

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО

Зав.кафедрой: д.м.н., профессор
Демко И. В.
Руководитель ординатуры:
к.м.н., доцент Осетрова Н.Б.

РЕФЕРАТ НА ТЕМУ:

«Йоддефицитные заболевания щитовидной железы»

Выполнила: ординатор
специальности эндокринология
Зайцева Екатерина Игоревна

Красноярск 2020

Содержание

1. Основные определения
2. Этиология и патогенез
3. Клиническая картина и классификация
4. Диффузный зоб: диагностика и лечение
5. Узловой/многоузловой зоб: диагностика и лечение
6. Профилактика и диспансерное наблюдение
7. Литература

Основные определения

Йоддефицитные заболевания – термин, объединяющий состояния и нарушения, вызванные йодным дефицитом (ВОЗ, 2007г.).

Йоддефицитные заболевания объединяют не только патологию щитовидной железы, развившуюся вследствие дефицита йода, но и патологические состояния, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов.

Таблица 1. Спектр йоддефицитной патологии (ВОЗ, 2001 г.)

Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие) Микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость) Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возраста	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

По данным ВОЗ, в условиях дефицита йода живут более 2 млрд человек, среди них почти у 700 млн человек выявлен эндемический зоб. В Российской Федерации не существует 11 территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йоддефицитных заболеваний.

Нетоксический зоб — заболевание, характеризующееся диффузным или узловым увеличением щитовидной железы без нарушения ее функции.

Диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб — увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции, определяемое пальпаторно, или методом УЗИ.

Спорадический зоб — диффузное увеличение щитовидной железы, обусловленное, как правило, врожденными (генетическими) или приобретенными дефектами синтеза гормонов щитовидной железы.

Эндемический зоб — увеличение щитовидной железы, обусловленное дефицитом йода, у части населения, проживающего в определенном регионе.

Узловой или многоузловой зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее все пальпируемые очаговые образования в щитовидной железе, которые имеют различные морфологические характеристики.

Узловой или многоузловой коллоидный зоб — заболевание щитовидной железы, возникающее в результате очаговой пролиферации тиреоцитов и накопления коллоида.

Узловой или многоузловой токсический зоб — состояние, при котором стойкая патологическая гиперпродукция тиреоидных гормонов обусловлена формированием в щитовидной железе автономно функционирующих тироцитов.

Функциональная автономия щитовидной железы — независимый от влияния тиреотропного гормона гипофиза захват йода и продукция тироксина тироцитами.

Этиология и патогенез

Йод является обязательным структурным компонентом гормонов щитовидной железы, которые в свою очередь обеспечивают полноценное развитие и функционирование человеческого организма.

Основными природными источниками йода для человека являются продукты растительного и животного происхождения, питьевая вода, воздух. Суточная потребность в данном элементе составляет:

- 90 мкг — для детей до 5 лет;
- 120 мкг — для детей с 5 до 12 лет;
- 150 мкг — для детей с 12 лет и взрослых;
- 250 мкг — для беременных и кормящих женщин.

Недостаток йода в почве приводит к снижению содержания этого микроэлемента в продуктах питания, производимых в этой местности, а потребляющие их люди страдают от йоддефицита [1, 2]. Дефицит йода обладает многочисленными негативными последствиями в отношении развития и формирования организма человека. Известно, что наибольшую опасность представляет недостаточное поступление йода в организм на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные ЙД в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей. Однако весь спектр йоддефицитной патологии широк и простирается от репродуктивных нарушений до специфических заболеваний ЩЖ, включая функциональную автономию и йодиндуцированный тиреотоксикоз как одно из самых тяжелых проявлений ЙДЗ в регионах с различным уровнем дефицита йода в питании [3].

На ранних стадиях развития зоба (у детей, подростков и молодых людей) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. Несомненно, что все реакции адаптации стимулируются и контролируются ТТГ.

Однако, как было показано во многих работах, уровень ТТГ при ДНЗ не повышается. В ходе ряда исследований *in vivo* и *in vitro* были получены новые данные об ауторегуляции щитовидной железы йодом и аутокринными ростовыми факторами. По современным представлениям, повышение продукции ТТГ или повышение чувствительности к нему тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йоддефицитного зоба. Основная роль при этом отводится аутокринным ростовым факторам, таким как инсулиноподобный ростовой фактор 1го типа, эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов, которые в условиях снижения содержания йода в щитовидной железе оказывают мощное стимулирующее воздействие на тиреоциты [4]. Экспериментально было показано, что при добавлении 10 в культуру тиреоцитов йодида калия (KI) наблюдалось снижение ТТГ-индуцируемой цАМФ (циклический аденозинмонофосфат) — опосредованной экспрессии мРНК инсулиноподобным ростовым фактором 1-го типа, с полным ее прекращением при значительном увеличении дозы калия йодида.

Хорошо известно, что йод сам по себе не только является субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулирует рост и функцию щитовидной железы. Пролиферация тиреоцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидного

содержания йода. Высокие дозы йода ингибируют поглощение йода, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот.

Йод, поступая в тиреоцит, вступает во взаимодействие не только с тирозильными остатками в тиреоглобулине, но и с липидами. Образованные в результате этого соединения (йодолактоны и йодальдегиды) служат основными физиологическими блокаторами продукции аутокринных ростовых факторов. В щитовидной железе человека идентифицировано много различных йодолактонов, которые образуются за счет взаимодействия мембранных полиненасыщенных жирных кислот (арахидоновой, докозогексаеновой и др.) с йодом в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода. В условиях хронической йодной недостаточности возникает снижение образования йодлипидов — веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты аутокринных ростовых факторов (инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа, фактора роста фибробластов, эпидермального ростового фактора) [5].

Кроме того, при недостаточном содержании йода происходит повышение чувствительности этих аутокринных ростовых факторов к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста- β , который в норме служит ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Все это приводит к увеличению щитовидной железы, образованию йоддефицитного зоба.

В целом развитие ДНЗ может зависеть и от многих других факторов, которые до конца не изучены. Помимо йодного дефицита, к другим причинам, имеющим отношение к развитию зоба, относят курение, прием некоторых лекарственных средств, экологические факторы. Имеют значение также пол, возраст, наследственная предрасположенность. При эндемическом зобе генетическая предрасположенность может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора — дефицита йода в окружающей среде.

Клиническая картина и классификация

Дефицит йода в питании приводит к развитию следующих заболеваний щитовидной железы:

- Неонатальный гипотиреоз
- Диффузный нетоксический зоб
- Узловой/многоузловой нетоксический зоб
- Тиреотоксикоз вследствие функциональной автономии щитовидной железы/токсической аденомы щитовидной железы
- Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности

Клиническая симптоматика может либо отсутствовать, либо проявляться косметическим дефектом или синдромом сдавления трахеи, пищевода, что зависит от степени увеличения объема щитовидной железы. При загрудинном зобе больших размеров может отмечаться деформация шеи, а иногда, за счет компрессионного синдрома, набухание шейных вен. Пальпаторно определяют узловые образования, иногда слегка болезненные за счет перерастяжения капсулы ЩЖ.

Диффузный зоб: диагностика и лечение

Нетоксический зоб небольших размеров обычно протекает бессимптомно. Как правило, зоб является случайной находкой. В подавляющем большинстве случаев в условиях легкого и умеренного йодного дефицита небольшое увеличение щитовидной железы обнаруживают лишь при целенаправленном обследовании. В условиях тяжелого йодного дефицита зоб может достигать гигантских размеров.

При сборе анамнеза рекомендуется оценивать местные признаки (изменение голоса, дисфагия и др.), признаки нарушения функции ЩЖ, медицинский анамнез вмешательств на ЩЖ, семейный анамнез, включая наличие узлового зоба и медуллярного рака у родственников, предшествующее облучение области головы и шеи, проживание в условиях йодного дефицита.

УЗИ ЩЖ не рекомендуется как скрининговый тест. На фоне ДНЗ в дальнейшем также может развиваться узловой зоб и сформироваться функциональная автономия щитовидной железы, которая служит одной из основных причин развития тиреотоксикоза в йоддефицитных регионах.

Рекомендуется проведение пальпации щитовидной железы: при пальпации определяют увеличение щитовидной железы.

Для оценки степени увеличения щитовидной железы методом пальпации ВОЗ (2001) рекомендована следующая классификация :

0-я (нулевая) степень — зоба нет (объем каждой доли не превышает объем дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого).

1-я степень — зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловые образования, не приводящие к увеличению самой железы.

2-я степень — зоб четко виден при нормальном положении шеи.

Важно отметить, что не всегда определяемые пальпаторно размеры щитовидной железы совпадают с истинными, например, по причинам анатомических особенностей строения шеи, низкого расположения самой щитовидной железы или загрудинного зоба.

Если по результатам пальпации сделан вывод об увеличении размеров щитовидной железы или о наличии узловых образований, пациенту показано проведение УЗИ щитовидной железы.

Лабораторная диагностика. Рекомендуется: – Определение уровня ТТГ крови проводится для оценки функционального состояния щитовидной железы.

– При повышении ТТГ: определение свободных фракций тироксина (св.Т4), определение уровня антитиреоидных антител (АТ-ТПО и АТТГ) с целью дифференциальной диагностики гипотиреоза вследствие йодной недостаточности и аутоиммунного заболевания щитовидной 14 железы.

– При снижении уровня ТТГ: определение свободных фракций тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3), определение уровня антитиреоидных антител (АТ-рТТГ)

Гипотиреоз вследствие йодной недостаточности характерен для районов с тяжелым дефицитом йода (потребление йода менее 20 мкг/сут). В районах с легким и умеренным дефицитом йода гипотиреоз по причине йодного дефицита не встречается.

Инструментальная диагностика Рекомендуетс:

- УЗИ щитовидной железы и лимфатических узлов шеи позволяет подтвердить или опровергнуть наличие у пациента диффузного зоба. При проведении УЗИ объем щитовидной железы подсчитывают с учетом ширины (Ш), длины (Д) и толщины (Т) каждой доли и коэффициента поправки на эллипсоидность по следующей формуле: $V_{щж} = [(Ш_{пр} * Д_{пр} * Т_{пр}) + (Ш_{л} * Д_{л} * Т_{л})] * 0,479$

У взрослых диффузный зоб диагностируют, если объем железы по данным УЗИ превышает 18 мл у женщин и 25 мл у мужчин. Нормативы объема щитовидной железы для детей в клинической практике на настоящий момент не приняты. Для оценки зоба у детей используются как правило данные пальпации или нормативы, принятые для эпидемиологических исследований, где объем ЩЖ сопоставляется с площадью поверхности тела ребенка.

- При диффузном нетоксическом зобе ТАБ не проводится.

Компьютерная томография и магнитно-ядерная томография шеи и верхнего средостения выполняются редко, по показаниям: при гигантском зобе и/или загрудинном зобе для исключения синдрома компрессии, а также при наличии злокачественного образования щитовидной железы при подозрении на региональные метастазы.

Консервативное лечение

Целью лечения диффузного нетоксического зоба является нормализация или уменьшение объема щитовидной железы.

На сегодняшний день существует три варианта консервативной терапии диффузного нетоксического зоба [13, 14]:

- монотерапия препаратами йода (калия йодид);
- супрессивная терапия левотироксином натрия;
- комбинированная терапия йодом и левотироксином натрия.

На первом этапе лечения подавляющему большинству детей, подростков и взрослых людей (моложе 40 лет) показано назначение йода в дозе 100–200 мкг в день. Основными преимуществами монотерапии препаратами йода являются ее этиотропный характер (йоддефицитный зоб — практически единственное заболевание в эндокринологии, при котором осуществима этиотропная терапия), безопасность, отсутствие необходимости в подборе дозы и в проведении частых гормональных исследований.

Супрессивная терапия левотироксином натрия или комбинированная терапия являются предпочтительными при большом объеме щитовидной железы или отсутствии эффекта от монотерапии препаратами йода.

Доза препарата должна быть такой, чтобы уровень ТТГ был снижен до нижней границы нормальных значений. Однако при выборе такой тактики терапии существует риск развития медикаментозного тиреотоксикоза, необходимость подбора дозы, что требует частых исследований.

Длительность терапии 6–12 мес, далее при достижении цели лечения обязательно использование йодированной соли в питании.

Пациентам с ДНЗ старше 40 лет показано динамическое наблюдение с ежегодным определением уровня ТТГ и проведением УЗИ щитовидной железы 1 раз в 12 мес. Применение препаратов йода в данной возрастной группе не показано с учетом возможного риска индукции развития и декомпенсации функциональной автономии ЩЖ.

Хирургическое лечение

Операция при диффузном эутиреоидном зобе может быть рекомендована лишь при его гигантском размере и/или при явлениях компрессии окружающих органов.

При ДНЗ и больших объемах ЩЖ возможно применение терапии радиоактивным йодом. Лечение йодом ¹³¹ вызывает редукцию до 50% объема щитовидной железы.

Лечение во время беременности Всем беременным, проживающим в йододефицитном регионе, наряду с йодированной солью целесообразно назначение лекарственных средств, содержащих калия йодид. Такая же тактика ведения применяется и при диффузном эндемическом зобе, диагностированном впервые во время беременности. Суточная потребность в йоде в период беременности и лактации составляет 250 мкг. При этом следует помнить, что даже при достаточном потреблении йода, в период беременности объем щитовидной железы закономерно несколько увеличивается.

Если до беременности женщина получала комбинированную терапию (левотироксин натрия + калия йодид), то во время беременности следует продолжать терапию только левотироксином натрия. Дозу левотироксина в этом случае следует увеличить на 30-50%

Узловой/многоузловой зоб: диагностика и лечение

Нетоксический зоб небольших размеров обычно протекает бессимптомно. Как правило, зоб является случайной находкой. В подавляющем большинстве случаев в условиях легкого и умеренного йодного дефицита небольшое увеличение щитовидной железы обнаруживают лишь при целенаправленном обследовании. При сборе анамнеза рекомендуется оценивать местные признаки (изменение голоса, дисфагия и др.), признаки нарушения функции ЩЖ, медицинский анамнез вмешательств на ЩЖ, семейный анамнез, включая наличие узлового зоба и медуллярного рака у родственников, предшествующее облучение области головы и шеи, проживание в условиях йодного дефицита. УЗИ ЩЖ не рекомендуется как скрининговый тест.

Рекомендуется: – Определение уровня ТТГ крови проводится для оценки функционального состояния щитовидной железы. – При снижении уровня ТТГ: определение свободных фракций тироксина (св.Т4) и трийодтиронина (св.Т3), определение уровня антитиреоидных антител (АТ-рТТГ). – Определение базального уровня кальцитонина крови для исключения медуллярного рака при узловом нетоксическом зобе.

В настоящее время для описания узлов рекомендовано использование системы EUTIRADS (European Thyroid Association thyroid image reporting and data system). Классификация EU-TIRADS используется для того, чтобы определить дальнейшую тактику ведения пациентов, у которых выявили узловые изменения в щитовидной железе.

Классификация EU-TIRADS:

- ✓ *EU TIRADS 1 – узлов нет (риск малигнизации отсутствует).*
- ✓ *EU TIRADS 2 – риск малигнизации $\approx 0\%$, ТАБ не показана (кроме проведения ТАБ с лечебной целью).*
- ✓ *EU TIRADS 3 – риск малигнизации 2-4%, ТАБ показана при узлах более 20 мм.*
- ✓ *EU TIRADS 4 – риск малигнизации 6-17%, ТАБ показана при узлах более 15 мм.*
- ✓ *EU TIRADS 5 - риск малигнизации 26-87%, ТАБ показана при узлах более 10 мм; при узлах менее 10 мм возможно проведение ТАБ или активное наблюдение.*

- Тонкоигольная пункционная биопсия — обязательная диагностическая процедура при наличии узловых образований в щитовидной железе более 1 см. ТАБ узловых образований 1 см и менее не показана, если результаты УЗИ не подозрительны и нет высокого риска агрессивных форм рака щитовидной железы по данным анамнеза. Заключение цитологического исследования должно содержать цитологический диагноз, который позволит клиницисту поставить клинический диагноз и определить оптимальную лечебную тактику в отношении каждого конкретного больного. Наиболее эффективно использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации Бетесда

Диагностические категории	Тактика ведения
I - Неинформативный пунктат	Повторная ТАБ
II - Доброкачественные изменения	Наблюдение
III - Атипия неопределенного значения (или изменения фолликулярного эпителия изменения неясного значения)	Повторная ТАБ /молекулярно-генетическое исследование/гемитиреоидэктомия
IV - Фолликулярная неоплазия или подозрение на фолликулярную неоплазию	Молекулярно-генетическое исследование/гемитиреоидэктомия
V - Подозрение на злокачественную опухоль	Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия
VI - Злокачественная опухоль	Гемитиреоидэктомия или тиреоидэктомия

- Радиоизотопное сканирование рекомендовано при подозрении на функциональную автономию ЩЖ. Обычно проводится при уровне ТТГ, находящегося в нижнем квадранте. [28, 29].

Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция - ^{99m}Tc , ^{123}I , реже ^{131}I . ^{99m}Tc имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом, окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. В ряде случаев автономия может носить диффузный характер, за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ.

В йододефицитных регионах сцинтиграфия ЩЖ при узловом и многоузловым зобом рекомендуется, даже если уровень ТТГ находится в области нижней границы нормы [30]. Также показанием к проведению сканирования является эктопия щитовидной железы, которую обычно выявляют в раннем детском возрасте.

Проведение КТ и МРТ, рентгенологического исследования пищевода с барием помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода

- Молекулярно-генетическая диагностика. Целью данных исследований является проведение дифференциальной диагностики различных опухолей и оценка прогностических рисков. Несмотря на то, что до сих пор нет абсолютно специфического генетического маркера для высокодифференцированного папиллярного и фолликулярного рака, одновременное исследование комбинации определенных генетических мутаций может также повысить ценность рутинных пред- и послеоперационных исследований до 80-90%.

Наиболее изученной является мутация RET онкогена, ассоциированная с медулярным раком щитовидной железы в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий. Прорыв в генетической диагностике папиллярного рака щитовидной железы произошел в 2005 году после открытия мутации гена BRAF.

Точечная мутация BRAF (V600E) может определяться в пунктатах подозрительных узловых образований и операционном материале; встречается примерно в 45% случаев папиллярного рака щитовидной железы (по различным данным варьирует от 27 до 87%). Не характерна для фолликулярного рака и фолликулярного варианта папиллярного рака и также не обнаружена при доброкачественных поражениях щитовидной железы. Вероятно, данная мутация может быть ассоциирована с агрессивностью опухоли и худшим прогнозом [31-33]. Уровень D (3) в отношении фолликулярных образований щитовидной железы. Уровень A (1) в отношении медуллярного рака в рамках МЭН синдрома

Методов консервативного лечения узлового нетоксического зоба не существует. Для большинства пациентов с узловым коллоидным зобом при отсутствии нарушения функции ЩЖ, косметического дефекта и синдрома сдавления рекомендуется динамическое наблюдение: контроль УЗИ щитовидной железы, определение ТТГ 1 раз в 6–12 мес.

Показания для оперативного лечения узлового нетоксического зоба: Злокачественные образования щитовидной железы или подозрения на них по результатам проведенной ТАБ; ÷ загрудинный узловой или многоузловой зоб, вызывающий локальный компрессионный синдром; ÷ узловой/многоузловой токсический зоб.

Пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом рекомендована терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия. Длительное консервативное лечение тиреостатиками целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (пожилой возраст, наличие тяжёлой сопутствующей патологии).

Профилактика и диспансерное наблюдение

Всеобщее йодирование соли рекомендовано ВОЗ в качестве универсального, высокоэффективного метода массовой йодной профилактики.

Всеобщее йодирование соли означает, что практически вся соль для употребления человеком (т.е. продающаяся в магазинах и используемая в пищевой промышленности) должна быть йодирована. Для достижения оптимального потребления йода (150 мкг/сут) ВОЗ и Международный совет по контролю за ЙДЗ рекомендуют добавление в среднем 20—40 мг йода на 1 кг соли. В РФ постановлением главного санитарного врача рекомендовано добавление в среднем 40 +/- 15 мг йода на кг соли. В качестве йодирующей добавки рекомендовано использовать йодат калия.

Применение йодированной соли во многих случаях способно ликвидировать йодный дефицит.

Целью профилактических мероприятий является достижение оптимального уровня потребления йода населением: 90 мкг/день в возрасте 0 — 59 месяцев, 120 мкг/день в возрасте 6 — 12 лет, 150 мкг/день для подростков и взрослых и 200 мкг/день для беременных и кормящих женщин.

В определенных группах риска (беременность, кормление грудью, детский возраст до 2 лет) физиологическая потребность в йоде возрастает, и организм нуждается в дополнительном поступлении йода. В таких случаях проводится индивидуальная и групповая йодная профилактика.

Профилактика в масштабе определенных групп повышенного риска по развитию ЙДЗ осуществляется путем приема фармакологических средств, содержащих физиологическую дозу калия йодида. В группах повышенного риска допустимо использовать только фармакологические средства, содержащие точно стандартизированную дозу йода. В этих группах населения особенно высока распространенность эндемического зоба, и, следовательно, прием лекарственных средств с точной дозировкой йодида калия имеет не только профилактическое, но и лечебное значение.

Литература

1. Дедов И.И., Эндокринология : национальное руководство [Электронный ресурс] / под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019.
2. Платонова Н.М. Йодный дефицит: современное состояние проблемы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2015. 11(1): р. 12-2
3. Трошина Е.А., Платонова Н.М., Панфилова Е.А., Панфилов К.О. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009—2015 гг. Проблемы эндокринологии, 2018.
4. Бельцевич Д.Г., Ванушко В.Э., Мельниченко Г.А., Румянцев П.О., Фадеев В.В. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 год)//Эндокринная хирургия, 2016.р. 5-13.
5. Фадеев В.В. Современные принципы лечения эутиреоидного зоба. Трудный пациент, 2010. окт