

Нарушение роста при ювенильном идиопатическом артрите: современные аспекты патогенеза и терапии

В. А. Серая, Е. С. Жолобова, А. В. Витебская

Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова

Цель обзора: анализ данных о роли различных факторов в патогенезе низкорослости у детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА).

Основные положения. Рассмотрены возможные причины развития низкорослости при ювенильном артрите, факторы болезни и терапии, участвующие в патогенезе задержки роста, включая гормональную регуляцию, терапию глюкокортикоидами, а также провоспалительными цитокинами. Проанализированы данные, полученные при изучении влияния терапии рекомбинантным гормоном роста и генно-инженерными биологическими препаратами на антропометрические показатели.

Заключение. Профилактика и лечение нарушений роста при ЮИА до настоящего времени остаются одной из нерешенных задач. Существует ряд вопросов, на которые еще предстоит ответить в связи с сохраняющейся актуальностью этой проблемы.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, нарушение роста, провоспалительные цитокины, генно-инженерная биологическая терапия.

Growth Disorders in Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights into Pathogenesis and Treatment

V. A. Seraya, E. S. Zholobova, A. V. Vytebskaya

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Objective of the Review: To analyze information about the role of different pathogenic pathways that contribute to stunting in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Key Points: The authors analyzed the possible causes of stunting in juvenile arthritis and the specific characteristics of this disease and its treatment that are involved in the pathogenesis of stunting, including hormonal regulation, corticosteroid therapy, and proinflammatory cytokines. They also evaluated the effects of treatment using recombinant growth hormone and genetically-engineered biological agents on anthropometric parameters.

Conclusion: Prevention and treatment of growth disorders in JIA are still a concern. Since these issues remain urgent, there are a number of problems in this area that still need to be resolved.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, growth disorders, proinflammatory cytokines, genetically-engineered biological agents.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — тяжелое прогрессирующее заболевание, которое возникает у детей до 16 лет, характеризуется деструктивно-воспалительным процессом, преимущественно суставов, а также вовлечением внутренних органов с последующим формированием полиорганной недостаточности различной степени выраженности. Это заболевание часто приводит к ранней инвалидизации больных, выраженному снижению качества их жизни [1].

Клиническая картина и механизмы воспаления при ЮИА имеют отличия от таковых при ревматоидном артрите взрослых. Отставание в росте и его локальные нарушения присущи только ювенильным артритам.

Нарушение роста у детей с ювенильными артритами впервые было описано Дж. Ф. Стиллом в 1897 г. в письмах королевского медицинского и хирургического сообществ Лондона. Отличительными чертами описанных им случаев болезни были выраженная задержка роста и физического развития у детей до так называемой второй смены зубов [11]. Полвека спустя началась эра глюкокортикоидов (ГК), и у детей, получавших лечение ГК, наблюдали выраженное улучшение течения заболевания, известного теперь как системная форма ЮИА. Однако в скором времени было выявлено отрицательное влияние ГК на рост и развитие детей.

Нарушения роста у детей с данной болезнью характеризуются снижением темпов роста, нанизмом, локальными нарушениями роста в области суставов, вовлеченных в патологический процесс. Отставание в росте, встречающееся у детей с ЮИА, в особенности у тех из них, кто получает гормональную терапию, имеет большое социальное значение, приводит к развитию психологической и социальной дезадаптации. Процент детей с ЮИА и низкорослостью, по разным данным, колеблется от 10% при полиартикулярной форме до 40% при системной [34]. Несмотря на современные эффективные методы лечения, у 10–20% детей с тяжелыми формами заболевания наблюдают выраженные нарушения роста [9].

Рост ребенка — генетически запрограммированный процесс увеличения линейных и объемных размеров организма при оптимальном поступлении ингредиентов питания и благоприятных условиях окружающей среды. Рост является одним из наиболее чувствительных показателей, характеризующих здоровье ребенка. Для определения соответствия показателя роста ребенка норме или оценки степени отклонения от нее высчитывают коэффициент стандартного отклонения роста (SDS) или используют перцентильные таблицы. Важным показателем соответствия норме является скорость роста. Дефицит роста от средневозрастного стандарта

Витебская Алиса Витальевна — к. м. н., заведующая детским эндокринологическим отделением Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: dr.vitebskaya@mail.ru

Жолобова Елена Спартаковна — д. м. н., профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: zholobova@mta.ru

Серая Валентина Анатольевна — аспирант кафедры детских болезней Университетской детской клинической больницы ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 119335, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19. E-mail: valentina-babydoc@mail.ru

более 20% или более 3 перцентилей (более чем SDS-2) позволяет поставить диагноз «низкорослость (нанизм)».

Механизмы задержки роста при ЮИА сложны и в настоящее время еще не до конца изучены. Однако хорошо известно, что на процессы роста организма влияют как факторы самой болезни, так и факторы терапии. Системное воспаление, лежащее в основе патогенеза ЮИА, вызывает общее замедление и остановку роста, зависящие от возраста дебюта, длительности заболевания, его формы. Практически все авторы отмечают, что ЮИА тормозит рост детей уже в первый год заболевания. Наиболее значительная задержка роста может развиваться при дебюте ЮИА до семилетнего возраста. Выявлена прямая корреляция длительности заболевания с высокой активностью (более 6 лет), непрерывностью (отсутствием ремиссий заболевания) и снижением темпов роста [1].

Системный и полиартикулярный варианты болезни с генерализованным суставным синдромом и/или полиартрит с быстрым прогрессирующим эрозивным артритом приводят к более выраженной задержке роста. Сравнительный анализ скорости роста в первый год болезни у пациентов с системным и суставным ЮИА показал, что полная остановка роста статистически значимо чаще ($p < 0,001$) встречается у больных с системной формой [1]. Так, по данным исследования с применением системы ARAMIS (The American Rheumatism Association Medical Information System), до 17% детей с длительностью заболевания более 5 лет имеют задержку роста ниже 5-го перцентиля, наиболее выраженную при системной форме заболевания [5].

Высокая активность ЮИА играет роль в задержке роста не только при системном и полиартикулярном вариантах ЮИА. S. Padeh и соавт. в ретроспективном исследовании с участием 95 детей с персистирующим олигоартритом выявили задержку роста у 35% пациентов, из них у 11% — выраженную. Ускорение СОЭ более 40 мм/ч имело прямую связь с выраженностью нарушения роста. По предложению авторов, СОЭ может определяться как один из предикторов риска развития низкорослости у детей с ЮИА [26].

Снижение активности заболевания, позволяющее отмену системных ГК, приводит у некоторых пациентов к увеличению темпов роста. Однако во многих случаях это улучшение незначительное и конечный рост оказывается ниже 3-го перцентиля и расчетного ожидаемого конечного роста [28].

Хроническая интоксикация с последующим развитием дистрофии и частое вовлечение височно-нижнечелюстных суставов в воспалительный процесс препятствуют достаточному поступлению питательных веществ [1].

Местное воспаление нарушает кровоток в пораженных суставах, что ограничивает поступление кислорода и питательных веществ к зонам роста длинных костей. Это приводит к усиленному росту эпифизов и преждевременному закрытию зон роста, что в свою очередь является причиной необратимого уменьшения длины формирующейся конечности. Низкорослость при ЮИА обычно связана с уменьшением длины нижних конечностей и реже — с уменьшением высоты позвонков [34]. Некоторые исследователи отмечают сохранение детских пропорций туловища у больных ЮИА, другие авторы свидетельствуют, что уменьшение длины нижних конечностей часто не нарушает пропорции тела, так как обычно сочетается с общей задержкой роста [23].

По некоторым данным, ревматоидный фактор (РФ) и щелочная фосфатаза (ЩФ) также имеют определенное значение в развитии низкорослости. В исследованиях пациенты, серопозитивные по РФ, с высоким уровнем ЩФ имели меньший рост по сравнению с РФ-отрицательными пациентами с низким

уровнем ЩФ. Однако есть данные о низких уровнях ЩФ у детей с системной формой ЮИА и задержкой роста [22].

Задержка полового развития часто встречается у детей с ЮИА, исследователями установлена четкая связь между активностью заболевания и половым созреванием. Однако существуют исследования, не выявившие существенной разницы в развитии и росте детей с ЮИА и детей из группы сравнения. В работе W. Umlawska и M. Krzyzanowska средний возраст менархе у девочек в группе ЮИА составил 12,8 года, что укладывается в норму [33].

Медиаторы воспаления и провоспалительные цитокины ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α вызывают и поддерживают хроническое местное и общее воспаление и, оказывая прямое и не прямое воздействие, играют одну из ключевых ролей в нарушении роста при ЮИА. За счет системных эффектов медиаторы воспаления поддерживают высокую активность заболевания, играют роль в развитии системных проявлений, поддерживают хроническое воспаление в суставах, что в совокупности ведет к прогрессированию заболевания и развитию низкорослости [8, 19].

В ходе ряда исследований показано, что повышение определенного класса цитокинов соответствует варианту ЮИА. Исследование цитокинового профиля выявило повышение уровней ИЛ-6 и ФНО- α при системном и полиартикулярном ЮИА. При олигоартрите уровни цитокинов незначительно превышали показатели здоровых детей [19].

Многими исследователями подтверждена связь ИЛ-6 с нарушением роста у детей. Так, по данным L. S. Souza и соавт., в когорте из 77 пациентов за год наблюдения процент низкой скорости роста составил 25,3%, что было связано с высокой активностью заболевания, повышенными концентрациями ИЛ-6 и более высокими кумулятивными дозами ГК. Авторы выявили, что только повышение уровня ИЛ-6 было статистически значимо и отрицательно связано с показателями скорости роста. Повышение уровней остальных цитокинов не имело статистической значимости [30].

На моделях животных были показаны механизмы, посредством которых ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α оказывают влияние на клетки-мишени в зонах роста. F. De Benedetti и соавт. на моделях трансгенных мышей установили связь между высокими уровнями ИЛ-6 и снижением концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) [12]. K. Martensson и соавт. исследовали взаимодействие ИЛ-1 и ФНО- α и их воздействие на метатарзальные кости эмбрионов крыс *in vitro* [21]. В результате исследования было показано, что эти цитокины усугубляют нарушение роста, действуя содружественно.

За счет локального воздействия цитокинов на зоны роста длинных костей медиаторы воспаления вызывают пролиферацию синовиоцитов и остеокластов, синтез простагландинов, коллагена II типа, протеогликанов, активизацию лейкоцитов, синтез ферментов, что усиливает костную резорбцию и приводит к развитию локального и системного остеопороза [10]. Прирост костной ткани — важный фактор, благодаря которому осуществляется линейный рост кости, — подавляется прямыми и непрямыми механизмами, такими как воспаление, лекарственная терапия, иммобилизация. У 5,5% пациентов с ЮИА уже в дебюте заболевания отмечают остеопороз, у 30,6% — низкую минеральную плотность костей по отношению к хронологическому возрасту [4]. У детей с ЮИА в пубертатном периоде отмечают превалирование маркеров костной резорбции над маркерами костеобразования, которое чаще проявляется при полиартикулярном варианте ЮИА [33].

Среди факторов терапии наибольшее значение в развитии низкорослости имеют ГК, которые являются наиболее эффективными противовоспалительными средствами при лечении ревматических заболеваний. ГК в настоящее время применяются как своеобразный мост в ожидании эффекта базисной и биологической терапии, а также при лечении синдрома активации макрофагов. Высокие дозы внутривенных ГК используют для лечения наиболее тяжелых или острых проявлений системного воспалительного заболевания. В основе механизма их работы лежит немедленное, выраженное противовоспалительное действие. Внутрисуставные инъекции — эффективный метод лечения синовита у детей с ЮИА. Однако терапия ГК связана с рядом побочных эффектов, и некоторые из них могут быть необратимыми. Это подчеркивает необходимость рационального использования этих препаратов [18, 20].

Задержка роста — единственный специфичный для детского возраста побочный эффект ГК, даже в дозе 0,1 мг/кг/сут. Использование системных ГК менее года не приводит к выраженным и необратимым нарушениям роста и снижению показателей расчетного конечного роста [1]. Длительное лечение ГК даже в низких дозах усугубляет негативное влияние самого заболевания на рост и тем самым вызывает его полную остановку или замедление темпов у 97% больных. При терапии ГК имеют значение раннее (до пятилетнего возраста) назначение ГК в максимальных и средних дозах, длительное (более 3 лет) лечение ГК в любых дозах, повторное назначение или повышение дозы, поздняя отмена (после десятилетнего возраста), многократное внутрисуставное введение ГК, позднее назначение иммунодепрессантов (позже 3 лет болезни). Длительность, кратность применения, пути введения и дозы ГК влияют на нарушение роста у детей с ЮИА.

Молекулярные механизмы, с помощью которых ГК подавляют линейный рост костей, изучены недостаточно. Несколько исследований показывают, что ГК могут действовать путем регуляции компонентов системы гормон роста (ГР) — ИФР-1. ГК нарушают секрецию ГР, ИФР-1 и ИФР-1-связывающего белка и их взаимодействие с рецепторным аппаратом, блокируя экспрессию рецепторов к ГР и ИФР-1 в зонах роста костей. Исследования показали противоречивые результаты: *in vitro* в культуре крысиных клеток в зонах роста ГК могут подавлять экспрессию рецепторов ГР, ИФР-1 и ИФР-1-связывающего белка, что приводит к нарушению процессов роста на клеточном уровне из-за отсутствия рецепторов на мембране клеток. Другие исследования показали, что ГК повышают экспрессию матричной РНК (мРНК) ИФР-1-связывающего белка в культуре свиных хондроцитов и мРНК ГР *in vivo* в зоне роста у кроликов. Однако при этом ГК тормозят пролиферацию стволовых клеток и, следовательно, сохраняют их ограниченный пролиферативный потенциал, чем, скорее всего, объясняется скачок роста после прекращения терапии ГК [16].

При лечении ГК, проводимом в препубертатный период (когда скорость роста наименьшая и секреция эндогенного ГР транзиторно снижена), торможение секреции надпочечниковых андрогенов нарушает активацию системы гипоталамус-гипофиз-гонады, необходимую для стимуляции роста половыми гормонами [16].

В настоящее время изучены механизмы нарушения роста у детей с ЮИА, прямым и косвенным образом связанные с ГР и его посредниками — ИФР, в частности ИФР-1. В препубертатный период и ГР, и ИФР-1 определяют линейный рост, развитие и накопление костной массы. ГР оказывает как прямое воздействие на клетки-мишени периферических тканей, так и опосредованное — за счет эффектов ИФР-1. Так, ГР стимулирует пролиферацию клеток костного роста, воздействуя на

мезенхимальные клетки-предшественники, и индуцирует их созревание в остеобласты и хондробласты. Кроме того, ГР стимулирует, как напрямую, так и опосредованно (через ИФР-1), продукцию остеопротегерина (остеокластингибирующего фактора, ключевого звена ингибирования дифференциации и активации остеокластов) и его накопление в костном матриксе. Непрямое воздействие ГР на костный метаболизм осуществляется посредством его влияния на секрецию и циркадные уровни паратиреоидного гормона [2, 16]. Физиологическое действие ИФР-1 сложно, так как он функционирует системно и как локальный фактор роста. При исследованиях концентраций ГР и ИФР-1 в крови детей с ЮИА были получены противоречивые данные: в одних работах отмечены сниженные показатели, в других значения оставались в пределах нормы. У пациентов с высокой степенью активности заболевания были выявлены нарушения циркадного ритма продукции ГР и утрата его физиологического ночного выброса, в отличие от здоровых людей, что нарушает нормальный процесс роста организма. По другим данным, дети, страдавшие ЮИА, у которых наблюдали выраженную задержку роста, имели нормальный уровень ГР, однако уровень ИФР-1 у них был снижен, что свидетельствовало о ГР-резистентности.

Провоспалительные цитокины снижают секрецию ГР, воздействуя напрямую на зоны роста: индуцируют синтез ингибитора цитокиновых сигнальных рецепторов, что нарушает функцию ГР на клеточном уровне. Высокие концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 индуцируют распад ИФР-1-связывающего белка, что приводит к снижению уровней ИФР-1 и развитию задержки роста [21].

Таким образом, в развитии как локальных нарушений роста, так и низкорослости при ЮИА играют роль практически все факторы, определяющие развитие и поддержание хронического системного воспаления.

В настоящее время в мире проведен ряд исследований по применению рекомбинантного ГР (рГР) для коррекции низкорослости у детей с ЮИА. Заместительная терапия рГР восстанавливает скорость роста до нормальных значений уже в первый год лечения. На фоне терапии отмечают повышение сывороточных концентраций ИФР-1 и ИФР-1-связывающего белка в течение всего срока лечения рГР [14]. Положительный эффект проявляется в увеличении скорости роста, увеличении линейного роста, нарастании костной массы [7]. Лечение рГР наиболее эффективно в начале заболевания, в состоянии ремиссии, а также при более мягком течении артрита.

Ограничивают широкое применение рГР побочные эффекты, вызывающие нарушение углеводного обмена, обострения ЮИА, повышение риска онкологических заболеваний. Нежелательные эффекты обусловлены различными метаболическими и иммуномодулирующими свойствами ГР. В отношении ЮИА известно, что ГР обладает потенциальным провоспалительным эффектом и может привести к обострению основного заболевания. Помимо стимуляции остеосинтеза ГР также усиливает костную резорбцию, следствием чего может стать усугубление деструкции суставов. Стимулирующий эффект ГР на белковый обмен увеличивает риск развития амилоидоза. Ограничением для широкого применения рГР является и стоимость лечения [29].

В настоящее время при неэффективности стандартной противоревматической терапии в течение 6–12 месяцев назначают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Этот термин применяют по отношению к лекарственным средствам, производимым с использованием биотехнологий и осуществляющим целенаправленное блокирование ключевых факторов воспаления с помощью антител или растворимых

рецепторов к цитокинам, а также другим биологически активным молекулам. Мишенями ГИБП являются ИЛ-1, ФНО- α , рецепторы ИЛ-6 и другие медиаторы воспаления [32].

Причинами восстановления роста на фоне терапии ГИБП являются эффективный контроль над активностью заболевания, возможность полной отмены и отсутствие необходимости назначения ГК. В мировых и отечественных исследованиях доказана высокая эффективность ГИБП в отношении ЮИА; в ряде этих исследований авторы отмечают и восстановление темпов роста, и увеличение конечного роста у детей, получающих ГИБП.

Блокаторы ФНО- α — этанерцепт, адалимумаб — являются наиболее широко применяемыми биологическими средствами в мире. До появления этанерцепта первым и в течение некоторого времени единственным доступным ГИБП в России был инфликсимаб (химерное мышино-человеческое моноклональное антитело к ФНО- α). Инфликсимаб применяли при тяжелых формах ЮИА, прежде всего при системной ЮИА (сЮИА). В условиях отсутствия аналогов препарат показывал хороший результат в сравнении со стандартной базисной противоревматической терапией. Применение инфликсимаба давало возможность снизить и впоследствии отменить ГК большинству больных ЮИА, с чем наиболее вероятно и связана тенденция к нормализации линейного роста [3, 17].

В настоящее время этанерцепт — рецептор к ФНО- α — является препаратом выбора при полиартикулярном ЮИА, резистентном к стандартной противоревматической терапии. Изучая эффективность ГИБП в отношении контроля активности заболевания, многие авторы отмечают, что ингибиторы ФНО- α в сочетании со стандартными базисными препаратами, а также в качестве монотерапии значительно увеличивают скорость роста и его средние показатели у детей с ЮИА к 3 годам наблюдения [15]. М. Trachana и соавт. показали что терапия этанерцептом может восстановить темпы линейного роста пациентов независимо от демографических и клинических профилей. Улучшение показателей роста не связано с возрастом инициации ГИБП, полом, наличием антинуклеарного фактора или формой и длительностью заболевания [31].

Р. Mrazik и соавт. подтвердили, что этанерцепт и адалимумаб не только снижают активность заболевания, но и положительно воздействуют на линейный рост. При ретроспективном анализе исследователи показали, что блокаторы ФНО- α при ЮИА, резистентном к стандартной базисной противоревматической терапии, имеют достаточно быстрый выраженный эффект, сопоставимый с эффектом ГК. Клинический ответ в большинстве случаев сопровождается повышением темпов роста (скачком роста, catch-up growth) [25, 27].

Таким образом, результаты большинства исследований показывают значительное снижение активности основного заболевания, потерь костной плотности, повышение костной массы и скорости роста уже в первый год лечения ингибиторами ФНО- α .

Ингибиторы рецепторов ИЛ-6 высокоэффективны при лечении сЮИА. Как уже упоминалось, задержка роста (до 40%) чаще встречается именно при сЮИА. В нашей стране для лечения этой формы заболевания наиболее широко применяют тоцилизумаб — моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Результаты многочисленных ретроспективных наблюдений по

всему миру показали высокую эффективность и безопасность тоцилизумаба в лечении тяжелого сЮИА, рефрактерного к стандартной терапии. Уже в течение первых 8 недель терапии эффективно снижаются как системные проявления заболевания, так и лабораторная активность и суставной синдром [13]. Новейшие исследования показывают и восстановление темпов роста у детей, получавших лечение блокаторами рецепторов ИЛ-6. Так, Т. Miyamae и соавт. в исследовании с участием 45 больных сЮИА отметили увеличение скорости роста уже в первый год терапии тоцилизумабом. Более выраженный скачок роста отмечали также в группе у пациентов, которые уменьшили дозу ГК или же смогли полностью отказаться от пероральных ГК во время лечения тоцилизумабом [24].

По данным Е. Алексеевой и соавт., терапия тоцилизумабом положительно влияет на рост детей с ЮИА, что, по мнению авторов, связано, скорее всего, с ингибированием эффектов ИЛ-6 [6]. F. De Benedetti и соавт. изучили влияние терапии тоцилизумабом на рост и лабораторные показатели, ассоциированные с динамикой роста, у 112 детей, получавших терапию в течение 12 недель. Во время лечения тоцилизумабом пациенты с сЮИА показали значительное увеличение темпов роста, нормализацию уровня ИФР-1 и костного обмена, которые способствуют улучшению формирования костной ткани [13].

При анализе литературы мы не обнаружили данных о крупномасштабных исследованиях по оценке влияния стандартных болезнь-модифицирующих препаратов на динамику роста детей с ЮИА. Таким образом, можно считать целесообразным сравнение динамики роста при применении стандартных препаратов на фоне монотерапии ГИБП или в комбинации с базисным препаратом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Профилактика и лечение нарушений роста при ювенильном артрите до настоящего времени остаются одной из нерешенных проблем. Несмотря на значительный прогресс в области лечения ювенильного идиопатического артрита (ЮИА), у пациентов с тяжелыми формами заболевания сохраняется выраженная задержка роста, так же как сохраняется риск развития нанизма при тяжелом течении заболевания у детей с исходно нормальным ростом.


В настоящее время необходимо более тщательное исследование механизмов нарушения роста, факторов, которые усугубляют его задержку у детей, страдающих ЮИА. Важно установить частоту и выраженность задержки роста при разных вариантах заболевания в условиях применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Предстоит также более тщательно оценить влияние различных ГИБП на скорость роста. Важной задачей при изучении низкорослости при ЮИА является оценка возможности полного восстановления темпов роста и, как результат, — вероятности достижения нормального конечного роста при длительном наблюдении. Необходимо также определить место рекомбинантного гормона роста и стандартных болезнь-модифицирующих препаратов в лечении низкорослости у детей с ювенильным артритом в условиях все более широкого применения биологической терапии.

Крупные пролонгированные исследования позволят разработать наиболее эффективные схемы лечения и профилактики низкорослости при ЮИА.

ЛИТЕРАТУРА¹

- Бзарова Т. М., Алексеева Е. И., Петеркова В. А. Роль факторов болезни и факторов противоревматической терапии в развитии низкорослости у детей, страдающих ювенильным

ревматоидным артритом // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2006. Т. 5. № 5. С. 13–18.

- Дедов И. И., Тюльпаков А. Н., Петеркова В. А. Соматотропная недостаточность. М.: Индекс-принт, 1998. 312 с. 

¹ С полным перечнем литературы можно ознакомиться в редакции журнала «Доктор.Ру». — Примеч. ред.