

# Хакару Хашимото и лимфоматозный зоб — начало эпохи аутоиммунной патологии в медицине

**С.И. Рыбаков**

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Увеличение щитовидной железы (ЩЖ), определяемое как «зоб», в действительности включает возможность наличия целого ряда заболеваний. Это и узловой/многоузловой коллоидный зоб, и опухоль (аденома/рак — до установления морфологической природы), и диффузный зоб (токсический, эутиреоидный; спорадический, эндемический), и тиреоидит (аутоиммунный, инфекционный и др.), и прочие патологические состояния, отличительной особенностью которых является увеличение размеров ЩЖ. Зоб, его сущность, многообразие клинических и патофизиологических проявлений, особенности морфологической структуры, способы диагностики и лечения являются предметом многовековых исследований, и многие вопросы остаются далеко не выясненными до сих пор. Например, в XIX столетии было установлено, что развитие некоторых форм зоба связано с дефицитом йода в питьевой воде, преимущественно в горных регионах. Ранее они лечились в основном хирургическим путем, а с окончательным выяснением патогенеза появилась возможность



предупреждать и лечить их препаратами йода. Были накоплены значительные объемы представлений об опухолях ЩЖ. Однако определенная часть зобов оказались не связанными ни с йододефицитом, ни с опухолевыми процессами и другими причинами. Этими «непонятными по происхождению» формами зоба заинтересовался в начале XX столетия малоизвестный молодой японский врач Nakaru Hashimoto (Хакару Хашимото) (1881-1934).

Как нередко бывает, большие открытия оказываются результатом сочетания элементов случайности с тщательностью исследований и способностью авторов к правильной интерпретации полученных данных. Подобное произошло с сотрудником Первой хирургической клиники Императорского университета в Фукуока Хакару Хашимото. Здесь после окончания университета он приступил к изучению хирургии под руководством про-

\* Адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. E-mail: zdovado@ukr.net

фессора Naoyari Miyake. В частности, он заинтересовался гистоморфологией и заболеваниями ЩЖ. В течение 1905-1909 гг. он наблюдал 4 женщин старше 40 лет, у которых был диагностирован зоб с явлениями компрессионного синдрома. Всем им в течение этого периода была произведена резекция ЩЖ. Вместо ожидаемого распространенного коллоидного зоба во всех случаях была обнаружена необычная гистологическая структура удаленных желез. В препаратах наблюдалась значительная диффузная инфильтрация тиреоидной паренхимы лимфоцитарными клетками, которую Х. Хашимото описал как «лимфоматозный зоб, гистологически характеризующийся массивным ростом лимфатических элементов, первичных лимфоидных фолликулов и изменениями интерстициальной (межуточной) ткани». Клинически у одной из описанных больных наблюдался отчетливый гипотиреоз, и она лечилась препаратами ЩЖ, еще у двух был предположительный гипотиреоз.

Автор провел тщательное сравнительное морфологическое изучение обнаруженных находок с изменениями, наблюдаемыми при ряде других заболеваний ЩЖ. Он обнаружил аналогичную гистологическую картину в железах, удаленных по поводу тиреотоксического зоба, но клинически у наблюдаемых больных тиреотоксикоз был исключен. При тиреоидите Риделя подобного морфологического сходства установить не удалось. Зато оно было выявлено при описанном в то время синдроме Микулича, который характеризовался лимфоцитарной инфильтрацией и наличием лимфоидных фолликулов в слюнных и слезных железах. Так как эти формы патологии относили к воспалительным заболеваниям, автор предположил существование какого-то неизвестного, возможно, инфекционного фактора, послужившего причиной заболевания. В одних случаях он поражал ЩЖ, в других — слюнные и слезные железы. Он писал, что «...можно предполагать существование какого-то фактора, который стимулирует лимфоцитарную экспансию и увеличение ЩЖ... но что он собой представляет, неизвестно». Не зная природы (причины) этого явления, только на основании гистологических данных он предложил назвать его «лимфоматозным зобом».

Изучив обширную литературу, преимущественно немецкую, Х. Хашимото написал просторную, 30-страничную статью, снабженную пятью собственными тщательно выполненными рисунками, и отправил ее в немецкий жур-

нал «Архив клинической хирургии» [1]. Работа состояла из пяти разделов. Первым было краткое вступление. Затем следовало клиническое описание четырех женщин среднего возраста с необычным зобом. Стержнем статьи явилось описание гистологической картины ткани удаленных у больных ЩЖ. Далее следовали обзор и обсуждение литературы по затронутым вопросам. Пятый раздел составляли иллюстрации. Х. Хашимото был убежден, что им обнаружено новое заболевание ЩЖ, и назвал он его, как указано выше, «лимфоматозным зобом». Основными морфологическими характеристиками его были: диффузная лимфоцитарная («круглоклеточная») инфильтрация паренхимы железы, образованные лимфоидные фолликулы с зародышевыми центрами, выраженные изменения тиреоидного эпителия, интенсивное развитие соединительной ткани. Статья была принята и опубликована в журнале в 1912 г. Автору к этому моменту исполнился 31 год.

Описания больших и малых достижений в различных областях знаний, в том числе в медицине, обычно содержат сведения об их сущности, значимости для тех или иных разделов науки и практики. Очень редко подробнее сообщается об их авторах: кем они были в научном и общечеловеческом плане, каким образом они пришли к своему открытию, каков был стиль их работы, привычки, взаимоотношения с окружающими. Не явилась исключением в этом аспекте и судьба Хакару Хашимото, человека, который не только открыл новое заболевание, но и явился основоположником целого направления в медицине, в частности тиреоидологии, — учения об аутоиммунной патологии ЩЖ. В связи с этим представляется целесообразным подробнее остановиться на некоторых моментах биографии и деятельности этого Человека, тем более что отдельные детали ее были весьма необычны [2-6].

Х. Хашимото родился 5 мая 1881 года в маленьком селении Midai, Nishitsuge, расположенном в 9 км восточнее городка Igo Ueno в префектуре Mie. В прошлом этот населенный пункт, расположенный среди живописных холмов области Kinki, был городом-замком. Он известен как Родина Iga Ninja, который в XV веке создал Школу ниндзяцу, школу боевого искусства, включающего комплекс дисциплин — мастерство шпионажа, методики диверсионной работы в тылу врага, элементы выживания и пр. В этом городе также родился великий японский поэт Basho Matsuo, один из создателей жанра

и эстетики японской поэзии — хокку. Х. Хашимото был третьим сыном в многочисленной, небогатой японской семье, члены которой на протяжении нескольких поколений занимались врачеванием. Госпиталь, где они практиковали, был небольшой, располагал скромными возможностями и обслуживал преимущественно жителей окружающей местности, в частности лиц пожилого возраста.

Проведя детские годы в родном доме, Х. Хашимото поступил в First Mie Prefectural Junior High School в городе Тсу, а затем продолжил обучение в National High School в Киото. В этот период у него зародился интерес к медицине. Следует отметить, что в будущем многие его соученики, возможно, под влиянием ряда обстоятельств также избрали медицинскую профессию. Для Х. Хашимото в значительной степени подобным определяющим фактором явилось влияние его деда, известного в регионе врача Gen'i Hashimoto. Он был опытным высокоуважаемым специалистом, и ему разрешалось ношение самурайского меча как знака высокого доверия к его медицинским знаниям и способностям.

В 1903 г. молодой человек поступил на Медицинский факультет Kyusyu Imperial University в Фукуока и был в числе первых его выпускников 1907 года. Затем он в течение четырех лет обучался хирургии в первом хирургическом отделении Университета под руководством известного нейрохирурга, профессора Naoyari Miyake. Параллельно в этот период Х. Хашимото занялся изучением гистопатологии ЩЖ под руководством профессора Н. Nakayama. В течение 1905-1909 гг. совместно со своим шефом он наблюдал описанных выше четырех женщин с зобом, у которых после резекции ЩЖ им были обнаружены и описаны ранее не встречавшиеся изменения тиреоидной паренхимы. В 1912 г. вскоре после публикации его первой статьи Х. Хашимото отправился для продолжения изучения медицины в Европу. У него было желание проверить и подтвердить результаты своих исследований в западных клиниках, где уровень медицины был выше. Х. Хашимото обосновался в Германии, где изучал патоморфологию в Georg-August University в Геттингене под руководством профессора E. Kaufman. Однако начавшаяся Первая мировая война вынудила его прервать стажировку и в 1914 г. вернуться в Японию. По возвращению он некоторое время работал в Университете, но затем в связи с пошатнувшимся финансовым положением

семьи решил заняться практической медициной в родном городе.

С апреля 1916 г. Х. Хашимото начал работать обычным врачом в госпитале, принадлежавшем его семье. Ему было 35 лет, и вскоре он стал известным и уважаемым специалистом благодаря своим глубоким профессиональным знаниям, трудолюбию, добросовестности, сердечному отношению к больным. Повышению его авторитета способствовало также наличие университетского образования и предшествующая работа в Европе. Основным направлением лечебной деятельности Х. Хашимото в руководимом им семейном госпитале было оказание хирургической помощи. Из-за специфики сельской местности ему приходилось лечить самых разных больных со всевозможными заболеваниями, что снискало ему любовь и уважение земляков. Пользуясь больничным рикшей как основным средством передвижения в то время, он совершал многочисленные, порой дальние, поездки к своим пациентам, количество которых постоянно возрастало. Любой больной, независимо от его общественного статуса и материального положения, получал безотказную квалифицированную помощь. Девизом Х. Хашимото были слова: «Медицина — милосердное искусство». Большую часть времени он уделял своим профессиональным обязанностям, иногда в ущерб отдыху, общению с семьей. На одной из сохранившихся немногочисленных фотографий Х. Хашимото запечатлен с членами своей семьи во время кратковременного однодневного пикника в Нага. В 39 лет Х. Хашимото женился, и у него родились трое сыновей и дочь. К сожалению, его полезная, подвижническая жизнь и деятельность прервались рано и трагически. Во время одного из визитов к больному брюшным тифом он заразился и умер 9 января 1934 г.

Х. Хашимото скончался в возрасте 53 лет, так и не представляя своей роли в развитии медицины и не получив причитающейся ему доли известности и признания. Фактически он явился основателем нового направления в медицинской науке — учения об аутоиммунных заболеваниях. Непосредственно им заложены основы представлений об аутоиммунной патологии ЩЖ, которые в последующем реализовались применительно к значительному количеству не только эндокринных, но и многих других заболеваний — сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, нефрологических и др.

Какова же была судьба без преувеличения великого открытия и работы с его описанием, принадлежавшей перу молодого исследовате-

ля? Кстати, кроме этой статьи, Х. Хашимото больше ничего не написал и практически не занимался научными исследованиями. В течение первого десятилетия после выхода в свет статьи с описанием нового заболевания — лимфоматозного тиреоидита, появились лишь единичные публикации с противоречивыми оценками. В 1913 г. немецкий патолог М. Simmonds [7], упоминая работу Х. Хашимото, выразил сомнение, является ли описанное заболевание самостоятельной формой патологии, отличной от других заболеваний. Немецкий хирург К. Heineke [8] считал его одним из вариантов хронического тиреоидита. В большинстве публикаций этого периода, написанных авторитетными хирургами, морфологами, изучавшими воспалительные заболевания ЩЖ, эта работа вообще не упоминалась.

В 20-е годы появляется небольшое количество ссылок на работу Х. Хашимото, преимущественно в патологоанатомических журналах. Например, в 1922 г. А. Reist [9] в обширном обзоре, посвященном хроническому тиреоидиту, упоминает эту статью, но не считает данную патологию специфичной. Отношение к заболеванию оставалось неоднозначным. В следующем, 1923 г. М. Simmonds [10], который ранее ссылался на статью Х. Хашимото, в аналогичном обзоре даже не упоминает о ней. В большинстве хирургических публикаций также отсутствуют сведения о лимфоматозном тиреоидите. Видные американские хирурги G. Crile и A. Hertzler, швейцарский хирург F. deQuervain, обсуждая воспалительные заболевания ЩЖ, также не сочли возможным сослаться на данные Х. Хашимото, но по прошествии примерно 10 лет изменили свою точку зрения. В 1925 г. британский патолог G. Williamson [11] описал в своей диссертации, как он считал, новое заболевание. Он назвал его «лимфаденоидным зобом» и высказал мысль о связи его с гипотиреозом. Ему, очевидно, не была известна работа Х. Хашимото, и вообще его обзор литературы был поверхностным, далеко не полным. В этом же году канадский хирург E. Eberts [12] включил в свое руководство по хирургии данные Х. Хашимото. Некоторые хирурги считали, что описанное Х. Хашимото заболевание представляет собой начальную стадию тиреоидита Риделя [13, 14]. Были определенные общественно-политические причины, по которым игнорировалась работа Х. Хашимото. Она была опубликована в узкопрофильном журнале (морфологическом), на немецком языке

в Германии, потерпевшей поражение в Первой мировой войне, после которой на передовые позиции начала выдвигаться англо-американская наука, а английский язык становился языком международного общения. Другой причиной послужил бум, связанный с исследованиями D. Marine о роли препаратов йода и их применении для лечения зоба.

В 30-е гг. пришел конец игнорированию работы Х. Хашимото. Крупный американский хирург из Огайо А. Graham в опубликованных двух больших статьях [15, 16] определенно высказался, что описанное заболевание не является тиреоидитом Риделя, а представляет самостоятельную форму патологии ЩЖ. Он сделал блестящее предположение, которое подтвердилось лишь через два десятилетия. Содержание его сводится к тому, что тиреоидит Хашимото с зобом и аналогичное заболевание с атрофией ЩЖ, по сути, являются единой патологией. По мнению А. Hertzler [17], приоритетное описание лимфоматозного тиреоидита, бесспорно, принадлежало Х. Хашимото, и заболевание следовало назвать его именем. Он также указал, что исходом заболевания может быть гипотиреоз. Интересной была эволюция взглядов крупного английского хирурга С. Joll. В начале 30-х гг. он не считал лимфоматозный тиреоидит самостоятельным заболеванием [18], но позднее признал свое заблуждение, объяснив его недостаточно внимательным изучением литературы. В 1939 г. он даже опубликовал большую работу [19] с описанием морфологии, принципов диагностики и лечения этого заболевания. Аналогичные изменения претерпели взгляды другого известного американского хирурга Н. Means [20]. От отрицания права на самостоятельное существование этого варианта тиреоидита и предположения, что он является стадией тиреоидита Риделя он пришел к подтверждению мнения, высказанного С. Joll. Оба хирурга подчеркивали, что первенство описания лимфоматозного тиреоидита принадлежит Х. Хашимото, а не их коллеге G. Williamson. Таким образом, заболевание постепенно утверждалось в структуре тиреоидной патологии. Ему даже была посвящена отдельная сессия на Международной тиреоидной конференции, проходившей в 1938 г. в Вашингтоне. Тем не менее лимфоматозный тиреоидит оставался редким заболеванием и являлся чаще гистологической находкой после операции. Большинство специалистов считали, что он не связан с гипотиреозом. Лечение оставалось хирургическим, что

способствовало еще более частому развитию тиреоидной недостаточности.

В следующем десятилетии лимфоматозный тиреоидит продолжал привлекать сравнительно незначительное внимание специалистов. Мир погрузился в пучину Второй мировой войны, и до научных проблем было недосуг. Тиреоидит Хашимото продолжал оставаться «странным вариантом зоба». В руководстве McGavack «The thyroid» (1951) [21] вновь подчеркивалась редкость этого заболевания и скудность данных о его природе. Большинство исследователей по-прежнему не усматривали связи между этим видом тиреоидита и гипотиреозом и считали причиной последнего наличие каких-то гипотетических «химических факторов», т.е. продвинулись в данном вопросе не намного дальше, чем Х. Хашимото в 1912 г.

Переворот во взглядах на природу тиреоидита Хашимото произошел в середине 50-х гг. после появления работ американских иммунологов из Нью-Йорка E. Witebsky и N. Rose [22, 23]. Они изучали органоспецифичность различных природных соединений, предположив, что некоторые из них являются специфичными для органов определенного вида. Одним из таких соединений являлся тиреоглобулин. Они продемонстрировали, что иммунизация кроликов экстрактом ЩЖ в качестве антигена вызывает у них лимфоцитарную инфильтрацию железы, аналогичную наблюдаемой при тиреоидите Хашимото. В крови животных они также обнаружили антитела к собственному тиреоглобулину. Вначале их первичные материалы были отвергнуты журналом «Иммунология» под предлогом, что подобные результаты получены на животных и у человека они наблюдаться не могут. Авторы потратили следующие 3 года на опыты с человеческой сывороткой, собрав 12 образцов у больных тиреоидитом Хашимото. Следует учесть «редкость» этой патологии в то время. Во всех образцах были обнаружены антитела к тиреоглобулину.

В серии исследований, проведенных во второй половине 50-х гг. группой английских ученых D. Doniach, J. Roit, P. Campbell и др. из Middlesex Hospital в Лондоне, было подтверждено, что тиреоидит Хашимото является аутоиммунным заболеванием. Итоговые положения этой концепции были кратко изложены в 1962 г. в письме редактору журнала «Lancet», которое авторы снабдили фотографией Хакару Хашимото, сделанной в 1912 г. в Геттингене [24]. С этого периода известность Х. Хашимото и описанного им заболевания приобрела общемировые масштабы.

Роль аутоиммунных нарушений была выявлена в патогенезе еще целого ряда заболеваний, что явилось основанием для развития нового направления в медицине — аутоиммунной патологии. В настоящее время теории развития аутоиммунных заболеваний сводятся к единому общему нарушению в системе иммунного надзора. Развитие аутоиммунных заболеваний сопровождается нарушениями деятельности механизмов, которые контролируют толерантность к своим и чужеродным антигенам. В частности, тиреоидит Хашимото является проявлением клеточно-опосредованной реакции цитотоксичности, приводящей к деструкции тиреоцитов и развитию гипотиреоза.

В последующие десятилетия, помимо морфологических, были тщательно изучены клинические и иммунологические характеристики тиреоидита Хашимото, разработаны многочисленные диагностические тесты, начали изучаться молекулярно-генетические механизмы развития заболевания. Были идентифицированы классические первичные и вторичные формы тиреоидита Хашимото, общим числом 15. К первым отнесены классический вариант, ювенильный, фиброзный, хаситоксикоз и др.; ко вторым — аутоиммунный тиреоидит после лечения гепатита С  $\alpha$ -интерфероном, при папиллярном раке ЩЖ, некоторые нетиреоидные аутоиммунные заболевания и др. Следует отметить роль японских исследователей N. Amino, H. Yoshida, N. Yamada и др., которые в 70-80-е гг. сделали значительный вклад в изучение природы аутоиммунной патологии ЩЖ. В частности, был разработан эффективный тест гемагглютинации для определения микросомальных антител к тиреоидной пероксидазе, позволивший значительно улучшить результаты диагностики. Как оказалось, эти антитела определялись у 10% женщин в общей популяции [25]. Освещение достижений в этой области могло бы явиться предметом не одного обзора, но это не входит в задачи настоящего сообщения.

Представляется целесообразным остановиться, хотя бы вкратце, лишь на одном аспекте проблемы, который подчеркивает ее значимость и актуальность. Итогом проводимых широкомасштабных исследований, которые осуществлялись с новыми подходами, явилось установление факта, что аутоиммунный тиреоидит Хашимото встречается гораздо чаще, чем диагностировался в предыдущие десятилетия. В 70-80-е гг., когда пробудился интерес к аутоиммунной патологии, прежде всего к ти-

реоидиту Хашимото, по эпидемиологическим данным отмечалось, что он наблюдался у 2% больных с клинически явным гипотиреозом, у 10-26% — с наличием в сыворотке антител к тиреоидной пероксидазе и у 7-30% — с повышенным уровнем ТТГ [25-27]. На сегодняшний день тиреоидит Хашимото считается самым распространенным аутоиммунным заболеванием человека, в том числе эндокринным, и самой частой причиной гипотиреоза [28]. Он существует гораздо чаще, чем манифестируется клинически. Заболеваемость тиреоидитом Хашимото определяется на уровне 1 случай на 1000 человек [29], и распространенность — 8 на 1000 [30]. Распространенность возрастает до 46 случаев на 1000, если учитывать биохимические признаки гипотиреоза (ТТГ) и тиреоидные антитела (АтТг, АтТРО) [31]. В одном из последних обзоров современной литературы D. McLeod a. D. Cooper [32] констатировали, что заболеваемость тиреоидитом Хашимото и его распространенность увеличиваются в различных географических регионах, преимущественно у женщин, нарастают с возрастом.

Заслуживает внимания опыт одной из крупнейших хирургических клиник США John Hopkins Hospital [33], где сделан анализ хирургической активности по поводу тиреоидита Хашимото. В течение 124 лет, с мая 1889 г. по октябрь 2012 г. в клинике было выполнено примерно 15 000 операций на ЩЖ. Первая операция по поводу тиреоидита Хашимото была произведена в 1942 г., т.е. через 30 лет после его описания. С этого времени было выполнено 867 резекций ЩЖ по поводу этого заболевания, что составило 6% от числа тиреоидных операций. В 462 (53,2%) случаях тиреоидит Хашимото был основным заболеванием, по поводу которого предпринималось вмешательство. При остальных 405 (46,7%) операциях тиреоидит был обнаружен как сопутствующая патология. Наиболее часто он сочетался с папиллярным раком ЩЖ (26,6%) и многоузловым коллоидным зобом (10,8%). Частота остальных диагнозов (фолликулярная аденома, аденома из клеток Гюртле, медулярный рак и др.) не превышала 0,6-3,1%. В настоящее время в эндокринной хирургии остаются широко обсуждаемыми вопросы определения показаний для операции при тиреоидите Хашимото, выбор объема операции, особенно при наличии одного из двух указанных вариантов, принципы дальнейшего ведения подобных больных.

Завершая работу, хотелось бы вернуться к некоторым вопросам этического характера, в частности, относительно употребления эпонима — тиреоидит (болезнь) Хашимото: следует ли его сохранить или отказаться в пользу названия, отражающего его патоморфологическую и патофизиологическую сущность. По этому поводу существует несколько мнений, каждое из которых имеет своих сторонников и обоснования. Сохранение эпонима «тиреоидит Хашимото» является данью памяти и уважения человека, совершившего данное открытие, и не противоречит практике, принятой по отношению к ряду других заболеваний (болезнь Иценко-Кушинга, болезнь Базедова, синдром Конна и др.). Для многих болезней сохраняются имена описавших их ученых, особенно в тех случаях, когда наука еще не располагает исчерпывающими данными об их этиопатогенезе, о нередком многообразии клинических форм, о тонких изменениях на молекулярно-генетическом уровне. Все это в значительной степени относится и к лимфатозному тиреоидиту Хашимото. С другой стороны, уже после Х. Хашимото были описаны многочисленные формы (варианты) хронической аутоиммунной патологии ЩЖ — атрофический, ювенильный, послеродовой варианты, сопутствующие элементы заболевания при других формах тиреоидной патологии (рак, аденома, узловой зоб). Всех их вводить в одну рубрику «тиреоидит Хашимото» было бы неправильно, тем более, что многие из них уже имеют наименования, принятые в широкой практике. Здесь просматриваются некоторые параллели с историей известного синдрома Конна. Американский эндокринолог Дж. Конн в 1955 г. впервые описал синдром гиперальдостеронизма, в основе которого лежала альдостерон-секретирующая аденома надпочечника. В последующем, по мере выяснения механизмов развития этой патологии, были идентифицированы другие виды и подвиды, получившие определенные наименования — идиопатический гиперальдостеронизм на почве гиперплазии и гиперфункции обоих или одного из надпочечников, семейные формы, глюкокортикоид-подавляемые и др. Хотя в основе их патогенеза лежит единый эффект гиперпродукции альдостерона, никому в голову не приходит присваивать им наименование синдрома Конна. Только первая форма гиперальдостеронизма, описанная Дж. Конном, сохранила его имя как знак признания заслуг ученого, открывшего новое направление в эндокринологии. Аналогично, очевидно, следу-

ет рассматривать и роль Х. Хашимото, труд которого определил начало развития нового направления — учения об аутоиммунной патологии не только в эндокринологии, но и в клинической медицине в целом. Сейчас никому не придет в голову назвать тиреотоксикоз, некоторые формы сахарного диабета, полиартрита, энцефалопатии болезнью Хашимото только потому, что они являются аутоиммунными заболеваниями, но все они являются следствием аутоиммунных процессов в той или иной форме, впервые описанных скромным японским исследователем Хакару Хашимото. Своей работой, опубликованной в 1912 г., он, образно выражаясь, фактически приподнял занавес, за которым скрывались ключи к объяснению происхождения многих заболеваний человека, а следовательно, и возможности их лечения. В связи с этим представляется справедливым сохранить эпоним «тиреоидит Хашимото» для определения классической формы этой патологии, открывшей эру изучения аутоиммунных заболеваний человека. Это будет данью памяти и признательности потомков по отношению к своим предшественникам, посвятившим себя служению медицине. С некоторым опозданием соотечественники установили Х. Хашимото на Родине два памятника, назвали его именем улицу в кампусе Университета, где он учился, и поместили его изображение на эмблеме Японской тиреоидной ассоциации, но это уже совсем другая история.

### Список использованной литературы

1. Hashimoto H. Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) // Arch. Klin. Chir. — 1912. — Vol. 97. — P. 219-248.
2. Loriaux L. A biographical history of endocrinology. — Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2016. — 504 p.
3. Hashimoto K. My father and his teachers // Endocrin. J. — 2002. — Vol. 49. — P. 389-391.
4. Dorizzi R. Dr. Hakaru Hashimoto 100 anni dopo // KIMeL/IJLaM. — 2008. — Vol. 4. — P. 235-241.
5. Saton H. The history of Hashimoto disease: The establishment of a new diagnosis «Hashimoto disease» with a biography of Hakaru Hashimoto and a brief history of Furuoka medical College. In: Commemorative article of a centennial of Hashimoto disease in the Bulletin of the 1st Department of Surgery Kyushu University. — 2011. — P. 9-21.
6. Hiromatsu Y., Satoh H., Amino N. Hashimoto's thyroiditis: History and future outlook // Hormones (Athens). — 2013. — Vol. 12. — P. 12-18.
7. Simmonds M. Über lymphatische Herde in der Schilddrüse // Virch. Arch. Pathol. Anat. Physiol. — 1913. — Vol. 211. — P. 73-89.
8. Heineke D. Die chronische Thyroiditis // Deut. Zeit. Chir. — 1914. — Vol. 129. — P. 189-220.
9. Reist A. Über chronische Thyreoiditis // Frankf. Zeit. Pathol. — 1922. — Vol. 28. — P. 141-200.
10. Simmonds M. Über chronische thyreoiditis und fibrose atrophie der thyreoidea // Virchow's Arch. Pathol. Anat. Physiol. — 1923. — Vol. 246. — P. 140-150.
11. Williams G., Pears H. The pathological classification of goitre // J. Pathol. Bacteriol. — 1925. — Vol. 28. — P. 361-387.
12. Eberts E. Surgical diseases of thyroid gland. — Philadelphia: Lea a. Febiger, 1929. — 238 p.
13. Means J., Richardson E. Diagnosis and treatment of diseases of the thyroid. — New York: Oxford University Press, 1929. — 349 p.
14. Williamson G. Lymphadenoid goitre and its clinical significance // Brit. Med. J. — 1929. — Vol. 1. — P. 4-6.
15. Graham A., McCullach E. Atrophy and fibrosis associated with lymphoid tissue in the thyroid: Struma lymphomatosa (Hashimoto) // Arch. Surg. — 1931. — Vol. 22. — P. 548-567.
16. Graham A. Riedel's struma in contrast to struma lymphomatosa (Hashimoto) // West. J. Surg. — 1931. — Vol. 39. — P. 681-689.
17. Hertzler A. Surgical pathology of the thyroid gland. — Philadelphia: JB. Lippincott Co., 1935. — 191 p.
18. Joll C. Diseases of the thyroid gland with special reference to thyrotoxicosis. — London: William Heinemann, 1932. — 112 p.
19. Joll C. The pathology, diagnosis and treatment of Hashimoto disease (struma lymphomatosa) // Br. J. Surg. — 1939. — Vol. 27. — P. 351-389.
20. Means J. The thyroid and its diseases. — Philadelphia: JB. Lippincott, 1937. — 571 p.
21. Mc Gavac T. The Thyroid. — St. Louis: C.V. Mosby Co., 1951. — 646 p.
22. Witebsky E., Rose N. Studies on organ specificity. IV Production of rabbit thyroid antibodies in the rabbit // J. Immunol. — 1956. — Vol. — 76. — P. 408-416: ibd. Studies of organ specificity: V. Changes in the thyroid glands of rabbits following acute immunization with rabbit thyroid extract. — P. 417-427.
23. Witebsky E., Rose N. Chronic thyroiditis and autoimmunization // JAMA. — 1957. — Vol. 164. — P. 1439-1447.
24. Doniach D., Roitt M. Hakaru Hashimoto // Lancet. — 1962. — Vol. 279. — P. 1074.
25. Amino N., Hagen S., Yamada N. et al. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of the autoimmune thyroid diseases // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1976. — Vol. 5. — P. 115-125.
26. Yoshida H., Amino N., Yagawa K., Uemura K., Satoh M., Miyai K., Kumahara Y. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: study of seventy autopsied cases // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1978. — Vol. 46, № 6. — P. 859-862.
27. Amino N. Antithyroid antibodies. The Thyroid / S. Ingberg, L. Braverman (eds). Philadelphia: JB Lippincott, 1986. — P. 546-559.
28. Amino N., Mori H., Iwatani Y., Tanizawa O., Kawashima M., Tsuge I., Ibaragi K., Kumahara Y., Miyai K. High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism // N. Engl. J. Med. — 1982. — Vol. 306, № 14. — P. 849-852.
29. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M., Appleton D., Bates D., Clark F., Grimley Evans J., Hasan D.M., Rodgers H., Tunbridge F. et al. The incidence of the thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey // Clin. Endocrinol. (Oxf.). — 1995. — Vol. 43, № 1. — P. 55-68.
30. Jacobson D.L., Gange S.J., Rose N.R., Graham N.M.H. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in United States // Clin. Immunol. Immunopathol. — 1997. — Vol. 84, № 3. — P. 223-243.
31. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TCH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, № 2. — P. 489-499.
32. McLeod D., Cooper D. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity // Endocrine. — 2012. — Vol. 42. — P. 252-255.
33. Caturegli P., De Remigis A., Chuang K., Dembele M., Iwama A., Iwama S. Hashimoto's thyroiditis: celebrating the centennial through the lens of the John Hopkins hospital surgical pathology records // Thyroid. — 2013. — Vol. 23, № 2. — P. 142-150.