

## **КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ. ТИРЕОТРОПИНОМА**

**Бегматов Б.Б.,  
Урманова Ю.М.,  
Ходжаева Ф.С.,  
Рихсиева Н.Т.,  
Курбанов Д.Б.**

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, кафедра  
эндокринологии, детской эндокринологии  
Республика Узбекистан, 100140, г. Ташкент, ул. Богишамол 223

### **АННОТАЦИЯ**

*Диагностика тиреотоксикоза в настоящее время диагностика тиреотоксикоза не представляет серьезных трудностей. Распространение методов визуализации с каждым годом увеличивает выявляемость аденом гипофиза. Ранняя диагностика ТТГ-секретирующей аденомы предупредит ошибки в лечебной тактике, приводящие к необоснованному хирургическому вмешательству на щитовидной железе, и позволит повысить качество жизни пациентов. В статье приведён клинический случай ТТГ-секретирующих аденом гипофиза.*

***Ключевые слова:** тиреотропинома, тиреотоксикоз, аденома гипофиза, клинический случай.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Тиреотропиномы или ТТГ-АГ одни из наиболее редких форм функциональных аденом гипофиза, они составляют порядка 0,5–2,8% от всех аденом гипофиза [1]. Впервые J.W. Jailer и D.A. Holub в 1960 г. предположили, что опухоль гипофиза может быть ответственна за чрезмерное количество тиреотропина и тиреотоксикоза [2].

Критерием ТТГ-АГ является повышение циркулирующих св. Т4 и св. Т3 при повышенном или нормальном уровне ТТГ в крови. Секреция ТТГ первичной ТТГ-АГ стимулирует повышенную выработку гормонов щитовидной железы. Клиническая картина небольших ТТГ-АГ может проявляться лишь синдромом гипертиреоза, аналогичным манифестации диффузного токсического зоба [3]. В начале XXI века ранняя диагностика опухоли гипофиза была не очень легко и вызывал некоторые трудности.

В большинстве случаев тиреотоксикоза изменения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов (ТГ) носят разнонаправленный характер

и диагностика заболевания не вызывает серьезных затруднений. Состояния, при которых повышенная либо нормальная секреция ТТГ сочетается с повышением свободных фракций ТГ, требуют исключения лабораторной ошибки, приема некоторых лекарственных средств (амиодарон, гепарин, фуросемид), наличия антител к ТГ и ТТГ.[4, 5] При исключении вышеперечисленных причин диагностируют синдром неконтролируемой секреции ТТГ, включающий синдром резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ) и тиреотропиномы. СРТГ является наследственным синдромом, характеризующимся пониженной чувствительностью тканей-мишеней к гормонам щитовидной железы и аутосомно-доминантным типом наследования. Большинство больных клинически находятся в эутиреоидном состоянии [6, 7]. Фактически диагностика и лечение тиреотропином претерпели значительные изменения за последние два десятилетия благодаря распространению концепции неадекватной секреции ТТГ, сверхчувствительных методов измерения ТТГ, улучшению визуализации гипофиза и, наконец, наличию аналогов соматостатина [8]. На сегодняшний день в литературе опубликовано чуть более 450 случаев описания ТТГ-секретирующих аденом гипофиза, 30% из них являлись смешанными: секретирующими помимо ТТГ в основном соматотропный гормон роста (СТГ) и пролактин [9].

При развитии явной клиники тиреотоксикоза у больных с тиреотропиномой во многих случаях заболевание ошибочно трактуется как болезнь Грейвса (БГ), что более чем у трети пациентов приводит к неоправданной тиреоидэктомии или радиойодтерапии (РЙТ) щитовидной железы [10]. По этой причине большинство диагностированных тиреотропином являются макроаденомами с инвазивным ростом, осложнившимися развитием гипопитуитаризма, появлением неврологических симптомов и зрительных нарушений [11]. Доказано, что предшествующая тиреоидэктомия либо РЙТ способствовали более агрессивному росту опухоли [12].

Для подтверждения диагноза ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза определяют уровень антител к рецептору ТТГ, который остается в пределах референсных значений в отличие от БГ, а также  $\alpha$ -субъединицу ТТГ: повышение ее уровня и соотношения  $\alpha$ -субъединица/ТТГ подтверждает наличие тиреотропиномы [4, 11]. Однако есть данные о неинформативности определения уровня  $\alpha$ -субъединицы в случаях ТТГ-секретирующих микроаденом [12]. Для дифференциальной диагностики могут применяться функциональные пробы: стимулирующая с тиреолиберином, подавляющая с лиотиронином [13]. К сожалению, они не всегда доступны в клинической

практике, а лиотиронин вызывает тахикардию и увеличивает потребность миокарда в кислороде, что противопоказано пожилым людям, а также лицам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [10]. Таким образом, решающее значение в диагностике тиреотропиномы имеет визуализация хиазмально-селлярной области, в частности компьютерная томография и магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, при которых выявляется аденома гипофиза. Необходимо помнить о возможности сочетания гормонально неактивной аденомы гипофиза с СРТГ. Достоверных различий по возрасту, полу, а также концентрации фракций ТГ в крови у пациентов с СРТГ и тиреотропиномой не обнаружено [10].

Некоторую диагностическую значимость может иметь определение параметров периферического действия ТГ. К ним относятся: уровень основного обмена, время рефлексии с ахиллова сухожилия, такие лабораторные маркеры, как уровень глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), холестерина, креатининфосфокиназы (КФК), ферритина, ангиотензинпревращающего фермента, остеокальцина, С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (СТх) и т.д [14, 15]. У всех больных с тиреотоксикозом, в том числе и при тиреотропиномах, наблюдается увеличение секреции печенью ГСПГ, а также повышение уровня ферритина в результате влияния ТГ на эритропоэз, в то время как при СРТГ концентрация ГСПГ и ферритина находится в пределах референсных значений. Уровень СТх у пациентов с тиреотропиномами в большинстве случаев повышен, а концентрация общего холестерина и КФК снижена по сравнению с данными показателями при СРТГ [16]. В сложных диагностических случаях показано проведение генетического исследования на наличие мутаций в генах, кодирующих  $\beta$ -рецептор ТГ.

Принципиально разными являются подходы к лечению пациентов с СРТГ и тиреотропиномами. За рубежом у пациентов с СРТГ с целью нормализации уровня ТТГ и собственно ТГ применяется аналог гормона щитовидной железы – трийодтироуксусная кислота (ТРИАК), которая в РФ не зарегистрирована. Применение аналогов соматостатина ограничено из-за побочных эффектов и неспособности адекватной супрессии ТТГ [17]. Необходимо помнить, что применение анти тиреоидных препаратов при СРТГ, как правило, не показано, несмотря на выявление при лабораторном обследовании тиреотоксикоза. При наличии выраженной синусовой тахикардии применяются  $\beta$ -блокаторы [6].

При тиреотропиномах методом выбора является хирургическое лечение, что приводит к достижению эутиреоидного состояния, по разным данным, примерно у трети [18] или половины прооперированных пациентов [19] ,

причем успех оперативного лечения и достижение ремиссии ассоциированы с ранней диагностикой и небольшим размером аденомы [20]. Перед оперативным вмешательством необходимо достигнуть эутиреоза при помощи тиреостатиков,  $\beta$ -адреноблокаторов, аналогов соматостатина [1]. При наличии противопоказаний или отказе пациента от оперативного лечения возможно проведение радиотерапии с последующим назначением аналогов соматостатина [21].

**Клинический случай:** Пациентка Рахимова С. 52 лет. В 2021г. обратилась на прием в РСНПМЦ Эндокринологии им.акад. Ё.Х. Туракулова г. Ташкента с жалобами на слабость, сердцебиение.

Из анамнеза известно, что в начале 2020г. впервые обратилась к эндокринологу по месту жительства в связи с тахикардией и снижением веса. Со слов пациентки, при обследовании выявлен тиреотоксикоз (ТТГ 5,19 мЕд/л, Т4 28 пмоль/л Т3 4,5 пг/мл. УЗИ щитовидной железы от 03.2020: объем правой доли 13 мл, левой доли 12 мл, суммарный объем 25 мл, узловых образований не выявлено.) назначено лечение мерказолилом, который принимала в течение 6 мес, затем препарат был отменен. Со слов пациентки стало известно, что с конце 2020 г. пациентка без назначения врача принимала тирозол, дозировка изменялась от 10 до 40 мг в сутки, однако на этом фоне эутиреоз не был достигнут. При обследовании глазные симптомы и антитела к рецептору ТТГ были отрицательными. ТТГ 6,5 мЕд/л, Т4 29,3 пмоль/л Т3 4,4 пг/мл. УЗИ щитовидной железы от 10.2021: объем правой доли 16 мл, левой доли 14 мл, суммарный объем 30 мл, узловых образований не выявлено. Пациентка направлена на МРТ головного мозга и выявлена аденома гипофиза с супра- и латероселлярным ростом размером 22 x 19 x 29 мм. При обнаружении аденомы были сданы СТГ 3,1 нг/мл, пролактин 9,7 нг/мл (2,3–18), соматомедин С 140 нг/мл (49–147), кортизол крови 415 нмоль/л (190–750) – все показатели в пределах референсных значений. Пациентка консультирована нейрохирургом, однако оперативное лечение не было рекомендовано. Осмотрена офтальмологом (поля зрения в норме, vis OD/OS = 1,0/1,0). До 2022 г. был продолжен прием тиреостатиков без существенного клинического и лабораторного эффекта.

В середине 2022 г. пациентка обращалась РСНПМЦ Эндокринологии им.акад. Ё.Х. Туракулова для контрольного обследования. При осмотре: рост 162 см, масса тела 50 кг, ИМТ 19,05 кг/м<sup>2</sup>. Клинических проявлений акромегалии, гиперпролактинемии, гиперкортицизма нет. Кожные покровы физиологической окраски, умеренной влажности. АД 140/80 мм рт. ст., ЧСС 86

в минуту. ТТГ 7,9 мЕд/л, Т4 31,3 пмоль/л Т3 4,7 пг/мл. Щитовидная железа увеличена до 1-й степени, узловые образования не пальпируются. Подвижна, безболезненна. Глазные симптомы отрицательные. Тремора пальцев рук нет. Контроль МРТ головного мозга: отрицательная динамика в виде увеличения размеров аденомы гипофиза до 35 x 22 x 34 мм. Клинические, параклинические, анамнестические данные, а также результаты МРТ головного мозга подтверждали диагноз тиреотропиномы. Консультирована нейрохирургом. В качестве метода выбора пациентке было предложено оперативное лечение – трансназальная аденомэктомия. Перед операцией для достижения эутиреоза доза тирозола была увеличена до 40 мг в сутки, на этом фоне уровни св.Т3 и св.Т4 достигли референсных значений.

15.08.2022 выполнена операция: микрохирургическое удаление аденомы гипофиза из трансназального транссфеноидального доступа. Удаленный материал был исследован с помощью гистологического, иммуногистохимического методов. Заключение: Типическая аденома гипофиза. Экспрессия Ki-67 – реакция на 3% опухолевых клеток.

В раннем послеоперационном периоде развились клинические признаки вторичной надпочечниковой недостаточности, подтвержденные результатами гормональных обследований. Пациентке назначен гидрокортизон (кортеф) в дозе 20 мг в сутки. Уровни св.Т4, св.Т3 после оперативного вмешательства в пределах нормы.

После операции пациентке рекомендовано принимать гидрокортизона, препаратов для лечения вторичного остеопороза, кардиальной патологии. Контроль уровня ТТГ, св.Т4, св.Т3 каждый 6 мес. Ежегодно контроль МРТ головного мозга.

**Обсуждение:** Представленная клиническая ситуация отражает сложности диагностики ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза. Несмотря на хорошую осведомленность эндокринологов о возможности развития тиреотоксикоза центрального генеза, низкая распространенность тиреотропином подчас не позволяет преодолеть стереотипность мышления врача. Нетипичные исходные показатели тиреоидного статуса — повышение уровня тиреоидных гормонов на фоне нормальных или слегка повышенных значений ТТГ, а при назначении тиреостатиков выраженное повышение уровня ТТГ на фоне снижения концентраций тиреоидных гормонов — позволяют провести обследование, направленное на выявление ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза.

Распространенность тиреотропином невелика и в структуре аденом гипофиза составляет 0,5—2,8 %. За последнее время в отечественной

литературе описан один случай тиреотропиномы у ребенка, другой — у молодой женщины [11, 22]; всего в мире с 1960 г. описано около 350 случаев заболевания [10]. Клиническая манифестация ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза происходит в различные возрастные периоды, однако пик приходится на пятое десятилетие. Женщины и мужчины подвержены данной патологии в равной степени [22].

В подавляющем большинстве случаев ТТГ-секретирующие аденомы являются макроаденомами и характеризуются моносекрецией ТТГ. Морфологически аденомы имеют волокнистую структуру, иногда столь плотную, что их называют «гипофизарным камнем» [23]. Как правило, тиреотропиномы доброкачественны, однако в литературе [24] имеются сведения и о ТТГ-секретирующих карциномах. К клиническим особенностям тиреотропиномы относят мягкость течения, или «молчание», которое связывают с низкой биологической активностью секретируемых аденомой молекул ТТГ. Описанный случай эутиреоидного состояния у пациентов со случайно выявленными тиреотропиномами [25]. Однако тяжелый тиреотоксикоз с фибрилляцией предсердий, сердечной недостаточностью, проходящими параличами отмечен в каждом четвертом случае [10]. Вследствие масс-эффекта возможны нарушения полей зрения (40%), головная боль (20%), парциальное или полное выпадение тропных функций гипофиза. Частичный гипогонадизм отмечен примерно у 1/3 пациентов, проявляясь у женщин нарушениями менструального цикла, а у мужчин — явлениями центрального гипогонадизма, задержкой полового развития, снижением либидо [10].

Особое внимание у пациентов с тиреотропиномами уделяется состоянию ЩЖ. В условиях гиперстимуляции формирование диффузного зоба происходит даже после частичной тиреоидэктомии. Кроме того, ЩЖ у пациентов с тиреотропиномой склонна к узловым трансформациям, однако функциональная автономия развивается нечасто [26]. Наблюдение за имеющимися узлами подлежит общепринятой тактике, поскольку в ряде случаев в таких узлах ЩЖ обнаруживают карциномы [27]. Что касается иной патологии, то, согласно литературным данным титры антител к ТПО и рецептору ТТГ не отличаются от общепопуляционных, однако имеются сообщения о развитии болезни Грейвса после аденомэктомии и двусторонней офтальмопатии на фоне появления аутоиммунного тиреоидита, а также одностороннего экзофтальма вследствие инвазий гипофизарной опухоли [28].

Дифференциальный диагноз ТТГ-продуцирующих аденом в первую очередь проводят с болезнью Грейвса и многоузловым токсическим зобом.

Диагностическими критериями тиреотропиномы являются повышение уровня тиреоидных гормонов на фоне повышенной либо нормальной концентрации ТТГ, а также наличие аденомы гипофиза при КТ/МРТ-исследовании. Тиреотропиномы, как правило, резистентны к повышению уровня тиреоидных гормонов, но очень чувствительны к снижению их количества, что объясняет высокую секрецию ТТГ и более агрессивный рост опухоли после назначения тиреостатиков, тиреоидэктомии, радиойодтерапии. Диагностика ТТГ-стимулирующей аденомы у пациентов, получающих заместительную терапию после предшествующей тиреоидэктомии или радиойодтерапии, сложна. По данным Р. Век-Рессоз и др. [22], уровень ТТГ у пациентов, перенесших аблацию ЩЖ, во много раз выше, чем у нелеченных, хотя концентрации тиреоидных гормонов находятся в гипертиреоидном диапазоне. В таких случаях диагноз можно предположить, если на фоне полной заместительной дозы левотироксина сохраняется повышенный уровень ТТГ. В сложных диагностических ситуациях проводят функциональные пробы — либо стимуляционные с тиреорелизинг-гормоном, антагонистами дофамина, либо подавляющую с трийодтиронином (проба Вернера). У пациентов с тиреотропиномой во всех случаях отсутствует адекватная реакция ТТГ.

После подтверждения тиреотоксикоза центрального генеза необходимо провести дифференциальный диагноз между тиреотропиномой и синдромом резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ), для которого также характерно повышение концентрации свободных Т3 и Т4 в сочетании с повышенной или нормальной концентрацией ТТГ.

СРТГ относится к группе крайне редких заболеваний, обусловленных снижением чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам вследствие мутаций в гене, кодирующем рецепторы ЩЖ. У 80% больных заболевание имеет наследственный аутосомно-доминантный характер, что обуславливает возможность появления семейных форм. Клинические проявления СРТГ зависят от локализации и степени функциональной активности мутации. Характерные признаки: зоб, задержка физического и полового развития, гиперактивность и тахикардия в покое. Напротив, неврологическая симптоматика (нарушения зрения, головная боль) или клинические признаки гиперсекреции гормонов гипофиза (акромегалия, галакторея/аменорея), а также визуализация аденомы гипофиза при МРТ/КТ, свидетельствуют в пользу тиреотропиномы. Дифференциальный диагноз может быть затруднен в случае малых размеров аденомы, наличия синдрома «пустого турецкого седла» и инциденталом.

При дифференциальной диагностике СРТГ с тиреотропиномой могут быть полезны лабораторные методы. Клинические проявления тиреотоксикоза при ТТГ-продуцирующих аденомах сопряжены с повышением уровня секс-гормон-связывающего глобулина (СССГ), С-концевого телопептида коллагена 1-го типа и снижением концентрации холестерина [15, 16]. Однако методом, верифицирующим СРТГ, является молекулярно-генетическое исследование, подтверждающее наличие мутаций в генах кодирующих рецепторы тиреоидных гормонов [6].

При подтвержденном диагнозе ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза предпочтительным методом лечения является удаление тиреотропиномы, позволяющее добиться гормональной ремиссии в 75—84% случаев. Однако радикальное удаление макротиреотропиномой достаточно часто сопряжено с техническими трудностями, связанными с фиброзом, инвазией опухоли в кавернозные синусы, внутреннюю сонную артерию или хиазму. При противопоказаниях к оперативному лечению или отказе пациента возможно проведение лучевой терапии и/или (учитывая экспрессию соматостатиновых рецепторов в большинстве ТТГ-секретирующих аденом) назначение аналогов соматостатина [10, 20].

**Заключение:** Представленный клинический случай иллюстрирует необходимость тщательного обследования пациентов с повышенным уровнем свободных фракций ТГ и ТТГ, что повысит вероятность раннего выявления тиреотропиномы. Своевременная и адекватно выбранная тактика лечения позволяет избежать развития множества серьезных осложнений, сократить полипрагмазию, повысить качество жизни пациентов.

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (REFERENCES)**

1. Beck-Peccoz P. TSH-secreting pituitary tumors. Italy Summer School. 2006. Available at [http://www.bioscilibrary.com/resource/summerschool/2006/ss06/ss06\\_bec.htm](http://www.bioscilibrary.com/resource/summerschool/2006/ss06/ss06_bec.htm)
2. Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med.* 1960;28(3):497-500. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(60\)90181-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(60)90181-9).
3. Астафьева Л.И., Сиднева Ю.Г., Калинин П.Л., Кадашев Б.А., Коршунов А.Г., Алексеев С.Н., Кутин М.А., Лапшина А.М. Клиническая картина, диагностика и лечение ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза (обзор литературы и случай из практики). *Медицинская помощь.* 2008;5:22-25

4. Шестакова Т.П., Комердус И.В. Диагностика редких заболеваний щитовидной железы // Русский медицинский журнал - 2015. - Т. 23. - №8. - С. 458-460. [Shestakova TP, Komerdus IV. Diagnostika redkikh zabolevanii shchitovidnoi zhelezy. Russkii meditsinskii zhurnal. 2015;23(8):458-460. (In Russ.)]
5. Khandwala H, Lee C. Inappropriate secretion of thyroid-stimulating hormone. *CMAJ*. 2006;175(4):351. <https://doi.org/10.1503/cmaj.060266>.
6. 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, Kiyayev AV, Tyulpakov AN. Syndromes of resistance to thyroid hormone. *Clinical and experimental thyroidology*. 2013;9(1):51-53. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket20139151-53>.
7. Gurnell M, Visser TJ, Beck-Peccoz P, Chatterjee VK. Resistance to Thyroid Hormone. In: Jameson LJ, DeGroot LJ, editors. *Endocrinology, Adult and Pediatric* (7th Edition, vol. II). Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2016. Pp. 1648-1665. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-18907-1.00095-0>.
8. 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. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>.
9. Mouslech Z, Somali M, Sakali AK, et al. TSH-secreting pituitary adenomas treated by gamma knife radiosurgery: our case experience and a review of the literature. *Hormones*. 2015. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1640>.
10. Beck-Peccoz P, Lania A, Persani L. TSH-Producing Adenomas. 2016:266-274.e263. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-18907-1.00015-9>.
11. 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. [Prgijalkovskaja EG, Gasisova DO, Grigoryev AY, et al. Thyrotropin-producing adenoma: diagnostic challenges (Case report). *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):68-73. (In Russ.)] <https://doi.org/10.14341/ket20117268-73>.
12. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2006;2(9):524-528. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0276>.
13. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):123-134, viii-ix. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.001>.
14. Brucker-Davis F, Oldfield EH, Skarulis MC, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors: diagnostic criteria, thyroid hormone sensitivity, and treatment

- outcome in 25 patients followed at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(2):476-486. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5505>.
15. Beck-Peccoz P, Roncoroni R, Mariotti S, et al. Sex hormone-binding globulin measurement in patients with inappropriate secretion of thyrotropin (IST): evidence against selective pituitary thyroid hormone resistance in nonneoplastic IST. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(1):19-25. <https://doi.org/10.1210/jcem-71-1-19>.
16. Persani L, Preziati D, Matthews CH, et al. Serum levels of carboxyterminal 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. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2351057.x>.
17. Chatterjee VKK, Clifton-Bligh RJ, Gurnell M. Thyroid Hormone Resistance. In: Jameson JL, editor. *Contemporary Endocrinology: Hormone Resistance Syndromes*. Totowa: Humana Press; 1999. P. 145-153. [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-698-0\\_7](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-698-0_7).
18. Malchiodi E, Profka E, Ferrante E, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: outcome of pituitary surgery and irradiation. *J Clin Endocr Metab.* 2014;99(6):2069-2076. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4376>.
19. Clarke MJ, Erickson D, Castro MR, Atkinson JLD. Thyroid-stimulating hormone pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2008;109(1):17-22. <https://doi.org/10.3171/jns/2008/109/7/0017>.
20. Yamada S, Fukuhara N, Horiguchi K, et al. Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. *J Neurosurg.* 2014;121(6):1462-1473. <https://doi.org/10.3171/2014.7.jns1471>.
21. Zhao W, Ye H, Li Y, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management of patients from one Chinese center. *Wiener klinische Wochenschrift.* 2012;124(19-20):678-684. <https://doi.org/10.1007/s00508-012-0216-z>.
22. Мазеркина Н.А., Трунин Ю.Ю., Горельшев С.К., и др. Тиреотропинома у ребенка: описание клинического случая и обзор литературы. // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2012. - Т.76. - №5. - С.63-69. [Mazerkina NA, Trunin II, Gorelyshev SK, et al. Thyrotropin secreting pituitary adenoma in a child: case report and literature review. *Zh Vopr Neurokhir im NN. Burdenko.* 2012;76(5):63-69. (In Russ.)].
23. 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. <https://doi.org/10.1159/000351007>

24. Webster J, Peters JR, John R, et al. Pituitary stone: two cases of densely calcified thyrotrophin-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(1):137-143.
25. Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):529-533. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8432799>
26. Yamakita N, Ikeda T, Murai T, et al. Thyrotropin-producing pituitary adenoma discovered as a pituitary incidentaloma. *Intern Med*. 1995;34(11):1055-1060.
27. Abs R, Stevenaert A, Beckers A. Autonomously functioning thyroid nodules in a patient with a thyrotropin-secreting pituitary adenoma: possible cause-effect relationship. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(4):355-358.
28. Kishida M, Otsuka F, Kataoka H, et al. Hyperthyroidism in a patient with tsh-producing pituitary adenoma coexisting with thyroid papillary adenocarcinoma. *Endocr J*. 2000;47(6):731-738. <https://doi.org/10.1507/endocrj.47.731>
29. Losa M, Mortini P, Minelli R, Giovanelli M. Coexistence of TSH-secreting pituitary adenoma and autoimmune hypothyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2014;29(6):555-559. <https://doi.org/10.1007/bf03344147>