

Дифференциальная диагностика аутоиммунного тиреотоксикоза и синдрома резистентности к тиреоидным гормонам: описание клинического случая

© Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина, О.С. Чухачева

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

В статье приводится описание клинического случая резистентности к тиреоидным гормонам. В течение 20 лет пациентка получала лечение по поводу аутоиммунного тиреотоксикоза: было проведено хирургическое лечение – субтотальная резекция щитовидной железы, в дальнейшем назначена тиреостатическая терапия. Повышение концентрации тиреоидных гормонов сопровождалось повышенным содержанием ТТГ, что послужило основанием для проведения более углубленного обследования. В подобных случаях требуется проведение дифференциальной диагностики с ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза и синдромом резистентности к тиреоидным гормонам. МРТ гипоталамо-гипофизарной области, а также результаты пробы с октреотидом не подтвердили наличие ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза. В пользу синдрома резистентности к тиреоидным гормонам свидетельствовали отсутствие клинических признаков манифестного тиреотоксикоза и нормальные значения биохимических маркеров, позволяющих оценить действие тиреоидных гормонов в периферических тканях. В случае резистентности к тиреоидным гормонам на фоне пробы с октреотидом не происходит снижения концентрации тироксина и трийодтиронина, что мы могли наблюдать в данном случае. Таким образом, клинические и лабораторные данные позволили установить диагноз резистентности к тиреоидным гормонам. С целью подтверждения диагноза и верификации генетического дефекта было проведено исследование экзонов 9–10 гена *THRB* методом прямого секвенирования.

Ключевые слова: тиреотоксикоз, резистентность к тиреоидным гормонам, ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза, клинический случай.

Differential Diagnosis between Autoimmune Thyrotoxicosis and Thyroid Hormone Resistance Syndrome: Clinical Case Report

© Natalya V. Mazurina, Ekaterina A. Troshina, Olga S. Chukhacheva

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

We report a case of 50-year-old woman with thyroid hormone resistance syndrome. For 20 years this patient have been treated for autoimmune thyrotoxicosis: she underwent thyroid surgery and then was on thyroid-blocking therapy. Repeated laboratory tests demonstrated elevated serum thyroid hormones concentrations and elevated TSH concentration. Inappropriate TSH secretion became the reason for conducting further investigations. In those cases, the diagnostic approach is complicated and cases may be referred as a syndrome of thyroid hormones resistance or as a pituitary mass. Results of magnetic resonance imaging as well as results of octreotide test did not confirm TSH-producing pituitary adenoma. Lack of consistent thyrotoxicosis symptoms and normal level of biochemical markers that reflect peripheral tissue response to excessive thyroid hormones action were regarded as an evidence for thyroid hormones resistance syndrome. In cases of thyroid hormone resistance syndrome, there is no reduction in thyroid hormones after octreotide administration and we could observe it in our patient. Thereby clinical data and laboratory tests supported the diagnosis of thyroid hormone resistance syndrome. To establish definitive diagnosis and to verify genetic cause of the disease we performed direct sequencing of the *THRB* gene exons 9–10.

Keywords: thyrotoxicosis, thyroid hormone resistance syndrome, TSH producing pituitary adenoma, case report.

Актуальность

Аутоиммунный тиреотоксикоз является наиболее распространенным патогенетическим вариантом гиперфункции щитовидной железы [1]. Клиническая картина и лабораторные признаки аутоиммунного тиреотоксикоза хорошо известны. Стойкая гиперпродукция тиреоидных гормонов, развивающаяся под действием стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ к рТТГ), по принципу обратной регуляции приводит к снижению секреции ТТГ гипофизом, поэтому ситуация, когда повышенная концентрация тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в сыворотке крови сочетаются с подавленным

или неопределяемым содержанием ТТГ, как правило, не оставляет сомнений в том, что синдром тиреотоксикоза связан с гиперпродукцией гормонов тканью щитовидной железы.

Гораздо реже встречаются ситуации, когда повышенная концентрация тиреоидных гормонов сочетается с нормальным или повышенным содержанием ТТГ. В подобных случаях требуется проведение дифференциальной диагностики между ТТГ-продуцирующей аденомой гипофиза и синдромом резистентности к тиреоидным гормонам [2].

Диагностика синдрома резистентности к тиреоидным гормонам базируется на отклонениях от референсных значений при лабораторном определении

тиреоидных гормонов. Данный класс нарушений может возникать вследствие нескольких причин, таких как дефект действия тиреоидных гормонов, дефект транспорта тироксина в клетки или дефект превращения тироксина в трийодтиронин [3, 4].

Эффекты тиреоидных гормонов реализуются через 2 типа рецепторов — TR α и TR β , кодирующиеся двумя различными генами *THRA* и *THRB*, расположенными на 17 и 3 хромосомах соответственно [5, 6]. Клинические проявления синдрома зависят от генетического дефекта, затрагивающего TR α или TR β и от степени нарушения экспрессии рецепторов в тканях [3, 4].

В течение последних 20 лет были описаны многочисленные случаи синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, связанного с мутациями гена *THRB* [7, 8]. Для этой формы заболевания характерны повышенные концентрации тиреоидных гормонов и нормальная или слегка повышенная концентрация ТТГ. Клинически у пациентов определяются зоб (65—95% известных случаев) и тахикардия (в 33—75% случаев). Различные мутации *THRB* по-разному меняют функцию TR β (рецептора тиреоидных гормонов β) и его экспрессию в различных органах и тканях, т.е. у пациентов с дефектом *THRB* существует определенная зависимость между генотипом и фенотипом [3, 4].

Что касается TR α , то в настоящее время описано не более 10 пациентов, имеющих гетерозиготные мутации *THRA*. В этих случаях, несмотря на практически нормальную концентрацию ТТГ и тиреоидных гормонов, развивается клиническая картина гипотиреоза, характеризующаяся задержкой роста и развития, хроническими запорами и другими нарушениями функции желудочно-кишечного тракта [9]. В отличие от пациентов с патологией TR β , изменения в гипоталамо-гипофизарной оси являются минимальными, что позволяет говорить о сохранной функции центральных рецепторов.

Описание случая

Пациентка А., 50 лет, обратилась к эндокринологу с жалобами на сердцебиение и быструю утомляемость. Пациентку также беспокоили отклонения в анализах крови при определении концентрации гормонов щитовидной железы, сохраняющиеся несмотря на длительное лечение тиреостатиками.

Наследственный анамнез

Заболевания щитовидной железы у родственников отсутствуют. Сын пациентки здоров, имеет нормальные лабораторные показатели: ТТГ и тиреоидные гормоны в пределах референсных значений.

Анамнез заболевания

В 1997 г. пациентка перенесла оперативное вмешательство по поводу диффузного токсического зоба

в объеме субтотальной субфасциальной резекции щитовидной железы. Результаты гистологического исследования: «смешанный узловой зоб». В послеоперационном периоде пациентка отмечала регрессию симптомов тиреотоксикоза, в течение 20 лет не получала тиреостатической терапии.

В 2007 г. вновь зарегистрировано повышение концентрации тиреоидных гормонов. Состояние пациентки было расценено как рецидив аутоиммунного тиреотоксикоза, назначена терапия тиреостатиками — тиамазолом в начальной дозе 2,5 мг с увеличением дозы в последующем до 7,5 мг в сутки.

В 2014 г. проведено МРТ головного мозга с контрастным усилением, по результатам которого заподозрено наличие микроаденомы гипофиза, что в сочетании с повышенной концентрацией ТТГ, а также клиническими и лабораторными признаками тиреотоксикоза наталкивало на мысль о ТТГ-продуцирующей аденоме гипофиза как причине состояния пациентки. Однако при повторном проведении МРТ головного мозга в 2015 г. патологических изменений не обнаружено.

В 2016 г. проведена скintiграфия щитовидной железы, при которой выявлены участки с высокой функциональной активностью в обеих долях. Также проведено УЗИ щитовидной железы, при котором обнаружены узловые образования диаметром до 3 см в обеих долях при общем объеме железы 22,6 мл. В апреле 2017 г. выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия узлового образования левой доли щитовидной железы, по данным цитологического исследования — признаки аутоиммунного тиреоидита.

В августе 2017 г. пациентка обратилась в ФГБУ НМИЦ эндокринологии. Повышение концентрации тиреоидных гормонов сопровождалось высоким содержанием ТТГ (13,18 мМЕ/л, T₃ свободный 8,23 пмоль/л, T₄ свободный 30,26 пмоль/л), что послужило основанием для проведения более углубленного обследования с целью уточнения диагноза.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При обследовании в стационаре ФГБУ НМИЦ эндокринологии в ноябре 2017 г. сохранялись лабораторные признаки тиреотоксикоза: свободный T₃ 10,4 пмоль/л (2,5—5,5), свободный T₄ 24,4 пмоль/л (9,0—20,0). На фоне повышенной концентрации свободных фракций тиреоидных гормонов отмечалась повышенная концентрация ТТГ до 8,68 мМЕ/л (0,25—3,50). Содержание АТ к рТТГ не превышало референсных значений.

По данным УЗИ щитовидной железы выявлен рецидив правостороннего многоузлового зоба (TI-RADS2), эхографические признаки аутоиммунного заболевания, общий объем щитовидной железы увеличен до 27,6 мл. Было проведено МРТ головного

мозга с контрастным усилением: данных за наличие аденомы гипофиза не получено.

С целью исключения тиреотоксического поражения сердца проведены Эхо-КГ и суточное мониторирование ЭКГ, по результатам которых патологии со стороны сердечно-сосудистой системы не выявлено. По данным остеоденситометрии отмечена остеопения в поясничных позвонках: Т-критерий до $-2,5$ в L2. В проксимальном отделе бедренной кости и костях предплечья снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) не выявлено.

Кроме того, были определены маркеры, которые отражают влияние избытка тиреоидных гормонов на тканевом уровне: концентрация секс-стероид связывающего глобулина (СССГ) в плазме крови составила $22,9$ нмоль/л ($26,1-110,0$), остеокальцина — $44,5$ нг/мл ($11,0-43,0$), содержание С-концевого телопептида коллагена 1-го типа также не было повышено — $0,58$ нг/мл ($0,01-0,69$). Таким образом, исследуемые показатели находились в пределах референсных значений или незначительно отклонялись от них, что позволило исключить тиреотоксикоз.

Стабильно повышенная концентрация ТТГ и тиреоидных гормонов в отсутствие аденомы гипофиза и клинических признаков тиреотоксикоза позволили заподозрить синдром резистентности к тиреоидным гормонам.

Учитывая отсутствие патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой системы и костной ткани, характерных для тиреотоксикоза с длительным анамнезом, отсутствие динамики показателей тиреоидных гормонов по результатам лабораторных исследований, было принято решение об отмене терапии тиреостатиками.

В рамках дифференциальной диагностики синдрома резистентности к тиреоидным гормонам и тиреотропиномы после отмены тиреостатиков была проведена проба с октреотидом. На фоне отмены тиреостатиков до введения октреотида: концентрация свободного T_3 составила $7,55$ пмоль/л ($2,5-5,5$), свободного T_4 — $26,04$ пмоль/л ($9-20$), ТТГ — $1,32$ мМЕ/л ($0,25-3,5$). Пациентке было подкожно введено 20 мг аналога соматостатина длительного действия (октреотид депо). Через 3 нед после введения октреотида пролонгированного действия концентрация свободного T_3 составила $6,4$ пмоль/л, свободного T_4 — $22,7$ пмоль/л, ТТГ — $1,33$ мМЕ/л. Таким образом, на фоне пробы секреция ТТГ не изменилась, что свидетельствует в пользу синдрома резистентности к тиреоидным гормонам.

С целью верификации генетической причины заболевания методом прямого секвенирования был проведен молекулярно-генетический анализ гена *THRB*, в ходе которого исследованы 9–10 экзоны с прилежащими к ним фрагментами интронов. Мутаций гена *THRB* в исследованных экзонах не обнаружено.

Лечение

Несмотря на то что не удалось подтвердить диагноз при проведении генетического исследования, пациентке был рекомендовано лечение препаратами, содержащими лиотиронин, с последующим лабораторным контролем содержания ТТГ, свТ4 и свТ3. Также пациентка продолжила прием кардиоселективных бета-блокаторов (бисопролол по $2,5$ мг 2 раза в сут).

Обсуждение

В представленной клинической ситуации на первом этапе диагностики был исключен аутоиммунный характер заболевания. Усомниться в диагнозе «болезнь Грейвса» позволяли данные анамнеза. Прежде всего, при гистологическом исследовании удаленной ткани щитовидной железы не обнаружено характерных для диффузного токсического зоба лимфоидной инфильтрации и признаков гиперфункции тиреоидной ткани, напротив, были обнаружены зубные изменения.

В течение всего периода с 2007 г. у пациентки отмечалась нормальная или повышенная концентрация ТТГ, что также нехарактерно для аутоиммунного тиреотоксикоза. Кроме того, прослеживалась определенная закономерность: при увеличении дозы тиреостатиков концентрация ТТГ повышалась, тогда как содержание тиреоидных гормонов существенно не изменялось. Через 1 мес после отмены тиреостатиков концентрация ТТГ снизилась до нормальных значений. Вышеуказанные особенности подтверждались отсутствием АТ к рТТГ и симптомов эндокринной офтальмопатии.

Следующим этапом стала дифференциальная диагностика заболеваний, которые могут сопровождаться одновременным повышением тиреоидных гормонов и ТТГ. Проведение МРТ гипоталамо-гипофизарной области не подтвердило предположения о наличии ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза. Результаты пробы с октреотидом также не подтвердили ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза. В случае резистентности к тиреоидным гормонам на фоне пробы не происходит снижения концентрации тиреоидных гормонов, тогда как при тиреотропиномах концентрация T_3 и T_4 нормализуется, даже при незначительном снижении концентрации ТТГ [2, 10].

Следует принять во внимание и отсутствие характерных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, которые могли бы развиться при столь длительно персистирующем тиреотоксикозе. Тиреотоксическое поражение сердца характеризуется увеличением размеров предсердий, развитием фибрилляции предсердий и застойной сердечной недостаточности [11, 12]. У нашей пациентки при ЭхоКГ отмечена лишь небольшая гипертрофия миокарда МЖП, размеры предсердий соответствовали верхней границе

нормы. При суточном мониторинге ЭКГ средняя ЧСС составила 79 ударов в минуту, зарегистрировано 1693 одиночных мономорфных желудочковых экстрасистол.

В настоящее время СССГ рассматривается как маркер тканевого действия тиреоидных гормонов, в частности, он отражает их влияние на гепатоциты [13]. Известно, что под действием избытка тиреоидных гормонов в печени повышается синтез СССГ. Тиреоидные гормоны повышают продукцию СССГ печенью, увеличивая экспрессию гена *HNF-4α* (ядерного фактора гепатоцитов-4α) [14]. По мере компенсации тиреотоксикоза на фоне тиреостатической терапии концентрация СССГ снижается до нормальных значений [15]. В данном случае концентрация СССГ была даже несколько снижена, несмотря на высокое содержание T_4 и T_3 .

Поскольку гипертиреоз повышает процессы костной резорбции [16, 17], нами были исследованы маркеры костного метаболизма. С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (или β -cross laps), представляющий продукт деградации коллагена и образующийся в процессе костной резорбции, не был повышен. Концентрация остеокальцина, маркера костеобразования незначительно превышала верхнюю границу референсного интервала. На основании этих показателей можно заключить, что костный метаболизм не был нарушен, то есть повышенная концентрация тиреоидных гормонов в сыворотке крови не оказывала воздействия на костную ткань.

Таким образом, у пациентки повышенная концентрация свободных фракций T_4 и T_3 не сопровождалась клиническими и лабораторными проявлениями тиреотоксикоза, что свидетельствовало о наличии резистентности к тиреоидным гормонам.

К сожалению, нам не удалось верифицировать генетический дефект, лежащий в основе данной патологии. Исследование экзонов 9–10 гена *THRB* методом прямого секвенирования изменений не выявило. Можно предполагать наличие у пациентки другого варианта резистентности к тиреоидным гормонам. Термин *nonTR-RTH* (резистентность к тиреоидным гормонам, не связанная с рецепторами) возник благодаря тому, что сформировалась когорта пациентов с клиническими и лабораторными признаками, аналогичными нарушению функции $TR\beta$, но не имеющих мутаций гена *THRB*. По литературным данным, это наблюдается примерно в 15% случаев [18, 19].

Нормальное физическое и психическое развитие пациентки, отсутствие у нее когнитивных нарушений и клинических проявлений гипотиреоза позволяет исключить такие варианты синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, как дефект мембранного транспорта тиреоидных гормонов в клетку

(thyroid hormone cell membrane transporter defect (THCMD)), связанный с дефектом транспортера MCT8 (X-linked monocarboxylate transporter 8) [20, 21], и дефект метаболизма тиреоидных гормонов (thyroid hormone metabolism defect (THMD)). В случае дефекта мембранного транспорта тиреоидных гормонов в клетку патология манифестирует в детском возрасте и проявляется неврологическими нарушениями, нередко формируется микроцефалия при нормальной скорости линейного роста [22–24]. Дефект метаболизма тиреоидных гормонов имеет в своей основе нарушение функции внутриклеточных дейодиназ [25, 26]. Для пациентов, имеющих данный генетический дефект (ген *SBP2*), характерны отставание в росте и «синдром низкого T_3 »: повышенная концентрация сывороточного T_4 , низкое содержание T_3 , нормальная или слегка повышенная концентрация ТТГ [25, 27].

Приоритетной задачей лечения при синдроме резистентности к тиреоидным гормонам, связанном с рецепторными дефектами $THR\beta$, является уменьшение размеров зоба. Это становится особенно важным в случае постоперационного рецидива зоба. Назначение супрафизиологической дозы T_3 (лиотиронина) позволяет нормализовать концентрацию ТТГ [28]. При наличии у пациента тахикардии (имевшейся исходно или развившейся на фоне назначения T_3) показана терапия кардиоселективными бета-блокаторами [29].

Заключение

Характерными проявлениями синдрома резистентности к тиреоидным гормонам, связанного с мутациями гена *THRB*, являются наличие зоба, повышенные концентрации тиреоидных гормонов и нормальная или повышенная концентрация ТТГ. На этапе лабораторной диагностики «неадекватная» секреция ТТГ является принципиальным отличием от аутоиммунного тиреотоксикоза, при котором продукция ТТГ гипофизом снижена. Для синдрома резистентности к тиреоидным гормонам также не характерно развитие клинических симптомов манифестного тиреотоксикоза, что объясняется частичной резистентностью периферических тканей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Публикация подготовлена при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ №17-75-30035).
Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Проблемы эндокринологии».

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

АНТЕПАТРА | REFERENCES

1. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
2. Tjornstrand A, Nystrom HF. Diagnosis of endocrine disease: Diagnostic approach to TSH-producing pituitary adenoma. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(4):R183-R197. doi: <https://doi.org/10.1538/EJE-16-1029>
3. Dumitrescu AM, Refetoff S. The syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(7):3987-4003. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.08.005>
4. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(10):582-591. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.143>
5. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular aspects of thyroid hormone actions. *Endocr Rev*. 2010;31(2):139-170. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0007>
6. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest*. 2012;122(9):3035-3043. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI60047>
7. Refetoff S, Dumitrescu AM. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(2):277-305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.03.005>
8. Adams M, Matthews C, Collingwood TN, et al. Genetic analysis of 29 kindreds with generalized and pituitary resistance to thyroid hormone. Identification of thirteen novel mutations in the thyroid hormone receptor beta gene. *J Clin Invest*. 1994;94(2):506-515. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI117362>
9. Bochkova E, Schoenmakers N, Agostini M, et al. A mutation in the thyroid hormone receptor alpha gene. *N Engl J Med*. 2012;366(3):243-249. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110296>
10. Mannavola D, Persani L, Vannucchi G, et al. Different responses to chronic somatostatin analogues in patients with central hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):176-181. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02192.x>
11. Osuna PM, Udovcic M, Sharma MD. Hyperthyroidism and the Heart. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017;13(2):60-63. doi: <https://doi.org/10.14797/mdcj-13-2-60>
12. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-1735. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>
13. Hampl R, Kancheva R, Hill M, et al. Interpretation of sex hormone-binding globulin levels in thyroid disorders. *Thyroid*. 2003;13(8):755-760. doi: <https://doi.org/10.1089/105072503768499644>
14. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4alpha. *J Mol Endocrinol*. 2009;43(1):19-27. doi: <https://doi.org/10.1677/JME-09-0025>
15. Nielsen J, Jensen RB, Juul A. Increased sex hormone-binding globulin levels in children and adolescents with thyrotoxicosis. *Horm Res Paediatr*. 2013;79:157-161. doi: <https://doi.org/10.1159/000348837>
16. Nicholls JJ, Brassill MJ, Williams GR, Bassett JH. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *J Endocrinol*. 2012;213(3):209-221. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0059>
17. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(1):99-109. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-017-0753-4>
18. Sadow PM, Reutrakul S, Weiss RE, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone in the absence of mutations in the thyroid hormone receptor genes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2000;7(5):253-259. doi: <https://doi.org/10.1097/00060793-200010000-00008>
19. Weiss RE, Hayashi Y, Nagaya T, et al. Dominant inheritance of resistance to thyroid hormone not linked to defects in the thyroid hormone receptor alpha or beta genes may be due to a defective cofactor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4196-4203. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.81.12.8954015>
20. Hennemann G, Docter R, Friesema EC, et al. Plasma membrane transport of thyroid hormones and its role in thyroid hormone metabolism and bioavailability. *Endocr Rev*. 2001;22(4):451-476. doi: <https://doi.org/10.1210/edrv.22.4.0435>
21. Friesema EC, Ganguly S, Abdalla A, et al. Identification of monocarboxylate transporter 8 as a specific thyroid hormone transporter. *J Biol Chem*. 2003;278(41):40128-40135. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M300909200>
22. Boccone L, Mariotti S, Dessi V, et al. Allan-Herndon-Dudley syndrome (AHDS) caused by a novel SLC16A2 gene mutation showing severe neurologic features and unexpectedly low TRH-stimulated serum TSH. *Eur J Med Genet*. 2010;53(6):392-395. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2010.08.001>
23. Visser WE, Friesema EC, Visser TJ. Minireview: thyroid hormone transporters: the knowns and the unknowns. *Mol Endocrinol*. 2011;25(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2010-0095>
24. Biebertmann H, Ambrugger P, Tarnow P, et al. Extended clinical phenotype, endocrine investigations and functional studies of a loss-of-function mutation A150V in the thyroid hormone specific transporter MCT8. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(3):359-366. doi: <https://doi.org/10.1530/eje.1.01980>
25. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nat Genet*. 2005;37(11):1247-1252. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1654>
26. Koenig RJ. Regulation of type I iodothyronine deiodinase in health and disease. *Thyroid*. 2005;15(8):835-840. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.835>
27. Di Cosmo C, McLellan N, Liao XH, et al. Clinical and molecular characterization of a novel selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) gene mutation (R128X). *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):4003-4009. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0686>
28. Anselmo J, Refetoff S. Regression of a large goiter in a patient with resistance to thyroid hormone by every other day treatment with triiodothyronine. *Thyroid*. 2004;14(1):71-74. doi: <https://doi.org/10.1089/105072504322783876>
29. Iglesias P, José Díez J. Posibilidades terapéuticas en la resistencia hipofisaria selectiva a las hormonas tiroideas. *Med Clin*. 2008;130(9):345-350. doi: <https://doi.org/10.1157/13117351>

Рукопись получена: 28.06.2018

Одобрена к публикации: 11.03.2019

Опубликовано online: 18.03.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Мазурина Наталья Валентиновна**, к.м.н. [Natalya V. Mazurina, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

Чухачева Ольга Сергеевна, врач-эндокринолог [Olga S. Chukhacheva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5675-5419>; eLibrary SPIN: 3484-6222; e-mail: ochukhacheva@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мазурина Н.В., Трошина Е.А., Чухачева О.С. Дифференциальная диагностика аутоиммунного тиреотоксикоза и синдрома резистентности к тиреоидным гормонам: описание клинического случая // *Проблемы эндокринологии*. — 2019. — Т. 65. — №2. — С. 95-100. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9949>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazurina NV, Troshina EA, Chukhacheva OS. Differential Diagnosis between Autoimmune Thyrotoxicosis and Thyroid Hormone Resistance Syndrome: Clinical Case Report. *Problems of Endocrinology*. 2019;65(2): 95-100. doi: <https://doi.org/10.14341/probl9949>