

УДК 616-091

СТО ЛЕТ ЕДИНСТВЕННОЙ НАУЧНОЙ СТАТЬИ ХАКАРУ ХАСИМОТО, ОБЕССМЕРТИВШЕЙ СВОЕГО АВТОРА

Строев Ю.И., Чурилов Л.П.

Санкт-Петербургский государственный университет

Статья по истории медицины посвящена изложению биографии Хакару Хасимото и истории открытия аутоиммунного тиреоидита.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, история

В 2012 г. патологи и эндокринологи всего мира отмечают столетие открытия одной из самых социально значимых болезней – аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

Удивительна личность и судьба ее первооткрывателя, японского сельского врача, который опубликовал одну лишь эту, бессмертную научную работу.

Хакару Хасимото (Hakaru Hashimoto) родился 5 мая 1881 года в деревне Мидаи Нишицуге (префектура Миё, близ города Уэно). Эти места – родина великого поэта Мацуо Басё и вотчина известного в истории клана ниндзя Ига. Хакару был третьим из пяти детей в семье потомственного врача и старшим сыном. Уже в то время в Японии медицинская профессия ценилась очень высоко. Поэтому, когда он еще учился в 1-й средней школе города Тсу (1894-1903), подумывая было о карьере политика, он в итоге решил посвятить себя медицине. В выборе профессии на него значительно повлиял дед – Гэндзи Хасимото – известный в Японии врач, который изучал европейскую (голландскую) медицину и получил от феодального правителя право носить меч за врачебное искусство. Хакару поступил в медицинскую школу только что основанного, третьего в Японии Императорского Университета Кюсю в городе Фукуока (1903) и был первым её выпускником. Окончив в 1907 году университет, Хасимото в 1908–1912 гг. совершенствовал свое медицинское образование на 1-й кафедре хирургии под руководством ее основателя, первого японского нейрохирурга Хаяри Миякэ (1867–1945), ученика Яна Микулича-Радецкого (1850-1905) и Юлиуса Карла Скриба (1848-1905). Последний основал европейскую хирургию в Японии, а в 1891 г. оказывал помощь раненому саблей полицейского Цуда Сандзо цесаревичу



Рис. 1. Хакару Хасимото (1881–1934), фото 1912 г.

чу Николаю Александровичу (будущему царю Николаю II) после нападения на него в городе Отсу. Учитель Хасимото Миякэ был европейски образованным ученым, личным другом Альберта Эйнштейна. Великий физик переписывался с Миякэ, бывал у него в гостях и впоследствии создал трогательную эпитафию на могиле погибших от американской бомбардировки города Окаяма Х. Миякэ и его супруги Михо. Зоб был широко распространен на острове Кюсю, богатом йодными минералами и славящемся приверженностью жителей к морепродуктам. Молодой хирург в 1907-1910 гг. принимал участие в гистологических исследованиях пре-

паратов частично резецированной ЩЖ (ЩЖ). Именно тогда у 4 женщин среднего возраста, 2 из которых страдали гипотирозом, Хасимото изучил срезы ЩЖ, открыв в ней неизвестные до того патоморфологические признаки [7]. Он обратил внимание на то, что в отличие от обычных проявлений коллоидного зоба, в образцах тканей ЩЖ выявлялись локальные скопления лимфоидных клеток, причем формирование лимфоидных фолликулов начиналось с зародышевого центра. Вокруг лимфоидных фолликулов обнаруживались заметные изменения в тироцитах с выраженным диффузным развитием соединительной ткани. Хасимото тщательно зарисовал характерные для данной патологии гигантские эозинофильные клетки и образовавшиеся в железе лимфатические сосуды. Такая патоморфологическая картина не укладывалась в диагнозы базедовой болезни, хронического тиреоидита Риделя, болезни Микулича, либо инфекционных поражений ЩЖ. Кстати, в её паренхиме в норме лимфоциты отсутствуют [1]. Прежде о таких наход-

ках никто не сообщал. Поэтому Хасимото был уверен, что открыл новое заболевание и назвал его «лимфоцитарным зобом» (*struma lymphomatosa*). В статье он детально и со знанием предмета обсуждает имевшуюся на тот период тиреодологическую литературу, прозорливо указывает на возможное родство новой формы патологии с болезнями фон Базедова и Микулича, при которых отмечают сходную «круглоклеточную инфильтрацию» различных желез. Это тем более ценно, что много лет спустя все эти формы патологии были признаны аутоиммунными. Хасимото даже заключил, что должен существовать некий внешний фактор, провоцирующий накопление лимфоцитов в ЩЖ. Не удивительно, что результаты своих исследований в 1912 году молодой врач опубликовал в виде статьи в солидном немецком журнале «Архив клинической хирургии» [9]. В то время ему исполнился 31 год. Практически немедленно вслед за публикацией, для продолжения своих исследований Хасимото отправился в Германию, где совершенствовал свое образование в Университете Георга-Августа в Гёттингене, под руководством крупного немецкого патолога, профессора и директора Гёттингенского института патологии Эдуарда Кауфмана (1860–1931), который написал широко известный и переведенный на несколько языков учебник – «Частная патологическая анатомия». Первая и единственная научная работа Х. Хасимото, состояла из 30 страниц и 5 авторских рисунков. Больше заниматься наукой талантливому автору не пришлось. Разразилась I Мировая война, в которой Япония и Германия были противниками. Хакару переехал в союзную Великобританию, где в 1914–1916 гг. завершил свое медицинское образование. К тому времени в Японии умер его отец и тяжело заболела мать. Семья была материально стеснена и очень нуждалась в финансовой поддержке. Старшим мужчиной в роду при многочисленных племянниках и племянницах остался 35-летний Хакару. Успеть вернуться на родину до дня кончины матери ему было не суждено. Повинуясь долгу, сын и внук сельского врача по возвращении проводит в университете всего несколько недель, навсегда оставляет академическую карьеру, которая в самом начале принесла ему столь блестящее открытие, и в апреле 1916 г. принимает на себя отцовскую практику в родных местах. Уже через год он перестроил отцовскую больницу в городке Игамити и открыл в своей деревне хирургическое отделение, став практиковать вместе с помощником – терапевтом и несколькими медсестрами как семейный врач. Пациентов и работы было много. Не-

редко Хакару Хасимото выезжал на рикше на далекие расстояния, чтобы помочь больному, однажды был сбит проезжавшим авто, но все обошлось. Как врач, учившийся за границей, он пользовался особым уважением, односельчан, называя медицину доброжелательным искусством. По свидетельству современников, ему были свойственны спокойствие, чувство юмора, любовь к традиционному японскому образу жизни и большая ответственность. В возрасте 39 лет Хасимото женился на учительнице японской литературы Йошико и имел трех сыновей и одну дочь. Сын Хакару, профессор гигиены Университета Канадзава Кадзуо Хасимото свидетельствует, что за все годы его отец всего дважды слегка повысил голос – один раз, распекая опоздавших к постельным больным сиделок и второй – беседуя с виновником упомянутого выше дорожно-транспортного происшествия, которое едва не стоило ему и его рикше жизни [10]. В возрасте 52-х лет с Хакару случилось непоправимое. Доктор Хасимото курировал пациента, страдавшего брюшным тифом, заразился от него и скончался дома 9 января 1934 года, так и не получив при жизни научного признания. Японские медики, в большинстве не владевшие немецким, с его статьёй были почти не знакомы, хотя в Германии её уже цитировали такие авторитеты как М. Симмондс (1913) и В.-Г. Хейнеке (1914). Не был знаком с немецкой литературой и британский врач Дж.С. Уильямсон, описавший «лимфаденоидный зоб» в своей дипломной работе 1925 г. Ни он, ни канадский хирург Э.М. Эбертс (который, правда, цитировал Хасимото в своей работе 1929 г.) не отграничивали лимфоматозный зоб от тиреоидита Риделя, что сделал уже в 1912 г. Хасимото. Как полагают [11], на то были субъективные причины: большинство врачей под впечатлением развернувшейся в те годы эпопеи по успешному введению массовой йодной профилактики эндемического зоба (Дэвид Мэрайн и др.) настолько сближались в профессиональном мышлении зоб с дефицитом йода, что не уделяли внимания возможным иным причинам зоба. Сказывалось и пренебрежение немецкоязычной литературой, распространившееся в англо-американской медицине после первой мировой войны.

Но уже в 30-е годы справедливость возсторжествовала. Аллен Грэхем, хирург из Кливленда (США), в двух статьях 1931–32 гг. в авторитетных англоязычных журналах подтвердил точку зрения Хасимото и доказал, что лимфоматозный зоб с исходом в фиброз ЩЖ – не зоб Риделя, а самостоятельная форма патологии. Более того, он и предло-

жил называть ее «зоб Хасимото» [12]. Только после этого имя Хакару Хасимото стало регулярно упоминаться сначала в Америке, а затем и в Британии в статьях и учебниках по хирургии и эндокринологии. На III Международном тиреодологическом конгрессе в Вашингтоне (1938) эксперты посвятили болезни специальную сессию и пришли к единому мнению о том, что она была впервые описана именно Х. Хасимото и должна носить его имя. Однако эпоним «болезнь Хасимото» в Японии был внедрен значительно позже: поистине, нет пророка в своем Отечестве! Лишь спустя годы его работа была по достоинству оценена, а описанное им заболевание было признано как самостоятельная нозологическая единица, но все еще считалось редким и никак не увязывалось с массовыми случаями «спорадического» гипотироза. В 1956 году корифеи иммунологии Эдвард Витебский и Ноэль М. Роуз, получив путем иммунизации тироглобулином модель болезни Хасимото на кроликах, доказали саму возможность развития аутоиммунных болезней в принципе, а Айвен Ройтт и Дебора Дониак обнаружили у пациентов с болезнью Хасимото аутоантитела к тироцитам [13]. Лишь в 1962 последняя предложила считать это заболевание аутоиммунным и впервые привлекла внимание к его широчайшему распространению, особенно – среди женщин, оперируя данными аутопсии у англичанок, погибших от случайных причин, которая фиксировала картину болезни Хасимото в 15% наблюдений [14]. В мировой медицинской литературе заболевание получило название АИТ. В литературе оно имеет ряд синонимов: лимфоматозный зоб, лимфоидноклеточный тиреоидит, лимфоаденозный тиреоидит, хронический неспецифический тиреоидит, аутоаллергический тиреоидит, хронический негнойный тиреоидит, зоб Хасимото, болезнь Хасимото [5]. В настоящее время описан вариант хронического тиреоидита с преобладанием фиброза и менее выраженной лимфоидной инфильтрацией («фиброзный»). В наиболее авторитетном справочнике медицинских эпонимов ещё только болезни Такаясу и Кавасаки, да узел Ашоффа – Тавара носят столь же знаменитые в мире японские имена [15]. Почему же обычный семейный врач из глубинки приобрел мировую известность? Дело в том, что заболеваемость АИТ со 2-й половины 60-х годов XX века неуклонно увеличивается и составляет львиную долю всей тиреоидной патологии, которая, как и сахарный диабет, стала уже не только медицинской, но и глобальной социальной проблемой. В настоящее время АИТ – самая распространенная причина гипотироза в мире, далеко «обо-

гнавшая» эндемический йодный дефицит.

При АИТ антитироидные аутоантитела могут нарушать синтез и секрецию ее гормонов, а Т-лимфоциты и их цитокины – вызывать апоптоз тироцитов, что приводит к снижению продукции тироидных гормонов [16]. Неизбежно происходит постепенная убыль тироцитов. При этом железа инфильтрируется пришедшими из крови клетками, образующими в ней скопления (микрогранулёмы, выглядящие при ультразвуковом исследовании как маленькие узелки). В ответ на формирующийся гипотироз выделяется тиротропный гормон (ТТГ) гипофиза, что заставляет оставшиеся тироциты размножаться, но неравномерно, в зависимости от особенностей каждого клона и его микроокружения. Поэтому ЩЖ начинает увеличиваться с формированием нередко видимого на глаз «зоба». Из-за неравномерности пролиферации тироцитов зоб будет неоднородным по структуре: к микрогранулемам, связанным с хроническим аутоиммунным воспалением, добавляются истинные микроузелки регенерирующих тироцитов. По характерной лимфоидной инфильтрации Хасимото и назвал этот тиреоидит «лимфоматозным зобом». Антитироидные аутоантитела встречаются и при АИТ, и при других аутоиммунных тиропатиях, а в низких титрах они представляют собой проявление физиологического регуляторного аутоиммунитета здорового человека [17]. Некоторые из подобных аутоантител служат, по-видимому, лишь свидетелями иммунопатологических процессов, но они вносят весомый вклад в развитие тиреоидной патологии. В 60-х годах болезнь Хасимото упоминалась в мировой литературе 292 раза, в 90-е – уже 1792 [11], а сегодня такой запрос в PubMed дает 5218 ссылок, из которых 3028 – только за последнее десятилетие. Такое внимание связано с настоящей пандемией АИТ, одной из причин которой новейшие источники [16] прямо признают злоупотребление йод-содержащими соединениями. Остров Кюсю, где Хасимото совершил свой научный и врачебный подвиг, стал местом «рождения» АИТ не случайно, а из-за рекордного потребления йода населением. В Японии свято чтут память о враче, сделавшем столь важное открытие. В Ига Уэно установлен его бюст, на месте рождения – памятный знак, а на территории Университета Кюсю в Фукуоке, на улице его имени сооружен памятник-стела (Рис. 2).

Литература

1. Виноградова Ю.Е., Шинкаркина А.П., Поверенный А.М. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови. // Тер. Архив. – 2003. – Т. 75. – № 12. – С. 83–



Рис. 2. Авторы статьи у памятника Хакару Хасимото в кампусе Университета Кюсю (Япония, 2009).

- 92.
2. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы общей патологии. Ч. I. Основы общей патофизиологии. – СПб.: ЭЛБИ- Спецлит, 1999. – 624 с.
 3. Калашникова А.В., Муджикова О.М., Нода М., Сесь Т.П., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Роль аутоагглютининов в патогенезе эндокринных нарушений при недифференцированной системной дисплазии соединительной ткани // Вестн. С.-Петербург. ун-та. Сер. 11. – 2009. – Вып. 4. – С. 3–25.
 4. Петунина Н. А. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного тиреоидита // Пробл. эндокринологии. – 2002. - № 6. – С. 16–21.
 5. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. – СПб.: ЭлБи-СПб., 2004. – С. 119–207. – 384 с.
 6. Фелиг Ф., Бекстер Дж.Д., Бродус А.Е., Нроман Л.А. (ред.). Эндокринология и метаболизм. т. 1-2. - М.: Медицина, 1985.
 7. Amino N., Tada H., Hidaka Y. and Hashimoto K. Hashimoto's disease and Dr. Hakaru Hashimoto // Endocrine J. – 2002. – 49 (4). – Pp. 393–397.
 8. Churilov L.P., Stroeve Yu.I., Kalashnikova A.V., Noda M. Neurodegenerative Disorders, Somatotype, Microglia and Thyroid Function / International Conference "Prevention of age-related diseases". Abstract book. Fudan university, Shanghai, China October 28–31, 2009. – Pp. 87–88.
 9. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Archiv f. klin. Chir. (Berlin). – 1912. – Bd. 97.

– S. 219–250.

10. Hashimoto K. Hakaru Hashimoto – a family memory. In: 80 years of Hashimoto disease (Eds: Nagataki S. et al.) Amsterdam a.e. : Elsevier Sci, Publ. B.V., 1993. – Pp. 7 – 9.
11. Sawin C.T. The Heritage of Dr. Hakaru Hashimoto (1881-1934)// Endocrine J. - 2002. – V. 49. – N 4. – Pp. 399 – 403.
12. Graham A. Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto)// est J. Surg. – 1931. – V. 39. – Pp. 681 – 689.
13. Roitt I.M., Doniach D., Campbell P.N., Hudson R.V. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (Lymphadenoid goiter) // Lancet. – 1956. – N 2. – Pp. 820–821.
14. Williams E.D., Doniach I. The post-mortem incidence of focal thyroiditis // J. Path. Bact. –1962. – V. 83. – Pp. 255–264.
15. Whonamedit? A dictionary of medical eponyms. Ed. O.-D. Enersen. Available from: <http://www.whonamedit.com/>
16. Se He Wang, Baker J.R. Immunopathogenesis of thyroiditis. In: Immunoendocrinology: Scientific and Clinical Aspects (Ed.: G.S. Eisenbarth). N.Y. a.e. : Springer Humana Press. – 2011. – Pp. 443 – 455.
17. Poletaev A.B., Churilov L.P. Immunophysiology, natural autoimmunity and human health // 'SiГІ± (ANOSIA-IMMUNITY), 2010. — Vol. 6, — № 1. — P. 11-18.

Резюме

СТО РОКІВ ЄДИНОЇ НАУКОВОЇ СТАТТІ ХАКАРУ ХАСИМОТО, ЯКА ОБЕЗСМЕРТИЛА СВОГО АВТОРА

Строев Ю.И., Чурилов Л.П.

Стаття з історії медицини присвячена викладу біографії Хакару Хасимото та історії відкриття аутоімунного тироїдиту.

Ключові слова: аутоімунний тироїдит, історія

Summary

HUNDRED YEARS THE ONLY SCIENTIFIC ARTICLES HAKARI HASHIMOTO, WHO IMMORTALIZED ITS AUTHOR

Stroyev Yu. I., Churilov L.P.

An article on the medicine history devoted to the biography Hakari Hashimoto presentation, and history of the discovery of autoimmune thyroiditis.

Key words: autoimmune thyroiditis, history

Впервые поступила в редакцию 04.05..2012 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования