

В.А. Ревякина<sup>1</sup>, Л.А. Щеплягина<sup>2</sup>, В.А. Томашевская<sup>1</sup>, И.А. Ларькова<sup>1</sup>,  
Е.Д. Кувшинова<sup>1</sup>, М.И. Шавкина<sup>1</sup>

## МИНЕРАЛЬНАЯ КОСТНАЯ ПЛОТНОСТЬ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ФАКТОРЫ РИСКА И КОРРЕКЦИЯ

<sup>1</sup>ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», <sup>2</sup>ГБУЗ МОФУВ Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, РФ

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются основой базисной терапии бронхиальной астмы (БА) у детей. При этом данные о влиянии этих препаратов на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) носят противоречивый характер. Цель исследования: изучение частоты встречаемости и возможности коррекции нарушений МПКТ у детей с БА, получающих базисную терапию ИГКС. Материалы и методы исследования: у 109 детей в возрасте 5–17 лет с БА проведен анализ состояния МПКТ в зависимости от тяжести течения, объема базисной терапии, количества потребляемых мясных и молочных продуктов, а также двигательной активности. Результаты и обсуждение: установлено, что у обследованных детей независимо от степени тяжести БА и терапии ИГКС сохраняются физиологические закономерности минерализации костной ткани. Показано, что факторами риска снижения МПКТ у этих больных являются как недостаточное потребление продуктов, содержащих кальций и животный белок, так и недостаточный уровень двигательной активности. Заключение: терапия ИГКС не оказывает влияния на минерализацию костной ткани. Детям с БА рекомендуется включение в рацион питания продуктов, богатых животным белком и кальцием, а также повышение двигательной активности.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, ингаляционные глюкокортикостероиды, минеральная плотность костной ткани, факторы риска.

**Цит.:** В.А. Ревякина, Л.А. Щеплягина, В.А. Томашевская, И.А. Ларькова, Е.Д. Кувшинова, М.И. Шавкина. Минеральная костная плотность у детей и подростков с бронхиальной астмой: факторы риска и коррекция. Педиатрия. 2017; 96 (2): 28–33.

### Контактная информация:

Ревякина Вера Афанасьевна – д.м.н., проф., зав. отделением аллергологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: Россия, 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21

Тел.: (499) 794-36-21, E-mail: 5356797@mail.ru

Статья поступила 14.12.16, принята к печати 20.01.17.

### Contact Information:

Revyakina Vera Afanasyevna – MD., prof., Head of Allergology Department, Federal Research Institute of Nutrition and Biotechnology

Address: Russia, 115446, Moscow, Kashirskoye shosse, 21

Tel.: (499) 794-36-21, E-mail: 5356797@mail.ru

Received on Dec. 14, 2016, submitted for publication on Jan. 20, 2017.

## MINERAL BONE DENSITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA: RISK FACTORS AND CORRECTION

<sup>1</sup>Federal Research Institute of Nutrition and Biotechnology; <sup>2</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Inhaled glucocorticosteroids (IGCS) are the basis of basic therapy of bronchial asthma (BA) in children. But data on the effect of these drugs on bone mineral density (BMD) are contradictory. Objective of the research – to study frequency of occurrence and possibility of BMD disorders correction in children with BA who receive basic IGCS therapy. Study materials and methods: in 109 children aged 5–17 years with BA, BMD condition was analyzed depending on the course severity, basic therapy volume, meat and dairy products consume amount and the physical activity. Results and discussion: the study revealed physiological patterns of bone tissue mineralization in examined children regardless of BA severity and IGCS therapy. It also revealed that risk factors for BMD reduction in these patients are both insufficient consumption of products containing calcium and animal protein, and insufficient level of physical activity. Conclusion: IGCS therapy does not affect the bone tissue mineralization. Children with BA should include foods rich in animal protein and calcium in the diet and increase physical activity.

**Keywords:** bronchial asthma, children, inhaled glucocorticosteroids, bone mineral density, risk factors.

**Quote:** V.A. Revyakina, L.A. Shcheplyagina, V.A. Tomashevskaya, I.A. Larkova, E.D. Kuvshinova, M.I. Shavkina. Mineral bone density in children and adolescents with bronchial asthma: risk factors and correction. *Pediatrics*. 2017; 96 (2): 28–33.

Бронхиальная астма (БА) – одно из самых распространенных хронических заболеваний у детей. В мире среди 334 млн людей с этим заболеванием 14% составляют дети [1]. По данным ISAAC [2], частота выявления БА в странах с низким, средним и высоким национальным валовым доходом составляет 8,2, 7,6 и 9,4% соответственно. Распространенность симптомов БА у детей в России сопоставима со среднемировыми и северо-восточно-европейскими показателями [2–4].

Основой фармакотерапии БА является базисная (противовоспалительная) терапия, предусматривающая регулярное длительное применение препаратов, влияющих на иммунное воспаление в слизистой оболочке дыхательных путей. Объем базисной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля БА, возрастом больных детей, характером сопутствующей патологии [4].

Существенный вклад в повышение эффективности терапии БА вносят ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), которые являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами [3, 4]. Несмотря на имеющийся длительный опыт применения ИГКС у детей, вопрос об их абсолютной безопасности окончательно не решен. Данные о влиянии этих препаратов на рост и минеральную плотность костной ткани (МПКТ) у детей с БА носят противоречивый характер [5–9].

Цель исследования: изучение частоты встречаемости и возможности коррекции нарушений МПКТ у детей и подростков с БА, получающих базисную терапию ИГКС.

Для решения поставленной цели было проведено исследование, одобренное Этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 109 детей и подростков (92 мальчика, 17 девочек) в возрасте 5–17 лет с БА, из них 89 детей получали базисную терапию с включением ИГКС от 6 до 9 месяцев, 20 больных (контрольная группа) со среднетяжелым течением БА получали нестероидные противовоспалительные препараты (кромоглициевую кислоту, монтелукаст).

Обследование включало: сбор анамнеза, в т.ч. семейного (отягощенного по аллергическим заболеваниям); клиническое обследование; оценка питания методом интервьюирования родителей с учетом количества потребленных ребенком молочных и мясных продуктов; расчет потребляемого ребенком кальция, содержащегося в молочных продуктах, и общего объема мясных продуктов в суточном рационе, а также сравнительный анализ с рекомендуемыми нормативами [10, 11]; оценка длины и массы тела; определение МПКТ методом DXA на денситометре DPX (L<sub>2</sub>–L<sub>4</sub>) – содержание минерала в кости (Bone Mineral Content – BMC) в граммах гидроксиапатита и костной минеральной плотности (Bone Mineral Density – BMD) в г/см<sup>2</sup>, Z-score, который характеризует МПКТ обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме детей того же возраста и пола. Использованы отечественные нормативы МПКТ [12]. Клинически значимым снижением МПКТ считали значение BMD менее 2 стандартных отклонений по отношению к возрастной норме [12, 13].

У детей с БА исследован кальций-фосфорный обмен по соотношению кальция к креатинину и фосфора к креатинину, а также проведен анализ состояния МПКТ в зависимости от объема базисной терапии. Ионизированный кальций плазмы крови исследовали ионселективным методом на аппарате Микролит (фирма Конелаб, Финляндия). Содержание кальция, фосфора в сыворотке крови и суточную экскрецию кальция, фосфора с мочой, содержание креатинина в моче определяли спектрофотометрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Синхрон СХ-5 дельта и Синхрон СХ-4 Pro (фирма Бекман Культер, Швейцария).

Все исследования проводили после получения информированного согласия родителей. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с применением методов математической статистики Microsoft Office Excel, а также пакета прикладных программы STATISTICA v8.0 (StatSoft Inc., США). Исследовали связь количественных и качественных порядковых признаков методом ранговых корреляций по Спирмену с вычислением значений коэффициента корреляции (r) и уровня значимости (p). Данные представлены в виде средних ± среднее квадратичное отклонение (M±m).

#### Результаты и их обсуждение

Среди наблюдаемых детей среднетяжелое течение болезни отмечалось у 50 (45,9%), тяжелое – у 59 (54,1%) больных. Средняя длительность заболевания у больных на момент обследования при среднетяжелой БА составила 4,2 года, при тяжелой БА – 3,6 года. Такие факторы, как течение антенатального периода, продолжительность грудного вскармливания и антропометрические показатели при рождении не имели статистически значимого влияния на тяжесть течения БА.

Анализ антропометрических показателей показал, что гармоничное физическое развитие имели 64 (58,7%) ребенка. Из них 37 детей имели показатели длины (ДТ) и массы тела (МТ) в пределах 25–75% процентиля, а 27 – высокое гармоничное развитие (выше 75% процентиля). У 38 детей (34,9%) отмечалось дисгармоничное развитие с избыточной МТ. Физическое развитие ниже среднего было выявлено у 7 (6,4%) детей.

Регулярную базисную терапию ИГКС от 6 до 9 месяцев получали 89 (81,2%) детей с тяжелой и среднетяжелой БА. Из них монотерапию ИГКС препаратами флютиказона пропионат (n=18) и будесонида (n=12) получали дети со средней степенью тяжести течения болезни, а комбинированные препараты (флютиказон+сальметерол – n=34 и будесонид+формотерол – n=25) получали больные с тяжелым течением БА. При этом низкие дозы ИГКС получали 9 детей (10,1%), средние – 44 (49,5%), высокие – 36 (40,4%).

19 (17,4%) детей по Z-score имели показатели МПКТ от -1 до -2 SD. Среди них 12

Таблица 1

#### Состояние МПКТ у детей и подростков с различной степенью тяжести БА (M±m)

Степень тяжести БА	Показатели BMD, г/см <sup>2</sup>	
	BMD<1SD (n=19)	Норма* (n=90)
Среднетяжелая	0,833±0,194 (n=12)	0,867±0,225 (n=38)
Тяжелая	0,776±0,136 (n=7)	0,897±0,241 (n=52)

Здесь и в табл. 3: \*по данным [12].

Таблица 2

#### Содержание минерала в костной ткани (BMC) в зависимости от вида терапии БА (M±m)

Вид базисной терапии	Нормальное BMC, г	Сниженное BMC, г
ИГКС (n=89)	31,14±16,77	27,34±8,48
Без ИГКС (n=20)	35,23±13,67	29,44±5,27

больных не получали ИГКС, 3 детей получали флютиказон+сальметерол (125/25 мкг) и 4 больных – флютиказона пропионат (250 мкг). У остальных детей показатели МПКТ были в пределах нормы, что указывает на сохранение физиологических закономерностей минерализации костной ткани и костного метаболизма [14].

При анализе частоты встречаемости снижения МПКТ в зависимости от тяжести течения БА не выявлено значимых различий между группами с различной степенью тяжести БА (табл. 1).

Не выявлено статистически значимой связи между объемом базисной терапии (наличие/отсутствие ИГКС) и BMC (табл. 2).

Содержание минералов костной ткани (BMC) и костной минеральной плотности (BMD) прямо пропорционально зависели от возраста пациентов (табл. 3).

При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлена взаимосвязь между BMC и возрастом (r=0,89; p<0,001), ДТ (r=0,9; p<0,001), МТ (r=0,89; p<0,001); BMD – с возрастом (r=0,79; p<0,001), ДТ (r=0,77; p<0,001) и МТ детей (r=0,81; p<0,0001).

При исследовании кальций-фосфорного обмена не было выявлено отклонений от возрастных норм (табл. 4). Полученные данные свидетельствуют о сохранении гомеостаза кальция и фосфора у обследованных детей с БА.

Более информативна оценка фосфорно-кальциевого обмена по уровню суточной экскреции кальция, фосфора с мочой и кальций-креатининовому отношению (табл. 5).

Выявлена статистически значимая корреляция между суточной экскрецией кальция (n=101) и возрастом ребенка (r=0,3; p=0,002), его ДТ (r=0,27; p=0,007) и МТ (r=0,3; p=0,002). Также установлена взаимосвязь между суточной экскрецией фосфора с мочой (n=98) и возрастом

Таблица 3

## Состояние МПКТ у детей и подростков с различной степенью тяжести БА (M±m)

Показатели	Возраст, годы				p*
	5-6 (n=27)	7-10 (n=32)	11-15 (n=35)	16-17 (n=15)	
BMD, г/см <sup>2</sup>	0,59±0,07	0,75±0,7	0,86±0,1	1,11±0,1	<0,001
BMC, г	11,5±2,6	18,6±4,5	32,7±9,7	52,0±12	<0,001

\*Достоверность различий по отношению к возрастным нормам по данным [12].

Таблица 4

## Показатели минерального обмена у детей и подростков с БА в зависимости от возраста (M±m)

Показатели	Возраст, годы			
	5-6 (n=27)	7-10 (n=32)	11-15 (n=35)	16-17 (n=15)
Общий кальций сыворотки крови, ммоль/л	норма	2,25-2,8		2,15-2,6
	2,56±0,03	2,38±0,02	2,36±0,03	2,31±0,04
Ионизированный кальций сыворотки крови, ммоль/л	норма	1-1,25		
	1,21±0,02	1,21±0,04	1,21±0,03	1,22±0,03
Неорганический фосфор сыворотки крови, ммоль/л	норма	0,65-1,62		
	1,33±0,003	1,41±0,03	1,29±0,04	1,16±0,05

Таблица 5

## Содержание кальция, фосфора в моче у детей и подростков с БА (M±m)

Показатели	Возраст, годы				p*
	5-6 (n=27)	7-10 (n=32)	11-15 (n=35)	16-17 (n=15)	
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/сут	1,33±0,65	1,63±1,15	1,90±1,5	2,97±2,12	p<0,05
Суточная экскреция кальция с мочой, ммоль/кг массы тела	0,067±0,034	0,054±0,041	0,057±0,027	0,043±0,03	p<0,05
Суточная экскреция фосфора с мочой, ммоль/сут	16,9±5,7	19,8±7,5	25,7±11,3	36,3±6,2	p<0,05
Суточная экскреция фосфора с мочой, ммоль/кг массы тела	0,86±0,32	0,67±0,31	0,51±0,2	0,53±0,27	p<0,05
Кальций-креатининовое отношение	0,30±0,15	0,23±0,13	0,18±0,14	0,22±0,16	p<0,05

\*Достоверность различий по отношению к возрастным нормам по данным [14].

ребенка ( $r=0,41$ ;  $p<0,001$ ), ДТ ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ) и МТ ( $r=0,45$ ;  $p<0,001$ ). По мере роста ребенка процессы костного формирования и костной резорбции протекают более активно, увеличивается освобождение кальция из гидроксиапатита, что сопровождается нарастанием его уровня в свободной циркуляции и усилением экскреции кальция и фосфора с мочой. Это отражает взаимосвязь между кальций-фосфорным обменом и ростом ребенка, а также напряженность ремоделирования кости по мере роста ребенка, являясь физиологичным на определенных этапах развития. При стандартизации показателей экскреции кальция, фосфора с мочой (перерасчет на 1 кг МТ) выделенная закономерность приобретает обратную зависимость, что важно учитывать при анализе этих показателей. Это связано с более быстрым увеличением МТ по мере роста ребенка по сравнению с увеличением суточной экскреции этих минералов с мочой.

Статистически значимых различий в показателях кальций-фосфорного обмена у детей, получающих и не получающих ИГКС, не установлено. По уровню суточной экскреции кальция с мочой (соответственно  $2,07\pm1,65$  vs.  $1,73\pm1,36$  ммоль/сут;  $p=0,33$ ), фосфора с мочой ( $26,2\pm13$  vs.  $23,4\pm12,6$  ммоль/сут;  $p=0,29$ ), а также кальций-креатининового отношения ( $0,22\pm0,15$  vs.  $0,18\pm0,12$ ;  $p=0,19$ ) не выявлено зависимости этих показателей от тяжести течения БА и дозы ИГКС в перерасчете на площадь поверхности тела ( $r=0,0046$ ,  $p=0,96$ ;  $r=0,078$ ,  $p=0,44$ ;  $r=0,159$ ,  $p=0,13$  соответственно).

При анализе ежедневного рациона питания у всех 109 пациентов было установлено, что дети и подростки в среднем получали в сутки  $523\pm78,1$  мг кальция, что составляло приблизительно половину от рекомендуемой дозы (норма потребления – 1000 мг/сут), что может оказывать негативное влияние на снижение МПКТ ниже

Таблица 6

**Минеральная костная плотность (BMD) детей и подростков с БА в зависимости от уровня физической активности**

Уровень двигательной активности	Минеральная костная плотность (BMD)		Всего
	ниже для данного возраста	выше для данного возраста	
Не занимались физкультурой или занимались менее 3 ч в неделю	51	27	78
Занимались физкультурой более 3 ч в неделю	12	19	31
<b>Итого (абс. число больных)</b>	<b>63</b>	<b>46</b>	<b>109</b>
OP=1,53 (ДИ=0,96–2,45); AP=0,346; Пирсона $\chi^2=4,17$ , $p=0,04$			

Таблица 7

**Содержание минерала в костной ткани (BMC) в зависимости от уровня физической активности детей и подростков с БА**

Уровень двигательной активности	Содержание минерала в костной ткани (BMC)		Всего
	ниже должного	выше должного	
Не занимались физкультурой или занимались менее 3 ч в неделю	10	12	22
Занимались физкультурой более 3 ч в неделю	3	15	18
<b>Итого (абс. число больных)</b>	<b>13</b>	<b>27</b>	<b>40</b>
OP=1,73 (ДИ=1,03–2,9); AP=0,422; $\chi^2=3,74$ (метод Пирсона), $p=0,053$			

средневозрастных значений [10, 11, 15]. Расчет количества мясных продуктов в суточном рационе также выявил снижение потребления менее половины от рекомендуемой возрастной нормы у 33 детей, что сказалось на снижении содержания минерала в костной ткани ниже средневозрастных норм. Установлено, что потребление кальция с молочными продуктами менее половины рекомендуемой возрастной нормы в 2,7 раза повышает риск снижения МПКТ (OP=2,71, ДИ=0,94–7,83), а недостаточное потребление мяса (менее половины рекомендуемой возрастной нормы) практически в 2 раза увеличивает риск снижения минерала в костной ткани по отношению к средней возрастной норме (OP=1,96; ДИ=1,09–3,55). Этот факт подтверждает важный вклад питания, сбалансированного по кальцию и белку, в формирование полноценной костной ткани [16–18].

Известно, что низкий уровень двигательной активности способствует снижению МПКТ. Развитие костной массы в период роста зависит от мышечной активности и механической нагрузки на кость. Нами установлено, что содержание минерала и уровень минеральной костной плотности были значимо ( $p<0,05$ ) ниже средневозрастных норм у пациентов с низким уровнем двигательной активности (табл. 6 и 7), что совпадает с данными литературы [19–21]. При этом показатели BMD оценивались у всех 109 пациентов (получающих и не получающих терапию ИГКС), а показатель BMC – у 40 пациентов, получающих ИГКС.

В группе детей с продолжительностью заня-

тиями физкультурой менее 3 ч в неделю в 1,5 раза (OP=1,53, ДИ=0,96–2,45) увеличивается частота показателей костной минеральной плотности ниже должных значений, определенных по таблицам сопряженных значений минеральной костной плотности и ДТ. В группе детей, не занимающихся физкультурой, по сравнению с группой, занимающихся физкультурой более 3 ч в неделю, в 1,7 раза (OP=1,73, ДИ=1,03–2,9) возрастает риск снижения уровня содержания минерала в костной ткани по отношению к средневозрастным нормам.

#### Выводы

1. У детей и подростков с БА, независимо от степени тяжести заболевания и объема базисной терапии ИГКС, сохраняются физиологические закономерности минерализации костной ткани и костного метаболизма.

2. Потребление кальция с молочными продуктами менее половины возрастной нормы в 2,7 раза повышает риск снижения МПКТ, а недостаточное потребление мяса (менее половины рекомендуемой возрастной нормы) практически в 2 раза увеличивает вероятность снижения содержания минерала в костной ткани по отношению к средней возрастной норме.

3. Низкий уровень двигательной активности у детей и подростков с БА сопровождается снижением показателей содержания минерала в костной ткани и минеральной костной плотности.

4. Детям и подросткам с БА рекомендуется включение в рацион питания продуктов, бога-

тых кальцием и животным белком, а также назначение комплексных препаратов кальция и витамина D, особенно в периоды интенсивного роста.

5. Детям и подросткам с БА, не зависимо от тяжести течения заболевания, необходимо свое-

временно назначать лечебную физкультуру с последующим переходом на формы физической активности, соответствующие возрасту.

*Источник финансирования:* бюджетные средства.

*Конфликт интересов:* конфликт интересов отсутствует.

## Литература

1. ERST ask Force/Brand P. Eur. respire J. 2008; 32: 1096–1110.
2. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Weiland S, et al. Global variation in prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Thorax. 2009; 64: 476–483.
3. The Global Asthma Network <http://www.globalasthmanetwork.org>, accessed May 2013.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд. М., 2017: 159.
5. Kelly HW, Strunk RC, Donithan M, et al. Growth and bone density in children with mild-moderate asthma: a cross-associated study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP). J. Pediat. 2003; 142 (2): 286–291.
6. Kelly HW, Van Natta ML, Covar RA, et al. Effect of long-term corticosteroid use on bone mineral density in children: a prospective longitudinal assessment in the childhood Asthma Management Program (CAMP) study. J. Pediatrics. 2008; 122 (1): 53–61.
7. Pedersen SE, Bisgaard H, Schitz PO. No risk of development of osteoporosis or inhibition of growth in children with asthma treated with inhaled corticosteroids. Ugeskr. Laeger. 2005; 167 (23): 2502–2503.
8. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, et al. Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 904–912.
9. Pandya D, Puttana A, Balagopal V. Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. Open Respir. Med. J. 2014; 8: 59–65.
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. М., 2008.
11. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания: Справочник. Скурихин И.М., Тутельян В.А., ред. М.: ДеЛипринт, 2007: 276.
12. Моисеева Т.Ю. Особенности минерализации костной ткани растущего организма: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004.
13. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Кальций и кость: профилактика и коррекция нарушений минерализации костной ткани. Consilium Medicum. 2003; 5 (6): 38–40.
14. Томашевская В.А. Факторы риска развития остеопении при бронхиальной астме у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005.
15. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: Справочник. Чехов: ЗАО «МЦФР», 2004: 240.
16. Heaney RP. Calcium, Dairy Products and Osteoporosis. Journal of the American College of Nutrition. 2000; 19 (9): 83S–99S.
17. Black RE, Williams SM, Jones IE, Goulding A. Children who avoid drinking cow milk have low dietary calcium intakes and poor bone health. American Journal of Clinical Nutrition. 2002; 76 (3): 675–680.
18. Тутельян В.А., Конь И.Я., Каганов Б.С. Питание здорового и больного ребенка: Пособие для врачей. 7-е изд. М.: Династия, 2013: 263.
19. Ford ES, Heath GW, Mannino DM, Redal SC. Leisure-time physical activity patterns among US adult with asthma. Chest. 2003; 124: 432–437.
20. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение и профилактика: Научно-практическая программа. М., 2006: 48.
21. Шилин Д.Е. Кальций, витамин D и формирование здорового скелета. М.: ФПДОМГМСУ, 2008: 60.