

СТРУКТУРА ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИИ В ПОПУЛЯЦИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЗОБНОЙ ЭНДЕМИИ СЕВЕРНЫХ ТЕРРИТОРИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Я.В. Гирш¹, Е.С. Кузнецова², А.В. Кияев³

¹ Сургутский государственный университет; Медицинский институт.

² Окружной кардиологический диспансер, Сургут.

³ Областная детская клиническая больница № 1;

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Для изучения структуры тиреоидной патологии у детей и подростков, проживающих на северных территориях Ханты-Мансийского автономного округа, проведен ретроспективный анализ результатов 3002 ультразвуковых исследований щитовидной железы за период 2000–2008 гг. В 32,7% случаев у детей и подростков выявлены признаки диффузного эндемического зоба. Эхо-признаки диффузных изменений ЩЖ, характерных для тиреоидита, выявлены в 4,2% случаев. Одноузловой и многоузловой зоб представлен 2,1 и 0,7% случаев соответственно. В 60,3% наблюдениях по данным УЗИ обследования патологии ЩЖ не выявлено. Разработаны основные ультразвуковые модели коллоидного зоба, узлового паренхиматозного зоба и аденомы щитовидной железы. Проведена оценка критериев прогностической значимости данных моделей, оценка результатов позволила считать, что полученные ультразвуковые модели явились адекватными для использования при ультразвуковой диагностике.

Ключевые слова: узлы щитовидной железы, дети, тонкоигольная аспирационная биопсия, ультразвуковое исследование.

Structure of a Thyroid Gland Pathologies in a Population of Children and the Teenagers Living in Conditions Endemic Goiter of Northern Territories by Results of Ultrasonic Researches

Y. Girsh¹, E. Kuznetsova², A. Kiyaev³

¹ Faculty of pediatrics the state university, medical institute of Khanty-Mansiysk of autonomous region, Surgut.

² District cardiological clinic of Khanty-Mansiysk of autonomous region, Surgut.

³ Regional child hospital N 1, Ural State Medical Academy, Ekaterinburg.

For studying structure pathologies of a thyroid gland at children and the teenagers living in northern territories Khanty-Mansiysk of autonomous region, for the period 2000–2008 the retrospective analysis of results of 3002 ultrasonic researches of a thyroid gland is lead To 32.7% of cases at children and teenagers attributes endemic goiter a craw are revealed. Chronic lymphocytic thyroiditis, changes thyroid gland, are revealed in 4.2% of cases. The one-central and multinodal craw was made with 2.1 and 0.7%, accordingly. In 60.3% according to ultrasonic of inspection of pathology a thyroid gland it is not revealed. The basic ultrasonic models colloidal a craw, central cellular a craw and an adenoma of a thyroid gland are developed. The estimation of criteria the importance of the given models is lead, the estimation of results has allowed to consider, that the received ultrasonic models were adequate for ultrasound research.

Keywords: thyroid nodules, children, fine-needle aspiration biopsy, thyroid ultrasound.

Введение

Патология щитовидной железы (ЩЖ) традиционно занимает ведущее место среди эндокринных заболеваний у детей. Достаточно высокая распространенность патологии ЩЖ у детей и различные подходы к диагностике на ранних стадиях придают проблеме особую остроту и значимость [1, 3]. Учитывая влияние гормонов ЩЖ на все процессы роста, интеллектуального развития и репродуктивного здоровья, настораживает отсутствие тенденции к снижению частоты тиреопатий в детской возрастной группе. Формирование узлового зоба и фокальных изменений в ЩЖ во многом определяется наличием хронического йодного дефицита. Совершенствование методов ультразвуковой диагностики позволяет выявлять в ткани ЩЖ даже мельчайшие образования, что приводит к значительному увеличению числа пациентов с очаговой патологией в детской возрастной группе [3, 8]. Морфология малых очаговых образований у детей изучена недостаточно, так как необходимость проведения пункционной биопсии в отношении образований менее 1 см рассматривается только в отдельных публикациях [6]. В этой связи достаточно интересным представляется оценка структуры тиреоидной патологии у детей и подростков в условиях легкого йодного дефицита северных территорий по результатам УЗИ и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ЩЖ.

Материал и методы

Для изучения структуры тиреоидной патологии у детей и подростков, проживающих на северных территориях Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО-Югры) проведен ретроспективный анализ результатов 3002 УЗИ ЩЖ за период 2000–2008 гг. Дети, которым выполнено УЗИ ЩЖ, направлены на первичный или повторный осмотр педиатрами и детскими эндокринологами. Обследование проводилось на ультразвуковых аппаратах Voluson 730 (GE, США) HDI 5000 (ALT, США) Vivid-7 (GE, США) мультимодальными датчиками с частотой 5–12 МГц. При УЗИ учитывалась зависимость размеров железы от физического развития, с учетом пола и площади поверхности тела (формула Brunn):

$$(\text{ШП} \times \text{ДП} \times \text{ТП}) + (\text{ШЛ} \times \text{ДЛ} \times \text{ТЛ}) \times 0,479,$$

где Ш, Д, Т — ширина, длина и толщина правой и левой долей ЩЖ; 0,479 — коэффициент поправки на эллипсоидность.

Наличие зоба определяли в соответствии с рекомендациями ВОЗ по превышению исходного объема ЩЖ верхнего предела нормы (97-го перцентиля), рассчитанного на площадь поверхности тела (ППТ)

и пол (Zimmerman M.B., 2001). Расчет ППТ производили по формуле:

$$\text{ППТ} = \text{В}^{0,425} \times \text{Р}^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$

где В — вес в кг, Р — рост в сантиметрах.

За узел принималось образование более 5 мм в диаметре различной эхоструктуры и экзогенности, имеющее границы (прослеживаются во всех плоскостях), контур (четкий, нечеткий), форму (округлая, овальная, неправильная). На наличие хронического АИТ указывало снижение экзогенности (неравномерное, различной степени выраженности), диффузной неоднородности (мелко-, грубозернистая, гипозоногенные участки различного диаметра, сливного характера), равномерно (неравномерно) распределенных в ткани ЩЖ. Характерно появление стромального компонента (гиперэхогенные линейные, точечные включения), при определении кровотока — диффузная гиперваскуляризация с преобладанием артериального кровотока; при атрофической фазе возможна гиповаскуляризация участков паренхимы [10].

За 8-летний период 90 детям и подросткам в возрасте 11–18 лет проведена ТАБ под УЗ-контролем методом “свободной руки” с использованием одноразовых игл 20 и 23 G и шприцов объемом 10 и 20 мл. Ультразвуковой контроль за ходом иглы осуществлялся в режиме реального времени на стационарном сканере Voluson 730, укомплектованном линейным датчиком с частотой 7–12 МГц. Пункцию выполняли при положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой с использованием плечевого валика высотой 10 см. Показаниями для пункционной биопсии являлись образования ЩЖ размерами 10 мм и более, выявленные при УЗИ и характеризующиеся очаговостью, наличием контуров. Оценивались экзогенность, эхоструктура и васкуляризация образований, наличие кальцинатов, ограничительного ободка, кистозного компонента [9].

Окраску цитологических препаратов проводили по методике Романовского — Гимзы в клинической лаборатории Окружного кардиологического диспансера, центра диагностики и сердечно-сосудистой хирургии (ОКД ЦД и ССХ). Информативными считали препараты, содержащие по 6–8 клеточных скоплений, в каждом из которых имелось по 8–10 фолликулярных клеток. У каждого пациента исследовали как минимум по 2 препарата. Результаты стандартного цитологического заключения классифицировали как злокачественные — папиллярная и медулярная карцинома, сомнительные — фолликулярная опухоль, доброкачественные — коллоидный и паренхиматозный зоб, киста, АИТ. Дети с сомнительными цитологическими заключениями были прооперированы в онкологических диспансерах Тюмени и Обнинска.

Таблица 1. Структура патологии ЩЖ у детей и подростков по данным ультразвуковых исследований, выполненных в 2000–2008 гг.

Вероятные УЗИ-признаки тиреоидита, ДТЗ		Вероятные УЗИ-признаки диффузно- эндемического зоба		Одноузловой зоб		Многоузловой зоб		Норма		Всего	
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
125	4,2	984	32,7	63	2,1	20	0,7	1810	60,3	3002	100

Во всех случаях гистологически была верифицирована фолликулярная аденома ЩЖ.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0. Для описания количественных признаков в группе вычисляли медиану (Me), квартили, диапазон (min-max). Для сравнения двух независимых выборок по выраженности количественных признаков применяли критерии Манна – Уитни. Для анализа различия двух групп по распределению качественных признаков использовали точный критерий Фишера и критерий χ^2 . Для оценки зависимости между количественными признаками применяли коэффициент корреляции Спирмена (r). В процессе анализа вывод о статистической значимости принимали при $p < 0,05$. Для определения необходимого объема исследуемой совокупности применяли формулу (1) с известным числом наблюдений в генеральной совокупности:

$$n = p \times q \times t^2 \times N, \Delta^2 \times N + p \times q \times t^2 \quad (1),$$

где n – минимальная численность выборочной совокупности; p – показатель вероятности встречаемости изучаемого явления (в наших исследованиях принимался за 50%); q – альтернативная вероятность (50%); t – коэффициент надежности (минимальное значение $t = 1,96$); Δ – предельная ошибка показателя выборочной совокупности (при объеме исследуемой совокупности в нашем исследовании минимальное Δ составляло 12%); N – численность генеральной совокупности [6, 7].

В качестве допустимых границ влияния случайных факторов на значение рассчитанных величин использовали среднеквадратичные отклонения 3-го и 4-го момента математического ожидания. Значение информативности J рассчитывали по Кульбаку (2):

$$J = 10 \times \lg(p_1/p_2) \times 0,5(p_1 - p_2) \quad (2),$$

где p_1 и p_2 – вероятность явления в диапазонах у детей сравниваемых групп. Достаточно информативными считались признаки с суммарной информативностью более 2. Сила влияния признака оценивалась по величине относительного риска (ОР), рассчитанного как отношение относительных вероятностей состоя-

ния при наличии исследуемого признака и при его отсутствии (3):

$$OP = p_1/p_2 \quad (3),$$

где p_1 и p_2 – вероятность явления в диапазонах у детей сравниваемых групп. Рассчитывался логарифмический диагностический коэффициент (ДК) (4), показывающий во сколько раз вероятность патологии у ребенка выше в основной группе в сравнении с контрольной:

$$ДК = m \times \lg(p_1/p_2) \quad (4),$$

где p_1 и p_2 – вероятность явления в диапазонах у детей сравниваемых групп, m – коэффициент, который в нашем исследовании был равен 10.

Результаты их обсуждения

Оценка результатов ультразвуковых исследований щитовидной железы у детей и подростков

Анализ результатов 3002 УЗИ ЩЖ за период 2000–2008 гг. показал, что у детей и подростков преобладали эхо-признаки диффузного эндемического зоба (диффузные изменения ткани и гиперплазии, увеличение количества паренхиматозных сосудов) – 984 ребенка (32,7%).

Эхо-признаки диффузных изменений ЩЖ, характерные для тиреоидита и диффузного токсического зоба (ДТЗ), выявлены в 4,2% случаев ($n = 125$). Одноузловой и многоузловой зоб составил 2,1% ($n = 63$) и 0,7% ($n = 20$) соответственно. В 60,3% ($n = 1810$) наблюдений по данным УЗИ патологии ЩЖ не выявлено (табл. 1).

Лидирующее место в структуре патологии ЩЖ в детской возрастной группе занимает диффузный эндемический зоб, что соответствует эпидемиологическим показателям и обусловлено существованием на территории ХМАО-Югры зобной эндемии легкой степени. Значительно реже диагностированы изменения, характерные для аутоиммунных процессов, и узловая патология.

По совокупности обследования детей и подростков патологии ЩЖ не выявлено в 60,3% случаев. Однако 39,7% детей имели какие-либо отклонения в УЗ-картине. При анализе результатов УЗИ вы-

Таблица 2. Цитологическая структура выявленной патологии при пункции ЩЖ под УЗ-контролем

Цитологическое заключение	Количество, абс.	Удельный вес, %
Коллоидный зоб	49	54
Паренхиматозный зоб	23	25,5
Фолликулярная опухоль, возможно, аденома	8	8,9
Фолликулярная опухоль, возможно, CR	1	1,1
Всего	90	100

явлено, что во всех случаях патологии ЩЖ преобладали девочки: при АИТ и ДТЗ девочки составили 84,3%, средний возраст — $12,4 \pm 2,2$ года; мальчики — 15,7%, средний возраст — $13,6 \pm 2,4$ года. Для диффузного эндемического зоба процентное соотношение мальчиков и девочек составило 31,6 и 68,4%, а средний возраст — $11,8 \pm 3,6$ года. Узловые образования в детском возрасте диагностированы в 2,6% случаев. В этой группе также преобладал женский пол: 74,8% девочек (средний возраст — $14,4 \pm 2,5$ года) и 25,2% мальчиков (средний возраст — $15,1 \pm 2,3$ лет).

Цитологический и ультразвуковой анализ объемных образований щитовидной железы у детей

За восьмилетний период (2000–2008 гг.) 90 детям и подросткам, из которых было 62 (69%) девочки и 28 (31%) мальчиков, проведена ТАБ. Средний возраст пациентов составил $15,8 \pm 1,99$ лет. Лица с выявленными узловыми образованиями ЩЖ направлялись детскими эндокринологами г. Сургута. Средний диаметр узловых образований составил $15,8 \pm 5,16$ мм ([12; 21]; (9–36)). Основные показатели пункционной биопсии представлены в табл. 2. Цитологический диагноз был поставлен в соответствии с Международной цитологической классификацией опухолей ЩЖ ВОЗ (№ 11, 2-й пересмотр, 1986 г., Лион, 2004 г.) [5, 11].

Более чем в половине случаев по результатам ТАБ превалировал коллоидный зоб. С меньшей частотой встречался узловой паренхиматозный зоб — 25,5% детей. Аденома ЩЖ была выявлена в 8,9% случаев. Неинформативные результаты были получены в 10% ($n = 9$) случаев. Группы детей с информативными ($n = 81$) и неинформативными результатами ТАБ под УЗ-контролем ($n = 9$) различались между собой по диаметру узлов, средний размер которых составил 16 и 10 мм ($\chi^2 = 15,196$; $p = 0,000$). Таким образом, информативность во многом определяется диаметром пунктированного узла, т. е. чем больше размеры, тем информативнее исследование. Узловые образования менее или равные 10 мм чаще всего не позволяли получить достаточное количество материала для цитологического исследования. Отсюда следует, что проведение ТАБ узлов диамет-

ром менее 10 мм у детей также нецелесообразно, а в отборе пациентов для пункции решающее значение имеет анамнез заболевания с установлением факторов риска по злокачественным образованиям ЩЖ.

Основные УЗ-признаки узловых образований с верифицированным цитологическим диагнозом представлены в табл. 3.

Таким образом, основными УЗ-признаками коллоидных узлов у детей являются: овальная форма, четкие ровные контуры, сохранность капсулы, преимущественно гипоехогенная структура, неоднородная эхоструктура без выраженного кистозного компонента, отсутствие кальцинатов, в основном наличие гипоехогенного ободка, смешанный тип васкуляризации. Типичными УЗ-признаками аденомы ЩЖ являются: овальная или округлая форма образования, повышенная эхогенность, чаще неоднородная структура, четкие ровные контуры, гипоехогенный ободок, сохраненная капсула, отсутствие кальцинатов, чаще гиперваскуляризация и смешанный тип васкуляризации. При узловом паренхиматозном зобе в большинстве случаев наблюдали следующую эхо-картину: овальная форма, ровные, четкие контуры, без ободка, гипоехогенная неоднородная структура, без кальцинатов с сохранной капсулой и гиповаскулярный тип сосудистого рисунка.

Ультразвуковые модели коллоидного зоба, паренхиматозного зоба и аденомы щитовидной железы

Для оценки полученных нами характеристик данных были использованы методы доказательной медицины с созданием прогностических ультразвуковых моделей (табл. 4).

При оценке ультразвуковой модели при коллоидном зобе получены данные, свидетельствующие о достаточно высокой корреляционной зависимости, выше рекомендованного порогового значения 0,3 ($p < 0,01$). Показатели чувствительности и специфичности характеризуют прогноз как высокоспецифичный (80%) с умеренной чувствительностью (51%). Приведенные выше заключения подтверждают и показатели положительной (75,7%) и отрицательной (57,1%) прогностической ценности. Следовательно, полученные данные позволяют считать

Таблица 3. Эхо-признаки коллоидного зоба, паренхиматозного зоба, аденомы ЩЖ

Эхо-признаки	Коллоидный зоб		Паренхиматозный зоб		Аденома	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Форма:						
овальная	63,3	31	52,2	12	62,5	5
округлая	30,6	15	21,8	5	25	2
неправильная	6,1	3	26	6	12,5	1
Границы:						
ровные	87,7	43	73,9	17	87,5	7
неровные	12,3	6	26,1	6	12,5	1
Контуры:						
четкие	91,8	45	82,6	19	87,5	7
нечеткие	8,2	4	15,4	4	12,5	1
Ободок ограничения:						
гипоэхогенный	65,3	32	39,1	9	87,5	7
нет	34,7	17	60,9	14	12,5	1
Эхогенность:						
гипер-	6,1	3	4,4	1	25	2
изо-	34,7	17	26	6	62,5	5
гипо-	59,2	29	69,6	16	12,5	1
Эхоструктура:						
однородная	24,5	12	0	0	37,5	3
неоднородная	75,5	37	100	23	62,5	5
Кальцинаты:						
есть	8,2	4	8,7	2	12,5	1
нет	91,8	45	91,3	21	87,5	7
Капсула ЩЖ						
сохранена	97,9	48	95,6	22	87,5	7
прерывистая	2,1	1	4,4	1	12,5	1
Васкуляризация:						
гиперваскулярный тип	18,4	9	8,7	2	62,5	5
гиповаскулярный тип	18,4	9	17,4	4	12,5	1
смешанный тип	63,2	31	73,9	17	25	2

Таблица 4. Характеристики ультразвуковой модели при коллоидном зобе

№№ п/п	Прогностический параметр	Значение параметра
1.	Коэффициент ассоциации	0,61
2.	Относительный риск	1,76
3.	Диагностический коэффициент	2,47
4.	Критерий достоверности χ^2	9,08
5.	Информативность	0,4
6.	Чувствительность, %	51
7.	Специфичность, %	80
8.	Положительная прогностическая ценность, %	75,7
9.	Отрицательная прогностическая ценность, %	57,1
10.	Снижение относительного риска, %	32,57
11.	Снижение абсолютного риска, %	18,61

Таблица 5. Прогностические характеристики ультразвуковой модели при аденоме

№№ п/п	Прогностический параметр	Значение параметра
1.	Коэффициент ассоциации	0,93
2.	Относительный риск	18,95
3.	Диагностический коэффициент	12,78
4.	Критерий достоверности χ^2	16,35
5.	Информативность	1,76
6.	Чувствительность, %	87,5
7.	Специфичность, %	79
8.	Положительная прогностическая ценность, %	29,2
9.	Отрицательная прогностическая ценность, %	98,46
10.	Снижение относительного риска, %	70,37
11.	Снижение абсолютного риска, %	69,29

предложенную ультразвуковую модель, обладающую достаточными прогностическими характеристиками, для практического использования.

Прогностические характеристики ультразвуковой модели при аденоме представлены в табл. 5. Обращают на себя внимание очень высокие показатели коэффициента ассоциации, которые могут претендовать на адекватную характеристику даже функциональной модели, так как приближаются к единице.

Уровни относительного риска и диагностического коэффициента модели в целом также существенно превышают минимальный диагностический порог. Критерий достоверности χ^2 соответствует уровню вероятности свыше 99,9%, что более чем достаточно для принятия диагностических решений.

Высокий показатель чувствительности (87,5%) позволяет считать пригодной данную модель для использования, а уровень достигнутой специфичности (79%) показывает способность модели с высокой точностью прогнозировать именно эту цитологическую картину, демонстрирует адекватность для использования в УЗ-диагностике образований ЩЖ. Для характеристики узлового паренхиматозного зоба представлены следующие значения (табл. 6).

Приведенные данные свидетельствуют, о наличии достаточной прогностической значимости разработанной модели. Так, коэффициент ассоциации превышает критический порог в 0,3. Достигнутое значение критерия достоверности χ^2 соответствует 95% уровня вероятности (достигнутое значение 4,22 при критическом уровне 3,84), что достаточно для принятия прогностического решения. Показатели чувствительности (59,1%) и специфичности (65,67%)

Таблица 6. Прогностические характеристики ультразвуковой модели при узловом паренхиматозном зобе

№№ п/п	Прогностический параметр	Значение параметра
1.	Коэффициент ассоциации	0,46
2.	Относительный риск	2,12
3.	Диагностический коэффициент	3,27
4.	Критерий достоверности χ^2	4,22
5.	Информативность	0,31
6.	Чувствительность, %	59,1
7.	Специфичность, %	65,67
8.	Положительная прогностическая ценность, %	36,1
9.	Отрицательная прогностическая ценность, %	83,02
10.	Снижение относительного риска, %	56,5
11.	Снижение абсолютного риска, %	46,90

позволяют проводить дальнейшую дифференциальную диагностику. Уровни снижения относительного и абсолютного риска также позволяют считать полученную модель адекватной и пригодной для практического использования.

Сравнительный анализ прогностической ценности разработанных методик представлен на рис. 1, 2.

Из данных представленных на рисунке следует, что наибольшей силой корреляционной зависимости (коэффициент ассоциации) обладает модель прогнозирования аденомы, при этом также достигнут и наибольший уровень информативности.

Сравнительные прогностические характеристики, представленные на рис. 1, 2, показывают, что наиболее сбалансированным набором обладает именно ультразвуковая модель прогнозирования аденомы.

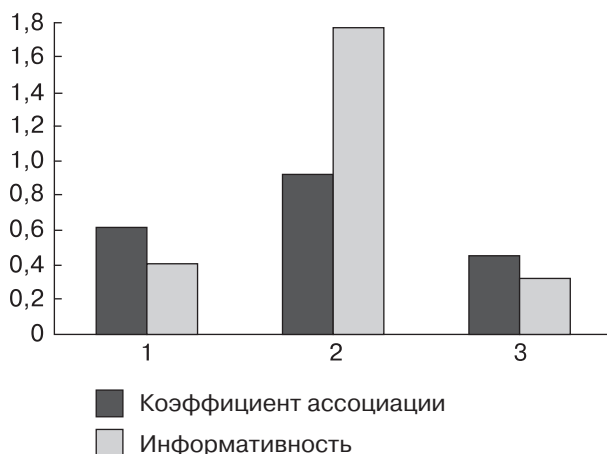


Рис. 1. Сравнительные характеристики силы корреляционной зависимости и уровня информативности в созданных моделях прогнозирования.

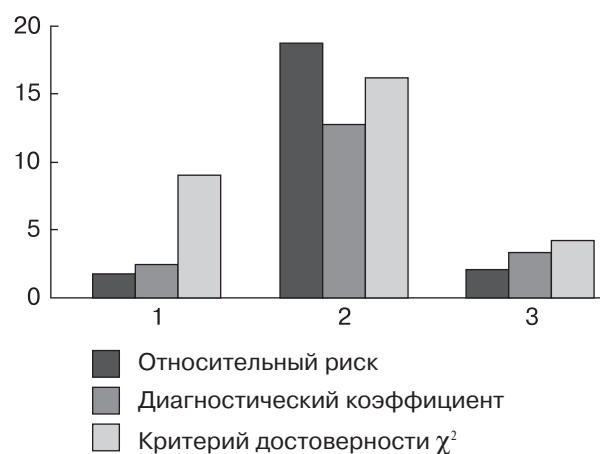


Рис. 2. Сравнительные характеристики относительного риска, значения диагностического коэффициента и уровня критерия достоверности χ^2 в созданных моделях прогнозирования.

Обращают на себя внимание высокие уровни специфичности, характерные для всех моделей, и очень высокие уровни отрицательной прогностической ценности, доказывающие высокую диагностическую значимость созданных моделей. Уровень чувствительности второй модели (аденомы) достаточен для предложения ее в качестве скрининговой методики. В остальных случаях уровень чувствительности не позволяет это сделать.

Заключение

Таким образом, при анализе данных УЗИ, выполненных в 2000-2008 гг., выявлено, что в структуре тиреоидной патологии детской возрастной группы лидирующее место занимают диффузные изменения ЩЖ, что соответствует эпидемиологическим показателям и обусловлено существованием на территории ХМАО-Югры йодного дефицита легкой степени. Значительно реже диагностированы изменения, характерные для аутоиммунных процессов и узловой патологии.

Разработаны ультразвуковые модели коллоидного зоба, узлового зоба с вторичными изменениями и аденомы ЩЖ. Продемонстрирована ценность и практическая приемлемость созданных ультразвуковых моделей, что позволяет на их основе разработать алгоритм диагностики указанных состояний для практической деятельности врача. Ценность методики заключается в возможности использования неинвазивного и необременительного для ребенка пути диагностического поиска, дающего врачу дополнительную информацию для принятия правильного решения. Моделирование значимости отдельных факторов и их диапазонов при различных формах объемных образований ЩЖ у детей, определение их дифференциальной информативности позволяют дать индивидуальную оценку степени риска развития конкретной формы объемного образования. Данная методика может быть внедрена в деятельность практического здравоохранения, что поможет

распределить детей на группы риска для повышения эффективности диагностического процесса.

Список литературы

1. *Валдина Е.А.* Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2006. С. 89–90.
2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2007. С. 92–95.
3. *Дедов И.И., Петеркова В.А.* Детская эндокринология. М.: Медицина, 2006. С. 15–18.
4. *Дедов И.И., Юшков П.В., Александрова Г.Ф.* Диагностика и лечение узлового зоба: Метод. реком. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. С. 8–12.
5. *Долгов В.В., Шабалова И.П., Селиванова А.В. и др.* Щитовидная железа (гормональные, биохимические исследования, цитологический атлас). М.: Триада, 2009. С. 71–72.
6. *Кияев А.В.* Заболевания щитовидной железы у детей и подростков в йододефицитном регионе: Эпидемиология, дифференциальная диагностика, терапевтическая тактика: Автореф. дисс. ... докт. мед наук. М., 2008.
7. *Лакин Г.Ф.* Биометрия. М.: Высшая школа, 1990.
8. *Медик В.А., Токмачев М.С., Фишер Б.Б.* Статистика в медицине и биологии / Руководство в 2 т. М.: Медицина, 2001.
9. *Фадеев В.В.* Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: Эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Изд. дом Видар, 2005. С. 41–43.
10. *Харченко В.П., Котляров П.М., Могутов М.С. и др.* Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Изд. дом Видар, 2007. С. 49–52.
11. *Шапиро Н.А., Камнева Т.Н.* Цитологическая диагностика заболеваний щитовидной железы / Пособие для врачей. М.: Репроцентр, 2003. С. 39–40.
12. *AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules.* American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules // *Endocr. Pract.* 2006. V. 12. P. 63–102.
13. *Alexander E.K., Hurwitz S., Heering J.P. et al.* Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules // *Ann. Intern. Med.* 2003. V. 138. P. 315–318.
14. *Moon W.J., Jung S.L., Lee J.H. et al.* Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation-multicenter retrospective study // *Radiologi.* 2008. V. 247 (3). P. 762–770.