



Манифестация диффузного токсического зоба у женщины с пангипопитуитаризмом, развившимся в результате радиохирургического лечения акромегалии

© Л.И. Астафьева^{1*}, П.Л. Калинин¹, Т.А. Киеня², В.В. Фадеев²

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия

Случаи манифестации тиреотоксикоза на фоне предшествующего вторичного гипотиреоза крайне редки. В статье представлено клиническое наблюдение манифестации диффузного токсического зоба у пациентки с вторичным гипотиреозом, развившимся после радиохирургического лечения акромегалии.

Пациентке 38 лет с акромегалией и эндо-супра-латероселлярной аденомой гипофиза после нерадикального удаления было проведено радиохирургическое лечение остаточной ткани опухоли гипофиза в области кавернозного синуса. Через 14 мес достигнута ремиссия акромегалии, через 24 мес после лучевого лечения развился пангипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм, СТГ-дефицит). Однако через 1,5 года после диагностики пангипопитуитаризма была отмечена манифестация диффузного токсического зоба, что потребовало тиреостатической терапии и радиойодтерапии. Диагностическими критериями вторичного гипотиреоза является низкое содержание тиреоидных гормонов (св. T_4 и св. T_3) при сниженной, нормальной или слегка повышенной концентрации ТТГ. Критерием развития тиреотоксикоза на фоне вторичного гипотиреоза было стойкое повышение концентрации св. T_4 на фоне адекватной терапии левотироксином. Выявление высокой концентрации антител к рецептору ТТГ в описанном случае подтвердило манифестацию диффузного токсического зоба.

Ключевые слова: вторичный гипотиреоз, тиреотоксикоз, акромегалия, диффузный токсический зоб, пангипопитуитаризм, радиохирургическое лечение, клинический случай.

Manifestation of Graves' disease, resulting from radiosurgical treatment of acromegaly, in a patient with panhypopituitarism

© Ludmila I. Astafyeva^{1*}, Pavel L. Kalinin¹, Tatyana A. Kienia², Valentin V. Fadeyev²

¹N.N. Burdenko national medical research center of neurosurgery, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Cases of thyrotoxicosis associated with a previous case of secondary hypothyroidism are extremely rare. This article presents a rare clinical case of Graves' disease manifestation in a patient with secondary hypothyroidism after radiosurgical treatment of acromegaly. A 38-year old woman presented with acromegaly and endo-supra-laterosellar pituitary adenoma. After non-radical removal of the pituitary adenoma, radiosurgical treatment of the of the residual tissue of the pituitary tumor in the cavernous sinus area was performed. After 14 months of radiation therapy, the acromegaly was in remission; after 24 months of radiation therapy, panhypopituitarism developed (secondary hypothyroidism, adrenal insufficiency, hypogonadism, and growth hormone deficiency). Furthermore, 1.5 years after the panhypopituitarism was diagnosed, the manifestation of Graves' disease was also noted, requiring thyrostatic and radioactive iodine treatments.

Diagnostic criteria for secondary hypothyroidism are low levels of the thyroid hormones free T_4 and free T_3 , with a reduced, normal or slightly elevated level of thyroid stimulating hormone (TSH). The criterion for the development of thyrotoxicosis in the context of the secondary hypothyroidism was the persistent increase in the level of free T_4 despite adequate drug therapy with levothyroxine. In the case report, the patient's diagnosis of Graves' disease was confirmed by the presence of a high level of antibodies to the TSH receptor.

Keywords: secondary hypothyroidism, thyrotoxicosis, acromegaly, Graves' disease, panhypopituitarism, radiosurgical treatment, case report

Актуальность

Тиреотоксикоз и гипотиреоз — два полярных вида нарушения функции щитовидной железы. Известно, что тиреотоксикоз может сменяться гипотиреозом вследствие деструктивного процесса в щитовидной железе. Случаи манифестации тиреотоксикоза на фоне предшествующего гипотиреоза встречаются на много реже. Для этого железа должна сохранить по-

тенциальную функциональную активность — то есть природа гипотиреоза должна быть вторичной.

Вторичный гипотиреоз — патологическое состояние, развивающееся вследствие недостаточной продукции тиреотропного гормона при неизменной щитовидной железе. В отличие от первичного гипотиреоза, он одинаково часто диагностируется как у мужчин, так и у женщин. Его распространенность в популяции по разным данным варьирует от 1:16 000

до 1 : 100 000 человек в зависимости от возраста и этиологии [1,2].

Выделяют врожденную и приобретенную формы вторичного гипотиреоза. Причиной врожденного вторичного гипотиреоза, как правило, являются генетические нарушения. Приобретенный вторичный гипотиреоз у детей наиболее часто ассоциирован с хирургическим и лучевым лечением краниофарингиомы [3, 4]. Во взрослой популяции более чем в 50% случаев причиной приобретенного вторичного гипотиреоза являются гормональноактивные и неактивные макроаденомы гипофиза. После радиотерапии опухолей головного мозга вторичный гипотиреоз развивается в 65% случаев, причем произойти это может спустя годы после проведенного лечения [5–7].

Синдром тиреотоксикоза — один из самых распространенных в эндокринологии. В 80–90% случаев причиной данного состояния является диффузный токсический зоб (ДТЗ). Частота возникновения новых случаев ДТЗ в разных регионах варьирует от 5–7 до 200 на 100 000 населения в год. Следующей по распространенности причиной возникновения тиреотоксикоза является многоузловой токсический зоб, за которым следуют более редкие причины — солитарная токсическая аденома, тиреоидиты, тиреотропинома [8].

Приводим клиническое наблюдение манифестации диффузного токсического зоба у пациентки с вторичным гипотиреозом, развившимся после радиохирургического лечения акромегалии.

Описание случая

Пациентка Б., 38 лет, в марте 2010 г. обратилась в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» (НМИЦН) с жалобами на головные боли, отеки и нарушения менструального цикла. Считает себя больной в течение двух лет, когда стала отмечать появление головных болей, огрубение черт лица, отеки, увеличение размера обуви, нерегулярность менструального цикла.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Грубые черты лица, макроглоссия, крупные кисти, стопы. АД 130/85 мм рт.ст. При гормональном обследовании выявлено повышение концентрации СТГ до 28,2 нг/мл (норма <10) и ИРФ-1 до 730 нг/мл (97,5–259); концентрация пролактина (ПРЛ) — 494,0 мЕд/л (40–530), ТТГ — 1,02 мЕд/л (0,4–4,0), св. T_4 — 16,1 пмоль/л (11,5–22,7). При проведении МРТ в области гипофиза визуализировано объемное образование размером 2,1×2,3×1,6 мм с супра- и латеро(Д)-сellarным распространением и компрессией хиазмы. На основании клинических данных и результатов обследования диагностирована активная

фаза акромегалии. Десятого марта 2010 г. проведено эндоскопическое эндоназальное трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза. На третьи сутки после операции отмечены снижение базальной концентрации СТГ до 1,64 нг/мл, регресс головной боли, уменьшение отеков. При контрольном обследовании через 3 мес по месту жительства концентрация СТГ составила 2,08 нг/мл, определение ИРФ-1 не проводили. УЗИ щитовидной железы: суммарный объем 15,7 см³, структура неоднородная, эхогенность понижена, очаговая патология отсутствует. В течение двух последующих лет самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным, к врачам не обращалась.

В марте 2012 г. в связи с появлением головных болей и нарушением менструального цикла пациентка вновь обратилась в НМИЦН, где были отмечены повышение концентрации ИРФ-1 до 380 нг/мл (112–295) и отсутствие подавления секреции СТГ в ходе ОГТТ (СТГ надир 3,1 нг/мл). При контрольном МРТ-исследовании головного мозга выявлена остаточная ткань опухоли в правом кавернозном синусе. На фоне терапии пролонгированными аналогами соматостатина через 3 мес наблюдалась нормализация содержания ИРФ-1, восстановился регулярный менструальный цикл.

Однако в последующем при попытке отмены препарата вновь было зафиксировано повышение концентрации ИРФ-1 до 362 нг/мл, отсутствие подавление секреции СТГ в ходе ОГТТ (СТГ надир 2,8 нг/мл). В связи с невозможностью регулярного получения аналогов соматостатина пациентке была рекомендована лучевая терапия. В марте 2013 г. проведено радиохирургическое (РХ) лечение на линейном ускорителе Cyberknife методикой множественных пучков (N=94); средняя доза на мишень (PTV=1,5 см³) составила 22 Гр.

По данным контрольного обследования в мае 2014 г. достигнута ремиссия акромегалии: СТГ — 0,15 нг/мл, ИРФ-1 — 151 нг/мл, содержание тиреоидных гормонов и кортизола в пределах референсных значений.

Спустя полгода, в ноябре 2014 г. пациентка отметила прекращение менструаций. В январе 2015 г. появились жалобы на снижение веса, отсутствие аппетита, тошноту и боли в суставах.

При контрольном обследовании в НМИЦН в марте 2015 г. (через 24 мес после РХ лечения) выявлено снижение концентрации св. T_4 (до 5,1 пмоль/л), кортизола (до 30 нмоль/л), ЛГ, ФСГ, эстрадиола и ИРФ-1 (до 64 нг/мл); концентрация ТТГ составляла 1,06 мЕд/л. Диагностирован пангипопитуитаризм: вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, СТГ-дефицит. Назначена терапия гидрокортизоном 15 мг/сут и L-тироксин 100 мкг/сут. На фоне лечения состояние пациентки значительно улучшилось — прекратились боли в суставах, отмечена нормализация веса.

В дальнейшем при динамическом контроле в апреле и сентябре 2016 г. содержание св. T_4 составляло 10,7 и 11,7 пмоль/л соответственно, ТТГ — 0,12 мЕд/л (на фоне приема L-тироксина 100 мкг в сут). УЗИ щитовидной железы от февраля 2016 г.: объем 7,5 мм³, эхогенность нормальная, структура однородная. В правой доле определяется образование с четкими контурами, диаметром 7,8 мм; в левой доле — образование 7,9 мм в диаметре с мелкими кальцинатами.

В ноябре 2016 г. у пациентки возникли жалобы на сердцебиение, нарушение сна и снижение веса на фоне нормального аппетита. При обследовании по месту жительства выявлено повышение концентрации св. T_4 до 35,2 пмоль/л, L-тироксин отменен. Спустя 2 мес после отмены препарата (в феврале 2017 г.) концентрация св. T_4 оставалась повышенной — 38,8 пмоль/л.

В мае 2017 г. в связи с сохранением жалоб пациентка обратилась в НМИЦН, где было отмечено повышение концентрации св. T_4 до 54,1 пмоль/л, подавление секреции ТТГ — концентрация <0,01 нг/мл, высокий титр АТ к рецептору ТТГ — 33,93 Ед/л (<1 Ед/л). УЗИ щитовидной железы: суммарный объем 19,4 см³ (норма до 18), диффузная структура, в правой доле — узловое образование 9 мм в диаметре, при ЦДК выраженное усиление кровотока в обеих долях. Таким образом, был диагностирован диффузный токсический зоб, назначена терапия тирозолом 30 мг/сут. Затем титрация дозы препарата проводилась под контролем содержания ТТГ и св. T_4 . Принимая во внимание высокий титр АТ к рецептору ТТГ, пациентке была рекомендована радиойодтерапия, однако пациентка воздержалась от предложенного лечения и продолжила прием препаратов. В ноябре 2017 г. на фоне приема тирозола 10 мг/сут концентрация ТТГ составила 14,7 мЕд/л, св. T_4 — 2,3 пмоль/л, в связи с чем доза тирозола была снижена, к терапии добавлен L-тироксин по 50 мкг/сут. При УЗИ выявлено значительное увеличение объема щитовидной железы — до 37,4 см³. В мае 2018 г. на фоне терапии тирозолом 5 мг и L-тироксином 50 мкг/сут концентрация ТТГ составила 1,35 мЕд/л, св. T_4 — 9,35 пмоль/л. При УЗИ отмечено уменьшение объема щитовидной железы — до 19,2 см³.

Исход и результаты последующего наблюдения

В июле 2018 г. проведена радиойодтерапия; через 2 мес зафиксированы снижение концентрации св. T_4 до 7,05 пмоль/л, повышение содержания ТТГ — 1,11 мЕд/л, в связи с чем возобновлена терапия L-тироксином.

Обсуждение

В литературе описано нескольких случаев манифестации тиреотоксикоза на фоне предшествующего

вторичного гипотиреоза, развившегося у пациентов с опухолями гипоталамо-гипофизарной области, в том числе после их удаления, после гипофизэктомии или вследствие кровоизлияния в область гипофиза (послеродовой гипопитуитаризм) [9–12]. Сроки манифестации тиреотоксикоза после диагностики вторичного гипотиреоза были различными и варьировали в диапазоне от нескольких месяцев до 20 лет. ДТЗ развивался в более ранний период (до 5 лет) после возникновения вторичного гипотиреоза, чем функциональная автономия щитовидной железы.

Так, в 1958 г. в журнале *J Clin Endocrinol Metab* был описан случай развития тиреотоксикоза у женщины с синдромом Шихана. Массивное послеродовое кровотечение, приведшее к пангипопитуитаризму, произошло, когда пациентке было 26 лет, а синдром тиреотоксикоза развился 20 лет спустя. Пациентке были назначены тиреостатики, на фоне приема которых женщина трижды отмечала появление менструальноподобных выделений, хотя концентрация гонадотропинов оставалась сниженной. В дальнейшем в связи с недостижением компенсации тиреотоксикоза была проведена тиреоидэктомия. Гистологические изменения в железе описывались как «выраженная атрофия... с небольшими участками гиперплазии». Таким образом, можно предположить, что в данном случае имела место функциональная автономия щитовидной железы [9].

Годом позже в том же журнале был опубликован случай развития тиреотоксикоза у пациента с пангипопитуитаризмом после гипофизэктомии по поводу метастазирования карциномы молочной железы. Причиной гиперпродукции гормонов в данном случае было автономное образование щитовидной железы [10].

В 1961 г. О. David Taunton наблюдал развитие диффузного токсического зоба у молодого человека 20 лет. За 4 года до манифестации тиреотоксикоза пациент перенес хирургическое лечение краниофарингиомы. Еще до операции у больного отмечались признаки гипогонадизма. После операции пациенту были назначены препараты тестостерона. В связи с развитием несахарного диабета в течение 6 мес больной получал вазопрессин (Pitressin). Кортикостероиды и препараты щитовидной железы не назначались. Спустя полгода после операции пациент стал отмечать прибавку массы тела, слабость, зябкость, брадикардию. При обследовании был диагностирован вторичный гипотиреоз и назначена заместительная терапия препаратом щитовидной железы (экстракт). На этом фоне состояние пациента значительно улучшилось, и на протяжении следующих полутора лет он никаких жалоб не предъявлял. В 1961 г. больной вновь обратился за медицинской помощью в связи с возникновением эмоциональной лабильности, быстрой потерей веса и ощущением сердцебиения (ЧСС 140 уд/мин). При обследовании, включав-

шем сцинтиграфию щитовидной железы, у пациента был диагностирован ДТЗ и назначено лечение тиреостатиками [11].

О манифестации первичного тиреотоксикоза после удаления ФСГ-секретирующей опухоли гипофиза сообщает также F. Otsuka. В 1995 г. 47-летний мужчина обратился за медицинской помощью в связи со зрительными нарушениями. При обследовании были выявлены сужение полей зрения, снижение содержания ТТГ и св. T_4 и повышение концентрации ФСГ. На МР-томограмме визуализировалась супраселлярная аденома. По поводу вторичного гипотиреоза еще до операции пациенту был назначен L-тироксин 50 мкг/сут, прием которого больной продолжил и после транссфеноидального удаления опухоли. Спустя 3 мес. после операции пациент отметил мышечную слабость и тремор пальцев рук. По результатам гормонального обследования был диагностирован тиреотоксикоз, прием L-тироксина отменен. Через 2 мес после прекращения приема препарата признаки тиреотоксикоза у пациента сохранились. При сцинтиграфии щитовидной железы было выявлено диффузное увеличение захвата препарата, начато лечение тиамазолом 30 мг/сут. Через 2 мес удалось достичь компенсации тиреотоксикоза, однако в связи с выраженной тенденцией к повышению концентрации св. T_4 при попытке отмены препарата, была оставлена поддерживающая доза тиамазола 2,5 мг/сут [12].

Еще один случай развития тиреотоксикоза на фоне вторичного гипотиреоза был описан в 2009 г. у пациента 62 лет после радиохирургического лечения макропролактиномы, резистентной к терапии каберголином. Гиперпродукция тиреоидных гормонов возникла через 8 лет после лечения аденомы гипофиза и была обусловлена наличием активного узла в левой доле щитовидной железы [13].

Патология щитовидной железы при акромегалии выявляется в 43–76% случаев. Наиболее часто у пациентов с акромегалией диагностируется узловой и многоузловой зоб [14]. Компрессия гипофиза или его стебля макроаденомой может приводить к гипопитуитаризму, в том числе — к вторичному гипотиреозу. Кроме того, в результате нейрохирургического лечения акромегалии может возникать повреждение ткани гипофиза и, как следствие, развитие вторичного гипотиреоза. Однако наиболее высокий риск развития гипопитуитаризма (30–80% случаев) отмечается у пациентов после лучевого лечения опухолей гипофиза [15]. Высокая частота развития гипопитуитаризма ограничивает применение этого метода, который используется только в качестве терапии третьей линии после нерадикальной нейрохирургической операции и при неэффективности или недоступности медикаментозного лечения [16].

Хотя в литературе описаны пациенты с акромегалией и диффузным токсическим зобом, сочетание этих патологий считается случайным [14]. Тем не ме-

нее есть данные, свидетельствующие, что гиперсекреция СТГ и ИРФ-1 может усугублять течение болезни Грейвса [17].

В представленном нами случае у пациентки с акромегалией через 2 года после проведенного лучевого лечения развился пангипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм). А через 1,5 года после диагностики пангипопитуитаризма была отмечена манифестация ДТЗ.

Диагностическими критериями вторичного гипотиреоза являются низкие концентрации тиреоидных гормонов (св. T_4 и св. T_3) при сниженном, нормальном или слегка повышенном содержании ТТГ [18, 19]. Для лечения вторичного гипотиреоза используется Левотироксин натрия, коррекцию дозы которого проводят не на основании определения концентрации ТТГ, как при первичном гипотиреозе, а под контролем концентрации св. T_4 в плазме. В соответствии с рекомендациями Американской тиреоидологической ассоциации (АТА), при лечении вторичного гипотиреоза концентрация св. T_4 должна находиться в верхней половине референсного диапазона [20]. Вследствие этого ранняя диагностика тиреотоксикоза у пациентов, наблюдающихся по поводу вторичного гипотиреоза, затруднена, так как повышение концентрации св. T_4 обычно связывают с передозировкой Левотироксина. Критерием развития тиреотоксикоза в такой ситуации будет являться стойкое повышение концентрации св. T_4 и св. T_3 у пациентов, ранее получавших адекватную терапию. Для подтверждения диагноза требуются дополнительные исследования — определение титра антител к рецептору ТТГ и сцинтиграфия щитовидной железы. Выявление высокого содержания АТ к рецептору ТТГ в описанном нами случае подтвердило манифестацию ДТЗ.

Заключение

Принимая во внимание трудности ранней диагностики тиреотоксикоза на фоне лечения вторичного гипотиреоза, некоторые авторы предлагают оценивать содержание антител к рецептору ТТГ у пациентов, готовящихся к операции на гипофизе и соответственно имеющих риск развития недостаточности тропных гормонов [12]. Однако оправдано ли данное исследование, учитывая редкость возникновения тиреотоксикоза на фоне вторичного гипотиреоза? Определение содержания антител к рецептору ТТГ не позволяет прогнозировать риск возникновения тиреотоксикоза вследствие гормонально-активной аденомы щитовидной железы. Таким образом, более важным в решении данного вопроса представляется поиск дополнительных маркеров компенсации вторичного гипотиреоза (помимо св. T_4), которые позволили бы с большей точностью оценивать адекватность дозы Левотироксина и в более ранние сроки диагностировать тиреотоксикоз.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Статья подготовлена на личные средства авторского коллектива.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию в журнале «Проблемы эндокринологии» персональной медицинской информации в обезличенной форме.

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

Участие авторов: все авторы принимали участие в наблюдении пациента, внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

- Persani L, Bonomi M. Uncertainties in endocrine substitution therapy for central endocrine insufficiencies: hypothyroidism. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:397-405. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-59602-4.00027-7>
- Price A. Screening for central hypothyroidism is unjustified. *BMJ*. 2001;322(7289):798-798. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7289.798>
- Feldt-Rasmussen U, Klose M. Central hypothyroidism and its role for cardiovascular risk factors in hypopituitary patients. *Endocrine*. 2016;54(1):15-23. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1047-x>
- Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(12):683-694. doi: <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0995>
- Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*. 2015;18(1):169-175. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-014-0559-8>
- Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med*. 1993;328(2):87-94. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199301143280203>
- Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, et al. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *Am J Med*. 1986;81(3):457-462. doi: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90299-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90299-8)
- Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В., и др. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии. // Казанский медицинский журнал. — 2017. — Т. 98. — №1. — С. 77-84. [Glushakov RI, Kozyrko EV, Sobolev IV, et al. Thyroid diseases and risk of non-thyroidal pathology. *Kazan medical journal*. 2017;98(1):77-84. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17750/KMJ2017-77>
- Fajans SS. Hyperthyroidism in a patient with postpartum necrosis of the pituitary: case report and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958;18(3):271-277. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-18-3-271>
- Gurling KJ, Baron DN, Smith EJ. Thyroid adenomas and thyrotoxicosis in patients with hypopituitarism following hypophysectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1959;19(6):717-725. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-19-6-717>
- Taunton OD, Pittman JA, Jr. Hyperthyroidism Following Secondary Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;24:934-938. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-24-9-934>
- Otsuka F, Ogura T, Hayakawa N, et al. Manifestation of Primary Hyperthyroidism after Pituitary Adenectomy: A Case Report. *Endocr J*. 1997;44(6):887-893. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.44.887>
- Foppiani L, Ruelle A, Cavazzani P, Del Monte P. Hyperthyroidism unmasked several years after the medical and radiosurgical treatment of an invasive macroprolactinoma inducing hypopituitarism: a case report. *Cases J*. 2009;2:6449. doi: <https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-6449>
- Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly-meta-analysis and systematic review. *PLoS One*. 2014;9(2):e88787. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088787>
- Gheorghiu ML. Updates in outcomes of stereotactic radiation therapy in acromegaly. *Pituitary*. 2017;20(1):154-168. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-016-0783-5>
- Katznelson L, Laws ER, Jr., Melmed S, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-3951. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- Di Cerbo A, Pezzuto F, Di Cerbo A. Growth hormone and insulin-like growth factor 1 affect the severity of Graves' disease. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-17-0061>
- Alexopoulou O, Beguin C, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500001>
- Beck-Peccoz P, Persani L. Variable biological activity of thyroid-stimulating hormone. *Eur J Endocrinol*. 1994;131(4):331-340. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.0.1310331>
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-1751. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>

Рукопись получена: 05.12.2018

Одобрена к публикации: 13.02.2019

Опубликована online: 19.02.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

*Астафьева Людмила Игоревна, д.м.н. [Ludmila I. Astafyeva, MD, PhD]; адрес: ул. 4-я Тверская-Ямская 16, Москва, Россия, 125047 [address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya street, Moscow 125047, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4480-1902>; eLibrary SPIN: 4209-4723; e-mail: Last@nsi.ru

Калинин Павел Львович, д.м.н. [Pavel L. Kalinin, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9333-9473>; eLibrary SPIN: 1775-7421; e-mail: PKalinin@nsi.ru

Киеня Татьяна Александровна [Tatyana A. Kienia MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9205-8979>; eLibrary SPIN: 9309-0178; e-mail: tatyana2336@yandex.ru

Фадеев Валентин Викторович, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [Valentin V. Fadeyev, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2504-7468>; eLibrary SPIN: 6825-8417; e-mail: walfad@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Астафьева Л.И., Калинин П.Л., Киеня Т.А., Фадеев В.В. Манифестация диффузного токсического зоба у женщины с пангипопитуитаризмом, развившимся в результате радиохирургического лечения акромегалии. // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №2. — С. 101-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10026>

TO CITE THIS ARTICLE:

Astafyeva LI, Kalinin PL, Kienia TA, Fadeyev VV. Manifestation of Graves' disease, resulting from radiosurgical treatment of acromegaly, in a patient with panhypopituitarism. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2): 101-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl10026>