

УДК 615.(036.8+065 +276)

© А. В. Матвеев, 2009.

ДИНАМИКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПРОВОДИМОЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

А. В. Матвеев

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, кафедра клинической фармакологии, г. Симферополь, А.Р. Крым, Украина.

DYNAMICS OF ANTHROPOMETRIC CHANGES IN CHILDREN WITH JRA DEPENDS ON PHARMACOTHERAPY METHOD

O. V. Matvieiev

SUMMARY

Dynamics of basic anthropometric criteria – growth, body weight and BMI were analyzed in patients with juvenile rheumatoid arthritis. Dependence of them from kind of pharmacotherapy was analyzed too. It was found that DMARDs influence on effects of age, duration and activity of pathological process. Such influence is expressed unequal for different medicines and may be as positive as negative.

КЛІНІЧНИЙ ЕФЕКТ ОСТЕОГЕННИХ ПРЕПАРАТІВ У ПАЦІЄНТІВ З ОЗНАКАМИ ПЕРИІМПЛАНТИТА

О. В. Матвеев

РЕЗЮМЕ

В роботі проаналізовано динаміку основних антропометричних показників – росту, маси і індексу маси тіла пацієнтів хворих на ювенільний ревматоїдний артрит та їх залежність від типу фармакотерапії. З'ясовано, що препарати базисної терапії модифікують вплив таких факторів як вік, тривалість і активність самого захворювання на антропометричні показники. Цей вплив виражено неоднаково для різних лікарських засобів і може носити як позитивний, так і негативний характер.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, антропометрия, ИМТ, базисная фармакотерапия.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний аутоиммунной природы и является наиболее распространенным ревматическим заболеванием в детском возрасте. Несмотря на развитие медицинской науки ЮРА является ведущей причиной инвалидизации детей и подростков до 18 лет. Распространенность этого заболевания колеблется от 16 до 150 случаев на 100 тысяч детей [1,4]. Например, по данным Arthritis Foundation США в этой стране насчитывается более 71 тысячи детей в возрасте до 18 лет больных ЮРА [8].

Этиология ЮРА, как и ревматоидного артрита взрослых, остается до конца неизученной, поэтому имеющиеся на данный момент средства фармакоterapiи не могут обеспечить полное выздоровление таких больных, и направлены, прежде всего, на уменьшение выраженности симптомов ЮРА, сохранение нормального функционирования суставов и улучшение и сохранения качества жизни больных. Наиболее распространенными препаратами, модифицирующими течение ЮРА, являются метотрексат (МТХ), сульфасалазин (ССЗ),

циклоsporин А (ЦСА) и азатиоприн (АЗТ). В случае отсутствия или недостаточного выраженного эффекта от применения этих средств, а также в начале терапии ЮРА возможно назначение глюкокортикоидов (ГК), которые вследствие высокого риска развития побочных эффектов не относятся к группе средств базисной терапии, хотя обладают свойствами последних [1,6].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования является определить насколько базисные лекарственные средства влияют на основные антропометрические показатели детей с ЮРА и установить закономерности таких изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось у пациентов КРУ «Республиканская детская клиническая больница», находящихся на плановом лечении или поступивших для уточнения диагноза или коррекции терапии в плановом порядке в период с января 2006 года по февраль 2009 года. В работу были включены 153 пациента в возрасте от пяти до 15 лет с

верифицированным ЮРА. Количество пациентов мужского пола составило 30 человек (19,6%), женского – 123 (80,4%).

В зависимости от проводимого лечения пациенты были разделены на 6 групп – контрольную и 5 опытных: в группу контроля (39 наблюдений) вошли дети с ЮРА, не получающие средства базисной терапии, опытные группы составили дети с ЮРА, получающие метотрексат (47 наблюдений), комбинацию метотрексата и глюкокортикоидов (27 наблюдений), сульфасалазин, азатиоприн и циклоспорин А (19, 10 и 11 наблюдений соответственно). Дозы базисных препаратов варьировали в зависимости от активности основного заболевания. При определении антропометрических показателей - длины и массы тела пользовались стандартными процедурами. Масса тела измерялась с помощью медицинских весов, а длина тела при помощи ростомера. Рекомендованный ВОЗ универсальный критерий оценки массы тела – индекс массы тела (ИМТ) определялся нами по формуле (1):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела} / \text{длина тела}^2 \quad (1)$$

ВОЗ были разработаны нормы этого критерия, согласно которым значения ИМТ ниже 5 перцентиля расцениваются как значительный дефицит массы тела, от 5 до 85 – как норма, от 85 до 95 – как повышенная масса тела, а от 95 и выше – как ожирение [7]. Определение нормы ИМТ проводили с помощью

специально разработанных номограмм, принимая во внимание пол и возраст больного.

Все данные подвергнуты статистической обработке с помощью модуля Excel лицензированного пакета Microsoft Office 2003 в среде Windows Vista и специализированных программ MedStat. Для статистической обработки результатов применяли методы вариационной статистики и регрессионный анализ. По критерию W Шапиро-Уилка производили проверку на нормальность выборки. Достоверность полученных данных определяли на основании t-критерия Стьюдента и критерия Шеффе при нормальном распределении показателей, при отклонении показателей от нормального распределения использовали W-критерий Вилкоксона и T-критерий Мана-Уитни. В случае множественных сравнений применяли критерии Крускала-Уоллиса для независимых групп и критерий Данна. Достоверными считали результаты при значении $P < 0,05$, что принято в биологии и медицине. Для оценки и направленности статистической связи использовали коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Мы проанализировали средние значения и динамику изменения роста, массы и ИМТ пациентов с ЮРА во всех опытных группах и провели их сравнение между собой (табл. 1).

Таблица №1

Рост и масса тела пациентов контрольной и опытных групп (M±m), n=153

	Контроль	МТХ	МТХ+ГК	Сульфа- салазин	Цикло- спорин А	Азатио-прин
Рост (см)	132,89± 4,32	138,77± 3,03	125,77± 3,74	154,05± 4,3*	121,18± 9,41	111,77± 4,25*
Масса (кг)	33,36± 2,88	34,7± 2,03	29,86± 3,04	44,36± 3,82*	23,57± 4,63	15,83± 0,86*
Индекс массы тела кг/м ²	16,19± 0,78	17,72± 1,003	17,17± 0,54	18,03± 1,07	14,04± 0,85*	12,7± 0,31*

Примечание: * - статистическая значимость различия между контрольной и основной группами $P < 0,05$.

Так как разница возрастов пациентов в представленных группах велика, то оценка средних значений в данном случае не отразит интересующей нас динамики изменений, поэтому мы оценивали зависимость антропометрических показателей от возраста каждого ребенка на всем протяжении исследования (см. рис. 1).

Уменьшение темпов прироста длины тела больных, получающих в качестве препаратов базисной терапии АЗТ, МТХ и комбинацию МТХ+ГК, по нашему мнению, свидетельствуют о наличии более выраженного остеотоксического

действия данных препаратов. При этом обращает на себя внимание факт, что замедление темпов роста наименее выражено в группе ЦСА и ССЗ, а наиболее в группе АЗТ. Изменения роста в группе МТХ и МТХ+ГК занимают промежуточное положение, причем добавление в план терапии ГК вызывает более значительную задержку роста. Такой эффект ГК у детей достаточно хорошо описан в медицинской литературе [3,5]. Параллельно описанным выше изменениям динамики роста пациентов нами отмечалось и нарушение прироста массы тела, динамика которого представлена на рисунке 2.

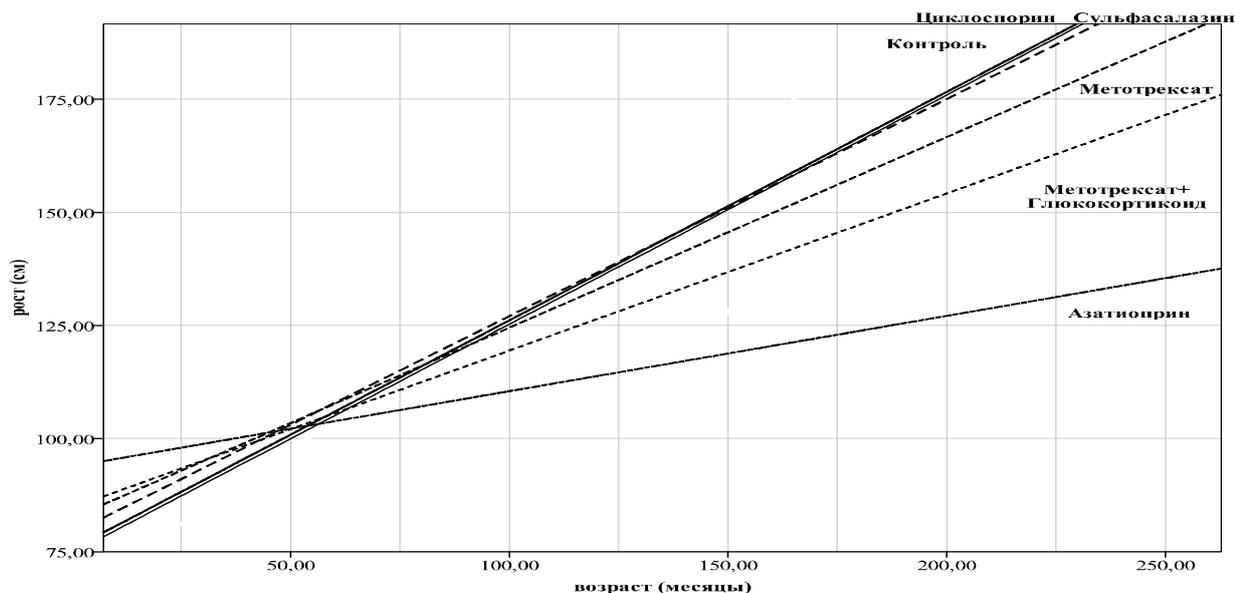


Рис. 1. Изменение длины тела пациентов контрольной и опытных групп в зависимости от возраста (n=153).

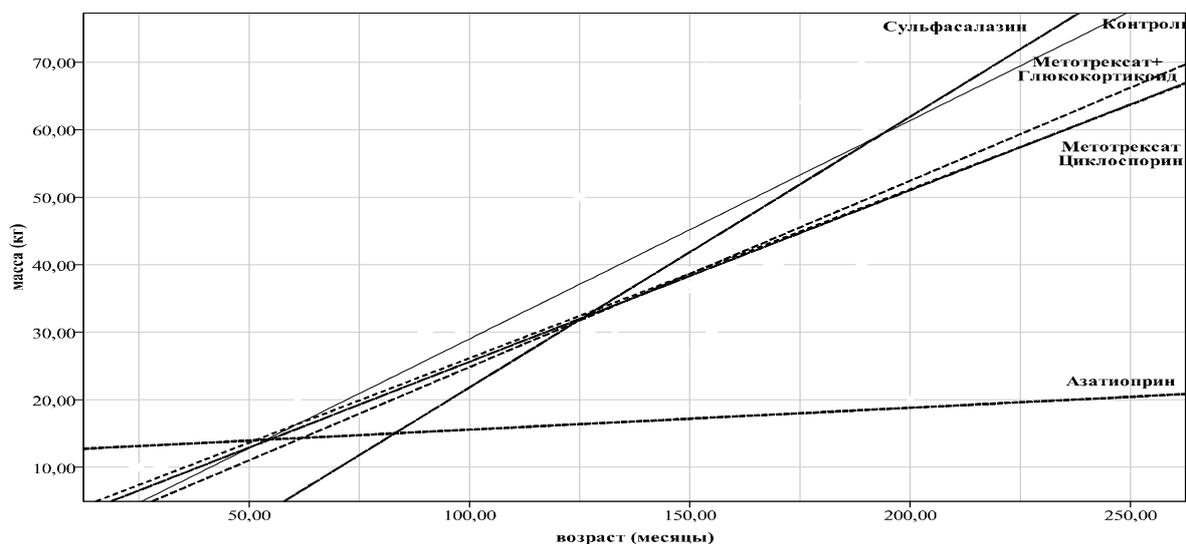


Рис. 2. Изменение массы тела пациентов контрольной и опытных групп в зависимости от возраста (n=153).

Нами отмечено угнетение темпов прибавки массы тела больных, принимающих АЗТ, и сходная с контролем динамика массы тела в группе ССЗ. Прямые, характеризующие динамику массы тела пациентов групп МТХ и ЦСА, совпадают, а прием ГК способствует увеличению массы тела пациентов, принимающих МТХ.

При расчете ИМТ возраст ребенка не учитывается, в то же время, учитывая неравномерный характер роста и прибавки массы тела, он может колебаться и изменяться с возрастом. Было обнаружено, что дети, получающие ЦСА и АЗТ, имеют более низкий ИМТ, чем дети, включенные в контрольную группу. В то же время у больных, принимающих МТХ+ГК и ССЗ, отмечалось увеличение ИМТ, которое, однако, изменялось незначительно по отношению к контролю.

Согласно результатам проведенного анализа Крускала-Уоллиса можно сделать вывод, что в наблюдаемых группах имеются значимые различия ($p < 0,01$).

При этом дефицит массы тела наблюдается у детей, не получающих базисную терапию или принимающих в качестве таковой ЦСА или АЗТ. Причем АЗТ статистически значимо ($p < 0,05$) уменьшает ИМТ по сравнению с контролем, МТХ, МТХ+ГК и ССЗ. Назначение МТХ в качестве монотерапии или в комбинации с ГК, а также ССЗ сохраняет нормальный ИМТ.

Результаты центильного анализа ИМТ представлены в таблице 3.

Полученные данные совпадают с результатами оценки средних показателей ИМТ.

Таблица №2

Рост и масса тела пациентов контрольной и опытных групп (%),
n=153

	Контроль	МТХ	МТХ+ГК	Сульфа- салазин	Цикло- спорин А	Азатио- прин
до 5 центиля	25,64	27,66	37,03	26,32	63,64	100
5-85 центиль	58,97	63,83	37,03	73,68	36,36	0
85-95 центиль	10,25	2,13	14,81	0	0	0
выше 95 центиля	5,13	6,38	11,11	0	0	0

Так как изучение динамики роста и массы тела пациентов выявило значительные изменения в зависимости от принимаемого базисного препарата

мы решили проанализировать динамику показателя ИМТ в зависимости от возраста (см. рис.3.).

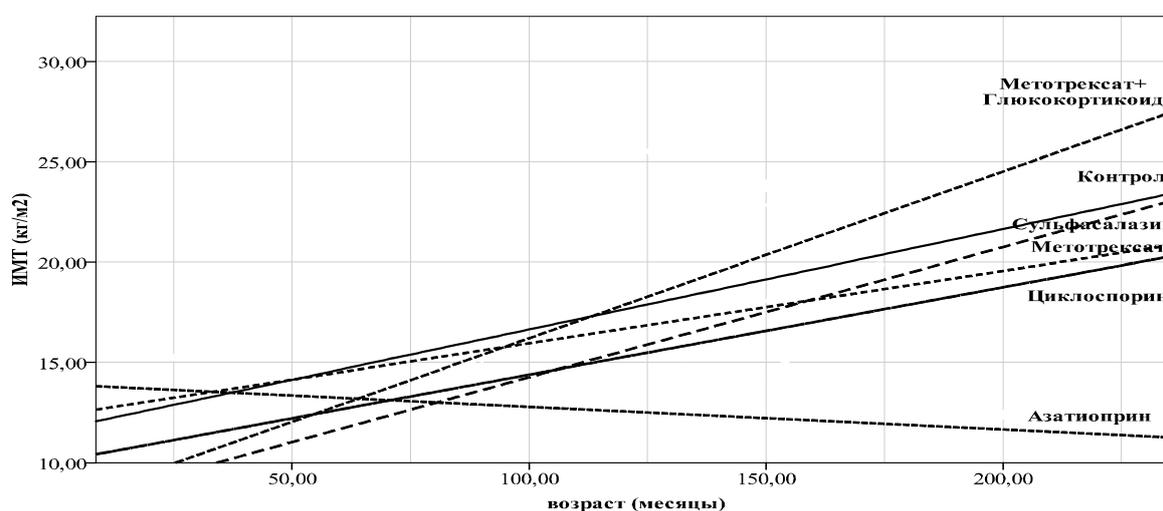


Рис. 3. Изменение ИМТ пациентов контрольной и опытных групп в зависимости от возраста (n=153).

Из приведенного на рисунке 3 графика видно, что ИМТ в группе МТХ+ГК имеет тенденцию к увеличению, более выраженную, чем в контрольной группе, что может быть объяснено развитием синдрома Иценко-Кушинга у этой категории больных, который, как известно из источников литературы [3], приводит к увеличению массы тела и, одновременно, к уменьшению его длины. Также представляется интересным тот факт, что только у пациентов, принимающих АЗТ, выявляется снижение ИМТ с возрастом.

Следует отметить, что в группе АЗТ корреляция между ИМТ и возрастом пациентов была отрицательной ($r=-0,879$, $p<0,05$), т.е. можно сделать вывод, что у пациентов, принимающих данный препарат, ИМТ с возрастом статистически значимо снижается. Следующим важным фактором,

влияющим на состояние скелета больных ЮРА, является длительность заболевания. Анализ такой зависимости дает возможность оценить, какой из методов базисной фармакотерапии позволяет наиболее физиологично нормализовать процессы роста и набора массы у больных с различной длительностью заболевания. Поэтому на следующем этапе работы нами было изучено влияние длительности ЮРА на длину тела, массу и ИМТ пациентов.

При изучении динамики зависимости роста пациентов от длительности течения ЮРА мы выявили ряд заслуживающих внимания особенностей. Длительность заболевания как и возраст пациентов оказывает влияние на интенсивность роста у больных ЮРА, вне зависимости от того какой базисный препарат они принимают, причем назначенная

фармакотерапия снижает темпы роста скелета в такой последовательности: МТХ > МТХ+ГК > АЗТ > ЦСА > ССЗ. Мы считаем, что это может служить доказательством того факта, что базисные препараты не только не нивелируют влияние длительности ЮРА на процессы роста, но и, напротив, могут усугублять их. Более тщательного изучения заслуживает эффект ГК, которые в данном случае обладают протективными свойствами, т.к. они способствуют сохранению темпов роста скелета, уменьшая депрессивный эффект МТХ.

При изучении влияния длительности ЮРА на прирост массы тела детей было обнаружено, что изучаемые методы фармакотерапии уменьшают влияние самой нозологии, причем это влияние также

может быть расценено как негативное, т.к. темпы роста массы тела еще больше замедляются. Наиболее ярко это выражено у больных, получающих в качестве базисного препарата АЗТ. Добавление ГК к терапии МТХ способствует увеличению массы тела, что так же может быть объяснено развитием синдрома Иценко-Кушинга что так же является неблагоприятным эффектом.

Учитывая, что ИМТ, проявивший зависимость от возраста пациентов, имел наиболее выраженную динамику в группах МТХ+ГК (позитивную) и АЗТ (негативную), мы посчитали целесообразным изучить его зависимость от длительности заболевания. Полученные данные по группам представлены на рисунке 4.

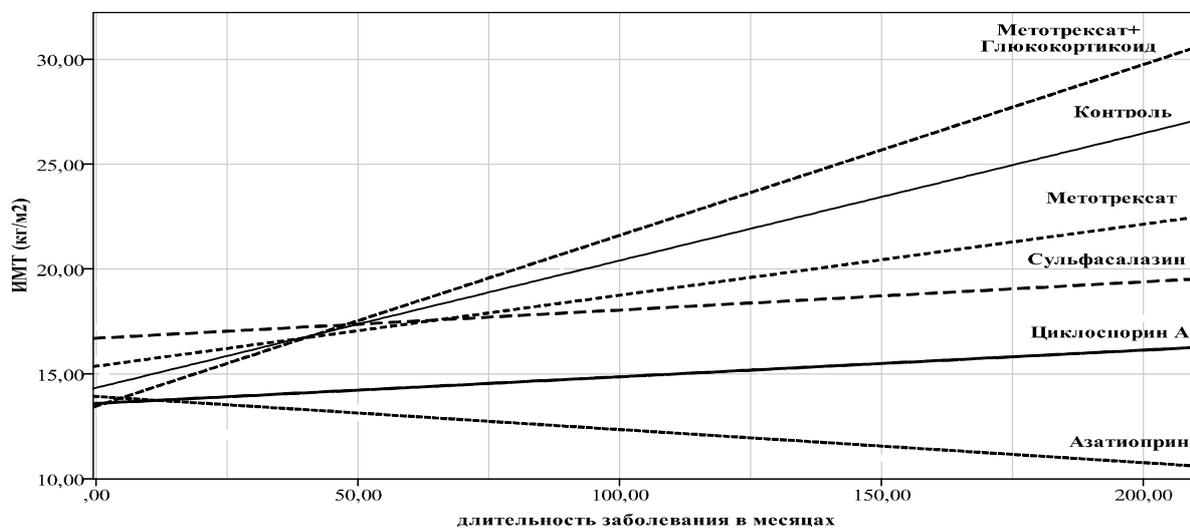


Рис. 4. Динамика ИМТ пациентов контрольной и опытных групп в зависимости от длительности ЮРА (n=153).

С увеличением длительности ЮРА индекс массы тела у пациентов, принимающих МТХ+ГК, нарастает более выражено, чем у пациентов контрольной группы и у детей, получающих только МТХ, ЦСА, ССЗ или АЗТ. У последних, наоборот, с увеличением длительности болезни обнаруживается тенденция к снижению ИМТ. Для того, чтобы определить насколько длительность заболевания определяет изменения антропометрических показателей мы провели корреляционный анализ и выяснили, что в группах МТХ, ССЗ и ЦСА продолжительность ЮРА не связана ($p > 0,05$) с описанной динамикой изменений роста, массы и ИМТ. В группах контроля и МТХ и ГК такая связь была значимой, но выраженной слабо ($s < 0,5$ при $p < 0,05$). В группе детей, принимающих АЗТ нами, напротив, были обнаружены сильные ($s > 0,8$ при $p < 0,05$) положительные (рост и масса) и отрицательные (ИМТ) связи с продолжительностью ЮРА.

Таким образом, мы выяснили, что антропометрические показатели пациентов слабо связаны с продолжительностью патологического процесса. Этот факт требует более тщательного изучения, так

как можно предположить, что именно применение препаратов базисной терапии – МТХ в комбинации с ГК и без них, ССЗ, ЦСА позволяет нивелировать такое влияние.

Кроме продолжительности болезни на состояние скелета и массу тела больных может влиять активность процесса, именно ее различия в группах может объяснить описанные выше изменения. Активность ЮРА определяется исходя из лабораторных показателей, характеризующих воспалительный процесс, и имеет 4 степени – от минимальной (0) до высокой (3). Структура активности патологического процесса в группах представлена на рисунке 5.

Для того чтобы оценить, как и насколько активность ЮРА действует на длину тела, массу и ИМТ мы провели анализ корреляции между этими показателями и степенью активности. Ни в одной из групп мы не обнаружили подобной статистически значимой связи ($p > 0,05$). Таким образом, несмотря на наличие различий активности изучаемой патологии в группах, она не связана с наблюдаемыми изменениями антропометрических показателей.

Следовательно, на следующем этапе нашего анализа возникла необходимость более детально изучить параметры фармакотерапии потому, что именно она, по данным литературы [4,5,6], является одним из

важных факторов, влияющих организм больного с ЮРА, и характеризуется, прежде всего, дозой и длительностью. При изучении связи длины тела и указанных характеристик базисной терапии нами

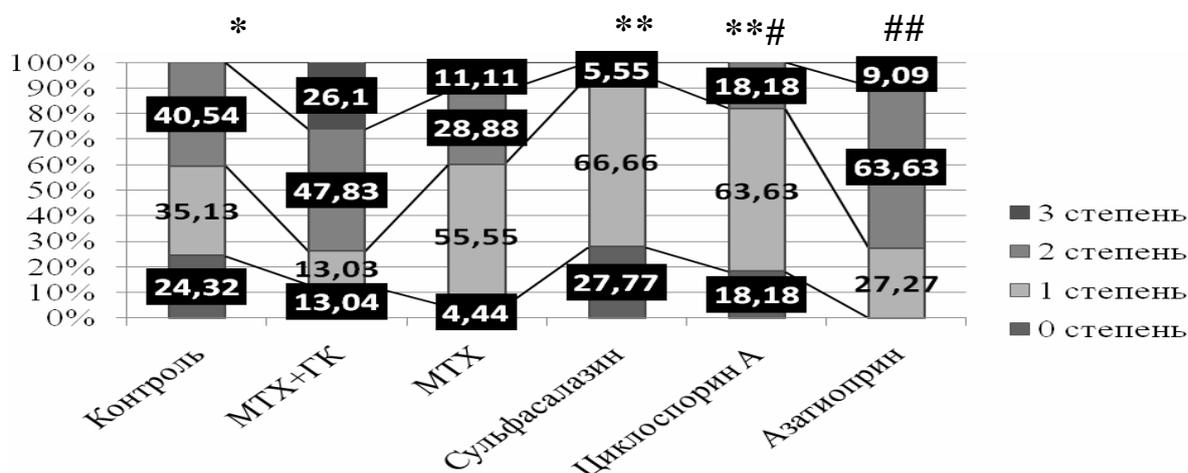


Рис.5. Структура активности ЮРА контрольной и опытных групп (n=153). Примечание: значимости различия $p < 0,05$: * - по сравнению с контролем, ** - по сравнению с MTX+ГК, # - по сравнению с группой MTX, ## - по сравнению с группой циклоспорина А.

были выявлены средние положительные значения коэффициентов корреляции между дозировкой MTX и ростом в группах больных, получающих, как только MTX, так и его комбинацию с ГК ($c=0,389$ и $c=0,52$ при $p < 0,05$). Также установлены связи для доз ЦСА и АЗТ с ростом ($c=0,642$ и $c=0,781$ при $p < 0,05$ соответственно). Вместе с этим, нами была обнаружена положительная слабая корреляция длительности терапии MTX с массой тела ($c=0,497$, $p < 0,05$) и ИМТ ($c=0,537$, $p < 0,05$) больных, принимающих этот базисный препарат в комбинации с ГК. В группе АЗТ связь длительности лечения и роста была определена как сильная положительная ($c=0,946$, $p < 0,05$).

Подобные связи были выявлены также для пар «доза-масса тела» и «длительность-масса тела». Их можно охарактеризовать как положительные средней силы в группах MTX+ГК (статистически значимо только с дозой MTX, $c=0,582$ при $p < 0,05$), ЦСА и АЗТ ($c=0,677$ и $c=0,792$ при $p < 0,05$ соответственно) для дозировки препарата. Корреляционные связи были обнаружены также между длительностью лечения MTX (в группе пациентов, принимающих его в комбинации с ГК) и АЗТ и массой тела ($c=0,497$ и $c=0,847$ при $p < 0,05$ соответственно). В тех же группах детей выявлены связи дозы и ИМТ, причем в группе АЗТ она являлась сильной отрицательной ($c=-0,879$, $p < 0,05$).

Описанные нами изменения роста, массы и ИМТ пациентов, могут быть объяснены тем фактом, что препараты базисной фармакотерапии рассчитываются исходя из возрастной дозировки, и их доза увеличивается лечащим врачом при

взрослении ребенка. Однако такая статистически достоверная связь «доза-возраст» ($c=0,465$, $p < 0,05$) была выявлена только для MTX.

Для комплексной оценки воздействия нами были построены диаграммы зависимости полученных антропометрических показателей, которые представлены на рисунках 6-9. Из рисунка 6. следует, что рост ребенка с ЮРА, прежде всего, определяется возрастом. Использование АЗТ, MTX и ГК, как и других средств, не влияет на силу этой связи, поэтому отмеченные выше изменения роста у больных, получающих эти лекарства, обусловлены другими факторами, вероятно связанными с клеточными механизмами, обуславливающими состав и архитектуру костной ткани. В группе детей, не получающих лечение, вторым по значимости фактором является длительность заболевания. Его действие практически полностью нивелируется воздействием MTX+ГК, причем применение только MTX не обладает таким эффектом. Интересно, что у АЗТ наблюдается противоположный эффект, его прием усиливает зависимость роста от длительности ЮРА. Хотя полученные нами зависимости длины тела и активности ЮРА не были статистически значимы, их отличия в группах могут быть объяснены тем фактом, что у больных, включенных в группы MTX, комбинации MTX и ГК, АЗТ заболевание носило более активный характер, чем в группах детей, которым был назначен ЦСА и ССЗ, которые, как следует из рисунка 7, смогли полностью нейтрализовать воздействие активности на рост пациентов. Еще одним выводом, следующим из анализа корреляционных связей, является то, что для

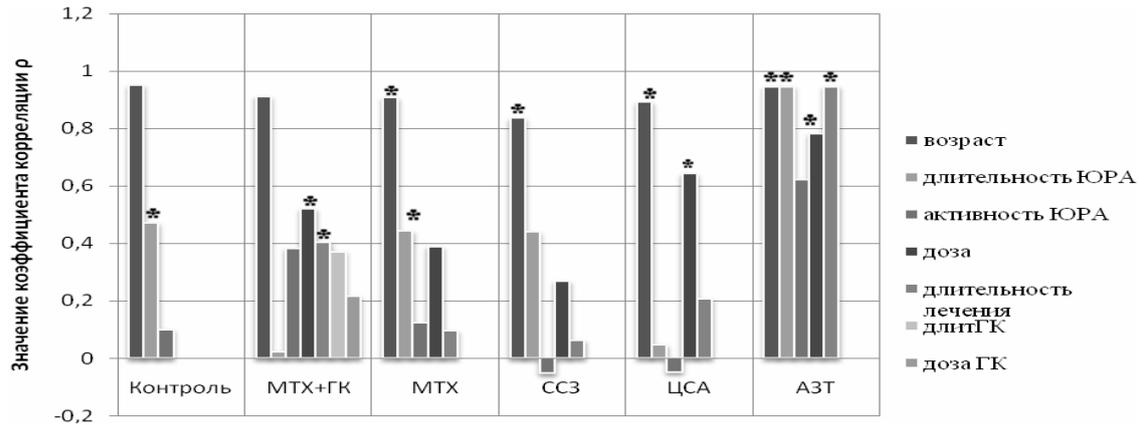


Рис. 6. Связь роста пациентов с ЮРА с изучаемыми факторами влияния в контрольной и опытных группах (n=153). Примечание: * - статистическая значимость $p < 0.05$.

всех базисных средств, кроме ССЗ, существует статистически значимая дозозависимость роста, а связь с длительностью приема лекарства нами была обнаружена только для МТХ и АЗТ. Так как корреляционный анализ не позволяет выявить причинно-следственную связь [2], с одной стороны этот факт может быть объяснен тем, что врачи изменяли дозу, исходя из возраста пациента и, именно его изменение, является причиной. С другой стороны адекватные, рационально выбранные дозировки

могут препятствовать факторам негативно, влияющим на рост скелета. Отметим, что увеличение дозировок с возрастом нами было обнаружено только для МТХ, поэтому, чтобы решить вопрос об истинности именно второго предположения, является необходимым провести более детальное изучение действия препаратов, модифицирующих течение ЮРА, на костную ткань. Коэффициенты корреляции, характеризующие связи массы тела больных с изученными выше факторами представлены на рисунке 7.

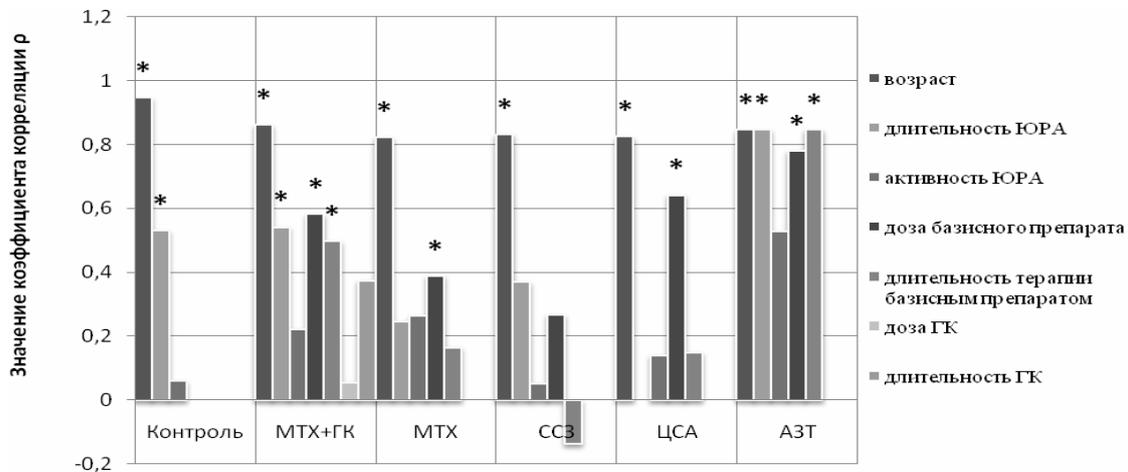


Рис. 7. Связь массы пациентов с ЮРА с изучаемыми факторами влияния в контрольной и опытных группах (n=153). Примечание: * - статистическая значимость $p < 0.05$.

Как и в предыдущем случае, основным фактором, влияющим на массу тела пациентов, является возраст пациентов, при взрослении ребенка масса тела увеличивается, хотя это влияние и может быть ослаблено самой болезнью и фармакотерапией. Факторы, характеризующие саму болезнь, прежде всего – длительность, положительно коррелирует с массой во всех опытных группах, что может быть объяснено частым ранним дебютом ЮРА у пациентов контрольной группы и групп МТХ, в комбинации с ГК и без, ССЗ и АЗТ. Влияние активности процесса на массу тела статистически значимо нам доказать не удалось. Связь такой характеристики фармакотерапии как доза

препарата с массой тела была выявлена во всех группах, но статистически значимо только для МТХ, ЦСА и АЗТ. Именно ею можно объяснить наблюдаемые различия прироста массы тела у пациентов этих групп. Связь длительности приема с массой, как и его связь с ростом, удалось установить в группах МТХ+ГК и АЗТ. При изучении картины взаимосвязей возраста, длительностей ЮРА и фармакотерапии и др. с ИМТ, мы обнаружили, что только у детей, принимающих АЗТ, ИМТ статистически значимо снижается с возрастом. При этом нами обнаружено, что данный, безусловно, негативный эффект зависит от дозы и длительности лечения указанным лекарством (см. рис.8.).

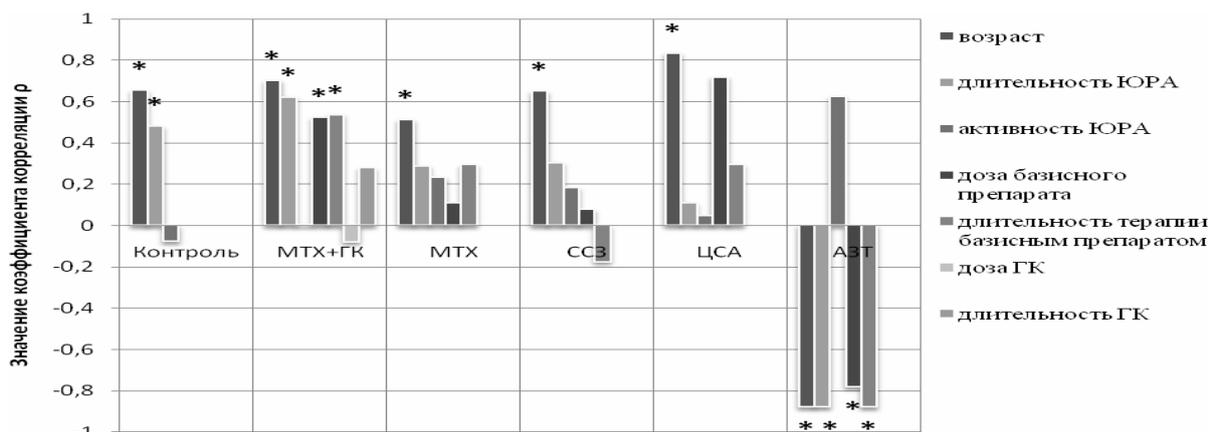


Рис. 8. Связь индекса массы тела больных ЮРА с изучаемыми факторами влияния в контрольной и опытных группах (n=153). Примечание: * - статистическая значимость $p < 0.05$.

Подобная дозозависимость и связь длительности приема с ИМТ была выявлена и для МТХ (в группе МТХ+ГК), только в данном случае ее можно расценить как фактор, способствующий сохранению нормального соотношения массы и роста.

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, представляется логичным сделать вывод о том, что антропометрические критерии пациентов с ЮРА, а именно рост, масса и ИМТ, зависят от выбора препарата базисной терапии, которые модифицируют (усиливают, ослабляют или полностью нивелируют) воздействие таких факторов как возраст, длительность и активность самого заболевания.

2. Рост и масса ребенка с ЮРА, прежде всего, определяется возрастом. Эта мощная генетически определенная детерминанта превосходит такие важные факторы как длительность и активность заболевания, и она сильно влияет на длину и массу тела во всех группах, хотя ее влияние выражено неодинаково.

3. Для всех базисных средств, кроме ССЗ, существует статистически значимая дозозависимость роста, а связь с длительностью приема лекарства нами была обнаружена только для МТХ и АЗТ. Дозозависимость динамики массы тела была выявлена во всех группах, но статистически значимо только для МТХ, ЦСА и АЗТ. Связь длительности приема с массой, как и его связь с ростом, удалось установить в группах МТХ+ГК и АЗТ.

4. У детей, принимающих АЗТ, ИМТ статистически значимо снижается с возрастом. При этом нами обнаружено, что данный, безусловно,

негативный эффект зависит от дозы и длительности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко Я.С. Еволюція поглядів на класифікацію та терапію ювенільного ідіопатичного артриту // Український ревматологічний журнал. – 2008. - №1, Т.31 – С.30-39.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. под ред. Н. Е. Бузикашвили и Д. В. Самойлова. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
3. Дядык А.И., Глюкокортикоидная терапия в клинической практике. Методические рекомендации. / Дядык А.И., Багрий А.Э., Яровая Н.Ф. - Донецк: Норд-Компьютер, 2006. – 32 с.
4. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.Л. Проблема остеопороза в ревматологии. / М.: Медицина, 1997. - 429 с.
5. Поворознюк В. В. Остеопороз позвоночника: механизмы развития, факторы риска, клиника, диагностика, профилактика и лечение / В. В. Поворознюк // Повреждения позвоночника и спинного мозга (механизмы, клиника, диагностика, лечение) / [под ред. Н. Е. Полищука, Н. А. Коржа, В. Я. Фищенко]. – Киев: “КНИГА плюс”, 2001. – 388 с.
6. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: практическое руководство / Рожинская Л. Я. – Москва: издатель Мокеев, 2000. – Глава 4. – 196 с.
7. BMI: clinical charts. [электронный ресурс] National Institute of Health
Режим доступа: <http://www.cdc.gov/clinicalcharts/index.html>
8. Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. // Rheum Dis Clin North Am. 2002 Aug;28(3):503-30 150.