

А.В. Ушаков

ГИПОТИРЕОЗ
ИСКАЖЕНИЕ СУЩНОСТИ

Клиника доктора А.В. Ушакова
Москва
2021

УДК 616-079.1

ББК 54.15

У93

Ушаков А.В.

У93 Гипотиреоз: искажение сущности.

2-е издание, исправленное и дополненное.

М.: Клиника доктора А.В. Ушакова, 2021. – 112 с.

ISBN 978-5-93129-035-5

Гипотиреоз известен медицине около 150 лет. За этот период фундаментальные и клинические исследования усовершенствовали диагностику при первичном гипотиреозе. Но, несмотря на значительный технологический прогресс, более века сохраняется понимание первичного гипотиреоза как «снижение функции щитовидной железы». Вместе с тем факты показывают совершенно другую сущность гипотиреоза.

Это издание анализирует историю формирования искажённого представления о гипотиреозе, как снижении функции щитовидной железы в результате поражения при аутоиммунном тиреоидите (Хашимото), демонстрирует морфологические, физиологические и клинические факты и закономерности, противоречащие этой ошибочной гипотезе. Поясняются причины устойчивого доверия специалистов к догматическим воззрениям из прошлого, основанным только на здравом смысле.

Последовательный анализ данных о первичном гипотиреозе раскрывает его сущностное качество – усиление функционального напряжения щитовидной железы для поддержания гормонального гомеостаза. Поясняется сущность этиологии и патогенеза гипотиреоза. Описываются принципы динамики тиреоидного гормонального обмена. Аутоиммунный процесс предстаёт в качестве приспособительно-компенсаторного явления – утилизационного, транспортного и репаративного.

Книга рекомендуется эндокринологам, сонологам и врачам любой специализации.

© А.В. Ушаков, 2020

ISBN 978-5-93129-035-5

© А.В. Ушаков, 2021

***Книга посвящается моему отцу,
Ушакову Валерию Неоновичу,
в год его 80-летия***

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения	6
Предисловие ко второму изданию	7
Предисловие к первому изданию	8
1. История изучения гипотиреоза	11
2. Значение иннервации щитовидной железы	29
3. Этиология и патогенез гипотиреоза	33
4. Увеличение ТТГ	38
5. Скорости потребления и производства щитовидных гормонов	41
6. Усиление кровотока в щитовидной железе	45
7. Симптомы гипотиреоза	56
8. Регенерация и восстановление щитовидной железы	59
9. Аутоиммунный тиреоидит – гипотеза	72
10. Первичный гипотиреоз переходит в гипертиреоз (болезнь Грейвса)	81
11. Искажение сущности гипотиреоза	94
Литература	100

СОКРАЩЕНИЯ

АИТ – аутоиммунный тиреоидит,
АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину,
АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе,
АТ-рТТГ – антитела к рецепторам ТТГ,
ТВАб – блокирующие антитела к рецепторам ТТГ,
ТSAб – стимулирующие антитела к рецепторам ТТГ,
ВНС – вегетативная нервная система,
ВЩА – верхняя щитовидная артерия,
ПССК – пиковая систолическая скорость кровотока,
ТТГ – тиреотропный гормон,
Т4 – тироксин,
Т4св. – свободный тироксин,
Т3 – трийодтиронин,
Т3св. – свободный трийодтиронин,
Т4общ. – общий тироксин,
УЗД – ультразвуковая диагностика,
УЗИ – ультразвуковое исследование,
ЦДК – цветное доплеровское картирование,
ЭДК – энергетическое доплеровское картирование,
ЩЖ – щитовидная железа.

ПРЕДИСЛОВИЕ

ко второму изданию

После выхода в свет первого издания этой книги у меня появилось ещё одно важное доказательство истинной сущности гипотиреоза – переход из гипотиреоза в гипертиреоз. Если ранее мне приходилось наблюдать случаи появления гипотиреоза после гипертиреоза, то впервые в моей практике у пациентки произошло обратное.

Поэтому второе издание книги включило в себя новый раздел «Первичный гипотиреоз переходит в гипертиреоз (болезнь Грейвса)». В нём представлен не только случай из практики, но также обзор и анализ данных из нескольких десятков статей, в которых авторы описали такие же явления.

Как видно, наш мир постоянно предоставляет нам нужные факты для понимания закономерностей природы. Накопление таких фактов в течение времени требует их совместной оценки для коррекции представлений и даже смены научной парадигмы, если новые знания показывают другую реальность и противоречат прежним гипотезам.

Эта книга не только доказывает ошибочность сохраняющихся прежних воззрений, но и открывает направление восстановительной эндокринологии.

А.В. Ушаков
28 марта 2021, Москва

ПРЕДИСЛОВИЕ

к первому изданию

В наше время термин «гипотиреоз» широко известен. Причём не только специалистам, но и людям без медицинского образования. Врачи и пациенты воспринимают слово «гипотиреоз» просто. Применяют его в диагнозе и пояснениях. Термин «гипотиреоз» стал обыденным современным обозначением болезни.

Большинство врачей и пациентов понимают под гипотиреозом «снижение функции щитовидной железы». Такое выражение используют не только в устной речи, но и в научной литературе. Это восприятие гипотиреоза никогда не подвергалось сомнению, анализу и оценке.

Здравый смысл подсказывает, что должны существовать два противоположных состояния, связанных с количеством гормонов щитовидной железы в крови. Гипертиреоз стали относить к гиперфункции, а гипотиреоз – к гипофункции щитовидной железы. Вполне естественно, что здравый смысл как упрощенное восприятие действительности оказал сильное влияние на умы, передал в поколениях и сохранил именно такое понимание гипотиреоза.

В наше время почти никто не сомневается в гипотиреозе как слабости щитовидной железы. Недостаток, а конкретнее – «снижение щитовидной функции» в результате истощения тиреоидной паренхимы, является основой характеристики гипотиреоза для многих врачей и пациентов.

– А как же иначе? – скажет любой пациент и даже врач-эндокринолог. – Почему в крови уменьшается количество гормонов щитовидной железы? В связи с её истощением. Всё просто: иммунная система агрессивно влияет на щитовидную железу, которая разрушается и атрофируется. Функция железы уменьшается и возникает гипотиреоз. И это пожизненно, ведь иммунная система атакует щитовидную железу, которая не восстанавливается.

Понимание гипотиреоза как «снижения функции щитовидной железы» привело к соответствующей методике лечения – заместительному введению гормонов щитовидной железы. Эту заместительную тактику также подсказывает человеческий здравый смысл, который побуждает такую мысль: «Если не хватает гормонов, то их нужно вводить».

Удивительно, что такое объяснение и такое направление лечения удовлетворяют почти всех врачей. Никто из них, как видно, не замечает множество фактов, указывающих на абсолютно иную биологическую основу первичного гипотиреоза – избыточное напряжение щитовидной железы для поддержания в крови достаточного количества тиреоидных гормонов.

Эти факты связаны с историей формирования знаний о гипотиреозе. Если рассматривать историю гипотиреоза не с позиции развития заместительной гормональной помощи, а с точки зрения «сущности гипотиреоза», то анализ событий почти за 150-летний период покажет истоки невнимания к фактам, противоречащим исходному пониманию гипотиреоза. Этот анализ исторических условий появления и сохранения ложной гипотезы о гипотиреозе подобен важнейшей части клинического обследования пациента – истории болезни. Он раскрывает источники и механизм искажения сущности гипотиреоза.

Одним из важных исторических условий, повлиявших не только на понимание гипотиреоза, но и на всю клиническую тиреологию, оказалось исключение эндокринологами роли периферической нервной системы в деятельности щитовидной железы и её патологии. Несмотря на абсолютную

закономерность проводникового нервного влияния на трофику, гормонообразование, регенерацию, сосудистую сеть и иммунные процессы щитовидной железы, а также на процессы периферического дейодирования тиреоидных гормонов, эндокринология почти полностью оградилась от нервизма, выбрав гуморальный путь развития.

Вместе с тем, клиническая тиреоидология предала забвению такие закономерные процессы, как регенерация ткани щитовидной железы, утилизационная и репаративная функции иммунной системы. В популярных списках причин гипотиреоза отсутствует главная причина – интенсивные энергозатраты организма. Все эти и другие фактические знания противоречат идее об аутоиммунном тиреоидите (Хашимото), воспринимаемой наиболее распространённой причиной первичного гипотиреоза, и позволяют понять настоящую сущность гипотиреоза, благодаря которой возможно восстанавливать щитовидную железу.

А.В. Ушаков
10 июня 2020, Москва

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГИПОТИРЕОЗА

История формирования и коррекции понимания гипотиреоза служит яркой демонстрацией выбора ошибочного направления в медицине. Невнимание к фактам, нелогичность выводов и человеческие качества стали источниками искажения понимания реальных процессов, происходящих в щитовидной железе и организме при гипотиреозе.

История познания в тиреологической, как и в других специализированных сферах медицины, имеет несколько разветвлений, взаимосвязанных между собой одной прикладной особенностью – возможностью диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы. Изучение заболеваний щитовидной железы проходило разными направлениями. Поэтому, для понимания истории, повлиявшей на сохранение искажённой оценки гипотиреоза, уместно выделить несколько видов таких **исторических ветвей**:

- 1) формальная клиницистика в тиреологической;

- 2) тиреоидный гормональный обмен;
- 3) морфология щитовидной железы;
- 4) нейротиреоидология;
- 5) фармакотерапия гипотиреоза.

Все эти области истории познания гипотиреоза взаимосвязаны и протекали параллельно. Они представляют собой совместный труд клиницистов (терапевтов и хирургов), физиологов, химиков и морфологов. Эти люди из разных стран передавали друг другу и в поколениях свои достижения, открытия и выводы. Эти специалисты могут восприниматься одной командой, служащей единой цели и чётко взаимодействующей в каждый год на протяжении почти 150-летней истории гипотиреоза. В действительности, история гипотиреоза – это история разных научных школ и доминирования мнений, приближающих и отдаляющих нас от истины.

19 век – формирование искажения

В начале 19 века сохранялись представления о щитовидной железе как органе, необходимом для фильтрации крови перед поступлением её в головной мозг, что особенно важно для женщин, которым более свойственны некоторые заболевания [1].

Большинство научных публикаций 20 века о гипотиреозе начинаются с исторической справки о том, что автором термина «гипотиреоз» был английский лейбмедик **William Withey Gull**, который в 1873 описал явления микседемы при атрофии щитовидной железы [2], а термин «микседема» предложил в 1878 **William Miller Ord** [3].

Сложно представить, почему при таком множественном упоминании этих авторов и стремлении зарубежных коллег указывать авторство в названиях болезней, Гюлю и Орду не досталась такая слава, как, например, это произошло с Грейвсом и Хашимото (*это тем более удивительно, что доминировавшее ранее в Европе название диффузного гипертиреоза как «Базедова болезнь», почти везде в англо-*

язычной литературе к настоящему времени вытеснено «болезнью Грейвса»).

Под гипотиреозом Gull понимал **отсутствие выделения веществ из щитовидной железы**. Эти вещества ещё не назывались гормонами. До определения химической формулы первого гормона щитовидной железы (тироксина, Т4) оставалось около полувека, а второго гормона (трийодтиронина, Т3) – около 80 лет. Проверить же количество щитовидных гормонов в крови пациентов можно будет лишь через 100 лет.

В 19 веке термин «гипотиреоз» почти не использовался. Его заменяло название заболевания – «микседема». Изучение этого состояния было преимущественно эмпирическим и, главным образом, клиническим.

Вместе с тем осуществлялся морфологический анализ самой щитовидной железы и клеток нервной системы, поскольку заболевание значительно затрагивало психику пациентов [5-8 и др.]. Особенно у молодых лиц, у которых выявлялся кретинизм. Но главное внимание клиницистов было обращено на лечебный эффект от введения препаратов щитовидной железы.

Ещё в 1859 немецкий анатом и физиолог **Moritz Schiff** показал, что удаление щитовидной железы у собаки приводит к её гибели, а заместительное применение продуктов из железы или трансплантация сохраняет жизнедеятельность [9, 10]. В тот период результат показал вероятность существования продукции неких веществ щитовидной железы и их важную роль в организме. Но после выявления связи симптомов микседемы с недостатком щитовидных гормонов начинается активное исследование, создание и апробирование методик заместительного лечения микседемы [11-14].

Одним из важных достижений того времени считается возможность устранения симптомов микседемы с восстановлением нормального состояния пациента путём инъекций вытяжки продуктов щитовидной железы. Пионером такой тактики лечения признан английский доктор **George R. Murray**, который в 1891 опубликовал статью об успешном лечении при

микседеме подкожным введением экстракта щитовидной железы овцы [11].

Следует заметить, что **в конце 19 века специалистам не была известна функция щитовидной железы**. Об этом они сообщали в своих письменных трудах и лекциях. Например, известный хирург **Emil Theodor Kocher** в 1883 так выразил уровень врачебных знаний о роли щитовидной железы: «К сожалению, физиологи почти ничего не знают о физиологическом значении щитовидной железы, и это, возможно, было главной причиной для хирургов, молчаливо предполагающих, что щитовидная железа не имела никакой функции вообще. Как только человек достиг уверенности в том, что полное удаление может быть успешно выполнено с технической точки зрения, он не колебался, в случае заболевания обеих половин щитовидной железы, чтобы удалить весь орган» [15].

К концу 19 века сложилось чёткое понимание, что проявления гипотиреоза абсолютно связаны с атрофией или отсутствием щитовидной железы. Введение же веществ из щитовидной железы при микседеме (гипотиреозе) устраняет симптомы болезни. На основании этих данных формировалось умозаключение о том, что **гипотиреоз – это отсутствие или недостаток веществ (гормонов) щитовидной железы**. Такое заключение воспринималось врачами на рубеже 19 и 20 веков как единственно верное.

19 век стал периодом **зарождения идеи о гипотиреозе**. Следующие 120 лет принесли много **новых знаний** о щитовидной железе и связанных с ней заболеваниях, но основное представление о гипотиреозе почти не изменилось. Гипотиреоз и в 2020 году врачи и пациенты продолжают понимать почти так же, как в конце 19 века.

История исследования гипотиреоза в 20 веке покажет нам важные факты, которые противоречат первоначальному мнению о нём, полученному только лишь на основе **здорового смысла** (упрощённого восприятия действительности). Если в 19 веке преобладал клинический анализ гипотиреоза,

а в лабораторной области доминировало изучение нервного влияния на процессы органов, то к началу 20 века медицинская физиология активизировала изучение химического состава веществ, выделяемых органами в кровь, и их действия.

I половина 20 века – укрепление искажения

В конце 19 и начале 20 века в области исследования внутренней секреции произошли значительные продвижения. Они касались понимания общих принципов эндокринологии, открытия первых двух секреторных веществ (адреналина и секретина) и появления термина «гормон», предложенного в 1905 английским физиологом Э. Старлингом [16, 17].

Первое десятилетие 20 века принесло ещё один новый термин – «эндокринология». Новое направление в медицине стало отделяться от «внутренних болезней». Вместе с тем, термин «гипотиреоз» начал активнее применяться в научной литературе.

Со второго десятилетия 20 века в публикациях о гипотиреозе авторами рассматривается разная симптоматическая выраженность болезни и её проявления. В результате, **гипотиреоз перестаёт восприниматься синонимом микседемы и становится обобщающим термином**, обозначающим уже не только отсутствие тиреоидных гормонов, но и **недостаточность функции щитовидной железы**.

Одновременно с формированием этого ключевого представления о гипотиреозе, сохранившегося по настоящее время, происходит активный анализ структуры гормонов щитовидной железы. Этот поиск идёт пошагово, со знаковыми результатами через 20 и 10 лет. В 1894 Бауман обнаруживает большую концентрацию йода в щитовидной железе, чем доказывает содержание йода в её гормонах. В 1914 Кендель щелочным гидролизом выделяет из щитовидной железы некий продукт, называя его «тироксинам», но лишь в 1926 Гаррингтон устанавливает химическую структуру тироксина, а через год вместе с Бергером синтезирует этот гормон [17-19].

Эти достижения вдохновляют клиницистов. Ведущие основатели эндокринологии из разных стран в руководствах по эндокринологии почти всегда включают раздел о химии гормонов щитовидной железы. Одновременно с поиском химической формулы тироксина бурно развивался фармакологический рынок. Он предлагал множество препаратов с разными названиями для заместительного лечения при гипотиреозе. Искусственных гормональных медикаментов ещё не существовало. Предложения фармакологов будет оставаться до 70-х годов в виде натуральных препаратов, подготовленных специальными методиками.

В клинической тиреологии, кроме накопления эмпирических знаний в виде описания течения микседемы и эффективности введения продуктов из щитовидной железы, в первые десятилетия 20 века появляются новые способы диагностики и лечения. Они связаны с оценкой основного обмена и дефицита йода.

В этот период происходил активный поиск регионов эндемического зоба и его причин. Среди всех гипотез об этиологии зоба наиболее достоверными воспринимались две – гигиеническая и йододефицитная. В дальнейшем именно йоду будет отдано основное внимание в анализе природы эндемического зоба. Такому решению способствовало уменьшение зобатости в местах йодной профилактики и улучшения в виде уменьшения щитовидной железы при малом и недавно развившемся зобе, с улучшением состояния при симптомах микседемы.

Морфологический анализ эндемического и спорадического зоба показал диффузный, узловой и смешанный процесс в щитовидной железе. Наблюдалась близкая к нормальной структуре ткань ЩЖ паренхиматозной или коллоидной структуры, с процессами активной пролиферации тиреоидной ткани и перенапряжения фолликулярного аппарата щитовидной железы [21-23].

Было выявлено, что зоб мог сопровождаться клиническими проявлениями гипертиреоза или гипотиреоза. При-

чём применение тиреоидных препаратов и/или адекватного количества йода уменьшало или устраняло не только симптомы гипотиреоза, но и явления зоба. Тем не менее ведущие специалисты до середины 20 века в руководствах по эндокринологии утверждали, что **гипотиреоз свойственен атрофии щитовидной железы и связан с её недостаточной функцией**, а этиология и патогенез гипотиреоза неизвестны [21, 22].

Предположения о механизме развития гипотиреоза были связаны, главным образом, с пониманием роли тиротропного гормона (ТТГ), поскольку в начале 20 века было выявлено это вещество гипофиза, стимулирующее гормонообразование щитовидной железы [21]. Вновь здравый смысл подсказывал: если уменьшается производство тиреоидных гормонов и возникает гипотиреоз, то это явление – результат уменьшения продукции ТТГ. Проверка этой гипотезы через полвека указала на её **ложность**.

Определение ТТГ в крови пациентов с гипотиреозом появится только во второй половине 1960-х годов. Эта возможность покажет, что при гипотиреозе концентрация ТТГ в сыворотке крови не уменьшается, а увеличивается.

Ошибочные гипотезы в истории медицины – частое явление [25]. Некоторые из них очень продолжительно сохраняются и передаются в поколениях специалистов. И поскольку большинство врачей опирается не на факты, а лишь на веру (*к должностным авторитетам, массовой распространённости идей, к напечатанному тексту в научной периодике*), поскольку отсутствует полноценная подготовка по общей патологии человека, то ложные представления об этиологии и патогенезе заболеваний сохраняются. Кроме того, современники склонны думать, что все ошибки остались в прошлом, что достигнутый уровень здравоохранения опирается на доказанные и проверенные знания, что все иные мнения не могут быть истинными, а потому не достойны их внимания.

Почему в то время никто даже не предположил вариант

патогенеза гипотиреоза, связанный с усилением деятельности щитовидной железы? Ведь уже были известны факты, позволяющие сделать такой вывод. Следовало бы подумать о более значительной концентрации йода в клетках щитовидной железы по сравнению с сывороткой крови, а также об уменьшении зоба при гипотиреозе от применения лечебной дозы йода. Всё это указывает на механизм гипотиреоидного зоба (*т.е. компенсаторную гипертрофию и гиперплазию ЩЖ*). Он подобен механизму зоба при гипертиреозе. В этих двух случаях гормонального обмена происходит избыточное напряжение клеток ЩЖ в связи с интенсивным захватом тиреоцитами йода из крови для образования нужного количества гормонов при гипотиреозе (*это указывает на усиление функции, а не на уменьшение*) или избыточного при гипертиреозе. На основе этих знаний уже в первой половине 20-го века следовало бы предполагать усиление стимуляции ЩЖ за счёт увеличения продукции ТТГ гипофизом, что и было подтверждено после 1965.

История исследования гипотиреоза показывает устойчивость одностороннего мнения о том, что гипотиреоз – это недостаточность функции щитовидной железы.

Главным искажением в понимании патологии щитовидной железы, включая гипотиреоз, было появление сомнений в проводниковой нервной регуляции трофики и гормонообразования щитовидной железы, которое перешло в почти абсолютное **отрицание роли вегетативной нервной системы в деятельности щитовидной железы**. Зарождение этой ошибочной идеи связано с многовековым противостоянием **гуморальных и солидарных** взглядов на процессы организма [26, 27]. Значительное преобладание гуморального мировоззрения в медицине не уменьшилось и не исчезло в 20 веке, поскольку абсолютно связано с человеческими качествами. Гуморальная позиция в медицине постепенно вытеснила роль периферической нервной системы в деятельности внутренних органов. Особенно выраженный отказ от нервного патогенеза произошел в эндокринологии [27].

Часть ведущих клиницистов указывала на реальность нервной регуляции деятельности щитовидной железы. Их аргументами были ваго- и симпатикотонические симптомы болезни Базедова, факты развития гипертиреоза после психических потрясений, выздоровления в связи с лечебным влиянием на периферическую и центральную нервную систему и данными морфологов: 1) выявленной иннервацией не только сосудистой сети ЩЖ, но и её фолликулов, 2) валлеровское перерождение комплексов нейронов в ганглиях, обеспечивающих ЩЖ, 3) экспериментальная провокация гипертиреоза у животных [28-30].

Экспериментальное исследование нейровегетативной проводниковой регуляции щитовидной железы активно осуществлялось на протяжении первых трёх десятилетий 20 века. Их выводы оказались противоречащими. Развитие признаков тиреотоксикоза (*тахикардия, склонность к поносам, уменьшение массы тела, выпадение волос и экзофтальм*) при раздражении симпатических нервов ЩЖ было доказано **Cannon** и **Cattell** (1916) в экспериментальной модели на животных и в последующем подтверждено некоторыми другими физиологами [27]. Несмотря на эти и другие доказательства, другая группа исследователей не смогла получить такие же данные. В результате большинство авторитетных специалистов Западной Европы и Северной Америки пришли к заключению об **отсутствии влияния нервной системы на щитовидную железу** [31, 32].

В первой половине 20 века зарубежные клиницисты-эндокринологи приняли эту позицию и сохранили её по настоящее время. В результате современные зарубежные и отечественные руководства по тиреологии не содержат морфо-функциональных знаний об иннервации щитовидной железы и роли периферической нервной системы в тиреоидной патологии. Но физиологи, в отличие от клиницистов, продолжили исследования нервной регуляции ЩЖ.

Исключение абсолютного фундаментального знания – участия вегетативной нервной системы в деятель-

ности щитовидной железы – стало самым главным источником искажений и ошибок в понимании сущности заболеваний щитовидной железы. Это событие в мировой эндокринологии, растянувшееся с начала 20 века до настоящего времени, затормозило развитие клинической тиреологии и оказало вред огромному количеству пациентов.

Аутоиммунное поражение щитовидной железы совершенно не обсуждалось в качестве источника гипотиреоза до 50-х годов 20 века. Несмотря на публикацию доктора Хашимото в немецком журнале в 1912 о выявленных им четырёх случаях тиреоидной лимфоцитарной инфильтрации и названной «struma lymphomatosa» [33], в последующие несколько десятилетий почти никто не рассматривал роль иммунной системы как провокатора гипотиреоза. К этиологическим факторам гипотиреоза относили недостаток йода, психические перегрузки, неблагоприятные гигиенические условия и старческий возраст [22, 23]. Причинами struma lymphomatosa (Hashimoto) полагали инфекции легких и ротоносоглотки [34].

В первой половине 20 века struma lymphomatosa (Hashimoto) оценивалась как редкое заболевание, встречающееся по данным разных авторов в 0,7-1,7% случаев удаления ЩЖ [35]. Основное внимание специалистов было обращено к определению отличия struma lymphomatosa (Hashimoto) от струмы Риделя (Riedel's struma), о существовании которой стало известно после публикации Риделя в 1896 [36-41 и др.]. Специалисты осторожно старались оценивать природу двух этих состояний ЩЖ и выражали разные мнения, включая путаные характеристики гистологического строения. Многие авторы даже не считали болезнь Хашимото (struma lymphomatosa) тиреоидитом (воспалением), но наблюдали при этом заболевании на ранних стадиях явления гипертиреоза, на поздних – гипотиреоза [32, 39, 42].

Почти независимо от клинической эндокринологии в течение всей первой половины 20 века проводились иммунологические исследования, т.к. в литературе не прослеживается

интерес клиницистов к достижениям иммунологов и активное внедрение их результатов в практику. Первые эффективные попытки применения специфических антисывороток осуществлялись при гипертиреозе, но недоразвитие иммунной теории в тиреологии и настороженность клиницистов к такой практике (в т.ч. применение тиреоэктомии, а в последующем – больших доз йода и тиреостатических средств) прервало интерес к антисывороткам в терапии. До 1957 никаких значимых исследований в области анализа клинической иммунологии тиреоидита не осуществлялось [43].

II половина 20 века – сохранение и укрепление искажения

Вторая половина 20 века началась с открытия в 1952 химической формулы гормона Т3 (3:5:3'-L-трийодтиронина) английским физиологом Rosalind Pitt-Rivers вместе с Jack Gross [44] (*в 1971 биохимик Rosalind Pitt-Rivers стала вторым президентом European Thyroid Association, появившейся в 1965*). Изучение действия этого гормона показало более выраженный эффект по сравнению с тироксином. В практической эндокринологии начался период изучения применения Т3 при гипотиреозе, который в настоящее время всё ещё не завершился.

Несмотря на прогрессивное развитие химии тиреоидного гормонального обмена, включая открытие Rosalind Pitt-Rivers гормона Т3, понимание сущности гипотиреоза не изменилось. Гипотиреоз продолжал восприниматься ведущими специалистами как заболевание, вызванное неспособностью щитовидной железы производить достаточное количество гормонов, необходимых для восстановления здоровья [32].

Вторая половина 20 века предоставила эндокринологам две значимых возможности, скорректировавших и открывших новые направления в клинической тиреологии. Обе связаны с индивидуальной диагностикой сыворотки крови. Первая – с анализом количества иммуноглобулинов, вторая

– с количеством гормонов Т4, ТТГ и Т3. Эти два направления изменили методики диагностики и выбора лечения, но никак не отразились на главном – знании сущности гипотиреоза.

В середине 1950-х годов у врачей появляется возможность определения иммуноглобулинов в сыворотке крови. Такое практическое достижение, подкрепленное многочисленными исследованиями физиологов-иммунологов, значительно активизировало клиницистов, побудив поиск новых гипотез патогенеза для клинической медицины.

Лабораторный анализ показывал у пациентов увеличенные титры иммуноглобулинов к разным органам и тканям при их патологии. Полученные результаты стали мощным стартом для общей идеи об агрессивном влиянии иммунной системы на органы. Вместе с тем в научной периодике увеличилось количество публикаций об аутоиммунных заболеваниях и антителах.

С 1956 на основании мнения Noel R. Rose и Ernst Witebsky появилась идея об аутоиммунном поражении ткани щитовидной железы [45, 46]. Но только в 1960-е годы начала формироваться гипотеза об аутоиммунном тиреоидите как о заболевании [47-50]. При этом сохранялось мнение о том, что аутоиммунный тиреоидит (Хашимото) относится к хроническому воспалению и ведёт к гипотиреозу. Последующие два десятилетия (1970-е и 1980-е годы) велись активные исследования иммунных процессов при заболеваниях щитовидной железы, заложивших основу нового понимания *struma lymphomatosa* Хашимото.

Результат поиска словосочетания «*autoimmune thyroiditis*» в PubMed за период с 1970 по 1995 показывает лишь 603 публикации. С 1996 значительно усиливается количество печатных работ по теме аутоиммунного тиреоидита (АИТ), составляя за почти такой же период (по май 2020) уже 4683 публикации. Можно думать, что, даже без учёта других научных литературных источников (например, диссертаций и монографий), представленная пропорция научного внимания к АИТ по данным PubMed демонстрирует интенсивность

утверждения этой патологии в эндокринологии (впрочем, подобную тенденцию можно проследить и по многим другим направлениям в медицине, что может быть связано преимущественно с активизацией медицинской публицистики). За указанные 25 лет темы почти всех работ не связаны с анализом гипотетической природы АИТ (тиреоидного воспаления от агрессивного влияния собственной иммунной системы). Исследовались особенности АИТ как несомненно существующей патологии.

Специалисты, изучавшие АИТ как самостоятельное заболевание, в последние десятилетия 20 века (и до настоящего времени) **не выявили конкретных причин АИТ**, но странным образом превратили аутоиммунный тиреоидит (Хашимото) в причину гипотиреоза. Массовое убеждение в истинности гипотезы об АИТ сопровождалось невниманием к фактам, противоречащим идее АИТ. Благодаря доверию к авторитетным мнениям ведущих специалистов, нашедшим удобное пояснение лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ, и прогрессивному увеличению публикаций об АИТ, тиреоидит Хашимото к концу 20 века стал восприниматься как абсолютное знание (аксиома).

В результате понимание тиреоидита Хашимото как (i) последовательного повреждения щитовидной железы иммунной системой с развитием гипотиреоза и (ii) причины гипотиреоза укрепило мнение о гипотиреозе как уменьшении функции щитовидной железы.

Более важным событием для клинической практики стала возможность радиоиммунной оценки **количества тиреоидных гормонов (Т4 и Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови**, появившаяся с конца 60-х годов [51-57]. Особенно – ТТГ, поскольку с помощью ТТГ врачи смогли точно определять гипотиреоз и дозу гормонального препарата для заместительной помощи [58]. Менее значимым, но также важным для того времени оказалось открытие процесса дейодирования тироксина, послужившее началом поиска лучших вариантов лечебной тактики.

Благодаря радиоиммунному анализу 70-е годы 20 века открыли новые горизонты для клинической тиреологии. Произошёл своеобразный революционный скачок. Диагностика гипотиреоза перешла от опосредованных и потому неточных исследований к конкретным величинам гормонов. ТТГ стал точным критерием гипотиреоза. В 70-х годах сложилась чёткая парадигма: **гипотиреоз – это избыточная концентрация ТТГ в сыворотке крови** (если посмотреть на это определение, то гипотиреоз – это избыточная стимуляция щитовидной железы, ведь ТТГ активизирует гормонообразование щитовидной железой тироксина и трийодтиронина).

Существовавшие до того времени гипотезы о том, что при гипотиреозе ТТГ не увеличен, а при гипертиреозе ТТГ избыточен, окончательно оказались позабыты. Над этими ошибочными гипотезами, сохранявшимися несколько десятилетий, не была проведена аналитическая «работа над ошибками» (*почему они были допущены, как исключить подобное в будущем и пр.*).

Как видно, до 1960-х никто не обратил внимание на возможную реальность, противоречившую прежним мнениям, – увеличение ТТГ при гипотиреозе как признак избыточной стимуляции щитовидной железы. С 1970-х сверхнормальный уровень ТТГ был понят как «дополнительная активизация ослабленной щитовидной железы», т.е. как необходимость стимулирования из-за недостатка компенсаторных возможностей самой щитовидной железы поддерживать в крови нормальное количество гормонов. Почему специалисты, расставшись с **прежней ошибкой**, пришли к выводу, что новое умозаключение является единственно возможным и не является **новой ошибкой**?

Таким образом, тезис о том, что **гипотиреоз – это снижение функции щитовидной железы**, не исчез с появлением радиоиммунного анализа ТТГ, Т4 и Т3 в крови. Специалисты 1970-х годов сохранили это достижение здравого смысла своих предшественников из 19 века и передали его в 21 век, лишь дополнив его более точными критериями диагностики.

I часть 21 века – переход от искажения к сущности

Сформировавшиеся в 20 веке доброкачественные нозологические формы заболеваний щитовидной железы перешли в 21 век, почти не подвергнувшись значимым изменениям их понимания. Аутоиммунный тиреодит (Хашимото), синдромы гипотиреоза, гипертиреоза, зоб (диффузный, узловой, смешанный) вместе со злокачественностью сохранили свои фундаментальные основы. Наследуемость, дефицит йода и аутоиммунный процесс остались главными ключевыми направлениями в формировании источников развития тиреодной патологии.

Совершенствование иммуноферментных и иных технологий лабораторного дела улучшили чувствительность и специфичность новых генераций анализа ТТГ и тиреодных гормонов в крови. Но сотые и тысячные значения этих показателей не повлияли на сущность диагностики гипотиреоза.

Появившиеся в 20 веке два варианта гипотиреоза (субклинический и проявленный) устойчиво продолжают применяться тиреодологическими ассоциациями разных стран и в 21 веке. В России ведущие должностные эндокринологи, опираясь на рекомендации американских коллег, также сохранили в клинической практике только эти два лабораторно-клинических обозначения гипотиреоза [59].

Если в первое десятилетие 21 века в диагностике гипотиреоза врачи, как и раньше, абсолютизировано ограничивались лишь анализом ТТГ для диагностики и назначения гормональных средств, то во втором десятилетии, наряду с таким «одномаркерным» исследованием, постепенно усилилось мнение специалистов о необходимости контроля совместно с ТТГ свободных форм щитовидных гормонов (Т4св. и Т3св.). Этот прогресс становится заметен по публикациям, увеличивающейся частоте назначений специалистами анализа трёх показателей (ТТГ, Т4св. и Т3св.) и рекомендациям части негосударственных лабораторий в России выполнять

указанный гормональный комплекс вместе с тиреоидными антителами (чаще – АТ-ТПО).

Второе десятилетие 21 века показало усиление критики устоявшихся представлений о гипотиреозе и его терапии. Но почти все доказательно обоснованные мнения о необходимости изменений тактики диагностики и лечения при гипотиреозе в этот период связаны с **эмпирической** оценкой сочетания данных анализа крови, симптомов и влияния гормональных медикаментов. В научной печати обсуждаются величины ТТГ (для выбора назначений), отсутствие эффективности от заместительной гормональной помощи [60-62], цель лечения, особенности гормональных медикаментов, методики их применения и прочее [63-66].

Одним из таких передовых исследований клинического отношения специалистов к гипотиреозу стала работа J.E.M. Midgley и соавт. [67], показавшая несколько важных ключевых ориентиров и выводов:

1) взаимосвязь между ТТГ, Т4св. и Т3св. является специфичной, динамичной и индивидуальной в каждом случае гипотиреоза;

2) лабораторный анализ гипотиреоза обязательно должен включать три показателя – ТТГ, Т4св. и Т3св.;

3) существует много клинических вариантов гипотиреоза,

4) нецелесообразно направлять лечение при гипотиреозе на нормализацию ТТГ;

5) данные лабораторного исследования не должны преобладать в выборе направления и особенностей лечения; следует учитывать патогенетические основы клинической картины болезни у конкретного пациента с гипотиреозом;

6) необходима «серьезная коррекция научных данных».

В 2001 L.H. Duntas подверг критике понятие «субклинический гипотиреоз» [68], но комитеты тиреоидологических ассоциаций Америки и Европы продолжили применение этого нозологического обозначения, как и доверяющие им практикующие специалисты. В 2015 W.M. Wiersinga рекомендовал заменить термин «субклинический гипотиреоз», иска-

жающий и недостаточно характеризующий реальность, на расширенную классификацию гипотиреоза, основанную на значениях ТТГ, Т4св. и Т3св., что позволит избежать ошибок в назначениях [69]. Но вместе с единичными публикациями, разоблачающими ограниченный взгляд на гипотиреоз, продолжают выходить в свет статьи с прежними терминами.

Заместительное гормональное «лечение» также подверглось негативной оценке эндокринологами из разных стран в связи с отсутствием эффективности (преимущественно по симптоматическим параметрам) при большей части лабораторных вариантов гипотиреоза [70-74].

Сущность этих противоречий связана с несостоятельностью **парадигмы лечения** при первичном гипотиреозе, шаблонно направленной на нормализацию ТТГ, но никак не ориентированную на **парадигму функции** щитовидной железы при гипотиреозе как основную в понимании выбора лечебного направления.

Данные исследований по этой теме привели клиницистов в 1970-80-е годы к универсальному, как тогда ими желалось, маркеру гипотиреоза – величине ТТГ. В тот период наступила удовлетворённость удачным сочетанием простой диагностики и выбора дозы препарата, которая продолжается и в настоящее время. Как и ранее, современники сохраняют слепую убеждённость в поиске универсальных маркеров в разных областях медицины, напоминая верующих в реальность Perpetuum Mobile.

Но, как видно, многочисленные факты (лабораторных, аппаратных и других исследований) настойчиво показали внимательным специалистам, не ослеплённым авторитетными догмами, другую реальность. Впрочем, их выводы пока остаются на уровне анализа **эмпирических** данных. К сожалению, исследовательское зрение так и не было обращено на **закономерности** первичного гипотиреоза, заслонённые авторитетным мнением о неизлечимости аутоиммунного тиреоидита (Хашимото) (*пока лишь эмпирически решается задача о другой маркерной диагностике и постоянной*

медикаментозной коррекции вместо переоценки фактов и выделения закономерностей, позволяющих восстанавливать ЩЖ и организм).

Тем не менее, второе десятилетие 21 века показало существенную идеологическую трещину в сложившейся системе искажённых взглядов на гипотиреоз. Эта важное начало, которое в будущем приведёт к совершенно другой клинической тиреологии, фундамент которой уже подготовлен в нашей Клинике [75], но пока не интересен коллегам, увлечённым процессом поиска новых маркеров оценки гипотиреоза и эффективности действия гормональных медикаментов.

В настоящее время эндокринологи продолжают понимать первичный гипотиреоз как «снижение функции щитовидной железы» или «дефицит производства гормонов щитовидной железой», но диагностировать его по лабораторному признаку – увеличению ТТГ [63, 76-79]. В том числе из-за неспецифичности симптомов при гипотиреозе [80].

История появления и сохранения искажения гипотиреоза не ограничивается уровнем формальной клиницистики и лабораторных достижений. Это история о развитии методик аппаратной диагностики ЩЖ, о разобращении нейрофизиологии и клинического направления в тиреологии. Но основанием этой истории гипотиреоза оказались сами специалисты, своими человеческими качествами невольно и намеренно направлявшие развитие тиреологии в ошибочном направлении.

ЗНАЧЕНИЕ ИННЕРВАЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проводниковый нервный контроль и регуляция трофики и образования гормонов в щитовидной железе закономерны, т.е. являются биологическим законом нашего мира. Отрицание нервной регуляции функции щитовидной железы подобно непризнанию гравитации [81].

Независимо от такой закономерности, медицинская наука накопила большое количество доказательств управления щитовидной железой через периферические центры вегетативной нервной системы (ВНС) [24, 82-84]. Морфофункциональные особенности нервной деятельности в отношении щитовидной железы уточняются и в настоящее время. Но этим занимаются физиологи. Эндокринологи же продолжают отвергать проводниковую нервную регуляцию щитовидной

железы [85]. Их мнения основываются на некорректных исследованиях вековой давности.

В связи со значительным доминированием гуморалистических воззрений, авторитетная часть врачей в начале 20 века усомнилась в нейротиреоидной закономерности и, в результате некорректных исследований и выводов, абсолютно исключила на следующее столетие закон природы – непосредственное нервное управление щитовидной железой. Эта ограниченная эндокринологическая доктрина стала препятствием в понимании сущности гипотиреоза и связанных с ней направлений – диагностике и восстановительном лечении.

В настоящее время почти во всех авторитетных литературных источниках по тиреологии (книжных руководствах, статьях и пр.) отсутствуют знания о непосредственной иннервации щитовидной железы и роли нервной системы в управлении гормонообразованием. В дополнение к этому обстоятельству современные врачи совершенно не интересуются фундаментальными знаниями (не изучают литературные первоисточники). Они довольствуются лишь предписаниями авторитетных ассоциаций (рекомендациями, протоколами) и мастер-классами (семинарами, конференциями и съездами). В результате доверие к гуморалистическим гипотезам в тиреологии сохраняется.

Гуморальный нигилизм отрицает и скрывает не только нервное управление ЩЖ, но и другую реальность, от которой зависит понимание тиреоидной патологии, включая гипотиреоз. Современные взгляды на диффузную патологию ЩЖ при гипо- и гипертиреозе почти абсолютно исключили репаративную **регенерацию**, которая заметна при ультразвуковом исследовании (УЗИ), подтверждена исследованиями и является такой же абсолютной закономерностью, как иннервация органов [83]. Термин «регенерация» совершенно отсутствует в современных руководствах по тиреологии, что помогает скрывать возможность восстановления ткани ЩЖ и искажает реальность. В отличие от клиницистов, физиологам известно обязательное участие периферической

вегетативной нервной системы в процессах регенерации эндокринных органов [86, 87].

Гуморалистические догматы в тиреологии, в том числе, скрывают такие главные **функциональные задачи иммунной системы**, как охранительную блокировку истощённых клеток органов, утилизацию разрушенных структур ткани и, что важно, помощь тканям органов в регенерации [86-93]. Такое массовое утаивание фактов помогает сохранять гипотезу об аутоиммунном тиреоидите, который рассматривают как причину гипотиреоза.

Исследования и публикации, опровергающие реальность регенерации ткани щитовидной железы и участия в этом иммунной системы, отсутствуют! Как же осталось без полноценных доказательств исключение иннервации щитовидной железы?

Знание о многовековом доминировании гуморального направления в медицине позволяет понять, почему законы природы подверглись сомнению в начале 20 века и около столетия оказались исключёнными из клинической тиреологии.

Почти 100 лет эндокринология лишь казалась научной. Впрочем, продолжает восприниматься такой всеми, кто не получает фундаментальных медицинских знаний и слепо доверяет авторитетам. Одной из важных причин такого явления служит отсутствие в системе образования врачей базовой дисциплины – «Общая патология человека», изучающей закономерности болезни, включая понятия о сущности болезни, обязательной нервной регуляции всех органов, фундаментальной основе воспаления, относительности этиологии, компенсаторности и пр.

Следует лишь поставить на свои законные места реально существующие морфофункциональные условия и процессы (*иннервацию, регенерацию, иммунную помощь, основной обмен и компенсацию*), как множество фактов, противоречащих искажённым взглядам на гипотиреоз, гипертиреоз и аутоиммунный тиреоидит, обоснованно займут свои места в

патогенезе и сущности болезни, а опирающиеся на них методики лечения будут восстанавливать состояние щитовидной железы и организма.

Понимание ведущей роли проводниковой иннервации ЩЖ в заболеваниях покажет:

1) механизм истощения ЩЖ не от иммунной агрессии, а от непосредственного нервного перенапряжения;

2) нейрогенное (и метаболическое) усиление скорости потребления и скорости продукции щитовидных гормонов;

3) локальную активизацию и истощение естественных сегментов ЩЖ, обособленно регулируемых отдельными группами нейронов (модулями, комплексами);

4) нейрогенное усиление интенсивности кровотока в ЩЖ при гипотиреозе подобно гипертиреозу;

5) ведущую роль непосредственной нервной стимуляции ЩЖ при гипертиреозе и гипотиреозе;

6) первичный гипотиреоз как состояние избыточного перенапряжения ЩЖ, а не «уменьшения функции ЩЖ»;

7) источники симптомов у пациентов с гипотиреозом при заместительной нормализации ТТГ;

8) реальные причины первичного гипотиреоза.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГИПОТИРЕОЗА

Для понимания сущности изменений в щитовидной железе, ведущих к первичному гипотиреозу, важно знание основных причин. Для полноценного анализа следует исключить ятрогенные причины (операционную, радиационную, медикаментозные), как условно «искусственные», и периферический гипотиреоз, как очень редко встречающийся [76-78] (*Вторичный, третичный и периферический гипотиреоз составляют менее 1% от всех причин [78]*).

Оставшимися причинами первичного гипотиреоза специалисты рассматривают дефицит йода и других веществ, избыток зобогенных влияний (продуктов и пр.), подострый тиреоидит и аутоиммунный тиреоидит (Хашимото). Из всех причин гипотиреоза можно выделить только две причины, оцениваемые специалистами как наиболее частые – дефицит йода и АИТ. Среди всех этих причин тиреоидит Хашимото занимает около 90%. Иначе, АИТ является самой главной

и распространенной причиной гипотиреоза [76-78, 94].

Можно обсуждать необоснованность причисления АИТ как нозологической единицы к причинам гормонального состояния – гипотиреозу. Ведь такие же величины антител (АТ-ТПО и АТ-ТГ) в крови и изменения паренхимы ЩЖ (по данным УЗИ) присутствуют при гипертиреозе. Можно показать странность выбора заболевания с неизвестными причинами (аутоиммунного тиреоидита) в качестве причины. Но главным в понимании искажения сущности гипотиреоза будет выявление и осознание ещё одной причины (точнее – группы причин), которую до настоящего времени эндокринологи игнорируют.

Эта группа причин элементарна и проста в понимании. Она давно и многократно доказательно обоснована. Рассмотрим эти причины и связанный с ними механизм развития гипотиреоза.

Главная функциональная задача щитовидной железы – обеспечение основного (энергетического) обмена посредством тиреоидных калоригенных гормонов (Т4 и Т3) [95-100]. Поэтому любые обстоятельства, ведущие к уменьшению поступления в организм веществ, участвующих в образовании энергии (жиры, углеводы, кислород и т.д.), или условия, при которых усиливаются затраты организмом энергии (холод, активизированная психическая или физическая деятельность, острое или хроническое заболевание, беременность с родами, послеродовым периодом и пр.), являются причинами увеличения потребности организма в щитовидных гормонах [101-114]. Всю эту группу причин можно назвать **калоригенной** или **основной**.

Усиление скорости потребления калоригенных гормонов ЩЖ (Т3 и Т4) организмом для образования дополнительного количества энергии требует соответствующего **увеличения функционального напряжения щитовидной железы**, что создаётся периферической нервной системой и ТТГ. В щитовидную железу, к тиреоцитам, поступает более интенсивное нервное и метаболическое раздражение. Причём нервная

система оказывает отдельное и разной выраженности активизирующее влияние на каждый сегмент ЩЖ (малый, средний или крупный), а ТТГ распространяется кровью и влияет равномерно на всю ткань ЩЖ. В результате такой дополнительной нейро-метаболической стимуляции тиреоциты функционально перенапрягаются и увеличивают скорость образования и выделения гормонов.

При таком состоянии анализ крови покажет увеличение ТТГ и нормальное количество щитовидных гормонов (Т4св. и Т3св.), т.е. гипотиреоз. Если условия не улучшатся, то дальнейшее избыточное перенапряжение ЩЖ приведёт к истощению и гибели части её клеток. В ответ на этот естественный процесс, в т.ч. под влиянием ВНС, активизируется иммунная система, оказывая блокирующее действие антителами на истощенные тиреоциты, удаляя разрушенные элементы ткани и подготавливая условия для будущей регенерации.

Одновременно с прямой нервной стимуляцией гормонообразования щитовидной железой симпатическая ВНС оказывает влияние на бурую жировую ткань, увеличивая уровень внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата, что запускает термогенез и активность биохимических процессов [100]. Кроме того, гормоны щитовидной железы непосредственно влияют на бурую жировую ткань, усиливая энергообразование [100].

Безусловно, компенсаторное напряжение ткани щитовидной железы под действием ВНС и ТТГ сопровождается приспособительной гипертрофией тиреоцитов, что ведёт к увеличению объёма щитовидной железы – зобу. Именно этот процесс наблюдается при увеличении энергопотребления организмом в холодный период года, при беременности или любом заболевании. Если же пациенту продолжительно вводят с заместительной целью значимую дозу гормонального препарата, то также приспособительно объём щитовидной железы уменьшается. Большие дозы за несколько лет могут способствовать уменьшению объёма ЩЖ у взрослых до 3 или 2 мл (при индивидуальном оптимуме объёма 7-10 мл).

Подавление значительными дозами тиреоидных гормонов функциональной регенерации ЩЖ, необходимой для сохранения нормального объёма ЩЖ, подтверждено исследованиями А.А. Войткевича и коллег [115].

Вместе с тем следует учитывать, что дефицит йода при гипотиреозе может быть вторичным, т.е. возникать вследствие усиления всасывания ЩЖ йода из крови, а не в результате недостаточного поступления йода в организм. Поэтому **пусковая** причина гипотиреоза «дефицит йода» менее распространена, чем статистически определяемая у пациентов с гипотиреозом **общая** причина «дефицит йода» как совокупность первичного и вторичного недостатка йода.

Улучшение условий (*например, продолжительное проживание в теплом климате, устранение психического и физического перенапряжения, полноценное питание или восстановительный послеродовой период*) уменьшает потребность организма в энергии и участвующих в энергообеспечении калоригенных гормонах ЩЖ (Т4 и Т3). Соответственно, уменьшается стимуляция ЩЖ со стороны ВНС и гипофиза (ТТГ), что, в свою очередь, уменьшает истощение и деструкцию ткани железы. Такое условие приводит к снижению активности иммунной системы, что определяется по уменьшению и (в последующем) нормализации уровня тиреоидных антител (к ТПО и ТГ) в крови, уменьшению скорости потребления щитовидных гормонов, заметному по нормализации величины этих гормонов и ТТГ в крови.

Как видно из этого пояснения этиологии и патогенеза первичного гипотиреоза, гипотезой аутоиммунного тиреоидита (Хашимото) скрыт реально существующий **процесс обычно-го перенапряжения щитовидной железы**, ведущий к естественному истощению и разрушению её ткани. Эту избыточную деятельность ЩЖ вызывает **стимуляция со стороны периферической ВНС и гипофиза** под влиянием причин, в основе которых – **усиление энергозатрат организма** (*далее в тексте будут представлены другие аргументы и факты, указывающие на ошибочность гипотезы АИТ*).

В настоящее время подвергается обоснованному сомнению и бактериально-вирусная гипотеза подострого тиреоидита (де Кервена), который также может приводить к гипотиреозу [116]. Анализ клинических особенностей течения подострого тиреоидита даёт основание предполагать ведущее участие в этой патологии периферической ВНС. Одностороннее проявление тиреоидита Риделя и некоторые другие факты также позволяют думать об обязательном участии в патологии ВНС.

Калоригенные причины и нейро-вегетативный патогенез доказывают, что понимание первичного гипотиреоза как **«снижение функции» щитовидной железы** является ошибочным. Более того, противоположным реальности – **усилению напряжения щитовидной железы**.

4

УВЕЛИЧЕНИЕ ТТГ

Почему увеличение стимуляции органа однозначно указывает на уменьшение его функциональной способности? Почему, например, стимуляция кислотообразования желудка или слюноотделения в экспериментах И.П. Павлова не воспринимались как «снижение функции» желудка и слюнных желез, а стимуляция «секретином» в исследовании Э. Старлинга не воспринималась в 1902 признаком уменьшения функции поджелудочной железы? Почему после выявления увеличения ТТГ в крови при гипотиреозе (в конце 1960-х) эндокринологи сохранили понимание гипотиреоза как «снижение функции ЩЖ» и не предположили другое – увеличение напряжения ЩЖ? Разве стимуляция органа – это признак только его слабости и истощения?

Вот пример из жизни. Когда всадник стимулирует своего коня плёткой и шпорами, конь дополнительно напрягается и ускоряет движение. Конь мчится, преодолевая преграды под такой стимуляцией. Спросите такого всадника: «Вы стимулируете коня потому, что конь ослаб и у него «уменьшилась функция»?». Нормально мыслящему человеку и в голову не придёт задать подобный вопрос в таком случае, при условии возможности получения честного ответа от всадника. Даже

ребёнок, пользуясь тем же здравым смыслом, пояснит стимуляцию коня необходимостью дополнительного усиления его функциональной возможности – движения, но не признаком слабости животного.

Почему же в течение 120 лет, за которые при гипотиреозе наблюдалось такое же увеличение ЩЖ, как и при диффузном гипертиреозе (болезни Грейвса-Базедова), и на протяжении 50 лет, когда при гипотиреозе достоверно было выявлено увеличение стимуляции ЩЖ посредством ТТГ, никто не указал, что **первичный гипотиреоз – это усиление напряжения щитовидной железы?**

Ещё в начале 20 века специалисты наблюдали разное проявление гипотиреоза по выраженности симптомов. С 1970-х годов клиницисты увидели при гипотиреозе разное увеличение ТТГ в крови. Во втором десятилетии 21 века значительно усилилось обсуждение диагностической оценки и выбора тактики в зависимости от величины ТТГ. Появились термины «низко нормальный» и «высоко нормальный» ТТГ, предложения о предпочтениях лечения при ТТГ 10 и 20 мЕд/л и т.п. В наше время специалисты видят, что при гипотиреозе количество ТТГ варьирует в разных значениях, достигая даже 100-200 мЕд/л. При всех указанных величинах ТТГ данные УЗИ показывают соответствующее состояние щитовидной железы – разной степени истощённость и **усиление интенсивности кровотока** – напоминая процессы, аналогичные диффузному гипертиреозу (болезни Грейвса-Базедова).

Почему же такая разная по величине стимуляция щитовидной железы посредством ТТГ и состояние железы по данным УЗИ не привели к выводу о том, что гипотиреоз – это разной выраженности активизация щитовидной железы? Почему сохранилось странное умозаключение, что увеличение ТТГ (гипотиреоз) – это уменьшение функции ЩЖ? Почему отсутствует прямое понимание увеличения ТТГ (гипотиреоз) как **стимуляции, ведущей к усилению функционального напряжения щитовидной железы и усилению её деятельности?**

Потому что сохранилось устойчивое общественное мнение о гипотиреозе как «уменьшении функции» ЩЖ, в связи с алогичным мышлением, абсолютизацией мнения авторитетов, личными амбициями, доминированием гуморализма, коммерческими интересами и прочим.

Знают ли современные эндокринологи о том, что гипофизарно-гипоталамическая система находится под прямым контролем со стороны периферической ВНС? Мой распрос эндокринологов показал отсутствие у них такого знания. Но анатомии человека как науке известно, что к этим структурам подходят аксоны симпатических и парасимпатических нейроцитов периферической ВНС. Изучают ли клиницисты особенности влияния ВНС на гипофиз? Увы, клиницистика ограничивается в этом случае только гуморальными процессами.

Поэтому бывает сложно понять практикующим эндокринологам необычные данные гормонального анализа крови, когда, например, при нормальном количестве тиреоидных гормонов определяется значительное уменьшение ТТГ, что противоречит обратной гормональной зависимости.

Факта «увеличения ТТГ» оказалось недостаточно для вывода об избыточном перенапряжении ЩЖ при гипотиреозе. Можно думать, что потребность в абсолютном маркере гипотиреоза и исторически сложившееся противопоставление гипотиреоза гипертиреозу привели к шаблонному отождествлению избытка ТТГ с нозологическим состоянием – гипотиреозом. Поэтому другое значение лабораторного признака даже не представлялось, несмотря на его заметность. Возможно, для верной интерпретации «увеличенного ТТГ» было недостаточно знания о регуляторной роли периферической ВНС, которое могло бы дополнительно ориентировать на понимание сущности гипотиреоза.

СКОРОСТИ ПОТРЕБЛЕНИЯ И ПРОИЗВОДСТВА ЩИТОВИДНЫХ ГОРМОНОВ

В большинстве случаев первичного гипотиреоза анализ крови показывает вместе с увеличением ТТГ **нормальное количество щитовидных гормонов**. О чём это свидетельствует? Неужели только о том, что под влиянием ТТГ истощённой железе из последних сил удаётся произвести нужное количество гормонов Т4 и Т3? Такой вывод раскрывает лишь отношение гипофиза и щитовидной железы, исключая роль организма, который принимает ведущее участие в тиреоидном гормональном обмене.

В первую очередь следует понять, что **скорость потребления организмом щитовидных гормонов** определяет величину стимуляции щитовидной железы со стороны периферической ВНС и гипофиза. То есть, увеличение скорости производства тиреоидных гормонов ЩЖ и дейодирования Т4 является зависимой от скорости потребления этих гормонов. При увеличении скорости транспорта Т3 и Т4 в клетки разных тканей и расхода этих гормонов увеличивается стимуляция гормонообразования щитовидной железы посредством ВНС и ТТГ.

Представим, что при благоприятных условиях у здорового человека организм получает из крови $1 \text{ } x/\text{ч}$ гормонов. В таком случае, стимуляция ЩЖ со стороны ВНС и гипофиза адекватна – $1 \text{ } y/\text{ч}$, то есть $1 \text{ } x/\text{ч} = 1 \text{ } y/\text{ч}$. Анализ крови в таком случае покажет нормальное количество гормонов – условную **единицу** (норму или оптимальное референсное значение). Этот процесс выражает простая формула:

$$\frac{1 \text{ } x/\text{ч}}{1 \text{ } y/\text{ч}} = 1, \text{ где}$$

x – количество производимых и выделяемых **щитовидной железой** гормонов Т3 и Т4, доступных к потреблению и усвоению,

y – количество потребляемых **организмом** гормонов Т3 и Т4,

$ч$ – час.

В соответствии с этой формулой, как бы ни изменялось количество потребляемых организмом гормонов (**y**), пока у щитовидной железы будет достаточно компенсаторных возможностей, количество производимых и выделяемых ЩЖ гормонов (**x**) будет соответственно изменяться – стремиться соответствовать величине потребления (**$x = y$**).

Например, при увеличении скорости потребления тиреоидных гормонов в 3 раза, соответственно усилится стиму-

ляция щитовидной железы, которая будет перенапрягаться в 3 раза, производить и выделять в кровь нужное организму количество гормонов. В таком случае процесс отношения скоростей потребления и выделения гормонов покажет, что в крови будет определяться нормальное количество тиреоидных гормонов:

$$\frac{3 x/ч}{3 y/ч} = 1$$

Этот пример поясняет, что за один и тот же период времени избыток выделяемых щитовидной железой гормонов потребляется организмом полностью и поэтому не виден при стандартном исследовании анализа крови. Бланк анализа крови покажет нормальное (в т.ч. оптимальное) количество Т4св. и Т3св. при увеличенном ТТГ.

Лишь при несоответствии гормонообразующей способности щитовидной железы увеличенным (в т.ч. увеличивающимся) потребностям организма, анализ крови выявит признаки дефицита тиреоидных гормонов и более выраженное увеличение ТТГ. В таком случае предложенная формула отношения скоростей потребления и производства гормонов может, например, показать:

$$\frac{1,8 x/ч}{3 y/ч} = 0,6$$

Что демонстрирует последний пример? Он характеризует **усиление функционального напряжения щитовидной железы** в 1,8 раза от функционирования в оптимальных условиях (*т.е. при состоянии здоровья и абсолютно благоприятных условиях*). При этом **в щитовидной железе увеличена скорость образования гормонов**, а организм за одну единицу времени в 3 раза интенсивнее потребляет не только гормоны, производимые ЩЖ, но и гормоны из накопленного ранее запаса (из крови и ЩЖ). В таком случае данные анали-

за крови покажут не только увеличение ТТГ с уменьшением Т4св. и Т3св., но и уменьшение общей фракции Т4.

Представленное отношение потребления и производства щитовидных гормонов показано в упрощенном виде, без учёта некоторых дополнительных условий (дейодирования, белкового обмена, насыщенности Т3 и проч.). Тем не менее оно поясняет **сущность** гормонального обмена. Почему же специалисты воспринимают данные гормонального анализа крови буквально? То есть понимают субклинический и проявленный (манифестный) гипотиреоз только как «недостаточность (уменьшение) функции» щитовидной железы?

Теория и практика демонстрируют иное – **усиление функционального напряжения щитовидной железы при первичном гипотиреозе**. Это состояние абсолютно противоположно укрепившимся за полтора века искажённым представлениям о гипотиреозе.

УСИЛЕНИЕ КРОВОТОКА В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ ГИПОТИРЕОЗЕ

Впервые доступная техническая возможность осуществлять доплеровское исследование сосудистой сети органов появилась у врачей в 1985 с выходом на рынок аппарата Aloka SSD-880CW. В 1986 был предложен второй ультразвуковой аппарат с аналогичной возможностью – QAD-1.

С появлением возможности сонографической оценки цветового потока в реальном времени начался этап в диагностике магистральных сосудов и кровеносной сети органов. Как обычно, в таком случае специалисты стали активно применять новую возможность к изучению нормы и патоло-

гии в разных клинических областях медицины. В том числе, в тиреологии.

В апреле 1988 вышла в свет пионерская статья P.W. Ralls и соавт. «Color-Flow Doppler Sonography in Graves Disease: «Thyroid Inferno»», в которой впервые показан признак болезни Грейвса – значительное усиление кровотока в паренхиме щитовидной железы [117] (P.W. Ralls с коллегами использовали QAD-1). Для обозначения доплеровской картины, характерной для диффузного гипертиреоза, авторы этой работы применили свой термин – Thyroid Inferno, который представили в качестве чёткого маркера болезни Грейвса: «The thyroid inferno pattern was quite distinct, differentiating Graves disease patients from normal subjects and patients with other thyroid diseases» [117].

Как следует из материалов статьи, авторы сопоставляли три группы пациентов: 1) 16 с болезнью Грейвса, 2) 15 с нормальной щитовидной железой и 3) 14 пациентов с другой патологией щитовидной железы (8 с многоузловым зобом, 4 с очаговыми массами, 2 с папиллярной карциномой ЩЖ) [117]. Пациентов с гипотиреозом не было. Вероятно, именно это обстоятельство привело специалистов в 1988 к некорректному выводу об абсолютности маркера – ультразвукового признака «thyroid Inferno».

Признак и его термин, предложенный первооткрывателями P.W. Ralls и соавт., был принят медицинским сообществом в связи с демонстративностью и активно применялся до настоящего времени в качестве почти абсолютного сонографического симптома болезни Грейвса [118-120]. Как и во многих подобных случаях, симптом thyroid Inferno прочно укрепился в сознании сонологов и клиницистов в качестве характерного признака диффузного гипертиреоза.

К какому выводу пришли специалисты, когда начали выявлять усиление напряжения кровотока в ЩЖ при первичном гипотиреозе? Ведь **понятия «гипертиреоз» и «гипотиреоз» воспринимаются врачами как противоположные состояния**: при гипертиреозе функция щитовидной железы

усилена, а при гипотиреозе – уменьшена. Исходя из такого условия, определение в режиме ЦДК при УЗИ активизации кровотока в ЩЖ при гипотиреозе противоречило диагностической концепции, предложенной P.W. Ralls и соавт. [117].

Что сделали специалисты в этом случае? Может быть, они начали изучать особенности интенсивности кровотока в ЩЖ при гипотиреозе? Разве имеются исследования о выраженности интенсивности кровотока ЩЖ при разных вариантах гипотиреоза, в зависимости от уровня тиреоидных гормонов и ТТГ? Разве сопоставлялись репрезентативные группы пациентов с диффузным гипертиреозом и первичным гипотиреозом на основании исследования особенностей тиреоидного кровообращения? Разве был проведен полноценный поиск источника такого сонографического подобия ЩЖ в доплеровском и В-режиме при гипотиреозе и гипертиреозе?

Безусловно, специалисты, уделившие внимание доплерографии ЩЖ, наблюдали в группах пациентов с гипотиреозом усиление интенсивности кровотока, аналогично части пациентов из групп с болезнью Грейвса. Но их выводы о механизме такого одинакового проявления болезни во время УЗИ ограничились лишь предположением о величине влияния аутоиммунного процесса (антител) или ТТГ [121-123]. Никто из них не смог пояснить чёткий механизм такого иммунного и тиреотропного влияния на сосуды и кровотоки.

Например, A. Ishaq и соавт. [124] с помощью цветовой доплерографии оценили интенсивность кровотока в щитовидной железе у 27 пациентов с субклиническим гипотиреозом, 15 с субклиническим гипертиреозом и 20 с эутиреозом. По сравнению с контрольной группой (эутиреозом) специалисты обнаружили выраженное усиление интенсивности кровотока в группах с субклиническим гипотиреозом и субклиническим гипертиреозом (78% vs 15% [$P < .001$] and 53% vs 15%; [$P < .001$]). При этом наблюдалась тесная прямая корреляция интенсивности кровотока с уровнем антител, но никакой зависимости кровотока с величиной ТТГ и тиреоидными гормонами. К такому же выводу пришли D.B. Höfling и со-

авт. [125], поддержав при этом гипотезу о влиянии хемокинов CXCL-10 на интенсивность внутрищитовидного кровотока, предложенную G. Corona и соавт. [126].

Почему никто из специалистов даже не предположил роль нервной системы в регуляции кровообращения щитовидной железы (диаметра артерий, интенсивности кровотока и максимальной систолической скорости)? Разве медицина не обладает значительным объёмом доказательств нервной регуляции сосудистой сети? Ведь это знание закономерно! Почему специалисты не могут преодолеть гуморалистические догмы и вместе с метаболическими процессами учитывать роль периферической ВНС в деятельности органов и, в данном случае, щитовидной железы?

Известно, что разделение специализаций врачей привело к тому, что, как правило, клиницисты не обладают знаниями по ультразвукографии, а сонологи не интересуются особенностями клинической патологии. В качестве доказательства можно привести аргумент отсутствия у клиницистов публикаций по ультразвуковой диагностике, а у сонологов – по клиницистике. Такое разобщение является одной из причин невнимания к важным фактам, их искажённой оценке и ложным выводам.

Кроме того, как уже указывалось, современные врачи в разных странах не изучают нейроанатомию и физиологию внутренних органов, включая эндокринные железы, не обладают знаниями закономерностей развития болезней, исключив дисциплину «Общая патология человека». Соответственно, не понимают процессов приспособления-компенсации и настоящего восстановления, в которых ключевую роль играет регенерация.

Все эти обстоятельства привели современных специалистов к ограниченности восприятия, оценки и интерпретации данных диагностики, а потому к зависимости от мнения авторитетов, опасению за собственное обоснованное суждение и умозаключение. Поэтому факты, противоречащие авторитетным представлениям, не замечаются или игнори-

руются. Поэтому так часто в заключительной части статей можно видеть авторское ожидание раскрытия непонятого ими явления какими-то другими исследователями в неопределенном будущем.

Если внимательный врач будет сопоставлять избыток щитовидных гормонов (особенно ТЗсв.) с интенсивностью кровотока ЩЖ, то увидит прямую зависимость – при малом избытке ТЗсв. интенсивность кровотока в ЩЖ будет увеличена в малой степени, при среднем избытке ТЗсв. – в средней степени, а при значительном увеличении ТЗсв. – в значительной степени. Аналогичная корреляция будет видна и по оценке пиковой систолической скорости (ПССК) в тиреоидных артериях (*существует исключение, патогенетически связанное с быстрым расходом ТЗсв. при острых заболеваниях, т.н. «синдром низкого ТЗ»*).

Нечто подобное наблюдается и при первичном гипотиреозе, с отличием лишь по величине ТТГ, отношению ТТГ к тиреоидным гормонам и компенсаторной ёмкости щитовидной железы и организма, включая все структуры его калоригенной функциональной системы. При гипотиреозе часто встречается усиление тиреоидного кровотока, причём настолько, что ультразвуковая картина в серой шкале, ЦДК или ЭДК бывает подобна болезни Грейвса. В некоторых случаях кровотоков в ЩЖ при гипотиреозе может соответствовать симптому «thyroid Inferno». Анамнез болезни у таких пациентов обычно показывает продолжительно выявляемый гипотиреоз, отсутствие гипертиреоза и нормальный уровень антител к рецепторам ТТГ.

Пример такого случая представлен на **рис. 1**, где показаны снимки двух долей ЩЖ пациентки 31 года в режиме ЭДК и ПССК в системе верхних щитовидных артерий (ВЩА). Интенсивность кровотока при ЭДК усилена до значительной степени, а ПССК – до умеренно избыточной величины (норма 20-30 см/с [127]).

У пациентки впервые гипотиреоз был определен по данным анализа крови в октябре 2018 (ТТГ 138 мЕд/л [0,4-4,0],

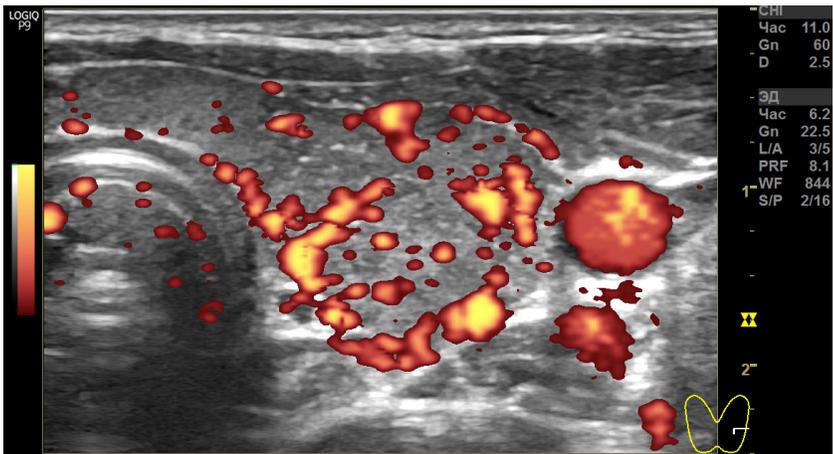
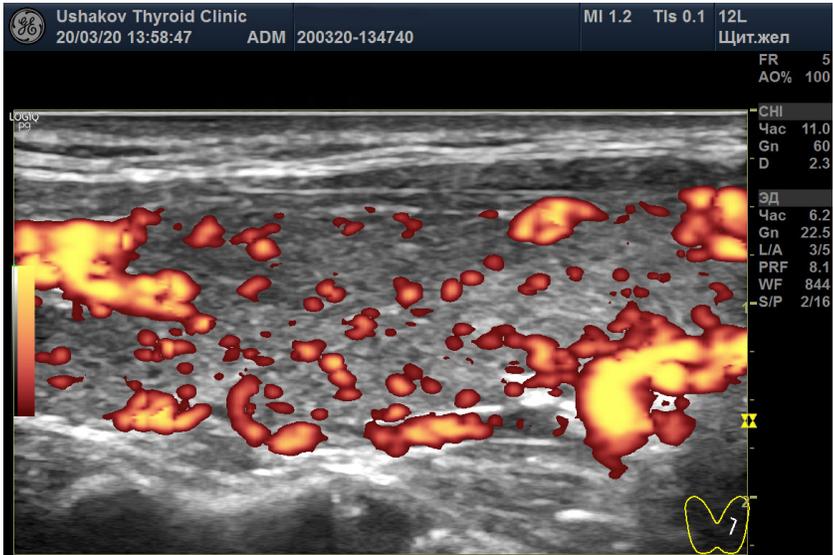


Рисунок 1 (начало). Левая и правая доли ЩЖ пациентки 31 года (поперечные и продольные проекции в режиме ЭДК; ПССК в режиме ЦДК), УЗИ 20.03.2020. Объем ЩЖ 9,1 мл (рост 170 см, масса 50 кг). Данные анализа крови от 18.03.2020: ТТГ 33,6 мЕд/л [0,4-4,0], Т4св. 6,7 пмоль/л [9,0-19,0], ТЗсв. 4,1 пмоль/л [3,0-5,6], АТ-ТПО >1000 Ед/мл [<5,6], АТ-ТГ 368,8 Ед/мл [<18]. ПССК в системе ВЩА слева и справа 54 см/с. Концентрация йода в моче 200 мкг/л. Медикаменты не принимает продолжительный период.

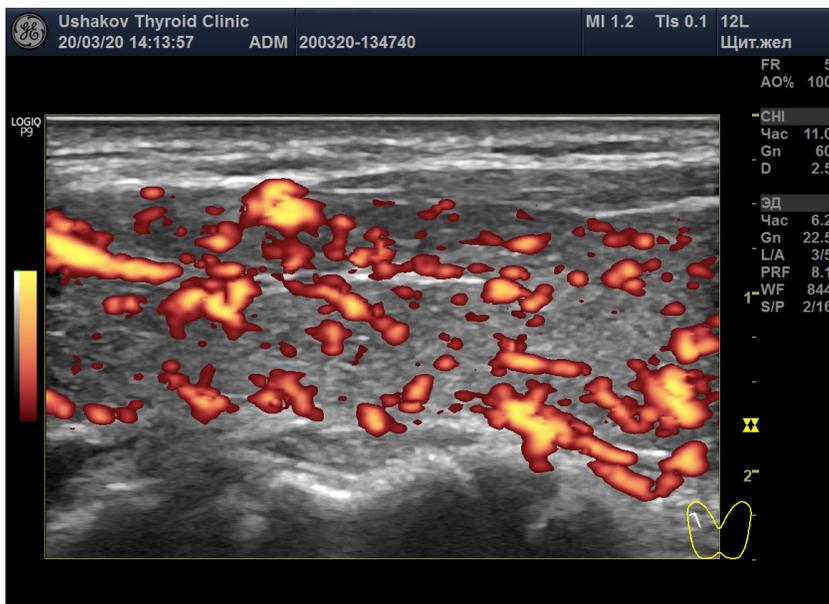
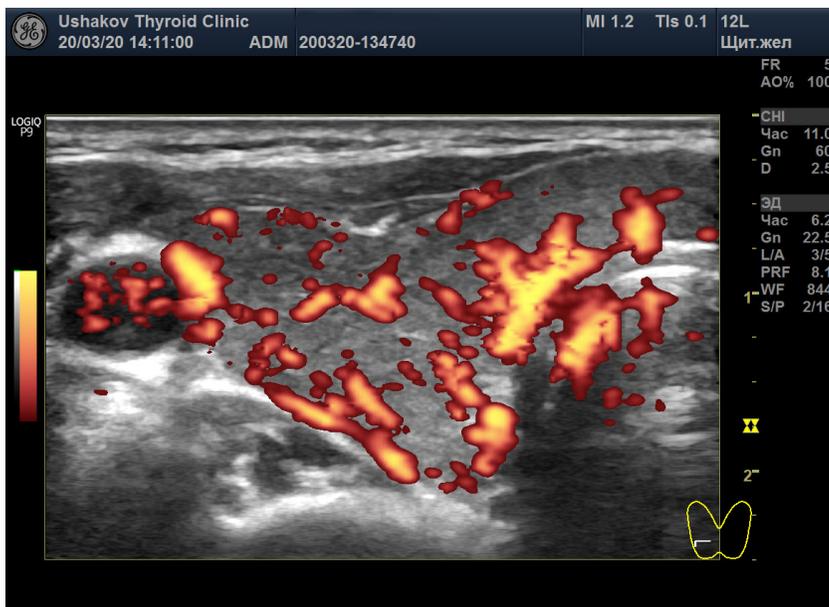


Рисунок 1 (продолжение).

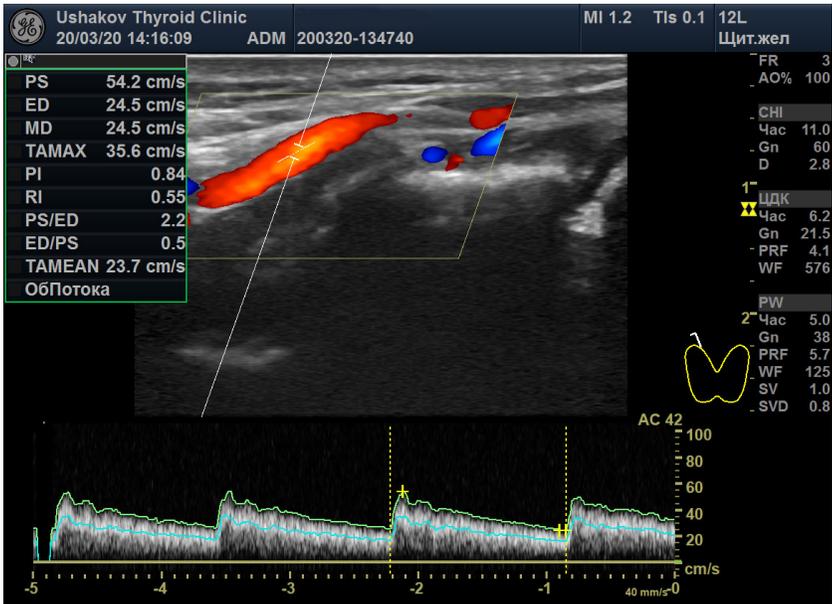
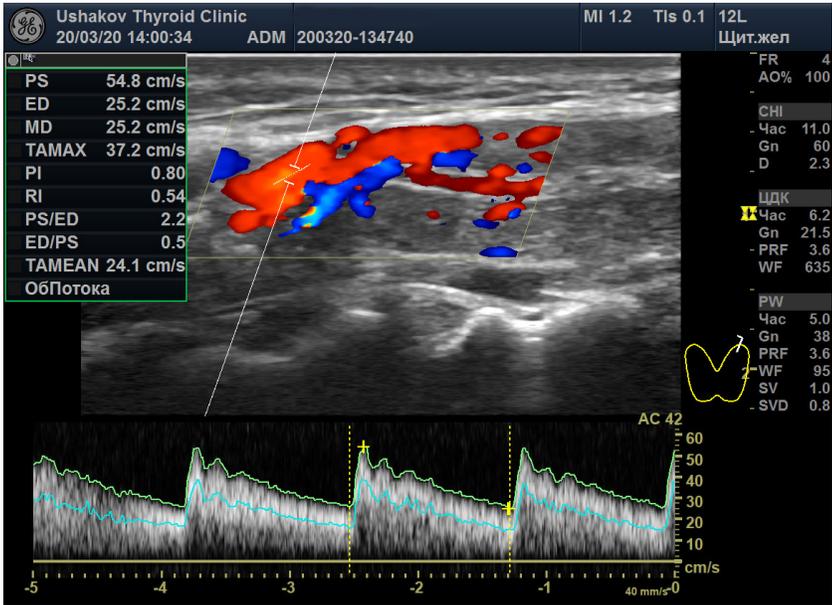


Рисунок 1 (окончание).

Т4св. 4,1 пмоль/л [10,3-24,5], Т3св. 1,98 пмоль/л [2,3-6,3],) после простуды и тонзиллярной ангины, случившейся в июне 2018 и сопровождавшейся фебрильной температурой тела, а позже – субфебрильной температурой в течение нескольких месяцев. 23.10.2018 при УЗИ объём ЩЖ составил 18,3 мл, интенсивность кровотока была значительно усилена.

Значительные энергетические траты организма пациентки в течение летних и осенних месяцев 2018 привели к избыточному использованию калоригенных гормонов ЩЖ (Т4 и Т3) и поэтому сопровождались значительным усилением стимуляции щитовидной железы. Осенью 2018 по рекомендации эндокринолога в течение очень короткого периода принимала 50 мкг левотироксина. Общие оздоровительные мероприятия и охранительный режим улучшили самочувствие и привели к марту 2019 к эутиреозу при норме Т4св. и Т3св. (без гормональных медикаментов).

В 2008-2009 эта пациентка испытывала значительный психический стресс в связи с разводом, а в 2013 после двусторонней имплантации молочных желез около 2-3 месяцев определялась субфебрильная температура тела. Указанные события, очень вероятно, оказали раздражающее влияние на периферическую ВНС пациентки, создав условия возбуждения, истощения и усиления чувствительности нейроцитов ВНС, которые могли поддерживаться в определённых пределах в течение нескольких лет до лета 2018, когда значительное переохлаждение (и инфекция) оказали мощное действие на ВНС и компенсаторное перенапряжение организма.

Увеличение энергозатрат организма пациентки в середине 2018 привело к естественному вовлечению всех систем, участвующих в обеспечении энергией. Особенное перенапряжение щитовидной железы сопровождалось компенсаторным увеличением её объема почти в 2-2,5 раза (*оптимальный объём ЩЖ для женщины 30 лет 170 см и 55 кг около 8 мл*). Стимулирующее влияние на щитовидную железу оказывалось не только посредством ТТГ, но, в том числе и главным образом, и со стороны периферической ВНС, на что

прямо указывает значительное усиление кровотока в железе в тот период.

Перенапряжение ЩЖ пациентки сопровождалось усилением истощения и гибели тиреоцитов. В ответ на это истощение, иммунная система активизировала своё вспомогательное действие по отношению к ЩЖ, что было заметно по ультразвуковым признакам лимфоцитарной инфильтрации (диффузная гипоехогенность) и увеличению концентрации тиреоидных антител в крови. То есть приспособительно-компенсаторное увеличение АТ-ТПО и АТ-ТГ произошло вследствие истощения ЩЖ от перенапряжения.

К сожалению, многим людям свойственно при улучшении самочувствия и данных анализа крови считать себя в определённой мере здоровыми и, вместо соблюдения охранительного режима для укрепления организма (*восполнения компенсаторной ёмкости клеток и пр.*), перегружать себя физическими, психическими и прочими нагрузочными условиями. Так произошло и с этой пациенткой. Несмотря на улучшение общего состояния организма, ЩЖ и гормонального обмена, в 2019 пациентка продолжила свою активную деловую и личную жизнь. В феврале 2020 (после возвращения домой с горнолыжной базы) она оказалась удивлена, увидев результаты контрольного исследования крови – значительное увеличение ТТГ и антител к ТПО. Это удивление было обоснованным, так как она не испытывала никаких беспокойств.

В результате при обращении в нашу Клинику были выявлены признаки значительного перенапряжения ЩЖ по данным УЗИ в виде значительной интенсификации тиреоидного кровотока (**рис. 1**). Эта избыточная стимуляция ЩЖ со стороны гипофиза (ТТГ 33,6 мЕд/) и периферической ВНС, тем не менее, сопровождалась **адекватным отношением** увеличенных скоростей выделения (щитовидной железой) и потребления (организмом) гормонов, **поддерживающим** уровень главного потребляемого гормона ТЗсв. в оптимальной концентрации в крови (т.е. в середине нормы: 4,1 пмоль/л

[3,0-5,6]). В том числе поэтому, несмотря на то что такие значения гормональных показателей называют «манифестным гипотиреозом», пациентка не жаловалась на ухудшение самочувствия.

Этот пример показывает несколько характерных для гипотиреоза особенностей (безусловно, не все):

1. Главное – активизацию напряжения кровотока, как при гипертиреозе, что прямо указывает на увеличенную стимуляцию щитовидной железы (со стороны периферической ВНС) и **усиление её функционального напряжения**.

2. Причины гипотиреоза – значимые (в том числе избыточные и продолжительные) энергозатраты организма.

3. Механизм истощения и гибели тиреоцитов – в результате длительного перенапряжения щитовидной железы (увеличение скорости образования гормонов).

4. Усиленная активизация иммунной системы – компенсаторная помощь истощённой ЩЖ, а не провокационный источник болезни.

5. Напряжённое сохранение оптимального уровня главного потребляемого гормона (ТЗсв.) как цель компенсаторного процесса (за счёт увеличения скорости производства и выделения гормонов ЩЖ, внешитовидного дейодирования и проч.).

6. Преимущественно нацеленная на ЩЖ, а не общесистемная стимуляция со стороны периферической ВНС. Поэтому для первичного гипотиреоза характерно усиление максимальной систолической скорости кровотока (обычно не выше средних избыточных величин: 50-80 см/с [127], в отличие от гипертиреоза, при котором могут наблюдаться такие и бóльшие значения ПССК, в зависимости от степени возбуждения ВНС).

7

СИМПТОМЫ ГИПОТИРЕОЗА

Искажение понимания сущности гипотиреоза не связано прямым образом с симптомами, встречающимися при этом состоянии. Тем не менее определение гипотиреоза как симптомокомплекса, его диагностика по симптомам и нацеленность лечения на устранение симптомов показывают важность этого критерия патологии.

Проявления болезни при гипотиреозе вызывают очень активное обсуждение в периодической научной печати. Эти темы связаны с соответствием симптомов гипотиреозу, их выраженностью в зависимости от данных анализа крови и возраста, результативности уменьшения и устранения при разных методиках заместительной гормональной помощи. Симптомы служат специалистам как критерием эффективности лечения, так и диагностическим ориентиром.

Нормализация уровня ТТГ с помощью гормональных средств в большинстве клинических вариантов первичного гипотиреоза в настоящее время уверенно достижима. Но эта цель лечения не сопровождается таким же убедительным

устранением симптомов, а в некоторых случаях даже вызывает ухудшение самочувствия. Поэтому внимание специалистов к симптомам при гипотиреозе так велико.

Несоответствие цели лечения при гипотиреозе («нормализации ТТГ») и ожидаемого большинством врачей и пациентов результата терапии – устранения симптомов – показывает **искажение понимания природы гипотиреоза и стратегии лечения**. Такая разобщённость видна. Поэтому заставляет некоторых задумываться об изменении цели лечения (не на «нормализацию ТТГ»), о его направлении, эффективности, изменении диагностики (для выбора вариаций гипотиреоза) и методики лечения. Тем не менее, несмотря на активизацию исследований гормонально-симптомного несоответствия в оценке и лечении гипотиреоза, как видно, поиск решения этой клинической задачи сохранился на том же эмпирическом уровне.

Среди всех симптомов, наблюдаемых при гипотиреозе, специалисты особое внимание обращают на два – усталость и депрессию (в разных вариациях). Улучшение самочувствия с уменьшением выраженности этих симптомов при заместительной гормональной помощи (Т4) не показывает преимуществ по сравнению с плацебо у пациентов старшего возраста [62]. Вместе с тем сравнение эффективности такого лечения между группами молодого и пожилого возраста также не показало существенных различий [128].

Связаны ли усталость и депрессия непосредственно с гипотиреозом? Если понимать гипотиреоз как сверхнормальный ТТГ, то действительно, не все пациенты с увеличенным ТТГ будут иметь усталость и депрессию. Вместе с тем при нормальном ТТГ оба признака, относимые к гипотиреозу, встречаются.

Оба симптома непосредственно указывают на компенсаторное состояние нейроцитов. Именно нервные клетки проявляют своё истощённое состояние в виде усталости и депрессии. Это истощение в нервной системе может быть вызвано недостатком калоригенных гормонов ЩЖ, но мо-

жет развиваться при нормальном количестве ТТГ, Т4 и Т3 в крови. Поэтому все попытки «лечить болезнь» в виде устранения её симптомов гормональным замещением будут показывать улучшение лишь у части пациентов. Поэтому у большинства пациентов с симптомами и малым гипотиреозом, характеризующимся малым избытком ТТГ и оптимальным количеством Т4 св. и Т3св., данные статистической оценки покажут отсутствие эффективности заместительной гормональной помощи [61, 62].

Такая ситуация связана с исключением роли нервной системы в заболевании ЩЖ. Внимание специалистов преимущественно обращено на метаболические процессы. Заболевание воспринимается в пределах нозологических гипотез (гипотиреоза и АИТ), ограничивающих значение нервной системы в развитии болезни.

РЕГЕНЕРАЦИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Регенерация всех тканей организма является абсолютной закономерностью. Доказывать реальность восстановительной регенерации ткани любого органа человеческого организма также бессмысленно, как доказывать реальность Солнца и т.п.

Регенерация ткани щитовидной железы реально существует и известна медицине. При желании внимательный врач может наблюдать процесс регенерации при УЗИ, а экспериментаторы – с помощью микроскопии, иммунофлуоресценции и других способов [129]. Научные публикации о регенерации тиреоидной ткани периодически появляются в печати. Часть из них посвящена поиску механизмов формирования рака [130-134], что, безусловно, понятно, в связи

с актуальностью своевременного выявления злокачественности и дифференциальной диагностики узлов ЩЖ; другая часть статей – функциональной, компенсаторной и репаративной регенерации ЩЖ.

Регенерация находится в основе любого процесса восстановления [83]. Поэтому **полноценное лечение должно быть направлено на восстановление структуры органа за счёт механизма регенерации**. Стратегия лечения при первичном гипотиреозе также должна быть нацелена на регенераторное обновление щитовидной железы. К сожалению, об этом задумываются преимущественно морфологи [134-136], но редко – клиницисты [137].

Среди всех тканей организма наилучшими регенераторными способностями обладают эпителиальные ткани, к которым относится структура щитовидной железы [87, 138-143]. Практика подтверждает это знание. Например, происходят случаи эпиморфной регенерации в виде восстановления половины доли ЩЖ (у молодых!) после её удаления в связи с узловым процессом. В собственной практике мне пришлось наблюдать пациентку, у которой доля щитовидной железы полностью восстановилась к 40 годам после удаления почти 90% этой доли в 13-летнем возрасте в связи с многоузловым процессом.

Применяется ли термин «регенерация» где-нибудь в современной научной медицинской литературе по клинической эндокринологии, в том числе посвящённой лечению первичного гипотиреоза, – статьях, руководствах, учебниках, диссертациях и т.д.? Нет, кроме моих монографий. Никто из эндокринологов не обращает внимание на процесс регенерации при изучении лечения гипотиреоза, т.е. на единственно главное явление в организме, за счёт которого возможно восстановление.

Эндокринологам не интересны исследования регенераторного обновления и восстановления щитовидной железы? Эндокринологи игнорируют реальность и фактические данные, подтверждающие возможность восстановления ЩЖ?

Почему? Неужели по причине очень медленного процесса регенерации ЩЖ у человека? (в 1989 J. Coslet с соавт. показали 100% физиологическое обновление ткани ЩЖ *in vivo* вне патологии каждые 8,5 лет [144], а по данным J.E. Dumont и соавт. – каждые 5 лет [145]).

Думаю, что причина иная. Ведь любой пациент с первичным гипотиреозом согласится на лечение с восстановлением 20% ткани доли ЩЖ за 1,7 года или 50% за 4,3 года для того, чтобы железа обеспечивала его собственными гормонами.

Была ли исследована клиницистами возможность регенераторного лечения щитовидной железы при первичном гипотиреозе? Мой поиск в PubMed цитирования статей, темы которых связаны с регенерацией щитовидной железы, не выявил публикаций о клиническом анализе восстановительной регенерации паренхимы ЩЖ при аутоиммунном тиреоидите и гипотиреозе.

Исследования и практические наблюдения показывают относительно интенсивный репаративный и регенераторно-компенсаторный процесс ЩЖ в случае патологии, при отсутствии подавления регенерации заместительной гормональной помощью (трудами А.А. Войткевича и соавт. в исследованиях над животными доказана стимуляция регенерации ЩЖ малыми дозами щитовидных гормонов и подавление регенерации большими дозами [115]).

В 2009 группа японских и американских специалистов провела показательное исследование над мышами, изучив репаративный процесс в щитовидной железе у грызунов после искусственно созданного ими аутоиммунного гипотиреоза с помощью иммунизации инъекцией тиреоглобулина и адьювантом Фреунда [146]. Такая иммунизация вызвала через 10 дней разрушение клеток щитовидной железы мышей, с развитием лимфоидной ткани вместо нормальной фолликулярной структуры, что характерно для цитологической картины аутоиммунного тиреоидита Хашимото. Вместе с тем анализ крови показал значительное уменьшение Т4общ. и

увеличение антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ). К 30-му дню эксперимента среди лимфоидной ткани появились участки микрофолликулов ЩЖ, а к 100-му дню – нормальная фолликулярная организация ткани. Одновременно, с 30-го по 100-й день этого исследования анализ крови показал улучшение гормонального обмена с почти полным восстановлением паренхимы к 100-му дню, при уменьшении количества АТ-ТГ. Результат этого исследования продемонстрировал реальность и интенсивность регенераторного восстановления ткани ЩЖ на месте лимфоидной инфильтрации с нормализацией гормонального обмена [146].

Среди недавних работ по тиреоидной регенерации высокую скорость компенсаторной пролиферации фолликулярного эпителия в оставшейся доле щитовидной железы после тиреоидэктомии у людей выявил А. Бычков [147]. Такую же значительную активность послеоперационного регенераторного процесса в оставшейся доле щитовидной железы показал F.S. Pustelnik с соавт. [148]. Оба исследования демонстрируют реальность высокой интенсивности тиреоидной регенерации, несмотря на то что этот процесс наблюдался в сохранённых долях ЩЖ после операции. Значительная активность фолликулогенеза тиреоидного эпителия подтверждается другими исследованиями [115, 134-136, 149-151]. Особенно ярко заметно усиление тиреоидного фолликулогенеза при подостром гипотиреозе [135, 136, 151]. Клиницисты и сонологи обычно наблюдают при этом заболевании более быстрое восстановление структуры щитовидной железы сравнительно с АИТ [152].

Разобщение клиницистов и морфологов, вместе с отсутствием заинтересованности первых в репаративном лечении при первичном гипотиреозе, – не единственная причина невнимания к тиреоидной регенерации. Другим важным обстоятельством служит отсутствие внимательного ультразвукового контроля эндокринологами состояния щитовидной железы у пациентов с гипотиреозом (и гипертиреозом) при аутоиммунном тиреоидите (Хашимото). Исследования в

этой области ограничиваются лишь поиском ультразвуковых признаков этого состояния (гипоэхогенности, неоднородности ткани ЩЖ и узлов) [153-155].

Практика показывает, что любой врач, внимательно наблюдающий в течение нескольких лет у своих пациентов течение первичного гипотиреоза и состояние ЩЖ с помощью совместной оценки гормонального обмена и УЗИ, раньше или позже встречает признаки тиреоидной регенерации, уменьшения лимфоцитарной инфильтрации ткани ЩЖ и даже в разной мере восстановление структуры железы. Так происходит всегда, если врач нацелен на выявление закономерных процессов в органе, а не настроен эмпирически и схематически, т.е. пытается найти паттерн или маркер нозологической единицы.

Даже при рассмотрении иллюстраций в статье Н.С. Уей и соавт. [156], впервые описавших особенности микроузлов (псевдоузлов) в щитовидной железе при тиреоидите Хашимото, некоторые ультразвуковые снимки демонстрируют признаки внутريدольковой регенерации, которая авторами не была замечена. Это очередной пример истории, когда закономерность остаётся скрытой от людей, мыслящих эмпирически, но показывает себя развившим сущностный разум, подобно легенде о падающих яблоках и Исааке Ньютоне.

Как известно, эндокринологи обычно не изучают и не осуществляют УЗИ ЩЖ. С другой стороны, сонологи не углубляются в тиреоидологию и неполноценно исследуют особенности диффузных процессов в ЩЖ, ограничиваясь отнесением эмпирических признаков к общим нозологическим вариантам. По этой причине врачи УЗД (сонологи, радиологи) применяют в области диффузной патологии ЩЖ множество эмпирических терминов для обозначения ультразвуковой картины (псевдоузлы, жираф, швейцарский сыр, пёстрая, локус и т.п.) [157, 158], что указывает на недостаточное понимание реальных процессов в железе и/или отсутствие настоящих знаний структурной организации и деятельности ЩЖ [159, 160].

Представление сокологов о микроузлах (псевдоузлах) при тиреоидите Хашимото почти никак не изменилось с периода начала их описания по настоящее время. Например, эмпирическое описание ультразвуковых признаков микроузлового (псевдоузлового) процесса при аутоиммунном тиреоидите (Хашимото) и гипотиреозе [153] сохраняется почти без изменений в настоящее время [159-161]. Лишь одно исследование, посвященное ультразвуковым признакам при диагностике рака ЩЖ, содержит очень краткое указание на регенераторное развитие доброкачественных узлов при тиреоидите Хашимото: «a regenerative nodule of Hashimoto's thyroiditis» [162], которое, тем не менее, не даёт никаких пояснений о реальности тиреоидной регенерации и её особенностях.

Рассмотрим природу развития так называемых псевдоузлов ЩЖ при аутоиммунном тиреоидите и связанный с ними процесс внутридольковой регенерации. Эти образования исходно являются обычными дольками ЩЖ, которые представляют малые сегменты железы, иннервируемые от мелких групп нейроцитов периферической ВНС [163, 164]. Поскольку некоторые дольки ЩЖ контролируются из 2-3 групп нейронных комплексов симпатических ганглиев [163, 164], то нейрогенное раздражение от возбуждённых нервных центров будет суммироваться в некоторых дольках, провоцируя более интенсивную деятельность их фолликулов, постепенное истощение которых приведет к гибели тиреоцитов и разрушению дольковой фолликулярной структуры. Одновременно и в соответствии с выраженностью этого процесса внутридольковой деструкции из-за функционального перенапряжения (для производства необходимого организму количества гормонов) в дольку проникают лимфоциты. Их основные задачи в данном случае – утилизация разрушенной ткани, создание условий для регенерации и помощь в репаративных процессах внутри дольки.

В процессе выполнения этих задач могут возникать центры размножения лимфоидной ткани (герминативные). Та-

кое внутريدольковое лимфоидное замещение и развитие может приводить к увеличению объёма дольки. На этой фазе долька отличается по размеру и выглядит гипоезогенной при УЗИ. Именно такие лимфоидные дольки сонологи называют микроузлами и псевдоузлами.

В последующем в дольке начинает происходить регенерация. Из стволовых клеток (или иначе) внутри лимфоидной ткани дольки появляется мелкий участок нормальной ткани щитовидной железы, который постепенно разрастается и заполняет объём дольки. Вместе с тем уменьшается количество лимфоидной ткани. При УЗИ эта фаза внутريدольковой регенерации представляет собой разной величины гипер- или изоэзогенный участок внутри гипоезогенной дольки (**рис. 2**).

Завершающая фаза – новая долька, выглядящая при УЗИ изоэзогенной или незначительно гиперэзогенной по сравнению с остальной изоэзогенной тканью. Вокруг этой дольки может определяться дугообразная или месяцеподобная гипоезогенная полоска как остаточная лимфоидная ткань, которая через некоторое время исчезает (**рис. 3**).

В начале перенапряжения, истощения и деструкции в дольках щитовидной железы при УЗИ определяется пятнистая картина, напоминающая кожу жирафа [158] или леопарда. Некоторые врачи видят картину швейцарского сыра [157]. При значительном истощении многочисленных долек за счёт очень активного и длительного процесса ультразвуковая картина может напомнить медовые соты. При персистирующем длительном истощении ЩЖ изменения в дольках могут быть на разных фазах цикла регенераторного восстановления.

Специалисты представляют аутоиммунный процесс в ЩЖ как направленный только в одну сторону – постепенной деструкции и разрушения тиреоидной ткани. Этой идее способствует абсолютизация гипотезы об аутоиммунном тиреоидите (Хашимото), утверждающей однонаправленную агрессию собственной иммунной системы на ЩЖ, с разви-

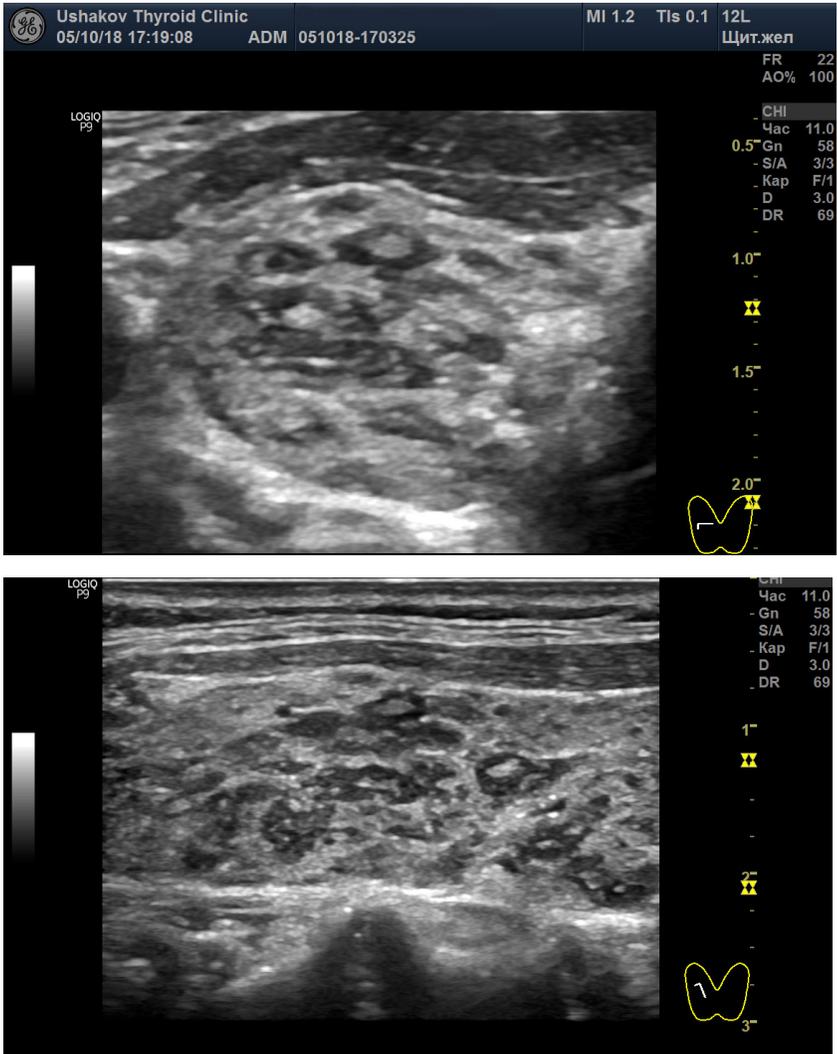


Рисунок 2 (начало). Правая доля ЩЖ пациентки 64 лет (поперечная, продольная проекции и увеличение; В-режим и ЭДК). Значительно выраженная внутريدольковая регенерация в дольках с лимфоидной тканью. **Фазы начальной и активной внутридольковой регенерации.** Внутри гипоехогенной (лимфоидной) ткани долек («лимфоидные дольки») определяются мелкие и крупные гипер- и изоэхогенные элементы регенерирующей ткани.

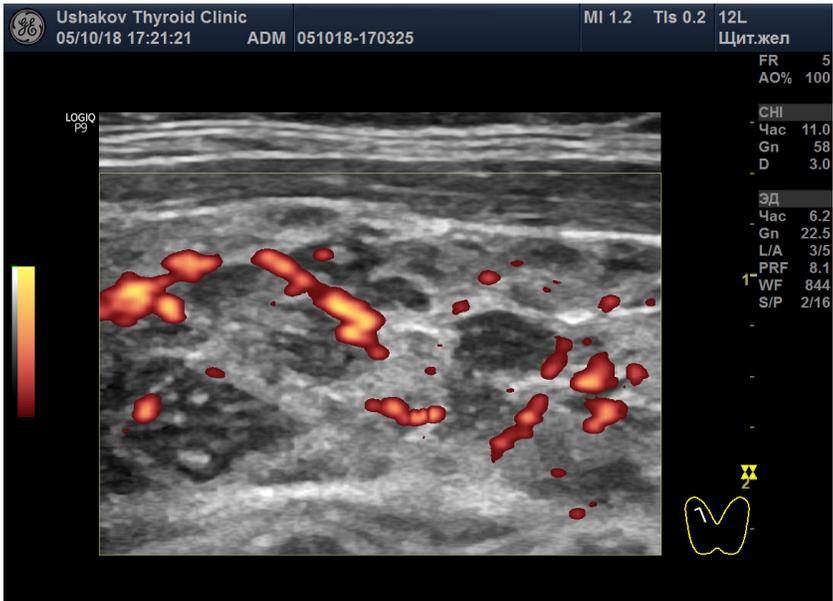
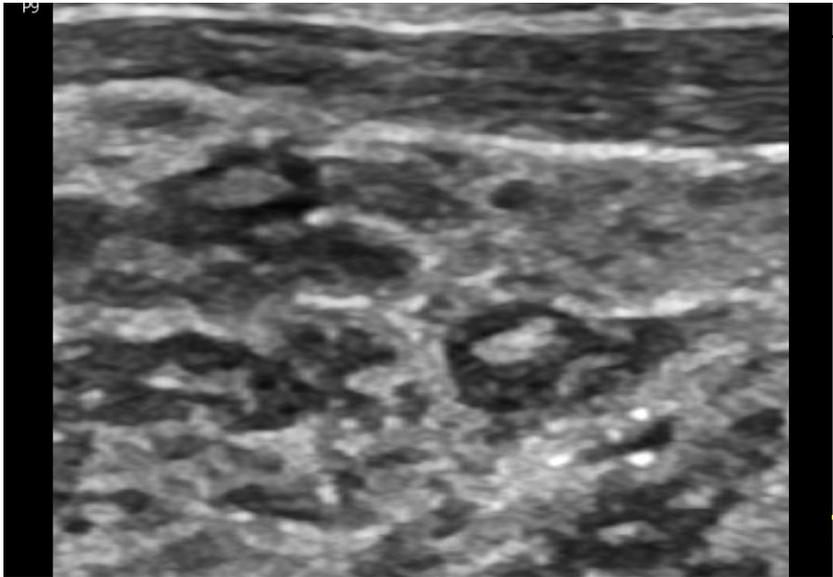


Рисунок 2 (окончание). В режиме ЭДК определяется умеренное усиление интенсивности кровотока.

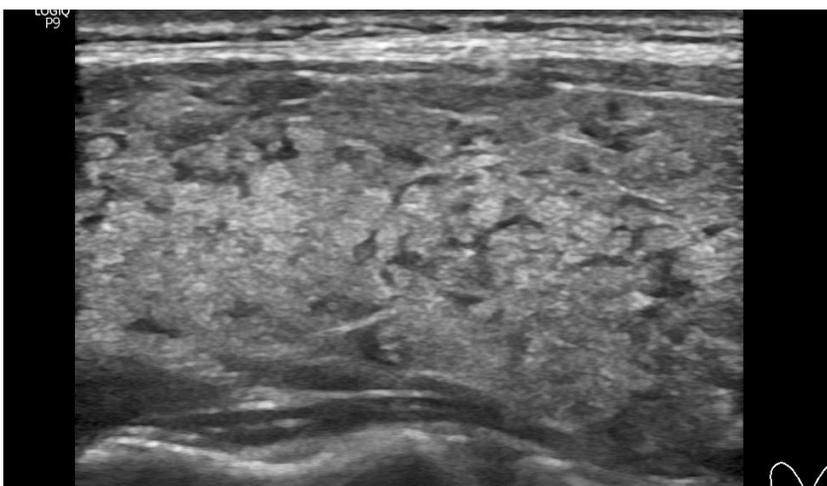
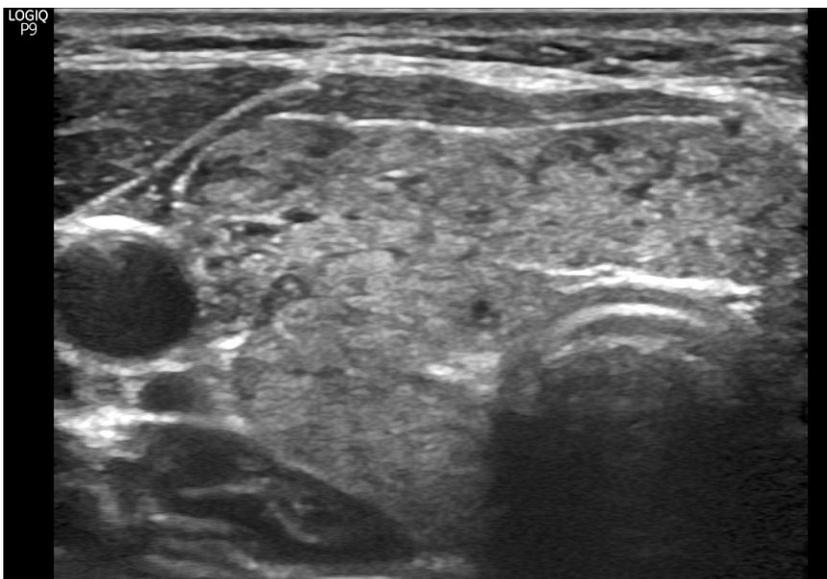


Рисунок 3. Правая доля ЩЖ пациентки 49 лет (поперечная и продольная проекции; В-режим). Преобладает **фаза завершающейся регенерации**. Большинство долек заполнено изоэхогенной (нормальной) тканью. Лишь по периметру определяются месяцеподобные гипозоногенные элементы (остаточная лимфоидная ткань). Видны единичные дольки с **активной фазой регенерации**.

тием тиреоидного воспаления. Но эта гипотеза ошибочна. Ей противоречат многие факты. В том числе, обратимость деструктивного процесса в дольковых сегментах ЩЖ благодаря репаративной регенерации.

Пример такого восстановления щитовидной железы при аутоиммунном тиреоидите представлен на **рис. 4**. Этот пример показывает, как за счёт регенерации в ЩЖ пациентки через 10 месяцев значительно уменьшилось количество долек с признаками деструкции и замещения лимфоидной тканью (округлых гипоэхогенных участков), являющихся признаком тиреоидита Хашимото. Вместо лимфоидной ткани появилась полноценная гормонообразующая ткань ЩЖ. Одновременно



Рисунок 4 (начало). Правая доля щитовидной железы у пациентки 35 лет (продольная проекция). Слева – состояние доли 13.08.18 (АТ-ТПО 775 МЕ/л [$<5,6$], АТ-ТГ 30 МЕ/л [$<4,1$]), справа – 10.06.19 (АТ-ТПО 195 МЕ/л [$<5,6$], АТ-ТГ 9,5 МЕ/л [$<4,1$]). Гормональные медикаменты никогда не использовала.

с репаративным восстановлением структуры ЩЖ значительно уменьшилась активность иммунной помощи железе, что заметно по уменьшению в крови титра антител к ТПО и ТГ.

Прямая корреляция между количеством лимфоцитарной ткани в ЩЖ, выявленной при УЗИ по характерным гипэхогенным признакам, связана не с ведущей активностью аутоиммунного процесса, а с величиной напряжения и истощения/деструкции ткани ЩЖ под влиянием, прежде всего, периферической нервной системы (лишь дополнительно – ТТГ). Ведь именно нервная система способна оказывать воздействие отдельно на сегменты ЩЖ (малые, средние и крупные), в отличие от метаболитов (ТТГ и антител), влияющих



Рисунок 4 (окончание). За 10 месяцев произошло значительное улучшение структуры ЩЖ. В ткани щитовидной железы значительно уменьшилось количество лимфоидной ткани в дольковых сегментах, осталось очень малое количество мелких долек с признаками деструкции и лимфоидного замещения.

на рецепторы всех тиреоцитов с почти одинаковой интенсивностью, зависимой от их концентрации в сыворотке крови.

Чем больше будет нервная система стимулировать щитовидную железу, тем больше от перенапряжения будут истощаться тиреоциты, тем сильнее будет аутоиммунный ответ в виде увеличения тиреоидных антител и/или лимфоцитарной инфильтрации. В этой зависимости роль периферической ВНС – основная. Мысленно устранили участие нервной системы из этого процесса, и перед вами окажется только прямая корреляция между антителами и состоянием ЩЖ. В таком случае патогенез ограничится только одним вариантом – аутоиммунной агрессией.

Но как же быть с естественным механизмом избыточного перенапряжения ЩЖ для производства нужного количества гормонов? Ведь любой орган способен истощаться от длительного перенапряжения. Это обычное явление в нашем мире. Оно относится и к неживой природе. Если вы будете чаще давить на педаль тормоза своего автомобиля, то тормозные колодки будут быстрее изнашиваться. И дело здесь не в качестве масла, которое также будет параллельно изменяться, а в нервных раздражениях, идущих к ноге, нажимающей на педаль. Жаль, что эти части автомобиля не могут регенерировать, как щитовидная железа. Иначе благоприятные условия смогли бы восстановить истощённые элементы машины.

Как видно, для сохранения ошибочной гипотезы об аутоиммунном тиреоидите, который считают причиной гипотиреоза, пришлось поступиться не только ведущей ролью ВНС и возможностью щитовидной железы перенапрягаться без иммунной системы, но и регенерацией, в которой участвуют иммунные клетки [88-93].

9

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ – ГИПОТЕЗА

Аутоиммунный тиреоидит эндокринологи представляют наиболее распространённой причиной первичного гипотиреоза. Иммунные события в ЩЖ почему-то принимают за агрессивный процесс, поражающий ткань щитовидной железы и неотвратно ведущий к уменьшению её функциональной способности.

Например, J. Köhrle сообщает: «The major cause of L-T4 prescription is due to the development and subsequent medical treatment of autoimmune thyroiditis slowly but irreversibly impairing thyroid function and destroying the thyroid gland for still unknown reasons and by unclear pathogenic mechanisms» [165].

Но может ли быть причиной гипотиреоза процесс, который всего лишь происходит одновременно с изменениями паренхимы щитовидной железы? Ведь сочетание двух явлений указывает только на их взаимосвязь, но не на причинность одного из них по отношению к другому. Если ночью на

улицах городов включают освещение, то оно лишь сопровождает тёмное время суток, но не вызывает темноту. Также и яркий свет от искусственных источников (ламп) может быть похож на свет от сильного пожара. Поэтому присутствие лимфоцитов в щитовидной железе не обязательно указывает на воспаление и может происходить в связи с другими процессами [166].

Ещё в период формирования гипотезы об аутоиммунной природе тиреоидита Хашимото известный в мире французский иммунолог П.Н. Грабарь указывал на вероятность двух гипотез увеличения титра специфических антител – **очистительную** и **цитотоксическую**, отдавая предпочтение первой – транспортной утилизации разрушенных элементов ткани органа [167]. Тем не менее такое понимание природы иммунного процесса в ЩЖ осталось за пределами клинической эндокринологии.

Вера клиницистов в гипотезу об аутоиммунном тиреоидите (Хашимото) является их правом. Но вера ненаучна. Безусловно, в человеческой природе сочетаются эти два противоположных начала, оказывая своё влияние на мышление и поступки. Тем не менее медицинская наука, как и всякая иная наука, требует абсолютного внимания ко всем **фактам**, относящимся к изучаемому явлению, их интерпретации, нацеленности на выявление **закономерностей** (законов нашего мира) и **честности**.

Наука всегда сопровождается естественным появлением новых фактов, их изучением, построением гипотез, а в последующем – исследованием новейших фактов и закономерной коррекцией предыдущих гипотез. Без регулярного анализа прежних положений и их совершенствования нет науки. Догматичное отношение к старым парадигмам тормозит научную мысль и её практическую реализацию. Это особенно важно не допускать в медицине.

К сожалению, понимание клиницистами сущности аутоиммунного тиреоидита со времени появления в виде «struma lymphomatosa» не претерпело значимых изменений. АИТ

продолжают характеризовать как воспаление ЩЖ, ведущее к гипотиреозу. О воспалительности, хронизации, необратимости АИТ и его провокации гипотиреоза знает почти каждый эндокринолог. Более чем вековое внимание эндокринологов к этому состоянию ЩЖ, вместе с массовым убеждением в его реальности, привели к тому, что специалисты канонизировали АИТ.

Убеждению в абсолютной реальности мнения об аутоиммунной природе «тиреоидита Хашимото» способствовали эмпирическое отношение к фактам и вера должностным авторитетам. Эмпирическое восприятие и описание признаков АИТ не требует от специалиста понимания их источника и механизма возникновения. Отсутствие таких знаний позволяет скачкообразно причислять любой признак к АИТ. В результате факты, противоречащие АИТ, не замечались или объявлялись (без интерпретации) свойственными АИТ. В таких случаях пояснения новых данных специалисты переносили в неопределённое будущее, сообщая о том, что какие-то следующие исследования когда-то и что-то смогут раскрыть.

Представление об агрессивности и воспалительности АИТ служит **основой** идеи о том, что первичный гипотиреоз является «уменьшением функции щитовидной железы» в связи разрушением ЩЖ собственной иммунной системой. Но этому пониманию противоречит множество фактов. Большинство из них прямо или опосредованно относятся к влиянию периферической ВНС на деятельность ЩЖ и процессы в ней. Поэтому можно утверждать, что доказательства ложности гипотезы АИТ в действительности являются доказательствами ведущей роли периферической ВНС в системе щитовидной железы.

По мере раскрытия истории формирования искажённого понимания гипотиреоза и пояснения его сущности с позиций этиологии, патогенеза, морфологии и физиологии уже были представлены некоторые важные факты, демонстрирующие ошибочность гипотезы аутоиммунного тиреоидита Хашимото. Эта необходимость была связана с обязательным взаи-

модействием нескольких систем организма в нормальной и патологической деятельности щитовидной железы, включая первичный гипотиреоз. Тем не менее в этом разделе представлю перечень этих и других фактов о несостоятельности гипотезы АИТ. Большая часть таких фактов уже изложена мною в предыдущих изданиях [75, 83, 127, 159, 160]. По этой причине, а также в связи с тем, что настоящая публикация не нацелена непосредственно на АИТ, факты будут лишь перечислены и кратко пояснены.

1. Основная идея. Очень странно представлять вероятность, что природа организма сформировала такой сильный и постоянно присутствующий механизм **самоповреждения** жизненно важного органа.

2. Общие причины. Специалисты не находят характерных причин для АИТ [165]. Всё, что могло бы оцениваться в качестве причин, встречается при других заболеваниях ЩЖ. Для частичного обоснования источников АИТ защитниками гипотезы применяется понятие «фактор риска». Но большинство этих факторов не специфично, как, например, курение табака. Такой же «фактор риска» АИТ, как женский пол, воспринимается странно в связи с подменой понятий (*статистически выявленной частотой встречаемости и конкретным механизмом развития АИТ под влиянием определённого фактора*). Вообще, подмена причин факторами риска указывает на несостоятельность гипотезы АИТ.

3. Главная причина. Избыточное и длительное напряжение щитовидной железы для поддержания в крови нормального уровня гормонов – наиболее распространённая и ведущая причина истощения и гибели тиреоидных клеток. Эта причина – потребность организма в большем количестве энергии. Она связана с преодолением любых сверхнормальных психических и/или физических (механических, холодовых) условий, отсутствием энергетических источников (продуктов питания), недостатком кислорода, интенсивным развитием организма (особенно в подростковом периоде), истощающими острыми или хроническими заболеваниями,

беременностью и пр. Эта **калоригенная причина** противостоит идее об агрессивности собственной иммунной системы и показывает вторичное значение иммунных процессов – вспомогательную роль лимфоцитов после естественного истощения и/или разрушения тиреоцитов.

4. Течение. Прежде всего, обратимость тиреоидного иммунного процесса. При уменьшении энергозатрат организма, устранении острого заболевания и т.п. уменьшается перенапряжение ЩЖ, что ведёт к уменьшению её истощения и деструкции. В результате в крови уменьшается количество антител к ТПО и ТГ, а при УЗИ определяется нормализация структуры ткани. И наоборот, при сохранении энергоистощающих условий поддерживается избыточная концентрация тиреоидных антител в крови с соответствующими изменениями паренхимы ЩЖ.

5. Симптомы. Характерных симптомов АИТ не существует. На проявления болезни не влияет количество тиреоидных антител.

6. Патогенез. Гипотеза АИТ (i) не объясняет источник агрессивности собственной иммунной системы по отношению к ткани ЩЖ [165] и (ii) абсолютно игнорирует транспортную (очистительную), охранительную и регенераторно-репаративную функциональные задачи лимфоцитов в ЩЖ. Гипотеза АИТ не поясняет конкретную последовательность иммунного механизма развития зоба, атрофии ЩЖ и некоторых других структурных процессов в ЩЖ.

7. Морфологический процесс. При АИТ в щитовидной железе с помощью УЗИ определяются разные по морфологической основе и выраженности структурные изменения (*Некоторые из них наблюдаются при нормальном уровне щитовидных антител (АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ). Подобная выраженность структурных изменений в ЩЖ встречается при значительно отличающихся величинах антител к ТПО и ТГ*). Разнообразие морфологических проявлений при АИТ не может быть связано только с лимфоцитами и их антителами.

8. Сегменты щитовидной железы. Иммунный процесс в долях и перешейке ЩЖ часто протекает в пределах отдельных сегментов – малых (долек), средних (групп долек) и крупных, что определяется при УЗИ (**рис. 5**). Обособленное развитие изменений (деструкция с последующей лимфоцитарной инфильтрацией и пролиферацией) в сегментах разных уровней – признак сегментарной нервной регуляции, способствующей обособленной (сегментарной) активизации перенапряжения и истощения тиреоидной ткани. Только локальное (в сегменте) изменение клеток ЩЖ ведёт к обособленной (сегментарной) активности иммунной системы – распознаванию и проникновению лимфоцитов в сегмент ЩЖ с изменённой тканью. Непосредственное нервное влияние на тиреоидные и иммунные процессы в отдельных сегментах ЩЖ реально и значительно достовернее, чем неподтверждённое и мало достоверное предположение об избирательной агрессии иммунной системы.

9. Утилизация и Регенерация. Иммунная система активно участвует в транспорте разрушенных элементов ткани органа и способствует регенерации клеток этого органа. Этот процесс происходит в норме и патологии. Присутствие лимфоцитов в ЩЖ и их активность, заметная по величине продукции антител к ТПО и ТГ, – признак участия иммунной системы в утилизации и репарации, но не агрессии.

10. Воспаление? Присутствие в ткани органа увеличенного количества лимфоцитов и их усиленная активность может происходить вне процесса воспаления, быть спровоцированной другими событиями [166].

11. Нормальное количество антител. В нормальных условиях ткань ЩЖ также истощается. В ней гибнет малое количество клеток. Поэтому в норме лимфоциты проникают в паренхиму ЩЖ и производят малое количество антител (для утилизации, регенерации, сохранения). Весь этот аутоиммунный процесс исходно закономерен и создан природой для всех органов. Поэтому любое количество лимфоцитов в ткани ЩЖ и любая величина антител к ТПО и ТГ исходно

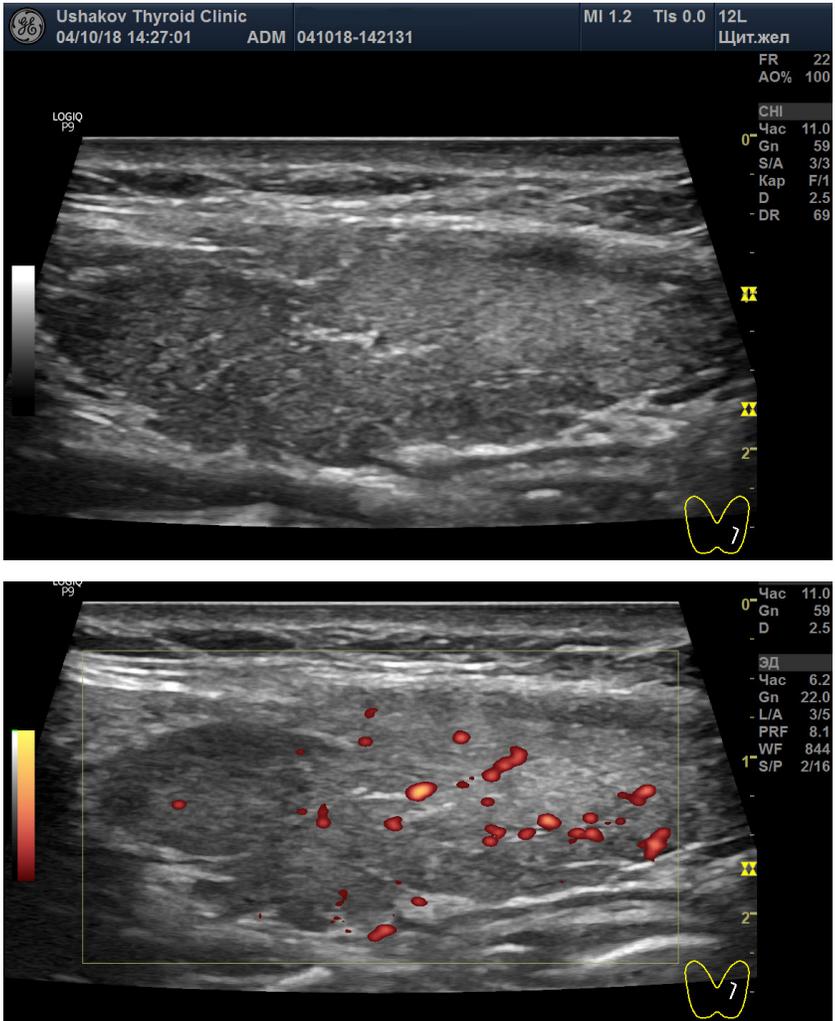


Рисунок 5. Левая доля ЩЖ пациентки 35 лет (продольная проекция; режимы В и ЭДК). В краниально-дорсальном крупном сегменте определяется умеренно гипоэхогенная ткань; в вентральном крупном сегменте – изоэхогенная ткань. Заметна чёткая граница между сегментами – гиперэхогенные тяжи соединительнотканной природы. В изоэхогенной зоне интенсивность кровотока в малой степени усилена, в гипоэхогенной – ослаблена (из-за истощения ткани).

закономерны, не патологичны и не агрессивны. Они прямо соответствуют величине истощения и деструкции ЩЖ (*они как дворники и уличные рабочие – появляются и активизируются в конкретном месте города настолько, насколько этот участок (сегмент) замусорен (листьями, снегом и т.п.) или требует ремонта. Деятельность этих труженников города – не самоинициатива и не деструкция. Их работа, ограничивающая функционирование некоторых улиц, не является проявлением стачки-бунта (воспаления) и находится под контролем и управлением периферических начальников города*).

12. Кровоток. При ЦДК и ЭДК ультразвуковое исследование показывает усиление интенсивности кровотока в ЩЖ в большинстве случаев первичного гипотиреоза. Его выраженность подобна малому и умеренному гипертиреозу, что указывает на усиление перенапряжения ЩЖ под влиянием периферической ВНС. Вместе с тем усиление кровотока в ЩЖ определяется при эутиреозе, в сочетании с малым увеличением антител к ТПО и ТГ и лишь с признаками отёка стромы или очень малой лимфоцитарной инфильтрацией по данным УЗИ. Такое усиление кровотока, сопровождаемое истощением тиреоидной ткани, также показывает перенапряжение ткани ЩЖ под влиянием ВНС. Величина активности иммунной системы в таких случаях соответствует величине истощения и деструкции паренхимы ЩЖ и не является провоцирующим источником процесса.

13. Вегетативная нервная система. Периферическая ВНС топографически целенаправленно регулирует трофику, кровоток, гормонообразование и регенерацию щитовидной железы, в т.ч. влияет на гипофиз. ВНС способна перенапрягать и истощать ткань ЩЖ. Поэтому с научной позиции (закономерной и честной) все процессы в ЩЖ при диффузной и узловой патологии объяснимы. Но с позиции АИТ и отрицания роли ВНС – сложны или непонятны.

14. Восстановительная практика. Лечение, направленное на основу болезни, включая ВНС и энергетический

обмен, уменьшает перенапряжение и истощение ЩЖ, способствует репаративной регенерации. В результате приводит к восстановлению ткани ЩЖ – собственного источника гормонов. Практика – критерий истины.

Эти и другие факты, противоречащие аутоиммунной провокации тиреоидита Хашимото, указывают на совершенно другой процесс в щитовидной железе. Роль иммунной системы в нём совершенно иная – компенсаторно-приспособительная, направленная в сторону репаративного восстановления. Без всякой агрессии и воспаления.

Представленные аргументы и факты, как минимум, должны исключить абсолютизированное восприятие АИТ как аксиомы и догмы, перевести исследование и анализ АИТ из эмпирической зоны в область фундаментальных законов морфофизиологии, а как максимум, – к отказу от несовершенной гипотезы в пользу более объективной оценки и понимания иммунного процесса в щитовидной железе.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПОТИРЕОЗ ПЕРЕХОДИТ В ГИПЕРТИРЕОЗ (БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА)

В некоторых случаях гипотиреоз переходит в гипертиреоз. Под этим явлением понимаются случаи, связанные с усилением скорости производства гормонов щитовидной железой, а не с передозировкой гормонального препарата. Естественный переход из первичного гипотиреоза в гипертиреоз (болезнь Грейвса) встречается в эндокринологической практике также, как переход из гипертиреоза в гипотиреоз.

Механизмы развития гипотиреоза и гипертиреоза близки. Они указывают на реальную закономерность – компенсаторно-приспособительное усиление напряжения щитовидной железы по образованию гормонов при влиянии на организм неблагоприятных условий. Различие гипертиреоза и гипотиреоза связано с адекватностью компенсаторного ответа тиреоидной системы на изменение этих условий.

Гипотиреоз представляет усиление напряжения щитовидной железы, соответствующее величине потребности организма в дополнительном количестве её гормонов при неблагоприятных условиях жизни. То есть таких условиях, при которых требуется больше энергии и, следовательно, больше калоригенных тиреоидных гормонов. Поэтому гипотиреоз обычно развивается не из-за истощения щитовидной железы и не указывает на снижение её функции, так как железа при гипотиреозе демонстрирует способность производить дополнительное, и тем более избыточное, количество гормонов.

История исследования перехода из гипотиреоза в гипертиреоз

Исследователи [168, 169] сходятся в том, что впервые переход из гипотиреоза в гипертиреоз описан E.P. Wyse в 1968 [170]. Но существует мнение о другом первенстве публикации [171], относимой к труду G.F. Joplin и R. Fraser 1959 [172]. К настоящему времени количество и содержание статей о случаях трансформации из первичного гипотиреоза в гипертиреоз (болезнь Грейвса) [168-203] претендует не только на обязательное изложение в руководствах по эндокринологии, но и на полноценное изучение сущности этого факта, демонстрирующего единство процессов при гипотиреозе и гипертиреозе.

Эта сущность, объединяющая первичный гипотиреоз и диффузный гипертиреоз (болезнь Грейвса), заключается в усилении стимуляции щитовидной железы. На такую общую основу гипотиреоза и гипертиреоза указывают данные диа-

гностики и приспособительно-компенсаторная рациональность организма. Отличие заключается лишь в силе стимуляции. В случае гипотиреоза такая стимуляция обычно адекватна увеличенным потребностям организма в тиреоидных гормонах. При гипертиреозе стимуляция щитовидной железы превышает эти потребности.

Что же находится в основе перехода гипертиреоза в гипертиреоз? На этот вопрос, конечно, старались ответить все наблюдатели и исследователи такого явления. Несмотря на разные гипотезы патогенеза, часть специалистов сходились в мнении о неизвестности реального механизма, изменяющего тиреоидный гормональный обмен, и спекулятивности предложенных версий [169, 171, 173, 174].

Какие же варианты патогенеза перехода из первичного гипотиреоза в гипертиреоз (болезнь Грейвса) рассматривали специалисты за полувековой период? Большинство из них, конечно, связаны с аутоиммунной идеей развития этих состояний гормонального обмена – ролью тиреоидита Хашимото и стимулирующих антител к рецепторам ТТГ. Названия и содержания статей по указанной теме сводятся авторами не столько к гипотиреозу и гипертиреозу, сколько к механизмам тиреоидита Хашимото и болезни Грейвса. Поэтому их анализ патогенеза перехода из гипотиреоза в гипертиреоз ограничен уровнем иммунных процессов.

На изменение баланса между стимулирующими и блокирующими антителами к рТТГ, как основы перехода в гипотиреоз или гипертиреоз указывали К. Kasagi и соавт. [175].

По мнению S.M. McLachlan и соавт. в основе механизма перехода гипотиреоза в гипертиреоз находится переключение между TBAb и TSAb (или наоборот), которое происходит у «необычных пациентов» после применения левотироксина при гипотиреозе или антитиреоидных препаратов при болезни Грейвса [176] («switching between TBAb and TSAb (or vice versa) occurs in unusual patient safter LT4 therapy for hypothyroidism or anti-thyroid drug treatment for Graves' disease»). Как видно, идея влияния гормональных или ти-

реостатических препаратов на переключение между ТВАб и TSAб противоречит редкость такого явления.

S. Furqan с соавт. предположили, что в период гипотиреоза щитовидная железа как-то восстанавливается после аутоиммунного повреждения и потому оказывается способна производить не только достаточное, но даже избыточное количество гормонов [171]. Это предположение специалисты ничем не обосновывают.

Из-за отсутствия убедительных аутоиммунных гипотез, авторы публикаций предлагают любые версии. Например, роль перекрестного иммунного действия аутоиммунного гастрита, выявленного в 21% случаев в исследовании В. Gonzalez-Aguilera и соавт. В [169] или непонятное другим авторам какое-то влияние имевшегося ранее у пациентки ВИЧ и гепатита С, с соответствующим лечением (HAART therapy (abacavir/dolutegravir/lamivudine) и интерфероном альфа) [174].

Изучение содержания большинства статей [168-203] о переходе гипотиреоза в гипотиреоз показало, что их авторы неполноценно исследовали пациентов, поскольку изначально были ограничены в своих суждениях о сущности болезни пределами иммунной системы. Также ни в одной из этих публикаций не сообщалось, что гипотиреоз представляет известное специалистам снижение функции щитовидной железы за счёт истощения функционального резерва щитовидной железы. Умалчивание о таком распространённом понимании гипотиреоза может оцениваться как тактическое поведение специалистов в связи с их сомнением в истощении щитовидной железы при гипотиреозе.

Никто из авторов публикаций не проводил у пациентов ультразвуковое исследование состояния ткани щитовидной железы вместе с оценкой интенсивности кровотока и максимальной ПССК в период гипотиреоза и при развитии гипертиреоза (тем более непосредственно перед появлением гипертиреоза). Почти все исследователи ограничивались лишь оценкой гормонов, антител и сцинтиграфией щитовидной

железы. Статьи этих авторов обычно не содержат анализ анамнеза болезни и поиск в причин, послуживших переходу из гипотиреоза в гипертиреоз. В редких статьях, где авторы представляли анамнез пациентов, ничего не сообщалось об условиях жизни, психическом перенапряжении, острых заболеваниях, нагрузках операцией или иных стрессах, при которых происходит перенапряжение нервной системы, усиление основного обмена и дополнительная стимуляция гормонообразования щитовидной железы.

О механизме перехода из гипотиреоза в гипертиреоз

Переход из гипотиреоза в гипертиреоз (и наоборот) представляет лишь частный случай одного процесса – усиления напряжения щитовидной железы под влиянием периферической ВНС. Это усиление функционального напряжения щитовидной железы может быть больше или меньше в разные периоды у одного человека, в зависимости от степени возбуждения нервных центров ВНС.

При гипотиреозе щитовидная железа перенапряжённо производит нужное организму количество гормонов под влиянием гипофиза (ТТГ) и периферической ВНС. Одновременно с такой стимуляцией при достижении определённых качественно-количественных изменений тиреоидной ткани и при участии нейро-иммунного взаимодействия происходит активизация иммунной системы, выделяющей антитела нужного качества и в нужном количестве, в соответствии с конкретной ситуацией напряжения и истощения ткани щитовидной железы.

При первичном гипотиреозе непосредственное избыточное нервное напряжение ЦЖ в среднем меньше, чем при гипертиреозе (болезни Грейвса), и имеет в своей приспособительной основе лишь стимуляцию ЦЖ для достижения нормального уровня тиреоидных гормонов в крови. В таких случаях гипотиреоза нейроны периферической ВНС возбуждены и предрасположены к ещё большему возбуждению

под влиянием раздражений достаточной силы. При ультразвуковой доплерографии у таких пациентов определяют усиление интенсивности кровотока в ткани ЩЖ и увеличение ПССК. Причем значения ПССК при гипотиреозе обычно не превышают 60-70 см/с, в то время как при гипертиреозе ПССК часто достигает 80, 100, 120 см/с и более (норма 20-30 см/с [127]).

Когда на пациента с первичным гипотиреозом оказывается стрессовое воздействие изменёнными условиями жизни или влиянием факторов, прямо или опосредованно активизирующими пВНС, то согласно знанию о доминанте А.А. Ухтомского [204], происходит увеличение возбуждения в нервных центрах, координирующих деятельность щитовидной железы. В результате такой дополнительной нервной активизации увеличивается прямая нервная стимуляция щитовидной железы, приводящая к избытку производства и выделения гормонов. Развивается гипертиреоз.

Если в последующем произойдёт уменьшение возбуждения нервных центров пВНС, связанных с ЩЖ, то соответственно уменьшится стимуляция гормонообразования. Гипертиреоз перейдёт в эутиреоз или гипотиреоз, в зависимости от индивидуальных обстоятельств.

Пример из практики

Когда вышло в свет первое издание этой книги, в моей практике случилось так, что одна из пациенток с первичным гипотиреозом, которая только начала лечение, перешла в состояние гипертиреоза под влиянием стрессовых условий, повлиявших на её нервные центры.

Пациентка 21 года (1998), рост 169 см, масса тела 56 кг, студентка. Из анамнеза жизни и болезни известно о сравнительно частых ежегодных тонзиллярных ангинах с детства, протекавших по 2-3 недели с увеличением температуры тела до фебрильных значений. Поэтому ей в 2017 проведена двусторонняя тонзилэктомия. Это условие должно обращать

внимание, так как частые ангины сопровождаются возбуждением со стороны шейных нейро-вегетативных структур, в которых можно ожидать возникновение феномена нервной доминанты.

В апреле 2015 при плановом обследовании УЗИ щитовидной железы показало: объем 5,9 мл (2,9+3), однородная, средней эхогенности, без изменения кровотока. В ноябре 2017 году также было проведено УЗИ щитовидной железы, выявившее общий объем 6 мл (3+3), изоэхогенность ткани и «среднюю» не усиленную васкуляризацию.

С 14 лет у пациентки нарушен менструальный ритм, менструации обильны и болезненны. Применение гормонального препарата Yaz в 2018 не оказало результата, но действие препарата Yarina почти восстановило регулярность менструаций и величину выделений. В начале 2020 появилась кишечная диспепсия в виде неоформленного стула, а также диффузное выпадение волос головы. При отмене Yarina стул нормализовался. Весной 2020 трижды случались простуды, протекавшие с субфебрильной температурой тела. Все эти обстоятельства указывают на вовлечение и активизацию разных участков пВНС, взаимосвязанных между собой, а также на дополнительные энергозатраты организма.

При обследовании в нашей Клинике 04.08.20 пациентка предъявляла жалобы на избыточное выпадение волос головы, зябкость, нарушение менструального цикла, желудочную диспепсию, покашливание утром (без мокроты).

При анализе крови 31.07.20 ТТГ 11,5 мМЕ/л [0,4-4,0], Т4св. 9,5 пмоль/л [9,0-19,1], Т3св. 5,3 [2,63-5,7], Т4общ. 74,5 нмоль/л [66,6-150,8], АТ-ТПО 1302 МЕ/мл [<5,6], АТ-ТГ 277 [<10]. Величина антител к рецепторам ТТГ не определялась в связи с гипотиреозом. УЗИ щитовидной железы 04.08.20 показало объем 9,6 мл (6+3,6), признаки умеренного отека стромы, малые явления мелко-дольковой деструкции, малую лимфоцитарную инфильтрацию, малое усиление кровотока двух долей и ПССК верхних щитовидных артерий 59,9 см/с справа и 40,6 см/с слева (**рис. 6 и 7**).

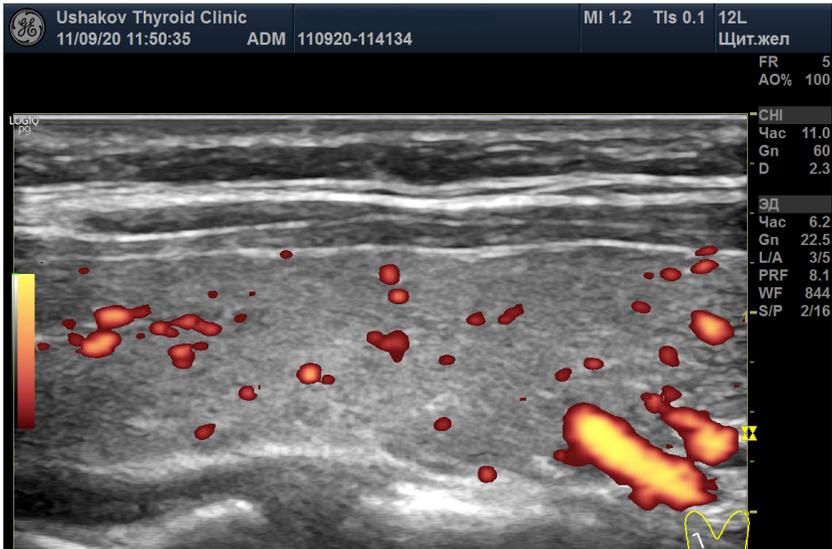


Рисунок 6. Правая доля щитовидной железы (в режиме энергетического доплера) пациентки С., 22 года. **А** – 04.08.20 в состоянии гипотиреоза и **Б** – 11.09.20 в состоянии гипертиреоза. Кровоток в каждой доле в разные даты в малой степени усилен, но значимых изменений интенсивности кровотока при этих УЗИ не выявлено.

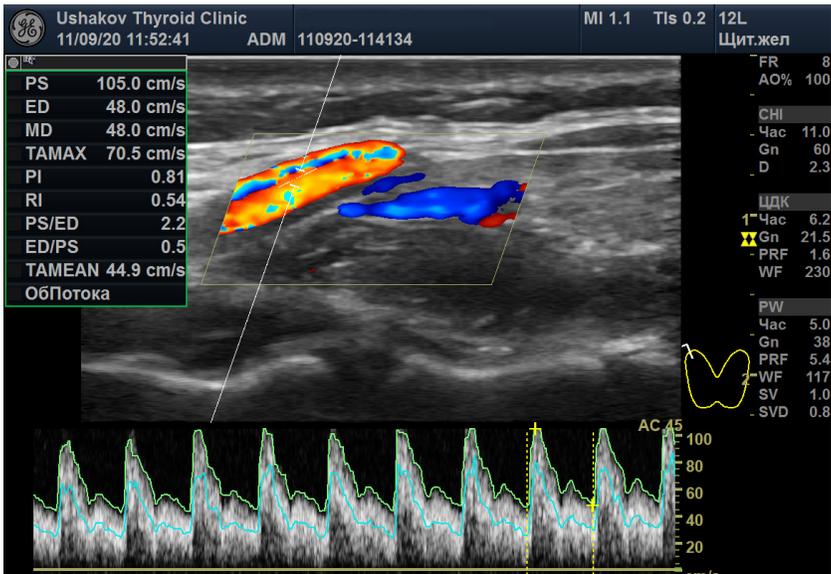
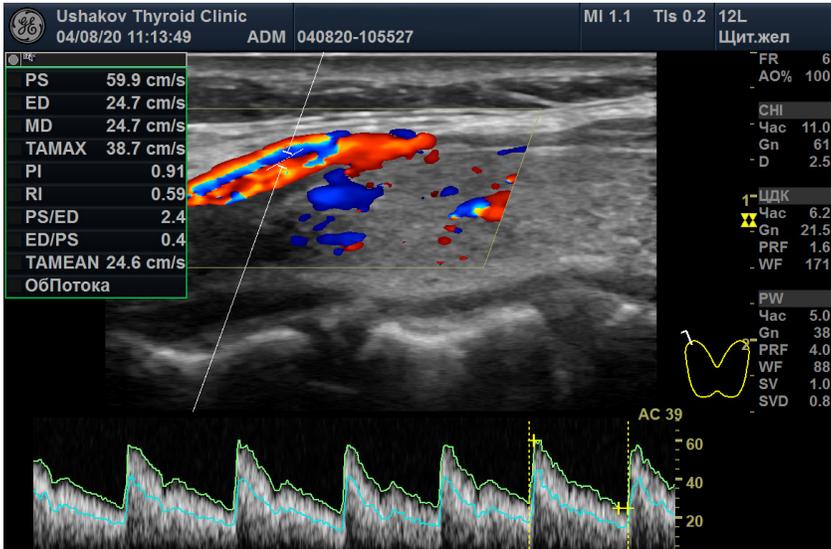


Рисунок 7. Максимальная пиковая скорость крови в верхних правой и левой артериях щитовидной железы пациентки С., 22 года. **А** – 04.08.20 в правой артерии ПССК 59,9 см/с, **Б** – 11.09.20 в правой артерии ПССК 105 см/с.

Во второй половине августа 2020 пациентка выезжала на 2 недели из Москвы, где постоянно проживала, на турецкий курорт. Много купалась, переохладилась и заболела. Болезнь протекала в виде ухудшения общего самочувствия, некоторой слабости, субфебрильной температуры во второй части дня в течение 3 дней. При возвращении домой у пациентки значительно усилилось выпадение волос. Ухудшение внешнего вида оказало сильное психическое потрясение на молодую женщину. В результате появилось общее беспокойство, бессонница. При контрольном исследовании крови выявлен значительный гипертиреоз.

Анализ крови 10.09.20 показал ТТГ 0,02 мМЕ/л [0,4-4,0], Т4св. 20,9пмоль/л [9,0-19,1], Т3св. 18,1пмоль/л [2,63-5,7], Т4общ. 190,7нмоль/л [66,6-150,8], АТ-ТПО 1998 МЕ/л [<5,6], АТ-рТТГ 9,0 МЕ/л [<1,0].

Проявления болезни у этой пациентки указывают на возбуждение нервных центров периферической вегетативной нервной системы, куда поступали раздражения. Избыточная нервная стимуляция захватывала разные уровни пВНС, влияя на половые органы, пищеварительный тракт, лимфоидные образования ротоносоглотки и волосяные фолликулы головы. Кроме того, частое перенапряжение основного обмена за счет энергозатрат на преодоление функциональных напряжений, в связи с заболеваниями, сопровождалось необходимостью в увеличении гормонообразования щитовидной железой для обеспечения нормальной концентрации Т3св. в крови.

Такое перенапряжение щитовидной железы видно по данным анализа крови 31.07.20 и УЗИ 04.08.20 в виде увеличения ТТГ, достаточности Т3св. (у максимальной границы нормы), усиления кровотока, ПССК щитовидных артерий. Это усиление напряжения ЩЖ летом 2020 соответствовало увеличенным потребностям организма в тиреоидных гормонах в связи с активизацией его энергозатрат.

Но дополнительное усиление возбуждения нервных центров пВНС в результате адаптационных и переадапта-

ционных перегрузок организма в конце августа 2020 стало основой для усиления напряжения щитовидной железы. Психический стресс в связи с большей потерей волос и ухудшения внешнего вида, оказал дополнительное очень сильное раздражение от коры головного мозга на шейную часть пВНС, что привело к неадекватно избыточной стимуляции щитовидной железы и перепроизводству ее гормонов.

Следует обратить внимание на **количество полноценной ткани ЩЖ в период гипотиреоза**, способной не только обеспечить достаточную концентрацию ТЗсв. в плазме, но и произвести ещё больше гормонов. Величину такой ткани специалисты обычно не оценивают при ультразвуковой диагностике пациентов с гипотиреозом.

Анализ крови 11.09.20 показал признаки значительного гипертиреоза – увеличение ТЗсв. до 500-го перцентиля (от 0 перцентиля нормы), при котором у пациентов с исходно развившемся гипертиреозом обычно встречаются значения АТ-рТТГ 30-40 МЕ/л. Увеличение же АТ-рТТГ у нашей пациентки было лишь до 9,0 МЕ/л – признак вторичного увеличения антител после усиления непосредственной нервной стимуляции щитовидной железы.

Избыточная нервная стимуляция ЩЖ отразилась также на изменении ПССК при доплерографии (**рис. 7**). Максимальная ПССК в правой артерии увеличилась с 59,9 см/с (04.08.20) **до** 105 см/с (11.09.20), а в левой – с 40,4 см/с (04.08.20), **до** 62 см/с (11.09.20). Эти большие значения ПССК (особенно 105 см/с) характерны для гипертиреоза и указывают на проводниковую нервную стимуляцию тиреоидной сосудистой сети вместе с усилением напряжения ткани щитовидной железы.

Сущность перехода из гипотиреоза в гипертиреоз

Вернёмся к вопросу о том, что находится в основе перехода гипертиреоза в гипертиреоз. Конечно, это не своеволие иммунной системы. Ведь природа организма поступает ра-

ционально – закономерно. И для понимания повторяющихся событий в организме, к которым относятся переход из гипотиреоза в гипертиреоз и наоборот, всегда следует опираться в суждениях и умозаключениях на природные закономерности, а не на гипотезы. Тем более такие, которым противоречат факты.

Последовательное и внимательное прочтение этой книги уже должно было привести вас, читатель, к выводу о том, что первичный гипотиреоз представляет собой приспособительно-компенсаторное стремление организма обеспечить достаточный уровень тиреоидных гормонов в сыворотке за счет усиления стимуляции щитовидной железы, которая истощается от перенапряжения, а не от иммунной агрессии. При гипотиреозе организм вынужденно перенапрягает и истощает свою щитовидную железу, стараясь при неблагоприятных условиях, в которые попал человек, обеспечить его организм нужным ему количеством энергии, требующейся в большем количестве, чем обычно.

Гипертиреоз в своем начале также имеет изменение условий, при которых организму также нужно больше энергии и, соответственно, больше калоригенных гормонов щитовидной железы. Почти как при гипотиреозе. Отличие заключается лишь в том, что в случае с гипертиреозом, происходит большая, чем в действительности необходима стимуляция ЩЖ под влиянием пВНС. В основе этого явления лежит (i) рефлекторная подготовка организма квероятным гораздо большим затратам энергии и, соответственно, тиреоидных гормонов в ближайшем будущем, а также (ii) готовность нервной системы к возбуждению в значительной мере (по принципу доминанты А.А. Ухтомского [204]).

Эта неадекватная избыточная стимуляция щитовидной железы со стороны пВНС подобна аналогичным компенсаторным событиям, происходящим с сердечно-сосудистой системой (гипертонический криз) или системой терморегуляции (гипертермия), регуляцией которых также занимается ВНС.

Почему возникает ремиссия при диффузном гиперти-

реозе (болезни Грейвса)? Почему встречаются пациенты с переходом гипотиреоза в гипертиреоз и наоборот? Неужели только из-за переключения по непонятной причине между TBAб и TSAб? Разве нервная система никак не влияет на щитовидную железу и иммунную систему? Напротив, именно нервная система за счет изменения величины возбуждения способна по-разному и непосредственно стимулировать деятельность щитовидной железы, в том числе вовлекать в этот процесс иммунную систему.

С другой стороны, создание благоприятных условий, при которых уменьшается возбуждение нервных центров, связанных с ЦЖ, а также непосредственное их торможение с помощью медицинских мероприятий, соответственно, уменьшает стимуляцию деятельности ЦЖ и избыточное производство гормонов.

Итак, для перехода из гипотиреоза в гипертиреоз нужна нервная доминанта, прямо связанная с щитовидной железой, и нужен стресс, вовлекающий эти активизированные и готовые к дополнительному возбуждению нервные центры. Если при этом в щитовидной железе имеется достаточно гормонообразующей ткани, что встречается часто при первичном гипотиреозе, то стресс, как сильный раздражитель, провоцирует значительное возбуждение нервных центров (доминанты), откуда направляется сильная нервная стимуляция щитовидной железы. Возникает перепроизводство гормонов – гипертиреоз.

Между прочим, при гипертиреозе также как при гипотиреозе наблюдается подобное увеличение активности иммунной системы с увеличением в сыворотке антител к ТПО и ТГ. Это обстоятельство указывает на компенсаторный ответ иммунной системы, направленный на преодоление истощения ткани железы от её перенапряжения (т.е. избыточной деятельности), а не на гипотетическую иммунную агрессию. И этот факт тоже подтверждает усиление напряжения щитовидной железы при первичном гипотиреозе.

11

ИСКАЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ГИПОТИРЕОЗА

Напомню, что критерий сущности абсолютно характерен для каждого явления и субстанции [205]. Гипотиреоз как биологическое явление в организме также имеет свою сущность. Сущность первичного гипотиреоза отличается от сущности гипотиреоза без щитовидной железы.

Как известно и как принято в среде эндокринологов, главным признаком первичного гипотиреоза служит избыток ТТГ в плазме крови. Безусловно, это не единственный и не абсолютно достаточный ориентир. Дополнительный признак гипотиреоза – нормальная и/или уменьшенная величина щитовидных гормонов. Симптомы гипотиреоза являются не обязательной, а лишь возможной его частью, представляя вторичный признак сущности гипотиреоза. То есть гипотиреоз сводится к определённому изменению состояния тиреотропного и тиреоидного гормонального обмена.

Сущность первичного гипотиреоза находится в отношении между избыточной стимуляцией ЩЖ (со стороны ВНС и гипофиза) и способностью ЩЖ обеспечить физиологическую концентрацию тиреоидных гормонов в крови. Так выглядит определение сущности первичного гипотиреоза с позиции, охватывающей большинство клинических вариантов этого состояния.

Клинически важная часть этой сущности заключена в **ответе щитовидной железы** на увеличенную стимуляцию. Что происходит в ЩЖ во время нервной и гуморальной стимуляции? Какие конкретные признаки мы наблюдаем? Уменьшение или усиление функционального напряжения?

Иначе говоря, основной вопрос о сущности гипотиреоза сводится не к стимуляции щитовидной железы. Как видно, с усиленной стимуляцией ЩЖ при первичном гипотиреозе (как минимум, с помощью ТТГ) согласны все эндокринологи. **Главнейший вопрос о сущности первичного гипотиреоза нацелен на выявление характера функционального ответа щитовидной железы на интенсивную стимуляцию.** Понимание этого процесса должно исходить из оценки всех фактов, связанных с явлением гипотиреоза и известных в настоящее время, включая морфофункциональную ёмкость ЩЖ.

Ответ на вопрос о сущности гипотиреоза, полученный более века назад, невозможно считать объективным. Устаревшее представление о гипотиреозе как «уменьшении функции ЩЖ», вышедшее из эпохи отсутствия аппаратной и лабораторной диагностики, опирающееся лишь на здравый смысл, противоречит большому количеству современных морфологических, физиологических и клинических фактов, связанных с явлением гипотиреоза. **Как минимум, странно при таких обстоятельствах так долго сохранять верность первичной идее, не считаясь ни с критериями научности, ни с врачебной честью.**

История медицины, в том числе тиреологии, обильна искаженным пониманием сущности разных патологических процессов. Принятие ошибочных гипотез, их сохранение

и последующая смена парадигм – естественный процесс. В случае с первичным гипотиреозом и всеми связанными с ним явлениями (деструктивными, аутоиммунными) произошла подобная ошибка. Отличие этой ошибки заключается лишь в её массовости и длительности.

Преыдушие ошибки за последние 200 лет не приобрели такой вековой устойчивости. Они не настолько укреплялись авторитетным мнением предыдущих поколений специалистов, как гипотезы об АИТ и гипотиреозе, и охватывали меньшее количество людей. Это условие – одна из причин, почему от иных ошибочных мнений было проще отказаться. Кроме того, предшествующие заблуждения, основанные преимущественно на догадках, были гораздо проще отвергнуты и заменены на новые идеи, поскольку их опровергали результаты технологических методик (преимущественно гуморального направления).

В этом же случае гипотезы об АИТ и гипотиреозе как «уменьшении функции ЩЖ» уже опираются на часть технологических данных и имеют гуморальную основу. Поэтому в такой гипотетической конструкции не нашлось места никаким другим фактам, показывающим другую сущность патологических процессов. Для сохранения условной стабильности ошибочных гипотез противоречащие факты просто «не замечали» и продолжают «не замечать».

Переход к принятию новых взглядов обычно происходил от авторитетных специалистов. Источниками новой научной парадигмы (в области клиницистики), к которой в т.ч. относится понимание гипотиреоза, очень редко бывают практикующие врачи. Как видно, их удел – прислушиваться к должностным авторитетам и следовать унифицированным рекомендациям. Это явление также закономерно, ведь «думать – самая трудная работа; вот, наверно, почему этим занимаются столь немногие» [206].

Морфологические, физиологические и клинические факты, к сожалению, уступают технологическим в умах большинства обычных людей, включая рядовых врачей, которые

больше руководствуются верой, чем знаниями. Но, несмотря на такую психическую особенность восприятия, факты не перестают быть доказательствами.

Часть приведенных доказательств (*регенерация; непосредственное нервное управление сосудами, трофикой и гормонообразованием ЩЖ; утилизационно-транспортная и репаративная функции иммунной системы; калоригенные причины гипотиреоза*) представляют **закономерные процессы** и являются абсолютными, т.е. идентичными по своей аксиоматичности таким законам нашего мира, как гравитация или закон сохранения энергии. Эти факты не требуют доказательств (лишь уточнение особенностей), что переводит их в неопровержимые опорные знания в формировании нового, обоснованного понимания первичного гипотиреоза в качестве **усиления напряжения функции щитовидной железы**.

Все перечисленные мною причины (и другие) консервативного отношения коллег к старой парадигме первичного гипотиреоза и АИТ могут ещё продолжительно ограничивать научное развитие тиреоидологии. Например, следующие 5, 10, 20, 30 лет или больше. Всё это время нашей жизни основное количество пациентов в мире не получают восстановительного лечения. Будут накапливаться разные публикации по теме гипотиреоза и АИТ. Эмпирические, рекомендательные, соглашательские (консервативные), требующие пересмотра рекомендаций из-за неэффективности, оценивающие назначения и мнения врачей и пациентов, подтверждающие представленные мною факты и главное знание – усиление напряжения ЩЖ при первичном гипотиреозе.

В результате накопленные знания, нежелание новых поколений врачей практиковать по старым шаблонам и, вероятно, мой труд, тем не менее, приведут к смене сложившихся взглядов на гипотиреоз, иммунные события в щитовидной железе и другие процессы. Произойдёт крупный качественный скачок в тиреоидологии, который отразится во всей эндокринологии и других областях медицины. Это изменение раньше или позже обязательно случится.

Уверен, что эту перспективу в определенной мере понимают и некоторые современные авторитетные специалисты, которые вместе с прочими коллегами своего уровня продолжают отстаивать и сохранять ложные гипотезы, продолжают направлять доверяющих им простых врачей по пути искаженной сущности. Неужели они согласны с такой своей ролью в истории медицины?

Знание настоящей сущности гипотиреоза позволит полноценно диагностировать и восстанавливать. В настоящее время любой эндокринолог в своей практике уже может опираться на понимание первичного гипотиреоза как усиления деятельности щитовидной железы с целью компенсации гормонально-калоригенного гомеостаза организма. Учитывая это главное знание, специалист способен выявлять при анализе анамнеза заболевания причины и факторы, перенапрягавшие энергетический обмен и возбуждавшие центры периферической ВНС, непосредственно влияющие на ЩЖ.

Опираясь на знание настоящей сущности гипотиреоза, врач сможет оценивать и понимать данные УЗИ с позиции перенапряжения (по данным доплерографии), процесса истощения, полезного компенсаторного участия иммунной системы и процессов репаративной регенерации ЩЖ. Безусловно, требования к качеству УЗИ ЩЖ увеличатся. Понадобится не примитивное указание на некий диффузный процесс в виде каких-то гипозоногенных зон, участков, локусов и т.п., а конкретная информация о морфологическом варианте диффузного процесса, величине его выраженности (малой, умеренной, значительной) и топографических особенностях [127, 159, 160]. Такой диагностический подход позволит оценивать особенности перенапряжения, истощения и восстановления ткани ЩЖ.

Знания о (i) непосредственной нервной регуляции деятельности ЩЖ совместно с (ii) метаболической стимуляцией ЩЖ и (iii) процессами тиреоидного гормонального обмена вне ЩЖ позволят специалисту видеть не маркеры, синдро-

мы и паттерны в сочетании лабораторных показателей крови, а проявление конкретных компенсаторных процессов, нацеленных на сохранение энергетического гомеостаза. Понимание частичной обособленности процессов тиреостимуляции, тиреогормонообразования и периферического дейодирования, а также компенсаторного истощения и «принципа опережающего отражения» (по И.П. Павлову, П.К. Анохину, Н.Е. Введенскому и А.А. Ухтомскому) даст возможность специалисту видеть в лабораторных данных гораздо большее количество клинических вариантов гипотиреоза, понимать их сущность и направленность [75]. Сущностная классификация таких функциональных проявлений гипотиреоза уже подготовлена и апробирована [75].

Понимание утилизационной и репаративной роли иммунной системы покажет врачу, при оценке состояния ЩЖ по данным УЗИ и уровню антител к ТПО и ТГ, не шаблонную нозологию (АИТ), а истощённость паренхимы от естественного перенапряжения из-за перепроизводства гормонов (при гипотиреозе и гипертиреозе) и вспомогательное участие фиброзной и лимфоидной ткани.

Направление лечения на главное в болезни – **устранение избыточного перенапряжения щитовидной железы**, присутствующего при первичном гипотиреозе, позволит врачу видеть (по данным УЗИ и гормональному анализу крови) признаки восстановления состояния щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rush B. An Inquiry Into the Functions of the Spleen, Liver, Pancreas, and Thyroid Gland. *Med Phys J.* 1806 Sep; 16(91):193-208.
2. Gull WW. On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Trans Clin Soc Lond* 1873/1874; 7:180-185.
3. Ord W. Clinical lecture on myxoedema. *The British Medical J.* 1878; 1:672-673.
4. Pearce JMS. Myxoedema and Sir William Withey Gull (1816–1890) *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(5):639.
5. Gowans W. History of a case of myxoedema. *Br Med J* 1882; 1:772-773.
6. Heron. Case of myxoedema in a man. *Br Med J* 1882; 1:89.
7. Oliver T. Clinical lecture on myxoedema. *Br Med J* 1883; 1:502-504.
8. Whitwell JR. The Nervous element in myxoedema. 1892, 27:430-432.
9. Schiff M. Résumé d'une série d'exéèriences sur les effets d'ablation des corps thyroïdes. *Rev Med Suisse Romande.* 1884; 4:65-75:425-445.
10. Schlick T. *Organotherapy and organ replacement The origins of organ transplantation.* Rochester: University of Rochester Press; 2010; 47-52.
11. Murray GR. Note on the treatment of myxoedema by hypodermic injections of an extract of the thyroid gland of a sheep. *The British Medical J.* 1891; 10:796-797.
12. Beatty WA. case of myxoedema successfully Treated by massage and hypodermic Injections of the Thyroid gland of a Sheep. *The British Medical J.* 1892; 12:544-545.
13. Shapland JD. The treatment of myxoedema by feeding with the thyroid gland of the sheep. *Br Med J* 1893; 8:738-739.

14. Logan MST, Logan JS. The treatment of myxoedema with raw sheep thyroid gland and its introduction into practice in County Londonderry in 1892. *The Ulster Medical Journal*. 1892, 61, 1:86-93.

15. Kocher ET. Ueber Kropfextirpation und ihre Folgen, *Arch klin chir* 1883; 29: 254-377.

16. Starling E. Croonian Lecture: On the chemical correlation of the functions of the body I. *Lancet* 1905; 166: 4275:339-341.

17. Harington CR. Chemistry of Thyroxine: Constitution and Synthesis of Desiodo-Thyroxine. *Biochem J*. 1926;20(2):300-313.

18. Harington CR, Barger G. Chemistry of Thyroxine: Constitution and Synthesis of Thyroxine. *Biochem J*. 1927;21(1):169-183.

19. Neuberger A. Sir Charles Harington (1897-1972). *Biochem J*. 1972;129(4):801-804.

20. Henderson J. Ernest Starling and 'Hormones': An Historical Commentary. *J Endocrinol*. 2005; Jan; 184(1):5-10.

21. Могильницкий БН. в книге Шерешевский НА, Степун ОА, Румянцев АВ. Основы эндокринологии. Учение о внутренней секреции и клиника заболеваний эндокринной системы. Москва-Ленинград: Гос изд биол и мед литературы. 1936; 632.

22. Шерешевский НА. Клиническая эндокринология. М.: Медгиз, 1946; 368.

23. Шерешевский НА. Клиническая эндокринология. М.: Медгиз, 1957; 308.

24. Шервинский ВД, Сахаров ГП, и др. Основы эндокринологии. Л.: Практическая медицина. 1929; 628.

25. Подвысоцкий ВВ. Основы общей и экспериментальной патологии. Руководство к изучению физиологии больного человека. Изд. 4-е. СПб: Издание К.Л Риккера. 1905; 922.

26. Вирхов Р. Целлулярная патология как учение основанное на физиологической и патологической физиологии. Москва. Типография ОБ Миллера. 1865; 402.

27. Научная сессия, посвященная проблемам физиологического учения академика И.П. Павлова. М.: Изд. АН СССР, 1950; 736.

28. Дрезель К. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Мосздравотдел. 1926; 188.

29. Бергман Г. Функциональная патология. М.-Л.: Гос изд биол и мед лит. 1936; 400.

30. Росин ЯА. Физиология вегетативной нервной системы. М.: Наука. 1965; 408.

31. Гельгорн Э. Регуляция функции автономной нервной системы. Их значение для физиологии, патологии и нейропсихиатрии. М.: Гос изд иностр лит. 1948; 416.

32. Вернер С. Гипотиреозидизм. Щитовидная железа. Физиология и клиника. 2-е изд. Л.: Гос изд мед лит. 1963, 452.

33. Hashimoto H. Zur Kenntus der Lymphomatosen veränderung der

Schildruse (Struma Lymphomatosa). Arch. f. kin Chir. 1912; 97:219.

34. McClintock JC, Wright AW. Riedel's struma and struma lymphomatosa (Hashimoto): a comparative study. Ann Surg. 1937; 106(1):11-32.

35. Reid DRK. Hashimoto's Disease: A Review. Postgrad Med J. 1951; 27(306):185-195.

36. Riedel BMCL. Die chronische zur Bildung eisenhardter Tumoren führende Entzündung der Schilddruse. Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir., 1896, 25: 101.

37. Graham A. Riedel's Struma in Contrast to Struma Lymphomatosa (Hashimoto). West. Jour. Surg. 1931, 39, 681-689.

38. McClintock JC, Wright AW. Riedel's struma and struma lymphomatosa (Hashimoto): a comparative study. Ann Surg. 1937;106(1):11-32.

39. Joll, CA Pathology, Diagnosis, and Treatment of Hashimoto's Disease (Struma Lymphomatosa). Brit. J. Surg. 1939, 27: 351.

40. Reid DR. Hashimoto's disease: A review. Postgrad Med J. 1951;27(306):185-195.

41. Marshall SF, Meissner WA. Struma Lymphomatosa (Hashimoto's Disease). Ann Surg. 1955 May;141(5):737-746.

42. Cameron AT. Recent Advances in Endocrinology. 5-th ed. Blakiston Comp. 1945; 415.

43. Rose NR, Witebsky E. Иммунологические исследования при болезнях щитовидной железы. Иммунопатология в клинике и эксперименте. Проблема антител. М.: Гос. изд. биол и мед литературы. 1963; 556.

44. Gross J, Pitt-Rivers R The Identification of 3:5:3'-L-triiodothyronine in Human Plasma. Lancet. 1952; 1;1(6705):439-41.

45. Rose NR, Witebsky E. Studies on organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. J Immunol 1956, 76:417-427.

46. Witebsky E, Rose NR, Paine JR, et al. Thyroid-specific autoantibodies. Ann N Y Acad Sci 1957; 69:669-677.

47. Roitt IM, Doniach D. Lymphoid thyroiditis as a model for auto-immune disease. Acta Allergol. 1963; 18:474-478.

48. Goudie RB, Anderson JR, Gray KG, Boyle JA, Buchanan WW. Auto-immune associations of Hashimoto's disease. Lancet. 1965; 1(7380):322-323.

49. Reinlein JMA, Berastegui VN. Thyroiditis and Autoimmune Mechanisms. Munch Med Wochenschr. 1967; 14;109(15):829-840.

50. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's Thyroiditis: History and Future. Outlook. Hormones (Athens). 2013;12(1):12-18.

51. Utiger RD. Radioimmunoassay of human plasma thyrotropin. J of Clin Investigation 1965; 44: 8, 1277.

52. Odel WD, Wilbur JF, Paul WE. Radioimmunoassay of thyrotropin in human serum. J of Clin Endocrinology and Metabolism 1965; 23: 1179.

53. Odell WD, Wilber JF, Utiger RD. Studies of Thyrotropin Physiology by Means of Radioimmunoassay. Recent Prog Horm Res. 1967;23:47-85.

54. Everal D, Hall R. Hypothyroidism. Br Med J. 1972; 1(5795):290-293.

55. Utiger RD. Serum Triiodothyronine in Man. *Annu Rev Med.* 1974; 25:289-302.
56. Pekary AE, Hershman JM, Parlow AF. A Sensitive and Precise Radioimmunoassay for Human Thyroid-Stimulating Hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(4):676-684.
57. Broughton A. Clinical Usefulness of Radioimmunoassay of Thyrotropin: A Review. *South Med J.* 1976; 69(6):702-704.
58. Pain RW. In Vitro Testing of Thyroid Function: A Review. *Pathology.* 1975; 7(1):1-12.
59. Мельниченко ГА, Удовиченко ОВ, Шведова АЕ, Витебская АВ. Эндокринология: профессиональные секреты. М.: Практическая медицина. 2019; 168.
60. Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7):2624-2630.
61. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017; 376(26):2534-2544.
62. de Montmollin M, Feller M, Beglinger S, et al. L-Thyroxine Therapy for Older Adults With Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroid Symptoms: Secondary Analysis of a Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020;172(11):709-716.
63. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012;1(2):55-71.
64. Bakhteyar H, Cassone C, Kohan HG, Sani SN Kinetic Analysis of Drug Release from Compounded Slow-release Capsules of Liothyronine Sodium(T3). *Int J Pharm Compd.* 2017; 21(5):418-425.
65. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs Context.* 2019; 8:212597.
66. Calissendorff J, Falhammar H. To Treat or Not to Treat Subclinical Hypothyroidism, What Is the Evidence? *Medicina (Kaunas).* 2020; 19;56(1).
67. Midgley JEM, Toft AD, Johannes RL, Dietrich W, Hoermann R Time for a reassessment of the treatment of hypothyroidism. *BMC Endocr Disord.* 2019; 19:37.
68. Duntas LH Subclinical hypothyroidism: a misnomer in search of a new name. *Thyroid.* 2001; 11:361-362.
69. Wiersinga WM Guidance in Subclinical Hyperthyroidism and Subclinical Hypothyroidism: Are We Making Progress? *Eur Thyroid J.* 2015; 4(3):143-148.
70. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: Results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin. Endocrinol.* 2002; 57:577-585.

71. Wekking EM, Appelhof B.C., Fliers E., Schene A.H., Huyser J., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Cognitive functioning and well-being in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2005; 153:747–753.

72. Walsh JP, Ward LC, Burke V, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7):2624-2630.

73. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 22:8:364.

74. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ* 2019; 365.

75. Ушаков АВ. Классификации доброкачественных состояний щитовидной железы. Клинический диагноз. М.: Клиника доктора А.В. Ушакова. 2016; 240.

76. Gaitonde DY, Rowley KD, Sweeney LB. Hypothyroidism: an update. *Am Fam Physician.* 2012; 86(3):244-251.

77. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet.* 2017; 390(10101):1550-1562.

78. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther.* 2019; 36(Suppl 2):47-58.

79. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs Context.* 2019; 13:8:212597.

80. Brokhin M, Danzi S, Klein I. Assessment of the Adequacy of Thyroid Hormone Replacement Therapy in Hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 20;10:631.

81. Сеченов ИМ. Физиология нервной системы. СПб. Типогр. А. Головачева, 1866; 522.

82. Ажица ЯИ. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. 2-е доп. изд. М.: Наука. 1981; 503.

83. Ушаков АВ. Доброкачественные заболевания щитовидной железы. Клиническая классификация. М.: Клиника доктора А.В. Ушакова. 2013; 384.

84. Ноздрачев АД, Чернышова МП. Рецензия А.В. Ушаков «Доброкачественные заболевания щитовидной железы. Клиническая классификация. М.: Клиника доктора А.В. Ушакова, 2013». *Ж. Цитология.* 2015; 57 (10): 747-750.

85. Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, Dumont J, Roger PP, Opitz R. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.

86. Seifert AW, Muneoka K. The blastema and epimorphic regeneration in mammals. *Dev Biol.* 2018; 433(2):190-199.

87. Knox SM, Lombaert IM, Haddox CL, et al. Parasympathetic stimulation improves epithelial organ regeneration. *Nat Commun.* 2013; 4:1494.
88. Barbul A, Regan MC. Immune involvement in wound healing. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995; 28(5):955-968.
89. Schäffer M, Barbul A. Lymphocyte function in wound healing and following injury. *Br J Surg.* 1998; 85(4):444-460.
90. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg.* 2004; 187(5A):11S-16S.
91. Tsirogianni AK, Moutsopoulos NM, Moutsopoulos HM. Wound healing: immunological aspects. *Injury.* 2006; 37 Suppl 1:S5-S12.
92. Koh TJ, DiPietro LA. Inflammation and wound healing: the role of the macrophage. *Expert Rev Mol Med.* 2011; 13:e23. Published 2011 Jul 11.
93. Godwin JW, Pinto AR, Rosenthal NA. Macrophages are required for adult salamander limb regeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(23):9415-9420.
94. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis, and management. *Med Clin North Am.* 2012; 96(2):203-221.
95. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev.* 2004; 84(1):277-359.
96. Silvestri E, Schiavo L, Lombardi A, Goglia F. Thyroid hormones as molecular determinants of thermogenesis. *Acta Physiol Scand.* 2005; 184(4):265-283.
97. Vaitkus JA, Farrar JS, Celi FS. Thyroid Hormone Mediated Modulation of Energy Expenditure. *Int J Mol Sci.* 2015; 16(7):16158-16175.
98. Yavuz S, Salgado Nunez Del Prado S, Celi FS. Thyroid Hormone Action and Energy Expenditure. *J Endocr Soc.* 2019 May 16; 3(7):1345-1356.
99. Tsubulnikov S, Maslov L, Voronkov N, Oeltgen P. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold. *Hormones (Athens).* 2020;10.1007.
100. Yau WW, Yen PM. Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(8):3020.
101. Terjung RL, Tipton CM. Plasma thyroxine and thyroid-stimulating hormone levels during submaximal exercise in humans. *Am J Physiol.* 1971; 220(6):1840-1845.
102. Rothenbuchner G, Loos U, Kiessling WR, Birk J, Pfeiffer EF. The influence of total starvation on the pituitary-thyroid-axis in obese individuals. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh).* 1973; 173:144.
103. Carter JN, Eastman CJ, Corcoran JM, Lazarus L. Effect of severe, chronic illness on thyroid function. *Lancet.* 1974; 2(7887):971-974.
104. Portnay GI, O'Brian JT, Bush J, et al. The effect of starvation on the concentration and binding of thyroxine and triiodothyronine in serum and on the response to TRH. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974; 39(1):191-194.
105. Balsam A, Leppo LE. Effect of physical training on the metabolism of thyroid hormones in man. *J Appl Physiol.* 1975; 38(2):212-215.
106. Bermudez F, Surks MI, Oppenheimer JH. High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal dis-

ease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;41(1):27-40.

107. O'Connell M, Robbins DC, Horton ES, Sims EA, Danforth E Jr. Changes in serum concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine and 3,5,3'-triiodothyronine during prolonged moderate exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 49(2):242-246.

108. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. Fetal and maternal thyroid hormones. *Horm Res.* 1987; 26(1-4):12-27.

109. Joffe RT, Levitt AJ. *The Thyroid Axis and Psychiatric Illness.* Washington, DC: American Psychiatric Press. 1993; 339.

110. Deligiannis A, Karamouzis M, Kouidi E, Mougios V, Kallaras C. Plasma TSH, T3, T4 and cortisol responses to swimming at varying water temperatures. *Br J Sports Med.* 1993; 27(4):247-250.

111. Hackney AC, Davis HC, Lane AR. Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor Axis, Thyroid Axis, Prolactin, and Exercise. *Front Horm Res.* 2016; 47:1-11.

112. Chatzitomaris A, Hoermann R, Midgley JE, et al. Thyroid Allostasis-Adaptive Responses of Thyrotropic Feedback Control to Conditions of Strain, Stress, and Developmental Programming. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017; 8:163.

113. de Souza HS, Jardim TV, Barroso WKS, de Oliveira Vitorino PV, Souza ALL, Jardim PCV. Hormonal assessment of participants in a long distance walk. *Diabetol Metab Syndr.* 2019; 11:19.

114. Kovaničová Z, Kurdiová T, Baláž M, et al. Cold exposure distinctively modulates parathyroid and thyroid hormones in cold-acclimatized and non-acclimatized humans *Endocrinology.* 2020; bqaa051.

115. Войткевич АА. Восстановительные процессы и гормоны. Л.: Медицина. 1965. 252.

116. Desailoud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Viroi J.* 2009; 6:5.

117. Ralls PW, Mayekawa DS, Lee KP, Colletti PM, Radin DR, Boswell WD, Halls JM. Color-flow Doppler sonography in Graves disease: "thyroid inferno". *AJR Am J Roentgenol.* 1988; 150(4):781-784.

118. Vitti P, Rago T, Mazzeo S, et al. Thyroid blood flow evaluation by color-flow Doppler sonography distinguishes Graves' disease from Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1995; 18(11):857-861.

119. Summaria V, Salvatori M, Rufini V, Mirk P, Garganese MC, Romani M. Diagnostic Imaging in Thyrotoxicosis *Rays.* Apr-Jun 1999;24(2):273-300.

120. Baek HJ, Kim DW, Ryu KH, et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for Detecting Diffuse Thyroid Disease on Ultrasonography: A Single-Center Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:776.

121. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Burelli A, Manetti L, Tanda ML, Gasperi M, Martino E. Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography. *Eur J Endocrinol.* 1999; 140(5):452-456.

122. Schulz SL, Seeberger U, Hengstmann JH. Color Doppler sonogra-

phy in hypothyroidism. *Eur J Ultrasound*. 2003;16(3):183-189.

123. Заболотская НВ, Стрижакова ЕМ. Применение доплерографии для количественной оценки кровотока в щитовидных артериях при хроническом аутоиммунном тиреоидите. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2009; 3: 9-20.

124. Ishay A, Pollak Y, Chervinsky L, Lavi I, Luboshitzky R. Color-flow doppler sonography in patients with subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Pract*. 2010; 16(3):376-381.

125. Höfling DB, Chavantes MC, Juliano AG, et al. Assessment of the effects of low-level laser therapy on the thyroid vascularization of patients with autoimmune hypothyroidism by color Doppler ultrasound. *ISRN Endocrinol*. 2012; 2012:126720.

126. Corona G, Biagini C, Rotondi M, et al. Correlation between, clinical, biochemical, color Doppler ultrasound thyroid parameters, and CXCL-10 in autoimmune thyroid diseases. *Endocr J*. 2008; 55(2):345-350.

127. Ушаков АВ. Клиническая ультразвуковая диагностика доброкачественной патологии щитовидной железы. М.: Клиника доктора А.В. Ушакова. 2018; 216.

128. Recker S, Voigtländer R, Viehmann A, et al. Thyroid Related Quality of Life in Elderly with Subclinical Hypothyroidism and Improvement on Levothyroxine is Distinct from that in Young Patients (TSAGE). *Horm Metab Res*. 2019;51(9):568-574.

129. Iwadata M, Takizawa Y, Shirai YT, Kimura S. An in vivo model for thyroid regeneration and folliculogenesis. *Lab Invest*. 2018; 98(9):1126-1132.

130. Gibelli B, El-Fattah A, Giugliano G, Proh M, Grosso E. Thyroid stem cells—danger or resource?. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009; 29(6):290-295.

131. Thomas D, Friedman S, Lin RY. Thyroid stem cells: lessons from normal development and thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2008;15(1):51-58.

132. Klonisch T, Hoang-Vu C, Hombach-Klonisch S. Thyroid stem cells and cancer. *Thyroid*. 2009; 19(12):1303-1315.

133. Ozaki T, Matsubara T, Seo D, et al. Thyroid regeneration: characterization of clear cells after partial thyroidectomy. *Endocrinology*. 2012; 153(5):2514-2525.

134. Al-Suhaimi EA, Al-Khater K. Functions of stem cells of thyroid glands in health and disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(2):187-195.

135. Toda S, Koike N, Sugihara H. Thyrocyte integration, and thyroid folliculogenesis and tissue regeneration: perspective for thyroid tissue engineering. *Pathol Int*. 2001; 51(6):403-417.

136. Toda S, Koike N, Sugihara H. Cellular integration of thyrocytes and thyroid folliculogenesis: a perspective for thyroid tissue regeneration and engineering. *Endocr J*. 2001; 48(4):407-425.

137. Jonklaas J. Risks and safety of combination therapy for hypothyroidism. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9(8):1057-1067.

138. Saxena SK, Thompson JS, Sharp JG. Role of epidermal growth factor in intestinal regeneration. *Surgery*. 1992; 111(3):318-325.

139. Carlson BM. Some principles of regeneration in mammalian systems. *Anat Rec B New Anat.* 2005; 287(1):4-13.
140. King RS, Newmark PA. The cell biology of regeneration. *J Cell Biol.* 2012;196(5):553-562.
141. Chi C, Trinkaus-Randall V. New insights in wound response and repair of epithelium. *J Cell Physiol.* 2013; 228(5):925-929.
142. Seifert AW, Muneoka K. The blastema and epimorphic regeneration in mammals. *Dev Biol.* 2018; 433(2):190-199.
143. Ohgo S, Ichinose S, Yokota H, Sato-Maeda M, Shoji W, Wada N. Tissue regeneration during lower jaw restoration in zebrafish shows some features of epimorphic regeneration. *Dev Growth Differ.* 2019; 61(7-8):419-430.
144. Coclet J, Foureau F, Ketelbant P, Galand P, Dumont JE. Cell population kinetics in dog and human adult thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989; 31(6):655-665.
145. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev.* 1992; 72(3):667-697.
146. Chen CY, Kimura H, Landek-Salgado MA, et al. Regenerative potentials of the murine thyroid in experimental autoimmune thyroiditis: role of CD24. *Endocrinology.* 2009; 150(1):492-499.
147. Bychkov A. Epithelial hyperplasia is responsible for the compensatory enlargement of remaining thyroid lobe after thyroidectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(9):2417-2419.
148. Pustelnik FS, Gronbek C, Døssing H, et al. The compensatory enlargement of the remaining thyroid lobe following hemithyroidectomy is small and without impact on symptom relief. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 275(1):161-167.
149. Fabre M, Asch L. Activit'e fonctionnelle de r'eg'en'erats thyrouidiens apr'es thyrouidectomie chirurgicale [functional activity of thyroid regenerates after surgical thyroidectomy]. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1963; 157:2073-2076.
150. Isler H. Role of the hypophysis in thyroid regeneration after partial thyroidectomy. *Rev Can Biol.* 1979; 38(1):1-7.
151. Toda S, Aoki S, Suzuki K, et al. Thyrocytes, but not C cells, actively undergo growth and folliculogenesis at the periphery of thyroid tissue fragments in three-dimensional collagen gel culture. *Cell Tissue Res.* 2003; 312(3):281-289.
152. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Med Clin North Am.* 2012; 96(2):223-233.
153. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2000; 10(3):251-259.
154. Wu G, Zou D, Cai H, Liu Y. Ultrasonography in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2016; 21:1006-1012.
155. Jeong SH, Hong HS, Lee JY. The association between thyroid echogenicity and thyroid function in pediatric and adolescent Hashimoto's thyroiditis.

Medicine (Baltimore). 2019; 98(14):e15055.

156. Yeh HC, Futterweit W, Gilbert P. Micronodulation: ultrasonographic sign of Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med.* 1996; 15(12):813-819.

157. Baskin Sr HJ, Duick DS, Levine RA, editors. *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA.* 3rd ed. New York: Springer; 2013; 440.

158. Duick DS, Lupo MA, Levine RA. *Thyroid and Parathyroid Ultrasound and Ultrasound-Guided FNA.* Link. 2018; 546.

159. Ушаков АВ. Ультразвуковая диагностика диффузных процессов щитовидной железы. М.: Клиника доктора А.В. Ушакова. 2019; 152.

160. Ушаков АВ. Ультразвуковая диагностика диффузных процессов щитовидной железы. М.: Клиника доктора АВ Ушакова. 2020; 176.

161. Jung SJ, Kim DW. Ultrasonographic and cytopathological features of an inflammatory pseudonodule in the thyroid gland. *Diagn Cytopathol.* 2016; 44(9):725-730.

162. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone?. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193(1):207-213.

163. Прокочук В.С. Васкуляризация нормальных и зобно изменённых щитовидных желез. Диссертация на соиск. уч. ст. к.м.н. Черновцы, 1965; 410.

164. Судаков ЮН, Берсенев ВА, Торская ИВ. Метамерно-рецепторная рефлексотерапия. К.: Здоровье. 1986; 216.

165. Köhrle J. The Colorful Diversity of Thyroid Hormone Metabolites. *Eur Thyroid J.* 2019; 8(3):115-129.

166. Давыдовский ИВ. *Общая патология человека.* 2-е изд. М.: Медицина, 1969; 612.

167. Грабарь ПН. К вопросу об аутоантителах. Проблемы реактивности организма. Под ред. А.Д. Адо. М.: Медицина, 1968,152.

168. Kashkouli MB, Pakdel F, Kiavash V, Heidari I, Heirati A, Jam S. Hyperthyroid vs hypothyroid eye disease: the same severity and activity. *Eye (Lond).* 2011 Nov;25(11):1442-6.

169. Gonzalez-Aguilera B, Betea D, Lutteri L, Cavalier E, Geenen V, Beckers A, Valdes-Socin H. Conversion to Graves disease from Hashimoto thyroiditis: a study of 24 patients. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(6):609-614.

170. Wyse EP, McConahey WM, Woolner LB, Scholz DA, Kearns TP. Ophthalmopathy without hyperthyroidism in patients with histologic Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1968 Nov;28(11):1623-9.

171. Furqan S, Haque NU, Islam N. Conversion of autoimmune hypothyroidism to hyperthyroidism. *BMC Res Notes.* 2014 Aug 3;7:489.

172. Joplin GF, Fraser R. Thyrotoxicosis developing in recurrent nodular goitre with focal thyroiditis. *Proc R Soc Med.* 1959 Mar;52(3):177-8.

173. Sukik A, Mohamed S, Habib MB, Sardar S, Tanous B, Tahtouh R, Mohamed MFH. The Unusual Late-Onset Graves' Disease following Hashimoto's Related Hypothyroidism: A Case Report and Literature Review. *Case Rep Endocrinol.* 2020 Dec 8;2020:5647273.

174. Watari J, Jassil N. Conversion of hypothyroidism to hyperthyroidism: a rare clinical phenomenon. *AACE Clin Case Rep.* 2020 Aug 6;6(5):e279-e281.

175. Kasagi K, Hidaka A, Endo K, Miyamoto S, Takeuchi R, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Fluctuating thyroid function depending on the balance between stimulating and blocking types of TSH receptor antibodies: a case report. *Thyroid.* 1993 Winter;3(4):315-8.

176. McLachlan SM, Rapoport B. Thyrotropin-blocking autoantibodies and thyroid-stimulating autoantibodies: potential mechanisms involved in the pendulum swinging from hypothyroidism to hyperthyroidism or vice versa. *Thyroid.* 2013;23(1):14-24.

177. Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1990 Dec;33(6):687-98.

178. Christy JH, Morse RS. Hypothyroid Graves' disease. *Am J Med.* 1977 Feb;62(2):291-6.

179. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Hyperthyroidism following hypothyroidism. *Am J Med Sci.* 1986 Mar;291(3):194-8.

180. Gooden AW, Davidson M, Hoffenberg R. Myxoedema preceding hyperthyroidism. *Lancet.* 1971 Jul 31;2(7718):268.

181. James KW. Myxoedema preceding hyperthyroidism. *Lancet.* 1971 Jul 17;2(7716):156.

182. Bremner WJ, Griep RJ. Graves thyrotoxicosis following primary thyroid failure. *JAMA.* 1976 Mar 29;235(13):1361.

183. Hochstein MA, Nair V, Nevins M. Hypothyroidism followed by hyperthyroidism. Occurrence in a patient with elevated antithyroid antibody titer. *JAMA.* 1977 May 16;237(20):2222.

184. Bhandarkar SD, Retnam VJ. Hyperthyroidism following hypothyroidism. *J Postgrad Med.* 1980 Jan;26(1):90-4.

185. Emil L, Robert EJ. Hypothyroid Grave's Disease. *South Med J.* 1970;90(12):1201-1203.

186. Champion B, Gopinath B, Ma G, El-Kasissi S, Wall JR. Conversion to graves' hyperthyroidism in a patient with hypothyroidism due to hashimoto's thyroiditis documented by real-time thyroid ultrasonography. *Thyroid.* 2008;18(10):1135-1137.

187. Chung YH, Ou HY, Wu TJ. Development of hyperthyroidism following primary hypothyroidism: a case report. *Kaohsiung J MedSci.* 2004;20(4):188-191.

188. Al-Sharafi BA, Khardori R. Hyperthyroidism after hypothyroidism. *SouthMed J.* 2000;93(7):703-707.

189. Kohut WD, Gharib H, Anderson MW. Triiodothyronine thyrotoxicosis complicating primary hypothyroidism in a patient with autoimmune thyroiditis. *Am J Med.* 1982;72(5):843-846.

190. Wakakuri N, Kubo T, Kitagawa M. Hyperthyroidism after primary hypothyroidism: Follow-up with serial thyroid biopsies. *ArchInternMed.* 1985;145(8):1527-1528.

191. Sung LC, McDougall IR. Graves' hyperthyroidism: spontaneous

occurrence after autoimmune hypothyroidism with persistent infiltrative ophthalmopathy. *Arch Intern Med.* 1978;138(6):1009-1010.

192. Guansing AR, Klink DD, Engbring N. Graves' disease following the occurrence of hypothyroidism. *HenryFordHospMed J.* 1980;28(2-3):152-157.

193. Skare S, Frey HMM, Konow-Thorsen R. Primary hypothyroidism followed by hyperthyroidism Five case reports. *ActaEndocrinol.* 1984;105(2):179-183.

194. Steel NR, Bingle JP, Ramsay ID, Kendall-Taylor P. Myxoedema followed by TSAb-induced hyperthyroidism: report of 2 cases. *PostgradMed J.* 1985;61(718):717-720.

195. Perriid H, Hansen JM. Hypothyroidism followed by hyperthyroidis. *Lancet.* 1977;2(8048):1129.

196. Rivera JV, Reyes FM. Myxedema preceding thyrotoxicosis in Graves' disease. *Bol Asoc Med P R.* 1968;60(9):438-442.

197. Mäenpää J. Hypothyroidism preceding hyperthyroid Graves' disease in two children. *ActaEndocrinol.* 1983;251:27-32.

198. Fatourechi V, Gharib H. Hyperthyroidism following hypothyroidism: data on six cases. *ArchInternMed.* 1988;148(4):976-978.

199. McDermott MT, Kidd GS, Dodson LE, Hofeldt FD. Hyperthyroidism following hypothyroidism. *Am J Med Sci.* 1986;291(3):194-198.

200. Takeda K, Takamatsu J, Kasagi K, Sakane S, Ikegami Y, Isotani H, Majima T, Majima M, Kitaoka H, Iida Y. Development of hyperthyroidism following primary hypothyroidism: A case report with changes in thyroid related antibodies. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1988;28(4):341-344.

201. Olczak S, McCulloch AJ, Clark F. Thyrotoxic graves' disease after Primary hypothyroidism. *BrMed J.* 1978;2(6138):666.

202. Levine GA, Williams DE, Hershman JM, Beall GN. Case reports. Graves hyperthyroidism following myxedema in a patient with recurrent carcinoma of the colon. *West J Med.* 1978 Mar;128(3):240-244.

203. Olczak S, McCulloch AJ, Clark F. Thyrotoxic Graves's disease after primary hypothyroidism. *Br Med J.* 1978 Sep 2;2(6138):666.

204. Ухтомский А.А. Собрание сочинений. Том I. Л.: Изд. Ленинградского ордена Ленина университета им. А.А. Жданова, 1950, 330.

205. Сорокин АА. Философский энциклопедический словарь. М.: Советская энциклопедия. 1983; 840.

206. Форд Г. Моя жизнь. Мои достижения. М.: Астрель. 2012; 349.

Ушаков Андрей Валерьевич

Гипотиреоз: искажение сущности

Клиника доктора А.В. Ушакова
Формат 60x90^{1/16}. Усл. печ. 7,0 л.
Гарнитура Arial.
Тираж 188 экз.

**Клиника доктора А.В. Ушакова
109469, Москва, Перервинский бульвар, д. 15, корп. 1**

**UshakovClinic@yandex.ru
www.Dr-Md.ru
www.UltrasonicThyroid.ru**

ISBN 978-5-93129-035-5

