ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ ИНДЕКСОМ МАССЫ ТЕЛА

Дзампаева Ж.В., Такоева Е.А., Гармаш О.Ю.

Институт биомедицинских исследований — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального научного центра «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Владикавказ, e-mail: dzhanaeva 1991@mail.ru

Целью исследования является оценка функционального статуса дыхательной системы школьников и студентов города Владикавказа в зависимости от гендерных и метаболических различий в состоянии физиологического покоя без явных заболеваний сердца или легких. В клиническом обсервационном исследовании принимали участие студенты 2-3-х курсов (100 человек), ученики 8-10-х классов государственных средних общеобразовательных школ (100 человек). У участников исследования определяли индекс массы тела (ИМТ) с учетом возраста, роста и массы тела. Спирометрию использовали для оценки функционального статуса дыхательной системы (Spirolab I, Medical International Research, Италия). Статистическую обработку результатов обследования осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (Россия). Объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), отношение ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) находились в пределах диапазона нормальных значений в группах подростков (14-16) и юношей и девушек (18-22 года) как при нормальном, так и при повышенном индексе массы тела, однако при сравнении показателей спирометрии групп с нормальным и повышенным индексом массы тела выявлены достоверные различия основных показателей функционирования дыхательной системы. Однако отмечаются рестриктивные нарушения у обследованных лиц с повышенным индексом массы тела - уменьшение резервного объема выдоха (РОвыд) как у юношей (p=0.0004), так и у девушек (p=0.0002), что говорит об изменениях в респираторной системе при ожирении даже у лиц молодого возраста. Поэтому спирометрия может стать важным дополнением в обследовании пациентов с метаболическим синдромом и ожирением с целью доклинического выявления нарушений вентиляции легких и их лечения.

Ключевые слова: жизненная емкость легких, индекс Тиффно, метаболический синдром, ожирение, спирометрия.

ASSESSMENT OF THE FUNCTIONAL STATUS OF THE RESPIRATORY SYSTEM OF ADOLESCENTS WITH NORMAL AND HIGH BODY MASS INDEX

Dzampaeva Zh.V., Takoeva E.A., Garmash O.Y.

Institute of Biomedical Investigations – the Affiliate of Vladikavkaz Scientific Centre of Russian Academy of Sciences, Vladikavkaz, e-mail: dzhanaeva_1991@mail.ru

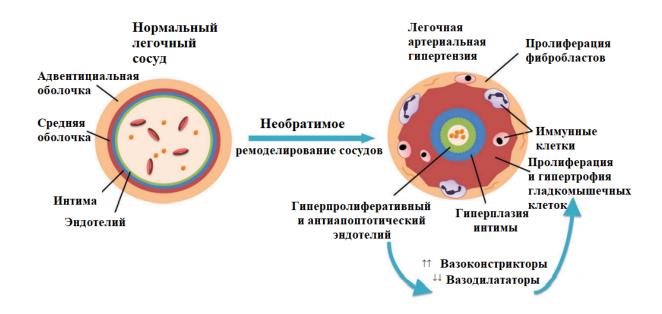
The aim of the study of this study was to assess the functional status of the respiratory system of schoolchildren and students of Vladikavkaz, depending on gender and metabolic differences in the state of physiological rest without obvious heart or lung diseases. The clinical observational study was attended by students of 2-3 courses (100 people), students of grades 8-10 of state secondary schools (100 people). The body mass index (BMI) was determined for the study participants taking into account age, height and body weight. Spirometry was used to assess the functional status of the respiratory system (Spirolab I). Statistical processing of the survey results was carried out using the statistical software package Statistica 10.0 (Russia). The volume of forced exhalation in the first second (FEV1), forced vital capacity of the lungs (FVC), the ratio of FEV1/FVC (Tiffno index) were within the range of normal values in the groups of adolescents (14-16) and boys and girls (18-22 years) both with normal and elevated body mass index, however, when comparing the spirometry indicators of groups with normal and elevated body mass index, significant differences in the main indicators of the functioning of the respiratory system were revealed, which indicates the presence of changes in the vascular endothelium developing with metabolic syndrome, even in young people. However, restrictive disorders are noted in the examined individuals with an increased body mass index - a decrease in the reserve expiratory volume (ROV) in both boys (p=0,0004) and girls (p=0,0002) with an increased body mass index, which indicates changes in the respiratory system in obesity, even in young people. Therefore, spirometry can become an important addition in the examination of patients with metabolic syndrome and obesity for the purpose of preclinical detection of lung ventilation disorders and their treatment.

Keywords: vital capacity, Tiffno index, metabolic syndrome, obesity, spirometry.

Избыточный вес и метаболический синдром связаны с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти во всем мире [1, 2]. Основными факторами риска метаболического синдрома являются гипергликемия, абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия. Метаболический синдром изменяет функции эндотелия сосудов и гладкомышечных клеток в сердце, головном мозге, почках и периферических сосудах [3, 4]. Однако имеется меньше информации о том, как избыточный вес и метаболический синдром могут повлиять на функцию легких. Даже у лиц молодого возраста выявляются клинические проявления изменений в физиологии дыхания — одышка при физической нагрузке, изменение характера дыхания, дыхательной механики и скорости метаболизма [4].

Основными факторами риска избыточного веса и метаболического синдрома являются гипергликемия, абдоминальное ожирение, дислипидемия и высокое артериальное давление. Хорошо известно, что метаболический синдром изменяет функции эндотелия сосудов и гладкомышечных клеток в сердце, головном мозге, почках и периферических сосудах. Однако имеется меньше информации о том, как метаболический синдром может повлиять на функцию легочных сосудов и в конечном итоге увеличить риск развития у человека различных заболеваний легочных сосудов, таких как легочная артериальная гипертензия [4]. Прогрессирующее и необратимое ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии связано с увеличением периваскулярного присутствия воспалительных клеток и медиаторов, что приводит к эндотелиальной дисфункции, при которой поврежденные эндотелиальные клетки приобретают гиперпролиферативный и антиапоптотический фенотип. В этом состоянии наблюдаются повышенная выработка сосудосуживающих средств (таких как эндотелин-1) и снижение доступности сосудорасширяющих средств (таких как оксид азота), эффекты которых включают общее увеличение сосудистого тонуса и стимулирование клеточной пролиферации в слоях кровеносного сосуда. Таким образом, ЛАГ также характеризуется адвентициальным и медиальным утолщением из-за пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток, повышенного отложения коллагена (рисунок) [5, 6].

Поэтому актуальной является оценка функционального состояния системы дыхания в условиях умственной деятельности у лиц молодого возраста. Это необходимо для понимания закономерностей приспособления организма к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды, компенсаторных реакций и функциональных перестроек, связанных с возрастными особенностями организма при нормальном и избыточном весе, что позволит точнее и быстрее внести нужные коррективы в процесс лечения еще на этапе доклинических проявлений, возникающих под воздействием избыточного веса.



Сравнение гистологических особенностей легочных кровеносных сосудов в норме и при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) (составлено авторами)

На сегодняшний день спирометрия является наиболее простым и распространенным методом функциональной диагностики легких, который можно рассматривать как начальный этап выявления вентиляционных нарушений. Спирометрия предназначена для измерения легочных объемов при различных дыхательных маневрах, как спокойных, так и форсированных. Наиболее часто с этой целью используется маневр форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), когда после полного вдоха необходимо сделать максимально быстрый и полный выдох.

Цель работы — исследовать функциональный статус дыхательной системы у обследованных лиц с учетом гендерных, возрастных и метаболических различий.

Материалы и методы исследования. В клиническом обсервационном исследовании принимали участие студенты 2–3-х курсов Северо-Осетинской государственной медицинской академии (100 человек), ученики 8–10-х классов государственной средней общеобразовательной школы № 46 (100 человек). Все участники обследования подписывали информированное согласие участника исследования. Обследование выполнялось в период 2019–2021 гг.

Критерии включения: возраст от 14 до 20 лет; отсутствие соматической патологии (со слов обследуемых). Критерии исключения: возраст до 14 и старше 20 лет; наличие хронических соматических заболеваний; инфекционных заболеваний; злокачественных новообразований различных органов и систем; вирусных инфекций; аутоиммунных заболеваний; психических заболеваний; беременности и лактации.

У участников исследования определяли индекс массы тела (ИМТ) с учетом возраста, роста и массы тела. Полученные данные ранжировали в соответствии с градациями ИМТ: «менее 25» — нормальная масса тела; «25—29,99» — избыточная масса тела; «30—34,99» — I степень ожирения. Участников обследования разделили на 6 групп по индексу массы тела (ИМТ), полу и возрасту (Ме(25%;75%)):

- 1) школьники мальчики (возраст 16,00 (15,00;16,00) лет), масса тела 70,00 (60,00;75,00) кг), ИМТ 21,79 (19,59;24,16);
- 2) школьники девочки (возраст 16,00 (15,00;16,00) лет), масса тела 55,00 (50,00; 60,00) кг, ИМТ 19,96 (18,37; 21,48);
- 3) студенты мальчики ИМТ \leq 25 (возраст 19,00 (19,00;20,00) лет), масса тела 69,00 (66,00;80,00) кг), ИМТ 21,61 (20,76;22,63);
- 4) студенты мальчики ИМТ>25 (возраст 19,00 (19,00;20,00) лет), масса тела 87,00 (84,00;108,00) кг), ИМТ 25,38 (25,64;31,22);
- 5) студенты девочки ИМТ≤25 (возраст 19,00 (19,00;20,00) лет), масса тела 55,00 (49,00; 60,00) кг, ИМТ 20,07 (18,91;21,38);
- 6) студенты девочки ИМТ>25 (возраст 19,00 (19,00;20,00) лет), масса тела 80,00 (70,00; 92,00) кг, ИМТ 29,05 (26,18; 30,89).

Спирометрию проводили спирометром Spirolab I (Medical International Research, Италия). Перед началом проверяли калибровку спирометра; собирали анамнез обследованных лиц с целью выявления сведений об имеющихся заболеваниях, использовании лекарственных препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования, измеряли рост и вес пациента, вносили данные о пациенте в спирометр.

Правильно усаживали пациента перед исследованием: с прямой спиной и слегка приподнятой головой в положении сидя в кресле. Обследованным лицам объясняли и показывали, как правильно выполнить дыхательный маневр.

Курение пациентом исключено как минимум за 1 час, употребление алкоголя — за 4 ч до исследования, значительные физические нагрузки — за 30 мин до исследования. В течение 2 ч перед исследованием обследованным не рекомендовали обильный прием пищи.

Статистическую обработку результатов исследований производили методом вариационной статистики с использованием программы Statistica 10.0 (Россия). Для количественных переменных проводили анализ на нормальность распределения (критерий Shapiro–Wilka). Описательная статистика непрерывных количественных данных − в виде медианы (Ме), значений верхнего (75‰) и нижнего (25‰) квартилей. Сравнение между группами проводилось с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости р≤0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ параметров спирометрии позволил наблюдать комплексную картину функционального статуса дыхательной системы учащихся школы и студентов в соответствии с гендерными, возрастными и метаболическими различиями.

Лиц с повышенным индексом массы тела среди обследованных подростков (100 человек) выявлено не было, поэтому мы разделили подростков только по гендерному принципу.

Основными спирометрическими показателями, которые представляют интерес для анализа в связи с их высокой воспроизводимостью при повторных исследованиях, являются объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких выдоха ФЖЕЛ. Отношение ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) является важным для анализа в связи с тем, что служит критерием наличия нарушений вентиляции, которые находились в пределах диапазона нормальных значений в группах подростков (14–16 лет) и юношей и девушек (18–22 года) как при нормальном, так и при повышенном индексе массы тела. Данные медиан (Ме), значений верхнего (75‰) и нижнего (25‰) квартилей вышеуказанных показателей спирометрии находятся в пределах диапазона нормальных значений (Р.Ф. Клемент, Н.А. Зильбер, 1994).

Таблица 1 Показатели спирометрии у мужчин (Me(Q25; Q75))

| | Группа 1 | Группа 3 | Группа 4 |
|---------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| ИМТ | 21,79 (19,59; 24,16) | 21,61 (20,76; 22,63) | 29,38 (27,64; 32,22) *;** |
| Рост | 178,00 (173,00; 182,00) | 180,00 (178,00; 184,00) | 182,00 (180,00; 186,00) * |
| Bec | 70,00 (60,00; 75,00) | 69,00 (66,00; 80,00) | 87,00 (84,00; 108,00) *; ** |
| Возраст | 16,00 (15,00; 16,00) | 19,00 (19,00; 20,00) * | 20,00 (19,00; 20,00) * |
| *ЖЕЛ, л | | 93,00 (81,00; 95,00) | 97,50 (91,00; 101,00) |
| *ФЖЕЛ, л | 87,00 (75,00;98,00) | 86,00 (82,00; 99,00) | 95,50 (94,00; 98,00) * |
| *ОФВ1, л | 95,00 (85,00; 107,00) | 98,00 (92,00; 106,00) | 105,50 (104,00; 109,00) |
| *ПОСвыд, л/с | 90,00 (81,00;102,00) | 77,00 (73,00; 83,00) * | 83,00 (80,00; 85,00) * |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, % | 115,00 (110,00; 116,00) | 117,00 (106,00; 120,00) | 113,50 (112,00; 116,00) *; |
| МОС75, л/с | 133,00 (104,00; 158,00) | 140,00 (123,00; 164,00) | 140,00 (120,00; 158,00) |
| МОС50, л/с | 109,00 (97,00; 125,00) | 101,00 (85,00; 115,00) * | 110,50 (96,00; 122,00) * |
| МОС25, л/с | 89,00 (79,00; 105,00) | 84,00 (73,00; 91,00) * | 89,00 (84,00; 96,00) |
| СОС25-75, л/с | 117,00 (102,00; 134,00) | 107,00 (93,00; 126,00) * | 114,50 (105,00; 134,00) * |
| ЕВ, л | | 77,00 (69,00; 79,00) | 84,00 (83,00; 88,00) ** |
| РОвыд, л | | 125,00 (102,00;143,00) | 116,00 (104,00; 154,00) ** |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких выдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; МОС75 – максимальная объемная скорость при выдохе 75%; МОС50 – максимальная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ; МОС25 – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ; ФЖЕЛвд – форсированная жизненная емкость легких вдоха; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПОСвыд – пиковая объемная скорость выдоха; РОвыд – резервный объем выдоха; СОС25-75 – средняя

объемная скорость при выдохе от 25 до 75%; EB – емкость вдоха; * – достоверность относительно 1-й группы; ** – достоверность относительно 3-й группы, † – гендерные различия в рамках одной возрастной группы и ИМТ.

Однако при сравнении показателей групп с нормальным и повышенным индексом массы тела выявлено следующее: в группе юношей (4-я группа) с повышенным индексом массы тела наблюдаются достоверные различия с юношами 3-й группы (нормальный индекс массы тела) в ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно) (р=0,031), емкости выдоха (ЕВ) (р=0,024), резервный объеме выдоха (РОвыд) (р=0,0004). При анализе показателей функционирования дыхательной системы 5-й и 6-й групп у девушек с повышенным индексом массы тела (6-я группа) отмечалось достоверное увеличение РОвыд (р=0,0002) по сравнению с девушками из 5-й группы при нормальном ИМТ. В группе 4 (юноши, ИМТ>25) относительно 3-й группы (юноши, ИМТ<25), и в группе 6 (девушки, ИМТ>25) относительно 5-й группы (девушки, ИМТ<25) отмечаются тенденции к увеличению основных показателей функционирования дыхательной системы (табл. 1, 2).

При анализе полученных данных выявлены выраженные гендерные различия в подростковом и юношеском возрасте при нормальном ИМТ (табл. 1, 2).

Таблица 2 Показатели спирометрии у женщин (Me(Q25; Q75))

| | Группа 2 | Группа 5 | Группа 6 |
|---------------|--|--------------------------------------|----------------------------|
| ИМТ | 19,96 (18,37; 21,48) | 20,07 (18,91; 21,38) | 29,05 (26,18; 30,89) #;## |
| Рост | 167,00 (162,00;170,00) | 165,00 (160,00; 171,00) | 166,00 (161,00; 176,00) |
| Bec | 55,00 (50,00; 60,00) | 55,00 (49,00; 60,00) | 80,00 (70,00; 102,00) #;## |
| Возраст | 16,00 (15,00; 16,00) | 19,00 (19,00; 20,00) | 19,00 (19,00; 20,00) # |
| *ЖЕЛ, л | | 90,00 (81,50; 97,50) | 94,00 (85,00; 108,00) |
| *ФЖЕЛ, л | 86,00 (69,00; 94,00) | 86,00 (78,00; 97,00) | 97,00 (88,00; 108,00) |
| *ОФВ1, л | 90,00 (78,00; 101,00) [†] | 91,00 (83,00; 103,00) | 101,00 (93,00; 111,00) |
| *ПОСвыд, л/с | 85,00 (73,00; 95,00) [†] | 73,00 (64,00; 82,00)#,† | 85,00 (77,00; 93,00) |
| ОФВ1/ФЖЕЛ, % | 111,00 (109,00;114,00) [†] | 111,00 (105,00; 117,00)# | 110,00 (109,00; 115,00)# |
| МОС75, л/с | 117,00 (100,00;138,00) | 112,00 (94,00; 139,00) #,† | 119,00 (93,00; 121,00) # |
| МОС50, л/с | 106,00 (86,00; 116,00) | 87,00 (66,00; 100,00) ^{#,†} | 94,50 (57,00; 116,00) |
| МОС25, л/с | 85,00 (69,00; 92,00) [†] | 74,00 (60,00; 83,00) #,† | 90,50 (65,00; 100,00) |
| СОС25-75, л/с | 109,00 (93,00; 121,00) | 95,00 (68,00; 106,00) † | 97,50 (72,00; 116,00) |
| ЕВ, л | | 86,00 (78,00; 93,00) † | 108,50 (97,00; 112,00) |
| РОвыд, л | | 99,00 (76,50; 117,50)† | 64,00 (45,00; 103,00) ## |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких выдоха; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ФЖЕЛвд – форсированная жизненная емкость легких вдоха; МОС75 – максимальная объемная скорость при выдохе 75%; МОС50 – максимальная объемная скорость при выдохе 50% ФЖЕЛ; МОС25 – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ФЖЕЛ; ОФВ1 – объем форсированного выдоха за первую секунду; ПОСвыд – пиковая объемная скорость выдоха; РОвыд – резервный объем выдоха; СОС25-75 – средняя объемная скорость при выдохе от 25 до 75%; ЕВ – емкость вдоха; # – достоверность относительно 2-й группы; ## – достоверность относительно 5-й группы; † – гендерные различия в рамках одной возрастной группы и ИМТ.

Избыточный вес и ожирение нарушают функцию дыхательной системы несколькими механизмами [7, 8]. Во-первых, при ожирении повышается общая потребность организма в

кислороде даже в покое в среднем на 25%, что связано с повышенным количеством циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК). При избыточном их поступлении в плазму процесс β-окисления в митохондриях усиливается, поэтому повышается вентиляция легких для обеспечения организма кислородом и для выведения углекислого газа [7].

Во-вторых, ожирение также оказывает прямое воздействие и на физиологию дыхания. Это обусловлено увеличением массы тела и снижением податливости стенок грудной клетки при отложении жира вокруг ребер, соответственно, затруднением в увеличении объема грудной клетки на вдохе [8, 9].

В-третьих, при избыточном весе и отложении жира в брюшной полости развивается дисфункция диафрагмы, что ограничивает ее экскурсию [3, 10].

В данном исследовании мы оценили связь между ожирением и функциональным статусом дыхательной системы у обследованных без явных заболеваний сердца или легких. Выявлено, что у юношей и девушек с повышенным индексом массы тела отмечаются тенденции к увеличению основных показателей функционирования дыхательной системы, тогда как по данным литературы у лиц с ожирением и метаболическим синдромом отмечаются изменения, носящие противоположный характер. Это, возможно, связано с тем, что обследование проводили у здоровых молодых людей, у которых еще не появились выраженные метаболические нарушения и дисфункция эндотелия сосудов, а также более выражены, чем в зрелом возрасте, защитно-компенсаторные механизмы. Однако отмечаются рестриктивные нарушения у обследованных лиц с повышенным индексом массы тела – уменьшение резервного объема выдоха (РОвыд) как у юношей (р=0,0004), так и у девушек (р=0,0002) с повышенным индексом массы тела, что говорит об изменениях в респираторной системе при ожирении даже у лиц молодого возраста. А также выявлено, что у лиц с повышенным индексом массы тела стерты гендерные различия между основными показателями функционирования дыхательной системы.

Выводы. Метаболический синдром является клиническим состоянием, которое возникает под воздействием ряда факторов, способствующих структурным и физиологическим изменениям, приводящих к снижению функциональных возможностей. Изменения функциональных показателей дыхательной системы часто проявляются раньше клинических симптомов, поэтому изучение функциональных показателей системы дыхания может дать более полное представление о состоянии человека в данный момент и позволит точнее и быстрее внести нужные коррективы в процесс лечения. Оценка функционального статуса респираторной системы при ожирении — важный компонент в плане обследования и прогнозирования соматического здоровья лиц с ожирением.

Список литературы

- 1. van Huisstede A., Cabezas M.C., Birnie E., van de Geijn G.J., Rudolphus A., Mannaerts G. Systemic inflammation and lung function impairment in morbidly obese subjects with the metabolic syndrome // Journal of Obesity. 2019. Vol. 90. no. 2013. P. 131349.
- 2. Roth G.A., Abate D., Abate K.H., Abay S.M., Abbafati C., Abbasi N., et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. 2018. Vol. 80. no. 392. P. 1736-1788.
- 3. Soares V., Mota Venâncio P.E., Silveira de Avelar I., Trindade N.R., Tolentino G.P., Silva M.S. Metabolic syndrome impact on pulmonary function of women // Diabetes and Metabolic Syndrome. 2019. Vol. 13. no. 1. P. 630-635.
- 4. Fuster J.J., Ouchi N., Gokce N., Walsh K. Obesity-induced changes in adipose tissue microenvironment and their impact on cardiovascular disease // Circulation Research. 2016. no. 118. P. 1786-1807.
- 5. Mendes P.R., Kiyota T.A., Cipolli J.A., Schreiber R., Paim L.R., Bellinazzi V.R., et al. Gender influences the relationship between lung function and cardiac remodeling in hypertensive subjects // Hypertension Research. 2015. Vol. 38. no. 4. P. 264-268.
- 6. Chen W-L., Wang C-C., Wu L-W., Kao T-W., Chan JY-H., Chen Y-J., et al. Relationship between lung function and metabolic syndrome // PloS One. 2014. Vol. 9. no. 10. P. e108989.
- 7. Ghosh A., Gao L., Thakur A., Siu P.M., Lai CW.K. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction // Journal of Biomedical Science. 2017. no. 24. P. 50.
- 8. Khaing P., Pandit P., Awsare B., Summer R. Pulmonary Circulation in Obesity, Diabetes, and Metabolic Syndrome // Comprehensive Physiology. 2019. Vol. 10. no. 1. P. 297-316.
- 9. Willson C., Watanabe M., Tsuji-Hosokawa A., Makino A. Pulmonary vascular dysfunction in metabolic syndrome // Journal of Physiology. 2019. Vol. 597. no. 4. P. 1121-1141.
- 10. Sebastian J.C. Respiratory physiology and pulmonary complications in obesity // Best Practice of Resent Clinical Endocrinology and Metabolism. 2019. Vol. 27. no. 2. P. 157-161.