

©О. В. Тяжка, З. В. Сельська

ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКИХ ДОЗ ВІТАМІНУ Д В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ДІТЕЙ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ*

ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКИХ ДОЗ ВІТАМІНУ Д В КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ ДІТЕЙ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ. Метою нашого дослідження було застосування різних доз вітаміну Д у комплексі лікувально-реабілітаційних заходів для дітей з алергічними захворюваннями. Нами обстежено 53 хворих дітей з алергічними захворюваннями - бронхіальною астмою, atopічним дерматитом та алергічним ринітом. У них детально було вивчено анамнез захворювання та життя та визначено рівень вітаміну Д в сироватці крові в зимовий період, після призначення препарату вітаміну Д у дозі 2000 МО та після застосування вітаміну Д у високих дозах 4000-5000 МО, останнім також визначався іонізований кальцій в крові. Визначення 25(ОН)Д проводили за допомогою електрохемилюмінесцентного методу. Оцінка забезпеченості вітаміном Д проводилась відповідно до класифікації M.F. Holick et al. (2011). В результаті нашого дослідження, встановлено, що дефіцит вітаміну Д присутній у всіх обстежуваних дітей (53 хворих) з алергічними захворюваннями, яким 25(ОН)Д визначався вперше в зимовий період, середній показник гідроксикальциферолу становив 22,54 нмоль/л. Після прийому препарату вітаміну Д в дозі 2000МО протягом 2 місяців 21 дитиною з усіх обстежуваних дітей з алергічними хворобами, середній показник вітаміну Д серед цих пацієнтів був 37,57 нмоль/л. З початком весняно-літньої пори застосування вітаміну Д у комплексній терапії алергічних захворювань припинено та визначення 25(ОН)Д проводилося після закінчення цього періоду. Після встановленого дефіциту 25(ОН)Д в сироватці крові у 19 дітей з алергічними захворюваннями, їм було призначено холекальциферол дозою 4000 МО у період ремісії захворювання та 5000 МО у період загострення захворювання, після чого показник рівня вітаміну Д у цих дітей був у межах 29,02 нмоль/л - 66,17 нмоль/л, що теж не є нормою, середній показник становив 44,8 нмоль/л, іонізований кальцій у цих дітей не перевищував норми. Отже доза 4000-5000 МО холекальциферолу при прийомі протягом 2 місяців при встановленому дефіциті вітаміну Д для дітей з алергічними захворюваннями є абсолютно безпечною та не призводить до гіпервітамінозу Д.

ПРИМЕНЕНИЕ ВЫСОКИХ ДОЗ ВИТАМИНА Д В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. Целью нашего исследования было применение различных доз витамина Д в комплексе лечебно - реабилитационных мероприятий для детей с аллергическими заболеваниями. Нами обследовано 53 больных детей с аллергическими заболеваниями - бронхиальной астмой, atopическим дерматитом и аллергическим ринитом. У детей подробно было изучено анамнез заболевания и жизни и определен уровень витамина Д в сыворотке крови в зимний период, после назначения препарата витамина Д в дозе 2000 МЕ и после применения витамина Д в высоких дозах 4000-5000 МЕ, последним также определялся ионизированный кальций в крови. Определение 25(ОН)Д проводили с помощью электрохемилюминесцентного метода. Оценка обеспеченности витамином Д проводилась согласно классификации MF Holick et al. (2011). В результате нашего исследования, установлено, что дефицит витамина Д присутствует у всех обследуемых детей (53 больных) с аллергическими заболеваниями, которым 25 (ОН) Д определялся впервые в зимний период, средний показатель гидроксикальциферолу составил 22,54 нмоль/л. После приема препарата витамина Д в дозе 2000 в течение 2 месяцев 21 ребенком из всех обследуемых детей с аллергическими болезнями, средний показатель витамина Д среди этих пациентов был 37,57 нмоль / л. С началом лета применение витамина Д в комплексной терапии аллергических заболеваний прекращено и определения 25 (ОН)Д проводилось по истечении этого периода. После установленного дефицита 25 (ОН)Д в сыворотке крови у 19 детей с аллергическими заболеваниями, им был назначен холекальциферол дозой 4000 МЕ в период ремиссии заболевания и 5000 МЕ в период обострения заболевания, после чего показатель уровня витамина Д у этих детей был в пределах 29,02 нмоль/л - 66,17 нмоль/л, что тоже не является нормой, средний показатель составил 44,8 нмоль/л, ионизированный кальций в этих детей не превышал нормы. Итак доза 4000-5000 МЕ холекальциферолу при приеме в течение 2 месяцев при установленном дефиците витамина Д в крови для детей с аллергическими заболеваниями является безопасной и не влечет гипervитаминоза Д. Обострение основного заболевания было менее тяжелым по сравнению с предыдущим.

THE USE OF HIGH DOSES OF VITAMIN D IN THE COMPLEX TREATMENT AND REHABILITATION FOR CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASE. The aim of our study was the use of different doses of vitamin D in the complex treatment and rehabilitation for children with allergies. We examined 53 pediatric patients with allergic diseases - asthma, atopical dermatitis and allergic rhinitis. They have been studied in detail and life history of the disease and determined the level of vitamin D in the blood serum in the winter, after the drug at a dose of vitamin D and 2,000 IU of vitamin D after high doses of 4000-5000 IU, the latter defined as ionized calcium in the blood. Definition 25 (OH) D was performed using электрохемилюминесцентного method. Assessing vitamin D was carried out according to the classification of MF Holick et al. (2011.) As a result, our study found that vitamin D deficiency is present in all examined children (53 patients) with allergic disease that 25 (OH) D was determined for the first time in the winter, the average hydroxycalciferol was 22.54 nmol / l. After ingestion of vitamin D at a dose of 2000 for 2 months, 21 children of all surveyed children with allergic diseases, the average vitamin D among these patients was 37.57 nmol / l. With the start of spring-summer season of vitamin D in the treatment of allergic diseases and stopped determine 25 (OH) D was conducted at the end of this period. After this deficit 25 (OH) D in serum of 19 children with allergic diseases, they were assigned to dose cholecalciferol 4000 IU during remission and 5,000 IU in exacerbation of the disease, then the indicator of vitamin D in these children was within 29,02 nmol / L - 66.17 nmol / L, which is not the norm, the average was 44.8 nmol / L, ionized calcium in these children did not exceed normal. So IU cholecalciferol dose of 4000-5000 when administered for 2 months, with the deficiency of vitamin D for children with allergies is completely safe and does not cause hypervitaminosis D.

Ключові слова: діти, алергічні захворювання, дефіцит вітаміну Д, лікувально-реабілітаційні заходи.

Ключевые слова: дети, аллергические заболевания, дефицит витамина Д, лечебно - реабилитационные мероприятия.

Key words: children, allergic disease, vitamin D deficiency, treatment and rehabilitation.

ВСТУП. На сьогодні у світовій медицині залишається актуальним питання вдосконалення та покращення лікувально-реабілітаційних заходів для дітей з алергічними захворюваннями, оскільки це сприяє покращенню їхньої якості життя та запобігає інвалідизації в подальшому. Вважається, що своєчасно правильно верифікований діагноз алергічного захворювання та своєчасне раціональне його лікування це запорука сприятливого перебігу хвороби, а в багатьох випадках повного одужання пацієнта.

Водночас, останнім часом науковий інтерес повернений до вивчення ролі недостатності вітаміну Д в організмі людини у розвитку багатьох захворювань таких як, серцево-судинні, інфекційні, автоімунні, онкологічні, психічні та ін. [1]. Не виняток є і алергічні захворювання, вважається, що участь вітаміну Д в патогенезі розвитку цих захворювань відбувається через імунні процеси, оскільки цей вітамін впливає на формування імунного статусу організму людини [2,3,4,5,6,7].

Встановлено, що існують два природних джерела надходження вітаміну Д в кров: ендогенне та екзогенне. Ендогенне утворення вітаміну Д₃ відбувається в мальпігієвому та базальному шарах шкіри, де із провітаміну 7-дегідрохолестерину під дією УФ-опромінування (більше 290 нм) утворюється превітамін, а в подальшому внаслідок термічної ізомеризації превітамін перетворюється у вітамін Д₃ [8]. Екзогенне надходження вітаміну Д відбувається шляхом асиміляції цього вітаміну із їжі або під час прийому його препаратів. В результаті багатовисліджень з'ясувалось, що з природних джерел вітамін Д поступає в недостатній кількості, що призводить до виникнення вітамін Д-дефіциту в організмі людини, факт встановлення причини чому так відбувається досі до кінця не з'ясований. На думку вчених, можливо, це результат зміни спектру УФ-променів Сонця, а можливо це особливість анатомо-фізіологічних змін, що відбулись в організмі людини протягом тривалого часу.

В результаті епідеміологічних досліджень дефіцит вітаміну Д на сьогодні зафіксовано у багатьох жителів Земної кулі [9,10]. З огляду на це, у останні роки опубліковано рекомендації щодо застосування препаратів вітаміну Д, згідно яких існують профілактичні дози цього вітаміну для пацієнтів, у яких в сироватці крові визначено нормальний рівень вітаміну Д (200-75 нмоль/л); оптимальні дози препарату при недостатності 25(ОН)Д (74-50 нмоль/л), а у випадку встановленого дефіциту вітаміну Д (менше 50 нмоль/л) рекомендується прийом цього вітаміну у лікувальних дозах [11]. Ці рекомендації стосуються не тільки дітей раннього віку, як спосіб профілактики рахіту, але й стосуються усіх вікових груп без винятку. Також на сьогодні виділяють групи пацієнтів, які страждають на ті чи інші захворювання та є групами ризику щодо виявлення дефіциту вітаміну Д в організмі і потребують скринінгу стосовно визначення рівня 25(ОН)Д в сироватці крові, до такої категорії належать пацієнти з алергічними захворюваннями.

Можна припустити, що недостатній вміст вітаміну Д в організмі дітей з алергічними захворюваннями є одним із факторів розвитку хвороби, тому метою на-

шого дослідження було застосування різних доз вітаміну Д в комплексі лікувально-реабілітаційних заходів для даної категорії хворих відносно визначеного рівня 25(ОН)Д в сироватці крові.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження проводилось на базі центральної дитячої поліклініки Деснянського району міста Києва. Нами обстежено 53 хворих дітей з алергічними захворюваннями – бронхіальною астмою, atopічним дерматитом та алергічним ринітом. За нозологічними формами діти розподілились так, що у 23 дітей була бронхіальна астма, у 5 дітей atopічний дерматит, у 2 дітей алергічний риніт, у 13 дітей одночасно була бронхіальна астма та алергічний риніт і у 10 дітей була бронхіальна астма та atopічний дерматит. Обстежувані діти були віком від 3 до 16 років. У хворих детально було вивчено анамнез захворювання та життя, проведені загальноклінічні обстеження та визначено рівень вітаміну Д в сироватці крові в осінньо-зимовий період, після призначення препарату вітаміну Д у граничнодопустимих дозах, після весняно-літнього періоду та після призначення вітаміну Д у високих (лікувальних) дозах. Дітям, яким холекальциферол призначався у високих дозах визначався рівень іонізованого кальцію в крові. Визначення 25(ОН)Д проводили за допомогою електротрохеміюлінісцентного методу на імуноферментному аналізаторі Eleksys 2010 (Roche Diagnostics, Німеччина). Даний метод є найбільш чутливим та дозволяє вимірювати концентрацію досліджуваної речовини в широкому діапазоні з високою точністю. Оцінка забезпеченості вітаміном Д проводилась відповідно до класифікації, згідно якої рівень вітаміну Д в сироватці крові від 75–200 нмоль/л, відповідає показнику норми, концентрація вітаміну Д від 75 нмоль/л до 50 нмоль/л у крові вважається недостатністю вітаміну Д, а показник нижчий 50 нмоль/л відповідає дефіциту вітаміну Д [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Згідно даних анамнезу захворювання та життя встановлено, що у всіх дітей з алергічними захворюваннями встановлена обтяжена спадковість відносно їх хвороби, тобто у батька або матері, бабусі, дідуся, тітки, дядька по одній або обох лініях кожної дитини мали місце алергічні захворювання. У спостережуваних дітей в період загострення захворювання у загальному аналізі крові виявлено еозінофілію, що підтверджувало у них наявність atopії (глисині інвазії були виключені).

В усіх (100%) 53 дітей, яким визначався рівень вітаміну Д в сироватці крові вперше, було встановлено дефіцит 25(ОН)Д, показники вітаміну Д в сироватці крові коливались в межах від 8,69 нмоль/л до 37,68 нмоль/л, середній показник становив 22,54 нмоль/л. При співставленні важкості перебігу алергічних захворювань і показників рівня вітаміну Д в сироватці крові у обстежених дітей виявлено взаємозв'язок між цими даними: чим важчим був перебіг захворювання, тим нижчий рівень вітаміну Д визначався у сироватці крові пацієнтів. Встановлена також залежність рівня вітаміну Д від давності захворювання: чим тривалішим було захворювання, тим переважно був нижчим рівень вітаміну Д в сироватці крові хворих.

Лікування вітаміном Д проведено у 31 дитини: у 13 дітей була бронхіальна астма, у 6 дітей atopічний дерматит, у 2 дітей алергічний риніт, у 5 дітей були одночасно бронхіальна астма та алергічний риніт, і ще у 5 дітей була бронхіальна астма та atopічний дерматит. В період прийому вітаміну Д 13 дітей перебували в періоді ремісії захворювання, 18 дітей мали епізоди загострення хвороби. При виборі препарату вітаміну Д для лікування дітей з алергічними захворюваннями до уваги була прийнята рекомендація Всесвітньої організації охорони здоров'я, згідно якої в якості міжнародного стандарту при призначенні препарату вітаміну Д є водорозчинна форма даного вітаміну – холекальциферол. Незважаючи на те, що у всіх дітей з алергічними захворюваннями було встановлено дефіцит вітаміну Д, ми обрали не лікувальну дозу вітаміну Д для даної вікової групи, а дозу 2000 МО, яка була вищою від профілактичної рекомендованої дози для дітей від 1 року до 18 років (600 – 1000 МО), але не перевищувала граничнодопустимої, остерегаючись виникнення гіпервітамінозу Д [11]. Отже діти отримували 2000 МО водорозчинного вітаміну Д3 щодня протягом 2 – 0х місяців. Рівень вітаміну Д визначався до та після проведеного курсу лікування препаратом вітаміну Д. У хворих дітей, яким призначався вітамін Д середній показник рівня цього вітаміну в сироватці крові до лікування становив 21,51 нмоль/л. Дітям, які перебували у періоді ремісії захворювання призначалась монотерапія препаратом вітаміну Д або у комплексі з базовою терапією топічними глюкокортикоїдними препаратами. Якщо діти були у періоді загострення захворювання, то препарат вітаміну Д входив до провідимої комплексної терапії. Після 2 місячного курсу прийому препарату вітаміну Д середній показник цього вітаміну в сироватці крові становив 36,54 нмоль/л, у 27 дітей рівень вітаміну Д залишився в межах показника дефіциту, у 4 дітей встановлена недостатність та у жодної дитини не вдалося досягнути нормального рівня вітаміну Д в сироватці крові. Загальний приріст вітаміну Д становив 15 нмоль/л. Слід зазначити, що приріст вітаміну Д був нижчий у дітей, які мали загострення хвороби під час первинного огляду, або мали епізоди загострення протягом періоду прийому препарату вітаміну Д. В той же час при опитуванні хворих виявлено, що впродовж провідимої терапії препаратом вітаміну Д загострення захворювання протікали у легшій формі та менш тривало ніж до призначення цього вітаміну у комплексній терапії, а деякі пацієнти з бронхіальною астмою та алергічним ринітом під час провідимої терапії перейшли на більш нижчі дози топічних глюкокортикостероїдів. Незважаючи на недостатній рівень 25(ОН)Д в сироватці крові, усім дітям застосування вітаміну Д у комплексній терапії алергічних захворювань було припинено у зв'язку з початком весняно-літнього періоду, оскільки ми остерегались виникнення гіпервітамінозу Д у пацієнтів. Після завершення цього періоду 21 дитина з алергічними захворюваннями були обстежені, з анамнезу було відомо, що під час сонячної пори у жодної дитини не було зафіксовано епізоду загострення хвороби, однак у день обстеження 10 дітей були в періоді загострення, а 11

пацієнтів перебували в періоді ремісії. Дослідження показало, що рівень вітаміну Д коливався в межах 15,70 нмоль/л – 55, 84 нмоль/л, середній показник становив 37,51 нмоль/л, отже вміст гідрокальциферолу в крові фактично не змінився за час весняно-літнього періоду, що підтверджує вище наведені факти. У 19 дітей, у яких після літа було зафіксовано дефіцит вітаміну Д, холекальциферол було призначено у високих (терапевтичних) дозах. Діти приймали вітамін Д дозою 4000 МО під час ремісії захворювання, а з початком загострення захворювання та до його завершення доза становила 5000 МО, курс лікування тривав 2 місяці. Після лікувального курсу рівень вітаміну Д коливався в межах 29,02 – 66, 17 нмоль/л, середній показник становив 44,08 нмоль/л, у 6 дітей зафіксовано недостатність 25(ОН)Д, у решти 13 хворих встановлено дефіцит гідроксикальциферолу, але показники були вищі ніж попередньо та наблизились до показника недостатності. Рівень іонізованого кальцію у крові дітей коливався в основному у межах нижньої межі норми та у 4 дітей зафіксовано показник нижче норми: 1,10 ммоль/л – 1,22 ммоль/л при нормі 1,13 ммоль/л – 1,32 ммоль/л. При співставленні результатів рівня 25(ОН)Д та іонізованого кальцію кореляційного зв'язку не знайдено. У дітей з алергічними захворюваннями, які спостерігались протягом тривалого часу (майже рік), крім легшого протікання основного захворювання, відмічалось покращення загального стану та самопочуття, що проявлялось у підвищенні фізичної та розумової активності, зменшенні проявів швидкої втомлюваності та слабкості, зменшенні епізодів болю голови та головокружіння, покращенні апетиту та сну; при об'єктивному обстеженні шкірні покриви з блідих змінилися на блідо-рожеві, зменшилась сухість шкіри та шкірні покриви стали більш еластичними, також у дітей відмічалось зменшення епізодів ГРІ протягом року, які як відомо є пусковим чинником до виникнення загострення алергічного захворювання.

Отже, згідно отриманих результатів дослідження після проведеного курсу лікування препаратом вітаміну Д протягом 2 місяців в дозі 2000 МО дітям з алергічними захворюваннями нам не вдалося досягнути нормального рівня вітаміну Д в крові, який необхідний для забезпечення фізіологічного гомеостазу. Більше того, як з'ясувалося, лікувальна доза вітаміну Д дефіциту під час ремісії алергічного захворювання 4000 МО та 5000 МО під час загострення алергічного захворювання протягом 2 місяців теж була недостатньою для досягнення нормального рівня 25(ОН)Д в сироватці крові, хоча спостерігалось зростання гідроксикальциферолу. Вірогідніше за все цього рівня вітаміну Д в сироватці крові дітей з алергічними захворюваннями, яких ми досягнули протягом усього періоду терапії холекальциферолом є недостатньо для усіх потреб організму, але після його застосування у комплексі лікувально-реабілітаційних заходів для дітей з алергічними захворюваннями у граничнодопустимих дозах та лікувальних дозах нам вдалося досягнути легшого перебігу хвороби, що проявлялось у зменшенні кількості періодів загострення та зменшенні їх тривалості, можливість переходу

пацієнтів на більш низькі дози глюкокортикостероїдів та покращенні загального стану хворих. Також було встановлено, що призначення вітаміну Д у вище наведених дозах не призводить до гіпервітамінозу Д та підвищенні вище норми іонізованого кальцію в крові. Таким чином, призначення водорозчинного препарату вітаміну Д3 дітям з алергічними захворюваннями такими, як бронхіальна астма, atopічний дерматит та алергічний риніт в дозі 4000 МО у період ремісії хвороби та 5000 МО у період загострення хвороби протягом 2 місяців при встановленому дефіциті 25(ОН)Д в сироватці крові є недостатнє для досягнення нормального рівня вітаміну Д в сироватці крові, який використовується на фізіологічні потреби організму та є цілком безпечним для застосування для даної категорії пацієнтів, полегшуючи перебіг у них алергічних захворювань.

ВИСНОВКИ. Таким чином, призначення водорозчинного препарату вітаміну Д3 дітям з алергічними

захворюваннями такими, як бронхіальна астма, atopічний дерматит та алергічний риніт в дозі 4000 МО у період ремісії хвороби та 5000 МО у період загострення хвороби протягом 2 місяців при встановленому дефіциті 25(ОН)Д в сироватці крові є недостатнє для досягнення нормального рівня вітаміну Д в сироватці крові, який використовується на фізіологічні потреби організму та є цілком безпечним для застосування для даної категорії пацієнтів, полегшуючи перебіг у них алергічних захворювань.

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.

Дітям з алергічними захворюваннями, при можливості, необхідно проводити скринінг, щодо визначення рівня вітаміну Д в сироватці крові у даної категорії хворих. Подальші дослідження повинні бути спрямовані на визначення дози препарату вітаміну Д та тривалості курсу його застосування для дітей з алергічними захворюваннями з метою досягнення нормального рівня 25(ОН)Д в сироватці крові.

ЛІТЕРАТУРА

1. Тяжка О. В., Сельська З. В. Значення вітаміну Д для здоров'я дітей та профілактики різних захворювань у них // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2013. – Т. 6 (1). – С. 37–45.
2. Penna G., Adorini L. 1 alpha, 25- dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation // J. Immunol. – 2000. – 164 (5). – P. 2405–2411.
3. Berer A., Stockl J., Majdic O., et al. 1,25- dihydroxyvitamin D3 inhibits dendritic cell differentiation and maturation in vitro / Exp. Hematol. – 2000. – 28 (5). – P. – 575–583.
4. Piemonti L., Monti P., Sironi M. et al. Vitamin D3 affects differentiation, maturation and faction of human monocyte derived dendritie cells // J. Immunol. – 2000. – Vol. 164 (9). – P. 4443–4451.
5. Brehm JM., Schuemann B., Fuhlbrigge AL., et al. The level of vitamin D levels and severe asthma management curriculum // J Allergy Clin Immunol. – 2010. – Vol. 126. – P. 52–58.
6. Ginde AA., Mansbach JM., Camargo CA. Association between levels of 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arch Intern Med. – 2009. – Vol. 169. – P. 384-390.
7. Brehm JM., Celedon JC., Soto-Quiros ME., et al. The level of vitamin D levels and markers of severity of asthma in children in Costa Rica // J Respir Critical Care Med. – 2009. – Vol. 179. – P. 765–801.
8. Holick M. F. Sunlight and vitamin D: Importance for bone // Photochem. And Photobiol. – 1996. - Vol. 63. – P. 3-4.
9. Holick M. F. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences // Am. J. Clin. Nutr. – 2008. - Vol. 87. – P. 1080-1086.
10. Povoroznyk V. V., Balatska N. I., Muts V. Y. et al. Vitamin D deficiency and insufficiency among Ukrainian population // Standardy madyczne. Pediatria. – 2012. – Vol. 5 (9). – P. 584-589.
11. Pludovski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency // Endokrynologia Polska. – 2013. - Vol. 64 (4). – P. 319-327.
12. Holick M. F., Bischoff-Ferrari, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96 (7). – P. 1911–1923.

Отримано 04.02.14