

РЕЦЕНЗИИ

**А. В. УШАКОВ. «ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ».
М.: КЛИНИКА ДОКТОРА А. В. УШАКОВА, 2013**

Сказать о книге А. В. Ушакова лучше, чем это сделал сам автор в предисловии, вряд ли возможно. Действительно, эта книга написана неординарным специалистом для коллег, думающих нестандартно и способных воспринимать новое. Монография написана просто, доходчиво, чрезвычайно интересно, хотя и посвящена такому, казалось бы, скучному предмету, как классификация. Широкая эрудиция и философский тип мышления автора позволяют рекомендовать к чтению монографию клиницистам-практикам и теоретикам в области фундаментальной медицины и физиологии.

Книга включает в себя 4 главы, логично и последовательно дополняющие друг друга. Первая из них посвящена фундаментальным аспектам и клинической классификации доброкачественных заболеваний щитовидной железы. Для обоснования предлагаемой классификации заболеваний автор прежде всего обращается к таким «краеугольным» понятиям, как болезнь, ее сущность и проявления, взаимоотношения структуры и функции на уровне органа и полисистемного организма в целом. Вслед за обильно цитируемыми трудами предшественников — отечественных классиков общей и экспериментальной патологии (В. В. Подвысоцкого, И. Е. Дядьковского, И. В. Давыдовского, А. Л. Мясникова) — автор предлагает воспринимать любую классификацию заболеваний как *систематизированное понимание сущности* происходящих в организме процессов, отражающих реакцию на действие повреждающих факторов. Замечательно, что развитие этого тезиса позволило Ушакову представить заболевание как пример *гомеостатической регуляции* функций организма (или железы), измененных воздействием фактором, т. е. как естественную компенсаторную приспособительную реакцию жизнеобеспечения органа.

Автор неоднократно подчеркивает, что правильная классификация заболеваний, построенная с учетом сущности болезни и пониманием основных критериев заболевания, является *необходимым условием правильной коррекции врачом состояния больного*.

Значительное внимание отводится этиологии заболевания как возможного «ключа» классификации заболеваний. Приводится убедительное обоснование тезиса о том, что наследственная предрасположенность не обязательно приводит к болезни органа. Вместе с тем автор подчерки-

вает важность анализа симптомов заболевания, появляющихся под влиянием определенных этиологических факторов, для познания сущности органа: «познание через болезнь».

В заключение первой главы следует лаконичная и емкая характеристика используемых в клинике классификаций доброкачественных заболеваний щитовидной железы с указанием их достоинств и недостатков. Автор подчеркивает, что к клинически ориентированным классификациям относятся синдромальная и сущностная. Последней отдается предпочтение как наиболее полной, включающей в себя «морфологическую, функциональную и компенсаторную части». Она и приводится в конце главы.

Заголовок второй главы «Нервная система и щитовидная железа» в первый момент вызывает недоумение: кажется, что по этому поводу всем все давно известно. Однако автор быстро разубеждает читателя и законно пеняет современным исследователям, оставившим без внимания вопросы о роли и механизмах влияния центральной и особенно автономной (вегетативной) нервной системы на функции секреторных клеток железы. Внимательно анализируя результаты исследований авторов XX столетия, автор книги подводит читателя к обоснованному выводу: регуляторная роль иннервации органа висцеральными нервами несомненна, но она не сводится только к сосудодвигательным реакциям и связанному с кровотоком метаболическому обеспечению функций. Здесь Ушаков уместно поддерживает интересную идею Н. Пенде (1937) о том, что щитовидная железа, как и надпочечники и гипофиз, является *периферическим отделом* нервной системы, возникшим в процессе ее приспособления. В ряду доказательств этого тезиса приводится более раннее, чем нервная система, возникновение в эволюции гуморальной регуляции, а также общность параллельных, синхронизирующих работу разных органов, влияний нервной и гормональной систем. Среди результатов исследований нашего времени, выполненных на клеточно-молекулярном уровне, можно найти определенное подтверждение приводимому тезису. Прежде всего это «нейроноподобные» свойства некоторых эндокриноцитов. Например, показано, что секреторные клетки аденогипофиза, выделяющие в кровоток тропные гормоны (в том числе и тиреотропин), обладают постоянной им-

пульсной активностью, сходной с таковой у нейронов. При определенных условиях и панкреатические β -клетки могут генерировать потенциал действия. Хромаффинные клетки надпочечников как недифференцированные симпатобласты и пептидергические нейроны гипоталамуса, выделяющие пептиды в сосуды гипофиза (т. е. гормоны), также можно рассматривать как пример единой нервно-гормональной системы, в которой железистые структуры отражают их периферическое положение относительно нервной системы. Это соответствует современному представлению о нервной системе как о нейроиммуноэндокринной структуре.

Весьма поучительным, особенно для молодого исследователя, представляется анализ автором «забытой» литературы XX в. о трофической функции нервной системы и возникновения у клиницистов стереотипа отрицания ее. Кропотливое собирание и изложение результатов исследований отечественных морфологов позволило А. В. Ушакову подчеркнуть, что в случае патологии щитовидной железы симпатические сети вокруг фолликулов либо фрагментируются, либо укрупняются и «оснащаются» рецепторными структурами, указывая на сенсорную функцию части нервных волокон, имеющих симпатическое и парасимпатическое происхождение, т. е. адренергическую и холинергическую природу. Например, выявляемые при узловом зобе щитовидной железы внутриорганные микроганглии (параганглии) в большинстве образованы симпатическими структурами.

Автор приводит большой клинический материал, демонстрирующий модульное структурирование верхнего шейного симпатического ганглия по принципу соматотопии относительно отделов щитовидной железы у человека, что характерно и для других иннервируемых симпатическими проводниками органов. Важным выводом этого раздела явилась высказанная автором гипотеза о повреждениях (вследствие «избыточного возбуждения») в иннервирующих орган нейронах как о *первичной причине* возникновения узлового зоба щитовидной железы. В поддержку этой гипотезы заметим, что одним из известных механизмов повреждения (Са-зависимого апоптоза) нейронов в центральной нервной системе является перевозбуждение на уровне глутаматергического синапса. Катехоламины как медиаторы симпатического синапса могут вызвать через альфа-адренорецепторы аналогичное увеличение Ca^{2+} в постсинаптических структурах нейронов параганглиев со сходными последствиями, приводя к локальной симпатической денервации определенного компартмента щитовидной железы и соответствующим компенсаторным пролиферативным процессам. По мысли автора, степень возбуждения нейронов определяет «величину гипертиреоидной активности (узла или всего органа), которая может варьировать от малой до очень значительной».

В следующих двух частях этого раздела — «Принцип нервной организации щитовидной железы» и «О сегментарности щитовидной железы» — А. В. Ушаков обосновывает свой тезис о «сегментарном отношении между комплексами нейронов в ганглиях и дольковостью железы», рассматривая его как ключевое условие образования узлов в щитовидной железе. При этом он подчеркивает ведущую роль нервной системы в структуризации органа на дольки и более мелкие сегменты, а также совместно с сосудистой сетью в формировании взаимодействия между ними. Этим обстоятельством автор объясняет и появление узлов в железе при нарушениях энергетического

гомеостаза организма: возбуждение одного или нескольких нервных модулей в шейных симпатических ганглиях обуславливает появление в одной или обеих долях железы узлов (1—5) под влиянием компенсаторного локального усиления кровообращения и увеличения объема соединительнотканной стромы. При возникновении в одной из долей аденомы, секреторирующей тиреоидные гормоны, ее гиперплазия и гипертиреоз сочетаются с гипоплазией и гипотиреозом в другой доле. Это явление автор логично объясняет следствием торможения нервных центров, связанных с иннервацией второй доли, со стороны гипертрофированных симметричных центров, обусловивших образование аденомы.

В заключение автор весьма эмоционально взывает к профессиональной честности исследователей и клиницистов, отвергающих (и даже не упоминающих) несомненное участие вегетативной нервной системы в структурировании щитовидной железы и регуляции ее функций. Заметим, что приводимые автором данные из литературы и собственные логичные построения в виде выдвигаемых на основе клинических данных гипотез позволяют с уверенностью говорить о сенсорной, сосудодвигательной, метаболической и секреторной функциях автономной иннервации органа. Представляется, что известная ключевая роль гормонов щитовидной железы в обмене веществ и энергии, в терморегуляции, репродукции и годовых циклах активности *а priori* не позволяет исключить участие нервной системы в регуляции структуры и функций органа — основного источника тиреоидных гормонов.

Третья часть посвящена частным случаям структурных изменений щитовидной железы, узловому и диффузному процессам. В ней автор последовательно развивает положения предыдущих глав, подвергая углубленному анализу представления отечественных и зарубежных эндокринологов по этой теме и опровергая распространенную парадигму чисто бластоматозной природы узлов, возникающих при дефиците иода в щитовидной железе. Жесткой критике А. В. Ушаков подвергает также идею эмбрионально-зародышевого источника очаговой гиперплазии и гипотезу «неравномерности» роста и инволюции ткани железы как этиологических факторов образования узлов. Вероятно, это и справедливо. Проводя идею первичности фактора нарушения сегментарной иннервации, создающую неравномерность очаговой гиперплазии и роста узлов, а также чувствительности к ростовым факторам (с соответствующим изменением числа их рецепторов), автор не выпускает из поля зрения и другие возможные причины образования узлов. В частности, он приводит данные В. К. Бумейстера (1974) о повышении вероятности образования зоба у школьников в условиях гипоксии, что подтверждает компенсаторно-приспособительный характер увеличения продукции узлами тиреоидных гормонов, усиливающих тканевое дыхание. Можно согласиться, что Бумейстер был «близок к истине». Об этом свидетельствуют и данные исследований последнего десятилетия, посвященные фактору, индуцированному гипоксией HIF-1 (hypoxia-induced factor-1) и синтезируемого в любых клетках. Известно, что в силу своей транскрипционной активности HIF-1 стимулирует транскрипцию генов ряда ростовых факторов, среди которых фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста и фактор роста эндотелия сосудов, которые в разных комбинациях могут стимулировать образование и рост кровеносных сосудов, стромы

и фолликулов в определенном участке органа в последующем с образованием узла. Поскольку известно, что денервация органа или его локальной структуры приводит к увеличению числа рецепторов в мембране клеток и увеличению чувствительности клетки к действию медиатора или гормона, этот «эмбриональный» принцип может, по-видимому, иметь место и в «денервированном» сегменте железы.

Весьма интересен подбор автором мнений других исследователей (Б. В. Алешина и В. И. Акимова) о роли гипофизарного тиреотропина в развитии узлового процесса. Автор согласен с ними в том, что эта роль и уровень гормона минимальны при гиперплазии узлов органа. Действительно, если вспомнить, что краниальный шейный симпатический ганглий иннервирует не только щитовидную железу, но и гипофиз, то изменения активности ганглионарных нейронов могут быть причиной описываемых процессов в обеих железах если не синхронно, то последовательно-параллельно. Вместе с тем показано (Joseph-Bravo et al., 2015), что симпатические центры спинного мозга (Th I—Th III) и ствола (L. coeruleus) у человека моносинаптически иннервируют группу тиролиберинергических нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса, аксонально связанных с аденогипофизом. При стрессе рост секреции тиролиберина под влиянием ТЗ и Т4 (гормональная обратная связь) может усиливать в аденогипофизе секрецию не только тиреотропина, но и (или?) таких мощных стимуляторов пролиферации, как гормон роста и гонадотропина. Следовательно, снижение уровня ТТГ при узловом процессе может сочетаться с ростом концентрации в крови гонадотропинов и гормонов роста. Последний, как и один из гонадотропинов — фоллитропин, стимулирует синтез названных выше факторов роста сосудов и соединительной ткани. Участие гонадотропинов может определять также половые и возрастные особенности формирования узлового процесса, о чем упоминает автор. Поскольку эти гормонзависимые ростовые процессы находятся в прямой связи с изменениями активности постганглионарных адренергических нейронов по соматотопическому принципу взаимосвязи с железой, они могут быть основой локализованности и «неравномерности» проявлений узлового процесса в органе.

Авторское кредо по поводу этиологии узлов щитовидной железы четко и емко выражено в следующих строках (трудно удержаться от цитаты!): «узел щитовидной железы как компенсаторное явление образуется из уже имеющегося в железе структурно и функционально обособленного участка ткани при участии нервно-проводниковой локальной стимуляции. Только уже существующая группа фолликулов (и соединительной ткани), объединенная в силу своего естественного развития единой сосудистой и нервной сетью, а потому подчиняющаяся единому нервному влиянию, способна стать узлом». Подчеркивая приспособительный характер узлового процесса, А. В. Ушаков приводит мнение Б. В. Алешина о том, что организм (но не изолированная железа) приспосабливается не к недостатку йода, а к дефициту йодсодержащих гормонов в тканях, «увеличивая массу секретирующей паренхимы» органа.

Далее автор подробно останавливается на таких проблемах, как предрасположенность к узловому процессу, перестройка сосудистой сети в области узла, факторы, определяющие локализацию узлов, их количество и величину, типы течения узлового процесса и его стадии, особо останавливается на аденоме как гормон-секретирующем

узле и псевдоузлах. Энциклопедически широкая картина сведений об узлах и узловом процессе, представленная автором в этой главе, позволяет ему перейти к классификации узлов и обоснованию диагноза патологии. Отдельный раздел посвящен диффузным, коллоидно-кистозным, изменениям в щитовидной железе.

Название 4-й главы «Функциональные проявления изменений щитовидной железы» и ее первого раздела («Функция и относительность») подчеркивает общность, философичность проблемы «изменения функции». Автор тонко подмечает подмену в медицинской теории и практике понятий изменения интенсивности проявления функции, функциональной способности органа (потенциала) стереотипными и мало говорящими понятиями об уменьшении или усилении функции. Он подчеркивает, что термины «эутиреоз, гипо- или гипертиреоз» отражают не изменение функции железы, а степень насыщения тканей организма тиреоидными гормонами при разных потребностях энергетического гомеостаза организма. Это и составляет основу функциональной активности железы относительно потребности в ней организма. Ушаков иллюстрирует этот тезис описанием типов эутиреоза (эутиреоза оптимума, напряжения и компенсации), гипо- и гипертиреозов. Заметим, что эутиреоз компенсации по сути является результатом опережающего (привычное воздействие определенного фактора на организм) типа гомеостатической регуляции с использованием механизмов памяти.

Анализируя разнообразные состояния гипо- или гипертиреоза, автор постоянно подчеркивает компенсаторно-приспособительный характер изменения функции органа и роль нервной системы в его возникновении, что особенно характерно для обусловленного стрессом гипертиреоза. Логично взаимосвязан с основной парадигмой анализ соотношений данных по содержанию в крови тиреотропина, тироксина и ТЗ в зависимости от потребностей тканей организма в ТЗ и состояния напряжения железы.

Следующие разделы 4-й главы посвящены воспалению щитовидной железы и аутоиммунному процессу. Наряду с обстоятельным историческим экскурсом доказательствами компенсаторного и приспособительного характера иммунных реакций органа, связанных с воспалением, следует выделить блестяще написанный раздел о нейроиммунных взаимодействиях. Автор приходит к выводу о первичности приспособительно-компенсаторного изменения ткани щитовидной железы при действии стресс-фактора и вторичности иммунных реакций. Это соответствует классическим представлениям Г. Селье о стадиях общего адаптационного синдрома при действии стресс-фактора, когда нейроэндокринные реакции запускаются прежде иммунных и регулируют их. Как и в предыдущих разделах книги, столь обстоятельный анализ вопроса необходим автору для обоснования места иммунного процесса в клинической классификации. Для клинициста также важен разбор автором возможных ошибок УЗИ-диагностики аутоиммунных патологий органа.

Заключительная часть книги посвящена обобщению представлений о компенсации, приспособлении, напряжении и истощении щитовидной железы, лежащих в основе клинической классификации доброкачественных заболеваний органа, предлагаемой автором.

Заключение написано автором не только как повторение, обобщение материала, приведенного в основных

главах монографии, но как блестящее завершение ее. Это по сути основная глава, посвященная роли клинической классификации в структуре и постановке верного диагноза, нозологии и терминологии. Важны для клинициста и рассуждения о пределе классификации и ее значимости. Последнему соответствуют слова автора: «Классификация — это возможность для других воспринять, понять и применять авторское мировоззрение в определенной

области. Классификация — удобный носитель знаний. Это, действительно, инструмент... И чем лучше инструмент, ...тем большую помощь он принесет даже малоопытному мастеру». Слова действующего клинициста и преподавателя. Они достойны внимания думающего специалиста.

© *А. Д. Ноздрачев, М. П. Чернышова*

A. V. USHAKOV. «THE GOOD QUALITY DISEASES OF THYROID. CLINIC CLASSIFICATION».
M.: DOCTOR A. V. USHAKOV'S CLINIC, 2013. 384 P.

A. D. Nozdrachev, M. P. Chernyshova