



Хирургическое лечение болезни Грейвса: консенсус эндокринолога и хирурга

Н.А. Петунина¹, Л.В. Трухина¹, Н.С. Мартиросян¹, М.О. Рогова¹, Ф.А. Уцьева¹, Г.Н. Иванова², Н.В. Бревнова²

¹ ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы»

Цель статьи: представить клинический случай манифестации и ухудшения течения эндокринной офтальмопатии (ЭОП) и претибиальной микседемы после нерадикального хирургического лечения болезни Грейвса.

Основные положения. Несмотря на то что общепризнанными при выборе объема радикального хирургического лечения болезни Грейвса являются предельно-субтотальная резекция щитовидной железы (ЩЖ) или тиреоидэктомия, и сегодня мы продолжаем лечить и наблюдать исходы нерадикальных резекций. Рецидив тиреотоксикоза после операции особенно нежелателен, т. к. повторная операция технически сложнее из-за развивающегося спаечного процесса и сопряжена с повышенным риском хирургических осложнений. В данном клиническом случае у пациента с болезнью Грейвса была выполнена субтотальная резекция ЩЖ. После хирургического лечения у него ухудшилось течение ЭОП вплоть до угрозы потери зрения, развилась претибиальная микседема. С нашей точки зрения, оставшаяся ткань ЩЖ является субстратом для поддержания активного аутоиммунного процесса в ретробульбарной и претибиальной тканях.

Заключение. Объемом оперативного вмешательства при болезни Грейвса должны оставаться предельно-субтотальная резекция и тиреоидэктомия.

Ключевые слова: болезнь Грейвса, эндокринная офтальмопатия, тиреоидэктомия, претибиальная микседема.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Петунина Н.А., Трухина Л.В., Мартиросян Н.С., Рогова М.О., Уцьева Ф.А., Иванова Г.Н., Бревнова Н.В. Хирургическое лечение болезни Грейвса: консенсус эндокринолога и хирурга // Доктор.Ру. 2019. № 4 (159). С. 46–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-46-48



Surgical Treatment of Graves' Disease: a Consensus among Endocrinologists and Surgeons

N.A. Petunina¹, L.V. Trukhina¹, N.S. Martirosyan¹, M.O. Rogova¹, F.A. Utsieva¹, G.N. Ivanova², N.V. Brevnova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Ministry of Health; 2/44 Salam Adil St., Moscow, Russian Federation 123423

² L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow City Department of Health; 2/44 Salam Adil St., Moscow, Russian Federation 123423

Objective of the Paper: To describe a clinical case of the manifestation and worsening of endocrine ophthalmopathy (EO) and pretibial myxedema after noncurative surgical treatment for Graves' disease.

Key Points: Although near-total and total thyroidectomy are the generally accepted curative surgical treatment techniques for Graves' disease, we still encounter outcomes of noncurative thyroidectomy and have to treat such patients. Postoperative recurrence of hyperthyroidism is especially undesirable, because repeat surgery is technically more challenging due to adhesions and is associated with increased risk of surgical complications.

This paper describes the clinical case of a patient with Graves' disease who underwent a subtotal thyroidectomy. After surgery his EO worsened, posing a threat of loss of vision, and he developed pretibial myxedema. We believe that residual thyroid tissue supports an active autoimmune process in retrobulbar and pretibial tissue.

Conclusion: Near-total and total thyroidectomy should remain the techniques of choice for patients with Graves' disease.

Keywords: Graves' disease, endocrine ophthalmopathy, thyroidectomy, pretibial myxedema.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Petunina N.A., Trukhina L.V., Martirosyan N.S., Rogova M.O., Utsieva F.A., Ivanova G.N., Brevnova N.V. Surgical Treatment of Graves' Disease: a Consensus among Endocrinologists and Surgeons. Doctor.Ru. 2019; 4(159): 46–48. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-159-4-46-48

Бревнова Наталья Владимировна — заведующая 2-м эндокринологическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ». 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. E-mail: endo2endo@yandex.ru

Иванова Галина Николаевна — врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ». 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. E-mail: endo2endo@yandex.ru

Мартиросян Нарине Степановна — к. м. н., ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. eLIBRARY.RU SPIN: 1893-8030. E-mail: narinagine@list.ru

Петунина Нина Александровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. eLIBRARY.RU SPIN: 9784-3616. E-mail: napetunina@mail.ru

Рогова Марина Олеговна — аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. E-mail: aniram12med@yandex.ru (Окончание на с. 47.)

Патология щитовидной железы (ЩЖ) занимает ведущее место по распространенности среди других эндокринных заболеваний. Среди патологий ЩЖ, сопровождающихся развитием синдрома тиреотоксикоза, на долю болезни Грейвса приходится до 80% наблюдений [1]. Болезнь Грейвса — органоспецифическое аутоиммунное заболевание ЩЖ, характеризующееся стойким патологическим повышением секреции тироксина и трийодтиронина под влиянием тиреоид-стимулирующих антител (АТ).

В 30–50% случаев при болезни Грейвса клинически манифестирует эндокринная офтальмопатия (ЭОП) [2]. Тесная взаимосвязь между болезнью Грейвса, ЭОП и тиреоидной дермопатией может свидетельствовать о том, что все эти заболевания являются следствием единого аутоиммунного процесса, но с различными проявлениями в ЩЖ, глазах и коже. Присутствие АТ к рецептору ТТГ (рТТГ) в сыворотке крови у большинства пациентов с болезнью Грейвса, тиреоидной дермопатией и ЭОП, повышенная экспрессия рТТГ в орбитальных тканях и в претибиальной клетчатке предполагает, что иммунореактивность против рТТГ лежит в основе всех этих состояний.

Диагноз тиреотоксикоза устанавливается на основании данных клинического, лабораторного и инструментального исследований. Основными жалобами пациента становятся нервозность, усталость, слабость, потливость, плохая переносимость тепла, тремор, сердцебиение, потеря веса, повышение аппетита. Клинические проявления тиреотоксикоза по большей части не зависят от причины, однако некоторые особенности, такие как возраст начала, длительность течения, размер ЩЖ и наличие/отсутствие узлов в ней, сочетание с ЭОП и претибиальной микседемой, позволяют предположить природу заболевания. При дифференциально-диагностическом поиске, помимо уже отмеченных особенностей, большое значение имеют УЗИ, сцинтиграфия ЩЖ и определение АТ к рТТГ.

На сегодняшний день доступны три метода лечения болезни Грейвса: консервативный, хирургический и терапия радиоактивным йодом. Консервативное лечение тиреостатическими препаратами (тиамазолом, пропилтиоурацилом) позволяет эффективно контролировать функцию ЩЖ и традиционно является терапией первого ряда в России. Основное ограничение консервативной терапии — высокий риск рецидива тиреотоксикоза после ее отмены. Консервативная терапия может использоваться как самостоятельный метод лечения и с целью подготовки к радиойодтерапии или оперативному вмешательству.

Хирургический метод и терапию радиоактивным йодом относят к радикальным вариантам лечения, поскольку они направлены на полное удаление или разрушение ткани ЩЖ. В РФ в предшествующие годы сложилась практика преимущественного выбора именно оперативного вмешательства в качестве радикального метода лечения болезни Грейвса, тогда как европейские и американские коллеги отдают предпочтение терапии радиоактивным йодом [3].

Радиойодтерапия — эффективный и безопасный метод лечения болезни Грейвса, однако следует отметить, что в ряде случаев она может быть фактором риска развития или ухудшения течения ЭОП [4, 5]. Выбор между тиреоидэк-

томией и терапией радиоактивным йодом зависит от таких факторов, как размер зоба, наличие подозрительных узловых образований и ЭОП, а также предпочтений пациента [6].

До конца XX века общепринятой тактикой хирургического лечения болезни Грейвса была субтотальная резекция ЩЖ, а не тиреоидэктомия, не только с целью снижения послеоперационных рисков гипопаратиреоза и повреждения возвратного гортанного нерва, но и для возможного сохранения эутиреоидного состояния, не требующего заместительной терапии левотироксином [7].

С учетом генетической предрасположенности и аутоиммунной основы болезни Грейвса было проведено множество исследований, посвященных выявлению факторов, позволяющих прогнозировать функциональное состояние тиреоидного остатка после субтотальной резекции [8, 9]. В нашем исследовании 76 пациентам с болезнью Грейвса была выполнена субтотальная резекция ЩЖ со средним объемом остатка тиреоидной ткани $4,2 \pm 0,74$ мл [8]. У 21% прооперированных сохранился эутиреоз, у 65,8% развился гипотиреоз, у 13,2% — рецидив тиреотоксикоза.

Основными факторами, определившими тиреоидный статус после субтотальной резекции ЩЖ при одинаковом объеме тиреоидного остатка, стали уровни АТ к рТТГ и тиреоидной пероксидазе, которые положительно коррелировали с риском рецидива тиреотоксикоза и гипотиреоза. У всех пациентов, у которых развился рецидив тиреотоксикоза, болезнь Грейвса сочеталась с ЭОП.

По нашим данным, длительность заболевания, пол и возраст пациентов, объем ЩЖ перед оперативным вмешательством не оказывали влияния на тиреоидный статус больных после хирургического лечения болезни Грейвса при условии равного тиреоидного остатка. Таким образом, нами показано, что при отсутствии иммунологической ремиссии оставшаяся ткань ЩЖ, даже небольшого объема, может привести к рецидиву заболевания [8].

Рецидив тиреотоксикоза после операции особенно нежелателен, т. к. повторная операция технически сложнее из-за развивающегося после первой операции спаечного процесса и сопряжена с повышенной опасностью осложнений [10]. Больных с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза, как правило, направляют на лечение радиоактивным йодом.

Результаты нашего исследования согласуются с мнением подавляющего большинства экспертов в области тиреоидологии и служат обоснованием для проведения предельно-субтотальной резекции ЩЖ или тиреоидэктомии при болезни Грейвса [11–13].

Однако авторы статьи и в настоящее время наблюдают и лечат пациентов с рецидивом болезни Грейвса и манифестацией или ухудшением течения ЭОП и претибиальной микседемы после нерадикального хирургического лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент Б., 48 лет, поступил в ГКБ № 67 им. Л. А. Ворохобова ДЗМ с жалобами на выстояние глаз и боли в них, слезотечение, трофические изменения кожи голеней, увеличение массы тела на 30 кг за последние 2 года.

Трухина Любовь Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. eLIBRARY.RU SPIN: 2388-3053. E-mail: lvtruhina@gmail.com

Уцева Фатима Алаудиновна — ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2/44. E-mail: alima_ts@bk.ru (Окончание. Начало см. на с. 46.)

Из анамнеза известно, что в 2015 году у него появились слезотечение, тремор рук, сердцебиение. Был поставлен диагноз: *Болезнь Грейвса. Эндокринная офтальмопатия*. Больной получал тиреостатическую терапию. В 2016 году проведена субтотальная резекция ЩЖ (объем тиреоидного остатка — 6 мл). В послеоперационном периоде назначена заместительная гормональная терапия левотироксином в дозе 100 мкг, однако в дальнейшем в связи со снижением уровня ТТГ < 0,4 мМЕ/л доза была скорректирована, и в настоящее время пациент получает 25 мкг.

Через год после оперативного лечения у больного возникли двоение, боль, рези в глазах, слезотечение. Дважды проводился курс пероральной терапии преднизолоном (дозу и длительность пациент сказать не может) с незначительным клиническим улучшением. В тот же период пациент отметил появление зуда, боли, отека и гиперемии на передней поверхности обеих голени. С вышеперечисленными жалобами он был направлен на консультацию на кафедру эндокринологии лечебного факультета Сеченовского Университета для определения дальнейшей тактики лечения.

При осмотре: ИМТ — 46,77 кг/м², распределение подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу, стрии отсутствуют. Кожные покровы: гиперемия лица (матронизм), кожа на передней и боковой поверхности голени лилово-багрового оттенка, наблюдается плотный отек, спускающийся на верхнюю часть стопы. ЩЖ и регионарные лимфатические узлы не пальпируются. Клинически — эутиреоз. АД — 140/70 мм рт. ст., ЧСС — 72 в мин.

Офтальмологический статус: ОУ — экзофтальм, ОУ — лагофтальм. Ретракция верхнего и нижнего века, симптом Грефе положительный. ОУ-отеки век, гиперемия конъюнктивы, хемоз. Конвергенция ослаблена. Подвижность глаз ограничена в стороны, сопровождается двоением и болезненностью.

На основании данных анамнеза, объективного и лабораторного обследования пациенту был выставлен диагноз: *Первичный послеоперационный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Субтотальная резекция щитовидной железы по поводу болезни Грейвса от 2016 года. Эндокринная офтальмопатия тяжелого течения, активная стадия (CAS 5). Претибиальная микседема. Гипертоническая болезнь 2 ст., высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Морбидное ожирение.*

При гормональном обследовании: уровень ТТГ — 1,75 мМЕ/л (норма — 0,4–4,2 мМЕ/л), свободного Т4 — 11,76 пмоль/л (норма — 9,0–23,0 пмоль/л), АТ к рТТГ — 11,0 МЕ/л (норма < 1,8 МЕ/л).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Braverman L.E., Utiger R.D. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins; 2012. 915 p.
2. Laurberg P., Nygaard B., Andersen S., Carlé A., Karmisholt J., Krejbjerg A. et al. Association between TSH-receptor autoimmunity, hyperthyroidism, goitre, and orbitopathy in 208 patients included in the remission induction and sustenance in Graves' disease study. *J. Thyroid. Res.* 2014; 2014: 165487. DOI: 10.1155/2014/165487
3. Burch H.B., Burman K.D., Cooper D.S. A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(12): 4549–58. DOI: 10.1210/jc.2012-2802
4. Li H.X., Xiang N., Hu W.K., Jiao X.L. Relation between therapy options for Graves' disease and the course of Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis. *J. Endocrinol. Invest.* 2016; 39(11): 1225–33. DOI: 10.1007/s40618-016-0484-y
5. Tay W.L., Tong A.K.T., Hui K.Y.D., Tang Y.L.C., Chng C.L. Radioiodine associated de novo Graves' ophthalmopathy in an Asian cohort. *Hell J. Nucl. Med.* 2017; 20(3): 227–31. DOI: 10.1967/s002449910606
6. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L. et al. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016; 26(10): 1343–421. DOI: 10.1089/thy.2016.0229
7. Lepner U., Seire I., Palmiste V., Kirsimägi U. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal thyroidectomy might still be the preferred option. *Medicina.* 2008; 44(1): 22–6.

С учетом кушингоидного телосложения, выраженного матронизма и сопутствующих метаболических нарушений с целью исключения эндогенного гиперкортицизма больному был выполнен малый тест с дексаметазоном. Исходный уровень кортизола составил 289 нмоль/л, после пробы — 12 нмоль/л.

УЗИ ЩЖ: В области мола ЩЖ визуализируется остаточная ткань: справа 14 × 16 × 34 мм (объем — 3,6 см³), слева 19 × 18 × 32 мм (объем — до 6,1 см³). Паренхима сниженной экзогенности, с однородной экоструктурой.

Из-за ухудшения состояния и тяжести течения заболевания, проявляющихся усилением слезотечения, болью и резами в глазах, двоением, признаками оптической нейропатии, принято решение о проведении пульс-терапии с суммарной дозой метилпреднизолона 6 г.

На фоне лечения отмечена положительная динамика: уменьшились боли в глазах и претибиальный отек, перестали беспокоить слезотечение и двоение в глазах. Осложнения при проводимой терапии не наблюдались. Даны рекомендации для продолжения лечения амбулаторно.

В данном клиническом случае у пациента Б. с болезнью Грейвса была выполнена субтотальная резекция ЩЖ. Снижение дозы левотироксина и увеличение объема тиреоидной ткани в послеоперационном периоде позволяют с большой долей вероятности предполагать развитие рецидива болезни. После хирургического лечения у больного ухудшилось течение ЭОП вплоть до угрозы потери зрения вследствие оптической нейропатии, развилась претибиальная микседема.

С нашей точки зрения, оставшаяся ткань ЩЖ является субстратом для поддержания активного аутоиммунного процесса в ретробульбарной и претибиальной тканях, о чем свидетельствует сохраняющийся повышенный титр АТ к рТТГ. Из-за технических сложностей повторного вмешательства на ЩЖ и отягощенного соматического состояния пациента в плане — лечение радиоактивным йодом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует признать, что гарантировать длительную ремиссию и отрицать риск аутоагрессии с возможностью развития рецидива тиреотоксикоза при достаточном объеме тиреоидного остатка не представляется возможным. По нашему мнению, оптимальный объем оперативного вмешательства при болезни Грейвса — тиреоидэктомия, что минимизирует риски рецидива тиреотоксикоза, появления или ухудшения течения эндокринной офтальмопатии и претибиальной микседемы и улучшает прогноз их лечения. Стратегии заместительной терапии послеоперационного гипотиреоза хорошо разработаны, эффективны и доступны.

8. Трухина Л.В. *Иммунологические, генетические и морфологические маркеры прогнозирования хирургического лечения диффузного токсического зоба*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: 2005. 10 с. [Trukhina L.V. *Immunologicheskie, geneticheskie i morfologicheskie markery prognozirovaniya khirurgicheskogo lecheniya diffuznogo toksicheskogo zoba*: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M.; 2005. 10 s. (in Russian)]
9. Lin Y.S., Lin J.D., Hsu C.C., Yu M.C. The long-term outcomes of thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' hyperthyroidism. *J. Surg. Res.* 2017; 220: 112–18. DOI: 10.1016/j.jss.2017.06.091
10. Meltzer C., Klau M., Gurushanthaiah D., Titan H., Meng D., Radler L. et al. Risk of complications after thyroidectomy and parathyroidectomy: a case series with planned chart review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2016; 155(3): 391–401. DOI: 10.1177/0194599816644727
11. Sung T.Y., Lee Y.M., Yoon J.H., Chung K.W., Hong S.J. Long-term effect of surgery in Graves' disease: 20 years experience in a single institution. *Int. J. Endocrinol.* 2015; 2015: 542641. DOI: 10.1155/2015/542641
12. Liu Z.W., Masterson L., Fish B., Jani P., Chatterjee K. Thyroid surgery for Graves' disease and Graves' ophthalmopathy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 11: CD010576. DOI: 10.1002/14651858.CD010576.pub2
13. Sugino K., Nagahama M., Kitagawa W., Ohkuwa K., Uruno T., Matsuzo K. et al. Change of surgical strategy for Graves' disease from subtotal thyroidectomy to total thyroidectomy: a single institutional experience. *Endocr. J.* 2019; 66(2): 181–6. DOI: 10.1507/endocrj.EJ18-0324