

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:

«Основные методы диагностики остеопороза»

Выполнила: ординатор
специальности эндокринология
Зайцева Екатерина Игоревна

Красноярск 2019

Содержание

1. Введение
2. Этиология и патогенез.
3. Классификация
4. Диагностика
5. FRAX
6. Рентгеновская денситометрия
7. Литература

Введение.

В России среди лиц в возрасте 50 лет и старше остеопороз выявляется у 34% женщин и 27% мужчин, а частота остеопении составляет 43% и 44%, соответственно. Частота остеопороза увеличивается с возрастом. В целом, остеопорозом страдают около 14 млн. человек и еще 20 млн. людей имеют снижение МПК, соответствующее остеопении. Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями – переломами тел позвонков и костей периферического скелета, приводя к большим материальным затратам в области здравоохранения и обуславливающими высокий уровень нетрудоспособности, включая инвалидность, и смертность.

Наиболее типичными переломами вследствие остеопороза считаются переломы проксимального отдела бедра, лучевой кости и переломы тел позвонков, но также распространены переломы других крупных костей скелета (таза, ребер, грудины, голени, плечевой кости и т.д.) С учетом прогнозируемого роста продолжительности жизни в России в ближайшие годы будет наблюдаться рост случаев низкотравматических переломов.

Таким образом, высокая и постоянно растущая распространенность остеопороза, значительная стоимость лечения как самого заболевания, так и его прямых осложнений – переломов, развитие болевого синдрома, деформаций и потери трудоспособности и способности к самообслуживанию, определяют важность данной проблемы для здравоохранения Российской Федерации.

Этиология и патогенез.

Остеопороз является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни. Набор массы костной ткани происходит в детском и подростковом возрасте, достигая максимума к 20-30 годам. После достижения пика до 35-40 лет костная масса остается практически неизменной, после чего начинает постепенно уменьшаться. У женщин темпы снижения МПК значительно выше, чем у мужчин, что обусловлено дефицитом эстрогенов в период пери- и постменопаузы. Костная ткань находится в состоянии постоянного изменения. Одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависит МПК, качество и прочность кости. В условиях дефицита эстрогенов данный баланс смещается в сторону потери костной массы. Однако дефицит эстрогенов не является единственной причиной потери МПК, как считали раньше. Ремоделирование костной ткани зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и тд. В целом, все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза (канонический wntсигнальный путь) и остеокластогенеза (RANKL/RANK/OPG). Изменения экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводят к снижению прочности кости, что может проявляться снижением костной массы, МПК и/или нарушением внутренней микроархитектоники и как следствие переломами при минимальной травме

Классификация

Первичный остеопороз развивается как самостоятельное заболевание без выявленной другой причины снижения прочности скелета, занимает 95% в структуре остеопороза у женщин в постменопаузе (постменопаузальный остеопороз) и 80% в структуре остеопороза у мужчин старше 50 лет.

К первичному остеопорозу также относится идиопатический остеопороз, который развивается у женщин до менопаузы, мужчин до 50 лет и ювенильный остеопороз, который диагностируется у детей (до 18 лет). Идиопатические и ювенильные формы первичного остеопороза крайне редки.

Вторичный остеопороз развивается вследствие различных заболеваний или состояний, а также приема лекарственных средств, то есть имеется конкретная причина, приводящая к остеопорозу. В структуре остеопороза вторичный остеопороз занимает 5% у женщин и 20% у мужчин.

Состояния, заболевания и препараты, способные приводить к развитию вторичного остеопороза:

Факторы образа жизни

- Избыток витамина А
- Выраженный дефицит массы тела, резкая потеря массы тела
- Нарушения питания (низкое потребление кальция, дефицит витамина D, переизбыток соли в рационе)

Генетические заболевания

- Муковисцидоз
- Синдром Элерса-Данло
- Болезнь Гоше
- Болезни накопления гликогена
- Гемохроматоз
- Гомоцистинурия
- Гипофосфатазия
- Синдром Марфана
- Болезнь «стальных волос» (болезнь Менкеса) – нарушение транспорта меди
- Несовершенный остеогенез
- Семейная дизавтономия (синдром Рейли-Дея)
- Порфирия

Гипогонадные состояния

- Нечувствительность к андрогенам
- Нервная анорексия
- Аменорея атлетов
- Гиперпролактинемия
- Пангипопитуитаризм
- Преждевременная менопауза (<40 лет)
- Синдромы Тернера и Клайнфельтера

Эндокринные нарушения

- Акромегалия
- Эндогенный гиперкортицизм
- Сахарный диабет (СД) 1 и 2 типа
- Гиперпаратиреоз
- Тиреотоксикоз

Желудочно-кишечные нарушения

- Целиакия
- Желудочный шунт
- Хирургические вмешательства на ЖКТ
- Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит (НЯК))
- Мальабсорбция
- Панкреатит
- Первичный билиарный цирроз

Гематологические нарушения

- Гемофилия
- Лейкемия и лимфомы
- Моноклональные гаммапатии
- Множественная миелома
- Серповидноклеточная анемия
- Системный мастоцитоз
- Талассемия

Ревматологические и аутоиммунные заболевания

- Анкилозирующий спондилит
- Другие ревматические и аутоиммунные заболевания
- Ревматоидный артрит
- Системная красная волчанка

Неврологические и костно-мышечные факторы риска

- Эпилепсия
- Множественный склероз
- Мышечная дистрофия
- Болезнь Паркинсона
- Повреждение спинного мозга
- Инсульт

Другие состояния и заболевания

- СПИД/ВИЧ-инфекция
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Амилоидоз
- Хронический метаболический ацидоз
- Застойная сердечная недостаточность
- Иммобилизация
- Алкоголизм
- Терминальная почечная недостаточность
- Гиперкальциурия
- Идиопатический сколиоз

-Посттрансплантационная костная болезнь

-Саркоидоз

Лекарственные средства

- Алюминий (в составе антацидов)

-Антикоагулянты (гепарин)

-Антиконвульсанты

- Ингибиторы ароматазы

-Барбитураты

- Противоопухолевые препараты

-Депо-медроксипрогестерон (пременопаузальная контрацепция)

-Глюкокортикоиды (≥ 5 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы в течение ≥ 3 месяца)

-Агонисты ГнРГ (гонадотропин-рилизинг гормона)

-Литий, Циклоспорин А и Такролимус

-Метотрексат

-Парентеральное питание

-Ингибиторы протонной помпы КР87 13

-Селективные ингибиторы повторного захвата серотонина

-Тамоксифен (использование в пременопаузе)

-Тиазолидиндионы (такие как Актос или Авандия)

-Тиреоидные гормоны (супрессивные дозы, длительно)

Возможно развитие смешанного характера остеопороза. Например, при приеме глюкокортикоидов у женщин в постменопаузе вследствие серьезного соматического заболевания, которое само по себе может приводить к развитию вторичного остеопороза. В данном случае очень сложно выделить первопричину снижения прочности костей скелета

Кодирование по МКБ 10

Постменопаузный остеопороз с патологическим переломом (M80.0):

M80.1 - Остеопороз с патологическим переломом после удаления яичников;

M80.2 - Остеопороз с патологическим переломом, вызванный обездвиженностью;

M80.3 - Постхирургический остеопороз с патологическим переломом, вызванный нарушением всасывания в кишечнике;

M80.4 - Лекарственный остеопороз с патологическим переломом;

M80.5 - Идиопатический остеопороз с патологическим переломом;

M80.8 - Другой остеопороз с патологическим переломом;

M80.9 - Остеопороз с патологическим переломом неуточненный.

Постменопаузный остеопороз (M81.0):

M81.1 - Остеопороз после удаления яичников;

M81.2 - Остеопороз, вызванный обездвиженностью;

М81.3 - Постхирургический остеопороз, вызванный нарушением всасывания;

М81.4 - Лекарственный остеопороз;

М81.5 - Идиопатический остеопороз;

М81.8 - Другие остеопорозы;

М81.9 - Остеопороз неуточненный.

М82.1* - Остеопороз при эндокринных нарушениях (Е00-Е34+).

**Несовершенный остеогенез, гиперпаратиреоз, миеломная болезнь, гипофосфатазия относятся к метаболическим заболеваниям с преимущественным поражением скелета и поэтому они могут рассматриваться, как самостоятельные заболевания.*

Диагностика

Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов рекомендован с использованием алгоритма FRAX среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Факторы риска, включенные в модель расчета риска переломов ВОЗ (FRAX)

Возраст	Ревматоидный артрит
Пол	Вторичные причины остеопороза: СД 1 типа, несовершенный остеогенез взрослых, длительно нелеченый тиреотоксикоз, гипогонадизм или преждевременная менопауза (<40 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническая болезнь печени
Переломы бедра у родителей в анамнезе	Предшествующий остеопоротический перелом (включая переломы позвонков с клинической картиной и без нее)
МПК шейки бедра	Курение (на данный момент)
Низкий индекс массы тела (ИМТ, кг/м ²)	Приём алкоголя (3 или более порций/сут)
Пероральный приём глюкокортикоидов ≥ 5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение >3 месяцев (вне зависимости от давности)	

При наличии низкотравматических переломов крупных костей скелета (бедра, тел(а) позвонков(а), множественных переломов) в анамнезе или, выявленных при обследовании рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение независимо от результатов денситометрии или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета).

Физикальное обследование пациента включает:

- Измерение роста и массы тела пациента с расчетом индекса массы тела. При фиксации результатов роста необходимо уточнить максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) и/или при последнем предыдущем измерении роста. При снижении роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за жизнь необходимо заподозрить компрессионный(ые) перелом(ы) тела позвонка.
- Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев являются физикальными признаками компрессионных переломов тел позвонков
- При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью распрямиться, появление расстояния от стены до затылка, что является симптомом компрессионных переломов тел позвонков

- Характерная кифотическая деформация грудной клетки, относительное увеличение живота в объеме («выпячивание» передней брюшной стенки), относительное удлинение конечностей и укорочение грудной клетки представлены на рисунке 1 и являются симптомами множественных компрессионных деформаций тел позвонков

Кроме того, при физикальном обследовании следует обращать внимание на наличие симптомов заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу, которые достаточно специфичны для каждой патологии.

Пациентам с болевым синдромом в спине, снижением роста на 4 см за жизнь или на 2 см при регулярном медицинском контроле, принимающим глюкокортикоиды, больным с длительно некомпенсированным СД 2 типа или на инсулинотерапии, а также с диагностированными переломами другой локализации рекомендовано проведение стандартного рентгенологического исследования грудного и поясничного отделов позвоночника (Th4-L5) в боковой проекции для выявления компрессионных переломов тел позвонков.

Наличие единственного перелома тела позвонка повышает риск последующих переломов позвонков в 3-5 раз, а риск переломов бедра и другой локализации в 2-3 раза. Выявление компрессионного перелома тела позвонка является показанием к медикаментозному лечению остеопороза с целью уменьшения риска последующих переломов

Лабораторные методы исследований (клинический, биохимический анализы крови как обязательные и другие исследования по показаниям) рекомендуется проводить всем пациентам с впервые установленным диагнозом остеопороз, а также при неэффективности ранее назначенной терапии с целью дифференциальной диагностики с другими причинами повышенной хрупкости скелета.

Обязательный набор исследований при впервые установленном остеопорозе:

- Полный общеклинический анализ крови (анемии, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – симптомы онкологической (в том числе множественной миеломы), ревматической и др. патологии).
- Биохимический анализ (кальций, креатинин, подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), фосфор, магний, щелочная фосфатаза, печеночные ферменты, глюкоза) – исключение вторичного остеопороза, исключение ограничений для назначения терапии.

По показаниям (при наличии клинической картины, по мнению врача)

- Тиреотропный гормон (ТТГ) +/- свободный Т4 (патология щитовидной железы)
- 25(ОН)-витамин D (диагностика нарушений минерализации скелета)
- Паратиреоидный гормон (ПТГ) (диагностика гипер и гипопаратиреоза)
- Общий тестостерон и гонадотропины у молодых мужчин/женщин (исключение гипогонадизма)

Проведение у отдельных групп пациентов (редко)

- Электрофорез белков в сыворотке крови (SPEP), иммунофиксация белков сыворотки крови, определение свободных легких цепей иммуноглобулинов

(диагностика злокачественных моноклональных гаммапатий: множественная миелома и др.)

- Антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA и IgG) (диагностика глютеновой энтеропатии)
- Железо и ферритин (нарушения всасывания, анемии)
- Гомоцистеин (наследственный синдром гомоцистинурии)
- Пролактин (гиперпролактинемия как причина гипогонадизма у мужчин и женщин)
- Триптаза (для диагностики костного поражения при системном мастоцитозе)
- Электрофорез белков (УРЕР) (диагностика множественной миеломы и др. моноклональных гаммапатий)
- Определение кальция, фосфора в суточной или разовой порции мочи (с коррекцией по креатинину) (в ряде случаев при диагностике гиперпаратиреоза, фосфопенических форм остеомалации)
- Свободный кортизол в суточной моче (эндогенный гиперкортицизм)
- Гистамин в моче (системный мастоцитоз, некоторые гормонально-активные карциноидные опухоли)

Маркеры костного ремоделирования (резорбции при назначении антирезорбтивной терапии и костеобразования при назначении анаболической терапии) рекомендовано определять исходно и через 3 месяца от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Достаточно оценивать один маркер, но одним и тем же лабораторным набором.

Уровень маркеров костного ремоделирования в верхней четверти референтного интервала рекомендуется оценивать, как дополнительный фактор риска для инициации терапии остеопороза у женщин в постменопаузе с остеопенией.

Не рекомендуется использовать маркеры костного ремоделирования для прогнозирования риска переломов у индивидуального пациента, а также выбора типа терапии (антирезорбтивной или анаболической).

Практическим специалистам не рекомендуется устанавливать первичный диагноз остеопороза на основании любых лабораторных исследований;

Оценка состояния позвонков проводится с использованием рентгенографии грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции или с применением рентгеновской морфометрии в рамках рутинной денситометрии (VFA (vertebral fracture assessment)).

Для выполнения рентгенографии применяется стандартное рентгенологическое оборудование. Получение боковых рентгенограмм грудного (Th4– Th12) и поясничного (L1–L4) отделов позвоночника требует соблюдения ряда правил:

- положение больного на левом боку;

- обязательное выпрямление сколиотического искривления позвоночника специальными поролоновыми валиками так, чтобы линия, проведённая по остистым отросткам, шла параллельно столу;
- использование при рентгенографии грудного отдела позвоночника специального режима дыхания; снимок поясничного отдела делается при задержке дыхания;
- желательно использование рентгеновских кассет со специальными выравнивающими экранами для рентгенографии позвоночника.

Методы оценки переломов тел позвонков. Компрессионный перелом тела позвонка – это снижение высоты тела позвонка (компрессионная деформация) в переднем, среднем или заднем отделах на 20% и более по сравнению с другими отделами этого же позвонка.

Основной рентгенологический симптом остеопороза – повышение рентгенопрозрачности костной ткани неспецифичен и в значительной степени зависит от технических условий съёмки и качества проявления рентгенограмм. При отсутствии характерных компрессионных деформаций тел позвонков (компрессионных переломов) установление диагноза остеопороз на основании данных рентгенографии неправомерно. Различные виды МСКТ, МРТ и сцинтиграфия скелета могут рассматриваться в качестве дополнительных методов дифференциальной диагностики .

FRAX

Если в ходе оценки жалоб, анамнеза, физикального обследования и рентгенографии позвоночника низкотравматические переломы не выявлены, решение о необходимости назначения терапии остеопороза принимается на основании 10-летней вероятности развития низкотравматического перелома.

В результате расчета FRAX врач получает индивидуальную 10-летнюю вероятность перелома бедра (%) и основных низкотравматических переломов (%). Термин основные низкотравматические переломы, в данном случае, объединяет клинически значимые переломы тел позвонков (то есть переломы, которые сопровождаются болью), переломы бедра, плеча и лучевой кости.

Российской ассоциацией по остеопорозу (РАОП) на основании статистических данных, полученных из травматологических клиник в городе Ярославле и городе Первоуральске, которая затем была доработана с предложением нижней и верхней границ точки вмешательства.

По данным независимого Российского когортного исследования чувствительность Российской точки вмешательства (FRAX) не превышает 30%, а также не рекомендует лечение остеопороза пациентам с Т-критерием -2.5 в шейке бедра при перерасчете FRAX после получения данных денситометрии. Таким образом, выбранная точка вмешательства FRAX для Российской популяции значительно уступает чувствительности рентгеновской денситометрии. Вместе с тем, Российская Федерация по распространенности переломов относится к популяциям со средним риском переломов и доля пожилого населения примерно соответствует развитым странам, поэтому маловероятно, что в лечении нуждается меньше пациентов. Необходимо отметить, что как эпидемиологические исследования, положенные в основу разработки FRAX, так и данные проспективной когорты, на которой Российская точка вмешательства оценивалась, не обладают достаточной статистической мощностью, соответствующей таковой в Великобритании или в Европейских странах с эпидемиологическими исследованиями на уровне страны.

В этой связи, применение усредненной европейской точки вмешательства может быть оправданным до получения более достоверных данных в Российской популяции. Кроме того, лицам, у которых было рекомендовано исследование денситометрии по результатам FRAX (оранжевая зона) и был выявлен остеопороз по критериям ВОЗ (Т-критерий ≤ -2.5) должно быть рекомендовано лечение остеопороза без переоценки FRAX.

Рекомендовано устанавливать диагноз остеопороза и назначать лечение пациентам с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных низкотравматических переломов (результат оценки FRAX соответствует Российскому порогу вмешательства и/или превышает «высокую вероятность переломов» по усредненным Европейским данным) независимо от показателя денситометрии.

Ограничения FRAX. Необходимо учитывать, что FRAX не показан для использования у молодых людей и детей. Инструмент FRAX не был валидизирован у пациентов, ранее получавших или получающих на момент обращения фармакотерапию по поводу

остеопороза. Однако пациенты, прекратившие прием препаратов 2 и более года назад, могут считаться нелечеными.

Алгоритм оценки 10-летней вероятности переломов имеет ограничения, требующее клинического суждения врача. Так, при наличии у пациента множественных переломов риск последующих переломов будет занижен инструментом FRAX. Таким пациентам лечение остеопороза назначается независимо от показателя FRAX. FRAX не учитывает дозу глюкокортикоидов, количество сигарет и количество алкоголя.

FRAX не включает некоторых вторичных причин остеопороза, например, СД 2 типа, а также риск падений.

Рентгеновская денситометрия

Измерение МПК методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA).

Денситометрия бедра и позвоночника может быть использована для следующих целей:

- 1) Для установки или подтверждения диагноза остеопороза, согласно рекомендациям ВОЗ 1994 года ;
- 2) прогнозирования/расчета риска переломов в зависимости от степени снижения МПК;
- 3) наблюдения за динамикой состояния пациентов на фоне терапии или без лечения.

Проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA) рекомендовано лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов (оранжевая зона), то есть, когда назначение терапии остеопороза сомнительно; для оценки эффективности проводимой терапии, а также динамики состояния МПК у лиц без терапии с интервалом не менее 12 месяцев от первого исследования.

Рекомендовано устанавливать диагноз остеопороз и назначать терапию при снижении МПК на 2,5 и более стандартных отклонения (SD) по Ткритерию в шейке бедра и/или в целом в бедре и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2- L4), измеренной двухэнергетической рентгеновской денситометрией (DXA), у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Основными показателями минерализации костной ткани при обследовании методом DXA являются:

- Костный минеральный компонент (bone mineral content, BMC) - показывает количество минерализованной ткани (г) при сканировании костей, обычно определяется длиной сканирующего пути (г/см).
- МПК (или bone mineral density, BMD) - оценивается количество минерализованной костной ткани в сканируемой площади - (г/см²). В современной клинической практике индивидуальная МПК сравнивается с референсной базой данных. Из-за разницы в методах измерения МПК в зависимости от различий в диагностическом оборудовании, наиболее приемлемым методом оценки МПК является использование Т- и Z- критериев .
- Т-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя от пика костной массы молодых женщин в возрасте 20–29 лет. Рекомендуемый референсный интервал получен из базы данных третьего КР87 33 исследования национального здоровья и питания (NHANES III). Хотя существуют отдельные нормативные базы для мужчин и женщин, рекомендуется использовать единую базу данных для лиц обоих полов (NHANES III), так как при одном и том же Т-критерии риск переломов не отличается. Т-критерий, как упоминалось выше, используется для женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

Классификация ВОЗ по денситометрической диагностике остеопороза, предложенная в 1994 году, не пересмотрена до настоящего времени, последние изменения и дополнения были внесены в 2013 году.

- Z-критерий представляет собой стандартное отклонение выше или ниже среднего показателя МПК у здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста. У женщин до менопаузы, мужчин моложе 50 лет и детей диагностическая классификация по T-критерию не может быть применима. В этих группах диагностика остеопороза не должна проводиться лишь на основании денситометрических критериев. Международное общество по клинической денситометрии (ISCD) рекомендует вместо T-критерия использовать скорректированные по этническому и расовому признаку Z-критерий, при значениях которого $-2,0$ и ниже следует давать определение «низкая МПК для хронологического возраста» или «ниже ожидаемых по возрасту значений», а выше $-2,0$ – «в пределах ожидаемых по возрасту значений».

Литература

1. Дедов И.И., Российские клинические рекомендации. Эндокринология [Электронный Ресурс] / Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018г.
2. Клинические рекомендации по Остеопорозу. Российская Ассоциация Эндокринологов. 2016г.
3. «Fгах - новый инструмент для оценки риска перелома: применение в клинической практике и пороговые уровни для вмешательства»// Канис Дж А., Оден А., Йохансон Г., Боргстром Ф., Стром О. // Остеопороз и остеопатии 2015г.
4. Никитинская О.А.,Торопцова Н.В. Течение остеопороза: стратификация риска переломов // Остеопороз и остеопатии. - 2018. - Т. 21. - №1. - С. 4-9.
5. Дедов И.И., Эндокринология.Учебник. [Электронный ресурс] / Дедова И.И., Мельниченко Г.А. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.