

УДК 612.248:618.2-06[(612-015.6(577.161.2)+612.125.4)612.233]

DOI: 10.12737/23248

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БЕРЕМЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ ОКСИДА АЗОТА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ И СОДЕРЖАНИЯ ВИТАМИНА D В ОРГАНИЗМЕ****Т.А.Лучникова, О.Б.Приходько**

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

**РЕЗЮМЕ**

Цель исследования – определить содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе и уровень витамина D в сыворотке крови у больных бронхиальной астмой (БА) в динамике беременности, установить степень влияния их концентрации на клиническое течение заболевания и состояние здоровья потомства. Обследовано 96 больных БА беременных, в том числе у 33 пациенток было контролируемое течение заболевания, у 39 – частично контролируемое, у 24 – неконтролируемая астма. У 47 больных наблюдалась БА легкого течения, у 43 – среднетяжелого и у 6 – тяжелого течения. Группу сравнения составили 26 беременных без бронхолегочной патологии. Использованы клиничко-анамнестические данные, результаты исследования вентиляционной функции легких, определены уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, и концентрация витамина D в сыворотке крови в динамике беременности у пациенток в зависимости от степени тяжести заболевания и уровня контроля. Оценено состояние здоровья новорожденных от беременных с БА. Установлено, что у пациенток с тяжелой астмой по сравнению с легкой и среднетяжелой отмечался более высокий уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) в течение всей беременности – от  $46,3 \pm 5,0$  ppb в I триместре до  $59,0 \pm 3,2$  ppb в III триместре ( $p < 0,05$ ). Средний уровень витамина D в сыворотке крови у беременных с БА составил  $23,26 \pm 1,5$  нг/мл, в группе контроля –  $36,81 \pm 0,74$  нг/мл, что свидетельствует о недостаточной концентрации витамина D у больных БА во время беременности. У больных БА беременных уровень NOex и содержания витамина D в организме коррелировали со степенью тяжести течения заболевания, уровнем контроля и сроком беременности. На этапах скрининга у всех беременных с дефицитом витамина D регистрировалась задержка внутриутробного развития плода, при оценке состояния новорожденного по шкале Апгар отмечены более низкие показатели у детей от матерей с дефицитом витамина D. Уровень NOex и витамина D в организме беременной могут использоваться для определения динамики течения заболевания в гестационном периоде.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, беременность, оксид азота в выдыхаемом воздухе, витамин D.

**SUMMARY****FEATURES OF CLINICAL COURSE OF ASTHMA IN PREGNANT WOMEN DEPENDING ON THE LEVEL OF EXHALED NITROGEN OXIDE AND VITAMIN D IN THE ORGANISM****T.A.Luchnikova, O.B.Prikhodko**

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The aim of the study was to investigate the contents of exhaled nitrogen oxide and vitamin D level in the blood serum of patients with asthma in the dynamics of pregnancy and establish the extent of influence of their concentration on the clinical course of the disease and the state of health of posterity. 96 pregnant women with asthma were examined; among them there were 33 patients with controlled asthma, 39 with partially controlled one, and 24 with uncontrolled asthma. 47 patients had mild asthma, 43 patients had moderate asthma and 6 had severe asthma. The comparison group consisted of 26 pregnant women without bronchopulmonary pathology. Clinical and anamnestic data, results of lung function study were used; the level of exhaled nitrogen oxide and concentration of vitamin D in blood serum were determined in dynamics of pregnancy in patients depending on severity of the disease and level of monitoring. The state of health of newborns from pregnant women with asthma was assessed. It was found out that patients with severe asthma in comparison with mild and moderate ones had higher level of NOex during pregnancy: from  $46.3 \pm 5.0$  ppb in the 1st trimester till  $59.0 \pm 3.2$  ppb in the 3rd trimester ( $p < 0.05$ ). Average level of vitamin D in pregnant women with asthma was  $23.26 \pm 1.5$  ng/ml; in the control group it was  $36.1 \pm 0.74$ , which indicates insufficient levels of vitamin D in patients with asthma during pregnancy. In pregnant patients with asthma NOex level and vitamin D contents correlated with the severity of the disease, the level of control of asthma and duration of gestation. At the stage of screening all pregnant women with vitamin D deficiency were registered to have intrauterine growth retardation, and while assessing the condition of the newborn by Apgar low rates were found in children from mothers with low vitamin D. The levels of NOex and vitamin D in pregnant woman can be used to determine the dynamics of the disease in the gestation period.

*Key words:* asthma, pregnancy, exhaled nitric oxide, vitamin D.

Бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее актуальных проблем пульмонологии, при этом отмечается постоянное увеличение числа больных во всем мире. За последние десятилетия, благодаря эффективной организации помощи пациентам с БА и современным достижениям фармакотерапии, снизилось количество тяжелых приступов удушья, требующих вызовов скорой медицинской помощи и госпитализаций. Однако, согласно статистическим данным, у многих пациентов не удается достичь контроля над заболеванием [10]. С точки зрения актуальных требований к контролю БА, врачи должны своевременно оценивать будущие риски, чтобы предупредить развитие обострений и прогрессирование заболевания. Так как беременность отнесена к факторам риска развития обострений и потере контроля заболевания [10], представляет интерес изучение течения астмы в гестационном периоде с определением факторов, позволяющих прогнозировать возможное ухудшение течения бронхолегочного процесса у беременных.

Изучение вопроса взаимного отягощения БА и беременности остается актуальным в связи с увеличением распространенности БА у женщин репродуктивного возраста, а, следовательно, повышением риска развития акушерских осложнений, увеличением случаев неблагоприятных перинатальных исходов, заболеваемости новорожденных и детей [1, 3, 5]. В предыдущих наших исследованиях были охарактеризованы особенности социально-экономического статуса беременных с БА, включающие ухудшение материального и жилищного обеспечения семьи, увеличение частоты активного и пассивного курения, уменьшение процента зарегистрированных браков, что не могло не отразиться на состоянии здоровья беременных и динамике течения астмы, показано влияние контролируемого течения БА на состояние здоровья потомства [4, 6–9, 13].

Трудности раннего распознавания БА у беременных и подбора терапии диктуют необходимость расширения диагностических возможностей и поиска средств мониторинга эффективности лечения. Пациенты, клинически хорошо отвечающие на применение ингаляционных глюкокортикостероидов, могут иметь признаки воспаления дыхательных путей и гиперреактивности бронхов, а также высокий риск частых обострений и ремоделирование дыхательных путей. В связи с этим на сегодняшний день все большее распространение приобретает такой неинвазивный метод исследования, как измерение содержания оксида азота в выдыхаемом воздухе. В отечественной медицине этот метод получил широкую популярность в педиатрии. Однако работы по исследованию оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных БА во время беременности встречаются редко. В связи с этим представляется актуальным определение уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных БА в различные периоды гестации.

Учитывая, что при назначении терапии необходимо отталкиваться не столько от степени тяжести БА, как

от уровня контроля заболевания [10], представляет интерес определение оксида азота в выдыхаемом воздухе в зависимости от уровня контроля БА у пациенток в динамике беременности.

В настоящее время наблюдается значительная эволюция знаний о витамине D, уточнены метаболические пути и новые рецепторно-опосредованные механизмы иммунологического действия (антиканцерогенное, иммуномодулирующее, противовоспалительное и др.). Благодаря исследованиям многих научных групп [2, 11, 12] за последние десятилетия существенно изменились представления о роли витамина D в организме.

Потенциальное влияние витамина D на течение БА обусловлено его способностью воздействовать на клеточный и гуморальный иммунитет, тем самым уменьшая воспалительный процесс. Этот механизм обусловлен экспрессией генов и синтезом цитокинов. Точкой приложения здесь являются рецепторы к витамину D. Рецепторы витамина D и витамин D-метаболические ферменты были найдены во многих клетках: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, включая легочные альвеолоциты и гладкомышечные клетки бронхов.

Население с самыми большими физиологическими потребностями в витамине D (беременные женщины, новорожденные, дети и подростки) также подвержены высокому риску дефицита витамина D. Последний обуславливает ряд неблагоприятных осложнений беременности: гипертензию и особенно преэклампсию, увеличение частоты кесарева сечения и спонтанных преждевременных родов.

Наличие витамина D и его рецепторов в плаценте, а также его способность модулировать иммунные, воспалительные и сосудистые реакции позволяют обосновать роль дефицита витамина D у беременных в патогенезе преэклампсии и других осложнений. Стоит отметить, что связь уровня витамина D у беременных с БА и состояние здоровья новорожденных не изучена. Во многом это обусловлено недостаточным количеством проведенных рандомизированных исследований для оценки влияния витамина D на метаболические процессы и течение БА, а также развитие беременности [11, 12, 14].

Цель исследования – определить содержание оксида азота в выдыхаемом воздухе и уровень витамина D в сыворотке крови у больных БА в динамике беременности, установить степень влияния их концентрации на клиническое течение заболевания и состояние здоровья потомства.

#### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 96 беременных (средний возраст  $27,2 \pm 5,3$  года) с БА различной степени тяжести и уровня контроля. Из них 33 беременных с контролируемой БА, 39 – с частично контролируемой, 24 – с неконтролируемой БА. У 47 пациенток наблюдалась БА легкого течения (БАЛТ), у 43 – среднетяжелого (БАСТ) и у 6 – тяжелого течения (БАТТ). Группу сравнения составили 26 беременных без бронхолегочной патологии. Уровень контроля БА

и степень тяжести оценивались согласно критериям GINA [10].

Всем больным был проведен единый комплекс диагностических исследований: общее физикальное обследование; уровень АД, клинический анализ крови, спирометрия, ультразвуковой скрининг плода, доплерометрия маточных артерий. Пациенты были исключены из исследования, если они использовали витамин D или кальций в рационе, из группы контроля исключены беременные с многоплодной беременностью, высоким риском преэклампсии, преэклампсией в анамнезе, гестационным сахарным диабетом. Уровень 25-(ОН) D в сыворотке крови был исследован с помощью иммунохемилюминесцентного метода. Уровень витамина D  $\geq 0$  нг/мл расценивался нами как достаточный, в пределах 29-20 нг/мл – недостаточный,  $\leq 20$  нг/мл – его дефицит [13, 15].

Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex) исследовали на аппарате NO Breath (Великобритания). В качестве единицы измерения NOex использовали 1 ppb – одна частица газа на  $10^9$  воздушной смеси, выдыхаемой пациенткой.

Оценено состояние здоровья новорожденных от беременных с БА. Полученные результаты обрабаты-

вались в программе STATISTICA 6.1, методами параметрической и непараметрической статистики. Статистически достоверными считались различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение**

Выявлена прямая зависимость между степенью тяжести заболевания и уровнем NOex. При БАТТ по сравнению с БАСТ и БАЛТ отмечался более высокий уровень NOex в течение всей беременности ( $p < 0,05$ ), что связано с изменением гормонального фона женщины, увеличением уровня провоспалительных цитокинов, нежеланием пациенток принимать базисную противовоспалительную терапию. У пациенток с БАТТ выявлено повышение уровня NOex, особенно, во II и III триместрах беременности ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить обострениями БА в эти сроки гестационного периода (табл. 1).

При назначении терапии необходимо отталкиваться не столько от степени тяжести БА, сколько от уровня контроля заболевания [10], поэтому является актуальным определение NOex в зависимости от уровня контроля БА у пациенток в динамике беременности (табл. 2).

**Таблица 1**

**Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у пациенток в зависимости от степени тяжести БА в динамике беременности (M±m)**

Степень тяжести БА	Уровень NOex (ppb)		
	I триместр	II триместр	III триместр
БАЛТ, n=47	23,30±0,7*	22,70±0,8*	22,10±0,5*
БАСТ, n=43	36,04±1,1*	35,72±1,15*	35,0±1,10*
БАТТ, n=6	46,3±5,0*	54,10±4,41*	59,0±3,2*

*Примечание:* \* – достоверность различий показателей в пределах триместра в зависимости от степени тяжести астмы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**

**Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе в зависимости от уровня контроля БА у пациенток в динамике беременности (M±m)**

Уровень контроля БА	Уровень NOex (ppb)		
	I триместр	II триместр	III триместр
Контролируемая БА, n=33	24,70±1,1*	23,20±1,2*	22,50±1,2*
Частично контролируемая БА, n=39	32,10±1,2*	31,01±1,5*	31,20±1,3*
Неконтролируемая БА, n=24	40,25±2,0*	40,50±1,5*	43,01±2,1*

*Примечание:* \* – достоверность различий показателей в пределах триместра в зависимости от уровня контроля астмы ( $p < 0,01$ ).

Установлено, что уровень NOex достоверно коррелирует с уровнем контроля БА. При этом стоит отметить, что при контролируемой БА уровень NOex во II и III триместрах приближался к нормальным значениям, что свидетельствует о меньшем количестве обострений. При неконтролируемом течении БА происходит увеличение уровня NOex в III триместре ( $p < 0,05$ ), что диктует необходимость корректировки лечения в этот период беременности. Негативное влияние неконтролируемой БА на развитие плода, особенно в III триместре беременности, усугубляется быстрым созреванием плаценты с формированием хронической

плацентарной недостаточности, что приводит к развитию хронической внутриутробной гипоксии и задержке внутриутробного развития плода.

Средний уровень витамина D в сыворотке крови у беременных с БА составил 23,26±1,5 нг/мл, в группе контроля – 36,81±0,74 нг/мл, что свидетельствует о недостаточной концентрации витамина D у больных БА во время беременности. У 36% беременных с БА был выявлен дефицит витамина D, у 44% – недостаточное поступление, у 20% – оптимальное содержание витамина D. Содержание витамина D тесно связано со степенью тяжести астмы и уровнем контроля. У

беременных с БАЛТ уровень витамина D составил  $26,53 \pm 2,1$  нг/мл; при БАСТ и БАТТ – в пределах  $18,64 \pm 2,16$  нг/мл. При контролируемой БА уровень витамина D составил  $25,49 \pm 2,61$  нг/мл, при неконтролируемом течении астмы –  $18,11 \pm 3,06$  нг/мл ( $p=0,00066$ ). В группе с неконтролируемой БА уровень витамина D был достоверно ниже, чем в группе с контролируемой астмой ( $p=0,02$ ). Выявлено, что беременные с дефицитом витамина D чаще отмечали обострения БА во время беременности, чем беременные с оптимальным содержанием витамина D. В группе беременных с уровнем витамина D ниже 30 нг/мл чаще наблюдались сопутствующие заболевания ЛОР органов, сердечно-сосудистой системы, патологии ЖКТ и эндокринной системы, что отражает влияние витамина D на различные системы и органы.

Проведена оценка состояния здоровья новорожденных, рожденных от матерей с БА в зависимости от уровня витамина D. При ультразвуковом исследовании плода на этапах скрининга у всех беременных с дефицитом витамина D регистрировалась задержка внутриутробного развития плода различной степени. Женщин с низким уровнем витамина D чаще родоразрешали путем операции кесарева сечения вследствие слабости родовой деятельности. У 2 женщин с дефицитом витамина D произошли преждевременные роды на сроке 28-33 недели. У детей, родившихся от матерей с недостаточным уровнем витамина D, средняя масса тела и рост новорожденных были достоверно ниже, чем у женщин с оптимальным уровнем витамина D ( $p<0,05$ ). При оценке состояния новорожденного по шкале Апгар отмечены более низкие показатели у детей, рожденных от матерей с БА при дефиците витамина D ( $p<0,05$ ). У потомства от матерей с дефицитом витамина D чаще отмечались тяжелые проявления внутриутробной гипоксии плода: гипоксически-ишемическая энцефалопатия, синдром гипервозбудимости, кисты головного мозга, гипертензионный синдром, чем в группе с его оптимальным содержанием ( $p<0,05$ ). Чаще регистрировалась реализация внутриутробной инфекции, гипотрофия 2 степени, у 3 новорожденных отмечался синдром дыхательных расстройств, что требовало применение искусственной вентиляции легких.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о клинической значимости определения уровня NOex у больных БА во время беременности, что может способствовать прогнозированию обострений БА, снижению их количества, а, следовательно, и уменьшению неблагоприятного воздействия на развитие плода. У пациенток с БА уровень NOex и содержания витамина D в организме коррелировали со степенью тяжести течения заболевания, уровнем контроля и сроком беременности. Уровень NOex и витамина D в организме беременной может использоваться для определения динамики течения заболевания в гестационном периоде. Дефицит витамина D снижает благоприятные исходы беременности при БА, что диктует необходимость коррекции его уровня в период гестации и яв-

ляется необходимым условием для благоприятного исхода беременности как для женщины, так и для ее потомства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бабцева А.Ф., Приходько О.Б., Романцова Е.Б., Ландышев Ю.С., Кострова И.В. Динамика течения легкой персистирующей бронхиальной астмы у беременных // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.39–43.
2. Горемыкина М.С., Космынина М.А., Купаев В.И. Влияние витамина D на генез бронхиальной астмы в сочетании с метаболическим синдромом // Известия Самарского науч. центра РАН. 2014. №5(2). С.776–778.
3. Лаврова О.В., Дымарская Ю.Р. Бронхиальная астма и беременность // Практическая пульмонология. 2015. №4. С.2–9.
4. Лучникова Т.А., Приходько О.Б. Особенности социально-экономического статуса у беременных, больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2015. Вып.56. С.78–82.
5. Приходько О.Б. Клинико-функциональные особенности бронхолегочной системы и нейровегетативной регуляции у больных бронхиальной астмой во время беременности и их влияние на потомство: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2010. 44 с.
6. Приходько О.Б., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б. Влияние клинико-функциональных особенностей бронхолегочной системы у беременных с бронхиальной астмой на состояние потомства // International journal on immunorehabilitation. 2010. Т.12, №2. С.114а.
7. Приходько О.Б., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б. Роль контролируемой бронхиальной астмы в развитии осложнений беременности и влияние на состояние здоровья новорожденных // International journal on immunorehabilitation. 2009. Т.11, №1. С.38–39.
8. Приходько О.Б., Бабцева А.Ф., Романцова Е.Б., Ландышев Ю.С., Лучникова Т.А., Смородина Е.И., Кострова И.В. Отсутствие контроля бронхиальной астмы во время беременности как предиктор перинатальных осложнений // Аллергология и иммунология. 2013. Т.14, №3. С.188–189.
9. Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф., Приходько О.Б. Медико-социальный статус беременных с бронхиальной астмой // International journal on immunorehabilitation. 2009. Т.11, №1. С.38а.
10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2014). URL: <http://www.ginasthma.com>
11. Guillot X., Semerano L., Saidenberg-Kermanac'h N., Falgarone G., Boissier M.C. Vitamin D and inflammation // Joint Bone Spine. 2010. Vol.77, №6. P.552–557.
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2011. Vol.96. P.1911–1930.
13. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B., Babtseva A.F., Romantsova E.B., Pogrebnaya M.V., Smorodina E.I. Evo-

lution clinical and epidemiological course of bronchial asthma in during pregnancy // The 11th Sino-Russia forum of biomedical and pharmaceutical science: the conference proceedings. Harbin, 2014. P.166–167.

14. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dębski R., Decsi T., Dobrzańska A., Franek E., Głuszko P., Grant W.B., Holick M.F., Yankovskaya L., Konstantynowicz J., Książyk J.B., Księżopolska-Orłowska K., Lewiński A., Litwin M., Lohner S., Lorenc R.S., Lukaszkiwicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Milewicz A., Misiorowski W., Nowicki M., Povoroznyuk V., Rozentryt P., Rudenka E., Shoefeld Y., Socha P., Solnica B., Szalecki M., Tałałaj M., Varbiro S., Żmijewski M.A. 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. P.319–327.

### REFERENCES

1. Babtseva A.F., Prikhodko O.B., Romantsova E.B., Landyshev Yu.S., Kostrova I.V. Dynamics of mild persistent bronchial asthma course in pregnant women. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2012; 46:39–43 (in Russian).

2. Goremykina M.S., Kosmylina M.A., Kupaev V.I. Influence of vitamin D on the genesis of bronchial asthma in combination with metabolic syndrome. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAS* 2014; 5(2):776–778 (in Russian).

3. Lavrova O.V., Dymarskaya Y.R. Bronchial asthma and pregnancy. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2015; 4:2–9 (in Russian).

4. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B. Features of social-economic status in pregnant women with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2015; 56:78–82 (in Russian).

5. Prikhodko O.B. Clinical and functional features of bronchial and lung systems and neuro-vegetative regulation in patient with asthma in during pregnancy and their effects on offspring: abstract of PhD (DSc) thesis. Blagoveshchensk; 2010 (in Russian).

6. Prikhodko O.B., Babtseva A.F., Romantsova E.B. Influence of clinical and functional features of bronchopulmonary system at pregnant women with asthma on the condition of child. *International Journal on Immunorehabilitation* 2010; 12(2):114a (in Russian).

7. Prikhodko O.B., Babtseva A.F., Romantsova E.B. The role of controlled asthma in the development of complications in pregnancy and impact on the health of newborns. *International Journal on Immunorehabilitation* 2009; 11(1):38–39 (in Russian).

8. Prikhodko O.B., Babtseva A.F., Romantsova E.B., Landyshev Y.S., Luchnikova T.A., Smorodina E.I., Kostrova I.V. The lack of asthma control during pregnancy as a predictor of perinatal complications. *Allergologiya i immunologiya* 2013; 14(3):188–189 (in Russian).

9. Romantsova E.B., Babtseva A.F., Prikhodko O.B. Medical and social status of pregnant women with asthma. *International Journal on Immunorehabilitation* 2009; 11(1):38a (in Russian).

10. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2014). Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).

11. Guillot X., Semerano L., Saidenberg-Kermanac'h N., Falgarone G., Boissier M.C. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine* 2010; 77(6):552–557.

12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., Murad M.H., Weaver C.M. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2011; 96:1911–1930.

13. Luchnikova T.A., Prikhodko O.B., Babtseva A.F., Romantsova E.B., Pogrebnaya M.V., Smorodina E.I. Evolution clinical and epidemiological course of bronchial asthma in during pregnancy. The 11th Sino-Russia forum of biomedical and pharmaceutical science: the conference proceedings. Harbin; 2014:166–167.

14. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., Carter G., Chlebna-Sokół D., Czech-Kowalska J., Dębski R., Decsi T., Dobrzańska A., Franek E., Głuszko P., Grant W.B., Holick M.F., Yankovskaya L., Konstantynowicz J., Książyk J.B., Księżopolska-Orłowska K., Lewiński A., Litwin M., Lohner S., Lorenc R.S., Lukaszkiwicz J., Marcinowska-Suchowierska E., Milewicz A., Misiorowski W., Nowicki M., Povoroznyuk V., Rozentryt P., Rudenka E., Shoefeld Y., Socha P., Solnica B., Szalecki M., Tałałaj M., Varbiro S., Żmijewski M.A. 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; 64:19–327.

Поступила 09.11.2016

Контактная информация

Татьяна Андреевна Лучникова,

аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом фармакологии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: [tanechkaluch89@mail.ru](mailto:tanechkaluch89@mail.ru)

Correspondence should be addressed to

Tatyana A. Luchnikova,

MD, Postgraduate student of Department of Hospital Therapy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: [tanechkaluch89@mail.ru](mailto:tanechkaluch89@mail.ru)