

Клинический случай | Case Report

## Синдром резистентности к тиреоидным гормонам: трудности дифференциального диагноза

© Л.А. Рухаткина<sup>1, 2\*</sup>, А.А. Молчанова<sup>2</sup>, А.С. Рухаткина<sup>1, 3</sup>, Л.Я. Рожинская<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> МБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница №1», Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ Новосибирской области «Клиническая консультативно-диагностическая поликлиника №27», Новосибирск, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия

Представленный клинический случай у молодой женщины 26 лет демонстрирует трудности диагностики синдрома резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ), не имеющего четкой клинической картины. Патология характеризуется снижением чувствительности тканей органов-мишеней к тиреоидным гормонам (ТГ), несмотря на их повышенную концентрацию в крови. Данный процесс обусловлен различными мутациями гена  $\beta$ -изоформы рецептора ТГ, в результате нарушается связывание рецептора с трийодтиронином. Рассмотрены особенности базовой оценки тиреоидного статуса с акцентом на концепции « $\pm$  обратной связи» тиреотропного гормона (ТТГ) и ТГ. При ее нарушении по типу синдрома неадекватной продукции ТТГ (повышение уровня ТГ при референсных значениях ТТГ) в представленном клиническом случае пациентки с диффузно-узловым зобом и катамнезом тиреоидного статуса в пределах 10 лет анализируются направления и возможности его дифференциального диагноза между тиреотропиномой и СРТГ. Проведена оценка структурных изменений щитовидной железы (ультразвуковое, цитологическое, скintiграфическое исследования); в динамике магнитно-резонансная томография гипофиза, уровни глобулина, связывающего половые стероиды; проба с сандостатином и левотироксином. По данным молекулярно-генетического анализа, выявившего гетерозиготную мутацию p.P453T, с учетом особенностей клиники диагностирована парциальная нечувствительность органов и тканей к ТГ. Рекомендовано наблюдение в динамике.

**Ключевые слова:** клинический случай синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, неадекватная продукция ТТГ, катамнез тиреоидного статуса.

## Thyroid hormone resistance syndrom: difficulties in differential diagnosis

© Lyudmila A. Ruyatkina<sup>1, 2\*</sup>, Aguniya A. Molchanova<sup>2</sup>,  
Alina S. Ruyatkina<sup>1, 3</sup>, Lyudmila Y. Rozhinskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No.1, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Clinical Consultative and Diagnostic Polyclinic № 27, Novosibirsk, Russia

<sup>4</sup> Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Thyroid hormone resistance syndrome (RTH) is a rare disorder characterized by reduced peripheral tissue responses to thyroid hormones (TH) and elevated levels of circulating free thyroid hormones. Resistance to thyroid hormone is caused by mutations of the thyroid hormone receptor beta (*THRB*) gene. In this article, we present case of 26-years-old women who presented with unclear signs and symptoms. Thyroid morphology and function were evaluated with standard ultrasound of the thyroid, scintigraphy and cytological specimen obtained by FNAB. The features of the basic assessment of thyroid status with an emphasis on the concept of “ $\pm$ feedback” of thyroid-stimulating hormone (TSH) and TH. A differential diagnosis of TSH-secreting pituitary adenoma and RTH was discussed. Heterozygous mutation p.P453T in the *THRB* gene was detected. Thus, the given clinical case demonstrates the necessity of the thorough examination of patients in identifying disorders of the principle of “ $\pm$ feedback”. The observation in dynamics is recommended.

**Key words:** the clinical case of thyroid hormone resistance syndrom, inadequate production of TSH, catamnesis of thyroid status.

## Введение

Основой диагностики нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ) служит концепция “± обратной связи” с оценкой уровней тиреотропина (ТТГ) и периферических тиреоидных гормонов (ТГ),  $T_4$  и  $T_3$ . Секреция ТГ стимулируется ТТГ, который сам по принципу обратной связи контролируется уровнями ТГ [1]. В клинической практике наиболее часто встречаются клинические/субклинические гипо- и гипертиреозы, лечебная тактика которых изложена в учебниках и соответствующих клинических рекомендациях [1–4]. В последнем случае важен дифференциальный диагноз между заболеваниями с гиперпродукцией ТГ (болезнь Грейвса) и так называемыми гипертиреозами “утечки” вследствие деструкции ЩЖ (деструктивными тиреоидитами).

Реже приходится сталкиваться с ситуациями, когда обратная связь между ТТГ и ТГ нарушается. Так, у пациентов с тяжелой коморбидной патологией может формироваться синдром эутиреоидной патологии (СЭП): изменение содержания сывороточных ТГ в результате периферических изменений их метаболизма и транспорта у больных с нетиреоидными заболеваниями [5]. Либо при нарушении этой связи варианты нормального/повышенного ТТГ в сочетании с повышением ТГ могут свидетельствовать о синдроме неконтролируемой секреции ТТГ [6]. К ним относят ТТГ-секретирующие аденомы и случаи резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ).

При СРТГ чувствительность тканей органов-мишеней к гормонам ЩЖ снижена, несмотря на их повышенную концентрацию в крови. Распространенность СРТГ составляет около 1 случая на 50 000 населения, наследуется преимущественно аутосомно-доминантно (80%), встречаются спорадические мутации (20%). СРТГ характеризуется повышенным уровнем ТГ при нормальном или повышенном уровне ТТГ с различной клинической картиной.

В отношении выделения четких клинических форм существуют разночтения. Разделение СРТГ на две основные формы (генерализованную и гипофизарную) [7] условно, поскольку клиника настолько вариабельна, что у одного пациента возможно сочетание клинических симптомов, характерных для разных форм резистентности: от состояния эутиреоза до сочетания симптомов гипотиреоза и тиреотоксикоза одновременно в связи с разной чувствительностью периферических тканей к ТГ — от полной резистентности до нормальной чувствительности.

Генерализованная форма СРТГ (резистентность на уровне тканей всех органов-мишеней) характеризуется нормальным или повышенным уровнем ТТГ в сочетании с повышением свободных фракций  $T_3$  и  $T_4$  (св. $T_3$  и св. $T_4$ ). Вследствие снижения чувстви-

тельности гипофиза к ТГ нарушается отрицательная обратная связь; в результате ТТГ повышается неадекватно уровню  $T_4$  и  $T_3$  и далее дополнительно стимулирует ЩЖ, обуславливая гиперпродукцию  $T_4$ . Сочетание избытка ТГ в кровотоке с разной степенью резистентности тканей всех органов-мишеней приводит к появлению у пациента различных симптомов: и тиреотоксикоза, и гипотиреоза; чаще отмечается состояние эутиреоза или гипотиреоза. Характерен зоб, возможны изменения интеллекта, аномалии опорно-двигательного аппарата и соматические.

При гипофизарной форме СРТГ чувствительность к ТГ снижена на уровне гипофиза, в результате продукция ТТГ усилена, несмотря на нормальный уровень  $T_4$ ; клинически пациенты имеют признаки тиреотоксикоза, в первую очередь тахикардию. Гипофизарный вариант СРТГ имеет синоним “синдром неадекватной секреции ТТГ”. В отличие от классических форм гипертиреоза/тиреотоксикоза в этой ситуации секреция ТТГ полностью не ингибируется высокими уровнями ТГ. Этот же термин применяют и к тиреотропиноме. Поскольку гипофизарная форма СРТГ является по сути одной из форм центрального гипертиреоза, ее можно назвать неопухолевым “синдромом неадекватной секреции ТТГ” в отличие от опухолевого при ТТГ-секретирующих аденомах гипофиза [7].

Вариант СРТГ, ограниченный периферическими тканями, как самостоятельный не выделяют. Описан единично после тиреоидэктомии, клинически характеризуется симптомами гипотиреоза с потребностью в очень высоких дозах  $T_3$  [7, 9]. Позднее [6] подчеркивали, что выделение форм СРТГ условно, и предлагали в зависимости от степени резистентности гипофиза и других органов к ТГ различать периферическую и центральную формы. Также акцентировалось, что обе формы могут быть проявлением одной и той же мутации в зависимости от степени фенотипической пенетрантности. Полагаем, что данная точка зрения более точно отражает суть синдрома.

Впервые концепция резистентности к эндогенным гормонам как причины эндокринных болезней была сформулирована Ф. Олбрайтом и соавт. в 1942 г. Позже S. Refetoff и соавт. (1967) описали три клинических случая (братья и сестра у родителей в близкородственном браке), у которых зоб и глухонмота сочетались с повышением свободных фракций гормонов ЩЖ при нормальном уровне ТТГ [10]. С тех пор описано более 3000 случаев СРТГ [11] с диагностикой от раннего детства до взрослой практики с единичными представлениями клинических случаев в отечественной литературе [12].

С.W.L. Но и соавт. (2014) описали случай СРТГ у китайского мальчика, у которого после рождения были выявлены повышенные показатели св.Т<sub>3</sub> и св.Т<sub>4</sub> при одновременном повышении ТТГ [13]. Клинические симптомы дисфункции ЩЖ отсутствовали, созревание костного скелета внутриутробно не пострадало, в возрасте 1 года 8 мес развитие ребенка соответствовало возрастным нормам. Молекулярно-генетическое обследование ребенка и родителей выявило гетерозиготную мутацию гена His435Pro у пробанда при отсутствии таковой у родителей и референсных значений у них ТГ и ТТГ. Выявленная мутация у пробанда была интерпретирована как *de novo*, хотя, как правило, СРТГ наследуется по аутосомно-доминантному пути [14].

В норме окончательные эффекты тиреоидных гормонов на тканевом уровне обусловлены изменением экспрессии Т<sub>3</sub>-чувствительных генов и синтеза их продуктов. Эффекты ТГ опосредованы ядерными рецепторами тиреоидных гормонов (TR), существующих в двух формах ( $\alpha$  и  $\beta$ ) и в нескольких изоформах, которые экспрессируются в разных тканях [14]. Нарушение чувствительности к ТГ связано с различными мутациями TR $\beta$ -гена, что сопровождается снижением аффинности TR к трийодтиронину [14–15] с развитием разнообразной клинической симптоматики смешанного типа: с признаками как гипо-, так и гипертиреоза [14].

Документировано более 100 различных мутаций. Степень выраженности гормональной резистентности при одинаковых мутациях гена может быть различной, что объясняется инициацией белков корегуляторов и коактиваторов, которые изменяют активность гена и модулируют рецептор-зависимые эффекты ТГ [12]. Новые мутации, приводящие к СРТГ, продолжают описывать. Интересен случай у 13-летней девочки, где СРТГ диагностировали на фоне аутоиммунного тиреоидита, хотя ранее считалось, что антитела как к тиреоглобулину, так и к тиреопероксидазе не встречаются при этом синдроме [16]. В настоящее время идентификация таких мутаций — обязательное условие диагноза СРТГ.

Итак, клиническая вариабельность СРТГ обусловлена различными мутациями (в зависимости от их локализации и степени функциональной активности) и разной чувствительностью тканей органов-мишеней к ТГ, может встречаться при одинаковых мутациях, отражая условность клинических вариантов [17]. Поскольку СРТГ типичной клиники не имеет, диагноз при рутинном обследовании не выставляется. Несмотря на положение о том, что аномальные результаты стандартных лабораторных тестов при анализе тиреоидного статуса обычно ведут к дальнейшему обследованию и в конечном счете

выявлению СРТГ [18], этот синдром по сути является диагнозом исключения. На практике нередко требуются годы, как в нашем клиническом случае, чтобы в ходе диагностического поиска выйти на данный диагноз.

### Клинический случай с 10-летним катамнезом

Пациентка Е.М.А., 1988 года рождения, обратилась с жалобами на часто возникающие приступы сердцебиения (не связанные с физической нагрузкой, возникающие чаще в вечернее время суток), чувство дискомфорта в области ЩЖ и нехватки воздуха, нервозность, беспокойство, периодически головные боли; альгодисменорею с удлинением цикла до 40 дней.

Из анамнеза жизни: в развитии от сверстников не отставала, прививки в срок. Диагностированы хронические холецистит и тонзиллит. Наследственность по эндокринопатиям не отягощена; имеется пищевая аллергия; вредные привычки отрицает.

Заболела в возрасте 13 лет с началом регулярных менструальных циклов, когда впервые стала ощущать учащенное сердцебиение, в амбулаторной карте фиксировалась тахикардия; ТТГ 2,1 мМЕ/л, св.Т<sub>4</sub> 25 пмоль/л. Референсные диапазоны гормонов тиреоидной оси с их динамикой у пациентки в возрасте 16–25 лет приводятся в табл. 1. В 2004 г. впервые выявлены высокие уровни св.Т<sub>4</sub> (37,7 пмоль/л) при показателях ТТГ на уровне медианы референсных значений — 2,0 мМЕ/л. Эта ситуация, не соответствуя принципу “± обратной связи”, обосновала тактику динамического наблюдения. В течение последующих четырех лет при референсных значениях ТТГ (1,4–1,8 мМЕ/л), антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину уровни св.Т<sub>4</sub> колебались от 15,27 (дважды нормальные без лекарственного воздействия) до 37,7 пмоль/л.

С февраля 2008 г. до мая 2010 г. пациентка принимала йодид калия 250 мкг; дважды на этом фоне назначали левотироксин в дозе 25–50 мкг на 1–2 мес; уровни ТТГ от 2,25 до 4,3 мМЕ/л, св.Т<sub>4</sub> от 38,2 до 51,3 пмоль/л (последний показатель после приема левотироксина) без существенных изменений самочувствия; показатели св.Т<sub>3</sub> в пределах референсных значений (3,20–3,77). Далее в течение двух лет без лекарственной терапии, вмешивающейся в тиреоидный статус, состояние стабильно при уровнях ТТГ в пределах референсных значений или слегка выше в комплексе с повышенными показателями св.Т<sub>4</sub> (см. табл. 1), что обосновало дальнейшее обследование.

В декабре 2012 г. при проведении МРТ головного мозга описаны признаки микроаденомы гипофиза; через полгода в динамике отмечено увеличение размеров объемного образования гипофиза с супраселлярным ростом с признаками компримирования хиазмы. Однако пациентка не предъявляла новых жалоб, поля зрения оставались без изменений.

Таблица 1. Тиреоидный статус пациентки Е.М.А. в возрасте 16–25 лет в динамике амбулаторного наблюдения

| Показатель<br>(референсный<br>интервал)   | 01.2004     | 01.2005 | 02.2006 | 2007 | 02–12.2008                                                | 03–05.2009        | 03–05–12.2010                                        | 2011  | 2012  | 2013      |
|-------------------------------------------|-------------|---------|---------|------|-----------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------------------------|-------|-------|-----------|
| ТТГ, мМЕ/л<br>(0,4–4,0)                   | 2,00        | 1,40    | 1,67    | 1,80 | 3,40/4,30                                                 | 2,40/3,06         | 2,25/2,54/1,21                                       | 3,0   | 1,56  | 4,23/3,51 |
| св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л<br>(9,0–19,0) | 37,70/16,40 | 35,10   | 15,27   | —    | 46,30                                                     | —                 | 51,30/38,20/35,40                                    | 40,00 | 32,30 | 31,30     |
| св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л<br>(2,6–5,5)  | —           | —       | —       | —    | 3,20                                                      | —                 | 3,77                                                 | —     | —     | —         |
| Терапия                                   | —           | —       | —       | —    | Йодомарин 250 мкг,<br>левотироксин<br>25–50 мкг в декабре | Йодомарин 250 мкг | Йодомарин 250 мкг,<br>левотироксин<br>25 мкг в марте | —     | —     | —         |

По данным УЗИ щитовидной железы в 2013 г. отмечено ее диффузное асимметричное увеличение (объем 24,5 см<sup>3</sup>) за счет правой доли, в которой выявлено очаговое образование с признаками выраженной гиперваскуляризации. По результатам двухэтапного скинтиграфического исследования с <sup>99m</sup>Tc-пертехнетатом и <sup>99m</sup>Tc-MIBI получены признаки “холодного” участка нижней трети правой доли, имеющего патологическую гиперфиксацию <sup>99m</sup>Tc-MIBI, убедительных данных за наличие сдвига функциональной активности ЩЖ не обнаружено (при показателе св.Т<sub>4</sub> 31,3 пмоль/л). Эти данные в сочетании с уровнями антител к рецептору ТТГ (0,27 Ед/л) исключали варианты гиперфункции ЩЖ. Цитограмма пунктата ЩЖ соответствовала зобу с кистозной дегенерацией.

На основании анализа полученных данных предположили наличие синдрома неадекватной продукции ТТГ. Данные МРТ головного мозга позволяли подозревать тиреотропиному, однако уровни ТТГ на протяжении долгого периода оставались стабильными референсными, как и уровни глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС); гиперсекреция других гормонов аденогипофиза не выявлена. Кроме того, возможно сочетание гормонально неактивной аденомы гипофиза и СРТГ [6]. Для уточнения диагноза и тактики лечения пациентка была госпитализирована в ФГБУ ЭНЦ в конце 2014 г.

При поступлении в отделение нейроэндокринологии и остеопении: рост 166 см, масса тела 44 кг, индекс массы тела 16 кг/м<sup>2</sup>, телосложение правильное, конституция нормостеническая, пропорции тела сохранены. Кожные покровы, периферические лимфоузлы без изменений. Общее и лобковое оволосение, наружные половые органы по женскому типу. По данным осмотра и пальпации ЩЖ несколько увеличена за счет правой доли, мягкой эластичной консистенции, безболезненная, подвижная, узловых образований не пальпируются. Молочные железы симметричные, однородной консистенции, без объемных образований. Тоны сердца ясные ритмичные, 90 в минуту, артериальное давление 120 и 80 мм рт.ст. По остальным органам и системам без патологических отклонений.

Данные лабораторных общеклинических и биохимических анализов, а также уровни ГСПС 110,5 нмоль/л (26,1–110,0) и пролактина 330,3 мЕд/л (90,0–540,0) в пределах референсных значений. Тиреоидный статус при поступлении (табл. 2): при средне-нормальных показателях параметров ТТГ уровни св.Т<sub>3</sub> и св.Т<sub>4</sub> превышали верхний референсный диапазон.

Для исключения тиреотропиномы была проведена проба с сандостатином (см. табл. 2), которая не продемонстрировала каких-либо характерных изменений в секреции ТТГ и ТГ. Для преодоления низкой чувствительности к ТГ пациентке также была проведена трехдневная проба с 100 мкг L-тироксина. Результаты пробы показали отсутствие подавления уровня ТТГ на прием левотироксина (исходно 1,31 мМЕ/л, в динамике 2,10 мМЕ/л) при повы-

**Таблица 2.** Тиреоидный статус пациентки Е.М.А., 26 лет, в динамике проб с сандостатином и левотироксином во время госпитализации в ЭНЦ

| Показатель<br>(референсный интервал)     | Исходно<br>14.10.2014 | Проба с сандостатином 17.10.2014 |                                             | L-тироксин<br>20.10.2014 |
|------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
|                                          |                       | Исходно                          | Через 1 ч<br>после инъекции<br>сандостатина |                          |
| ТТГ, мМЕ/л (0,250–3,500)                 | 1,35                  | 1,31                             | 0,79                                        | 2,10                     |
| св.Т <sub>4</sub> , пмоль/л (9,00–20,00) | 25,71                 | 25,38                            | 25,83                                       | 35,24                    |
| св.Т <sub>3</sub> , пмоль/л (2,50–5,50)  | 6,26                  | 4,83                             | 4,87                                        | 8,73                     |

шении уровня свободных йодтиронинов (св.Т<sub>4</sub> 25,38–35,24 пмоль/л; св.Т<sub>3</sub> 4,83–8,73 пмоль/л), что не исключало тиреотропиному.

Проведенная в условиях клиники МРТ головного мозга с использованием метода контрастирования выявила диффузную неоднородность аденогипофиза без патологического накопления контрастного вещества. По сравнению с исследованием от 2013 г. отмечалась положительная динамика размеров гипофиза.

Поскольку результаты обследования были разноречивыми, с целью проведения дифференциального диагноза между тиреотропиномой и СРТГ была взята кровь для молекулярно-генетического анализа. Он был проведен с использованием метода прямого секвенирования гена *THRB* (ERBA2), MIM#: 190160 с референсной последовательностью NCBI: NM\_000461.4, исследованием экзонов 9, 10 и прилежащих к экзонам фрагментов интронов (минимум 20 п.н.). Исследование выявило гетерозиготную мутацию р.Р453Т. Таким образом, диагноз СРТГ был верифицирован. Пациентке было предложено обследование родственников (у матери диагностирован узловой нетоксический зоб), которое пациентка отклонила.

В условиях консилиума выставлен диагноз: парциальная нечувствительность органов и тканей к тиреоидным гормонам. Рекомендовано наблюдение в динамике; показаний для медикаментозного лечения нет.

## Обсуждение

В представленном клиническом случае у пациентки наблюдалась асимметрично увеличенная ЩЖ с узловым образованием справа, подтвержденным эхоскопически. Жалобы были неспецифичны для конкретного заболевания ЩЖ, но не исключали возможный гипертиреоз (чувство дискомфорта в области ЩЖ, приступы учащенного сердцебиения). Результаты лабораторных исследований были противоречивыми, но однозначно исключали ТТГ-независимый гипертиреоз, обусловленный повышенной продукцией тиреоидных гормонов вследствие патологии непосредственно ЩЖ. Характерной диагностической особенностью ТТГ-независимого тиреотоксикоза является сниженный подавленный уровень ТТГ; в нашем клиническом случае уровень ТТГ

на протяжении всего периода наблюдения чаще был в пределах референсных значений, лишь эпизодически и кратковременно их превышая.

Показатели св.Т<sub>4</sub> периодически превышали верхнюю границу референсных значений, самостоятельно возвращаясь в диапазон нормы. Периодически выявляемую гипертироксинемию в начале наблюдения рассматривали как возможную лабораторную ошибку. Позднее в динамике наблюдения уровень св.Т<sub>4</sub> становится стабильно повышенным. Пациентке в период нормальных уровней ТТГ в связи с увеличенным объемом ЩЖ был рекомендован прием калия йодида, позднее в схему терапии кратковременно включали левотироксин, отменяя его через 4–6 нед вследствие повышения уровней св.Т<sub>4</sub>. Данную лабораторную картину расценили как возможный лекарственный гипертиреоз, но при этом показатели ТТГ оставались в референсном диапазоне. В дальнейшем, несмотря на отмену терапии (в том числе калия йодида) и нормальные значения ТТГ, уровень св.Т<sub>4</sub> сохранялся повышенным. Исследование титра антител к тиреопероксидазе и рецептору ТТГ отклонений не выявило.

Картина скintiграфии ЩЖ с двумя изотопами в период лекарственного покоя выявляла признаки “холодного” участка в правой доле с патологической гиперфиксацией <sup>99m</sup>Tc-MiBi, что совпадало с проекцией узла ЩЖ. Убедительных данных за дисфункцию ЩЖ скintiграфически не было обнаружено, что исключало варианты гиперпродукции гормонов ЩЖ (как диффузно-узловой токсический зоб, так и токсическую аденому ЩЖ, для которых характерным является низкий уровень ТТГ).

Отсутствие ожидаемой реакции уровня ТТГ на прием левотироксина, его значения в пределах референсного диапазона с редким повышением при стабильно повышенных уровнях св.Т<sub>4</sub> и нормальных значениях св.Т<sub>3</sub> обусловили необходимость проведения дифференциального диагноза синдрома гипертироксинемии.

В этом плане мог рассматриваться СЭП: вариант с повышением св.Т<sub>4</sub>. Он встречается, как правило, при острых патологических состояниях (психозах)

либо тяжелой хронической патологии печени, характеризуется повышенным уровнем общего и св.Т<sub>4</sub>, уровень Т<sub>3</sub> в норме или повышен, а уровень ТТГ либо в норме, либо понижен [5]. Однако комплекс клинико-лабораторных характеристик пациентки не соответствовал синдрому эутиреоидной патологии.

Повышение свободных фракций ТГ может быть связано с приемом некоторых веществ и лекарственных препаратов (героин, кордарон, гепарин, фуросемид, ацетилсалициловая кислота, нестероидные противовоспалительные препараты), однако пациентка их не принимала.

При дальнейшем диагностическом поиске гипертироксинемия в сочетании с нормальной/повышенной секрецией ТТГ рассматривалась как синдром неконтролируемой или неадекватной секреции ТТГ [6, 19]. К таковому относят ТТГ-секретирующие аденомы (тиреотропиномы) и СРТГ. При проведении первого МРТ-исследования головного мозга были описаны признаки аденомы гипофиза, в динамике наблюдения с тенденцией к супраселлярному росту без признаков компрессии оптического хиазмальной зоны. Показатели других тропных гормонов, а также уровень пролактина находились в референсных пределах.

Однако полученные данные однозначно не указывали на тиреотропиному. Наибольшие трудности представляет дифференциальная диагностика ТТГ-секретирующих опухолей с СРТГ [6], поскольку сочетание повышенных ТГ с повышенным/нормальным ТТГ характерно для обоих вариантов синдрома неконтролируемой секреции ТТГ. При этом клинически и в одном, и в другом случае пациенты могут находиться в состоянии как эутиреоза, так и легкого тиреотоксикоза, не соответствующего уровню свободных фракций ТГ в крови; также они могут иметь увеличение объема ЩЖ. Отметим, что для тиреотропиномы более характерно повышение как св.Т<sub>4</sub>, так и св.Т<sub>3</sub>. У нашей пациентки уровни св.Т<sub>3</sub> при редком определении этого параметра были в пределах референсных значений при стабильном повышении св.Т<sub>4</sub> (табл. 1).

Определенное значение в дифференциальном диагнозе может иметь ГСПС как маркер периферического действия ТГ. Этот показатель повышен у всех больных с тиреотоксикозом, а также при тиреотропиноме [6, 8]. В нашем случае при первом определении двумя годами ранее ГСПС превышал норму, однако на момент обследования пациентка по рекомендации гинеколога принимала оральные контрацептивы Мидиана. Учитывая печеночный генез ГСПС, была проведена оценка функции печени: щелочная фосфатаза, трансаминазы, билирубин — все показатели были в норме. Для исключения влияния оральных

контрацептивов уровень ГСПС исследовали в динамике после их отмены — он соответствовал референсным значениям.

Таким образом, результат проводимого диагностического поиска указывал на необходимость верификации у пациентки СРТГ с помощью дополнительных методов обследования, что было подтверждено генетическим обследованием и выявлением гетерозиготной мутации р.Р453Т в гене *THRB* (ERBA2).

Фенотипы СРТГ различаются в зависимости от характера мутаций генов согласно недавно предложенной номенклатуре [11]: МСТ8 — дефекты в транспорте, SBP2 — метаболизме и THRB — действии ТГ. Мутации именно в гене *THRB* (рецептора ТГ), определяющие фенотип из-за различий в тканевом распределении этого рецептора, обнаружены у более 3000 индивидуумов с описанным СРТГ, как и в нашем случае.

В клинической практике пациенты с СРТГ идентифицируются при постоянном повышении концентрации свободных фракций ТГ с неподавленным ТТГ, а также при отсутствии интеркуррентных заболеваний, лекарств или изменений транспортных белков. В этой ситуации резистентность к ТГ может различаться по степени тяжести в зависимости от эффективности компенсаторных механизмов, наличия модулирующих генетических факторов и эффекта предшествующей терапии, однако всегда является частичной. Величина гормональной резистентности в свою очередь зависит от природы лежащего в основе генетического дефекта. При вариабельности клинических проявлений общими для СРТГ являются: повышенные уровни св.Т<sub>4</sub> и в меньшей степени св.Т<sub>3</sub>, особенно у пожилых людей; нормальный или слегка повышенный уровень ТТГ; отсутствие обычных симптомов и метаболических последствий избытка ТГ; зоб [11]. В описанном нами случае кроме этих характеристик имелись приступы сердцебиения. Нередко встречается задержка роста и оксификация костей скелета [14]. Это связано с тем, что в сердце экспрессируются преимущественно TRα, тогда как активность гипоталамо-гипофизарной оси регулируется преимущественно через TRβ, которые и мутируют чаще всего.

В плане подтверждения у пациентки СРТГ вновь обращает на себя внимание дисбаланс уровней ТГ: при повышении св.Т<sub>4</sub> отсутствие стабильного повышения св.Т<sub>3</sub>. В объяснении этого факта интересна гипотеза о том, что СРТГ является результатом преобразования Т<sub>4</sub> в реверсивный ТЗ (rТ<sub>3</sub>) [20]. В условиях нормального тиреоидного статуса отношение ТЗ/rТ<sub>3</sub> сбалансировано и составляет более 20. При большей продукции реверсивный трийодтиронин, связываясь с рецепторами, блокирует эффекты св.Т<sub>3</sub>.

В результате при нормальных лабораторных показателях ТГ у пациента наблюдается “функциональный” гипотиреоз с его клиническими симптомами. Подобная ситуация встречается у пациентов на заместительной терапии левотироксином, что требует постоянного увеличения дозы. Пристальное изучение проблемы показало, что при этом выявляются низкие уровни св.Т<sub>3</sub> (своеобразный low Т<sub>3</sub>) и высокие показатели гТ<sub>3</sub>. Это позволило сформировать мнение о том, что уровни ТТГ и Т<sub>4</sub> не отражают адекватно функциональное состояние ЩЖ, и предложить с этой целью оценку гТ<sub>3</sub> и отношения Т<sub>3</sub>/гТ<sub>3</sub> [20]. Отметим, что гТ<sub>3</sub> угнетает периферическую конверсию Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub>, причем этот его эффект в 100 раз более сильный, чем аналогичный у пропилтиоурацила [21].

Существующая взаимосвязь между транспортом ТГ в клетках и процессами дейодирования [22] объясняет способность дейодиназ локально увеличивать или уменьшать передачу тканевых сигналов ТГ независимо от изменений их уровней в крови [21]. О роли дейодиназы 3 типа в СРТГ свидетельствуют данные Р. Srichomkwun и соавт. (2017), показавших, что низкий вес при рождении и подавленный ТТГ у плодов, подверженных высоким уровням ТГ матерей с СРТГ с мутациями в гене *THRB*, вероятно, обусловлены увеличением экспрессии D3 в переднем гипофизе, что усиливает местную деградацию Т<sub>3</sub> [23].

## Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует необходимость тщательного обследования пациентов при выявлении у них нарушений принципа “± обратной связи”, а именно повышенных уровней св.Т<sub>4</sub> в сочетании с нормальным или слегка повышенным уровнем ТТГ, особенно при нормальных значениях св.Т<sub>3</sub>. Далее при выявлении синдрома неадекватной продукции ТТГ для уточнения его варианта, СРТГ или тиреотропиномы, необходимо проводить описанный выше диагностический поиск, нередко занимающий длительный период времени. Среди причин не только сложность дифференциального диагноза, но и отсутствие настороженности относительно редкой клинической ситуации.

## Дополнительная информация

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

**Согласие пациента.** Согласие пациента на публикацию медицинских данных в нашем журнале получено.

**Источник финансирования.** Подготовка статьи осуществлена за счет личных средств авторского коллектива.

## Список литературы [References]

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Fadeev VV. *Endokrinologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.)]
2. Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015;4(3):149-163. doi: 10.1159/000438750.
3. Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2013;2(4):215-228. doi: 10.1159/000356507.
4. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Ванушко В.Э., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению токсического зоба. // Проблемы эндокринологии. — 2014. — Т. 60. — №6. — С. 67–77. [Troshina EA, Sviridenko NY, Vanushko VE, et al. The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of toxic goiter. *Problems of endocrinology*. 2014;60(6):67-77. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl201460667-77.
5. Трошина Е.А., Абдулхабилова Ф.М. Синдром эутиреоидной патологии (Euthyroid sick syndrome). // Проблемы эндокринологии. — 2001. — Т. 47. — №6. — С. 34–36. [Troshina EA, Abdulkhabirova FM. Sindrom eutireoidnoy patologii (Euthyroid sick syndrome). *Problems of endocrinology*. 2001;47(6):34-36. (In Russ.)]
6. 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: 10.14341/ket20117268-73.
7. Wan W, Farboud B, Privalsky ML. Pituitary resistance to thyroid hormone syndrome is associated with T3 receptor mutants that selectively impair beta2 isoform function. *Mol Endocrinol*. 2005;19(6):1529-1542. doi: 10.1210/me.2005-0014.
8. Болезни щитовидной железы. / Под ред. Бравермана Л.И. — М.: Медицина; 2000. [Braverman LI, editor. *Bolezni shchitovidnoi zhelezy*. Moscow: Meditsina; 2000. (In Russ.)]
9. McDermott MT, Ridgway EC. Thyroid hormone resistance syndromes. *Am J Med*. 1993;94(4):424-432. doi: 10.1016/0002-9343(93)90155-i.
10. Refetoff S, DeWind LT, DeGroot LJ. Familial syndrome combining deaf-mutism, stunted epiphyses, goiter and abnormally high PBI: possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1967;27(2):279-294. doi: 10.1210/jcem-27-2-279.
11. Dumitrescu AM, Refetoff S. *Impaired Sensitivity to Thyroid Hormone: Defects of Transport, Metabolism and Action*. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al, editors. *Endotext*. South Dartmouth: MDText.com, Inc.; 2000.
12. Калдымова В.А., Кияев А.В., Тюльпаков А.Н. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2013. — Т. 9. — №1. — С. 51–53. [Kaldymova VA, Kiyaev AV, Tyul'pakov AN. Syndromes of resistance to thyroid hormone. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(1):51-53. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20139151-53.

13. Ho CW, Chan RM, Lim YY, et al. Thyroid hormone resistance due to a novel THRss mutation. *Ann Acad Med Singapore*. 2014;43(4):241-243.
14. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Эндокринология по Вильямсу. Заболевания щитовидной железы. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: Рид Элсивер; 2010. [Kronenberg GM, Melmed S, Polonski KS, Larsen PR, Dedov II, Mel'nicenko GA, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Moscow: Reed Elsevier; 2010. (In Russ.)]
15. Usala SJ, Bale AE, Gesundheit N, et al. Tight linkage between the syndrome of generalized thyroid hormone resistance and the human c-erbA beta gene. *Mol Endocrinol*. 1988;2(12):1217-1220. doi: 10.1210/mend-2-12-1217.
16. Kammoun I, Bouzid C, Kandara H, et al. A case of resistance to thyroid hormone with chronic thyroiditis: discovery of a novel mutation (I54V). *Case Rep Endocrinol*. 2011;2011:584930. doi: 10.1155/2011/584930.
17. 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: 10.1016/j.beem.2007.03.005.
18. Weiss RE. Treatment of resistance to thyroid hormone — primum non nocere. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):401-404. doi: 10.1210/jc.84.2.401.
19. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(9):524-528; quiz following p528. doi: 10.1038/ncpendmet0276.
20. van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6403-6409. doi: 10.1210/jc.2005-0872.
21. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev*. 2008;29(7):898-938. doi: 10.1210/er.2008-0019.
22. Stohn JP, Martinez ME, Matoon K, et al. MCT8 deficiency in male mice mitigates the phenotypic abnormalities associated with the absence of a functional type 3 deiodinase. *Endocrinology*. 2016;157(8):3266-3277. doi: 10.1210/en.2016-1162.
23. Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev*. 2008;29(7):898-938. doi: 10.1210/er.2008-0019.
24. Srichomkwan P, Anselmo J, Liao XH, et al. Fetal exposure to high maternal thyroid hormone levels causes central resistance to thyroid hormone in adult humans and mice. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3234-3240. doi: 10.1210/jc.2017-00019.

## Информация об авторах [Authors info]

\*Руюткина Людмила Александровна, д.м.н., профессор [Lyudmila A. Ruyatkina, MD, PhD, professor]; адрес: Красный проспект, 52, Новосибирск, Россия [address: 52, Krasny prospect, Novosibirsk, Russia]; e-mail: larut@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6762-5238>; eLibrary SPIN: 1895-7664.

Молчанова Агунья Арутюновна, врач-эндокринолог [Aguniya A. Molchanova, MD]; e-mail: aguniya@rambler.ru.

Руюткина Алина Сергеевна, врач-эндокринолог [Alina S. Ruyatkina, MD]; e-mail: ar79@yandex.ru.

Рожинская Людмила Яковлевна, д.м.н., профессор [Lyudmila Y. Rozhinskaya, MD, PhD, Professor]; e-mail: lrozhinskaya@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7041-0732>; eLibrary SPIN: 5691-7775.

## Как цитировать [To cite this article]

Руюткина Л.А., Молчанова А.А., Руюткина А.С., Рожинская Л.Я. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам: трудности дифференциального диагноза. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2018. — Т.14. — №1. — С. 39–46. doi: 10.14341/ket9522

Ruyatkina LA, Molchanova AA, Ruyatkina AS, Rozhinskaya LY. Thyroid hormone resistance syndrom: difficulties in differential diagnosis. *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(1):39-46. doi: 10.14341/ket9522

Рукопись получена: 25.12.2017. Рукопись одобрена: 09.04.2018.

Received: 25.12.2017. Accepted: 09.04.2018.