

УДК 616.154

© Л.П. Чурилов, Ю.И. Строев, 2012.

К СТОЛЕТИЮ ДВУХ ВЕЛИКИХ ВЗАИМОСВЯЗАННЫХ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ОТКРЫТИЙ

Л.П. Чурилов, Ю.И. Строев*Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра патологии; г. Санкт-Петербурга, Россия.***ON THE CENTENNIAL OF TWO GREAT PATHOPHYSIOLOGICAL DISCOVERIES INTERRELATED
L.P. Churilov, Yu.I. Stroev**

SUMMARY

The historical data on the research of atherosclerosis, metabolic syndrome and autoimmune thyroiditis are given, as well as their interrelationships. The article deals with original and literature data concerning the role of Hashimoto thyroiditis as a factor predisposing to development of metabolic syndrome. In a group of Hashimoto thyroiditis patients the elements of metabolic syndrome were revealed as well as connection to Dupuytren's contracture. The severity of changes was greater in greater waist circumference.

**ДО СТОРІЧЧЯ ДВОХ ВЕЛИКИХ ВЗАЄМОПОВ'ЯЗАНИХ ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИХ ВІДКРИТТІВ
Л.П. Чурилов, Ю.І. Строев**

РЕЗЮМЕ

Наводяться історичні відомості про розвиток вчення про атеросклероз, метаболічний синдром та аутоімунний тиреоїд, про їх взаємозв'язках. На підставі власних і літературних даних розглядається роль аутоімунного тиреоїдита Хасимото як фактора, який приводить до розвитку метаболічного синдрому. У обстежених пацієнтів з тиреоїдитом Хасимото виявлені прояви метаболічного синдрому і зв'язок з контрактурою Дюпюїтрена. Ступінь порушень була більш виражена при більшій окружності талії.

Ключевые слова: Аничков Н.Н., аутоиммунный тиреоидит, атеросклероз, контрактура Дюпюитрена, метаболический синдром, Халатов С.С., Хасимото Х., экспериментальные модели, этиология.

Вряд ли трое молодых ученых – 27-летний русский Николай Аничков, 28-летний армянин Семен Халатов и 31-летний японец Хакару Хасимото (рис. 1-3) – подданные двух столь разных и к тому же совсем недавно враждовавших империй, могли предположить, что обессмертят свои имена опубликованными ими в 1912 году первыми большими работами, которые войдут в золотой фонд великих медико-биологических открытий XX века, а затем, через 100-летие их идеи и данные найдут и дополнят друг друга в патогенезе «чумы века XXI» – метаболического синдрома (МС). После идентификации атеросклероза Ф. Маршаном как формы артериосклероза, связанной с липидными отложениями в крупных и средних артериях эластического и мышечно-эластического типа, внимание исследователей привлёк вопрос: «Какие именно липиды депонируются при атеросклерозе?». Видные патологи – канадец Джон Джордж Адами (1862–1926) и немец Людвиг Ашофф (1866–1942) – в 1906 г. доказали, что это двоякопреломляющие липиды, в которых много холестерина [1]. Еще до детального исследования патохимии атеромы русский ученый А.И. Игнатовский (1908), опираясь на представления И.И. Мечникова о токсичности избытка белка для человека и возможности ускорить старение белковой нагрузкой, выступил с идеей, что причина атеросклероза, считавшегося синонимом возрастных изменений артерий, – перегрузка какими-то компонентами животной пищи. Кормлением

морских свинок избытком яичных желтков он получил у животных сходные с атеросклерозом поражения аорты, но приписал этиологическую роль в этом процессе «токсинам» белкового происхождения [2].

Отечественные патофизиологи Н.В. Стуккей и Н.В. Веселкин (1910, 1912) отвергли роль белков и лецитина и указали на решающее значение каких-то липидов, отличных от нейтрального жира, поскольку в их опытах лишённые «анизотропных липоидов» продукты атеросклероза не вызывали [3]. В 1910 г. немецкому биохимику Адольфу Виндаусу (1876–1959) удалось точно ответить на вопрос о главном липидном компоненте атером, доказав, что они содержат, главным образом, холестерин и его эфиры [4]. Идея создания алиментарной холестериновой модели атеросклероза и первые успешные опыты в этом направлении принадлежат Семену Сергеевичу Халатову (1884–1951). Уроженец Москвы, Халатов окончил естественный факультет Императорского Санкт-Петербургского университета (1908) и к моменту создания своей модели был курсантом выпускного года в Императорской Военно-медицинской академии. Честь развития данной модели, неоценимый патоморфологический вклад в ее подтверждение и корреляцию с клиническим атеросклерозом у человека принадлежат коренному петербуржцу Николаю Николаевичу Аничкову (1885–1964). К моменту создания модели Н.Н. Аничков, также окончивший Императорскую



Рис. 1. Семен Сергеевич Халатов.



Рис. 2. Николай Аничков в юности (ок. 1904 г.).

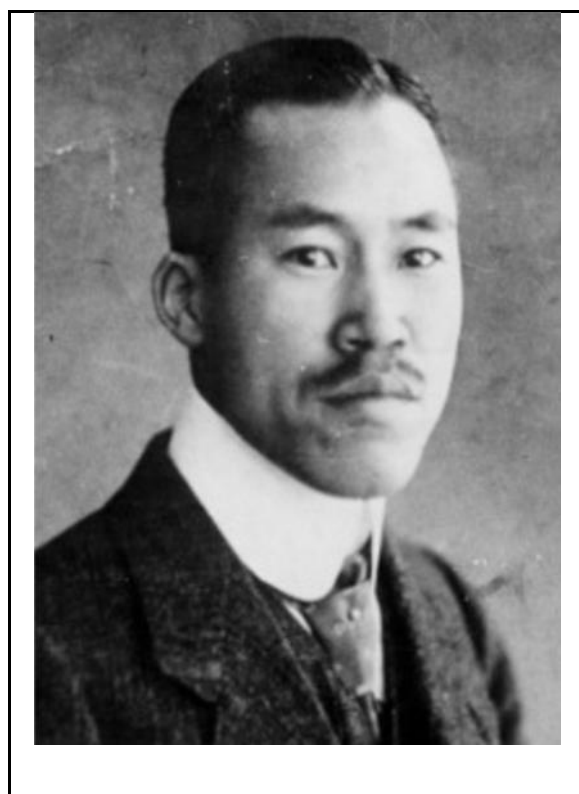


Рис. 3 Хакару Хасимото в 1912 г.

Военно-Медицинскую академию, в 1909 г. был её адъюнктом, и ему предстояла стажировка (1912–1914) в Германии, в лаборатории Л. Ашоффа, сыгравшая огромную роль в его научной карьере. Ровно 100 лет назад, 21 сентября 1912 г., в Санкт-Петербурге произошло этапное событие в становлении учения об атеросклерозе. С.С. Халатов на заседании Общества русских врачей доложил о создании первой в мире экспериментальной холестериновой модели атеросклероза [5]. Болезнь была им воспроизведена у травоядных животных – кроликов – путём продолжительного скармливания им кристаллического холестерина [5, 6]. Холестерин вводился алиментарно по 0,5 г/кг массы тела в день. За 1–3 мес. возникала выраженная гиперхолестеринемия, а к 4–6 мес. – заметные патоморфологические изменения в крупных артериях (липидные и фиброзные бляшки). На этом основании авторы предложили свою *инфильтрационную* теорию атерогенеза, донные служащую липидологии и известную в зарубежной литературе как «response-to-retention hypothesis». К слову, именно публикация в 1913 г. данных Н.Н. Аничкова и С.С. Халатова [6] во время стажировки Н.Н. Аничкова в Германии сделала их результаты общеизвестными и закрепила их приоритет. Вначале авторы охарактеризовали атеросклероз как проявление экзогенного холестериноза, а далее они стали отводить решающую роль соотношению «липоидов крови с лецитином и белками плазмы», вплотную подойдя к идее о роли свойств и количества липопротеидов в атерогенезе (1935). Н.Н. Аничкову (1915) принадлежит заострённая формулировка – «без холестерина не может быть атеросклероза», подчеркивающая роль данного фактора риска и инфильтративного механизма как наиглавнейших. Значение модели Аничкова-Халатова нельзя переоценить. Современные авторы ставят это открытие в ряду 10 важнейших достижений медицины XX века. Корифей отечественной липидологии академик А.Н. Климов (1920–2011) перефразировал парадигму Аничкова следующим образом: «Без атерогенных липопротеидов не будет атеросклероза» (1984) [7]. Американский липидолог Д. Стайнберг писал о работах Н.Н. Аничкова: «Если бы значение его данных было своевременно оценено, мы бы могли выиграть более 30 лет в длинной борьбе за то, чтобы найти истину в полемике вокруг холестерина, а сам он мог бы быть удостоен Нобелевской премии» [8]. Почему оно не было оценено тогда? Поставив этот вопрос, Д. Стайнберг избегает тривиальных объяснений о неизвестности достижений русской и советской науки не читающим по-русски коллегам за рубежом. С самого начала эти данные были опубликованы на немецком языке, в ведущих журналах Европы, а Н.Н. Аничков затем поддерживал с Л. Ашоффом – мировым лидером патологов –

творческие связи до конца 30-х годов. На соискание же Нобелевской премии за разработку данной модели он официально (но безрезультатно) выдвигался бельгийским патофизиологом П. Нольфом (1937), правда, без упоминания роли С.С. Халатова [9] (вероятно, П. Нольф не был знаком с первой публикацией 1912 г.). Не приходится сомневаться, что большую роль в неприятии теории Аничкова-Халатова играли не только ложное отождествление атеросклеротических и возрастных изменений сосудов, господствовавшее в научном мире, но и невозможность воспроизвести их результаты на других лабораторных животных – крысах и собаках. К тому же у подопытных кроликов в модели Аничкова-Халатова достигались концентрации холестерина в крови, многократно превышавшие все зарегистрированные тогда клинические данные для человека. Теоретические взгляды авторов этой модели атеросклероза под влиянием этих дискуссий в дальнейшем разошлись. Н.Н. Аничков придавал большое значение инфильтрации сосудов экзогенным холестерином, С.С. Халатов считал, что атеросклероз возникает в результате нарушения нейроэндокринных механизмов обмена эндогенного холестерина, модифицировав *инфильтрационную* теорию – в *инфильтративно-комбинационную*. Тем самым он поставил вопрос о связи атеросклероза и эндокринной регуляции. И именно она позволила затем моделировать атеросклероз у хищных и всеядных животных.

На другом конце Евразии, на японском острове Кюсю, в г. Фукуока в эти годы был основан Императорский университет, а его первым выпускником-медиком стал в 1907 г. уроженец деревни Мидаи – Хакару Хасимото (1881–1931), сын и внук потомственных врачей. Зоб был достаточно распространен на острове, богатом йодными минералами и славящемся приверженностью жителей к морепродуктам. В 1907–1910 гг. молодой хирург Хасимото исследовал препараты резецированной щитовидной железы (ЩЖ). Именно тогда у 4 женщин среднего возраста, 2 из которых страдали гипотирозом, он изучил её срезы, открыв неизвестные дотолы патоморфологические признаки. Он обратил внимание, что, в отличие от обычных проявлений коллоидного зоба, в препаратах выявлялись локальные скопления лимфоидных клеток, причем формирование лимфоидных фолликулов начиналось с зародышевого центра, а вокруг обнаруживались изменения в тироцитах с выраженным диффузным развитием соединительной ткани. Хакару Хасимото тщательно зарисовал характерные для данной формы патологии гигантские эозинофильные клетки и образовавшиеся в ЩЖ лимфатические сосуды. Эта патоморфологическая картина не укладывалась в диагнозы базедовой болезни, тиреоидита Риделя, болезни Микулича, либо

инфекционных поражений ЩЖ, известных в то время. Поэтому Хакару Хасимото был уверен, что открыл новое заболевание и назвал его «лимфоцитарным зобом» (*struma lymphomatosa*). Он верно предположил возможное родство нового недуга с болезнями фон Базедова и Микулича со сходной «круглоклеточной инфильтрацией» различных желез. Это тем более ценно, что лишь много лет спустя все эти формы патологии были признаны аутоиммунными. Хакару Хасимото даже заключил, что должен существовать некий внешний фактор, провоцирующий накопление лимфоцитов в ЩЖ. Результаты своих исследований он опубликовал в 1912 г. в виде статьи в солидном немецком журнале [10]. Первая и единственная научная работа Хакару Хасимото состояла из 30 страниц и 5 авторских рисунков. Практически вслед за публикацией он отправился для продолжения исследований в Германию, где совершенствовал образование одновременно с Н.Н. Аничковым, но в Университете Георга-Августа в Гёттингене под руководством Эдуарда Кауфмана (1860–1931). Н.Н. Аничков и Х. Хасимото вполне могли встречаться в годы синхронной немецкой стажировки, прервавшейся у обоих в 1914 г. из-за того, что Россия и Япония вступили в войну с Германией. Вынужденный после смерти родителей принять на себя заботы обо всей семье и вести отцовскую практику, Хакару Хасимото оставил науку и умер сельским врачом в японской глубинке от брюшного тифа, заразившись от пациента. Значение его открытия, как и модели атеросклероза Халатова-Аничкова, также оценили лишь с годами. Болезнь стали называть «тироидитом Хасимото» только в 1938 г., а её аутоиммунную природу доказали лишь в 1956 г. В 1962 г. появились первые данные о повсеместной распространённости скрытых форм этого недуга в женской популяции. С тех пор всемирная пандемия болезни Хасимото постоянно нарастает.

Видимо, именно Х. Хасимото описал в 1912 г. первую клеточно-опосредованную аутоиммунную болезнь человека. Лишь чуть ранее Й. Донат и К. Ландштейнер сообщили о гуморально опосредованной холодовой пароксизмальной гемолитической анемии у больного люэсом, с аутоантителами-гемолизинами (1904) [11].

Удивительно, но уже через 6 лет после открытий С.С. Халатова, Н.Н. Аничкова и Х. Хасимото именно японские патологи М. Мурата и С. Катаока (1918) в лаборатории Л. Ашоффа сблизили эти две проблемы. Им удалось показать, что кастрация отягощает, а введение вытяжки щитовидной железы тормозит развитие экспериментального атеросклероза по модели Аничкова-Халатова [12]. В 1922 г. А. Эпстайн и Х. Ланде обнаружили, что снижение основного обмена при гипотирозе сопровождается выраженной гиперхолестеринемией. Позже американский

патофизиолог Ш. Шапиро (1925) доказал, что тироектомиа ускоряет развитие атеросклероза по Аничкову-Халатову, а адреналэктомиа – нивелирует этот атерогенный эффект. Наконец, А. Стайнер и Э. Кендалл добились атеросклероза по модели Аничкова-Халатова и у хищных животных (собак), в условиях экспериментального тиреоидного гипотироза (1946) [8, 13]. В этом же году вышла монография С.С. Халатова «Холестериновая болезнь», где собраны доказательства роли нейроэндокринных нарушений в судьбе эндогенного холестерина при атеросклерозе, полученные его учениками: Н.Т. Шутовой и П.Д. Горизонтовым (1940), продемонстрировавшими, что различные воздействия на ЦНС вызывают глубокие нарушения холестерина обмена, даже без избытка этого стероида в диете. Позже, в результате развития исследований школы С.С. Халатова в Педиатрическом институте Н.Т. Шутова, П.С. Хомуло, а позже А.С. Фокин и В.В. Тявокин (1958, 1981) создали оригинальные модели атеросклероза у травоядных и плотоядных животных с помощью хронического стресса или путём комбинации нейрогенного фактора и эндокринных нарушений в частности, гипотироза и кастрации, даже без алиментарной липидной нагрузки [14].

В связи с широкой распространённостью, тенденцией к росту заболеваемости и развитием проявлений и осложнений, существенно снижающих качество жизни и приводящих к инвалидизации и смерти, МС и аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото можно по праву называть социальными болезнями нашей эпохи. Как показали дальнейшие исследования, такая частота приводит к нередкому их сочетанию не только в силу их распространённости, но и общности патогенеза и ряда клинических проявлений.

Большинство авторов с понятием МС связывает нарушения липидного обмена, проявляющиеся ожирением и дислипидемией, углеводного обмена (инсулинорезистентность) и артериальную гипертензию (АГ). С этим увязывают всё более широкий круг метаболических и функциональных нарушений. При МС наблюдаются повышение активности тромбогенных факторов (ингибитора активатора плазминогена и факторов свёртывания крови), дисфункция эндотелия (снижение синтеза NO), активация реактантов острофазного ответа (С-реактивный белок, ИЛ-6), гиперурикемия, гомицистеинемия, приступы апноэ во сне, синдром поликистозных яичников, а также патология соединительной ткани, в частности, контрактура Дюпюитрена (КД) – фиброз ладонного апоневроза. В её патогенезе важную роль придают различным ростовым факторам, в том числе ТФР- α . Повышение его уровня может быть и одним из проявлений МС. При МС причиной усиленной пролиферации

фибробластов и развития фиброза может быть и локальная ишемия вследствие диабетической микроангиопатии. КД чаще встречается у мужчин, чем у женщин, что может быть связано со стимуляцией синтеза белков межклеточного матрикса фибробластами под воздействием андрогенов. Установлено, что при КД клетки соединительной ткани ладонной фасции содержат большее количество рецепторов к андрогенам, чем в норме. Есть сведения и о синергизме ТФР- α и ангиотензина II, также участвующего в патогенезе МС и в усилении пролиферации фибробластов кожи. КД расценивается как один из ранних признаков сахарного диабета (СД), особенно 2-го типа.

Вышеперечисленные проявления могут возникать и при гипотирозе. В настоящее время главная причина гипотироза – АИТ, вклад которого в развитие МС еще недооценен. МС, как и гипотироз, сопровождаются атерогенной дислипидемией, повышением уровня ТТГ, что ассоциируется с инсулинорезистентностью. Как и МС, АИТ сопровождается усиленным синтезом ТФР- α . При АИТ в крови обнаруживается повышенное содержание Т-хелперов, экспрессирующих этот цитокин.

Нами было обследовано 400 пациентов (200 мужчин и 200 женщин) в возрасте от 22 до 79 лет, страдающих АИТ и гипотирозом различной степени тяжести, среди которых у 206 человек (51,5%) были выявлены признаки МС [15]. К пациентам с гипотирозом относили тех, у кого уровень ТТГ был выше 2,00 мкЕД/мл. У всех определяли наличие критериев МС: измеряли окружность талии (ОТ), АД по Н.С. Короткову, устанавливали наличие в анамнезе неблагоприятной наследственности по СД 2-го типа. Кроме того, у исследуемых пальпаторно и тестом с ладонными отпечатками выявляли присутствие КД как одного из критериев МС. По величине ОТ мужчины с показателем > 94 см и женщины > 80 см были отнесены в группу высокого риска МС. У 50 обследованных женщин и у 27 мужчин исследовали липидограмму и вычисляли коэффициент атерогенности (по А.Н. Климову).

Было установлено, что АИТ и МС характеризуются рядом общих клинических проявлений, в основе чего, вероятно, лежат общие патогенетические механизмы. У всех пациентов с АИТ содержание T_3 и T_4 по мере увеличения массы тела нарастало, однако при этом уровень ТТГ не падал по принципу «обратной связи», а парадоксально повышался, что может быть связано с инсулинорезистентностью. Кроме того, увеличение массы тела сопровождалось нарастанием частоты КД. У всех лиц с риском МС гораздо чаще регистрировалась КД и наблюдалась тенденция к более высоким значениям АД, но у мужчин КД выявлялась значительно чаще, чем у женщин, и

отмечались более высокие цифры АД. Однако у женщин с риском МС чаще, чем у мужчин, регистрировался отягощенный семейный анамнез по СД 2-го типа. По сравнению с женщинами, у мужчин наблюдалась более выраженная дислипидемия. Это проявлялось достоверно более высокими концентрациями атерогенной фракции холестерина ЛПНП и ЛПОНП, триглицеридов крови и нарастанием коэффициента А.Н. Климова. В отличие от гипотироза, МС и входящее в его структуру абдоминальное ожирение сопровождалось гипертриглицеридемией и повышением концентрации холестерина ЛПОНП. При АИТ и МС гиперхолестеринемия возникала в основном за счёт повышения уровня атерогенной фракции холестерина, что проявлялось увеличением коэффициента атерогенности. В отличие от АИТ, МС и входящее в его структуру абдоминальное ожирение сопровождалось гипертриглицеридемией и повышением концентрации ЛПОНП.

Таким образом, большинству пациентов, страдающих АИТ с исходом в гипотироз, угрожает развитие МС, что выражается в формировании у них избыточной массы тела, дислипидемии, инсулинорезистентности, АГ и ряда других симптомов. Эти проявления становятся причиной развития сердечно-сосудистой патологии и её угрожающих жизни осложнений. Для пациентов с симптомами, входящими в структуру МС, целесообразно исследование функции ЩЖ. Имеет смысл включить показатели функции ЩЖ в диагностические критерии МС. Это позволит раньше выявлять у таких лиц гипотироз, лежащий, вероятно, в основе некоторых симптомов МС. В этом случае заместительная гормональная терапия гипотироза будет одновременно являться и одним из методов патогенетического лечения МС. Так как АИТ характеризуется ранним началом и прогрессирующим течением, у лиц, не имеющих полного МС, адекватное и вовремя назначенное пожизненное лечение гипотироза может, по видимому, служить и действенным средством профилактики МС. Наш опыт показывает, что лечение АИТ гормонами ЩЖ явно улучшает течение сопутствующего ему СД 2-го типа, способствуя нормализации показателей гликемии и липидограммы и снижению массы тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adami J. G., Aschoff L. On the Myelins, Myelin Bodies, and Potential Fluid Crystals of the Organism // Proc. Roy. Soc. (Lond.) Ser. B. – 1906. — V. 78. — No. 526. — P. 359–368.
2. Ignatowski A.I. Uber die Wirkung des Tierischen Eiweisses auf die Aorta und die parenchymatosen Organe der Kaninchen // Virch. Arch. path. Anat. – 1909. — Bd. 198. — S. 248–270.

3. Stuckey N. W., Über die Verinderungen der Kaninchenaorta unter der Wirkung reichlicher fleischer Nahrung// Zentr. Path., 1911. – Bd. 22. – S. 379.
4. Wesselkin N. W. Über die Ablagerung von fettartigen Stoffen in den Organen// Virch. Arch. path. Anat. – 1913. – Bd. 212. – S. 225.
5. Халатов С.С. Об условиях отложения в организме анизотропных жиров и их свойствах// Труды О-ва русск. врачей. - 1912. – с. 1 -.
6. Anitschkow N, Chaladow S. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse// Zentralbl. Allg. Pathol. – 1913. – Bd.24. – S.1-9.
7. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липопротеиды, дислиппротеинемии и атеросклероз. Л.: Медицина, 1984. – 168 с.
8. Steinberg D. An interpretive history of the cholesterol controversy. Part I // J. Lipid Res. – 2004. – v.45. – Pp. 1583 – 1593.
9. Nomination Database - Physiology or Medicine. URL: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/nominatio/nomination.php?action=show&showid=861. Дата дост.: 30 May 2012.
10. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Archiv f. klin. Chir. (Berlin). – 1912. – Bd. 97. – S. 219–250.
11. Donath J., Landsteiner K. Über paroxysmale Hämoglobinurie // Munch. Med. Wochenschr. — 1904. — Bd.51. — s.1590.
12. Murata M., Kataoka S., Experimentelle Arteriosklerose und Schilddrüsenfütterung// Verhandl. jap. path. Ges. – 1918. – v. 8. – P. 221.
13. Shapiro S. The Influence of the Thyroidectomy, Splenectomy, Gonadectomy and Suprarenalectomy upon the Development of Experimental Atherosclerosis in Rabbits // J. Exp. Med. – 1926. – v.45. – N 4. – Pp. 595 – 607.
14. Чурилов Л.П. Этиология атеросклероза. Модели и факторы риска/ Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Под ред. Зайчика А.Ш., Чурилова Л.П. СПб.: ЭлБи-СПб, 2007. – с. 178 – 187.
15. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.И., Садов С.А. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото как фактор риска метаболического синдрома // Мед. акад. ж. – 2012. – Спец. вып. – с. 44 – 47.