

Название рубрики

По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению ТТГ-продуцирующих опухолей гипофиза

Фадеев В.В.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Тиреотоксикоз в большинстве случаев обусловлен аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы или многоузловым токсическим зобом; крайне редко его причиной являются ТТГ-секретирующие аденомы гипофиза (ТТГ-омы). Эти опухоли характеризуются высоким уровнем циркулирующих тиреоидных гормонов в сочетании с отсутствием подавления или повышенным уровнем ТТГ. Неправильная диагностика ТТГ-ом зачастую является причиной неоправданных тиреоидэктомий или проведения терапии радиоактивным йодом, что в свою очередь сопровождается существенным увеличением размера опухоли гипофиза. Диагноз может быть подтвержден при помощи определения уровня ТТГ на фоне супрессивной терапии L-T₃ или в тесте с тиреолиберином. Эти тесты в комбинации с МРТ гипофиза и генетическим исследованием лежат в основе дифференциальной диагностики ТТГ-ом и синдромов резистентности к тиреоидным гормонам. Методом выбора в лечении ТТГ-ом является хирургическая трансфеноидальная аденомэктомия. При невозможности проведения или неэффективности оперативного лечения эффективным методом нормализации продукции ТТГ в 90% случаев является назначение аналогов соматостатина.

Ключевые слова: тиреотропин-секретирующая аденома гипофиза, центральный гипертиреоз, ТТГ, резистентность к тиреоидным гормонам, трансфеноидальная хирургия, аналоги соматостатина.

Review of European Thyroid Association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumours

Valentin V. Fadeyev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Hyperthyroidism is mainly due to autoimmune thyroid disorders or toxic goiter, and very rarely to the presence of thyrotropin (TSH)-secreting pituitary adenomas (TSHomas). These tumours are characterized by high levels of circulating free thyroid hormones (FT4 and FT3) in the presence of nonsuppressed serum TSH concentrations. Failure to correctly diagnose TSHomas may result in inappropriate thyroid ablation, which results in a significant increase of pituitary tumor mass. The diagnosis is mainly achieved by measuring TSH after T₃ suppression and TRH stimulation tests. These dynamic tests, together with pituitary imaging and genetic testing are useful in distinguishing TSHomas from the syndromes of resistance to thyroid hormone action. The treatment of choice is surgery. In cases of surgical failure, somatostatin analogues have been found to be effective in normalizing TSH secretion in more than 90% of patients.

Key words: thyrotropin-secreting pituitary adenoma, central hyperthyroidism, thyrotropin, resistance to thyroid hormones, transphenoidal surgery, somatostatin analogues.

Представленные в этой статье рекомендации ЕТА [1] обсуждают достаточно редкую патологию, что не делает их от этого менее ценными. Во-первых, это единственные рекомендации, посвященные ТТГ-продуцирующим аденомам гипофиза, во-вторых, практикующие врачи плохо осведомлены об этой проблеме. В этой связи данную статью хотелось бы представить в более расширенном виде, чем публиковавшиеся ранее рекомендации по гипотиреозу или тиреотоксикозу, которые кардинальным образом не отличаются от своих многочисленных аналогов.

Введение

Термин “синдром неадекватной продукции ТТГ” исходно [2] использовался для обозначения двух вариантов центрального гипертиреоза: тиреотропин-секретирующей аденомы гипофиза (тиреотропинома, ТТГ-ома) и резистентности к тиреоидным гормонам (РТГ) [3]. Оба варианта характеризуются высокими уровнями Т₄ и Т₃ при наличии определяемой концентрации ТТГ, а также клинической картиной, сходной с первичным гипертиреозом (болезнь Грейвса (БГ), токсический зоб и др.), при

которой уровень ТТГ подавлен. У пациентов с ТТГ-омой, как правило, клинически определяется тиреотоксикоз, тогда как при так называемой генерализованной форме РТГ в большинстве случаев симптомы и проявления тиреотоксикоза отсутствуют. У небольшой части пациентов с РТГ тем не менее могут наблюдаться его отдельные проявления, такие как снижение веса, тремор, тахикардия, тревожность, бессонница. В этих случаях речь идет о преимущественно центральной или гипофизарной РТГ [4].

Первый случай центрального тиреотоксикоза вследствие ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза был описан в 1960 г. [5]. В дальнейшем внедрение в рутинную практику прямого определения уровня ТТГ и тиреоидных гормонов привело к тому, что было описано достаточно много пациентов с одновременным повышением уровня как ТТГ, так и свободных тиреоидных гормонов. Тем не менее диагностика и лечение центрального гипертиреоза до сих пор представляют определенные сложности. Неправильная дифференциальная диагностика тиреотропином и РТГ может привести к небезопасным осложнениям, таким как удаление щитовидной железы (ЩЖ), или необоснованным нейрохирургическим вмешательствам.

Эпидемиология

Начиная с 1960 г. в литературе описано более 450 случаев ТТГ-ом. Их распространенность, вероятно, составляет 1 случай на миллион. На ТТГ-омы приходится около 0,5–3% всех аденом гипофиза [4, 6], хотя эта цифра, видимо, занижена в свете недавно опубликованных данных о распространенности аденом гипофиза [7–9]. Кроме того, следует заметить, что число описаний ТТГ-ом в последние несколько десятилетий значительно возросло, что можно связать с широким внедрением в практику высокочувствительных методов определения уровня ТТГ (дифференцируют супрессированные и нормальные концентрации гормона) и большей осведомленностью врачей о проблеме. В большинстве случаев диагноз устанавливается в возрасте 50–60 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин [3]. Семейные случаи ТТГ-ом описаны в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа (МЭН-1) [10], а также при семейных изолированных гипофизарных аденомах в сочетании с мутациями АР (*aryl hydrocarbon receptor-interacting protein*) [11].

Патогенез

Молекулярные механизмы образования аденом из тиреотрофов до настоящего времени не известны. Тем не менее было показано, что ТТГ-омы имеют моноклональное происхождение [12], а это вероятно

может объясняться каким-то трансформирующим событием, способствующим усилению пролиферации тиреотроцитов с развитием вторичных мутаций или альтераций, приводящих к прогрессии опухоли [13]. К настоящему времени в ТТГ-омах не были обнаружены типичные активирующие мутации или онкогены, характерные для других опухолей, такие как *Ras*, *p53* и менина [14, 15]. Соматические мутации генов рецептора ТТГ или **связанной с ним G-белка** в ТТГ-омах выявлено также не было [15]. Рефрактерность происходящей из тиреотрофов опухоли к ингибирующему эффекту тиреоидных гормонов предполагает возникновение соматических дефектов или мутаций генов их рецепторов. Тем не менее только в одном сообщении в ТТГ-оме описано отсутствие экспрессии TR α 1, TR α 2 и TR β 1 [16]. В недавних исследованиях было высказано предположение о том, что причиной нарушения отрицательной обратной связи между T₃ и ТТГ в опухолевой ткани может быть aberrантный альтернативный сплайсинг мРНК TR β 2, приводящий к снижению связывающей активности TR β с T₃ [17, 18].

Морфология

ТТГ-ома — это в большинстве случаев доброкачественная опухоль; ее трансформация в карциному с множественными метастазами описана только у нескольких пациентов [19]. Эти аденомы чаще имеют большие размеры, инвазивный рост и фиброзное строение; опухоли большего размера и более инвазивные чаще встречаются у пациентов, которым в связи с тиреотоксикозом ошибочно удалялась ЩЖ [3]. До 70–80% ТТГ-ом секретируют только ТТГ, при этом к таковым относятся практически все микроаденомы [20], хотя гиперсекреции ТТГ часто сопутствует несбалансированная продукция α -субъединицы гликопротеидных гормонов (α -СППГ) [3]. Важно отметить, что 20–25% ТТГ-ом являются смешанными аденомами, характеризующимися дополнительной гиперпродукцией других аденогипофизарных гормонов, чаще гормона роста или пролактина [3]. Большинство ТТГ-ом хромофобны, по ультраструктуре высокодифференцированы, состоят из аденоматозно измененных тиреотрофов. Плохо дифференцированные аденомы состоят из удлиненных клеток с гетерогенными ядрами, плохо развитым эндоплазматическим ретикуломом и небольшим числом секреторных гранул, локализованных вдоль клеточной мембраны [3]. Наконец, есть четкие свидетельства того, что почти все ТТГ-омы в разной степени экспрессируют рецепторы соматостатина [21]. Это и делает весьма перспективным использование при ТТГ-омах аналогов соматостатина.

Клинические проявления

Для ТТГ-ом характерен повышенный уровень циркулирующих св.Т₄ и св.Т₃ в сочетании с клиническими симптомами и проявлениями тиреотоксикоза. У большинства пациентов имеет место длительный анамнез тиреотоксикоза; в большинстве случаев в этой связи устанавливался ошибочный диагноз БГ, а в части случаев была ошибочно предпринята тиреоидэктомия или терапия I¹³¹ [3].

Клинические проявления тиреотоксикоза при ТТГ-омах чаще менее выражены, чем это можно было бы предполагать исходя из уровня тиреоидных гормонов. При смешанных опухолях, продуцирующих ТТГ и гормон роста (ГР), симптомы акромегалии могут маскировать проявления тиреотоксикоза [3]. В противоположность первичному гипертиреозу при ТТГ-омах редко развиваются осложнения со стороны сердца, такие как фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность. У большинства пациентов выявляется узловой и многоузловой зоб, рецидивирующий после частичных резекций ЩЖ [22]. В единичных случаях выявлялся дифференцированный рак ЩЖ [19]. Симптомы орбитопатии и претибиальной микседемы закономерно отсутствуют.

Необходимо активное выявление симптомов гипопитуитаризма; наиболее часто встречается вторичный гипогонадизм. Нарушения менструального цикла имеют место у всех женщин со смешанными аденомами, продуцирующими ТТГ и пролактин, и у трети женщин с чистыми ТТГ-омами. Вторичный гипогонадизм, задержка полового созревания и снижение либидо описаны у мужчин с чистыми ТТГ-омами и со смешанными пролактотиротропиномами. В связи с тем что большинство ТТГ-ом являются крупными инвазивными опухолями, у многих пациентов доминируют неврологические симптомы, такие как сужение полей и снижение зрения, головные боли, парциальный или тотальный гипопитуитаризм [23].

Рекомендации

Принципы диагностики

В каких ситуациях следует заподозрить ТТГ-ому?

1. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза может быть заподозрена при наличии высоких уровней общих или свободных тиреоидных гормонов в сочетании с отсутствием супрессии ТТГ. Прежде всего необходимо исключить влияние факторов, искажающих методику определения тиреоидных гормонов или ТТГ и приводящих к ложному результату. Повышение уровня Т₄ и/или Т₃ может быть обусловлено циркуляцией аутоантител к тиреоидным гормонам, особенно при использовании одноэтапных

аналоговых методов гормонального исследования [24]. Кроме того, ложно завышенный уровень ТТГ может определяться при циркуляции у пациента гетерофильных антител, в частности антител против мышинового гамма-глобулина, который используется в тест-системах для определения ТТГ [3]. Наконец, у пациентов, которым было предпринято ошибочное удаление или разрушение ЩЖ, может возникнуть ситуация, при которой заместительная терапия по разным причинам не приводит к нормализации ТТГ.

Доказательность высокая, сильная рекомендация

2. При ТТГ-секретирующих аденомах гипофиза выраженность тиреотоксикоза, как правило, умеренная; он часто маскируется симптомами сопутствующей гиперсекреции других гормонов гипофиза (при смешанных аденомах).

Доказательность невысокая, слабая рекомендация

Как подтвердить диагноз ТТГ-омы?

1. Диагностика ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза основывается на сочетании высоких уровней ТТГ и свободных уровней тиреоидных гормонов.

Доказательность высокая, сильная рекомендация

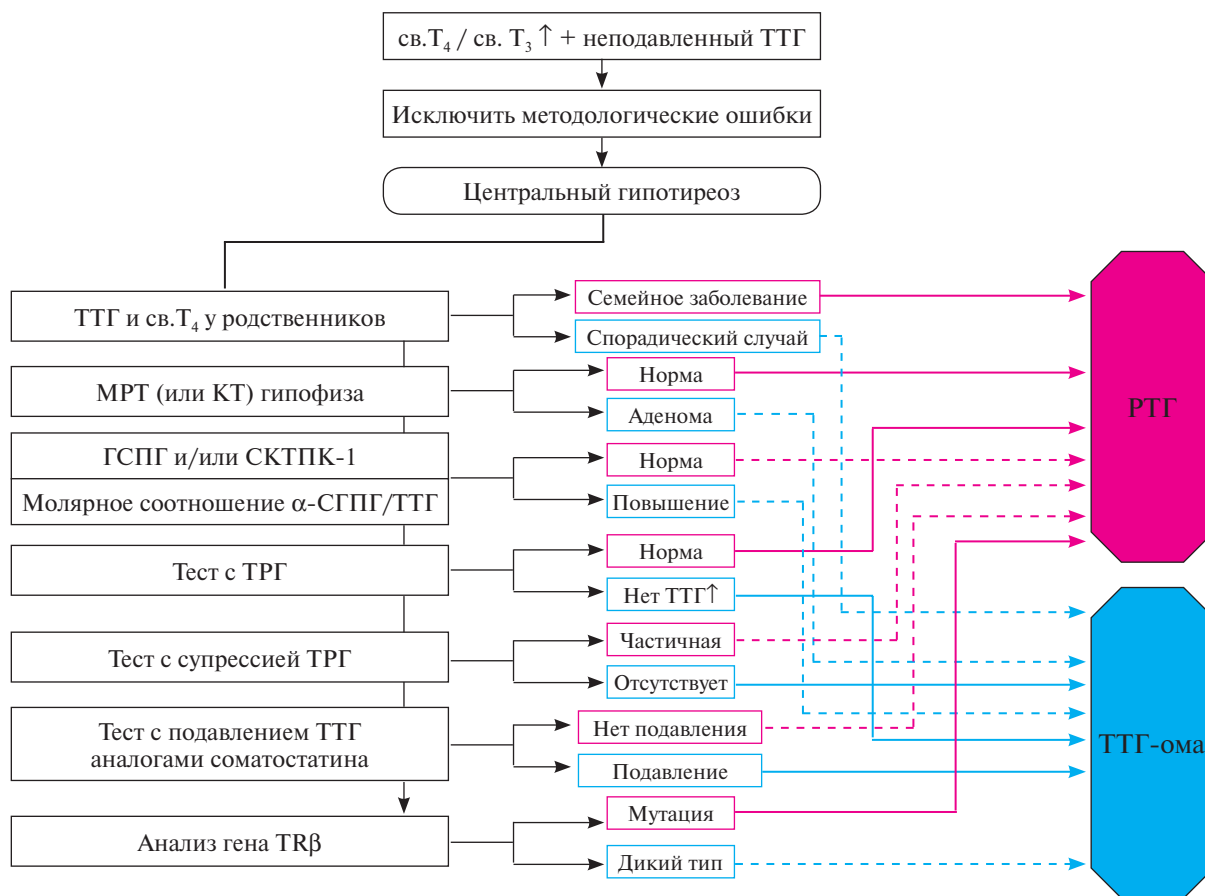
2. МРТ позволяет визуализировать макроаденому (примерно у 80% пациентов) и микроаденому гипофиза. Наряду с этим описаны случаи эктопии опухоли в область глотки [25] и отсутствие аденомы гипофиза (по данным МРТ) при наличии клинических и биохимических признаков ТТГ-секретирующего образования.

Доказательность невысокая, слабая рекомендация

3. Для дифференциальной диагностики ТТГ-ом могут использоваться как стимулирующие, так и подавляющие тесты. При ТТГ-оме у 90% пациентов отмечается недостаточный ответ на стимуляцию тиреолиберинем (ТРГ) (200 мкг ТРГ в/в, забор крови на 0, 20, 60, 90 и 120-й минуте) и всегда отсутствует подавление ТТГ на фоне приема Т₃ (80–100 мкг L-Т₃ в день на три приема в течение 10 дней; забор крови на 0, 5 и 10-й день).

Высокая доказательность, сильная рекомендация

4. Для диагностики ТТГ-секретирующих аденом целесообразно определение α-СГПГ, повышение уровня которой выявляется в 70% случаев микроаденом и практически всегда при макроаденомах. Высокое молярное соотношение α-СГПГ/ТТГ ($[\alpha\text{-СГПГ (мкг/л)} / \text{ТТГ (мЕд/л)}] \times 10$) при ТТГ-омах определяется в 80% случаев. При расчете этого соотношения необходимо учитывать циркулирующий уровень других гликопротеидных гормонов (ТТГ, ЛГ, ФСГ). Так, в норме это соотношение может варьировать от 0,3 у мужчин до 29,1 у женщин в постменопаузе [26]. В связи с этим использовать в качестве точки



Дифференциальная диагностика тиреотропиномы и синдрома резистентности к тиреоидным гормонам.

разделения для диагностики ТТГ-омы молярное соотношение α-СГПГ/ТТГ более 1 не надежно.

Доказательность невысокая, слабая рекомендация

5. С целью оценки выраженности тиреотоксикоза могут использоваться различные параметры, характеризующие периферические эффекты тиреоидных гормонов. В частности, показатели костного обмена (С-концевой телопептид коллагена I типа (СКТПК-1)) и белок-синтетической функции печени (секс-стероид-связывающий глобулин) могут использоваться для дифференциальной диагностики ТТГ-омы и РТГ [27]. Другие биомаркеры, такие как уровни холестерина, ЛПНП, триглицеридов, ферритина, микроцитоза эритроцитов, имеют ограниченное значение.

Доказательность слабая, слабая рекомендация

Каким образом проводить дифференциальный диагноз с синдромом резистентности к тиреоидным гормонам?

Основные принципы дифференциальной диагностики ТТГ-омы и синдрома РТГ представлены на рисунке.

1. ТТГ-секретирующая аденома гипофиза может сопровождаться неврологической симптоматикой (головная боль, нарушения зрения), а также клинической картиной гиперсекреции других гормонов гипофиза (акромегалия, галакторея, аменорея). Помимо этого, в пользу ТТГ-омы свидетельствуют изменения гипофиза по данным МРТ. Однако диагностическое значение визуализирующих методов ограничено достаточно большой распространенностью аномалий гипофиза в популяции (пустое турецкое седло, инциденталомы) у здоровых людей.

Доказательность невысокая, слабая рекомендация

2. Частичное подавление уровня ТТГ в супрессивном тесте с Т₃ отмечается только при РТГ, но не при ТТГ-оме. При ТТГ-оме секреторный ответ ТТГ в тесте с ТРГ обычно сохранен.

Доказательность невысокая, слабая рекомендация

3. Поскольку РТГ является доминантно наследуемым заболеванием в 70% случаев, обнаружение сходных изменений уровня тиреоидных гормонов у родственников первой линии делает диагноз РТГ высоковероятным. Мутации в гене β-изоформы ре-

цептора к тиреоидным гормонам выявляются у 75–80% пациентов с РТГ и еще чаще в семейных случаях.

Доказательность невысокая, слабая рекомендация

4. Не выявлено отличий по возрасту, полу, абляции ЩЖ в анамнезе, уровню ТТГ или тиреоидных гормонов между пациентами с ТТГ-омами и РТГ. Уровни ТТГ в пределах референсных значений чаще выявляются у пациентов с РТГ, в то время как повышение α -СППГ и молярного соотношения α -СППГ/ТТГ характерно для пациентов с ТТГ-омами. Уровень секс-стероид-связывающего глобулина у пациентов с ТТГ-омами (за исключением случаев сочетания с гиперпродукцией ГР), как правило, сходен с таковым при тиреотоксикозе, но оказывается в пределах нормальных значений при РТГ, даже в случае преимущественно центрального (гипофизарного) варианта РТГ.

Доказательность невысокая, слабая рекомендация

5. Длительное назначение аналогов соматостатина пролонгированного действия (20–30 мг внутривенно каждые 28 дней в течение 2–4 мес; контрольные анализы крови исходно и каждые 28 дней непосредственно перед новой инъекцией) сопровождалось снижением уровней св.Т₃ и св.Т₄ практически у всех пациентов с ТТГ-омами и было неэффективным у пациентов с РТГ [28]. Следовательно, назначение аналогов соматостатина пролонгированного действия по меньшей мере в течение 2 мес может использоваться для дифференциальной диагностики сомнительных случаев центрального гипертиреоза. Длительное назначение аналогов соматостатина пациентам с РТГ, по имеющимся данным, не имело никаких клинических преимуществ [28].

Доказательность низкая, слабая рекомендация

Лечение

Какое лечение является методом выбора при ТТГ-омах?

1. Методом лечения первого выбора является хирургическое удаление ТТГ-омы путем трансфреноидальной или субфронтальной аденомэктомии, в результате которой происходит полное удаление опухоли и восстановление нормальной функции гипофиза и ЩЖ. Полное удаление опухоли достигается у большинства пациентов с микроаденомами, но только у 60% пациентов с макроаденомами. К причинам хирургических неудач относятся выраженный фиброз опухоли, а также ее экстра- и параселлярное распространение.

Доказательность высокая, строгая рекомендация

2. При противопоказаниях или неэффективности медикаментозной терапии и оперативного лечения следует использовать фракционную стереотаксическую радиотерапию или радиохимию. Данные

о преимуществах радиотерапии, за исключением описаний успешного сочетания аденомэктомии и гамма-ножа при инвазивной ТТГ-оме, пока отсутствуют.

Доказательность низкая, слабая рекомендация

3. Медикаментозное лечение ТТГ-ом заключается в назначении аналогов соматостатина, продемонстрировавших высокую эффективность в плане подавления гиперпродукции ТТГ опухолевыми клетками. Лечение длительно действующими аналогами соматостатина, такими как Октреотид-LAR, Ланреотид или Ланреотид-Аутогель, приводит к подавлению секреции ТТГ и α -СППГ практически у всех пациентов, при этом у большинства из них происходит восстановление эутиреоидного состояния. Уровень циркулирующих тиреоидных гормонов нормализуется более чем у 90% пациентов, при этом размер зоба уменьшается примерно в 30% случаев. Терапия аналогами соматостатина приводит к значительному уменьшению размеров опухоли в 40% случаев, при этом регресс нарушений зрения происходит у 70% пациентов. Резистентность к аналогам соматостатина, ускользание гиперпродукции ТТГ от подавляющего эффекта препарата или вынужденная отмена препарата из-за побочных эффектов описаны в единичных случаях. Пациентам, получающим терапию аналогами соматостатина, необходимо проводить динамическое обследование с целью своевременного выявления побочных эффектов (холелитиаз, гипергликемия). Доза препарата должна подбираться индивидуально, с учетом терапевтического эффекта и толерантности, включая побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Переносимость длительно действующих аналогов соматостатина обычно очень хорошая, а побочные эффекты со стороны ЖКТ транзиторны. У некоторых пациентов происходило соматостатин-индуцированное подавление продукции ТТГ с развитием гипотиреоза, требующего назначения заместительной терапии L-T₄.

Доказательность высокая, строгая рекомендация

4. В ряде случаев возможно применение агонистов дофамина (бромкриптин и каберголин), так как дофаминовые рецепторы 2 типа присутствуют в большинстве тиреотропином. Однако эффективность такого лечения варьируется, и у большей части пациентов происходит только частичная супрессия ТТГ.

Доказательность низкая, слабая рекомендация

Как подготовить пациента к нейрохирургической операции?

1. Для восстановления эутиреоидного состояния перед операцией необходимо назначение тиреоста-

тических препаратов (тиамазол или пропилтиоурацил) или аналогов соматостатина (октреотид, ланретоид) в комбинации с пропранололом.

Доказательность умеренная, строгая рекомендация

Каковы критерии эффективности лечения ТТГ-омы?

1. Не существует четко установленных критериев ремиссии после оперативного или радиологического лечения. Тем не менее во внимание следует принимать отсутствие клинических проявлений тиреотоксикоза, разрешение нейрорадиационной травмы, нормализацию уровня тиреоидных гормонов, ТТГ и молярного соотношения α -СГПГ/ТТГ. К сожалению, если пациенту перед этим было ошибочно произведено удаление ЩЖ, часть этих критериев использовать невозможно. Восстановление эутиреоза у пациента с предшествовавшим нелеченым тиреотоксикозом само по себе не означает ликвидацию опухолевых клеток, поскольку были описаны случаи временной ремиссии с транзиторной нормализацией уровня тиреоидных гормонов. Разрешение неврологической симптоматики является хорошим прогностическим признаком, однако может возникать и при неполном удалении опухоли. Неопределяемый уровень ТТГ через неделю после аденомэктомии вероятно свидетельствует о радикальности операции, при условии если тиреостатики и аналоги соматостатина были отменены более чем за 10 дней до нее. Наиболее чувствительным и специфичным тестом для оценки радикальности аденомэктомии является тест с супрессивным назначением L-T₃. Фактически полное излечение можно констатировать только у пациентов, у которых в результате назначения L-T₃ происходит полное подавление базального или стимулированного ТРГ уровня ТТГ.

Доказательность низкая, слабая рекомендация

Как наблюдать пациентов с ТТГ-омой?

1. Данные о риске рецидивов ТТГ-ом после оперативного лечения и радиотерапии в настоящее время отсутствуют, однако известно, что аденомы рецидивируют не часто, как минимум в первые годы после хирургического лечения. Как правило, клиническое и лабораторное обследование следует проводить 2–3 раза на протяжении первого года после операции, а в дальнейшем ежегодно. Исследуемые параметры включают уровни ТТГ и свободных фракций тиреоидных гормонов, а также других гормонов гипофиза. Визуализацию гипофиза следует проводить каждые 2–3 года и сразу же в случае выявления повышенных уровней ТТГ и тиреоидных гормонов или при возникновении клинических симптомов.

В случае персистенции макроаденомы необходима динамическая оценка полей зрения.

Доказательность низкая, слабая рекомендация

Информация о конфликте интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы

1. 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: 10.1159/000351007.
2. Gershengorn MC, Weintraub BD. Thyrotropin-induced hyperthyroidism caused by selective pituitary resistance to thyroid hormone. A new syndrome of "inappropriate secretion of TSH". *J Clin Invest.* 1975;56(3):633-642. doi: 10.1172/JCI108133.
3. 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: 10.1016/j.beem.2009.05.006.
4. Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P, Chatterjee V. Resistance to thyroid hormone; in: Jameson LJ, DeGroot LJ. *Endocrinology, Adult and Pediatric*, ed. 6. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2010;2:1745–1759.
5. Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med.* 1960;28(3):497-500. doi: 10.1016/0002-9343(60)90181-9.
6. Önnestam 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: 10.1210/jc.2012-3362.
7. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liège, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4769-4775. doi: 10.1210/jc.2006-1668.
8. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JAH. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):377-382. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03667.x.
9. Raappana A, Koivukangas J, Ebeling T, Pirilä T. Incidence of pituitary adenomas in Northern Finland in 1992–2007. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4268-4275. doi: 10.1210/jc.2010-0537.
10. Corbetta S, Pizzocaro A, Peracchi M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with recognized pituitary tumours of different types. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(5):507-512.
11. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):E373-383. doi: 10.1210/jc.2009-2556.
12. Ma W, Ikeda H, Watabe N, et al. A plurihormonal TSH-producing pituitary tumor of monoclonal origin in a patient with hypothyroidism. *Horm Res.* 2003;59(5):257-261. doi: 10.1159/000070227.
13. Herman V, Drazin NZ, Gonsky R, Melmed S. Molecular screening of pituitary adenomas for gene mutations and rearrangements.

- J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77(1):50-55.
doi: 10.1210/jcem.77.1.8100831.
14. Asteria C, Anagni M, Persani L, Beck-Peccoz P. Loss of heterozygosity of the MEN1 gene in a large series of TSH-secreting pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest.* 2001;24(10):796-801. doi: 10.1007/BF03343929.
 15. Dong Q, Brucker-Davis F, Weintraub BD, et al. Screening of candidate oncogenes in human thyrotroph tumors: absence of activating mutations of the G alpha q, G alpha 11, G alpha s, or thyrotropin-releasing hormone receptor genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):1134-1140. doi: 10.1210/jcem.81.3.8772588.
 16. Gittoes NJ, McCabe CJ, Verhaeg J, et al. An abnormality of thyroid hormone receptor expression may explain abnormal thyrotropin production in thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Thyroid.* 1998;8(1):9-14. doi: 10.1089/thy.1998.8.9.
 17. Ando S, Sarlis NJ, Krishnan J, et al. Aberrant alternative splicing of thyroid hormone receptor in a TSH-secreting pituitary tumor is a mechanism for hormone resistance. *Mol Endocrinol.* 2001;15(9):1529-1538. doi: 10.1210/mend.15.9.0687.
 18. Tagami T, Usui T, Shimatsu A, et al. Aberrant expression of thyroid hormone receptor beta isoform may cause inappropriate secretion of TSH in a TSH-secreting pituitary adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):E948-952. doi: 10.1210/jc.2010-2496.
 19. Brown RL, Muzzafar T, Wollman R, Weiss RE. A pituitary carcinoma secreting TSH and prolactin: a non-secreting adenoma gone awry. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(5):639-643. doi: 10.1530/eje.1.02141.
 20. Socin HV, 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.
 21. Bertherat J, Brue T, Enjalbert A, et al. Somatostatin receptors on thyrotropin-secreting pituitary adenomas: comparison with the inhibitory effects of octreotide upon in vivo and in vitro hormonal secretions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):540-546. doi: 10.1210/jcem.75.2.1353505.
 22. Clarke MJ, Erickson D, Castro MR, Atkinson JL. Thyroid-stimulating hormone pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2008;109(1):17-22. doi: 10.3171/JNS/2008/109/7/0017.
 23. Sanno N, Teramoto A, Osamura RY. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. Clinical and biological heterogeneity and current treatment. *J Neurooncol.* 2001;54(2):179-186.
 24. Gurnell M, Halsall DJ, Chatterjee VK. What should be done when thyroid function tests do not make sense? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;74(6):673-678. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04023.x.
 25. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-producing adenomas; in: Jameson JL, DeGroot LJ (eds). *Endocrinology*, ed. 5. Philadelphia, Saunders, 2010.
 26. Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G. Glycoprotein hormone alpha-subunit in pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab.* 1992;3(2):41-45.
 27. Persani L, Preziati D, Matthews CH, et al. Serum levels of carboxy-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP) in the differential diagnosis of the syndromes of inappropriate secretion of TSH. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(2):207-214. doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.2351057.x.
 28. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(2):176-181. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02192.x.

Фадеев Валентин Викторович – д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; адрес: 119992, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. [address: 1-1, Pogodinskaya street, 119992 Moscow, Russia]; e-mail: walfad@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3026-6315>; eLibrary SPIN: 6825-8417.

Как цитировать

Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению ТТГ-продуцирующих опухолей гипофиза // Клиническая и экспериментальная тиреология. – 2016. – Т. 12. – №4. – С. XXX-XXX. doi: 10.14341/ket20164XXX-XXX

Рукопись получена: XXXXXXXXXXXX. Рукопись одобрена: XXXXXXXXXXXXX.

To cite this article

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):XXX-XXX.

doi: 10.14341/ket20164XXX-XXX

Received: XXXXXXXXXXXXX. Accepted: XXXXXXXXXXXXX.