

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГОВ СОМАТОСТАТИНА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИМИ АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА



© Л.К. Дзеранова, А.С. Шутова*, Е.А. Пигарова, П.А. Старостина, Н.А. Хуцишвили, С.Ю. Воротникова, А.Ю. Григорьев, О.В. Иващенко, В.Н. Азизян, А.М. Лапшина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Тиреотоксикоз, проявляющийся жалобами на повышенную возбудимость и эмоциональную лабильность, эпизоды сердцебиения, повышение уровней свободных тетраiodтиронина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови, является одним из наиболее распространенных эндокринологических синдромов. Однако при интерпретации показателей тиреоидного статуса необходимо учитывать вероятность наличия у пациента центрального генеза данного состояния. Важную роль играет своевременная диагностика тиреотропином, так как она ассоциирована с улучшением отдаленного прогноза и увеличением продолжительности жизни пациентов. Необходимо отметить, что у некоторых пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими тиреотропный гормон (ТТГ), в клинической картине заболевания на первый план выступают проявления гиперпродукции прочих тропных гормонов аденогипофиза, в первую очередь — соматотропного гормона и пролактина, что приводит к развитию акромегалии или гиперпролактинемии соответственно. В статье на примере 2 пациентов представлены принципы диагностики и патогномичные клинические проявления тиреотропином, а также продемонстрирована эффективность применения аналогов соматостатина в лечении этой патологии. Использование препаратов данной группы как в пред-, так и в послеоперационном периоде позволяет нивелировать гормональную активность ТТГ-секретирующей аденомы, предотвратить развитие необратимых метаболических осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: новообразования гипофиза; тиреотоксикоз; тиреотропинома; аналоги соматостатина.

LONG ACTION SOMATOSTATIN ANALOGUES IN PATIENTS WITH TSH-SECRETED PITUITARY ADENOMAS: TREATMENT EXPERIENCE

© Larisa K. Dzeranova, Aleksandra S. Shutova*, Ekaterina A. Pigarova, Polina A. Starostina, Natalia A. Khutsishvili, Svetlana Yu. Vorotnikova, Andrei Yu. Grigoriev, Oksana V. Ivashchenko, Vilen N. Azyan, Anastasia M. Lapshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Thyrotoxicosis, which characteristics are increased excitability, emotional lability, tachycardia episodes, increasing of free fractions of tetraiodothyronine (T4) and triiodothyronine (T3) is one of the most common endocrinological syndromes. However, during the interpretation of thyroid status it is very important to take into account the possibility that a patient has TSH-secreting pituitary adenoma. Timely diagnosis of TSH-secreting adenomas plays prominent role in guiding the treatment course since it is associated with an improvement of long-term prognosis and an increase of the patient's total life expectancy. Needed to underline that in some patients with TSH-secreting adenomas manifestations of the other pituitary hormones hypersecretion (first of all — somatotropin and prolactin) come to the fore, that lead to the development of acromegaly and hyperprolactinemia accordingly. Our work basing on two clinical cases presents main principles of diagnosis and specific clinical manifestations of TSH-secreting pituitary adenomas and demonstrates efficacy of somatostatin analogues in the treatment of this pathology.

KEYWORDS: pituitary neoplasms; thyrotoxicosis, thyrotropinoma, somatostatin analogue.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Жалобы на повышенную возбудимость и эмоциональную лабильность, эпизоды сердцебиения, дрожь в теле, повышение уровней свободных тетраiodтиронина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови — диагностика широко распространенного синдрома тиреотоксикоза не вызывает затруднений. Однако, несмотря на кажущуюся однозначность наблюдаемой клинико-лабораторной картины, не следует спешить с установлением стереотипного диагноза. При интерпретации показателей тиреоидного статуса необходимо учитывать вероятность наличия у пациен-

та тиреотоксикоза центрального генеза, диагностика которого ассоциирована с улучшением отдаленного прогноза и увеличением продолжительности жизни пациентов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Тиреотоксический синдром, развивающийся при тиреотропиноме, наиболее часто приходится дифференцировать с ТТГ-независимым тиреотоксикозом, причинами которого могут быть болезнь Грейвса, узловой токсический зоб, реже — токсическая аденома щитовидной железы.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Для болезни Грейвса характерны наличие антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ), отсутствующих при тиреотропине, а также закономерно сниженный уровень ТТГ на фоне высокого уровня тиреоидных гормонов. При проведении скинтиграфии отмечается диффузное повышение общей накопительной функции щитовидной железы.

При наличии узлового токсического зоба, помимо характерных изменений по данным ультразвукового исследования (УЗИ), обнаруживаются участки повышенного захвата радиоизотопного препарата тканью щитовидной железы («горячие» узлы) при скинтиграфии. Гипертиреоидное состояние сопровождается снижением уровня ТТГ в сыворотке крови, антитела к рецептору ТТГ не выявляются.

Специфическим диагностическим критерием центрального генеза тиреотоксикоза, обусловленного ТТГ-секретирующей аденомой гипофиза, является неадекватная корреляция уровней тиреоидных гормонов и ТТГ: увеличение содержания в крови свободных фракций Т4 и Т3 на фоне повышенной или нормальной концентрации ТТГ; а также наличие аденомы гипофиза при магнитно-резонансной (МРТ) или компьютерной (КТ) томографии [1].

Состояния, при которых избыточная либо нормальная секреция ТТГ сочетается с повышенным уровнем свободных фракций Т3 и Т4, обозначают как синдромы неконтролируемой секреции ТТГ. В таких случаях необходимо проведение дифференциальной диагностики ТТГ-секретирующей аденомы и синдрома резистентности к тиреоидным гормонам (СРТГ), для которого также характерно повышение концентрации гормонов щитовидной железы в сочетании с повышенной или нормальной концентрацией ТТГ в сыворотке крови [2].

СРТГ относится к группе редких состояний, обусловленных снижением чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам вследствие мутаций в гене, кодирующем рецепторы щитовидной железы. 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 — наличие зоба, задержка физического и полового развития, гиперактивность и тахикардия в покое. Необходимо отметить, что симптомы могут быть различными в зависимости от того, является ли резистентность к тиреоидным гормонам общей или гипофизарной. Так, зоб часто отсутствует при общей резистентности, а проявления тиреотоксикоза более характерны для гипофизарной резистентности [3].

Напротив, обнаружение неврологических симптомов (нарушений полей и остроты зрения, головной боли) или клинических признаков избытка гормонов гипофиза, а также визуализация аденомы гипофиза при КТ/МРТ характерны для тиреотропином [1, 4]. Наиболее надежным методом, позволяющим верифицировать наличие СРТГ, является молекулярно-генетическое исследование, обнаруживающее мутации в генах, кодирующих рецепторы тиреоидных гормонов [5].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТТГ-СЕКРЕТИРУЮЩИХ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Тиреотропинома представляет собой редкое заболевание, частота которого составляет около 1–2,8% всех аденом гипофиза [6]. Впервые случай центрального гипертиреоза, обусловленного ТТГ-секретирующей опухолью гипофиза, описан в 1960 г. [7]. К настоящему времени в литературе опубликовано около 535 случаев ТТГ-секретирующих аденом гипофиза [8]. Благодаря использованию в клинической практике высокочувствительных иммунометрических методов определения ТТГ, а также широкой доступности МРТ и КТ, частота выявления тиреотропином постепенно увеличивается [9].

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 [4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ТИРЕОТРОПИНОМ

Тиреотрофы составляют около 5% клеток передней доли гипофиза. Опухоли, состоящие из этих клеток, практически всегда доброкачественные, описано лишь одно наблюдение опухоли с множественными метастазами, казуистическим случаем является ее эктопическая локализация [10, 11].

Большинство тиреотропином (72%) характеризуются моногормональной секрецией, чаще всего в сочетании с повышением уровня α -субъединицы, которая не обладает гормональной активностью и является общей для всех гликопротеиновых гормонов (к ним относят ТТГ, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и хорионический гонадотропин (ХГ)). По данным P. Beck-Ressoz и соавт., около 25% тиреотропином обладают смешанной секрецией, чаще встречается сочетание гиперсекреции ТТГ и соматотропного гормона (СТГ) (18,3%), реже — ТТГ и пролактина (9,7%) и крайне редко — ТТГ и гонадотропных гормонов (1,7%) [12]. При этом в других исследованиях косекреция ТТГ и других гормонов гипофиза наблюдалась примерно в 40% случаев, в 55% которых выявлена коэкспрессия с СТГ, а в 40% — коэкспрессия с пролактином [8, 13]. Следует отметить, что положительная иммуноэкспрессия, выявленная по данным иммуногистохимического исследования, не всегда сопровождается повышением концентрации гормонов в крови. В таких случаях говорят о наличии «немой» аденомы гипофиза. Причинами развития феномена «молчания» аденомы гипофиза могут быть нарушения экспрессии факторов транскрипции (таких как Pit-1, DAX-1 и Tpit), альтерация сигнального пути гена, синтез биологически инертных молекул или нарушение высвобождения гормона из клетки.

Большинство ТТГ-секретирующих опухолей гипофиза — макроаденомы (87%). При гистологическом исследовании опухоли часто выявляют выраженный фиброзный компонент и признаки инвазивности [12]. Экспрессия рецепторов к дофамину и тиреотропин-релизинг-гормону (ТРГ) может сильно варьировать. Рецепторы к соматостатину встречаются в большинстве случаев тиреотропином, что обуславливает эффективность использования аналогов соматостатина у данной группы пациентов [6, 14–17].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Выраженность симптомов тиреотоксикоза далеко не всегда соответствует уровню повышения свободных фракций Т4 и Т3 в крови. Более того, встречаются случаи эутиреоза у пациентов с тиреотропиномой, не получающих лечения [18]. Примечательно, что у некоторых пациентов в клинической картине заболевания на первый план выступают проявления гиперпродукции прочих тропных гормонов аденогипофиза, в первую очередь — СТГ и пролактина, что приводит к развитию акромегалии или гиперпролактинемии соответственно. Это подчеркивает необходимость измерения уровня ТТГ и свободных фракций гормонов щитовидной железы у всех пациентов с выявленными аденомами гипофиза. Осложнения тиреотоксикоза, такие как фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, встречаются в 25% случаев и напрямую коррелируют с продолжительностью пребывания пациента в состоянии тиреотоксикоза [4].

Диффузное увеличение щитовидной железы наблюдается практически у всех пациентов даже после субтотальной резекции в анамнезе. Известно несколько случаев сочетания тиреотропиномы с многоузловым зобом, болезнью Хашимото, высокодифференцированным раком щитовидной железы и болезнью Грейвса [19–21].

Как и другие опухоли гипофиза, ТТГ-секретирующая аденома может приводить к развитию гипопитуитаризма. Неврологические симптомы опухолевого роста, такие как сужение полей зрения и головная боль, встречаются в 40 и 20% случаев соответственно [22, 23].

Кроме того, важно помнить, что тиреотропинома может являться частью синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа [24], а также встречаться в рамках синдрома МакКьюна–Олбрайта [25].

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза является восстановление эутиреоза, устранение симптомов тиреотоксикоза и удаление опухоли. Методом выбора считается хирургическое лечение. В зависимости от размеров и топографо-анатомических характеристик опухоли выполняется эндоскопическая трансназальная либо транскраниальная аденомэктомия. Для тиреотропином характерно наличие участков фиброза, придающих опухоли каменистую плотность, что, наряду с инвазией в окружающие структуры, может препятствовать радикальному удалению аденомы. При наличии противопоказаний к оперативному лечению или отказе пациента возможно проведение радиотерапии с последующим назначением аналогов соматостатина. Хирургическое лечение само по себе либо в сочетании с лучевой терапией приводит к радикальному удалению опухоли и достижению эутиреоза у трети пациентов. Стойкого эутиреоза при наличии остаточной опухолевой ткани удается добиться с помощью консервативной терапии.

Наиболее эффективным медикаментозным лечением ТТГ-секретирующих аденом гипофиза является терапия аналогами соматостатина. По данным P. Beck-Peccos, L. Persani и соавт. [1], назначение препаратов данной

группы приводило к нормализации показателей ТТГ, Т4 св., Т3 св. у 95% пациентов. У ряда пациентов с изначально нормальным уровнем ТТГ на фоне лечения он не менялся, но снижалась биологическая активность гормона [26–29]. Всестороннее обследование: оценка тиреоидного статуса, исследование уровней тропных гормонов гипофиза, МРТ головного мозга с контрастным усилением рекомендуется проводить 2–3 раза в течение первого года после операции, далее — 1 раз в год.

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПОИСКА ПРИ ТИРЕОТОКСИКОЗЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

Тиреотропинома, как правило, резистентна к повышенному уровню тиреоидных гормонов, но обладает особенной чувствительностью к снижению их количества, что объясняет высокую секрецию ТТГ и более агрессивный рост опухоли после ошибочного проведения тиреоидэктомии, радиойодтерапии и назначения тиреостатиков [30–32]. P. Beck-Peccos и соавт. обобщили данные 253 пациентов и установили, что макроаденомы с инвазивным ростом встречались у 49% пациентов с предшествующим радикальным удалением щитовидной железы против 27% случаев с сохранной щитовидной железой. Микроаденомы и эндоселлярные макроаденомы достоверно чаще встречались во 2-й группе [19]. Однако высокая частота ошибочного проведения лечебных манипуляций по блокированию функции щитовидной железы обуславливает необходимость акцентирования внимания на этом этапе диагностического поиска.

У пациентов, получающих заместительную терапию после предшествующей тиреоидэктомии или радиойодтерапии, установить наличие ТТГ-секретирующей аденомы гораздо сложнее, чем в случаях тиреотропиномы при интактной щитовидной железе. Подсказкой, указывающей на наличие тиреотоксикоза центрального генеза, может служить факт отсутствия снижения уровня ТТГ на фоне назначения заместительной дозы левотироксина по поводу проведенных радикальных вмешательств.

Другим лабораторным проявлением опухолевой секреции ТТГ является повышенный уровень α -субъединицы, который выявляют в 2/3 наблюдений. В 80% случаев соотношение α -субъединица/ТТГ превышает 1. Это соотношение вычисляют, используя формулу:

концентрация α -субъединицы в крови (мг/л) / концентрация ТТГ (мЕд/л) $\times 10$.

Было показано, что очень высокий уровень α -субъединицы либо резкое и значительное падение секреции ТТГ и α -субъединицы может быть маркером снижения степени дифференцировки опухоли и ее агрессивного роста [11]. В сложных диагностических случаях показано проведение функциональных проб. К стимуляционным тестам относится проба с ТРГ. В 83% случаев у пациентов с тиреотропиномой отсутствует ответ на введение ТРГ. Подавляющая проба с трийодтиронином (проба Вернера) основана на способности тиреоидных гормонов по принципу отрицательной обратной связи угнетать секрецию ТТГ у здоровых людей, при этом в случае тиреотропиномы подавления секреции ТТГ не происходит. Данный тест относится к числу самых чувствительных и специфичных для диагностики тиреотропиномы у пациентов после радиойодтерапии или тиреоидэктомии

в анамнезе [1]. Необходимо отметить, что проба противопоказана пожилым людям, а также лицам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Алгоритм диагностики тиреотропином включает обязательное проведение МРТ или КТ головного мозга, предпочтительным методом визуализации новообразований гипоталамо-гипофизарной области считается МРТ. Супраселлярный рост или инвазия в кавернозные синусы наблюдается в 72% случаев, в то время как интраселлярные микроаденомы встречаются всего у 13% пациентов. Корреляция между уровнем ТТГ в крови и размером опухоли при тиреотропиномах отсутствует [20].

Цель описания предлагаемых клинических случаев — демонстрация необходимости своевременного установления диагноза и незамедлительной инициации патогенетически обусловленного лечения аналогами соматостатина с целью улучшения дальнейшего прогноза жизни. Имеющийся опыт применения аналогов соматостатина пролонгированного действия при лечении тиреотропином, в частности ланреотида, может улучшить прогноз пациентов с тиреотоксикозом центрального генеза.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Пациентка Н., 45 лет, иллюстрация клинического случая приведена на рисунке 1. История заболевания началась с появления упорной, плохо купируемой приемом анальгетиков головной боли, эпизодов тахикардии, чрезмерного психического возбуждения. При амбулаторном обследовании проведена оценка гормонального статуса пациентки: отмечено повышение уровней Т4 св. и Т3 св. на фоне нормального показателя ТТГ. Установлен диагноз: «Диффузный токсический зоб», назначена терапия тиамазолом (Тирозол) в дозе 10 мг/сут, на фоне которой достигнуто эутиреоидное состояние, однако при отмене тиреостатического препарата возник рецидив тиреотоксикоза.

При госпитализации в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России отмечено увеличение размера кистей и стоп на фоне сохранения жалоб на головную боль, эмоциональную лабильность и учащение пульса. По результатам клинико-лабораторного обследования

выявлено повышение уровней Т4 св. до 21,3 пмоль/л (9–20 пмоль/л), Т3 св. до 7,1 пмоль/л (2,6–5,7 пмоль/л), при этом показатель ТТГ находился в пределах референса — 0,7 мМЕ/л (0,25–3,5 мМЕ/л), антитела к рецептору ТТГ отсутствовали. По данным сцинтиграфии щитовидной железы — диффузное повышение ее общей накопительной функции. Отмечено повышение инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) до 643,5 нг/мл (60–280 нг/мл), отсутствие подавления СТГ в ходе орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ).

По данным МРТ головного мозга обнаружено интрасупра-, латероселлярно расположенное новообразование аденогипофиза размерами 13×15×11 мм, прилежащее к зрительному перекресту. Нарушения остроты и полей зрения отсутствовали.

Сочетание клинической картины проявлений акромегалии и синдрома тиреотоксикоза, результатов лабораторного исследования и выявления опухоли гипофиза явилось основанием для установления диагноза смешанной макроаденомы гипофиза.

Учитывая размеры гормонально-активного образования, его расположение в непосредственной близости от хиазмы зрительных нервов, принято решение о проведении оперативного лечения. Выполнена эндоскопическая трансфеноидальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде развития гипопитуитаризма, признаков несахарного диабета не отмечено. По лабораторным данным показатели Т4 св. и Т3 св. находились в пределах референсных значений (14,2 и 3,8 пмоль/л соответственно), отмечено адекватное подавление СТГ в ходе ОГТТ, что свидетельствовало об эффективности проведенного лечения — купировании тиреотоксикоза, обусловленного избыточной продукцией ТТГ макроаденомой гипофиза, ремиссии акромегалии.

По результатам иммуногистохимического исследования выявлена положительная гормональная иммунноэкспрессия: в большей степени — ТТГ (100% клеток), в меньшей — СТГ (около 50% клеток), что подтвердило наличие у пациентки смешанной ТТГ- и СТГ-продуцирующей аденомы гипофиза, отмечена выраженная экспрессия рецепторов соматостатина 2-го подтипа (на мембране более 80% опухолевых клеток), индекс пролиферации ki-67 — 2,8 %, 100% клеток позитивны к Pit1.

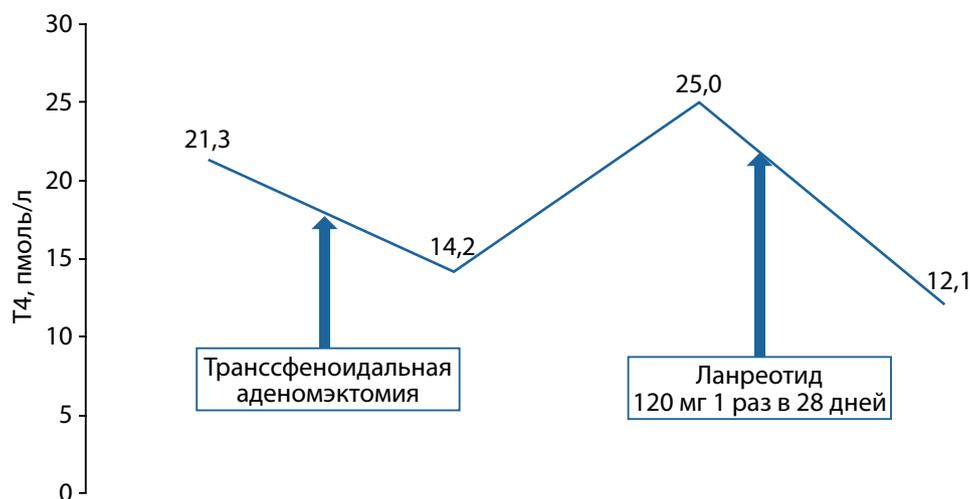


Рисунок 1. Динамика уровня свободного тетрайодтиронина в крови у пациентки Н.

Однако через 2 мес после проведенной аденомэктомии пациентка вновь обратилась к врачу с жалобами на учащенное сердцебиение, эпизоды плаксивости, сменяющиеся ажитацией. По данным обследования наблюдалось повышение свободных фракций тиреоидных гормонов: Т4 — 25 пмоль/л, Т3 — 6,1 пмоль/л, развился рецидив тиреотоксикоза вследствие продолжающейся гормональной активности.

Возникновение рецидива тиреотоксикоза спустя непродолжительное время после проведенного хирургического лечения определило необходимость разработки тактики дальнейшего лечения. Наблюдаемая клиническая картина могла быть следствием одного из двух сценариев: продолженного роста гормонально-активного новообразования гипофиза на месте удаленной аденомы или ее неполного удаления в ходе транссфеноидальной аденомэктомии. Несомненным являлось одно — присутствие продолжающейся патологической гиперсекреции ТТГ. Учитывая этиологию избыточной гормональной активности, принято решение о назначении терапии аналогом соматостатина пролонгированного действия — был выбран ланреотид. Выбор препарата обусловлен анализом литературы с описанием опыта применения ланреотида зарубежными коллегами, подтверждающим высокую эффективность его использования при ТТГ-секретирующих аденомах. Так, А. Shimatsu и соавт. в ходе проведения мультицентрового исследования доказали эффективность и безопасность применения ланреотида при тиреотропиномах, что проявлялось в успешном контроле секреции ТТГ и уровня тиреоидных гормонов и уменьшении размеров опухоли [33]. Группа исследователей во главе с J.M. Kuhn также показала преимущество назначения ланреотида, основанное на положительном тренде купирования тиреотоксикоза и уменьшения объема аденом на фоне приема препарата, при отсутствии значимых побочных эффектов [34].

Таким образом, пациентке Н. инициирована терапия агонистом соматостатина пролонгированного действия — ланреотидом — в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней. Согласно контрольному анализу крови, через 1 мес после первой инъекции препарата уровни Т4 св. и Т3 св. находились в пределах референсных значений — 12,1 и 3,2 пмоль/л соответственно, отмечен регресс проявлений тиреотоксикоза — купирование тахикардии, нивелирование признаков эмоциональной лабильности и чрезмерной возбудимости. Переносимость препарата удовлетворительная, из побочных эффектов отмечен кратковременный дискомфорт желудочно-кишечного тракта (вздутие, неприятные ощущения после приема пищи), не нарушающий качество жизни и не ставший причиной отказа от приема препарата, в настоящее время лечение продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ СЛУЧАЯ

Данное клиническое наблюдение представляет собой пример эффективности лечения гормонально-активной аденомы гипофиза аналогом соматостатина. Своевременно установленный диагноз позволил провести хирургическое вмешательство, предотвратить развитие осложнений ведущих патологических состояний — тиреотоксикоза и акромегалии: возникновения наруше-

ний сердечно-сосудистой системы, таких как фибрилляция предсердий, сопровождающаяся значительным повышением риска тромбоемболических нарушений, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, увеличение риска переломов в связи с развитием остеопении, нарушения углеводного обмена.

Несмотря на возникновение рецидива тиреотоксикоза через 2 мес после трансназальной аденомэктомии, назначение аналога соматостатина пролонгированного действия — ланреотида, являясь патогенетически ориентированной терапией, позволило нивелировать избыточную гормональную секрецию и вызываемые ею нарушения функционирования организма. Высокая степень экспрессии рецепторов соматостатина на мембране опухолевых клеток обусловила выраженную чувствительность аденомы к проводимому лечению и быстрое достижение целевых значений содержания тиреоидных гормонов в крови. Важнейшим свойством аналога соматостатина пролонгированного действия, особенно ланреотида, является антипролиферативный эффект. Помимо снижения гормональной активности аденомы, препарат обладает способностью уменьшать размеры опухоли [33–35]. Данный факт приобретает особое значение в контексте рассматриваемого нами клинического случая, когда через 2 мес после проведенной трансназальной транссфеноидальной аденомэктомии возобновилась гормональная гиперсекреция, наиболее вероятной причиной которой мог быть рост новообразования *de novo* или наличие остаточной ткани опухоли. Применение ланреотида в данном случае обоснованно при любой причине продолжающейся гиперсекреции ТТГ. Кроме того, использование аналога соматостатина пролонгированного действия позволяет улучшить контроль над течением заболевания ввиду поддержания стабильной концентрации препарата в крови в промежутки времени между инъекциями и снижения проявлений побочных эффектов, связанных с замедлением моторики желудочно-кишечного тракта и желчного пузыря. При этом отсутствие необходимости ежедневных инъекций, неизбежных при использовании короткодействующих препаратов, улучшает качество жизни пациентов.

Данные многочисленных работ коррелируют с приводимыми нами, так, Н. Socin, J. Bertherat и соавт. показали, что терапия аналогами соматостатина пролонгированного действия способствует снижению уровня ТТГ и восстановлению эутиреоидного статуса пациентов в подавляющем большинстве случаев — около 90% [28–32]. Использование аналогов соматостатина приводит к уменьшению размеров аденомы гипофиза у 40% пациентов и к исчезновению зрительных нарушений в 70% случаев [28, 32]. В редких случаях выраженная супрессия синтеза ТТГ может требовать инициации терапии левотироксином. Необходимо подчеркнуть важность динамического мониторинга на фоне лечения.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Следующее клиническое наблюдение.

Пациент Ю., 56 лет. Жалобы на ухудшение самочувствия появились 8 лет назад, когда артериальное давление вместо привычных 120/80 мм рт. ст. достигло

190/100 мм рт. ст., возникли тахикардия и ощущение «трепетания» в области сердца. По данным электрокардиографии диагностирована фибрилляция предсердий, назначена антикоагулянтная и ритм-урежающая терапия.

При последующем обследовании выявлено повышение свободных фракций тиреоидных гормонов в крови: Т4 св. — 30 пмоль/л (9–20 пмоль/л), Т3 св. — 6,1 пмоль/л (2,6–5,7 пмоль/л), при этом снижения уровня ТТГ не наблюдалось: ТТГ — 3,1 мМе/л (0,25–3,5 мМе/л). По данным УЗИ объем щитовидной железы увеличен — 36,2 мл (до 25 мл у мужчин). Отмечено нарушение толерантности к глюкозе: уровень глюкозы в сыворотке крови натощак — 5,9 ммоль/л (до 5,6 ммоль/л), через 2 ч после ОГТТ — 8,2 ммоль/л (до 7,8 ммоль/л), рекомендовано наблюдение.

На фоне сохранения жалоб на перебои в работе сердца, артериальную гипертензию до 180/90 мм рт.ст., а также появления эпизодов головной боли и эмоционального беспокойства пациент госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России. В анализе крови: повышение уровней Т4 св. до 34,9 пмоль/л, Т3 св. до 6,8 пмоль/л, при этом показатель ТТГ находился в пределах референса — 1,9 мМе/л, антитела к рецептору ТТГ отсутствовали. По данным сцинтиграфии щитовидной железы выявлено диффузное повышение ее общей накопительной функции. Кроме того, впервые выявлено повышение ИФР-1 до 476 нг/мл (16–245 нг/мл), отсутствие подавления СТГ в ходе ОГТТ. Уровень HbA_{1c} — 6,7%. По данным проведенного клинико-лабораторного обследования подтверждено персистирование фибрилляции предсердий, согласно эхокардиографии верифицирована гипертрофическая кардиомиопатия. По данным рентгенденситометрии отмечено наличие остеопении (Т-критерий -1,9 в проксимальном отделе бедренной кости). Проведена МРТ головного мозга: обнаружено интра- супраселлярно расположенное новообразование аденогипофиза размерами 12×18×17 мм. Нарушений остроты и полей зрения не выявлено.

Наблюдаемая клиническая картина синдрома тиреотоксикоза и акромегалии послужила основанием для установления диагноза ТТГ-, СТГ-секретирующей макроаденомы гипофиза. Выраженность признаков гор-

мональной гиперсекреции, значительные размеры новообразования гипофиза свидетельствовали в пользу необходимости нейрохирургического лечения. Однако длительность тиреотоксикоза и развившиеся в связи с этим сердечно-сосудистые осложнения явились препятствием для проведения нейрохирургического вмешательства. Данная клиническая ситуация требовала особенного внимания в связи с повышенным риском развития у пациента периоперативного тиреотоксического криза, учитывая относительно высокие показатели свободных фракций тиреоидных гормонов в крови и наличие предсуществующих осложнений. С целью компенсации состояния пациента и подготовки к хирургическому лечению принято решение о назначении терапии пролонгированным аналогом соматостатина — ланреотидом, в отношении которого показано уменьшение риска развития «тиреоидного шторма» в ходе хирургического вмешательства и в последующем послеоперационном периоде [33]. Предоперационная терапия представляла проведение 2 инъекций ланреотида в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней. Через 1 мес после начала лечения достигнуто купирование тиреотоксикоза: Т4 св. — 13,2 пмоль/л, Т3 св. — 4,1 пмоль/л, частота сердечных сокращений в покое не превышала 70 уд/мин, исчезла головная боль. Динамика уровня Т4 св. в крови представлена на рисунке 2. Субъективно пациент отметил улучшение самочувствия и повышение работоспособности. Значимых побочных явлений не наблюдалось. Учитывая выраженный положительный эффект проводимой терапии ланреотидом в виде достижения эутиреоза, в марте 2019 г. проведена трансназальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде уровни тиреоидных гормонов находились в пределах референсных значений (Т4 св. — 14,1 пмоль/л, Т3 св. — 4,6 пмоль/л), отмечена нормализация уровня ИФР-1 (127 нг/мл), таким образом, достигнута ремиссия акромегалии, купирование тиреотоксикоза. По результатам иммуногистохимического исследования подтверждена гормональная иммуноэкспрессия: ТТГ — до 80% опухолевых клеток, СТГ — 60% клеток аденомы; таким образом, верифицирован диагноз смешанной ТТГ- и СТГ-продуцирующей аденомы. Индекс пролиферации ki-67 — 1,8%.

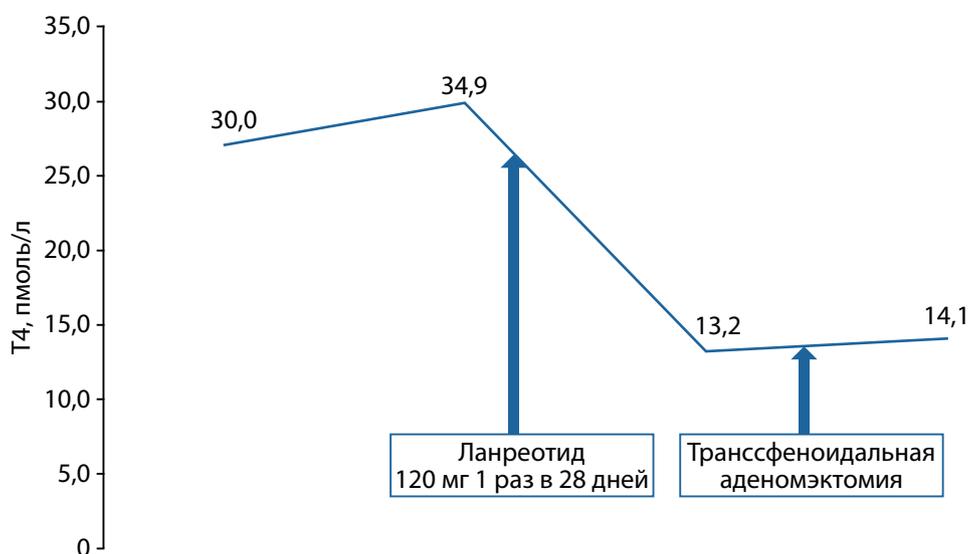


Рисунок 2. Динамика уровня свободного тетраидтиронина в крови у пациента Ю.

ОБСУЖДЕНИЕ СЛУЧАЯ

Представленное наблюдение наглядно демонстрирует, что продолжительное отсутствие патогенетического лечения вследствие поздно установленного диагноза привело к развитию развернутого спектра осложнений тиреотоксикоза и акромегалии. К сожалению, несмотря на применение всего доступного арсенала лечебных мероприятий — как медикаментозных, так и хирургических, обратного развития выявленных осложнений достичь не удалось. Вторичный тиреотоксикоз, не компенсированный в течение длительного времени, послужил причиной развития постоянной формы фибрилляции предсердий, являющейся значимым фактором риска возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий тромбэмболического характера. Акромегалия, наличие которой было установлено лишь спустя 1 год после манифестации тиреотоксикоза центрального генеза, явилась причиной патологического расширения камер сердца и развития кардиомиопатии, вероятным исходом которой может стать хроническая сердечная недостаточность, формированию которой способствуют имеющаяся гипертоническая болезнь и возраст пациента.

Важно подчеркнуть, что уже на заре возникновения симптомов у пациента присутствовали жалобы, патогномичные как для вторичного тиреотоксикоза — тахикардия, фибрилляция предсердий, повышение свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне неизмененного ТТГ, так и для акромегалии — метаболические нарушения, в первую очередь, декомпенсация углеводного обмена, а также кардиомиопатия.

Выраженный тиреотоксикоз мог привести к развитию периоперационного «тиреоидного шторма», которой проявляется возникновением неконтролируемой тахикардии, фульминантным повышением температуры, что осложняет проведение необходимых этапов лечения. Однако инициация терапии пролонгированным аналогом соматостатина — ланреотидом — позволила нивелировать фатальные проявления тиреотоксикоза и акромегалии, улучшить состояние пациента и сделать возможным проведение нейрохирургической операции без увеличения сопутствующих рисков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для эффективного лечения, предотвращения осложнений и улучшения прогноза жизни пациентов важно своевременное установление правильного диагноза, проведение патогенетических лечебных мероприятий. Целесообразным является использование аналогов соматостатина пролонгированного действия

у пациентов со смешанными ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза. Имеющийся у нас клинический опыт, в совокупности с данными литературы, свидетельствует о целесообразности применения пролонгированного аналога соматостатина — ланреотида. Препарат продемонстрировал эффективность и безопасность в приведенных клинических ситуациях — в качестве предоперационной подготовки и обеспечения эутиреоза в периоперационном периоде, а также при возобновлении тиреотоксикоза центрального генеза после проведенного хирургического лечения. Важным действием ланреотида является его антипролиферативная активность. Следует отметить удобство применения препарата — ланреотид выпускается в виде предварительно заполненного и готового к применению шприца с возможностью проведения самостоятельной подкожной инъекции в домашних условиях.

Таким образом, использование препаратов пролонгированного действия, в частности ланреотида, как в пред-, так и в послеоперационном периоде позволяет нивелировать гормональную и пролиферативную активность смешанных ТТГ-секретирующих аденом гипофиза, предотвратить развитие необратимых осложнений и улучшить качество жизни пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Дзеранова Л.К. — разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи; Шутова А.С. — сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста; Пигарова Е.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Старостина П.А. — сбор данных, коррекция текста; Хуцишвили Н.А. — анализ полученных данных, коррекция текста; Воротникова С.Ю. — анализ полученных данных, коррекция текста; Григорьев А.Ю. — проведение нейрохирургической операции, коррекция текста; Иващенко О.В. — проведение нейрохирургической операции, коррекция текста; Азизян В.Н. — проведение нейрохирургической операции, коррекция текста; Лапшина А.М. — проведение морфологического и иммуногистохимического исследований послеоперационного материала, коррекция текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Согласие пациента. Авторы настоящей статьи получили письменное разрешение от упоминаемых в статье пациентов на публикацию их медицинских данных в журнале «Ожирение и метаболизм».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Beck-Peccoz P, Persani L. TSH-induced hyperthyroidism caused by a pituitary tumor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2006;2(9):524-528. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0276>
2. Timmons JG, Mukhopadhyay B. Hyperthyroxinemia with a non-suppressed TSH: how to confidently reach a diagnosis in this clinical conundrum. *Hormones (Athens).* 2020;19(3):311-315. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00180-3>
3. Калдымова ВА, Кияев А.В., Тюльпаков А.Н. Синдром резистентности к тиреоидным гормонам // *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. — 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.).] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20139151-53>
4. Beck-Peccoz P, Lania A, Beckers A, et al. 2013 European thyroid association guidelines for the diagnosis and treatment of thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Eur Thyroid J.* 2013;2(2):76-82. doi: <https://doi.org/10.1159/000351007>

5. Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TRalpha and TRbeta isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2017;3:8. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-017-0046-z>
6. 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. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.7.JNS1471>
7. Jailer JW, Holub DA. Remission of Graves' disease following radiotherapy of a pituitary neoplasm. *Am J Med.* 1960;28:497-500. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(60\)90181-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(60)90181-9)
8. De Herdt C, Philippe E, De Block C. Endocrine tumours: Thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a structured review of 535 adult cases. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(2):R65-R74. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0162>
9. Luo P, Zhang L, Yang L, An Z, Tan H. Progress in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of TSH-Secreting Pituitary Neuroendocrine Tumor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.580264>
10. Li X, Zhao B, Hou B, et al. Case Report and Literature Review: Ectopic Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma in the Suprasellar Region. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.619161>
11. Mixson AJ, Friedman TC, Katz DA, et al. Thyrotropin-secreting pituitary carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):529-533. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.76.2.8432799>
12. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. *Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas.* 2019. Eds. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
13. Cossu G, Daniel RT, Pierzchala K, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a systematic review and meta-analysis of postoperative outcomes and management. *Pituitary.* 2019;22(1):79-88. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-018-0921-3>
14. Gesundheit N, Petrick PA, Nissim M, et al. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: clinical and biochemical heterogeneity. Case reports and follow-up of nine patients. *Ann Intern Med.* 1989;111(10):827-835. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-111-10-827>
15. Fang HJ, Fu Y, Wu HW, et al. Short-term Preoperative Octreotide for Thyrotropin-secreting Pituitary Adenoma. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(8):936-942. doi: <https://doi.org/10.4103/0366-6999.204098>
16. Gatto F, Barbieri F, Gatti M, et al. Balance between somatostatin and D2 receptor expression drives TSH-secreting adenoma response to somatostatin analogues and dopastatins. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(3):407-414. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04200.x>
17. Yoshihara A, Isozaki O, Hizuka N, et al. Expression of type 5 somatostatin receptor in TSH-secreting pituitary adenomas: a possible marker for predicting long-term response to octreotide therapy. *Endocr J.* 2007;54(1):133-138. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.k06-133>
18. Yamakita N, Ikeda T, Murai T, et al. Thyrotropin-producing pituitary adenoma discovered as a pituitary incidentaloma. *Intern Med.* 1995;34(11):1055-1060. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.34.1055>
19. Fu J, Wu A, Wang X, et al. Concurrent Graves' Disease and TSH Secreting Pituitary Adenoma Presenting Suppressed Thyrotropin Levels: A Case Report and Review of the Literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:523. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00523>
20. Beck-Peccoz P, Brucker-Davis F, Persani L, et al. Thyrotropin-secreting pituitary tumors. *Endocr Rev.* 1996;17(6):610-638. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv-17-6-610>
21. Ohta S, Nishizawa S, Oki Y, et al. Coexistence of thyrotropin-producing pituitary adenoma with papillary adenocarcinoma of the thyroid—a case report and surgical strategy. *Pituitary.* 2001;4(4):271-274. doi: <https://doi.org/10.1023/a:1020758716771>
22. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. *Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas.* In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA); 2000.
23. Beck-Peccoz P, Persani L, Mannavola D, et al. Pituitary tumours: TSH-secreting adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(5):597-606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2009.05.006>
24. Asteria C, Anagni M, Persani L, et al. 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: <https://doi.org/10.1007/BF03343929>
25. Gessl A, Freissmuth M, Czech T, et al. Growth hormone-prolactin-thyrotropin-secreting pituitary adenoma in atypical McCune-Albright syndrome with functionally normal Gs alpha protein. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(4):1128-1134. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.4.7962285>
26. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2008;37(1):123-134. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.001>
27. Chanson P. Octreotide Therapy for Thyroid-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Adenomas: A Follow-up of 52 Patients. *Ann Intern Med.* 1993;119(3):236. doi: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-3-199308010-00010>
28. Socin H, Chanson P, Delemer B, et al. The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(4):433-442. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>
29. 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: <https://doi.org/10.1210/jcem.75.2.1353505>
30. 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. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.84.2.5505>
31. Beck-Peccoz P, Persani L. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. In: *Thyroid Disease.* Available from: www.thyroidmanager.org
32. Beck-Peccoz P, Persani L. *TSH-producing adenomas.* In Jameson JL, DeGroot LJ editors. *Endocrinology*, ed 5. Philadelphia: Saunders; 2010.
33. Shimatsu A, Nakamura A, Takahashi Y, et al. Preoperative and long-term efficacy and safety of lanreotide autogel in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a multicenter, single-arm, phase 3 study in Japan. *Endocr J.* 2021;68(7):EJ20-0707. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0707>
34. Kuhn JM, Arlot S, Lefebvre H, et al. Evaluation of the treatment of thyrotropin-secreting pituitary adenomas with a slow release formulation of the somatostatin analog lanreotide. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(4):1487-1491. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.4.6548>
35. Ito T, Fujimori N, Honma Y, et al. Long-term safety and efficacy of lanreotide autogel in Japanese patients with neuroendocrine tumors: Final results of a phase II open-label extension study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2021;17(5):e153-e161. doi: <https://doi.org/10.1111/ajco.13371>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Шутова Александра Сергеевна**, аспирант [**Aleksandra S. Shutova**, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0047-7223>; eLibrary SPIN 4774-0114; e-mail: shutova.aleksandra@gmail.com

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0327-4619>; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Пигарова Екатерина Александровна, д.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-466X>; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com

Старостина Полина Андреевна [Polina A. Starostina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6963-8294>; eLibrary SPIN: 5295-0536; e-mail: pollina.a.p@yandex.ru

Хуцишвили Наталья Андреевна [Natalia A. Khutsishvili]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5497-835X>;

eLibrary SPIN: 4320-0752; e-mail: khutsishvilinatalia98@gmail.com

Воротникова Светлана Юрьевна [Svetlana Yu. Vorotnikova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7470-1676>;

eLibrary SPIN: 6571-1206; e-mail: vorotnikova.s.y@gmail.com

Григорьев Андрей Юрьевич, д.м.н. [Andrei Yu. Grigoriev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-4520>;

eLibrary SPIN 8910-8130; e-mail: medway26@gmail.com

Иващенко Оксана Владимировна [Oksana V. Ivashchenko, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6109-7550>;

eLibrary SPIN 7031-3273; e-mail: leviv@rambler.ru

Азизян Вилен Неронович, к.м.н. [Vilen N. Azyan, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9718-6099>;

eLibrary SPIN: 7666-5950; e-mail: vazizyan@mail.ru

Лапшина Анастасия Михайловна, к.м.н. [Anastasia M. Lapshina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4353-6705>;

eLibrary SPIN 1582-5033; e-mail: nottoforget@yandex.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Дзеранова Л.К., Шутова А.С., Пигарова Е.А., Старостина П.А., Хуцишвили Н.А., Воротникова С.Ю., Григорьев А.Ю., Иващенко О.В., Азизян В.Н., Лапшина А.М. Опыт применения аналогов соматостатина пролонгированного действия у пациентов с ТТГ-секретирующими аденомами гипофиза // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18. — №4. — С. 438-446. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12768>

TO CITE THIS ARTICLE:

Dzeranova LK, Shutova AS, Pigarova EA, Starostina PA, Khutsishvili NA, Vorotnikova SYu, Grigoriev AYu, Ivashchenko OV, Azyan VN, Lapshina AM. Long action somatostatin analogues in patients with TSH-secreted pituitary adenomas: treatment experience. *Obesity and metabolism*. 2021;18(4):438-446. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12768>