

## Клинический случай | Case report

**ТТГ-секретирующая аденома гипофиза в сочетании с первичным гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита: трудности диагностики**© *А.В. Ткачук\*, Т.А. Гребенникова, А.М. Лапшина, В.П. Владимирова, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко**ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии” Минздрава России, Москва, Россия*

Несмотря на то, что аденомы гипофиза являются одними из самых частых образований головного мозга, ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза (тиреотропиномы) составляют менее 1% от всех аденом. Из-за повышения свободных фракций тиреоидных гормонов при нормальном или повышенном уровне тиреотропного гормона (ТТГ) у большинства пациентов с данными образованиями гипофиза имеет место длительный анамнез тиреотоксикоза, требующий проведения дифференциальной диагностики с патологией щитовидной железы (болезнь Грейвса, токсическая аденома, функциональная автономия щитовидной железы). Диагностика тиреотропиномы представляет значительные трудности для врача-клинициста. В данной работе описывается случай сочетания тиреотропиномы с первичным гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, особенностью которого является отсутствие типичной клинической картины тиреотоксикоза в сочетании с повышенным уровнем ТТГ на фоне постоянно повышаемой заместительной терапии первичного гипотиреоза. Картина объемного образования гипофиза по данным МРТ головного мозга позволила заподозрить гормонально активную аденому (макроаденому). В результате проведенного оперативного лечения (трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии гипофиза) в послеоперационном периоде отмечена нормализация уровня ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование послеоперационного материала подтвердило диагноз тиреотропиномы.

**Ключевые слова:** клинический случай, ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, тиреотропинома, первичный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, ТТГ, свободный  $T_4$ .

**TSH-secreting pituitary adenoma in combination with primary hypothyroidism in the outcome of Hashimoto's disease: diagnostic difficulties**© *Arina V. Tkachuk\*, Tatiana A. Grebennikova, Anastasiya M. Lapshina, Victoria P. Vladimirova, Zhanna E. Belaya, Galina A. Melnichenko**Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia*

Despite the fact that pituitary adenomas are among the most frequent brain tumours, TSH-secreting pituitary adenomas (thyrotropinomas) are less than 1% of all adenomas. Due to the increase in the free fractions of thyroid hormones at normal or elevated TSH levels, the majority of patients with these pituitary adenomas have a long anamnesis of thyrotoxicosis which requires a differential diagnosis with thyroid pathology (Graves' disease, toxic adenoma, autonomously functioning thyroid nodules). The diagnosis of the thyrotropinoma is quite challenging for clinicians. This article describes the case of a combination of the thyrotropinoma with primary hypothyroidism as a result of the Hashimoto's disease. A feature of this article is the absence of a typical clinical picture of thyrotoxicosis in combination with an evaluated level of TSH on the background of constantly increasing substitution therapy for primary hypothyroidism. The picture of space-occupying lesion according to MRI of the brain allowed to suspect hormone-active pituitary adenoma (macroadenoma). As a result of surgical treatment (endonasal transphenoidal adenectomy), the level of TSH and free thyroid hormone levels were normalized in the postoperative period. The diagnosis of TSH-secreting pituitary adenoma was confirmed by histological and immunohistochemical analysis of postoperative material.

**Key words:** case report, TSH-secreting pituitary adenoma, thyrotropinoma, primary hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, TSH, free  $T_4$ .

## Актуальность

Аденомы гипофиза являются одними из самых частых образований головного мозга. По современным данным, в некоторых популяциях их распространенность доходит до 75–94 случаев на 100 тыс. человек [1–3]. Тиреотрофы составляют всего 5% клеток передней доли гипофиза, в связи с чем ТТГ-секретирующая аденома гипофиза (тиреотропинома) является редким заболеванием, составляющим менее 1% от всех аденом гипофиза [4]. Распространенность данных образований головного мозга в общей популяции – 1–2 случая на 1 млн населения [5]. Ввиду появления и широкого внедрения в практическую медицину высокочувствительных методов определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), количество описаний тиреотропином в последнее время значительно возросло [6, 7]. Данные образования характеризуются повышением свободных фракций  $T_3$  и  $T_4$  при нормальном либо повышенном уровне ТТГ и клинической симптоматикой тиреотоксикоза, сходной с таковой при патологии щитовидной железы (болезнь Грейвса, токсическая аденома, функциональная автономия щитовидной железы) [7].

В настоящее время тиреотропиномы остаются труднодиагностируемыми заболеваниями в связи с низкой распространенностью и малой осведомленностью врачей об этой патологии. В статье представлено клиническое наблюдение пациентки с первичным гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита и тиреотропиномой.

## Описание случая

Пациентка Е., 42 лет, обратилась в ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” Минздрава России с жалобами на наруше-

ние менструального цикла и периодические головные боли. При осмотре: рост 147 см, масса тела 43 кг, индекс массы тела  $19,8 \text{ кг/м}^2$ . Наследственный анамнез не отягощен.

В 33 года у пациентки появилось ощущение “кома в горле” при глотании. При обследовании впервые было выявлено повышение концентрации ТТГ в сочетании со сниженным содержанием свободных фракций  $T_3$  и  $T_4$ , увеличение содержания антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) – 1180 МЕ/мл (0–5,6 МЕ/мл) (табл. 1). При УЗИ щитовидной железы выявлены эхографические признаки аутоиммунного поражения. По совокупности данных был поставлен диагноз “первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита”, назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 50 мкг/сут с постепенным увеличением дозы препарата. В 38 лет на фоне приема левотироксина натрия в дозе 125 мкг/сут содержание ТТГ оставалось повышенным, в связи с чем доза препарата была увеличена до 175 мкг/сут. На фоне коррекции терапии нормализации содержания ТТГ не отмечалось.

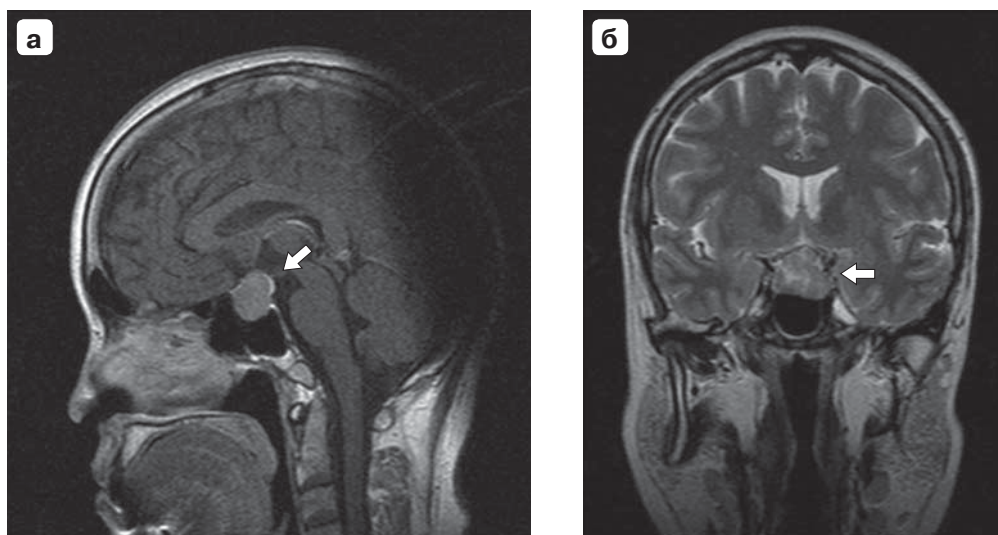
В течение последних двух лет (с 40 лет) пациентку стали беспокоить головные боли, плохо поддающиеся купированию анальгетиками. Кроме того, пациентка стала отмечать нарушение менструального цикла по типу олигоменореи.

При обследовании в стационаре ФГБУ “НМИЦ эндокринологии” в возрасте 42 лет (в 2018 г.) на фоне приема левотироксина натрия в дозе 175 мкг/сут отмечено повышение свободных фракций тиреоидных гормонов при отсутствии подавления секреции ТТГ: ТТГ 17,55 мМЕ/л (0,25–3,5 мМЕ/л), свободный  $T_4$  – 23,46 пмоль/л (9–20 пмоль/л), свободный  $T_3$  – 5,67 пмоль/л (2,5–5,5 пмоль/л) (см. табл. 1).

После пятидневной отмены левотироксина натрия зафиксировано снижение свободных фракций  $T_3$  и  $T_4$  до

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования

Показатель	До оперативного лечения	После оперативного лечения	Референсный интервал
ТТГ, мМЕ/л	17,55	0,152	0,25–3,5
Свободный $T_4$ , пмоль/л	23,46	10,84	9–20
Свободный $T_3$ , пмоль/л	5,67	2,79	2,5–5,5
Антитела к ТПО, МЕ/мл	1180	–	0–5,6
СССГ, нмоль/л	77,2	–	26–110
Остеокальцин, нг/мл	17,44	–	11–43
С-концевой телопептид коллагена 1 типа, нг/мл	0,45	–	0,01–0,69
Пролактин, мЕд/л	657	–	90–540
Пролактин биоактивный, мЕд/л	280	–	64–395
ИРФ-1, нг/мл	94,59	–	60–280
ЛГ, Ед/л	7,7	–	–
ФСГ, Ед/л	5,73	–	–
Эстрадиол, пмоль/л	580,9	–	–
АКТГ (утро), пг/мл	–	1,93	7–66
Кортизол (утро), нмоль/л	–	17,18	123–626



**Рис. 1.** МРТ гипофиза: а – макроаденома гипофиза, сагиттальный срез; б – макроаденома гипофиза, фронтальный срез.

референсных значений, в то время как содержание ТТГ увеличилось с 17,5 до 35,6 мМЕ/л (0,25–3,5 мМЕ/л). При МРТ гипофиза с контрастированием верифицирована макроаденома гипофиза (20 × 25 × 15 мм) с супра-, пара-, инфраселлярным распространением (рис. 1). Пациентка осмотрена офтальмологом: данных за хиазмальный синдром не получено. Дополнительно было проведено УЗИ щитовидной железы: объем железы 9 см<sup>3</sup> с эхографическими признаками аутоиммунного поражения.

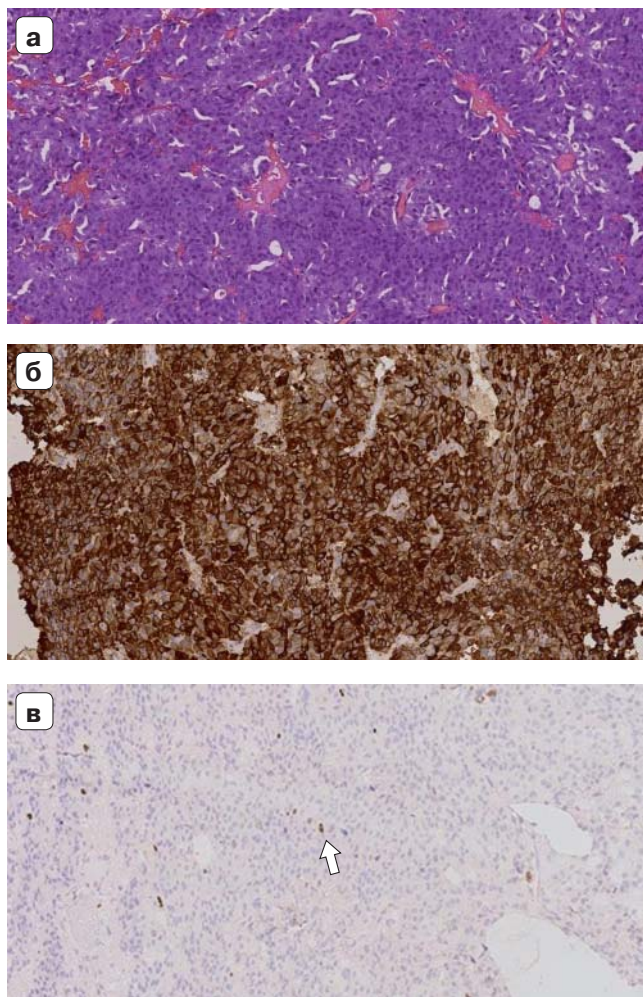
Учитывая высокую концентрацию ТТГ, объемное образование гипофиза по результатам МРТ головного мозга, образование расценено как тиреотропинома, несмотря на отсутствие клинических и лабораторных признаков тиреотоксикоза. Исключена смешанная гормональная секреция аденомы гипофиза: концентрация в крови соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста – 1 (ИРФ-1), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола – в пределах целевых значений (см. табл. 1). При обследовании выявлено повышение концентрации пролактина до 657 мЕд/л (90–540 мЕд/л), однако в связи с нормальным содержанием в крови биоактивного пролактина – 280 мЕд/л (64–395 мЕд/л) – исключена дополнительная секреция пролактина аденомой гипофиза. С целью дифференциальной диагностики с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам и оценки периферического действия свободных фракций Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> проведен анализ таких показателей, как концентрация секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ), остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1 типа – показатели в пределах референсных интервалов (см. табл. 1).

В мае 2018 г. проведена трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия гипофиза: удалена опухоль кремового цвета с псевдокапсулой. В послеоперационном периоде у пациентки развилась клиническая картина

вторичной надпочечниковой недостаточности, подтвержденная результатами гормональных исследований: концентрация аденокортикотропного гормона (АКТГ) (утро) – 1,93 пг/мл (7–66 пг/мл), кортизола (утро) – 17,18 нмоль/л (123–626 нмоль/л) (см. табл. 1). Надпочечниковая недостаточность купирована внутримышечным введением гидрокортизона, с последующим переводом пациентки на пероральный прием заместительной глюкокортикоидной терапии. На 5-е сутки после оперативного лечения развилась клиника несахарного диабета: диурез более 3 л в сутки, повышение концентрации натрия в крови до 150 ммоль/л (136–145 ммоль/л), осмоляльности плазмы до 308 мосмоль/кг (280–300 мосмоль/кг), снижение осмоляльности мочи до 114 мосмоль/кг (600–1200 мосмоль/кг). Назначена терапия десмопрессинном, на фоне чего купировались полидипсия и полиурия, отмечена нормализация лабораторных показателей.

На 7-е сутки после трансназальной аденомэктомии гипофиза по данным гормонального обследования выявлено снижение свободных фракций тиреоидных гормонов (свободный Т<sub>4</sub> 10,84 пмоль/л (9–20 пмоль/л), свободный Т<sub>3</sub> 2,79 пмоль/л (2,5–5,5 пмоль/л)) и выраженное снижение концентрации ТТГ – 0,152 мМЕ/л (0,25–3,5 мМЕ/л) (см. табл. 1), подтверждено наличие гипотиреоза, назначена заместительная терапия левотироксином натрия в дозе 50 мкг/сут. Пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки после оперативного лечения аденомы гипофиза с диагнозом: “ТТГ-секретирующая макроаденома гипофиза, состояние после трансназальной аденомэктомии от 04.05.2018. Вторичная надпочечниковая недостаточность, медикаментозная компенсация. Центральный несахарный диабет, медикаментозная компенсация. Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита, медикаментозная компенсация”.





**Рис. 2.** а — гистологическое исследование послеоперационного материала: аденома гипофиза из хромофобных клеток (окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ); б — иммуногистохимическое исследование с антителами к ТТГ: экспрессия опухолевых клеток до 80% ( $\times 100$ ); в — иммуногистохимическое исследование с антителами к Ki-67 (индекс пролиферативной активности): индекс метки Ki-67 равен 1,2% ( $\times 200$ ).

Диагноз тиреотропиномы подтвержден при гистологическом и иммуногистохимическом исследовании послеоперационного материала: экспрессия ТТГ выявлена у 80% опухолевых клеток, индекс метки Ki-67 равен 1,2% (рис. 2).

## Обсуждение

Большинство тиреотропином секретируют только ТТГ, однако в 20–25% наблюдений выявляются аденомы, характеризующиеся дополнительной гиперпродукцией пролактина и СТГ [8, 9].

Из-за повышения свободных фракций  $T_3$  и  $T_4$  при нормальном или повышенном содержании ТТГ у большинства пациентов имеет место длительный

анамнез тиреотоксикоза. Как правило, тиреотропиномы клинически проявляются мягкими симптомами тиреотоксикоза, не коррелирующими с уровнем тиреоидных гормонов в сыворотке. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, такие как суправентрикулярные нарушения ритма и сердечная недостаточность, в отличие от первичного гипертиреоза встречаются редко. Кроме того, клинические проявления акромегалии и гиперпролактинемии могут скрывать симптомы тиреотоксикоза при смешанной гормональной секреции образования гипофиза. МРТ является “золотым стандартом” визуализации образований головного мозга. Несмотря на улучшение диагностики тиреотропином, в большинстве случаев данные образования выявляются на стадии макроаденом (80–85%), поэтому часто сопровождаются неврологической симптоматикой, а именно головной болью (20%), сужением полей зрения (40%); развитием частичного или тотального гипопитуитаризма [10].

Наибольшие трудности при постановке диагноза связаны с дифференциальной диагностикой тиреотропином с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам. Данный синдром характеризуется сходными лабораторными показателями (повышение свободных фракций  $T_3$  и  $T_4$ , нормальным или повышенным содержанием ТТГ), однако отсутствует клиническая картина тиреотоксикоза. Состояние является наследственным и в большинстве случаев вызвано мутацией в гене, кодирующем бета-тип рецептора к тиреоидным гормонам. К настоящему времени, с первого упоминания о синдроме в 1967 г., описано более 100 мутаций в гене-рецепторе [11, 12]. Для дифференциальной диагностики может использоваться уровень СССГ. В случае тиреотропиномы уровень СССГ обычно повышен в противоположность синдрому резистентности к тиреоидным гормонам, когда уровень данного глобулина остается нормальным [13]. Кроме того, при отсутствии клинической симптоматики предположить наличие тиреотоксикоза вследствие тиреотропиномы позволяют повышенные маркеры костного метаболизма (С-концевой телопептид коллагена 1 типа и остеокальцин). Функциональные пробы также могут помочь в сложной диагностической ситуации: при стимуляции тиреолиберинем в большинстве наблюдений тиреотропином отсутствует адекватный выброс ТТГ так же, как и не происходит подавления ТТГ при приеме  $T_3$ . Однако в некоторых редких случаях синдром резистентности к тиреоидным гормонам может сочетаться с тиреотропиномой либо с инциденталомой гипофиза [14].

Заподозрить тиреотропиному следует в том случае, если симптомы умеренного тиреотоксикоза

вследствие повышения уровня свободных фракций тиреоидных гормонов сочетаются с отсутствием супрессии ТТГ по принципу отрицательной обратной связи. Высокая концентрация ТТГ у пациентов, получающих адекватную заместительную терапию левотироксином натрия в связи с проведенной тиреоидэктомией или радиоiodотерапией, также может быть признаком тиреотропиномы. Трудности диагностики данных аденом гипофиза в полной мере отражены в представленном клиническом наблюдении: разрушение тиреоцитов вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита, исход заболевания в первичный гипотиреоз привели к отсутствию клинических и биохимических проявлений тиреотоксикоза. Однако доза тиреоидных гормонов постоянно повышалась с целью нормализации содержания ТТГ, ввиду чего пациентка находилась в состоянии медикаментозного тиреотоксикоза.

Первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита может сочетаться с тиреотропиномой, однако такие случаи крайне редки. В литературе упоминается не более десятка подобных сочетаний. N.N. Ghannam и соавт. [15] описали клиническое наблюдение 46-летнего мужчины с первичным гипотиреозом и гигантской тиреотропиномой. Особенность данного случая состояла в том, что у пациента отсутствовали жалобы, характерные для гипотиреоза, и при лабораторном обследовании выявлена чрезвычайно высокая концентрация ТТГ (34,7 мМЕ/л). Дифференциальную диагностику проводили между тиреотропиномой и вторичной гиперплазией тиреотрофов вследствие длительного анамнеза первичного гипотиреоза. На фоне заместительной терапии левотироксином натрия в течение 6 недель было отмечено снижение концентрации ТТГ и 50%-е уменьшение аденомы в размере. Однако отсутствие дальнейшего уменьшения концентрации ТТГ позволило подтвердить тиреотропиному. Существует мнение, что данные образования гипофиза являются результатом длительного некомпенсированного гипотиреоза [16]. Однако в нашем случае у пациентки наблюдалось также повышение свободных фракций тиреоидных гормонов вследствие избыточного приема левотироксина, то есть можно говорить о самостоятельном развитии опухоли гипофиза.

Трансназальная аденомэктомия гипофиза является методом выбора в лечении тиреотропином, в том числе в случае сочетания данных образований гипофиза с патологией щитовидной железы. Добиться полной ремиссии заболевания удастся в 60–70% случаев [17, 18]. Предоперационная медикаментозная терапия и смешанная гормональная секреция образований не оказывают существенного влияния на результат хирургического лечения, в то время как

пациенты с большими размерами образований (макроаденомами) имели значительно более низкий процент ремиссий после оперативного лечения [19]. В случае отсутствия возможности хирургического удаления тиреотропиномы предполагается проведение лучевой терапии на область гипофиза в сочетании с медикаментозной терапией аналогами соматостатина либо использование терапии аналогами соматостатина пролонгированного действия как самостоятельной линии лечения.

## Заключение

Данное клиническое наблюдение демонстрирует трудности диагностики тиреотропином в условиях патологии щитовидной железы, такой как первичный гипотиреоз в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита. Существование первичного гипотиреоза совместно с тиреотропиномой может маскировать характерные клинические проявления тиреотоксикоза, в результате чего увеличивается время постановки диагноза, что приводит к чрезмерному росту аденомы с формированием таких осложнений, как хиазмальный синдром и гипопитуитаризм, а постоянное повышение дозы тиреоидных гормонов с ориентацией только на уровень ТТГ приводит к развитию медикаментозного тиреотоксикоза, как описано в настоящем клиническом случае.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Подготовка статьи осуществлена на личные средства авторского коллектива.

**Согласие пациента.** Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале “Клиническая и экспериментальная тиреоидология”.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Список литературы [References]

1. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-4775. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1668>.
2. Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary.* 2013;16(4):545-553. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-012-0454-0>.
3. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-382. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x>.
4. Kienitz T, Quinkler M, Strasburger CJ, Venz M. Long-term management in five cases of TSH-secreting pituitary adenomas: a single

- center study and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(1):39-46. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0098>.
5. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. *Endocrine*. 2016; 52(3):427-440. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0863-3>.
  6. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И., и др. Тиреотропинома: поздний диагноз и эффективность терапии. // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63. — №1. — С. 39-45. [Petrik GG, Kosmacheva ED, Polyakova YI, et al. TSH-secreting pituitary adenoma: late diagnosis and effectiveness of therapy. *Problems of endocrinology*. 2017;63(1):39-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201763139-45>.
  7. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению ТТГ-продуцирующих опухолей гипофиза. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2016. — Т. 12. — №4. — С. 39-45. [Fadeyev VV. Review of European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumours. *Clinical and experimental thyroidology*. 2016;12(4):39-45. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket2016439-45>.
  8. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, Campi I. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(5):597-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>.
  9. Idiculla JM, Beckett G, Statham PFX, et al. Autoimmune hypothyroidism coexisting with a pituitary adenoma secreting thyroid-stimulating hormone, prolactin and  $\alpha$ -subunit. *Ann Clin Biochem*. 2001;38(5):566-571. doi: <https://doi.org/10.1258/0004563011901190>.
  10. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(9): 524-528. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0276>.
  11. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(2):277-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.03.005>.
  12. Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1(1/2):97-108. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1010072605757>.
  13. Пржиялковская Е.Г., Газизова Д.О., Григорьев А.Ю., и др. Тиреотропинома: трудности дифференциальной диагностики (клинический случай). // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т. 7. — №2. — С. 68-73. [Przhiyalkovskaya EG, Gazizova DO, Grigor'ev AY, et al. Thyrotropin-producing adenoma: diagnostic challenges (case report). *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):68-73. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117268-73>.
  14. Teng X, Jin T, Brent GA, et al. A patient with a thyrotropin-secreting microadenoma and resistance to thyroid hormone (P453T). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2511-2514. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3994>.
  15. Ghannam NN, Hammami MM, Muttair Z, Bakheet SM. Primary hypothyroidism-associated TSH-secreting pituitary adenoma/hyperplasia presenting as a bleeding nasal mass and extremely elevated TSH level. *J Endocrinol Invest*. 1999;22(6):419-423. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03343584>.
  16. Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Шишкина Л.В., и др. Тиреотропиномы и тиреотрофная гиперплазия (описание клинических случаев и обзор литературы). // Журнал “Вопросы нейрохирургии” имени Н.Н. Бурденко. — 2016. — Т. 80. — №3. — С. 82-90. [Astaf'eva LI, Kadashev BA, Shishkina LV, et al. Thyrotropin-producing adenomas and thyrotropic hyperplasia (clinical case reports and the review of the literature). *Zh Vopr Neurokhir im NN Burdenko*. 2016;80(3):82-90. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201680382-90>.
  17. Onnestam L, Berinder K, Burman P, et al. National incidence and prevalence of TSH-secreting pituitary adenomas in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):626-635. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3362>.
  18. Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol*. 2003;148(4):433-442. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>.
  19. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J*. 2013;2(2):76-82. doi: <https://doi.org/10.1159/000351007>.

## Информация об авторах [Authors info]

**\*Ткачук Арина Вадимовна**, клинический ординатор 2-го года обучения [Arina V. Tkachuk, resident]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5917-6869>; eLibrary SPIN: 8825-8874; e-mail: [arinatarasova@inbox.ru](mailto:arinatarasova@inbox.ru).

**Гребенникова Татьяна Алексеевна**, к.м.н. [Tatiana A. Grebennikova, MD, PhD]; e-mail: [grebennikova@hotmail.com](mailto:grebennikova@hotmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1413-1549>; eLibrary SPIN: 4380-5447.

**Лапшина Анастасия Михайловна**, к.м.н. [Anastasiya M. Lapshina, MD, PhD]; e-mail: [nottoforget@yandex.ru](mailto:nottoforget@yandex.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>; eLibrary SPIN: 1582-5033.

**Владимирова Виктория Павловна**, к.м.н. [Victoria P. Vladimirova, MD, PhD]; e-mail: [vpv970@gmail.com](mailto:vpv970@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7775-7568>; eLibrary SPIN: 9830-3276.

**Белая Жанна Евгеньевна**, д.м.н., профессор [Zhanna E. Belaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: [jannabelaya@gmail.com](mailto:jannabelaya@gmail.com); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; eLibrary SPIN: 4746-7173.

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; e-mail: [teofrast2000@mail.ru](mailto:teofrast2000@mail.ru); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038.



## Как цитировать [To cite this article]

Ткачук А.В., Гребенникова Т.А., Лапшина А.М., Владимирова В.П., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза в сочетании с первичным гипотиреозом в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита: трудности диагностики. // Клиническая и экспериментальная тиреондология. — 2018. — Т. 14. — №3. — С. 162-168. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10021>

Tkachuk AV, Grebennikova TA, Lapshina AM, Vladimirova VP, Belaya ZE, Melnichenko GA. TSH-secreting pituitary adenoma in combination with primary hypothyroidism in the outcome of Hashimoto's disease: diagnostic difficulties. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(3):162-168. doi: <https://doi.org/10.14341/ket10021>

**Рукопись получена:** 02.12.2018.

**Рукопись одобрена:** 14.01.2019.

**Received:** 02.12.2018.

**Accepted:** 14.01.2019.