюваннями нервової системи (розсіяний склероз, міастенія, синдром м'язової скутості), шкіри (вітиліго, алопеція) та/або системи крові (антифосфоліпідний синдром, аутоімунна гемолітична анемія). Підтип IIID об'єднує випадки тиреоїдної аутоімунності з ревматичними чи кардіологічними захворюваннями.

У науковій літературі триває дискусія щодо варіативності класифікаційних підходів до АПС [4]. Так, С. Betterle та співавт. (2023) зазначають, що термін

Кедик Антоніна Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри госпітальної терапії. E-mail: kedyk.tonja@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7021-9644>;
Соколова Любов Костянтинівна, д. мед. н., ст. наук. співр., керівник відділу діабетології. E-mail: liubov_sokolova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0011-0106>;
Куцин Олександр Олександрович, к. мед. н., доцент, зав. кафедри госпітальної терапії. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7902-4598>

«поліендокринний» у назві АПС III типу не повністю відображує його сутність, оскільки синдром часто має системні неендокринні вияви. Тому запропоновано альтернативну назву — «множинний автоімунний синдром III», що акцентує увагу на мультиорганному характері автоімунної агресії [5].

До АПС IV типу відносять неklasифіковані комбінації принаймні двох органоспецифічних автоімунних захворювань, які не відповідають критеріям АПС інших типів.

В основі імуногенетичної диференціації АПС лежать два принципово різні механізми: моногенний і полігенний. АПС I типу є класичним моногенним захворюванням, зумовленим мутаціями в гені автоімунного регулятора (Autoimmune REgulator (AIRE)). Натомість розвиток АПС II та III типів має полігенну природу й асоційований із варіаціями в кількох локусах, зокрема в генах системи HLA (Human Leukocyte Antigen), CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4) і PTPN-22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 22) [2]. З огляду на ці етіопатогенетичні розбіжності деякі дослідники пропонують спрощену бінарну класифікацію розладів [6]. L. Frommer і G. Kahaly виділяють ювенільну та дорослу форми АПС [7]. Остання об'єднує АПС II, III та IV типу традиційної класифікації в єдину категорію.

Попри глобальну тенденцію до зростання поширеності автоімунних розладів, їх часто розглядають у вузькоспеціалізованих дисциплінах як окремі патології. Такий підхід зумовлює обмежену кількість масштабних популяційних досліджень АПС і призводить до недооцінки коморбідних станів, які в оглядах нерідко описують поза контекстом поліендокринної автоімунності [5, 8]. На особливу увагу заслуговує АПС III типу як найпоширеніший варіант синдрому, що охоплює близько 41 % можливих комбінацій ендокринних компонентів. Попри те, що в 15—30 % осіб із ЦД 1 типу наявні антитіла до тиреопероксидази або тиреоглобуліну, поширеність латентного автоімунного ураження підшлункової залози серед пацієнтів із тиреопатіями залишається предметом дискусій і потребує подальшого вивчення. Згідно з результатами системного аналізу G. Pham-Dobor та співавт., у структурі АПС III ЦД 1 типу значно частіше є ініціальним захворюванням, а не вторинною нозологією. У пацієнтів, в яких ЦД 1 типу розвинувся першим, хвороба Грейвса (ХГ) виникала як друге захворювання в 18,5 % випадків. З подібною частотою фіксували поєднання ЦД 1 типу та целиакії (16,9 %). «Лідером» комбінованого

перебігу є тиреоїдит Хашимото (52,1 %) [9]. За даними популяційних реєстрів, імовірність приєднання ЦД 1 типу після маніфестації ХГ є низькою. Установлено, що в пацієнтів із маніфестною ХГ найчастішими вторинними виявами є целиакія (21,4 %), ревматоїдний артрит (16,7 %), хвороба Аддісона (9,5 %) та хвороба Крона (9,5 %), тоді як ЦД 1 типу не належить до п'ятірки найочікуваніших асоціацій [9].

Представлений нами клінічний випадок демонструє нетипову для АПС III послідовність маніфестації автоімунних захворювань: ХГ як початковий розлад із подальшим приєднанням ЦД 1 типу через нетривалий час, що свідчить про агресивність автоімунного процесу, імовірно, через наявність спільних генетичних детермінант (зокрема поліморфізмів гена *PTPN22* або локусів HLA).

Мета роботи — описати клінічний випадок автоімунного поліендокринного синдрому підтипу IIIA, проаналізувати етапи діагностики та лікування для оптимізації стратегії ведення таких пацієнтів.

Представлений клінічний випадок може доповнити наукову базу для подальших систематичних оглядів і метааналізів, спрямованих на уточнення діагностичних патернів та стратегії ведення пацієнтів з АПС III.

Пацієнтка дала інформовану згоду на всі медичні втручання, а також на анонімну публікацію випадку. Усі рішення щодо лікування ухвалювали після обговорення з пацієнткою, членом її родини та багатопрофільною медичною командою.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнтка європейської раси, віком 25 років, звернулася по медичну допомогу до клініки через відчуття сухості в роті, загальну слабкість, тривогу, відчуття пришвидшеного серцебиття.

Останні 10 років проживає за кордоном. Два роки тому (травень 2023 р.) встановлено діагноз «хвороба Грейвса» та проведено лікування тіамазолом за місцем проживання. Тривалість курсу терапії тиреостатиком становила 18 міс (терапія завершена в листопаді 2024 р.). На тлі лікування досягнуто еутиреозу, але об'єм ЩЗ залишався збільшеним (36 мл, за даними ультразвукового дослідження (УЗД), грудень 2024 р.) і був високим титр антитіл до рецептора тиреотропного гормону (АТрТТГ) — 9 МОд/л (грудень 2024 р.).

Імовірно, через високий ризик рецидиву ХГ і для зменшення об'єму ЩЗ проведено курс радіоїодтерапії (РІТ) у січні 2025 р. Застосовану дозу

радіофармпрепарату встановити не вдалося, оскільки з наявної медичної документації, перекладеної українською мовою, відомо лише про сам факт РЙТ і про те, що було застосовано короткий курс глюкокортикоїдів тривалістю до 1 тиж. До первинного візиту в українську клініку після РЙТ за кордоном минуло 10 міс (листопад 2025 р.).

Зі слів пацієнтки, через 6 тиж після РЙТ проведено лабораторний контроль показників роботи ЩЗ. Оцінку об'єму ЩЗ за допомогою УЗД не проведено (через значне візуальне зменшення об'єму шиї після РЙТ).

У телефонному режимі їй повідомили, що рівні вільного трийодтироніну (вТ3) та вільного тетраіодтироніну (вТ4) відповідали нижній межі референтних значень, що було розцінено лікарем як ризик виникнення маніфестного гіпотиреозу, тому було рекомендовано розпочати прийом левотироксину в дозі 50 мкг/добу. Однак прийом левотироксину спричинив поновлення клінічних ознак тиреотоксикозу. Після повторного лабораторного контролю у квітні 2025 р. з урахуванням рівня вТ3 і вТ4 лікар-консультант рекомендував відмінити левотироксин, відновити прийому тіамазолу в дозі 10 мг/добу та розпочати прийом пропранололу в дозі 60 мг/добу через симптоми симпатичної стимуляції.

Перебуваючи на зазначеній схемі лікування протягом останніх 6 міс, пацієнтка приїхала в Україну та звернулася на консультацію. Із сімейного анамнезу вдалося з'ясувати, що її двоюрідна сестра має ЦД 1 типу. Також встановлено стаж куріння 5 років до 10 цигарок/добу.

Пацієнтка нормостенічної тілобудови з масою тіла 56 кг та індексом маси тіла 22 кг/м². При об'єктивному обстеженні відзначено сухість шкірних покривів, видиму на віддалі ЩЗ (пальпаторно щільної консистенції). Встановлено тахікардію з поодинокими екстрасистолами. Ознак ендокринної офтальмопатії (ЕОП) під час огляду не виявлено. Пацієнтці рекомендовано провести комплекс лабораторних та інструментальних досліджень. Наполегливо рекомендовано припинити куріння, надано інформацію щодо доступних програм підтримки відмови від куріння.

Оцінка стану ЩЗ (листопад 2025 р.): вТ3 — 5,47 пг/мл (норма 2,3—4,2 пг/мл), вТ4 1,6 нг/дл (норма 0,61—1,47 нг/дл), тиреотропний гормон (ТТГ) < 0,005 мМО/л (норма 0,4—4,0 мМО/л), АТрТТГ — 20,2 МО/л (норма < 1,75 МО/л).

УЗД ЩЗ (листопад 2025 р.): ЩЗ правильної форми, звичайного розташування, збільшена в розмірах.

Ліва частка — 20 × 23 × 47 мм, об'єм — 10,8 см³, права частка — 18 × 23 × 47 мм, об'єм — 9,7 см³. Загальний об'єм за Brunn — 20,5 см³. Перешийок не візуалізується. Контури ЩЗ чіткі, краї рівні. Капсула щільна. Ехогенність середньозерниста. Ехоструктура неоднорідна за рахунок наявності поодиноких гіперехогенних ділянок. Кровотік дифузно підвищений. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені.

Результати обстежень розцінено як ХГ, що персистує, на тлі неефективної РЙТ. Для компенсації стану рекомендовано підвищити дозу тіамазолу до 20 мг/добу з контролем вТ3 і вТ4 через 4—6 тиж. Також наголошено на необхідності контролю частоти серцевих скорочень і корекції добової дози пропранололу на тлі підсилення тиреостатичної терапії.

У загальному аналізі крові та показниках роботи нирок і печінки відхилень від референтних значень не виявлено. Встановлено латентний залізодефіцит із рівнем феритину 8,61 нг/мл (< 30 нг/мл відповідно до критеріїв ВООЗ 2020 р. визначається як дефіцит заліза).

Оцінка вуглеводного обміну (листопад 2025 р.): глюкоза натще — 9,5 ммоль/л, глікозильований гемоглобін — 8,12 %, негативна реакція сечі на кетони. Ці зміни розцінено як ЦД, імовірно, автоімунного генезу. Для підтвердження рекомендовано провести визначення антитіл до глютаматдекарбоксилази (GADA) і рівня С-пептиду.

Виявлено високий титр GADA > 280 МО/мл (норма 1—17 МО/мл) і знижений рівень С-пептиду до 0,5 нг/мл (норма 0,81—3,85 нг/мл). Такі показники свідчать про дебют ЦД 1 типу або про деструкцію β-клітин підшлункової залози при латентному автоімунному діабеті дорослих (Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA)). Триває дискусія щодо того, чи слід називати автоімунний діабет, що повільно прогресує, у дорослих LADA чи діабетом 1 типу. Згідно з класифікацією American Diabetes Association (ADA) 2026 р., усі форми діабету, зумовлені автоімунною деструкцією β-клітин, незалежно від віку початку захворювання належать до категорії ЦД 1 типу [10]. Проте використання терміна «LADA» є загальноприйнятим і допустимим в клінічній практиці. Воно має практичне значення для підвищення обізнаності про те, що повільна автоімунна деструкція β-клітин може відбуватися й у дорослих. Це сприяє своєчасному призначенню інсулінотерапії до погіршення контролю глікемії або розвитку діабетичного кетоацидозу [10].

Пацієнтці було рекомендовано встановити систему безперервного моніторингу глікемії (Continuous Glucose Monitoring (CGM)), пройти освітню програму

із самоконтролю ЦД і розпочати базал-болусну інсулінотерапію (призначено аналоги інсуліну тривалої та ультракороткої дії, проведено титрацію дози під контролем глікемії).

Таким чином, лабораторно верифіковано наявність у пацієнтки одночасно двох аутоімунних ендокринопатій: ХГ і ЦД 1 типу/LADA, спільний перебіг яких свідчить на користь аутоімунного поліендокринного синдрому АПС IIIA.

За результатами повторних лабораторних обстежень через 6 тиж виявлено нормалізацію показників роботи ЩЗ (вТЗ—2,4 пг/мл, вТ4—1,0 нг/дл) і компенсацію вуглеводного обміну (за даними добового моніторингу глікемії (рисунок)). З огляду на те, що пацієнтка використовує низьку добову дозу інсуліну (0,3 ОД/кг маси тіла на добу), рівень глікемії є стабільним і немає виразної варіабельності показників, можна припустити, що вона перебуває у фазі часткової ремісії ЦД 1 типу («медового місяця»), що зумовлено тимчасовим збереженням секреторної активності β-клітин підшлункової залози після маніфестації ЦД. Крім того, зменшення потреби в інсуліні може бути результатом компенсації тиреоїдного статусу на тлі

підсилення тиреостатичної терапії. У даному клінічному випадку не можна виключити варіант LADA, для верифікації якого рекомендований контроль рівня С-пептиду через 3—6 міс (на момент підготовки публікації цей показник не був доступний).

Пацієнтці також рекомендовано провести скринінг целиакії через виявлений латентний залізодефіцит. Отримано такі результати: антитіла до гліадину IgG < 0,15 Од/мл (gliadin IgG), антитіла до трансглютамінази (tTG IgG) < 0,15 Од/мл, антитіла до внутрішнього фактора Касла (Intrinsic Factor) < 0,15 Од/мл, антитіла до гліадину IgA < 0,15 Од/мл, антитіла до трансглютамінази IgA < 0,15 Од/мл, IgA загальний < 0,15 Од/мл. Антитіла, які би свідчили на користь целиакії, не виявлено. Для корекції латентного дефіциту заліза рекомендовано тривале пероральне застосування препаратів заліза із моніторингом ефективності терапії відповідно до динаміки рівня феритину.

ОБГОВОРЕННЯ

Спільна генетична схильність. Доведено роль поліморфізму не-HLA-асоційованих генів, зокрема CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22), у схильності до розвитку аутоімунного тиреоїдиту (як ХГ, так і тиреоїдиту Хашимото) та ЦД 1 типу [11—13]. Це пояснює часті випадки зазначених захворювань в одного індивіда чи членів однієї сім'ї. Спільна генетична схильність до цих захворювань знайшла відображення в клінічних настановах профільних організацій з ведення насамперед ЦД 1 типу. Згідно з рекомендаціями ADA 2025 р., пацієнтам із ЦД 1 типу при встановленні діагнозу рекомендовано проводити скринінг аутоімунних захворювань ЩЗ шляхом визначення антитіл до тиреоглобуліну, тиреопероксидази та ТТГ (щорічно або частіше, якщо наявні аутоантитіла, або кожні 1—2 роки за їхньої відсутності) [14].

Також рекомендовано проводити скринінг целиакії за наявності її симптомів чи ознак [14]. Проте в міжнародних гастроентерологічних настановах із ведення пацієнтів із целиацією наявна значна варіабельність у підходах до скринінгу інших аутоімунних станів: деякі рекомендують розглянути можливість визначення ТТГ і вТ4, інші — проводити моніторинг цих показників лише за клінічними показаннями. Загальна якість доказів для універсального скринінгу низька [15, 16]. У настановах із лікування ХГ чи тиреоїдиту Хашимото (American Thyroid Association (ATA), European Thyroid Association (ETA)) немає



Рисунок. Добовий профіль глікемії (графік побудовано за даними, отриманими зі скріншотів мобільного застосунку пацієнтки). Глікемічна крива протягом 24 год відображує стабільний рівень глюкози в межах цільового діапазону (3,9—10,0 ммоль/л). Середня глікемія — 6,13 ммоль/л, варіабельність глікемії (CV) — 28,2 %, час перебування в терапевтичному діапазоні (3,9—10,0 ммоль/л) — 100 %

вимоги проводити рутинний скринінг інших аутоімунних захворювань (ЦД 1 типу, целиакія тощо), але наявність супутніх аутоімунних хвороб згадується як відомий факт (коморбідність), а питання щодо скринінгу залишається на розсуд лікаря, його проводять за наявності клінічних показань та чинників ризику [15, 17]. Таким чином, якщо первинно діагностують аутоімунний тиреоїдит або целиакію, міжнародні настанови не передбачають рутинного скринінгу на ЦД 1 типу чи інші аутоімунні розлади, за винятком клінічних або анамнестичних показань.

Вплив тиреоїдного статусу на стан глікемії. Гіпертиреоз підсилює процеси глюконеогенезу в печінці, прискорює абсорбцію глюкози в шлунково-кишковому тракті, а також підсилює інсулінорезистентність периферичних тканин, внаслідок чого рівень глюкози зростає та збільшується потреба в інсуліні [18]. Зміна тиреоїдного статусу в пацієнтів із ЦД відображена в діабетологічних настановах як чинник, який потребує ретельного моніторингу глікемії та корекції інсулінотерапії [14].

З огляду на те, що на момент звернення пацієнтка перебувала в стадії маніфестного гіпертиреозу ХГ, це могло спричинити підсилення гіперглікемії, яка могла бути наявною через аутоімунну агресію до острівцевого апарату підшлункової залози. На тлі підсилення тиреостатичної терапії та поступового досягнення еутиреоїдного стану виникла потреба в зменшенні добової дози інсуліну.

«Хто ж натиснув на спусковий гачок»: чи могли радіойодтерапія та глюкокортикоїди бути тригерами аутоімунного цукрового діабету в описаному випадку? Згідно з настановами ATA й ETA [17, 19], РЙТ є прийнятним варіантом лікування ХГ, зокрема при значному збільшенні розмірів ЩЗ, за відсутності чинників, які можуть бути розцінені як протипоказання. Рекомендовано моніторувати рівні вТЗ, вТ4 і ТТГ не менше ніж двічі в перші 3 міс після РЙТ, але вироблення ТТГ може залишатися пригніченим і не відображувати ранню зміну функції ЩЗ.

Відомо, що терапія радіоактивним йодом може призводити до транзиторної імуномодуляції через різке надходження тиреоїдних антигенів у системний кровотік [20]. Консенсусні рекомендації та спостережні дослідження демонструють, що в частини пацієнтів після РЙТ спостерігається тимчасове підвищення рівня АТрТТГ, що корелює з підвищеним ризиком загострення або виникнення ЕОП. Тому в пацієнтів із чинниками ризику (наявна/попередня ЕОП, куріння, високий титр АТрТТГ) розглядають

можливість профілактичної глюкокортикоїдної терапії. Імовірно, саме цю мету переслідувало їхнє застосування в наведеному клінічному випадку.

Відсутність вимог щодо скринінгу на аутоантитіла до підшлункової залози в протоколах підготовки до РЙТ свідчить про те, що цей метод лікування офіційно не визнаний чинником ризику розвитку ЦД. Проте патофізіологічно обґрунтованим є припущення, що масивне вивільнення антигенів після РЙТ може відігравати роль імунологічного тригера, який у серопозитивних пацієнтів (наявні GAD/IA-2 антитіла) може стимулювати перехід від латентної до маніфестної стадії інсулінозалежного діабету [20].

Клінічно значущим чинником в описаному випадку є рівень HbA1c 8,12 % на момент верифікації діагнозу. Це об'єктивно свідчить про наявність хронічної гіперглікемії протягом принаймні впродовж 2—3 міс, що передували обстеженню. Отже, аутоімунна агресія (стадія 1 ЦД 1 типу) розпочалася задовго до проведення РЙТ. Імовірно, перехід до стадії 2 (дисглікемії) збігся за часом із перипроцедурним етапом РЙТ. Клінічна картина діабету на цьому етапі могла бути спотворена: спочатку внаслідок прийому глюкокортикоїдів (які могли провокувати стероїд-індуковані коливання глікемії), а згодом — через симптоми тиреотоксикозу, що мають схожі клінічні маски. На момент консультації в Україні пацієнтка вже перебувала на стадії 3 (маніфестний діабет), тому час для застосування теплізумабу з метою відтермінування клінічної стадії був втрачений.

Настанови ADA чітко пов'язують терапію системними глюкокортикоїдами з індукцією гіперглікемії через формування інсулінорезистентності та стимуляцію глюконеогенезу, що потребує корекції інсулінотерапії [14]. Глюкокортикоїди не є «підозрюваними в даній справі» через установлення аутоімунного генезу ЦД у пацієнтки. Імуносупресивний ефект глюкокортикоїдів міг стримати аутоімунну активацію.

Отже, з огляду на дані настанов і через відсутність переконливої доказової бази, РЙТ та короткий курс глюкокортикоїдів є малоімовірними тригерами аутоімунного ЦД у пацієнтки. Найімовірніший сценарій — природний дебют ЦД 1 типу/LADA на тлі аутоімунної схильності, який клінічно виявився в період зміни тиреоїдного статусу та стероїдної експозиції, що додатково підсилили гіперглікемію.

Ефективність і прогностичні чинники радіойодтерапії при хворобі Грейвса. Ефективність першого курсу терапії радіоактивним йодом (¹³¹I) становить понад 80 %. Згідно з клінічними протоколами,

збереження симптомів гіпертиреозу протягом 6 міс після введення препарату вважають персистенцією захворювання («невдача лікування»), що є показанням до повторного курсу РЙТ [17]. В окремих випадках при мінімальній клініко-лабораторній відповіді на лікування питання про додаткове введення ^{131}I може бути розглянуто через 3 міс [17]. Дані сучасних досліджень підтверджують варіативність результатів РЙТ залежно від клінічної ситуації. Основними предикторами резистентності до лікування визначено значний об'єм ЩЗ (> 40 мл) і високі титри АТрТТГ (у 3—5 разів та більше вище від верхньої межі норми). Результати ретроспективного аналізу лікування ХГ за допомогою РЙТ свідчать про пряму залежність між активністю ізотопу та терапевтичним успіхом [22]. Установлено, що застосування низьких доз радіоактивного йоду ($< 12,5$ мКі або 462,5 МБк), попереднє лікування тіамазолом та рівень вільного $\text{T}_4 > 29,6$ пмоль/л асоціюється зі зростанням частоти невдач лікування до 22,8% [22].

Хвороба Грейвса, що персистує, чи рецидив захворювання? Згідно із сучасними клінічними протоколами (ATA (2016), ETA (2018) [17, 19]) визначення ремісії залежить від того, який метод лікування застосовували. Ремісію констатують, якщо еутиреоз (нормальні рівні ТТГ, вТ4 і вТ3) зберігається протягом 6—12 міс після припинення прийому тиреостатиків. Якщо рівень АТрТТГ на момент завершення таблетованої терапії залишається високим, то стійка ремісія малоімовірна, а ризик рецидиву протягом року становить 80—100%. У наведеному клінічному випадку стан пацієнтки характеризувався стабільним еутиреозом протягом 2 міс після відміни АТП (до проведення РЙТ) і впродовж 1,5 міс після РЙТ. З огляду на ці дані, призначення замісної терапії левотироксином на даному етапі можна вважати передчасним, оскільки термін спостереження був недостатнім для остаточної оцінки функціонального стану ЩЗ і верифікації стійкого гіпотиреозу як наслідку РЙТ.

Важливі деталі лікувальної тактики:

- у пацієнтів з наявною ЕОП або чинниками ризику, як у наведеному клінічному випадку (куріння — вагомий чинник ризику розвитку ЕОП, що асоціюється з прогностично гіршими результатами лікування ХГ), настанови ATA/ETA рекомендують профілактичний курс глюкокортикоїдної терапії при РЙТ. Згідно з рекомендаціями European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2021 р., пацієнтам з високим ризиком розвитку/прогресування ЕОП

(курці, активна ЕОП, високі титри АТрТТГ) рекомендоване призначення 0,3—0,5 мг/кг преднізолону щодня перорально, починаючи з 1—3-ї доби РЙТ, протягом 1 міс із подальшою відміною протягом 2 міс. При низькому ризику — 0,1—0,2 мг/кг маси тіла протягом 6 тиж [23]. З огляду на наведені рекомендації, курс терапії глюкокортикоїдами для профілактики ЕОП був недостатньо тривалим (зі слів пацієнтки він тривав 1 тиж);

- після РЙТ левотироксин рекомендовано призначити при лабораторно підтвердженому гіпотиреозі. Передчасне призначення левотироксину без лабораторного підтвердження («на випередження») може маскувати рецидив тиреотоксикозу й ускладнити його виявлення як у наведеному випадку;

- прийом β -блокаторів для контролю симптомів тиреотоксикозу може маскувати адренергічні симптоми гіпоглікемії у хворих на ЦД 1 типу, тому потрібний підсилений самоконтроль глікемії або встановлення системи CGM;

- згідно з рекомендаціями ADA (2025), CGM слід пропонувати всім пацієнтам із ЦД 1 типу або іншим типом діабету, які отримують інсулінотерапію, для оптимізації контролю глікемії та профілактики гіпоглікемій [14]. У пацієнтів із тиреотоксикозом або при титруванні тиреостатичної/тиреоїдзамісної терапії коливання рівнів тиреоїдних гормонів можуть додатково впливати на чутливість до інсуліну та частоту коливань глікемії, що свідчить про доцільність раннього застосування CGM. У нашої пацієнтки використання системи CGM було не просто виправданим, а й вкрай необхідним.

ВИСНОВКИ

Комбінація ХГ і ЦД 1 типу в молодих осіб є очікуваною в межах автоімунної коморбідності та співіснує, імовірно, частіше, ніж прийнято вважати (АПС IIIA), тому потребує активного діагностичного пошуку й мультидисциплінарного ведення. Описаний клінічний випадок демонструє рідкісну послідовність розвитку компонентів АПС IIIA: маніфестацію ХГ із приєднанням автоімунного ЦД. Ранній скринінг ЦД 1 типу в пацієнтів із виразною автоімунною агресією (зокрема, при рецидивному перебігу ХГ) і підозрою на АПС III типу є актуальним. Своєчасна верифікація доклінічних стадій захворювань, зокрема ЦД 1 типу, відкриває терапевтичне вікно для застосування сучасних імуномодулювальних засобів (наприклад, теплізумабу), що дає змогу суттєво відтермінувати клінічну маніфестацію та поліпшити довгостроковий прогноз.

Відповідно до міжнародних настанов і проаналізованих анамнестичних, клінічних та лабораторних даних немає підстав вважати РІТ чи короткий курс глюкокортикоїдів тригерами автоімунно зумовленого ЦД. Короткий курс глюкокортикоїдів для профілактики ЕОП і профілактичне призначення курсу левотироксину можуть ускладнити інтерпретацію та замаскувати істинну картину динаміки лабораторних показників, що спричиняє необґрунтовані та завчасні рішення лікаря. Оскільки АПС III типу об'єднує широкий спектр автоімунних патологій із різним часом маніфестації, упровадження алгоритмів активного діагностичного пошуку є критично необхідним.

Конфлікту інтересів немає.

Джерела фінансування. Жодних додаткових джерел фінансування для аналізу даного клінічного випадку не застосовували.

Етичні аспекти. Дослідження проведено із дотриманням етичних норм і принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої в 2013 р., про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Пацієнтка підписала форму добровільної інформованої згоди, схвалену комісією з питань етики медичного факультету Ужгородського національного університету.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, написання тексту — А. В. Кедик, Л. К. Соколова, О. О. Куцин; збір матеріалу — А. В. Кедик; опрацювання матеріалу — А. В. Кедик, О. О. Куцин; редагування — Л. К. Соколова.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Husebye ES, Anderson MS, Kämpfe O. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1132-1141. doi: 10.1056/NEJMr1713301.
- Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):133-141. doi: 10.1530/EJE-16-0737.
- Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. Academic Press; 1980. p. 357-365. doi: 10.1097/00005792-198109000-00003.
- Pham-Dobor G, Hanák L, Hegyi P, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in APS II and III. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(1):1-9. doi: 10.1007/s40618-020-01229-1.
- Betterle C, Furmaniak J, Sabbadin C, Scaroni C, Presotto F. Type 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS-3) or type 3 multiple autoimmune syndrome (MAS-3): an expanding galaxy. *J Endocrinol Invest.* 2023 Apr;46(4):643-665. doi: 10.1007/s40618-022-01994-1. Epub 2023 Jan 7. PMID: 36609775.
- Guaraldi F, Asioli S, Picciola VM, et al. Rare forms of endocrine and systemic autoimmune disorders. Springer; 2021. p. 119-144. doi: 10.1007/978-3-319-89497-3_7.
- Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2018 Jan;41(1):91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28819917.
- Laurberg P, Wallin G, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Lundell G, Tørring O. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Jan;158(1):69-75. doi: 10.1530/EJE-07-0450. PMID: 18166819.
- Pham-Dobor G, Kaltenecker P, Temesfoi V, Bajnok L, Nemes O, Bodis B, Mezosi E. Systematic Analysis and Network Mapping of Disease Associations in Autoimmune Polyglandular Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 May 19;110(6):1716-1728. doi: 10.1210/clinem/dgae701. PMID: 39378147; PMCID: PMC12086395.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee for Diabetes. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2026. *Diabetes Care.* 2026 Jan 1;49(Supplement_1):S27-S49. doi: 10.2337/dc26-S002. PMID: 41358893; PMCID: PMC12690183.
- Hu Y, Xu K, Jiang L, Zhang L, Shi H, Cui D. Associations Between Three CTLA-4 Polymorphisms and Hashimoto's Thyroiditis Risk: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2018 Apr;22(4):224-236. doi: 10.1089/gtmb.2017.0243. Epub 2018 Feb 20. PMID: 29461867.
- Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, Owen CJ, Herington S, Donaldson PT, Ball SG, James RA, Quinton R, Perros P, Pearce SH. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5862-5. doi: 10.1210/jc.2004-1108. PMID: 15531553.
- Todd JA. Genetic control of autoimmunity in type 1 diabetes. *Immunol Today.* 1990 Apr;11(4):122-9. doi: 10.1016/0167-5699(90)90049-f. PMID: 2187469.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S283-S305. doi: 10.2337/dc25-S014. PMID: 39651980; PMCID: PMC11635046.
- D'Ambrosio T, Bianchin S, Gastaldi R, Zampatti N, Biagioli V, Naim A, Malerba F, Gandullia P, Maghnie M, Crocco M. A systematic review of guidelines on screening for celiac disease in children with thyroid disease and vice versa. *Front Pediatr.* 2025 Mar 31;13:1538409. doi: 10.3389/fped.2025.1538409. PMID: 40230804; PMCID: PMC11994688.
- Al-Toma A, Zingone F, Branchi F, Schieppati A, Malamut G, Canova C, Rosato I, Ocagli H, Trott N, Elli L, Popp A, Gianfrani C, Auricchio R, Neeffjes-Borst A, Sanders DS, Cellier C, Mulder CJ, Bouma G, Lundin KEA, Sollid LM, Schumann M. European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults. Part 1: Diagnostic Approach. *United European Gastroenterol J.* 2025 Dec;13(10):1855-1886. doi: 10.1002/ueg2.70119. Epub 2025 Sep 26. PMID: 40999951; PMCID: PMC12704582.

17. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct;26(10):1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229. Erratum in: *Thyroid*. 2017 Nov;27(11):1462. doi: 10.1089/thy.2016.0229.correx. Erratum in: *Thyroid*. 2025 Sep;35(9):1097. doi: 10.1089/thy.2016.0229.correx2. PMID: 27521067.
18. Eom YS, Wilson JR, Bernet VJ. Links between thyroid disorders and glucose homeostasis. *Diabetes Metab J*. 2022;46(2):239-256. doi: 10.4093/dmj.2022.0013.
19. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Aug;7(4):167-186. doi: 10.1159/000490384. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30283735; PMCID: PMC6140607.
20. Lindgren O, Asp P, Sundlöv A, et al. The Effect of Radioiodine Treatment on TRAb, Anti-TPO, and Anti-TG in Graves' Disease. *Eur Thyroid J*. 2019;8(2):64-69. doi: 10.1159/000495504.
21. Kim MJ, Cho SW, Kim YA, Choi HS, Park YJ, Park DJ, Cho BY. Clinical Outcomes of Repeated Radioactive Iodine Therapy for Graves' Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022 Jun;37(3):524-532. doi: 10.3803/EnM.2022.1418.
22. Schneider DF, Sonderman PE, et al. Failure of radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2014. doi: 10.1245/s10434-014-3858-4.
23. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga WM; EUGOGO †. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67. doi: 10.1530/EJE-21-0479. PMID: 34297684.

РЕЗЮМЕ

Автоімунний поліендокринний синдром III типу (АПС III) характеризується поєднанням автоімунних захворювань щитоподібної залози з іншими органоспецифічними патологіями імунної природи без залучення надниркових залоз. Підтип IIIA АПС — це хронічний автоімунний тиреоїдит або хвороба Грейвса зі супутніми ендокринними розладами, найчастіше — цукровим діабетом 1 типу. Розвиток цукрового діабету 1 типу після маніфестації хвороби Грейвса є нетиповою послідовністю для АПС IIIA. Своєчасна діагностика автоімунних станів часто ускладнюється перехресною симптоматикою та ятрогенними чинниками під час ведення пацієнтів.

Мета роботи — описати клінічний випадок автоімунного поліендокринного синдрому підтипу IIIA, проаналізувати етапи діагностики та лікування для оптимізації стратегії ведення таких пацієнтів.

Представлено результати комплексного клініко-лабораторного та інструментального обстеження

25-річної жінки. Діагностичний алгоритм передбачав оцінку тиреоїдної панелі, ультразвукове дослідження щитоподібної залози, дослідження маркерів вуглеводного обміну (глюкоза натще, глікозильований гемоглобін), специфічних антитіл до глутаматдекарбоксілази, рівня С-пептиду, а також скринінг на целіакію та залізодефіцит. Для контролю показників глікемії застосовано систему безперервного моніторингу. У пацієнтки з 2-річним анамнезом хвороби Грейвса після курсу тіамазолу та радіоїодтерапії зареєстровано рецидив тиреотоксикозу на тлі персистенції високого титру тиреоїдстимулювальних антитіл. Лабораторні показники через 10 міс після радіоїодтерапії демонстрували супресію тиреотропного гормону (< 0,005 мМО/л), підвищення рівня вільного трийодтироніну (5,47 пг/мл) і вільного тетраїодтироніну (1,6 нг/дл), а також високий титр АТрТТГ (20,2 МО/л) при загальному об'ємі залози 20,5 см³. Додатково діагностовано виразну гіперглікемію (натще 9,5 ммоль/л, HbA1c 8,12 %). Виявлення критично високого титру антитіл до глутаматдекарбоксілази (GADA > 280 МОд/мл) і зниження рівня С-пептиду (0,5 нг/мл) дало змогу верифікувати дебют автоімунного цукрового діабету, що підтвердило наявність АПС III A. Пацієнтці оптимізовано тиреостатичну терапію (тіамазол у дозі 20 мг/добу) та ініційовано базал-болюсну інсулінотерапію. Через 6 тиж відзначено нормалізацію тиреоїдного статусу та досягнення цільових показників глікемії (час перебування в цільовому діапазоні — 91 %, варіабельність глікемії — 30 %).

Висновки. Поєднання хвороби Грейвса та цукрового діабету 1 типу в молодих осіб демонструє рідкісну послідовність розвитку компонентів АПС IIIA. Радіоїодтерапія та супутній короткий прийом глюкокортикоїдів не розглядають як безпосередні тригери автоімунного діабету, але вони здатні маскувати або підсилювати його клінічні вияви. Передчасне призначення замісної гормональної терапії без лабораторного підтвердження стійкого гіпотиреозу після радіоїодтерапії ускладнює своєчасну діагностику рецидиву тиреотоксикозу. Ведення таких хворих потребує активного діагностичного пошуку, рутинного скринінгу специфічних автоантитіл і мультидисциплінарного підходу з раннім залученням технологій безперервного моніторингу глікемії.

Ключові слова: автоімунний поліендокринний синдром III типу, хвороба Грейвса, цукровий діабет 1 типу, радіоїодтерапія, автоантитіла, безперервний моніторинг глікемії.

ABSTRACT

Clinical case of autoimmune polyendocrine syndrome type IIIA: analysis of diagnostic and treatment stages**A. V. Kedyk¹, L. K. Sokolova², O. O. Kutsyn¹**¹ *Uzhhorod National University*² *V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv*

Autoimmune polyendocrine syndrome type III (APS III) is characterized by a combination of autoimmune thyroid diseases with other organ-specific immune-mediated pathologies without the involvement of the adrenal glands. APS subtype IIIA is characterized by the association of chronic autoimmune thyroiditis or Graves' disease with concomitant endocrine disorders, most often type 1 diabetes mellitus. The development of type 1 diabetes mellitus following the onset of Graves' disease is an atypical sequence for APS III A. Timely diagnosis of autoimmune conditions is often complicated by overlapping symptomatology and iatrogenic factors during patient management.

Objective — to describe a clinical case of autoimmune polyendocrine syndrome type III A and analyze the stages of diagnosis and treatment to optimize the management strategy for such patients.

The results of a comprehensive clinical, laboratory, and instrumental examination of a 25-year-old woman are presented. The diagnostic algorithm included the assessment of the thyroid panel, ultrasound examination of the thyroid gland, study of carbohydrate metabolism markers (fasting glucose, glycated hemoglobin), specific antibodies to glutamate decarboxylase, C-peptide level, as well as screening for celiac disease and iron deficiency. A continuous glucose monitoring system was used to control glycemic indices. In a patient with a 2-year history of Graves' disease, after a course of thiamazole

and radioiodine therapy, a relapse of thyrotoxicosis was detected against the background of persistently elevated thyroid-stimulating antibody titers. Laboratory parameters 10 months after radioiodine therapy demonstrated TSH suppression (< 0.005 mIU/L), elevated fT3 (5.47 pg/mL) and fT4 (1.6 ng/dL), as well as a high titer of TRAb (20.2 IU/L) with a total gland volume of 20.5 cm³. Additionally, pronounced hyperglycemia was diagnosed (fasting 9.5 mmol/L, HbA1c 8.12%). The detection of a critically high titer of antibodies to glutamate decarboxylase (GADA > 280 IU/mL) and decreased C-peptide (0.5 ng/mL) allowed confirmation of new-onset autoimmune diabetes, which confirmed the presence of APS III A. The patient's thyrostatic therapy was optimized (thiamazole 20 mg/day) and basal-bolus insulin therapy was initiated. After 6 weeks, normalization of the thyroid status and target glycemic control was achieved (time in range was 91 %, glycemic variability — 30 %).

Conclusions. The combination of Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in young individuals demonstrates a rare sequence in the development of APS III A components. Radioiodine therapy and concomitant short-term use of glucocorticoids are not considered direct triggers of autoimmune diabetes, but they can mask or exacerbate its clinical manifestations. Premature prescription of hormone replacement therapy without laboratory confirmation of persistent hypothyroidism after radioiodine therapy complicates the timely diagnosis of a thyrotoxicosis relapse. Management of such patients requires active diagnostic evaluation, routine screening of specific autoantibodies, and a multidisciplinary approach with the early involvement of continuous glucose monitoring technologies.

Keywords: autoimmune polyendocrine syndrome type III, Graves' disease, type 1 diabetes mellitus, radioiodine therapy, autoantibodies, continuous glucose monitoring.

Дата надходження до редакції 21.03.2026 р.

Дата рецензування 14.04.2026 р.

Дата підписання статті до друку 24.05.2026 р.

Опубліковано 30.06.2026 р.