

## СИМПОЗИУМ «ТИРЕОЇДИТИ»

**Проводить:** Донецький національний медичний університет ім. М. Горького.

**Рекомендований:** ендокринологам, терапевтам, сімейним лікарям.

ПАНЬКІВ В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

### ТИРЕОЇДИТИ

Термін «тиреоїдит» об'єднує декілька різних за етіологією і патогенезом захворювань щитоподібної залози (ЩЗ).

#### Гострий (гнійний, бактеріальний) тиреоїдит

Цей вид тиреоїдиту трапляється дуже рідко.

**Етіологія і патогенез.** Етіологічним фактором є бактеріальна інфекція (стрептокок, стафілокок, пневмокок та ін.), що спричинює гнійне запалення ЩЗ. Збудники інфекції можуть проникати в залозу лімфатичними шляхами або гематогенно. Запальний процес зазвичай захоплює лише одну частку ЩЗ.

**Клініка.** Захворювання розпочинається гостро. Виникає біль у ділянці залози, що посилюється при ковтанні, поворотах голови, з іррадіацією у вуха, нижню щелепу. Температура тіла підвищується до 38–40 °С, виникають озноб, тахікардія. При виникненні абсцесу на тлі збільшеної щільної частки ЩЗ відзначаються почервоніння й вогнище флюктуації. Характерні лейкоцитоз зі зсувом формули вліво, різко збільшена ШОЕ. Вміст тиреоїдних гормонів у крові й захоплення радіоактивного йоду ЩЗ часто не зазнають відхилень від норми. За відсутності своєчасного лікування можливе утворення абсцесів і нориць із проривом гнійного субстрату на передню поверхню шиї чи в середостіння.

**Діагноз.** Диференціювати гострий гнійний тиреоїдит найчастіше доводиться з підгострим, для якого не характерні лейкоцитоз і нормальний вміст тиреоїдних гормонів у крові. Остаточне рішення про діагноз ґрунтується на даних пункційної біопсії й відсутності швидкого ефекту від лікування глюкокортикоїдами.

Лікування гнійного тиреоїдиту здійснюють антибіотиками широкого спектра дії чи відповідно до даних посіву гнійного пунктату. При виникненні абсцесу його розкривають, а при значній деструкції частки ЩЗ здійснюють її оперативне видалення.

Прогноз при своєчасній діагностиці й адекватному лікуванні сприятливий. Функціональний стан ЩЗ після вилуження зазвичай не порушується. Випадки гіпотиреозу спостерігаються вкрай рідко.

#### Підгострий тиреоїдит (де Кервена, вірусний, гігантоклітинний, гранулематозний)

**Етіологія і патогенез.** Підгострий тиреоїдит — запальне захворювання ЩЗ, зумовлене вірусною інфекцією. Найчастіше причиною захворювання є аденовірус, віруси віспи й Коксакі. Вірусна природа хвороби підтверджується наявністю антивірусних антитіл та електронно-мікроскопічними дослідженнями. Гістологічно виявляють деструкцію паренхіми залози, загибель клітин фолікулярного епітелію, накопичення фагоцитарних і гігантських клітин. У запальний процес втягується й капсула ЩЗ.

Еволюція функціонального стану ЩЗ при підгострому тиреоїдиті проходить декілька стадій. Перша з них характеризується посиленням синтезом і секрецією тиреоїдних гормонів у кров і відображує реакцію гормонально активних клітин на пошкоджуючу дію запального процесу. Захоплення йоду ЩЗ майже повністю припиняється через ушкодження цитоплазматичних клітинних мембран. За цих умов утворення тиреоїдних гормонів (йодування тирозинів) відбувається за рахунок інтратиреоїдальних запасів йоду, яких вистачає на місячний строк і більше для біосинтезу гормонів ЩЗ.

На другій стадії відбувається зниження інтенсивності деструктивних процесів, розпочинається відновлення процесу захоплення йоду й зниження до норми секреції гормонів.

На третій стадії у зв'язку зі зменшенням об'єму функціонально активної тканини ЩЗ продукція гормонів знижується й виникає транзиторний гіпотиреоз. Процес захоплення йоду залозою продовжує відновлюватися. Посилюється процес регенерації фолікулярної тканини.

На четвертій стадії відбувається відновлення функції ЩЗ, нормалізуються захоплення йоду, секреція гормонів. Тривалість запального процесу становить зазвичай 1–2 місяці, а при рецидиві може розтягуватися до 2 років.

**Клініка.** Захворювання виникає гостро, часто після перенесеної вірусної інфекції. У ділянці ЩЗ виникає

біль, що віддає в нижню щелепу, вуха, потилицю, посилюється при поворотах голови. Часто відзначається біль при ковтанні. Тому хворі насамперед звертаються за допомогою до отоларинголога, стоматолога, невропатолога. ЩЗ стає щільною і різко болючою при пальпації. Одночасно підвищується температура тіла — від субфебрильних величин до 38–39 °С.

У крові спостерігаються лімфоцитоз, гіпергаммаглобулінемія, збільшення вмісту фібриногену, різке збільшення ШОЕ. Лейкоцитоз і зсув формули вліво нехарактерні. Вміст  $T_3$  і  $T_4$  у сироватці крові збільшений, ТТГ — знижений. Об'єктивно у хворих при цьому виникають ознаки тиреотоксикозу (тахікардія, тремор витягнутих пальців рук, пітливість, підвищення сухожильних рефлексів) різного ступеня вираженості. Проявів ендокринної офтальмопатії ніколи не спостерігається. При скануванні ЩЗ з радіоактивним йодом зона запалення виглядає «холодною», а дані УЗД свідчать про зону зниженої ехогенності. Подальша еволюція підгострого тиреоїдиту супроводжується поступовим відновленням функції ЩЗ і зміною ознак її гіперфункції на транзиторний гіпотиреоз.

**Діагноз і диференціальна діагностика.** Яскрава клінічна картина хвороби з вираженим больовим синдромом, гарячкою й ознаками тиреотоксикозу дозволяє запідозрити підгострий тиреоїдит. Зменшення захоплення радіоактивного йоду, відсутність лейкоцитозу зі зсувом формули вліво суперечить діагнозу «гострий гнійний тиреоїдит». Від дифузного токсичного зоба (ДТЗ) підгострий тиреоїдит відрізняється відсутністю «гарячої» зони при скануванні ЩЗ.

Больовий варіант хашитоксикозу відрізняється наявністю підвищеного титру автоантитіл до тиреоглобуліну (ТГ), тиреоїдної пероксидази (ТПО), а також нерівномірністю захоплення радіоактивного йоду, тобто відсутністю «холодної» зони. Підвищення титру антитиреоїдних антитіл при підгострому тиреоїдиті спостерігається рідко. Особливого значення при диференціальній діагностиці надають лікувальному ефекту глюкокортикоїдів, що спостерігається досить швидко при підгострому тиреоїдиті.

Лікування здійснюється преднізолоном по 20 мг тричі на день протягом 7–10 днів, потім доза зменшується на 5–10 мг у день під контролем загального аналізу крові. **Замість преднізолону при більш легкому перебігу підгострого тиреоїдиту можна використовувати нестероїдні протизапальні засоби.** При явищах транзиторного гіпотиреозу призначають L-тироксин по 50–100 мкг один раз на день. Показником відновлення функції ЩЗ вважають нормалізацію захоплення радіоактивного йоду й рівнів  $T_3$ ,  $T_4$  і ТТГ.

**Прогноз.** Зазвичай підгострий тиреоїдит завершується повним видужанням через 1–1,5 місяця. Однак у багатьох хворих спостерігається схильність до рецидивування процесу в одній і другій частці ЩЗ, коли захворювання може продовжуватися впродовж 2–3 років. Крім транзиторного гіпотиреозу, у 10 % хворих на підгострий тиреоїдит розвивається стійкий гіпотиреоз, що вимагає пожиттєвого лікування препаратами тирео-

їдних гормонів. У цих випадках прогноз зумовлений клінічним перебігом гіпотиреозу.

## Автоімунний тиреоїдит

До найбільш частих захворювань щитоподібної залози належить автоімунний тиреоїдит (АІТ). Поширеність АІТ серед населення різних країн перебуває в межах від 0,1–1,2 % у дітей до 6–11 % у жінок віком понад 60 років. Частота клінічно явних форм АІТ у популяції становить 1 %. У той же час субклінічні форми АІТ і циркулюючі антитиреоїдні антитіла відзначаються у 10–15 % практично здорових осіб, які перебувають в еутиреоїдному стані. Співвідношення хворих на АІТ чоловіків і жінок становить 1 : 4–1 : 8.

**Класифікація.** АІТ — одне з найбільш типових хронічних органоспецифічних автоімунних захворювань. Уперше АІТ був описаний японським хірургом Хашимото у 1912 р. Більшість авторів виділяють 2 основні форми АІТ (гіпертрофічну — зоб Хашимото й атрофічну — первинну мікседему), що є причиною розвитку спонтанного гіпотиреозу. Окремою формою тиреоїдиту, що також, ймовірно, має автоімунну основу, вважають післяпологовий тиреоїдит. Нижче наведена класифікація хронічних тиреоїдитів:

- АІТ;
- гіпертрофічна форма (зоб Хашимото);
- атрофічна форма.
- Фіброзно-інвазивний тиреоїдит (Ріделя).
- Післяпологовий тиреоїдит.

**Етіологія і патогенез.** Як і інші автоімунні порушення, АІТ розглядають як наслідок взаємодії генетичної схильності й впливу чинників навколишнього середовища, які надалі модифікуються такими ендокринними факторами, як вік і рівень секреції статевих гормонів. Підвищена частота виникнення АІТ у жінок свідчить про можливий зв'язок між генами Х-хромосоми і розвитком автоімунного процесу. Один із ймовірних механізмів реалізації спадкової схильності може бути пов'язаний із впливом естрогенів на функцію Т-лімфоцитів. АІТ частіше виникає у віці 25–35 років, однак захворювання діагностується в будь-якому віці. Найбільша кількість випадків АІТ припадає на жінок віком після 60 років.

АІТ має тенденцію проявлятися у вигляді сімейних форм хвороби. Спостереження за різнояцевими близнюками свідчать про одночасне виникнення у них АІТ у 3–9 % випадків, а в однойцевих близнюків — у 30–60 % випадків. Останній факт є переконливим доказом наявності генетичного фону для розвитку АІТ. Крім того, спостерігається поєднання АІТ у межах однієї сім'ї з іншими автоімунними захворюваннями — перніціозною анемією, автоімунним первинним гіпокортицизмом, хронічним активним гепатитом, цукровим діабетом 1-го типу, алергічним альвеолітом, вітиліго, синдромом Шегрена, ревматоїдним артритом тощо. Описано випадки, коли в одного з монозиготних близнюків був ДТЗ, в іншого — тиреоїдит Хашимото. У сім'ях пацієнтів із ДТЗ трапляється багато родичів із тиреоїдитом Хашимото.

Генетична зумовленість виникнення АІТ підтверджується асоціацією його з антигенами системи HLA. Головний комплекс гістосумісності (HLA) контролює імунну реактивність на різні зовнішні і власні антигени. При багатьох автоімунних захворюваннях відзначений зв'язок із певними алелями HLA, зазвичай I (HLA A, B, C) і II (HLA D) класів. Подібні асоціації більш сильні з антигенами II класу головного комплексу гістосумісності. За даними багатьох дослідників, гіпертрофічна форма АІТ поєднується з HLA DR5, у той же час атрофічна форма — з HLA DR3. Необхідно підкреслити, що зазначені антигени системи HLA вважаються маркерами низки автоімунних захворювань, тому насамперед можна вести мову про наявність вродженої схильності до автоімунних реакцій.

R. Volpe у 1997 р. запропонував гіпотезу розвитку автоімунних захворювань ЩЗ, розроблену на основі клонально-селекційної теорії Барнета (1959). Згідно з гіпотезою, патологія зумовлюється частковим дефектом імунологічного нагляду, що пов'язано зі специфічним дефіцитом Т-лімфоцитів-супресорів. Цей дефект допускає виживання «забороненого» клону органоспецифічних Т-лімфоцитів, що з'являються внаслідок випадкової мутації. «Заборонений» клон Т-лімфоцитів взаємодіє з комплементарними органічними антигенами, пошкоджуючи клітини-мішені й спричиняючи локалізований імунний процес за типом гіперчутливості сповільненого типу. Антигенна стимуляція Т-лімфоцитів з боку клітин-мішеней зумовлює реакцію бласттрансформації з подальшим поділом клітин. При цьому виділяються медіатори, яким також притаманна цитотоксична дія. Т-лімфоцити-хелпери відповідним чином впливають на В-лімфоцити, які перетворюються в плазматичні клітини й утворюють антитіла до ТГ і мікросомальних білкових структур фолікулярного епітелію. Циркулюючі антитіла, кооперуючись на поверхні клітин фолікулярного епітелію з Т-лімфоцитами-кілерами, чинять цитотоксичний вплив на гормонально-активні клітини ЩЗ, спричиняючи деструкцію, поступове зменшення їх маси і зниження тиреоїдної функції. У відповідь на пошкоджуючу дію автоагресії спостерігається гіперплазія ЩЗ, що підтримує стан еутиреозу, а іноді супроводжується ознаками гіперфункції. Тривалий процес автоагресії призводить до поступового зниження функціональної активності ЩЗ — прогресуючого гіпотиреозу. За принципом зворотного зв'язку наростає продукування ТТГ гіпофізом, що зрештою спричиняє утворення зоба. Викладений вище механізм стосується гіпертрофічної форми тиреоїдиту Хашимото.

Атрофічну форму АІТ пов'язують з ефектом блокуючих антитіл до рецептора ТТГ. Циркулюючі в крові автоантитіла до ТГ і мікросомальної фракції не чинять пошкоджуючого впливу, поки вони не скооперуються з Т-лімфоцитами-кілерами, які виділяють цитотоксичні фактори, що руйнують клітини. Цей процес називають «антитілозалежна клітинноопосередкована цитотоксичність». Таким чином, у патогенезі АІТ беруть участь клітинний і гуморальний компоненти імунної відповіді.

При захворюваннях ЩЗ у крові хворих поряд із відомими антитілами (до ТГ, ТПО, рецептора ТТГ) виявляють імуноглобуліни, що інгібують активність пероксидази щитоїподібної залози (ТВП — цитотоксичні антитіла). Vogner і співавт. (1990) також вказують на те, що цитотоксичні антитіла й антитіла до мікросомальної фракції не ідентичні. Цитотоксичні антитіла можуть виявлятися окремо чи в поєднанні з класичними антитілами. Вважають, що наявність ТВП у крові хворих може викликати інгібування активності пероксидази ЩЗ і тим самим призвести до розвитку гіпотиреозу.

Крім статевого й вікового чинників, істотну роль відіграють фактори зовнішнього середовища, що можуть запустити автоімунний процес у генетично схильних осіб. Показано, що поширеність АІТ однакова в різних географічних регіонах, однак у тих країнах, де відсутній дефіцит йоду, відносна частота АІТ може бути вищою.

У літературі широко дискутується питання про зв'язок між рівнем споживання йоду і частотою АІТ. Так, на думку J. Rendl і співавт. (1993), використання високих фармакологічних доз йоду в генетично схильних тварин значно збільшує частоту розвитку АІТ. Однак точні механізми йодіндукованої стимуляції тиреоїдного аутоімунітету дотепер невідомі. Експериментальні й клінічні дослідження показують, що тривале вживання надмірної кількості йоду може призвести до збільшення частоти АІТ і в осіб, які мають до нього генетичну схильність. Мова йде про дуже високі дози йоду (десятки й сотні міліграмів), що містяться в таких препаратах, як амідарон (кордарон), рентген-контрастних засобах, деяких антисептиках. **Разом з тим немає підстав вважати, що забезпечення нормальної потреби в йоді (призначення йоду в добовій дозі 100–200 мкг) може збільшувати частоту автоімунної патології ЩЗ у здорових осіб.**

Радіаційний вплив також збільшує як безсимптомне носіння антитіл до тканини ЩЗ, так і число пацієнтів із клінічно явними формами хвороби.

На думку Wilson і співавт. (1990), на розвиток автоімунних захворювань ЩЗ впливає літій. При обстеженні групи з 40 пацієнтів із психічними захворюваннями, яким була призначена медикаментозна терапія препаратами, що містять літій, спостерігалось підвищене утворення антитіл до тканини ЩЗ на тлі типових змін, які одночасно відбувалися в тканині, характерних для автоімунного ураження органа.

У працях інших дослідників показано, що лікування інтерфероном може спричинити експресію молекул HLA-II-гаплотипу на епітелії ЩЗ *in vitro* та *in vivo*, запускаючи автоімунні реакції. Так, у хворих на рак ЩЗ, які отримували лікування  $\alpha$ -інтерфероном, нерідко паралельно розвивалися автоімунні захворювання ЩЗ.

Усі перераховані вище чинники відіграють провокуючу роль на тлі генетичної схильності до захворювання.

**Морфологія.** Типовою морфологічною ознакою АІТ є локальна чи поширена інфільтрація ЩЗ лімфоцитами. Такі вогнища ураження складаються з лімфоцитів, плазматичних клітин і макрофагів. Також для

АІТ характерна наявність великих оксифільних клітин (Ашкеназі й Пюртля).

І. Mizugami і співавт. (1992) вважають за можливе розділяти усіх хворих на АІТ за результатами гістологічного дослідження тканини ЩЗ на 4 групи: з оксифільним, змішаним, фокальним і гіперпластичним тиреоїдитом. При цьому автори встановили зв'язок між результатами гістологічного дослідження і функціональним станом ЩЗ. Показано, що частота гіпотиреозу пов'язана з наявністю в тиреоїдній тканині оксифільних клітин, а частота гіпертиреозу — з наявністю гіперплазії епітелію. Хворі з фокальним тиреоїдитом зазвичай перебувають у стані еутиреозу, на той час як у хворих на хронічний тиреоїдит змішаного тину можуть виявлятися усі форми функціонального стану ЩЗ.

М.Е. Бронштейн (1991) на підставі морфологічного дослідження тканини залози виявила 3 основні гістологічні варіанти АІТ: 1) класичний варіант (власне зоб Хашимото) у двох формах — дифузний і дифузно-вузловий; 2) хронічний лімфоматозний тиреоїдит як самостійна форма; 3) хронічний лімфоматозний струміт. В останньому випадку характер і ступінь вираженості лімфоїдної інфільтрації подібні до змін при хронічному лімфоматозному тиреоїдиті, але зберігається тиреоїдна тканина з вираженими зобними змінами.

**Особливості автоімунного тиреоїдиту в дітей.** Підвищений інтерес педіатрів до проблеми АІТ зумовлений його відносно високою частотою в дитячому та підлітковому віці, ростом захворюваності за останні роки та усвідомленням патологічного значення притаманної цьому процесу гіпотироксинемії.

Показник захворюваності на АІТ у дітей нижчий порівняно з дорослою популяцією. Причиною цього можна вважати саму природу захворювання, що передбачає можливість провокації генетичної схильності до АІТ різними екзогенними чинниками та умовами. Для реалізації патологічної спадковості під їх впливом необхідний певний час, нерідко досить тривалий період життя. Статистичні дані із зарубіжної літератури однозначно вказують на те, що популяційна частота АІТ у дітей досягає 1 % (з відхиленнями від 0,3 до 1,3 %). У нашій країні його поширеність серед дітей становить 55,1 на 100 тис. населення. У цій віковій групі, особливо в період статевого дозрівання, відзначається схильність до автоімунної патології ЩЗ, здебільшого в осіб жіночої статі.

До особливостей клінічних проявів АІТ слід віднести деякі статево-вікові характеристики хворіючих дітей (частіше дівчатка, особливо підліткового віку, хоча захворювання може розпочатися й до пубертату). При пальпаторній оцінці ЩЗ відзначаються зазвичай незначні розміри зоба, консистенція залози еластична, поверхня часток не завжди неоднорідна, іншими словами, дифузне збільшення ЩЗ при АІТ у дитинстві за цими ознаками відрізнити від дифузного нетоксичного (ендемичного) зоба практично нереально. До того ж за відсутності симптомів порушення функції ЩЗ найчастіше виявляють клінічно й гормонально еутиреоїдний стан. Таким чином, початковий висновок про наявність у дитини дифузного нетоксичного зоба має

завжди досить попередній характер і вимагає уточнення діагнозу із застосуванням конкретного набору додаткових обстежень. Необхідність такого пошуку не викликає сумнівів з огляду на те, що ймовірність АІТ в Україні, за умов значної частоти йододефіцитного зоба, досить висока: від кожного десятого до кожного третього випадку в структурі дифузного нетоксичного зоба в дітей. Така немала частка АІТ на тлі не ліквідованої на сьогодні йодної недостатності загалом перебуває на рівні показників в інших країнах світу.

У зв'язку з цим АІТ вимагає уваги лікаря як особлива патологія ЩЗ, не пов'язана з дефіцитом йоду, що потребує диференційованого терапевтичного підходу на тлі масової йодної профілактики. З одного боку, навіть мінімальна тиреоїдна недостатність, що виникає з причини АІТ у дітей, несприятливо впливає на їх фізичний і статевий розвиток, ментальні функції, імунітет і стан багатьох інших систем підростаючого організму дитини. Найбільшою уваги в цьому плані вимагають дівчатка-підлітки й молоді жінки, які готуються до материнства. Окремі твердження про схильність дитячого АІТ до спонтанного вилікування і/або тривалої ремісії не вважаються загально визнаними. До початку репродуктивного періоду функція ЩЗ при АІТ не схильна до поліпшення. Більше того, на тлі настання вагітності, незважаючи на зростання потреби у гормонах ЩЗ, при невиявленому (а тому й нелікованому) АІТ стан так званої безсимптомної гіпотироксинемії найчастіше прогресує. Все це негативно впливає не лише на стан здоров'я самої вагітної, а й, особливо, на функції фетоплацентарного комплексу та гісто- й органогенез майбутньої дитини. При цьому найвразливішими є формування і дозрівання центрів вищої нервової діяльності, анатомо-функціональних структур майбутнього інтелекту. Безперервна гормональна терапія АІТ, розпочата в дівчини ще в підлітковому віці, захистить від цих наслідків саме в перші тижні вагітності. У той же час пізня діагностика АІТ на тлі вагітності за відсутності прийому L-тироксину загрожує ймовірністю викидня, вад розвитку та інтелектуальної недостатності в дитини.

Таким чином, лікування АІТ у дітей і підлітків (особливо в дівчат і молодих жінок) можна вважати цілком виправданим починаючи з найбільш ранніх етапів розвитку хвороби.

**Діагностика автоімунного тиреоїдиту.** Діагностика АІТ ґрунтується на таких основних клінічних, лабораторних та інструментальних методах обстеження: наявності характерних клінічних і пальпаторних ознак, показниках функціонального стану ЩЗ, результатах УЗД ЩЗ, наявності антитіл до компонентів тканини ЩЗ.

Слід зазначити, що АІТ — це клінічний діагноз, який встановлюється на підставі клінічних ознак і результатів інструментального та лабораторного дослідження. Жоден метод, навіть найбільш інформативний, сам по собі не дозволяє діагностувати АІТ. Загалом чим більше у пацієнта наявних клінічних, інструментальних і лабораторних ознак захворювання, тим більша ймовірність АІТ.

Найбільш типовою для АІТ є симптоматика гіпотиреозу, рідше — гіпертиреозу. Разом з тим ці клінічні ознаки вкрай неспецифічні, оскільки в значній частині пацієнтів з АІТ спостерігається еутиреоїдний стан. При гіпертрофічній формі АІТ може визначатися (пальпаторно і/чи візуально) збільшення ЩЗ, що має щільну, часто неоднорідну структуру. Таким пацієнтам нерідко виставляють діагноз «вузловий зоб». За наявності достатніх підстав пацієнтам із підозрою на АІТ варто здійснити додаткове обстеження.

У процесі морфологічної еволюції автоімунного процесу при АІТ функція ЩЗ зазнає стадійних змін і практично обов'язко завершується гіпотиреозом. Гіпотиреоз різного ступеня вираженості діагностовано у 36,5 % хворих на АІТ; у 40,5 % хворих за допомогою гормональних досліджень відзначено субклінічний гіпотиреоз, у 18,9 % — стан еутиреозу й лише в 4,1 % — гіперфункцію ЩЗ. Таким чином, серед пацієнтів з АІТ переважають хворі із субклінічними і маніфестними формами гіпотиреозу.

У частини хворих на АІТ у дебюті захворювання спостерігаються ознаки гіпертиреозу, що пов'язують із процесом деструкції тканини ЩЗ внаслідок автоагресії й надходженням у кров великої кількості синтезованих гормонів. Іншою причиною транзиторного гіпертиреозу (іменованого також хашитоксикозом) може бути наявність антитіл, що стимулюють продукцію тиреоїдних гормонів. Однак роль цих антитіл не дуже значна: при малій кількості незміненої тканини ЩЗ у пацієнта клінічно проявлятиметься гіпотиреоз незалежно від рівня тиреостимулюючих антитіл.

Гіпотиреоз, зумовлений АІТ, зазвичай розглядається як необоротний стан. Єдиним винятком вважається гіпотиреоїдна фаза післяпологового тиреоїдиту. Разом з тим навіть при тривалому перебігу гіпотиреозу функція ЩЗ може спонтанно нормалізуватися з розвитком гіпертиреоїдного стану. Подібну зміну функціонального стану щитоподібної залози можна пояснити появою відсутніх до цього часу тиреоїдстимулюючих антитіл. Інша версія полягає у тому, що наявні на початковому етапі блокуючі антитіла до рецептора ТТГ змінюють свій характер (точку прикладання на рецепторах до ТТГ), набуваючи властивостей стимулюючих антитіл. Спонтанна ремісія гіпертиреозу відзначається при атрофічній формі АІТ, коли гіпотиреоз розвивається на тлі продукції антитіл, що блокують зв'язування ТТГ із своїм рецептором. Продукція цих антитіл може мати тимчасовий характер. У цьому випадку секреція гормонів ЩЗ у хворих може повертатися до норми і потреба замісної терапії L-тироксином зникає. Таким чином, зміна функціонального стану ЩЗ у хворих на АІТ зумовлена трьома основними чинниками: наявністю тиреостимулюючих антитіл, активністю ТТГ-блокуючих антитіл і збереженням фолікулярної тканини ЩЗ.

Функціональний стан ЩЗ оцінюють за рівнем тиреоїдних гормонів у крові: вільного  $T_4$  і  $T_3$ . Однак найбільш чутливим гормональним маркером гіпотиреозу є підвищення рівня ТТГ у крові.

Основною ультразвуковою ознакою автоімунного захворювання ЩЗ є дифузне зниження ехогенності тканини. Чутливість цієї ознаки становить 80–85 %, що вважається переконливим аргументом на користь широкого використання УЗД для діагностики АІТ. Разом з тим варто підкреслити, що метод УЗД не дозволяє диференціювати АІТ із ДТЗ, для якого притаманні ті ж ехографічні ознаки (тобто дифузне зниження ехогенності). **Тому висновок лікаря, який здійснює УЗД ЩЗ, повинен містити не діагноз (АІТ чи ДТЗ), а лише констатацію факту наявності дифузної гіпоехогенності тканини, характерної для автоімунного захворювання ЩЗ.**

При атрофічній формі АІТ при УЗД у ділянці ЩЗ визначається дуже незначний об'єм гіпоехогенної тканини (зазвичай менше 3 см<sup>3</sup>), що також може бути диференціально-діагностичною ознакою. Слід ще раз підкреслити, що АІТ — клінічний діагноз, він встановлюється лікарем на підставі сукупності ознак, зазначених вище, а не за результатами одного, навіть дуже інформативного, дослідження.

АІТ — органоспецифічне автоімунне захворювання, що було вперше доведено працями Doniach і Roitt (1957), які виявили антитіла до ТГ. У хворих на АІТ зазвичай відзначається підвищений рівень антитіл до ТГ, ТПО і нечасто — підвищений рівень антитіл до рецептора ТТГ.

З метою діагностики АІТ рекомендується визначити одночасно антитіла до ТГ і ТПО. Наявність обох антитіл у крові в діагностичних титрах є вказівкою або на наявність, або на високий ризик розвитку автоімунної патології.

Пункційна біопсія також може бути використана з метою диференціальної діагностики між АІТ і захворюваннями з подібною клінічною симптоматикою. **Разом з тим цитологічна діагностика АІТ вимагає достатньої кількості пункційного матеріалу і високої кваліфікації морфолога, який здійснює дослідження.** Найчастішим показанням до пункційної біопсії вважається поєднання АІТ з вузловим утворенням у ЩЗ з метою виключення онкологічної патології. Разом з тим при типовій клінічній симптоматиці, даних лабораторних та інструментальних досліджень (підвищення рівня ТТГ, наявність антитиреоїдних антитіл тощо), що вказують на наявність АІТ, у здійсненні пункційної біопсії ЩЗ немає потреби. **АІТ — доброякісне захворювання щитоподібної залози.** Трансформація його в злоякісну патологію (за винятком дуже рідкісної лімфоми ЩЗ) малоімовірна. Більше того, лімфоцитарна інфільтрація тканини, що прилягає до вогнища раку ЩЗ, має протективну дію, знижуючи частоту метастазування пухлини.

*Отже, діагноз АІТ не може бути встановленим лише на підставі даних пальпації ЩЗ, а також збільшення або зменшення її об'єму. «Великими» діагностичними ознаками, поєднання яких дозволяє встановити діагноз АІТ, вважають: первинний гіпотиреоз (маніфестний або стійкий субклінічний); наявність антитіл до тканини ЩЗ та ультразвукові ознаки автоімунної патології. За відсутності принаймні однієї з «великих» діагностичних ознак діагноз АІТ носить лише ймовірний характер.*

При виявленні гіпотиреозу (субклінічного або маніфестного) діагностика АІТ дозволяє встановити природу зниження функції ЩЗ, але практично не відбивається на тактиці замісного лікування препаратами тиреоїдних гормонів. Пункційна біопсія ЩЗ для підтвердження діагнозу АІТ не показана. Вона здебільшого проводиться у рамках діагностичного пошуку при вузловому зобі.

**Дослідження динаміки рівня циркулюючих антитіл до ЩЗ з метою оцінки розвитку та прогресування АІТ не має діагностичного й прогностичного значення.**

**Лікування автоімунного тиреоїдиту.** Лікування АІТ у переважній більшості випадків проводиться консервативно. При гіпертиреїдній фазі АІТ варто обмежитися симптоматичними засобами ( $\beta$ -адреноблокатори, седативні засоби). Разом із тим диференціальна діагностика гіпертиреїдної фази АІТ і ДТЗ досить складна. На практиці гіпертиреїдна фаза АІТ найчастіше розцінюється як звичайний ДТЗ із подальшим лікуванням тиреостатиками. Застосування мерказолілу при гіпертиреозі на тлі АІТ слід визнати цілком припустимим, враховуючи той факт, що при АІТ не виключена можливість короткочасної продукції тиреостимулюючих імуноглобулінів.

АІТ — найчастіша причина спонтанного гіпотиреозу, який вимагає замісної терапії. Доза  $T_4$ , необхідна для замісної терапії, становить у середньому 1,6 мкг на 1 кг маси, тобто при незначному надлишку маси тіла (ситуація, типова для гіпотиреозу) — близько 100–150 мкг/добу. Традиційно при підборі індивідуальної дози  $T_4$  призначають з відносно малих доз (12,5–25 мкг/добу), поступово підвищуючи дозу до досягнення еутиреоїдного стану. Такий режим лікування показаний пацієнтам із супутньою кардіальною патологією й у віці понад 60 років. В осіб похилого віку з обтяженим кардіальним анамнезом підбір адекватної замісної терапії може розтягуватися на період до 6 міс. Молодим хворим можна відразу призначати повну дозу  $T_4$ .

Адекватність замісної терапії оцінюється за рівнем ТТГ, що повинен становити у нормі від 0,5 до 4 мОД/л. **Перший контроль рівня ТТГ варто проводити не раніше ніж через два місяці від початку лікування.** В осіб похилого віку й хворих із коронарною патологією можна задовольнитися помірно підвищеним рівнем ТТГ, але не більше 7–8 мОД/л.

Неоднозначні підходи щодо використання препаратів тиреоїдних гормонів при АІТ у фазі еутиреозу. **Призначення  $T_4$  у зазначеній ситуації потребує індивідуального підходу.**

З огляду на той факт, що АІТ — органоспецифічне автоімунне захворювання, при якому відзначається виражена гіперактивність гуморального імунітету, здійснювалися спроби його лікування імуносупресивними засобами, і насамперед глюкокортикоїдами. Однак більшість авторів підтвердили неефективність помірних добових доз глюкокортикоїдів (20–30 мг), а тривале застосування більш високих доз (40–80 мг) призводило до виражених побічних реакцій. До того ж після відміни глюкокортикоїдів відзначено прогресуючий ріст зоба на тлі АІТ. У зв'язку з цим на сьогодні глюкокортикоїди при лікуванні АІТ не використовуються.

Х. Ф'юденберг у 1971 р. висунув гіпотезу, згідно з якою автоімунні захворювання розглядаються не як результат підвищеної активності імунної системи, а як прояв імунodefіциту. Саме тому застосування для лікування АІТ імунокоригуючих засобів, таких як левамізол, продигіозан, тактивін, видавалося досить перспективним. **Однак відсутність переконливих даних стосовно їх ефективності, наявність ускладнень при лікуванні призвели до того, що широкого застосування у лікуванні АІТ вони не знайшли. Не існує вагомих доказів доцільності використання і таких методів лікування АІТ, як плазмаферез і гемосорбція.**

Гіпотиреоз і АІТ не вважаються протипоказанням до вагітності. Титр антитіл під час вагітності знижується, а у післяпологовий період знову підвищується. Розвиток вродженого гіпотиреозу в плодів матерів, які захворіли під час вагітності на тиреоїдит автоімунного генезу, відзначається вкрай рідко. Ці випадки пов'язують із наявністю у крові матерів антитіл, що блокують ріст і функцію ЩЗ, проникають через плаценту у кровообіг плода та індукують гіпотиреоз. Однак ці антитіла виявляються не більше ніж у 10 % матерів новонароджених, які хворіють на вроджений гіпотиреоз, і значної ролі в етіології цієї вродженої патології вони не відіграють. Слід нагадати, що неадекватне зниження дози чи припинення лікування L-тироксином під час вагітності на тлі гіпотиреозу неприпустиме.

Показаннями до оперативного лікування хворих із гіпертрофічною формою АІТ є великі розміри зоба з об'єктивними ознаками стиснення оточуючих анатомічних структур у випадку, якщо терапія препаратами тиреоїдних гормонів неефективна чи неможлива, а також поєднання АІТ із неопластичними процесами у ЩЗ.

Враховуючи можливий рецидив зоба після оперативного втручання, як операцію вибору рекомендують тиреоїдектомію.

*Отже, на сьогодні відсутні будь-які методи впливу на власне автоімунний процес у ЩЗ (препарати гормонів ЩЗ, імуносупресанти, імунomodulators, глюкокортикоїди, плазмаферез і т.д.), що довели б свою ефективність. При маніфестному гіпотиреозі показана замісна терапія L-тироксином у середній дозі 1,6–1,8 мкг/кг маси тіла пацієнта. Критерієм адекватності вказаної терапії вважають стійке підтримання нормального рівня ТТГ у крові. При субклінічному гіпотиреозі рекомендується повторне гормональне дослідження через 3–6 місяців із метою підтвердження стійкого характеру порушення функції ЩЗ; якщо субклінічний гіпотиреоз виявлений під час вагітності, терапія L-тироксином у повній замісній дозі призначається негайно; замісна терапія L-тироксином показана при стійкому субклінічному гіпотиреозі (підвищенні рівня ТТГ у крові понад 10 мОД/л), а також у випадку принаймні дворазового виявлення рівня ТТГ між 5 і 10 мОД/л. Критерієм адекватності замісної терапії субклінічного гіпотиреозу вважають стійке підтримання нормального рівня ТТГ у крові.*

*При виявленні у жінок, які планують вагітність, антитіл до ЩЗ і/або ультразвукових ознак АІТ необхідно дослідити функціональний стан ЩЗ (рівень ТТГ і вільного  $T_4$  у крові) перед зачаттям, а також контролювати тиреоїдну функцію у кожному триместрі вагітності.*

Призначення препаратів L-тироксину при АІТ (за наявності антитіл до тканини ЩЗ і/або ультразвукових ознак аутоімунної патології) без порушення функції ЩЗ (нормальний рівень ТТГ у крові) недоцільне. Питання може обговорюватися лише у відносно нечастих випадках значного збільшення ЩЗ, спричиненого АІТ.

Фізіологічні дози йоду (близько 200 мкг/добу) не здатні індукувати розвиток гіпотиреозу й не справляють негативного впливу на функцію ЩЗ при вже існуючому гіпотиреозі, спричиненому АІТ.

При призначенні хворим на АІТ препаратів, які містять йод у фармакологічних дозах (понад 1 мг на день), слід пам'ятати про можливий ризик маніфестації гіпотиреозу (або підвищенні потреби в тиреоїдних гормонах при субклінічному і маніфестному гіпотиреозі) і контролювати функцію ЩЗ.

## Післяпологовий тиреоїдит

Післяпологовий тиреоїдит — це особлива форма АІТ (прихований, мовчазний, silent thyroiditis), що розвивається після пологів. Перше повідомлення про післяпологовий тиреоїдит відноситься до 1948 р., коли Н. Roberton, терапевт з Нової Зеландії, описав клінічні симптоми гіпотиреозу у хворої, що розвинулися у післяпологовому періоді. Повідомлення залишалося непоміченим до 70-х років, коли були опубліковані дані з Японії і Канади про існування післяпологової тиреоїдної дисфункції. До цього ж періоду належать спостереження, що доводять аутоімунну природу захворювання. Післяпологовий тиреоїдит розвивається приблизно у 5–10 % усіх вагітних незалежно від величини надходження йоду з продуктами харчування і генетичної схильності. Разом з тим є відомості про асоціацію післяпологового тиреоїдиту з антигенами HLA DR3, DR4, DR5 і DQ7 і негативний зв'язок з HLA DR2.

Порушення тиреоїдної функції при післяпологовому тиреоїдиті мають фазовий характер: зазвичай захворювання маніфестує через 8–12 тижнів після пологів транзиторним гіпертиреозом, що потім у більшості випадків переходить у гіпотиреоїдну фазу. Приблизно через 6–8 місяців після початку гіпотиреоїдної фази у хворих знову відновлюється еутиреоїдний стан. Перехід у стійкий гіпотиреоз спостерігається надзвичайно рідко. Функціональні порушення ЩЗ у хворих на післяпологовий тиреоїдит не завжди бувають клінічно вираженими. Вони можуть проявлятися лише незначною зміною показників рівнів гормонів ЩЗ у межах нормальних значень. Результати трьох проспективних досліджень жінок, які захворіли на післяпологовий тиреоїдит, засвідчують, що приблизно у третини з них розвивалася лише транзиторна гіпертиреоїдна фаза, у 45 % — транзиторна гіпотиреоїдна фаза і у 20 % — спочатку гіпертиреоїдна, а потім — гіпотиреоїдна фаза. У жінок зі стійким гіпотиреозом внаслідок післяпологового тиреоїдиту виявлена більша частота вагітностей та абортів в анамнезі. Підвищений ризик розвитку гіпотиреозу відзначений у жінок із післяпологовим тиреоїдитом на тлі прийому надлишку йоду. Тривале (впродовж 9 років) спостереження за жінками, у яких під час

вагітності (з 16 тижнів) відзначалося підвищення титру антитіл до ТПО, показало високий ризик подальшого розвитку в них гіпотиреозу (48 проти 8 %) порівняно з жінками без порушення імунного статусу протягом вагітності. Післяпологовий тиреоїдит розвинувся у 30,3 % вагітних, у крові яких було визначено підвищений титр антитіл до тканини щитоподібної залози. При цьому післяпологовий тиреоїдит маніфестував незалежно від типу антитіл, визначених при початковому обстеженні: у крові 20 жінок було виявлено антитіла до мікросомальної фракції, 4 з них захворіли на післяпологовий тиреоїдит; у крові 5 жінок було визначено антитіла до ТГ, 2 з них захворіли на післяпологовий тиреоїдит; в 11 було діагностовано обидва типи антитіл, 6 із них захворіли на післяпологовий тиреоїдит. За даними літератури, у 40–70 % жінок, які перенесли післяпологовий тиреоїдит, відзначається ризик його рецидиву на тлі повторних вагітностей; 25% ризик виникнення післяпологового тиреоїдиту мають жінки на тлі повторних пологів, якщо протягом першої вагітності у них визначався підвищений титр антитіл до ТПО. Утрічі вищий ризик розвитку післяпологового тиреоїдиту мають жінки, які страждають від цукрового діабету 1-го типу, порівняно з хворими на цукровий діабет 2-го типу.

### Критерії діагностики післяпологового тиреоїдиту:

1. Зв'язок захворювання з пологам.
  2. Помірно збільшена, ущільнена, безболісна щитоподібна залоза.
  3. Транзиторний тиреотоксикоз, що має деструктивний характер, для якого притаманне низьке поглинання радіоактивного йоду на тлі підвищення рівня вільного  $T_4$  і/або  $T_3$  у крові. Відсутність у крові високого титру тиреостимулюючих антитіл у комплексі з вищезгаданими критеріями відрізняє транзиторний тиреотоксикоз на тлі післяпологового тиреоїдиту від ДТЗ.
  4. Високий титр антимікросомальних антитіл.
  5. Дифузні або мультифокальні гіпоехогенні зміни при УЗД ЩЗ.
  6. Лімфоїдна інфільтрація при гістологічному й цитологічному дослідженні.
  7. Збільшення екскреції йоду із сечею впродовж тиреотоксикозу внаслідок деструкції тканини залози.
  8. Раннє підвищення у крові рівня ТГ (індикатора тиреоїдної дисфункції) здатне виявити жінок із збільшеним ризиком розвитку післяпологового тиреоїдиту.
- Як і при тиреотоксикозі на тлі підгострого тиреоїдиту, транзиторне збільшення виділення гормонів ЩЗ при післяпологовому тиреоїдиті в більшості випадків не вимагає призначення тиреостатиків. При гіпотиреоїдній фазі післяпологового тиреоїдиту показане призначення L-тироксину для замісної терапії у дозі, що нормалізує рівень ТТГ у крові. Однак, на відміну від АІТ, зниженню функції ЩЗ при післяпологовому тиреоїдиті притаманний зазвичай оборотний характер. У зв'язку з цим замісну терапію рекомендовано призначати на термін до 6 місяців, після чого L-тироксин доцільно відмінити. Якщо рівень ТТГ залишається у межах нормальних значень, немає необхідності подальшого лікування L-тироксином. Якщо рівень ТТГ

знову підвищується, варто призначити лікування L-тироксинам додатково на 6 місяців.

Встановлено зв'язок післяпологової депресії з тиреоїдною дисфункцією. Показано, що в жінок із підвищеним титром антитіл до ТГ і ТПО у період вагітності ризик розвитку післяпологової депресії значно вищий порівняно з контрольною групою. Переконливого пояснення цієї залежності поки не існує. Вважають, що антитіла модулюють нейротрансмітерну функцію в головному мозку; не виключається також, що тиреоїдні антитіла — це маркери специфічного генотипу, пов'язаного з депресією. Призначення L-тироксину впродовж 16 тижнів жінкам із підвищеним титром антитиреоїдних антитіл (без гіпотиреозу) не впливало на частоту й тяжкість депресивної симптоматики в післяпологовому періоді.

Цікаві результати дослідження, присвяченого спостереженню за дітьми, які народилися від матерів із підвищеним титром антитіл до пероксидази/мікросомальної фракції, визначеним з 32-го тижня вагітності. Контролем слугували діти, народжені від матерів без порушення тиреоїдного статусу. В основній групі встановлено вірогідне зниження коефіцієнта інтелекту (IQ) на 10 пунктів порівняно з дітьми, народженими від антитілонегативних матерів. Механізм, за допомогою якого антитіла впливають на розумовий розвиток дітей, поки що не з'ясований. Вагомим значення надають зниженню концентрації  $T_4$  у крові у жінок у ранні терміни вагітності. Це повідомлення — додатковий аргумент на користь необхідності здійснення скринінгу усіх вагітних жінок на тиреоїдні антитіла у ранній термін вагітності.

## Інвазивний фіброзний тиреоїдит (Ріделя)

Тиреоїдит, описаний 1896 року Ріделем, є дуже рідкісним захворюванням: 0,05 % серед хворих, оперованих із приводу захворювань ЩЗ.

**Етіологія і патогенез невідомі.** Існувала думка, що тиреоїдит Ріделя є пізньою стадією АІТ. Однак часте його поєднання з ретроперитонеальним, медіастинальним фіброзом, а також фіброзом інших органів (слізних і слинних залоз, язика, ретробульбарним та ін.) дозволяє припустити, що інвазивний фіброзний тиреоїдит є одним із проявів генералізованого процесу, що характеризується мультифокальним фіброзсклерозом. Патологічний процес у вигляді розростання фіброзної тканини може бути вогнищевим або дифузним. Сполучна тканина (іноді гіалінізована) відрізняється агресивним ростом. Проростаючи капсулу залози, вона укорінюється в оточуючі тканини й спричинює ознаки притискання судин, трахеї, стравоходу, гортані. Іноді спостерігається лімфоцитарна інфільтрація і нагромадження гігантських клітин, ознаки периваскуліту.

**Клініка.** Хворіють здебільшого жінки віком 30–60 років. Хворих турбує відчуття тиску в ділянці передньої поверхні шиї, утруднення ковтання чи зміна голосу. При пальпації ЩЗ дуже щільна, часто з'єднана з оточуючими тканинами. Тиреоїдит поступово прогресує, призводить до деструкції фолікулярного епітелію й за-

кінчується гіпотиреозом. При вогнищевому ураженні ЩЗ функція її не порушується. Діагноз ґрунтується на клінічній картині хвороби. Дані лабораторного дослідження свідчать про відсутність чи низькі титри антитиреоїдних антитіл. При скануванні ЩЗ виявляють «холодні» зони. Диференціювати фіброзний тиреоїдит доводиться з раком ЩЗ. Остаточного питання про діагноз вирішується після пункційної біопсії.

**Лікування** тільки оперативне: резекція ЩЗ чи її частини і висічення фіброзної тканини, що стискає прилеглі органи. При явищах гіпотиреозу здійснюється замісна терапія препаратами тиреоїдних гормонів. Прогноз при своєчасному лікуванні сприятливий.

## Хронічні специфічні тиреоїдити

Причинами специфічних тиреоїдитів є туберкульоз, сифіліс, актиномікоз, лімфогранулематоз, амілоїдоз, саркоїдоз, що спричинюють деструктивні зміни у ЩЗ та призводять до гіпотиреозу. При скануванні ЩЗ виявляють «холодні» зони. Діагноз встановлюють за допомогою пункційної біопсії. Терапія спрямована на компенсацію гіпотиреозу й вилікування основного захворювання.

Прогноз і працездатність визначаються характером основного захворювання, що стало причиною специфічного тиреоїдиту.

## Рекомендована література

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. *Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Руководство*. — М.: Медицина, 2007. — 816 с.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология. Учебник*. — 2-е изд. — М.: Медиа, 2009. — 432 с.
3. *Эндокринология. Пособие / За ред. А.С. Єфімова*. — К.: Вища школа, 2004. — 494 с.
4. *Эндокринология. Пособие / За ред. П.М. Боднара*. — Вінниця: Нова Книга, 2007. — 344 с.
5. Казаков А.В., Кравчун Н.А., Ильина И.М. и др. *Словарь-справочник эндокринолога*. — Харьков: С.А.М., 2009. — 682 с.
6. Паньків В.І. *Практична тиреоїдологія*. — Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2011. — 224 с.
7. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и обмена веществ / Под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко*. — М.: Литттерра, 2006. — 1080 с.
8. Швед М.І., Пасечко Н.В., Мартинюк Л.П. та ін. *Клінічна ендокринологія в схемах і таблицях*. — Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2006. — 344 с.
9. Brent G.A., Larsen P.R., Davies T.F. *Hypothyroidism and thyroiditis / Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Karsen P.R. eds. Williams Textbook of Endocrinology*. — 11<sup>th</sup> ed. — Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2008. — Chap. 12.
10. *Clinical Management of Thyroid Disease / Ed. by F.E. Wondisford, S. Radovick*. — John Hopkins University School of Medicine. — Baltimore, Maryland, 2009. — 860 p.
11. Feldkamp J. *Autoimmune thyroiditis: diagnosis and treatment // Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2009. — Vol. 134, № 49. — P. 2504-2509.
12. Karanikas G., Schuetz M., Kontur S. et al. *No immunological benefit of selenium in consecutive patients with autoimmune thyroiditis // Thyroid*. — 2008. — Vol. 18, № 1. — P. 7-12.