

Научный обзор | Review

Как оценивать функциональное состояние щитовидной железы и что делать в ситуации, когда тесты оказываются неадекватными?

© Г.А. Мельниченко, А.А. Рыбакова*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

В большинстве случаев оценка тестов функционального состояния щитовидной железы не вызывает трудностей. Зачастую по результатам гормонального исследования можно сделать вывод о наличии манифестного (субклинического) гипотиреоза или манифестного (субклинического) гипертиреоза. В такой ситуации трудностей в постановке диагноза и назначении лечения пациенту обычно не возникает. Однако в клинической практике можно столкнуться с ситуацией, когда результаты лабораторных исследований не соответствуют клинической картине и/или нормальному функционированию гипоталамо-тиреоидной оси по принципу логарифмической отрицательной обратной связи. В таких ситуациях достаточно часто неадекватные результаты можно объяснить лабораторными погрешностями, влиянием лекарственных препаратов или наличием генетического заболевания. Также в последнее время все больше вопросов возникает при диагностике синдрома эутиреоидной патологии. Правильный алгоритм действия в данных ситуациях будет играть ключевую роль в постановке диагноза и определении дальнейшей тактики ведения пациента. В данной работе будут рассмотрены факторы, приводящие к изменению лабораторных показателей, и структурированный подход к исследованию функционального состояния щитовидной железы, что имеет большое значение в клинической практике.

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, синдром резистентности к тиреоидным гормонам, тесты функционального состояния щитовидной железы, тиреотропин.

How to assess functional state of thyroid gland, and what should we do in situation when thyroid function tests are inadequate?

© Galina A. Melnichenko, Anastasia A. Rybakova*

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In most cases, estimation of tests of the functional state of the thyroid gland does not cause difficulties. Often, according to results of hormonal research, we can conclude that there is a manifest (subclinical) hypothyroidism or a manifest (subclinical) hyperthyroidism. In these situations, difficulties in diagnosing and prescribing treatment to the patient usually do not arise. However, in clinical practice, can be a situation when the results of laboratory researches either do not correspond to clinical picture or do not correspond to the normal functioning of the pituitary-thyroid axis by the principle of log negative relationship. In such situations, quite often inadequate results can be explained by laboratory errors, effect of drugs or existence of genetic disease. Also, recently more and more questions arise in the diagnosis of the syndrome of euthyroid pathology. The correct algorithm of action in this situation will play a key role in diagnosing and identification of further tactics of patient management. In this study will be considered factors that lead to changes in laboratory researches and structured approach to assess functional state of the thyroid gland, which has big importance in clinical practice.

Key words: thyroid gland, thyrotropin, thyroid hormone resistance syndrome, thyroid function tests, thyrotropin.

Введение

Заболевания щитовидной железы (ЩЖ) широко распространены в популяции, зачастую их основные симптомы напоминают другие заболевания, и основным методом верификации нарушений функции железы является лабораторное определение уровня тиреотропного (ТТГ) и тиреоидных гормонов (T_4 и T_3). Уровень ТТГ является наиболее чувствительным маркером функции ЩЖ и в комплексе с другими клинико-лабораторными показателями определяет дальнейшую тактику ведения пациента.

Зачастую оценка тестов функционального состояния щитовидной железы не вызывает трудностей, но для правильной интерпретации результатов исследования необходимо помнить следующее.

• **Регуляция работы гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси осуществляется по принципу логарифмической отрицательной обратной связи.** Клетками гипоталамуса синтезируется в воротную систему гипофиза тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ). ТРГ стимулирует выработку в клетках гипофиза ТТГ. С другой стороны, секреция ТТГ находится под

жестким тормозным контролем со стороны уровня T_3 и T_4 в крови. Снижение уровня T_3 и T_4 (даже в пределах нормальных колебаний) повышает синтез ТТГ, и наоборот, повышение уровня T_3 и T_4 быстро снижает концентрацию ТТГ. Кроме того, T_3 и T_4 снижают реакцию ТТГ на ТРГ. ТТГ оказывает прямое влияние на все этапы биосинтеза T_4 и T_3 , стимулирует поглощение щитовидной железой йода из крови, повышает активность тиреоидной пероксидазы и усиливает синтез тиреоглобулина [1].

• Биосинтез тиреоидных гормонов – сложный многоэтапный процесс, контролируемый различными ферментными системами. Йод играет главную роль в биосинтезе тиреоидных гормонов. В виде неорганического аниона он всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь, с помощью натрий-йодистого симпортера захватывается клетками щитовидной железы, где в окислительно-восстановительной реакции, катализируемой тиреоидной пероксидазой, синтезируется молекула монойодтирозина. Затем к монойодтироzinу прикрепляется второй атом йода. Получается молекула с двумя атомами йода, которая называется дийодтирозин. При конденсации двух молекул дийодтирозина образуется T_4 . T_3 образуется в результате объединения молекул моно- и дийодтирозина. Йодтирозины и тиронины аккумулируются в щитовидной железе в составе тиреоглобулина, который служит основой для синтеза гормонов T_3 и T_4 [1].

Интерпретация результатов исследований

Заболевания щитовидной железы, связанные с нарушением ее функции, заключаются в ее гиперфункции (гипертиреоз), недостаточности функции (гипотиреоз), которые в свою очередь разделяются по степени тяжести на субклинический и манифестный.

• При гормональном исследовании субклиническому первичному гипотиреозу соответствует высокое содержание ТТГ при нормальном T_4 , манифестному первичному гипотиреозу – гиперсекреция ТТГ и сниженная концентрация T_4 [2].

• При манифестном гипертиреозе концентрация ТТГ должна быть низкой, содержание в сыворотке св. T_4 и св. T_3 повышено.

• Когда отмечается снижение концентрации ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови, данное состояние расценивается как субклинический гипертиреоз.

Однако зачастую можно столкнуться с тем, что при получении результатов анализа на ТТГ и T_4/T_3 возникают трудности с интерпретацией показателей: результаты лабораторных исследований не соответствуют клинической картине и/или нормальному функционированию гипоталамико-тиреоидной оси.

Например, в небольшой, но значимой группе наблюдений могут определяться следующие результаты: незначительно повышенный ТТГ и повышенный T_4 или же сниженный ТТГ и сниженный T_4 , особенно при отсутствии явных клинических проявлений.

Почему возникают такие ситуации и что необходимо исключить для постановки правильного диагноза?

Время забора крови для оценки ТТГ в обычной практике не имеет значения – но при необходимости оценить более точно факт супрессии при соответствующей терапии рака щитовидной железы, или при оценке показаний к приему тироксина у беременных, или же при волнении больных о разном времени в полученных в разное время суток данных надо вспомнить, что у ТТГ (но не у T_4) существует циркадианный ритм. Из-за небольшой величины самого ТТГ этот ритм малозаметен, и как при его повышении более 10 мЕд/мл, так и при супрессии до цифр ниже 0,1 несущественен.

В норме продукция ТТГ характеризуется циркадианным ритмом, при этом снижение концентрации ТТГ в течение дня достигает 58%. Величина индивидуальной вариабельности концентрации ТТГ на протяжении 4–6 нед у лиц без нарушений функции ЩЖ не превышает 43%. Поэтому интерпретация значений концентрации ТТГ требует учета времени забора крови, при этом в дневные часы как в норме, так и при гипотиреозе (включая пациентов, уже получающих заместительную терапию) происходит физиологическое снижение содержания ТТГ на 20–60% от исходного [3].

Факторы, влияющие на результаты исследований

При получении результатов анализов, не вписывающихся ни в физиологию гипоталамико-гипофизарно-тиреоидной оси, ни в клиническую картину, всегда необходимо исключить погрешности при взятии крови и лабораторные интерференции.

На результаты анализов может влиять:

• определение “общей”, а не “свободной” фракции гормонов (тироксинсвязывающий глобулин, альбумин, транстиретин и их высокие концентрации могут приводить к повышению содержания общей фракции T_3 и T_4) [4];

• циркулирующие антитела к T_4 и T_3 , которые могут связывать метки [5, 6];

• гетерофильные антитела, используемые в анализе [7];

• использование фракционированного и нефракционированного гепарина (происходит повышение св. T_3/T_4 за счет вытеснения их из связи с транспортными белками) [8];

• феномен макротиреотропинемии (циркуляция макроизоформ ТТГ, при которой определяется значительно повышенный ТТГ без повышения T_4 и клинических проявлений) [9].

Использование метода двухступенчатого анализа (обратной титрации) с этапом промывки до добавления метки позволяет уменьшить, но не полностью устранить описанные выше интерференции [7]. В такой ситуации необходимо повторно определить ТТГ и T_4 в лаборатории, где используются более точные методы (например, метод равновесного диализа). В связи с этим взаимодействие со специалистами лаборатории зачастую имеет ключевое значение для понимания ситуации, при которой могут возникнуть неадекватные результаты тестов функционального состояния щитовидной железы [10].

Данные анамнеза играют большую роль в постановке диагноза, поэтому еще до проведения лабораторного исследования у пациента необходимо узнать обо всех лекарственных препаратах, которые он принимает. Например, эстрогены, оральные контрацептивы увеличивают содержание тироксинсвязывающего глобулина, за счет чего повышается содержание общих фракций T_4 и T_3 [4].

У пациентов, принимающих амиодарон, снижается активность дейодиназы 1 и инертность конверсии T_4 в T_3 , отмечается повышение концентрации св. T_4 при нормальном содержании ТТГ, а концентрация св. T_3 остается в норме [11].

Пропилтиоурацил, глюкокортикоиды, пропранолол и йодсодержащие препараты и контрастные вещества могут снижать конверсию T_4 в T_3 через механизм, подобный амиодарону [10]. Результаты анализов с нормальным или повышенным содержанием T_4 при повышенном содержании ТТГ у находящегося на заместительной терапии левотироксином натрия пациента говорят о низкой комплаентности в отношении данной терапии (кратковременный и нерегулярный прием препаратов тиреоидных гормонов может привести к данной ситуации, так как концентрация тиреоидных гормонов сильно варьируется) [12]. Более того, взятие крови после принятия левотироксина натрия приведет к пробе на абсорбцию препарата, но никак не позволит судить о его концентрации в крови на протяжении большей части времени.

Было показано, что прием достаточно больших доз витамина B_7 (или биотина) искажает результаты многих лабораторных тестов, в том числе и тестов функционального состояния щитовидной железы [13]. То есть у пациента необходимо узнать не только о принимаемых лекарственных препаратах, но и о витаминах и биодобавках.

Синдром эутиреоидной патологии, при котором отмечается сниженная концентрация T_3 и различ-

ные колебания значений концентрации св. T_4 и ТТГ в зависимости от фазы болезни, является одной из причин, при которой в отделении реанимации (за исключением случаев подозрения на изменение функции щитовидной железы) нет необходимости лабораторного исследования тиреоидных гормонов. При различных острых или хронических нетиреоидных заболеваниях могут определяться аномальные показатели функции щитовидной железы. К таким патологическим состояниям относятся голодание, белково-энергетическая недостаточность, тяжелые травмы, инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, диабетический кетоацидоз, нервная анорексия, цирроз печени, ожоговая болезнь и сепсис. Концентрация T_4 снижается по мере утяжеления заболевания, содержание реверсивного T_3 в сыворотке повышается (в клинической практике нет необходимости исследования данного показателя, его определение проводится в научных целях). При этом клинически больные находятся в эутиреоидном состоянии, и концентрация ТТГ у них не повышается вплоть до начала выздоровления, когда она может ненадолго возрастать [14]. Однако стоит помнить, что клиника гипотиреоза бывает неспецифична и маскируется под другие (часто нервно-психические) заболевания и даже у здоровых людей в 15% случаев есть минимум три симптома гипотиреоза [15].

Тиреотропинома и резистентность к тиреоидным гормонам

Таким образом, после повторного подтверждения незначительно повышенного содержания ТТГ и высокой концентрации T_4 в другой лаборатории, исключения приема способных оказать воздействие на результат исследований препаратов и тяжелой соматической патологии (за исключением жалоб на учащение пульса) требуется проводить дальнейшую дифференциальную диагностику между следующими состояниями: ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза и резистентностью к тиреоидным гормонам.

При подозрении на данные заболевания важным является определение дальнейших манипуляций для установки диагноза в связи с тем, что клинически данные заболевания схожи, а лечение существенно различается.

Очевидно, что при подозрении на опухоль гипофиза первый шаг — это проведение МРТ или КТ головного мозга. Однако в последнее время увеличивается выявление микроаденом гипофиза — инцидентом, которые необходимо дифференцировать с гормонально активными опухолями гипофиза [16, 17]. У лиц с длительно некомпенсированным гипотиреозом могут образовываться гиперплазии тиреотрофов, имитирующие аденомы [18].

В связи с этим тестами первого ряда являются тесты с тиреолиберинем и октреотидом.

При стимуляции тиреотропин-релизинг-гормоном (концентрацию ТТГ в сыворотке крови измеряют за 15 и 30 мин до внутривенного введения ТРГ в дозе 200–500 мкг и спустя 15 и 30 мин после внутривенного введения ТРГ) у пациентов с тиреотропиномой отмечается сниженный или отсутствующий ответ секреции ТТГ (прирост концентрации менее 150%) после теста [17].

У пациентов с резистентностью к тиреоидным гормонам ответная реакция на стимуляцию ТРГ остается сохранной или повышается [19]. Это связано с тем, что у лиц с опухолью гипофиза секреция ТТГ остается автономной даже после введения ТРГ. В нашей стране в последние 20 лет данный тест не используется, поскольку для других целей препарат тиролиберина оказался ненужным, хотя много использовался в прошлом (например, при диагностике эутиреоидной болезни Грейвса или синдромов гиперпролактинемии) [20, 21].

При тесте с октреотидом (введение 100 мкг) концентрация ТТГ, $\text{св.Т}_4/\text{Т}_3$ снижается при обоих заболеваниях, но при длительном приеме пролонгированного аналога соматостатина содержание тиреоидных гормонов сохраняется стабильно сниженным при тиреотропиноме [22].

С целью оценки выраженности тиреотоксикоза можно оценить маркеры периферических эффектов тиреоидных гормонов. А именно С-концевой телопептид коллагена первого типа и секс-стероид-связывающий глобулин (СССГ). Также содержание СССРГ и альфа-субъединицы гликопротеиновых гипофизарных гормонов (альфа-SU) будет повышено при тиреотропиноме [16, 23, 24]. Однако такое повышение нуждается в интерпретации в связи с тем, что концентрация альфа-SU может быть повышена у женщин в менопаузе, а на содержание СССРГ может влиять терапия синтетическими эстрогенами.

Зачастую синдром резистентности к тиреоидным гормонам является диагнозом исключения. Для его окончательного подтверждения необходимо проведение молекулярно-генетического исследования.

Распространенность этого синдрома составляет 1:40 000–1:50 000 новорожденных, и он встречается с одинаковой частотой у лиц обоего пола [25, 26].

Идентифицированы два гена, кодирующих рецепторы щитовидной железы, — $\text{TR}\alpha$ и $\text{TR}\beta$, которые расположены на 17-й и 3-й хромосомах. Рецепторы имеют три основные изоформы: $\text{TR}\alpha 1$ (преимущественная экспрессия: ЦНС, миокард, скелетные мышцы), $\text{TR}\beta 1$ (печень, почки) и $\text{TR}\beta 2$ (гипофиз и гипоталамус). При резистентности к тиреоидным

гормонам наиболее часто выявляются гетерозиготные мутации $\text{TR}\beta$. Всего к настоящему времени выявлено более 120 различных мутаций в гене *TRHB* [27].

Клинические проявления этого синдрома зависят от локализации и степени активности мутации. Зачастую больные находятся в эутиреоидном состоянии или отмечают тахикардию в покое. При выявлении данного заболевания у детей обращает на себя внимание нарушение внимания, гиперактивность, возможна задержка физического развития. К тому же тиреотропинома у детей встречается казуистически редко.

Лечение тиреотропиномы заключается в трансназальной аденомэктомии, медикаментозное лечение — в назначении аналогов соматостатина [28]. При данной терапии содержание тиреоидных гормонов нормализуется более чем у 90%. Также в 40% случаев происходит регресс опухоли. Пациентам, получающим данную терапию, необходимо проходить динамическое обследование с целью выявления побочных эффектов (холелитиаз, гипергликемия) [29]. При противопоказаниях или неэффективности хирургического и медикаментозного методов лечения используется радиотерапия или радиохирургия.

Лечение синдрома резистентности к тиреоидным гормонам заключается в симптоматическом лечении, зачастую назначении блокаторов бета-адренорецепторов (для купирования тахикардии). Радикальное лечение при данном заболевании (хирургическое или радиоiodтерапия) недопустимо. Казавшееся перспективным использование препарата TRIAC (трийодтироуксусная кислота) для нормализации содержания ТТГ и тиреоидных гормонов не дало очевидных хороших результатов, и в нашей стране препарат не зарегистрирован [30].

Существуют другие редкие состояния, обуславливающие неадекватные тесты функционального состояния щитовидной железы (нормальная концентрация ТТГ при низкой концентрации св.Т_4 и высокой концентрации св.Т_3). Это ассоциированный с X-хромосомой дефект гена *MCT8*. Клинически данное заболевание проявляется с раннего детства задержкой психомоторного развития, нарушением речи, глотания. Описано более 100 семей с этим синдромом [10].

Нарушение процессов дейодинации, обусловленное снижением синтеза дейодиназ, является редким заболеванием (описано только 8 семей). Клинически отмечается задержка умственного развития, нарушение моторики, мышечная слабость. При гормональном обследовании выявляют высокую концентрацию св.Т_4 , низкую концентрацию Т_3 при нормальном или слегка повышенном содержании ТТГ [31, 32].

Заключение

Исходя из вышеизложенного, можно сказать, что тесты функциональной оценки щитовидной железы не всегда просты для трактовки, однако в таких случаях необходимо тщательное дообследование больного и проведение дифференциальной диагностики для определения тактики дальнейшего ведения.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящих рекомендаций, о которых необходимо сообщить.

Список литературы [References]

1. donlab.ru [интернет]. Лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы [доступ от 20.07.2018]. Доступно по: http://donlab.ru/upload/Лабораторная_диагностика_заболеваний_щитовидной_железы.pdf. [Donlab.ru [Internet]. Laboratory Diagnosis of Thyroid Disease [cited 2018 Jul 20]. Available from: http://donlab.ru/upload/Лабораторная_диагностика_заболеваний_щитовидной_железы.pdf. (In Russ.)]
2. Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. // Русский медицинский журнал. — 1999. — Т. 7. — №7. — С. 302-308. [Mel'nichenko GA. Gipotireoz. *Russian Medical Journal*. 1999;7(7):302-308. (In Russ.)]
3. Свиридонова М.А., Фадеев В.В. Значение вариабельности уровня ТТГ в клинической практике. // Клиническая и экспериментальная тиреология. — 2008. — Т. 4. — №4. — С. 16-24. [Sviridonova MA, Fadeev VV. Clinical significance of thyrotropin variability. *Clinical and experimental thyroidology*. 2008;4(4):16-24. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20084416-24.
4. Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid*. 1992;2(3):237-245. doi: 10.1089/thy.1992.2.237.
5. Wood DF, Zalin AM, Ratcliffe WA, Sheppard MC. Elevation of free thyroxine measurements in patients without thyrotoxicosis. *Q J Med*. 1987;65(1):863-870. doi: 10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068156.
6. Zouwail SA, O'Toole AM, Clark PM, Begley JP. Influence of thyroid hormone autoantibodies on 7 thyroid hormone assays. *Clin Chem*. 2008;54(5):927-928. doi: 10.1373/clinchem.2007.099770.
7. Despres N, Grant AM. Antibody interference in thyroid assays: a potential for clinical misinformation. *Clin Chem*. 1998;44(3):440-454.
8. Stevenson HP, Archbold GP, Johnston P, et al. Misleading serum free thyroxine results during low molecular weight heparin treatment. *Clin Chem*. 1998;44(5):1002-1007.
9. Sakai H, Fukuda G, Suzuki N, et al. Falsely elevated Thyroid-Stimulating Hormone (TSH) level due to Macro-TSH. *Endocrine J*. 2009;56(3):435-440. doi: 10.1507/endocrj.K08E-361.
10. 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.
11. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(1):34-41. doi: 10.1038/nrendo.2009.225.
12. Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol*. 2009;70(5):671-673. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03536.x.
13. Li D, Radulescu A, Shrestha RT, et al. Association of biotin ingestion with performance of hormone and nonhormone assays in healthy adults. *JAMA*. 2017;318(12):1150-1160. doi: 10.1001/jama.2017.13705.
14. Msdmanuals.com [Internet]. Hershman JM. Euthyroid Sick Syndrome [cited 2018 Jul 20]. Available from: <https://www.msd-manuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/euthyroid-sick-syndrome>.
15. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Гипотиреоз: руководство для врачей*. — М.: РКИ Соверо-пресс; 2002. [Fadeev VV, Mel'nichenko GA. *Gipotireoz: rukovodstvo dlya vrachey*. Moscow: RKI Sovero-press, 2002. (In Russ.)]
16. 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: 10.1530/eje.0.1480433.
17. 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.
18. Gurnell M, Rajanayagam O, Barbar I, et al. Reversible pituitary enlargement in the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Thyroid*. 1998;8(8):679-682. doi: 10.1089/thy.1998.8.679.
19. Gurnell M, Visser T, Beck-Peccoz P. *Resistance to thyroid hormone*. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p. 1648-1665.
20. efis.ru [интернет]. Бровкина А.Ф., Толстухина (Павлова) Т.Л., Александрова Г.Ф. Эутиреоидная болезнь Грейвса: новый взгляд [доступ от 20.07.2018]. Доступно по: <https://www.efis.ru/articles/eutireoidnaya-bolezнь-greyvsa-novyy-vzglyad>. [Efis.ru [Internet]. Brovkina AF, Tolstukhina (Pavlova) TL, Aleksandrova GF. Graves' Euthyroid Disease: A New Look [cited 2018 Jul 20]. Available from: <https://www.efis.ru/articles/eutireoidnaya-bolezнь-greyvsa-novyy-vzglyad>. (In Russ.)]
21. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. *Синдром гиперпролактинемии*. — М.; 2004. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Romantsova TI. *Sindrom giperprolaktinemii*. Moscow; 2004. (In Russ.)]
22. 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.
23. Beck-Peccoz P, Persani L, Faglia G. Glycoprotein hormone α -subunit in pituitary adenomas. *Trends Endocrinol Metab*. 1992;3(2):41-45. doi: 10.1016/1043-2760(92)90041-x.
24. Петрик Г.Г., Космачева Е.Д., Полякова Ю.И. 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: 10.14341/probl201763139-45.

25. Refetoff S. Resistance to thyroid hormone with and without receptor gene mutations. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003;64(1):23-25.
26. Takeda K, Hashimoto K. Resistance to thyroid hormone. *Nihon Rinsho*. 1994;52(4):922-928.
27. Hgmd.cf.ac.uk [Internet]. The Human Gene Mutation Database [cited 2018 Jul 20]. Available from: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
28. 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.
29. 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. [Fadeev 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: 10.14341/ket2016439-45.
30. 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, Tyulpakov AN. Syndromes of resistance to thyroid hormone. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(1):51-53. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket20139151-53.
31. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet*. 2005;37(11):1247-1252. doi: 10.1038/ng1654.
32. Schoenmakers E, Agostini M, Mitchell C, et al. Mutations in the selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 gene lead to a multisystem selenoprotein deficiency disorder in humans. *J Clin Invest*. 2010;120(12):4220-4235. doi: 10.1172/JCI43653.

Информация об авторах [Authors info]

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; eLibrary SPIN: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

Рыбакова Анастасия Андреевна [Anastasia A. Rybakova, MD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1248-9099>; eLibrary SPIN: 8275-6161; e-mail: aamamykina@gmail.com

Как цитировать [To cite this article]

Мельниченко Г.А., Рыбакова А.А. Как оценивать функциональное состояние щитовидной железы и что делать в ситуации, когда тесты оказываются неадекватными? // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2018. — Т.14. — №2. — С. 86-91. doi: 10.14341/ket9671

Melnichenko GA, Rybakova AA. How to assess functional state of thyroid gland, and what should we do in situation when thyroid function tests are inadequate? *Clinical and experimental thyroidology*. 2018;14(2):86-91. doi: 10.14341/ket9671

Рукопись получена: 17.05.2018. **Рукопись одобрена:** 24.07.2018.

Received: 17.05.2018. **Accepted:** 24.07.2018.