

Фадеева Татьяна Сергеевна

главный врач, врач акушер-гинеколог

ООО МЦ «Здоровое поколение»

г. Калуга, Калужская область

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С НДСТ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ

***Аннотация:** в статье представлены мероприятия по выявлению признаков дисплазии соединительной ткани у беременных женщин с дисплазией соединительной ткани. Подробно показано воздействие витамина D на течение беременности и перинатальные исходы у женщин, страдающих НДСТ, и обоснована необходимость назначения данного витамина. Впервые разработана программа математического прогнозирования вариантов НДСТ, позволяющая предсказывать течение беременности и родов в каждом конкретном случае.*

***Ключевые слова:** дисплазии соединительной ткани, беременность, организация, выявление, витамин D.*

***Введение (Introduction).** Последние годы одним из актуальных медицинских направлений исследований является изучение вопросов, связанных недостатком витамина D при недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ), что позволило отнести беременных НДСТ в группу риска по репродуктивным нарушениям.*

В настоящее время большинство работ, посвящённых влиянию витамина D на беременность, исследует в основном проблему преэклампсии, в то время как, у женщин с НДСТ проблема более глобальна и можно предположить, что назначение витамина D будет благотворно влиять на углеводный, белковый и липидный обмен, обеспечивая нормализацию метаболических процессов и более благоприятное течение беременности, и перинатальные исходы. Однако высказанная теория требует обоснования в виде результатов клинических исследований.

В исследовании Л.В. Ширинян и соавт. (2013) говорится о том, что недостаточность и дефицит витамина Д широко распространены в ранние сроки беременности, а поскольку данный витамин выполняет важную роль торможения и модуляции синаптической передачи в регуляции транскрипции генов, он является необходимым для пролонгирования физиологической беременности. Именно этим фактором можно объяснить выявленную нами высокую распространённость угрожающих абортов, у женщин, не получавших дополнительно магния и витамина Д.

С недостатком витаминов и микроэлементов связано развитие и других осложнений беременности. В частности, аналогично нашим результатам, Э.Н. Васильевой и соавт (2017) было показано, что на фоне приёма витамина Д и препаратов кальция в 3 раза уменьшилась частота гипоксии и церебральных поражений плода, в 3,5 раза – синдрома задержки развития плода, что подтверждает важную роль витамина Д в обеспечении функций системы «мать-плацента-плод» и негативное влияние его дефицита на течение беременности. Соответственно, дополнительный приём витамина Д и магния, женщинами, страдающими НДСТ является весьма важным для профилактики возможных осложнений гестации и родов.

Данное исследование проводилось с целью улучшения перинатальных исходов у беременных женщин, страдающих НДСТ, за счет оптимизации ведения беременности путем своевременного выявления групп риска и проведения у них профилактических мероприятий в данном случае назначение витамина Д.

Материалы и методы (Materials and methods)

Основная группа была сформирована из женщин, страдающих НДСТ (n = 190). Критерии включения: наличие у женщин внешних и висцеральных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани (не менее 5-ти из перечисленных): гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, сколиоз, врожденный вывих или дисплазия тазобедренных суставов, спонтанный пневмоторакс, нефроптоз, удвоение почки и/или мочевыводящих

путей, повышенная кровоточивость (носовые и десневые кровотечения, обильные менструации), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей.

Для изучения внешнего фенотипа применяли фенотипическую карту М.Ж. Glesby (1989), модифицированную А.И. Мартыновым и соавт. (1996).

Для скрининга использовался модифицированный счет Р.Beighton: 1 балл означает патологическое переразгибание одного сустава на одной стороне. Показатель от 0 до 2 расценивается как вариант физиологической нормы, от 3 до 5 – как умеренная гипермобильность, от 6 до 9 баллов – выраженная гипермобильность суставов. Гипермобильность 1-го плюснефалангового сустава способствует возникновению hallus valgus – главного клинического признака поперечного плоскостопия (Рисунок 1).



Рис. 1. Методика определения гипермобильности суставов

Контрольная группа женщин формировалась по условию отсутствия указанных ранее признаков НДСТ ($n = 420$). Общее условия включения – добровольное информированное согласие женщин на участие в научном исследовании.

Для оценки влияния витамина D на течение беременности и исход родов у женщин с НДСТ, выполнено сравнение двух групп пациенток: 1Б группа – женщины, получавшие только препараты магния ($n = 55$) были

сопоставлены с 1В группой – женщинами, получавшими препараты магния и витамин D3 (n = 43).

Для разработки компьютерной программы прогнозирования беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ, было отобрано 150 карт обследования беременных первой группы, содержащих полный набор данных для математических расчетов. Данные из карт обследования были введены в ЭВМ. Результаты прогноза сравнивались с действительными исходами родов. Количество совпадений диагнозов, установленных с помощью ЭВМ, с клиническими особенностями течения беременности и родов позволило судить о вероятности построения, точности и эффективности разработанного программного продукта.

Обследование беременных и рожениц проводилось по единой схеме, включающей изучение общего и акушерско-гинекологического анамнеза, особенностей течения настоящей беременности, родов, послеродового периода.

Анализ полученных данных базировался на принципах доказательной медицины. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа Microsoft Excel Profession 2007 и статистический пакет IBM SPSS Statistics 19 (США).

У всех пациенток было взято добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено экспертной комиссией ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет» по вопросам медицинской этики.

С целью построения математической модели при помощи методов статистического анализа была осуществлена выборка висцеральных и локомоторных проявлений НДСТ, которые влияют на течение беременности, а также исход родов.

Откликам модели (COD) – осложнениям беременности, а также родов для матери (угрожающий аборт, анемия беременных, артериальная гипертензия и гипотензия, ранний токсикоз, поздняя преэклампсия, преждевременные роды, преждевременное излитие около плодных вод, слабость родовой

деятельности, потуг, кровотечения в последовом, а также раннем послеродовом периодах, оперативные роды) и для плода (недоношенность, ЗВУР, внутриутробная гипоксия, гипоксическое поражение ЦНС I–III степени) ставились в соответствие 0 (ноль) – если осложнения нет и 1 – если есть.

В результате была получена выборка из 350 показателей по каждому клиническому варианту ДСТ. С целью характеристики зависимости между этими величинами рассчитались коэффициенты корреляции.

Корреляция есть нормированная ковариация.

Для того, чтобы можно было с уверенностью применять полученные точечные оценки коэффициентов корреляции, определим насколько эти оценки значимы.

Уровень значимости для критерия включения и критерия исключения. На основе коэффициентов корреляции, между откликом COD и диспластикозависимыми изменениями, в уравнение вводились поочередно все переменные. Набор: GG, PZ, OD, SS, VR, KT, PH является окончательным для уравнения регрессии.

При разработке программы прогнозирования акушерских осложнений для беременных и плода нами была использована объектно-ориентированная среда Visual Basic, где реализованы полученные зависимости, интерфейс пользователя и возможность вывода результатов прогноза в виде отчетов (текст программы приведен в приложениях

Под интерфейсом пользователя в данном случае понимается разработанная система «меню», позволяющая легко и удобно выбирать тот или иной режим работы, например, вводить или корректировать исходные данные, выполнять сам прогноз на основе этих данных и заложенной зависимости и, наконец, выводить отчет. Ниже представлено «меню», использованное в разработанной программе прогноза.

Программа прогноза

Выберите функцию:

1. Вывод данных.

2. Прогнозирование.
3. формирование отчета.
4. Конец работы.

Просмотр и корректировка

С развитием и модернизацией программы, «меню» может быть расширено.

В ходе этапа прогнозирования в режиме диалога врача и компьютера на экране дисплея выводятся те диспластикозависимые изменения, прогностическое значение которых удовлетворяет условию влияния на конечную цель (прогноз).

Данные из карт обследования были введены в ПЭВМ. Результаты прогноза сравнивались с действительными исходами родов. Количество совпадений диагнозов, установленных с помощью ПЭВМ, с клиническими особенностями течения беременности и родов позволило судить о вероятности построения, точности и эффективности разработанной системы.

Результаты прогноза вероятности возникновения осложнений беременности и родов полностью совпали с действительными исходами родов у женщин с НДСТ. У 10 пациенток количество прогнозируемых осложнений оказалось больше, чем в действительности и у 2 – реально течение беременности и родов отмечалось с большим процентом осложнений, чем было спрогнозировано.

Выборка из медицинских карт наблюдения содержит 610 записей со следующими полями:

1. Число случаев беременности с НДСТ.
2. Концентрация оксипролина в сыворотке крови.
3. Концентрация магния в сыворотке крови.
4. Гибермобильность суставов.
5. Вегетососудистая дистония.
6. Индекс массы тела.
7. Числовой параметр наследственности НДСТ.
8. Возраст, лет.

9. Зависимая переменная (1 – наличие заболевания, 0 – отсутствие).

В качестве чувствительности теста выступает доля верно положительных предсказаний в суммарном количестве больных.

Эта величина характеризует способность теста как можно точнее отфильтровывать пациентов с сомнительным наличием НДСТ.

Под представительностью теста понимают долю здоровых пациентов без НДСТ:

Для анализа прогностической ценности предложенной модели и выявления порога отсечения был применён ROC – анализ.

С помощью кривой ROC чувствительность и комплиментарное значения представительности приводятся к единице. Диагностируемое значение с нулевой степенью прогнозирования изображается здесь линией, наклоненной под углом 45 градусов (диагональю). Чем больше выгнута кривая ROC, тем более точным является прогнозирование результатов теста. Индикатором этого свойства служит площадь под кривой ROC, которая для теста с нулевой степенью прогнозирования равна 0,5, а для случая с максимальной степенью прогнозирования 0,35.

Рассмотрим фрагмент массива точек «Чувствительность-Специфичность».

Максимум *чувствительности* и *специфичности* теста при НДСТ (или минимум ошибок I и II рода) – точка 0,35. В ней чувствительность равна 74,3%, что означает: у 74,3% пациентов с наличием НДСТ диагностический тест будет положителен. Специфичность равна 77,8%, следовательно, у 77,8% пациентов, у которых нет НДСТ, результаты теста отрицательны.

Точкой баланса, в которой чувствительность и специфичность примерно совпадают, является 0,33.

Значение логарифмического правдоподобия – 2Likelihood равно 723.45. На рисунке 6.2 изображена ROC-кривая. Предсказательную способность модели можно охарактеризовать как очень хорошую.

Результаты (Results)

Проведена оценка акушерского анамнеза у женщин обеих групп контрольной групп (Табл. 1).

Таблица 1

Осложнения беременности у женщин с НДСТ при дефиците витамина D и нормальном его содержании

Осложнения	1 В группа (n =32)		1 Г группа (n = 153)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Ранний токсикоз	25	78,1	119	77,8	0,002	0,966
Угрожающий аборт						
Первый триместр	20	62,5	88	57,5	0,271	0,603
Второй триместр	24	75,0	71	46,4	8,662	0,003
Третий триместр	30	93,8	130	84,9	1,747	0,186
Отслойка плаценты	10	31,3	9	5,8	18,480	<0,001
Истмико-цервикальная недостаточность	13	40,6	26	16,9	8,883	0,003
Преэклампсия	25	78,1	70	45,7	11,103	<0,001
Анемия беременных	26	81,3	50	32,7	25,794	<0,001
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	18	56,3	63	41,2	2,443	0,118
Внутриутробная задержка роста плода	7	21,9	16	10,5	3,169	0,075
Плацентарная недостаточность	10	31,3	96	62,8	10,729	0,001

Статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$)

Нами отмечено, что у женщин с дефицитом витамина D достоверно чаще встречались такие осложнения, как угрожающий аборт во 2-м триместре, отслойка плаценты, ИЦН, преэклампсия, анемия беременных и плацентарная недостаточность.

Преждевременные роды наблюдались у 15 (46,9%) женщин из группы 1В и у 15 (9,8%) женщин группы 1Г ($p < 0,001$). Анализ причин преждевременных родов у женщин обследованных групп показал, что у женщин с дефицитом

витамина D достоверно чаще наблюдались такие патологии, как тяжелая преэклампсия и отслойка нормально расположенной плаценты (Табл. 2).

Таблица 2

Причины преждевременных родов у женщин обследованных групп

Причины	1 В группа (n = 15)		1 Г группа (n = 15)		X ²	p
	абс	%	абс	%		
Преждевременное излитие околоплодных вод	10	66,7	4	40,0	2,143	0,143
Преждевременное развитие регулярной родовой деятельности	7	46,7	8	53,3	0,133	0,715
Несостоятельность рубца на матке	2	13,3	0	0,0	2,143	0,143
Тяжелая преэклампсия	12	80,0	6	40,0	5,000	0,025
Хроническая гипоксия плода	10	66,7	7	46,7	1,222	0,269
Аntenатальная гибель плода	1	6,7	0	0,0	1,034	0,309
Отслойка нормально расположенной плаценты	14	93,3	2	13,3	19,286	0,000

Статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$)

Из числа осложнений своевременных родов у женщин с НДСТ при наличии дефицита витамина D достоверно чаще встречалась острая гипоксия плода (Табл. 3).

Таблица 3

Осложнения при своевременных родах у матери и плода

Причины	1 В группа (n = 22)		1 Г группа (n = 138)		X ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Несвоевременное излитие околоплодных вод	2	9,1	23	16,7	0,826	0,363
Слабость родовой деятельности	5	22,7	15	10,9	2,439	0,118
Дискоординация родовой деятельности	3	13,6	19	13,8	0,000	0,987

Преждевременное развитие регулярной родовой деятельности	1	4,6	14	10,1	0,700	0,403
Другие аномалии родовой деятельности	1	4,6	7	5,1	0,011	0,916
Острая гипоксия плода	6	27,3	14	10,1	5,089	0,024
Отслойка плаценты	3	13,6	7	5,1	2,375	0,123

Статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$)

Продолжительность родов женщин без дефицита витамина составила в среднем $690,7 \pm 12,4$ мин., у здоровых женщин – $392,6 \pm 9,1$ мин ($p < 0,001$).

При анализе длительности безводного промежутка оказалось, что у рожениц 1В группы он был продолжительнее по сравнению женщинами из группы 1Г: $304,7 \pm 10,1$ мин против $240,7 \pm 9,9$ мин соответственно ($p < 0,001$).

Кровопотеря в родах у женщин с дефицитом витамина D составила $249,6 \pm 8,1$ мл, в контрольной группе $171,5 \pm 6,4$ мл ($p < 0,001$).

Родоразрешение путем операции кесарева сечения выполнено у 8 женщин (25,0%) в группе с дефицитом витамина D и у 19 (12,4%) в группе без него ($p = 0,067$).

В послеродовом периоде у женщин с НДСТ с дефицитом витамина D, достоверно чаще наблюдались повышенная кровопотеря в послеродовом периоде (Табл. 4).

Таблица 4

Послеродовые осложнения у женщин исследуемых групп

Состояние	1 В группа (n = 32)		1 Г группа (n = 153)		χ^2	p
	абс	%	абс	%		
Эндометриит	10	31,3	60	39,2	0,714	0,398
Гематометра	2	6,3	13	8,5	0,179	0,672
Послеоперационные гематомы	4	12,5	21	13,7	0,034	0,854
Гипотоническое кровотечение	6	18,8	23	15,0	0,277	0,599
Повышенная кровопотеря в послеродовом периоде	10	46,9	42	24,2	6,744	0,009
Анемия легкой степени	10	31,3	40	26,1	0,350	0,554

Анемия средней степени	5	15,6	25	16,3	0,010	0,921
Анемия тяжелой степени	10	31,3	60	39,2	0,714	0,398

Статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$)

Полученные результаты продемонстрировали, что у женщин с НДСТ с дефицитом витамина D беременность и послеродовой период были ассоциированы с осложнениями в большей степени.

В целях изучения влияния дисплазии соединительной ткани у матери на плод и новорожденного был проведен анализ состояния детей при рождении и особенностей течения у них раннего неонатального периода (Табл. 5).

Таблица 5

Средние антропометрические параметры новорожденных

Признак	1 В группа (n = 32)	1 Г группа (n = 153)	p
Масса тела	3180 ± 31,2 г	3470 ± 35,9 г	0,035
Длина тела	42,4 ± 0,5 см	49,7 ± 0,6 см	0,005
Окружность груди	31,8 ± 0,1 см.	33,5 ± 0,3 см	0,040
Окружность головы	32,3 ± 0,1 см	31,8 ± 0,3 см	0,125

Статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$)

Всего в группе 1В родилось 32 живых ребенка, из них недоношенных 15 (46,9%), в группе 1 Г – 153 детей, из них недоношенных – 15 (9,8%) ($p < 0,001$).

На 5-й минуте средняя оценка по Апгар составила у женщин с дефицитом витамина D составила $4,5 \pm 0,3$ балла, в группе без него – $6,3 \pm 0,4$ балла ($p < 0,01$).

У новорожденных основной группы достоверно чаще диагностировались и осложнения в раннем неонатальном периоде (Табл. 6)

Таблица 6

Частота осложнений в раннем неонатальном периоде у новорожденных
обследованных групп

Признак	1 В группа (n = 32)		1 Г группа (n = 153)		X ²	p
	абс	%	абс	%		
Морфофункциональная незрелость	10	31,3	25	16,3	3,835	0,050
Конъюгационная желтуха	10	31,3	12	7,8	13,839	<0,001
Синдром дыхательных расстройств	7	21,9	13	8,5	4,912	0,027
Судорожный синдром	8	25,0	11	7,2	9,110	0,003
Кожно-геморрагический синдром	11	34,4	26	16,9	4,997	0,025

Статистически значимое различие между показателями ($p < 0,05$)

Обсуждение (Discussions)

Таким образом, терапия препаратами магния и витамином D является эффективным средством у пациенток, страдающих НДСТ, т.к. снижает частоту осложнений во время гестации и родов.

Учитывая взаимосвязь витамина D и развития НДСТ, нельзя исключить ассоциацию дефицита данного витамина с тяжелой формой основного заболевания, поэтому и при наличии подозрений на подобное течение, необходимо обязательное проведение витаминотерапии, начиная с ранних сроков беременности. Роль магния в благоприятных перинатальных исходах так же можно считать доказанной, поэтому дополнительный приём магния и витамина D может быть рекомендован в качестве обязательного пункта в программе ведения таких пациенток.

Для эффективной реализации инновационного подхода к прогнозированию и профилактике нарушений репродуктивной функции у женщин с НДСТ в современных условиях необходима четкая маршрутизация пациентов, совместная работа врачей акушеров-гинекологов, терапевтов, медицинских

психологов и привлечение дополнительных источников финансирования для материально необеспеченной категории женщин, что детализировано отражено в виде схемы, представленной на рисунке 2.



Рис. 2. Схема медико-социальной поддержки и организации ведения беременных женщин с НДСТ

Проведенные ретроспективные испытания показали, что полученная математическая зависимость возникновения осложнений беременности и родов для матери и плода от распространенности диспластических изменений в организме женщины и разработанная на ее основе программа прогноза обладают достаточной точностью и могут быть применены в клинической практике. Имея в раннем периоде прогноз вероятности развития осложнений, можно наметить оптимальный план ведения периода гестации, родов и послеродового периода, назначить патогенетически обоснованный комплекс

профилактических и лечебных мероприятий с целью уменьшения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Заключение (Conclusions)

1. Все беременные женщины при постановке на учет в женской консультации должны быть обследованы на наличие внешних и висцеральных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани.

2. Беременные с проявлениями НДСТ должны быть отнесены к группе риска по развитию осложнений беременности и родов (угроза прерывания, в том числе истмико-цервикальная недостаточность, преэклампсия, гипоксия плода, анемия, кровотечение в родах). Новорожденные от матерей, страдающих НДСТ, требуют особого внимания в раннем неонатальном периоде в связи с высокой частотой морфофункциональной незрелости, конъюгационной желтухи, синдрома дыхательных расстройств.

3. Ведение беременных следует проводить с использованием предложенного алгоритма. При диагностике НДСТ у беременных обосновано проведение комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, начиная с ранних сроков беременности. В т. ч. целесообразно определение оксипролина и магния в сыворотке крови в режиме скрининга беременных для выявления неполноценности соединительной ткани.

4. При выявлении НДСТ высокого риска НДСТ так же показана терапия витамином D.

5. Программа прогнозирования «STEP DST» позволяет своевременно прогнозировать осложнения беременности и родов у женщин, страдающих НДСТ, и в последующем корректировать медикаментозную терапию. Заведующим профильными акушерско-гинекологическими отделениями, врачам акушерам-гинекологам поликлиник и женских консультаций целесообразно использовать разработанную программу.

Благодарности (Acknowledgements)

Слова благодарности Тульскому медицинскому институту за возможность получить знание в науке в акушерстве и гинекологии. Научному руководителю Волкову Валерию Георгиевичу за любовь к прекрасному – науке. Выражаю искренние слова любви и благодарности своим родителям врачу акушеру-гинекологу Федоренко Вере Владимировне, и заслуженному педагогу России Фадееву Сергею Алексеевичу.

Список литературы

1. Лукина Т.С. Математическое моделирование анализа течение беременности и родов у женщин недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19. – №1. – С. 50.
2. Лукина Т.С. Социальная проблема нейроэндокринной дисфункции у женщин репродуктивного возраста с недифференцированной дисплазии соединительной [Текст] / Т.С. Лукина, Т.В. Честнова // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – Самара, 2015. – 115–117 с.
3. Фадеева Т.С. Применение магния в клинике невынашивания беременности у женщин недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – 68–70 с.
4. Фадеева Т.С. Анализ течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазии соединительной ткани [Текст] // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16. – №2. – 106–107 с.
5. Ashley E.A. Clinical assessment incorporating a personal genome / E.A. Ashley, A.J. Butte, M.T. Wheeler et al. // The Lancet. – 2010. – Vol. 375. – №9725. – P. 1525–1535.
6. Bornman L. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study / L. Bornman,

S.J. Campbell, K. Fielding, B. Bah, et. al. // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190. – №9. – P. 1631–1641.

7. Bravo J.F. Clinical Study of Hereditary Disorders of Connective Tissues in a Chilean Population. Joint Hypermobility Syndrome and Vascular Ehlers-Danlos Syndrome / J.F. Bravo, C. Wolff // Arthritis & Rheumatism. – 2006. – Vol. 54. – №2. – P. 515–523.

8. Cashtan C.E. Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy // Current opinion in pediatrics. – 2004. – Vol. 16. – №2. – P. 177–181.

9. Ceyhan B.B. Lack of association of NAT2 (N-acetyl transferase 2) gene polymorphism with atopic asthma in Turkish subjects / B.B. Ceyhan, A. Burgos, L.J. Palmer, J. Drazen // Indian Journal of Human Genetics. – 2004. – Vol. 10. – №2. – P. 65–69.

10. Chen H.Y. Collagen type 3 alpha 1 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse / H.Y. Chen, Y.W. Chung, W.Y. Lin et al. // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2008. – Vol. 103. – №1. – P. 55–58.

11. McCormack M. Joint Laxity and the Benign Joint Hypermobility Syndrome in Student and Professional Ballet Dancers / M. McCormack, J. Briggs, A. Hakim, R. Grahame // J. Rheum. – 2004. – Vol. 31. – №1. – P. 173–178.

12. Cvijetic C. Influence of Heredity and Environment on Peak Bone Density: A Parent-Offspring Study / C. Cvijetic, I.C. Baric, Z. Satalic // J. Clin. Densitom. – 2010. – Vol. 13. – №3. – P. 301–306.

13. Engelbert R.H. Pediatric Generalized Joint Hypermobility With and Without Musculoskeletal Complaints: A Localized or Systemic Disorder? / R.H. Engelbert, R.A. Bank, R.J. Sakkers et al. // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111. – №3. – P. 248–254.

14. Gedalia A. Joint Pain in Children: An Algorithmic Approach // Israel Medical Association Journal. – 2002. – Vol. 4. – №10. – P. 837–842.

15. Gilsanz V. Assesment of Bone Acquisition in Childhood and Adolescence / V. Gilsanz, T. Wren // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – Suppl. 2. – P. 149–154.
16. Krause S. Progress in the assessment of platelet aggregation / S. Krause, S. Heptinstall, W. Lösche // Platelets. – 2002. – Vol. 13. – №5/6. – P. 344.
17. Puzyrev V.P. Syntropy, genetic testing and personalized medicine / V.P. Puzyrev, O.A. Makeeva, M.B. Freidin // Personalized medicine. – 2010. – Vol. 7 – №4. – P. 399–405.