

ЖИЗНЬ И НАСЛЕДИЕ ХАКАРУ ХАШИМОТО

© Е.А. Лыгина^{1*}, В.В. Латий²

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

В мае 2021 г. исполняется 140 лет со дня рождения японского врача Хакару Хашимото. Не получивший признания при жизни, этот удивительный ученый открыл новое заболевание щитовидной железы, которое впоследствии стало эпонимом. Долгое время его имя было предано забвению, но главный труд его жизни на десятилетия опередил развитие науки. Без него изучение аутоиммунных патологий, заболеваемость которыми на данный момент продолжает увеличиваться, было бы невозможным.

Исследование именно пациентов с тиреоидитом Хашимото впервые продемонстрировало не только уникальность патогенеза тиреоидита, но и существование аутоиммунной реактивности организма в целом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аутоиммунный тиреоидит; аутоиммунитет; болезнь Хашимото; щитовидная железа; история.

LIFE AND HERITAGE OF HAKARU HASHIMOTO

© Elizaveta A. Lygina^{1*}, Vladymir V. Latyi²

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

In May 2021, the 140th anniversary of his birth is celebrated by Japanese doctor Hakaru Hashimoto. Did not receive recognition during his lifetime, this amazing scientist discovered a new disease of the thyroid gland, which later became the eponym. For a long time, his name was forgotten, but the main work of his life was decades ahead of the development of science. Without it, the study of autoimmune pathologies, the incidence of which currently continues to increase, would be impossible.

It was on patients with Hashimoto's thyroiditis that a study was conducted for the first time, demonstrating not only the uniqueness of the pathogenesis of thyroiditis, but also the existence of autoimmune reactivity of the body as a whole.

KEYWORDS: thyroid; thyroiditis; Hashimoto disease; autoimmunity; history.

БИОГРАФИЯ

Имена многих врачей, сделавших важные научные открытия, увековечены в медицинских терминах. Более двухсот наименований заболеваний и синдромов отведены эпонимам. Именами японских врачей были названы такие заболевания, как тиреоидит Хашимото, болезнь Кавасаки, артериит Такаясу. Портрет Хакару Хашимото изображен на гербе Японской тиреоидологической ассоциации (рис. 1). Болезнь Хашимото является одним из самых распространенных заболеваний щитовидной железы.

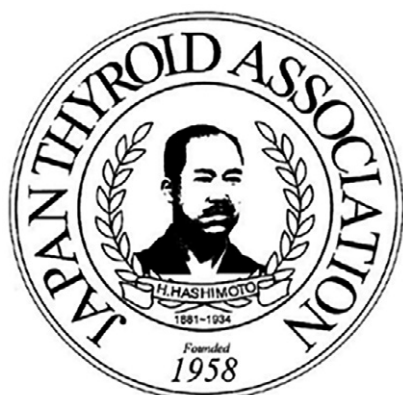


Рисунок 1. Герб Японской тиреоидологической организации.

Хакару Хашимото родился 5 мая 1881 г. в деревне Мидау, префектура Миэ, в Японии. Был третьим из пяти детей в семье потомственного врача Кенносукэ Хашимото.

Повзрослев, Хакару уехал из родной деревни в город Цу, учиться в старшей школе. В это время он стал задумываться о том, чтобы связать свою жизнь с медициной. Больше всего на него повлиял его дедушка, Гэндзи Хашимото, — известный в регионе врач, обучившийся своему делу в Голландии. Доверие к нему было настолько высоко, что властями ему было разрешено носить меч [1]. Именно он вместе с отцом Хакару убедили его продолжить семейную традицию и стать врачом, хотя изначально тот хотел стать политиком.

В 1903 г. Хашимото поступает в медицинскую школу Фукуока Императорского Университета Киото. В 1910 г. это учебное заведение стало отдельным университетом — университетом Кюсю, одним из первых выпускников которого был Хакару.

В течение четырех лет он учился под руководством главы 1-го отделения хирургии Хаяри Миякэ. Профессор Миякэ был первым японским нейрохирургом. Примечательно, что профессор поддерживал дружеские отношения по переписке с известным физиком Альбертом Эйнштейном [1].

Миякэ поручил Хашимото провести патологоанатомическое исследование щитовидной железы, удаленной



профессором во время операции, и посвятил его в нюансы микроскопической оценки ткани. Профессор всячески поддерживал его научную деятельность; свою главную публикацию Хакару сделал под его руководством в 1912 г. в немецком журнале *Archiv für klinische Chirurgie*. Хашимото был указан единственным автором, профессор был указан в качестве научного руководителя [2].

После публикации в немецком журнале Хашимото отправился в Германию, где хотел продолжить исследование открытого им заболевания. Там Хакару изучал патоморфологию под руководством профессора Кауфмана в Университете Георга-Августа в Геттингене [3]. Однако разразившаяся во время обучения Хакару Первая мировая война разрушила планы Хашимото, и в 1916 г. он был вынужден вернуться домой, не достигнув цели [4].

ВРАЧЕБНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

В апреле 1916 г. в возрасте 35 лет Хакару стал вести практику в городе Игамати. Он быстро стал известным в окрестностях как врач, который окончил Императорский Университет и обучался за границей [3]. Основным его профилем в больнице была хирургия. Хакару был одинаково внимателен ко всем больным и мог преодолевать огромные расстояния по труднопроходимой местности, навещая их. Если состояние пациента не терпело промедления, он мог выполнить операцию в собственном доме, привлекая медсестер из своей больницы. Часто он отказывался от какой-либо оплаты со стороны благодарных пациентов. Все свое свободное время он посвящал дальнейшему самосовершенствованию в качестве специалиста. Хакару обзавелся семьей только в 39 лет, через 4 года после начала своей практики. У него были три сына и дочь. Хакару Хашимото любил говорить, что «медицина — добродетельное искусство» [1, 3, 5].

В 52 года судьба нанесла Хакару сокрушительный удар. На одном из визитов к пациентам он заразился брюшным тифом. Он скончался 9 января 1934 г., так и не получив признания в открытии болезни Хашимото. Хакару был человеком, который по-настоящему любил свое дело и заботился о своих пациентах, не переставая совершенствоваться как профессионал [3].

РАБОТА ВСЕЙ ЖИЗНИ

Работа в отделении хирургии и старательное изучение гистологии дали плоды в виде написания Хашимото своего главного научного труда.

Научная работа под названием «Заметки о лимфоматозе щитовидной железы» (*struma lymphomatosa*) состояла из 30 страниц и 5 иллюстраций. В то время научным языком медицинского мира был немецкий, поэтому статья была опубликована на нем [4, 6].

Хашимото изучал клиническую картину и гистологические данные резецированных щитовидных желез четырех женщин среднего возраста, наблюдавшихся в клинике по поводу зоба, где он обучался на тот момент. Хашимото и его руководитель наблюдали за ними с 1905 по 1909 гг.

Употреблением термина *struma lymphomatosa* исследователь подчеркнул особенность зоба — формирование в ткани щитовидной железы инфильтрации лимфоидными клетками и образование лимфоидных

фолликулярных структур с зародышевым центром, чего нигде до этого не описывалось [3].

«Лимфоматозный зоб... гистологически характеризуется массовым ростом лимфатических элементов, преимущественно лимфоидных фолликулов, и... паренхиматозными и интерстициальными изменениями», — цитата из рукописи Х. Хашимото [7].

Подчеркивая новизну открытой им болезни, Хакару посвятил 13 страниц анализу результатов других исследований и их сравнению со своими. Хакару анализировал сходства и различия патоморфологической и клинической картины новой болезни с болезнью Грейвса, тиреоидитом Риделя и болезнью Миксулича. Сравнение данных подтвердило открытие нового заболевания, отличного от других [4, 6].

ПУТЬ К ПРИЗНАНИЮ И ВКЛАД В НАУКУ

Работа Хашимото получила ограниченное признание в его родной стране, поскольку немногие жители знали немецкий язык, на котором была опубликована научная статья. В 1910–1920-х гг. небольшой интерес к ней проявляли врачи Германии, чаще в контексте патологической анатомии. Хирурги оставляли работу без внимания, несмотря на активное обсуждение подобных заболеваний [6]. Даже ссылавшиеся на его работу исследователи не были уверены, что болезнь Хашимото — самостоятельное заболевание. Оказала свое влияние на дальнейшее развитие этой темы и начавшаяся Первая мировая война, изменившая отношение к Германии как к научной Мекке [1, 6].

В развитии темы болезни Хашимото можно выделить два этапа окончательного ее признания: определение патологии как отдельного заболевания в странах в конце 1930-х гг. и определение его патогенеза в 1950-х. До этого ученые либо заново открывали для себя это заболевание, либо игнорировали выводы, сделанные Хашимото еще в 1912 г. [1, 3, 6].

В 1930-х гг. исследования Аллена Грэхэма, хирурга из Кливленда, штат Огайо, показали то, что за много лет до этого доказывал Хашимото: лимфоматозный зоб — это не тиреоидит Риделя, а отдельное заболевание. Отметим, что Грэхэм провел ясную связь между возникновением зоба при болезни Хашимото и исходом в виде атрофии железы при ней же. Это утверждение определило события 1950-х гг.

К концу 1930-х болезнь Хашимото признали как отдельное заболевание. Название «болезнь Хашимото» было утверждено на Третьей международной конференции, посвященной зобу. Природа патологии оставалась неясной до 1956 г., тогда были проведены исследования, в ходе которых определили патогенез заболевания, описанного Хашимото, — второй ключевой момент в признании главного научного труда Хакару Хашимото.

Это была работа исследователей Витебски и Роуз — иммунологов из Баффало, штат Нью-Йорк. Долгое время образование у животного антител к собственным белкам считалось невозможным. Исследователи Витебски и Роуз наблюдали следующее: в процессе исследования после введения адьюванта Фрейнда у подопытных кроликов стали вырабатываться антитела к собственному тиреоглобулину. Более того, при этом «гистологическая картина щитовидной железы представляла собой лимфоидный

инfiltrат», как при тиреоидите Хашимото, и авторы начали поиск пациентов с данной патологией. В 1956 г. ученые опубликовали результаты своих опытов на кроликах; год спустя опубликовали полную версию с клиническими данными больных тиреоидитом Хашимото. По словам Роуз, его коллега «крайне скептически относился к возможной аутоиммунной этиологии заболеваний человека, но его страсть к скрупулезным исследованиям помогла прийти к выводам об аутоиммунности процессов в щитовидной железе» [8]. Попытку исследовать патогенез аутоиммунных заболеваний щитовидной железы делали и в Великобритании, но после активизации сотрудничества американских и британских ученых выяснилось, что антитела к тиреоглобулину не являются специфичными исключительно для болезни Хашимото [6]. Антитела служат причиной как возникновения самого зоба, так и дальнейшей атрофии щитовидной железы [9]. В 1962 г. британский иммунолог Дебора Дониак сделала публикацию в журнале «Ланцет», прикрепив к ней фотографию Хакару Хашимото, сделанную в 1912 г. в Гёттингенском университете. С тех пор его открытие стало известно всему миру [10].

В самой Японии о болезни Хашимото заговорили в 1950-х гг. Утвержденное американскими учеными название «болезнь Хашимото» попало в страну с начавшимся после Второй мировой войны массовым импортом иностранной профессиональной литературы. В это время побывавший в США выпускник той же альма-матер, что и Хакару Хашимото, Хачинен Акита, вернулся в Японию. Именно он приложил огромные усилия для распространения знаний об этой болезни в Японии как дань уважения ее первооткрывателю [2, 6].

БОЛЕЗНЬ ХАШИМОТО В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Сегодня тиреоидит Хашимото остается одной из самых распространенных аутоиммунных патологий. Антитела к тиреоглобулину и антитела к тиреопероксидазе являются отличительными признаками тиреоидита Хашимото и относятся преимущественно к классу IgG. Современные генетические исследования в области клинической эндокринологии указывают на различный патогенез аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса, подтверждая то, что доказал Хашимото более ста лет назад [11]. Проясняется и патогенез заболевания, открытого Хашимото. Вместе с генетической предрасположенностью важную роль в этиологии тиреоидита Хашимото и других аутоиммунных заболеваний может играть микробиом кишечника [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Открытый более века назад тиреоидит Хашимото и на сегодняшний день продолжает волновать умы ученых. Несмотря на рост распространенности заболевания и активное его исследование, абсолютной ясности касательно этиологии и методов лечения аутоиммунного тиреоидита до сих пор не существует.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Сто лет единственной научной статьи Хакару Хашимото, обессмертившей своего автора. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. — 2012. — Т. 2. — №28. [Stroyev Yul, Churilov LP. Hundred years the only scientific articles hakari hashimoto, who immortalized its author. *Actual problems of transport medicine*. 2012;2(28). (In Russ.)].
2. Takami HE, Miyabe R, Kameyama K. Hashimoto's Thyroiditis. *World J Surg*. 2008;32(5):688-692. doi: <https://doi.org/10.1007/s00268-008-9485-0>
3. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Hashimoto K. History of Hashimoto's Disease. *Endocr J*. 2002;49(4):393-397. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.49.393>
4. Volpé R. The Life of Dr. Hakaru Hashimoto. *Autoimmunity*. 1989;3(4):243-245. doi: <https://doi.org/10.3109/08916938908997094>
5. Hashimoto K. My father and his teachers. *Endocr J*. 2002;49(4):389-391. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.49.389>
6. Sawin CT. History of Hashimoto's Disease. *Endocr J*. 2002;49(4):399-403. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.49.399>
7. Hashimoto H. Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin Chir*. 1912;97:219-248.
8. Rose NR. The discovery of thyroid autoimmunity. *Immunol Today*. 1991;12(5):167-168. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-5699\(05\)80047-7](https://doi.org/10.1016/S0167-5699(05)80047-7)
9. Ranganathan R, Thiagarajan B. Hashimoto's thyroiditis. A review. *Otolaryngology Online Journal*. 2015;5(3.5).
10. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis: History and Future Outlook. *Hormones*. 2013;12(1):12-18. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03401282>
11. Zhang Q-Y, Liu W, Li L, et al. Genetic Study in a Large Cohort Supported Different Pathogenesis of Graves' Disease and Hashimoto's Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):e2600-e2608. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa170>
12. Fenneman AC, Rampanelli E, Yin YS, et al. Gut microbiota and metabolites in the pathogenesis of endocrine disease. *Biochem Soc Trans*. 2020;48(3):915-931. doi: <https://doi.org/10.1042/BST20190686>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Лыгина Елизавета Алексеевна [Elizaveta A. Lygina];** 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8-2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russia]; ORCID: 0000-0003-3325-902X; eLibrary SPIN: 7959-2381; e-mail: erzhebeta@gmail.com

Латий Владимир Владимирович [Vladimir V. Latyi]; ORCID: 0000-0002-5317-0543; eLibrary SPIN: 7286-8224; e-mail: vv_00@list.ru

*Автор, ответственный за переписку.

ЦИТИРОВАТЬ

Лыгина Е.А., Латий В.В. Жизнь и наследие Хакару Хашимото // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2021. — Т. 17. — №2. — С. 20-23. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12562>
Рукопись получена: 05.08.2020. Одобрена к публикации: 05.07.2021

TO CITE THIS ARTICLE

Lygina EA, Latiy VV. Life and heritage of Hakaru Hashimoto. *Clinical and experimental thyroidology*. 2021;17(2):20-23. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12562>
Received: 05.08.2020. Accepted: 05.07.2021