

Современные аспекты применения кальция и витамина D₃ при беременности

О.А.Громова^{✉1}, И.Ю.Торшин², Н.К.Тетруашвили³, И.Н.Захарова⁴, Т.Р.Гришина¹

¹ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России. 153000, Россия, Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8;

²ФГАОУ ВПО Московский физико-технический институт. 141700, Россия, Долгопрудный, Институтский пер., д. 9;

³ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4;

⁴ГБОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования Минздрава России.

123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Представлены результаты систематического анализа важных клинических аспектов воздействия кальция на течение беременности с разбором соответствующих фундаментальных молекулярно-физиологических механизмов. Клинические исследования показывают, что прием кальция и витамина D₃ способствует профилактике преэклампсии, снижению артериального давления, риска патологии зубов у беременных.

Ключевые слова: недостаточность кальция, гиповитаминоз D₃, беременные, Натекаль D₃.

[✉]unesco.gromova@gmail.com

Для цитирования: Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К. и др. Современные аспекты применения кальция и витамина D₃ при беременности. Гинекология. 2016; 18 (4): 16–25.

Modern aspects of the use of calcium and vitamin D₃ during pregnancy

O.A.Gromova^{✉1}, I.Yu.Torshin², N.K.Tetruashvili³, I.N.Zakharova⁴, T.R.Griushina¹

¹Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 153000, Russian Federation, Ivanovo, Sheremetevskii pr-t, d. 8;

²Moscow Institute of Physics and Technology. 141700, Russian Federation, Dolgoprudnyi, Institutskii per., d. 9;

³V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation.

117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4;

⁴Russian Medical Academy for Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The paper presents the results of systematic analysis of clinical effects of calcium important during pregnancy, including the appropriate fundamental molecular and physiological mechanisms of the clcium action. Clinical trials show that higher intakes of calcium and vitamin D₃ in pregnancy help in the prevention of preeclampsia, normalization of the blood pressure and in the reduction of the risk of dental disease.

Key words: calcium deficiency, hypovitaminosis D₃, pregnancy, Natekal D₃.

[✉]unesco.gromova@gmail.com

For citation: Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K. et al. Modern aspects of the use of calcium and vitamin D₃ during pregnancy. Gynecology. 2016; 18 (3): 16–25.

Введение

Во время беременности повышается потребность в макро- и микроэлементах. Традиционно считается, что кальций является строительным материалом для формирования скелета плода и необходим для сохранения как остеогенеза самой беременной, так и дентина ее зубов. Однако биологические роли кальция при беременности гораздо шире и включают регуляцию процессов клеточного апоптоза (профилактика пороков развития), свертывания крови (профилактика патологии гемостаза), мышечного сокращения (в том числе ритма сердца), нервно-мышечной проводимости, поддержания артериального давления – АД (профилактика преэклампсии), состояния иммунитета, кожи и ее придатков и др. Недостаточность кальция с магнием у беременной сопряжена с преэклампсией – основной причиной материнской смертности [1]. Поэтому обеспечение беременных кальцием является предметом пристального внимания акушеров разных стран.

Значительная доля популяции россиянок репродуктивного возраста характеризуется недостаточным потреблением кальция, магния и ряда микроэлементов. Крупномасштабное исследование (n=2141) женщин 20–45 лет в 2014 г. показало, что среднее потребление кальция россиянками вне беременности составляет всего лишь 760±522 мг/сут (при норме 1000 мг/сут), причем эта недостаточность выявлена у 81% обследованных. Беременные же получают только 1033±648 мг/сут кальция. По нормам физиологического потребления кальция, принятым в Российской Федерации, женщинам рекомендуется ежесуточный прием 1000 мг кальция, старше 60 лет – 1200 мг/сут, беременным во 2-ю половину беременности – 1300 мг/сут, кормящим – 1400 мг/сут [1, 2].

Для физиологического протекания беременности не менее важным является восполнение витамина D₃. Недостаточность витамина D₃ у беременных не только влечет за собой развитие ракита новорожденных, но и неблагоприятно влияет на риск артериальной гипертонии (АГ), преэклампсии, врожденных пороков плода [3]. В настоящей статье рассмотрены аспекты обеспеченности, механизмов действия и коррекции дефицитов кальция и витамина D₃, важные для физиологического течения беременности.

Систематический анализ исследований роли кальция во время беременности

В настоящее время имеется более 11 600 научных публикаций по результатам фундаментальных и клинических исследований взаимосвязи кальциевого гомеостаза с протеканием и исходами беременности. При этом поддерживается постоянный интерес к изучению данного вопроса – в среднем по 300 публикаций в год (рис. 1).

Анализ массива из 11 641 публикации в настоящей работе был проведен с использованием современных методов компьютерного анализа в рамках алгебраического подхода к распознаванию образов [4]. В результате был получен список ключевых слов, отличающих публикации по ролям кальция во время беременности от произвольного набора публикаций (табл. 1).

Представленный в табл. 1 список информативных ключевых слов указывает на комплекс клинически важных аспектов воздействия кальция во время беременности и соответствующих фундаментальных молекулярно-физиологических механизмов. Женщины входят в беременность, как правило, с пограничным дефицитом кальция (что отражается наличием гипокальциемии).



Кальций – неотъемлемый компонент кальций-фосфорного гомеостаза организма, который регулируется паратитовидной железой, витамином D₃ в биологически активной форме – кальцитриол и необходим для оссификации костей, предотвращения кариеса и поддержания структуры хряща. Эти эффекты кальция осуществляются посредством Ca-связывающих белков (остеокальцин, кадхерины, кальретинин, кальретикулин, кальбиндин), Ca-регулирующего гормона кальцитонина (действие которого противоположно паратиреоидному гормону). Гомеостаз кальция в организме неразрывно связан с гомеостазом и других электролитов (калий, магний, натрий) и микроэлементов (железо, цинк, медь), которые также необходимы для поддержания структуры кости и хряща беременной и формирования скелета плода.

Основными показателями содержания кальция в организме беременной являются содержание ионов Ca²⁺ в сыворотке крови и моче, что позволяет регистрировать у пациенток наличие гипокальциемии и гиперкальциемии. Основным механизмом регуляции обмена кальция являются клеточные Ca-каналы, поддерживающие ток кальция в клетках всех органов и тканей. Контроль за уровнями кальция в сыворотке осуществляется посредством Ca-чувствительного рецептора CASR.

Низкие уровни кальция ассоциированы с гипертоническими событиями у беременных. Кроме того, ионы кальция принципиально необходимы для поддержания сократимости и ритма сердца, так как кальций необходим для деполяризации кардиомиоцитов и обеспечения митохондриальной функции. Ионы Ca²⁺ необходимы для сокращения миокарда и в течение систолы секретируются из саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов посредством рианодин-чувствительных рецепторов. Нарушения баланса кальция приводят к тахикардии и другим аритмиям.

Поступая через пуповину в кровообращение плода, кальций воздействует на рост не только скелета, но и мозга плода. Кальций необходим для осуществления эффектов катехоламинов, внутриклеточной передачи сигнала по ЦАМФ-, фосфоинозитол- и кальмодулин зависимым сигнальным путям нейронов плода, поддержания активности белков кальцинейрина и ацетилхолинэстеразы. За счет этих механизмов кальций регулирует рост корковых нейронов, нейронов гиппокампа и тем самым влияет на неврологическое развитие плода.

Все эти эффекты обуславливают необходимость использования дотаций кальция для поддержания сердечно-сосудистого здоровья беременной, состояния костей, хряща и неврологического развития плода. На всасывание кальция из пищевых продуктов в кишечнике влияет присутствие в составе пищи примесей оксалатов и фитатов, что делает необходимым прием специальных препаратов кальция во время беременности.

Клинические аспекты гипокальциемии и гиперкальциемии

В норме уровень кальция в сыворотке крови тщательно контролируется специальными системами кальциевого гомеостаза, включающими действие витамина D₃, паратиреомона, кальцитонина и других гормонов. Основное депо кальция (99% всего кальция) в организме беременной находится в костной ткани (в том числе зубах), из которой ионы кальция высвобождаются в кровь при участии паратиреомона. Паратиреоидный гормон паратитовидных желез регулирует резорбцию Ca²⁺ из костей, реабсорбцию кальция в почках и способствует повышению уровней активной формы витамина D₃ – кальцитриола. Кальцитриол, в

Таблица 1. Ключевые слова, отличающие публикации по роли кальция во время беременности от произвольного набора публикаций

Ключевое слово	Перевод	v ₁	v ₂	v ₁ /v ₂
Ca-channels	Са-каналы	0,01511	0,00189	8,0
Serum	Содержание в сыворотке	0,02514	0,00896	2,8
Phosphorus	Фосфор	0,00889	0,00137	6,5
Cortical neurons	Корковые нейроны	0,00601	0,00001	844,5
Hypocalcemia	Гипокальциемия	0,00557	0,00002	260,6
Hippocampal neurons	Нейроны гиппокампа	0,00539	0,00001	378,3
Umbilical	Пуповина	0,00506	0,00002	236,7
Cardiac	Сердечный	0,00479	0,00004	134,5
Supplementation	Дотации (кальция)	0,00977	0,00311	3,1
Calcitonin	Кальцитонин	0,00455	0,00009	53,2
cAMP	ЦАМФ	0,00386	0,00001	542,1
Potassium	Калий	0,00651	0,00199	3,3
Hypercalcemia	Гиперкальциемия	0,00312	0,00001	219,0
Calmodulin	Кальмодулин	0,00287	0,00002	134,3
Urinary	Содержание в моче	0,00535	0,00162	3,3
Parathyroid	Паращитовидная железа	0,00794	0,00280	2,8
Ca-channel blocker	Блокатор Ca-каналов	0,00293	0,00032	9,1
Osteocalcin	Остеокальцин	0,00245	0,00003	86,0
Intestinal absorption	Всасывание в кишечнике	0,00306	0,00068	4,5
Calcitriol	Кальцитриол	0,00213	0,00002	99,6
Calbindin	Кальбиндин	0,00189	0,00002	88,7
Calcium-binding proteins	Са-связывающие белки	0,00186	0,00001	130,5
Magnesium	Магний	0,01506	0,00597	2,5
Creatinine	Креатинин	0,00241	0,00057	4,2
Iron	Железо	0,00555	0,00201	2,8
Hypertensive	Гипертония	0,00155	0,00004	43,7
Zinc	Цинк	0,00565	0,00207	2,7
BK Calcium channels	ВК-Са-каналы	0,00177	0,00028	6,4
Calretinin	Кальретинин	0,00132	0,00006	23,2
Sodium	Натрий	0,00268	0,00084	3,2
Sarcoplasmic reticulum	Саркоплазматический ретикулум	0,00138	0,00013	10,7
Depolarization	Деполяризация	0,00194	0,00052	3,7
Mitochondrial	Митохондрии	0,00205	0,00060	3,4
Cartilage	Хрящ	0,00096	0,00001	67,8
Copper	Медь	0,00198	0,00063	3,1
Cardiomyocytes	Кардиомиоциты	0,00076	0,00004	21,3
Ossification	Осификация	0,00072	0,00001	50,8
Calcineurin	Кальцинейрин	0,00071	0,00002	33,0
Neurological	Неврологическая симптоматика	0,00071	0,00004	16,5
Oxalate	Оксалат	0,00074	0,00011	6,9
Caries	Кариес	0,00059	0,00001	82,8
Tachycardia	Тахикардия	0,00046	0,00004	10,7
Calreticulin	Кальретикулин	0,00043	0,00002	20,1
Hypoparathyroidism	Гипопаратиреоз	0,00095	0,00031	3,1
Catecholamine	Катехоламины	0,00042	0,00001	29,5
Cadherins	Кадхерины	0,00038	0,00002	18,0
Phytate	Фитаты	0,00042	0,00005	8,4
Ip3	Фосфоинозитол	0,00052	0,00014	3,8
Calcium-sensing receptor CASR	Са-рецептор CASR	0,00032	0,00003	11,3
Acetylcholinesterase	Ацетилхолинэстераза	0,00014	0,00001	20,1
Ryanodine-sensitive	Рианодин-чувствительные рецепторы	0,00012	0,00001	8,2

свою очередь, повышает усвоение кальция из кишечника. Гормон кальцитонин секreтируется из парафолликулярных клеток щитовидной железы и осуществляет ряд эффектов, противоположных эффектам паратгормона.

Несмотря на то что дефицит кальция является одним из самых распространенных нутриентных дефицитов и имеет серьезные метаболические последствия, начальные стадии развития дефицита кальция, как правило, диагностируются с опозданием, уже на уровне значительных патогистологических изменений. Поэтому и беременной, и плоду наносится больший ущерб, если мероприятия по коррекции дефицита кальция не начинаются своевременно.

Ранние симптомы дефицита кальция включают онемение в пальцах рук и ног, судороги и подергивания в мышцах, раздражительность, нарушение когнитивных способностей. Оставаясь без компенсации в течение длительного времени, дефицит кальция приводит к обменным нарушениям не только в костях (остеопения, остеопороз, повышение риска переломов), но и в соединительной ткани, иммунитете, нарушениям коагуляции и т.д. [3].

Степень обеспеченности организма кальцием должна принимать во внимание 4 следующих блока биомедицинских данных:

- 1) опросники/дневники диеты;
- 2) балльные шкалы клинических признаков дефицита кальция;
- 3) измерения уровней кальция в плазме крови;
- 4) результаты денситометрии костной ткани.

К сожалению, в клинической практике опросники диеты и балльные шкалы клинических признаков дефицита кальция используются весьма редко. Хотя симптоматика дефицита кальция не вполне специфична и часто принимается за симптомы других заболеваний, именно опросники диеты и тщательный анализ клинической симптоматики являются основополагающими для ранней диагностики дефицита кальция.

На практике гораздо чаще используются измерения уровней кальция в крови и денситометрия, указывающие на уже сформировавшийся и выраженный кальциевый дефицит. Примерно 1/2 общего кальция плазмы крови циркулирует в несвязанной форме (так называемый ионизированный кальций), остальной кальций плазмы связан с альбумином и другими белками сыворотки крови. В норме уровень общего кальция составляет 2,2–2,6 ммоль/л, несвязанного (свободного) кальция – 1,1–1,4 ммоль/л. Следует отметить, что термин «ионизированный кальций», хотя и используется для обозначения не связанного с белками кальция, не является научным термином (так как ионы кальция, Ca^{2+} , по определению, уже ионизированы).

Биологический эффект кальция определяется количеством не связанного с белками кальция, а не общего кальция, поэтому гипокальциемия диагностируется именно при понижении уровней несвязанного кальция ниже нормы. Патофизиологически гипокальциемия связана с нарушениями парасщитовидной функции, недостатком витамина D₃ в рационе питания, отсутствием достаточного ультрафиолетового облучения или нарушениями функций почек. Низкий уровень витамина D₃ в организме может привести к отсутствию поглощения кальция и вторичному гиперпаратиреозу (гипокальциемия и повышенные уровни паратгормона) [5].

Клинические проявления гипокальциемии (диагноз E83.5.1 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – МКБ-10) разнообразны и могут широко варьировать. Клиническая картина гипокальциемии наименее выражена при постепенном снижении кальция в крови, а также на фоне метаболического ацидоза. При выраженной гипокальциемии у пациентов отмечается повышенная нервно-мышечная возбудимость, вплоть до тетании, гиперрефлексии, ригидности мышц, периоральной парестезии, покалывания в пальцах рук и ног, судорог, ларингоспазма, удлиненного интервала QT на ЭКГ. Скрытое тетанище можно выявить, определяя симптомы Хвостека и Труссса. При длительных нарушениях в диете (недостаточное потребление молока, рыбы, свежих овощей и фруктов) часто

развивается сочетанная недостаточная обеспеченность магнием и кальцием, а также гипокальциемия и гипомагниемия.

Гиперкальциемия (диагноз E83.5.0 по МКБ-10) – повышение концентрации кальция в плазме крови. Содержание общего кальция в плазме крови выше 3,0 ммоль/л и ионизированного – больше 1,3–1,5 ммоль/л при нормальном содержании белка расценивается как гиперкальциемия. Высокий уровень кальция плазмы крови сочетается с гипофосфатемией (менее 0,7 ммоль/л). Причины гиперкальциемии включают надпочечниковую недостаточность, диспротеинемию, повышенную мобилизацию кальция из кости (вследствие гиперпаратиреоидизма, гипертиреоидизма, интоксикации высокими дозами витаминов A и D, острой и хронической почечной недостаточности, приема диуретиков тиазидового ряда).

Клинические эффекты гиперкальциемии со стороны центральной нервной системы (ЦНС) проявляются ухудшением памяти, эмоциональной нестабильностью, депрессией, сонливостью, заторможенностью, в тяжелых случаях развивается гиперкальциемическая кома. Отмечаются проクимальная мышечная слабость, боль в мышцах и суставах. При долговременной гиперкальциемии отмечается кальцификация желчных и почечных камней. Развиваются мочекаменная болезнь, полиурия, ниттурия, почечная недостаточность, уремия. Одним из типичных проявлений гиперкальциемии является кожный зуд. У ряда пациентов развиваются язва желудка, желчекаменная болезнь, панкреатит, желудочно-пищеводный рефлюкс; часто отмечаются тошнота, рвота, нарушение аппетита. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечается АГ, аритмия, гипертрофия левого желудочка (не связанная с гипертрофией), кальциноз сосудов миокарда и клапанов сердца. Таким образом, дозирование препаратов кальция должно быть адекватным.

Системно-биологический анализ кальцийзависимых белков протеома человека

Возникающая при дефиците кальция у беременных гипокальциемия неизбежно приводит к падению активности кальцийсвязывающих белков. Известно более 2 тыс. кальций зависимых вне- и внутриклеточных белков, функция которых нарушается на фоне недостаточной обеспеченности организма кальцием. Систематический анализ всего массива данных о белках протеома человека показал, что из 23 500 белков протеома функции 2145 белков зависят от уровней кальция (например, изменяются уровни экспрессии белка), а 625 из 2145 белков непосредственно связывают Ca^{2+} как кофактор [6].

Проведенный анализ показал значительно более широкий круг физиологических эффектов кальция, чем просто строительный материал для кости. Для нарушения обмена кальция характерны патологии гемостаза и крови, нарушения развития разных органов, дисфункции щитовидной и парасщитовидной железы и дисплазия соединительной ткани. Нарушения активности кальцийсвязывающих белков ассоциированы с гипертонией, атеросклерозом, диабетом, преэкламсией, нарушениями функции почек, дисплазией соединительной ткани, состоянием кожи и, конечно же, с остеопорозом и замедленным заживлением переломов. Кроме того, установлены антиаритмические, ноотропные, нейропротекторные, иммуномодулирующие и антиаллергические роли кальция.

В целом, ионы кальция необходимы для функционирования многочисленных мембранных белков (как правило, белков-рецепторов) и внутриядерных белков (белки транскрипции и метаболизма ДНК). Ионы кальция принципиально необходимы для протекания процессов межклеточной адгезии, формирования структуры соединительной ткани, регуляции клеточного апоптоза и воспаления, синаптической трансмиссии и роста аксонов (рис. 2). Кальций зависимые ферменты принципиально необходимы для переработки углеводов и липидов; в эксперименте дефицит кальция способствует формированию глюкозотолерантности [7].

Рис. 2. Молекулярно-физиологические роли кальцийсвязывающих белков. Размеры сектора соответствуют числу различных типов белков, выполняющих соответствующую данному сектору функцию.



В ходе анализа Са-зависимых белков протеома человека были исследованы данные по 6025 заболеваниям, зарегистрированным в базе данных OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) и 5400 диагнозам по МКБ-10. Проведенный анализ позволил установить список патологий и симптомов, связанных с недостаточной активностью Са²⁺-зависимых белков. Дефицит кальция, равно как и генетические дефекты соответствующих белков, будет приводить к снижению их активности и проявлению соответствующей симптоматики (табл. 2, 3). Наиболее кальций-специфичными группами патологий являются нарушения гемостаза и состава крови, пороки развития разных органов, нарушения функции щитовидной и паратиroidальной железы и патологии соединительной ткани (см. табл. 2).

В процессе проведенного анализа среди рассмотренных выше кальций-специфичных групп патологий нами были выделены отдельные клинические симптомы этих заболеваний, характерные именно для кальциевого дефицита (см. табл. 3). Данные симптомы разделяются на:

- симптоматику, связанную с нарушениями развития (нарушения строения лица, замедление умственного и физического развития и др.);
- симптоматику, связанную с нарушениями гомеостаза систем органов (нарушения коагуляции, множественный кариец, нарушения адаптивного иммунитета, кровотечения десен).

Очевидно, что группа симптомов (а), равно как и перечисленные в табл. 2 пороки развития разных органов и патологии соединительной ткани, весьма актуальна при глубоком дефиците кальция во время беременности.

Таким образом, обзор результатов проведенного анализа показывает достаточно широкий круг врожденных пороков развития (ВПР) плода и разнообразной приобретенной патологии, одной из важнейших патогенетических причин которых может являться дефицит кальция, оказывающий негативное влияние на биологическую активность сотен соответствующих Са²⁺- зависимых белков.

С точки зрения поддержки беременности наиболее перспективными и интересными представляются белки, нарушение активности которых связано с гипертонией, преэкламсией и обменом углеводов. Так, кальций играет важную роль во внутриклеточных сигнальных каскадах, которые имеют особое значение для гомеостаза крови и поддержания АД.

Например, дефицит кальция повышает чувствительность сосудов к воздействию вазопрессора аngiotenzина на 30%. При этом воздействие ингибитора аngiotenzinпревращающего фермента нейтрализует повышение АД при дефиците кальция [8]. Экспериментальная диета с низким содержанием кальция приводила к гипокальциемии, гиперпаратиреозу и гипертонии уже в течение 2 нед. АД нормализовалось после замены на диету, сбалансированную по кальцию [9].

Из экспериментальных исследований известно, что диета с высоким содержанием кальция способствует вазорелаксации при гипертонии на фоне недостаточного синтеза окиси азота (NO). Наиболее вероятными механизмами этого эффекта являются:

Таблица 2. Диагнозы по МКБ-10, специфически ассоциированные с генетическими дефектами в кальцийзависимых белках. В группах диагнозы расположены в порядке убывания статистической значимости (критерий χ^2)

Диагноз МКБ-10	% ₁	% ₂	ОШ	χ^2	P(χ^2)
Нарушения гемостаза и состава крови					
D66 Наследственный дефицит фактора VIII	0,81	0,05	14,11	20,3	6·10 ⁻⁶
D67 Наследственный дефицит фактора IX	0,81	0,05	14,11	20,3	6·10 ⁻⁶
D68 Другие нарушения свертываемости	1,47	0,52	2,82	10,6	0,001
D70 Агранулоцитоз	0,32	0,05	5,64	5,1	0,023
D68.8 Другие уточненные нарушения свертываемости	0,40	0,11	3,52	4,0	0,04
Пороки развития разных органов					
I42, I44, I48 (Кардиомиопатия «длинный QT», SCN5A)	0,49	0,05	8,47	9,8	0,0016
Q44 Врожденные пороки развития желчного пузыря	0,40	0,05	7,05	7,4	0,006
Q21 Врожденные аномалии сердечной перегородки	0,40	0,05	7,05	7,4	0,006
Q78.0 Незавершенный остеогенез	0,49	0,11	4,23	5,9	0,014
H35.5 Наследственные ретинальные дистрофии	0,49	0,14	3,38	4,6	0,03
Q80 Врожденный ихтиоз (нарушения ороговения кожи)	0,40	0,11	3,52	4,0	0,04
Q79.6 Синдром Элерса–Данло	0,73	0,31	2,31	3,6	0,05
Нарушения функции щитовидной и паратиroidальной железы					
E20 Гипопаратиреоз	0,57	0,08	6,58	9,9	0,0015
C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы	0,32	0,05	5,64	5,1	0,023
E20.1 Псевдогипопаратиреоз	0,32	0,05	5,64	5,1	0,023
Патология соединительной ткани					
G71.0 Мышечная дистрофия	0,98	0,14	6,77	17,4	3·10 ⁻⁵
Q21 Врожденные аномалии сердечной перегородки, Са-зависимое изменение экспрессии генов	0,40	0,05	7,05	7,4	0,006
Q78.0 Незавершенный остеогенез	0,49	0,11	4,23	5,9	0,014
E76 Нарушения обмена глюказаминогликанов	0,65	0,23	2,82	4,7	0,029
H35.5 Наследственные ретинальные дистрофии	0,49	0,14	3,38	4,6	0,03
E76.2 Другие мукополисахаридозы (III, IV, VI, VII). Недостаточность β -глюкуронидазы	0,40	0,11	3,52	4,0	0,04
Q80 Врожденный ихтиоз (нарушения ороговения кожи)	0,40	0,11	3,52	4,0	0,04
I42 Кардиомиопатия	0,40	0,11	3,52	4,0	0,04
Q79.6 Синдром Элерса–Данло	0,73	0,31	2,31	3,6	0,05

Примечание: %₁ – встречаемость диагноза среди Са-зависимых белков;

%₂ – встречаемость соответствующего диагноза среди всех остальных белков.

1) повышение чувствительности клеток к NO;

2) снижение синтеза вазоконстрикторных простаноидов [10].

Эти механизмы и были подтверждены в ходе проведенного анализа (табл. 4).

Снижение синтеза вазоконстрикторных простаноидов неразрывно связано с метаболизмом полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). Кальцийзависимый фермент арахидонат 5-липоксигеназа преобразует эссенциальные жирные кислоты в лейкотриены. Трансформации арахидоновой кислоты приводят к образованию лейкотриенов (ЛТ) 4-й группы (ЛТВ₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄ – как правило, провоспалительные); эйказаптеноевой – ЛТ 5-ой группы (ЛТВ₅, LTC₅, LTD₅, LTE₅ – противовоспалительные). Избыточная активность провоспалительных лейкотриенов является важной причиной формирования тяжелого отека бронхиол при астме [11]. Приводимые в следующем разделе данные клинических исследований полностью подтверждают результаты фундаментальных исследований:

Таблица 3. Симптоматика, специфически связанная с недостаточной активностью кальцийзависимых белков вследствие генетических дефектов или дефицита кальция

Симптом	% ₁	% ₂	ОШ	χ ²	P(χ ²)
Симптоматика, связанная с нарушениями развития					
Удлиненное расстояние между носом и верхней губой	1,22	0,23	5,29	18,2	2·10 ⁻⁵
«Круглое лицо»*	0,73	0,17	4,23	8,9	0,0028
Редкий генетический синдром замедленного умственного и физического развития (Шпринцена–Гольберга и др.)	1,06	0,34	3,05	8,6	0,0031
Замедление закрытия родничков	1,06	0,43	2,44	5,9	0,014
Низкий рост/карликовость/нанизм	6,20	4,65	1,33	4,5	0,03
Атрезия/стеноз трахеи	0,40	0,11	3,52	4,0	0,04
Симптоматика, связанная с нарушениями гомеостаза систем органов					
Геморрагическое расстройство вследствие нарушений коагуляции	1,79	0,34	5,17	26,3	3·10 ⁻⁷
Множественный кариес	0,81	0,05	14,11	20,3	6·10 ⁻⁶
Нарушения адаптивного иммунитета	0,98	0,40	2,42	5,4	0,019
Липидоз/сульфатидоз	0,32	0,08	3,76	3,5	0,05
Кровотечение десен	0,32	0,08	3,76	3,4	0,06
Примечание: % ₁ – встречаемость симптома среди Са-зависимых белков, % ₂ – встречаемость соответствующего симптома среди всех остальных белков.					
*Симптом связан с такими патологиями, как синдром Аладжии Q44.7, АСТН-независимая адренальная гиперплазия E24.8, акромикрическая дисплазия Q77.8, синдром Альстрома E66.0, остеодистрофия Албрейта E20.1 и др.					

нормализация поступления кальция действительно способствует снижению АД у беременных.

АГ, преэклампсия и низкая обеспеченность кальцием

Преэклампсия сопровождается АГ, патологией почек и является одной из основных причин материнской смертности и осложнений родов. Установленными рисками развития преэклампсии являются не только ожирение и сахарный диабет, но и низкая обеспеченность организма кальцием (в том числе вследствие низкого потребления кальция).

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), беременным рекомендуется прием 1200 мг/сут элементного кальция [12], не позднее чем с 20-й недели физиологически протекающей беременности до родов. Результаты имеющихся метаанализов (см. ниже) показывают, что применение препаратов кальция с целью снижения риска развития преэклампсии эффективно в дозах 1000–1500 мг/сут. В соответствии с текстом рекомендаций ВОЗ, сравнительное исследование эффективности препаратов кальция в дозах менее 1000 мг/сут и диапазоне 1500–2000 мг/сут является перспективным исследовательским направлением с целью снижения риска гипертонии беременных и преэклампсии [13]. Известно, что 1000 мг элементного кальция соответствует 2500 мг карбоната кальция или 4000 мг цитрата кальция. Пациенткам с АГ и риском развития преэклампсии важно прово-

дить своевременную и достаточно раннюю коррекцию дефицита кальция (с момента установления беременности или даже в программе прегравидарной подготовки). Суммарную суточную дозу кальция можно принимать по 1 таблетке (600 мг) 2 раза в день или по 2 таблетки 1 раз в день (600 мг + 600 мг = 1200 мг). Очевидно, что первый способ позволяет поддерживать более стабильные концентрации кальция в крови. Второй способ, конечно, соответствует большей комплаентности пациентов.

Данные рекомендации ВОЗ подтверждены результатами многочисленных рандомизированных исследований и метаанализов. Прием препаратов кальция во время беременности снижал риск преэклампсии на 38% в метаанализе, включившем 10 исследований (n=24 787, относительный риск – ОР 0,62; 95% доверительный интервал – ДИ 0,47–0,81; рис. 3). При этом наибольшая эффективность препаратов кальция наблюдалась в подгруппе женщин с самым низким потреблением кальция с пищей (ОР 0,42, 95% ДИ 0,23–0,76) и у пациенток, относящихся к группе риска высокого АД (ОР 0,36, 95% ДИ 0,10–0,98) [14].

Метаанализ 12 рандомизированных исследований (n=15 470) показал, что прием препаратов кальция в дозе 1000–1500 мг/сут (в расчете на элементный кальций) до 37-й недели беременности снижал риск повышенного АД на 35% (ОР 0,65, 95% ДИ 0,53–0,81), а риск преэклампсии – на 55% (ОР 0,45, 95% ДИ 0,31–0,65). Наиболее выраженный эффект обнаружен у пациентов с дефицитом кальция в рационе питания и другими факторами риска преэклампсии (заболевания почек, дефицит витамина D₃, пересолненная пища и др.). Прием препаратов кальция был также достоверно ассоциирован со снижением риска преждевременных родов на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,97) [15–17].

Последствиями АГ беременных являются повышение риска смертности новорожденных, риска преждевременных родов и риска низкой массы тела при рождении. Метаанализ 10 рандомизированных исследований показал, что прием препаратов кальция во время беременности приводил к снижению риска развития гипертонии беременных на 45% (ОР 0,55, 95% ДИ 0,36–0,85), а риска преэклампсии – на 59% (ОР 0,41, 95% ДИ 0,24–0,69). Прием препаратов кальция во время беременности также был ассоциирован со снижением смертности новорожденных (на 30%, ОР 0,70, 95% ДИ 0,56–0,88) и риска преждевременных родов на 12% (ОР 0,88, 95% ДИ 0,78–0,99; рис. 4) [18].

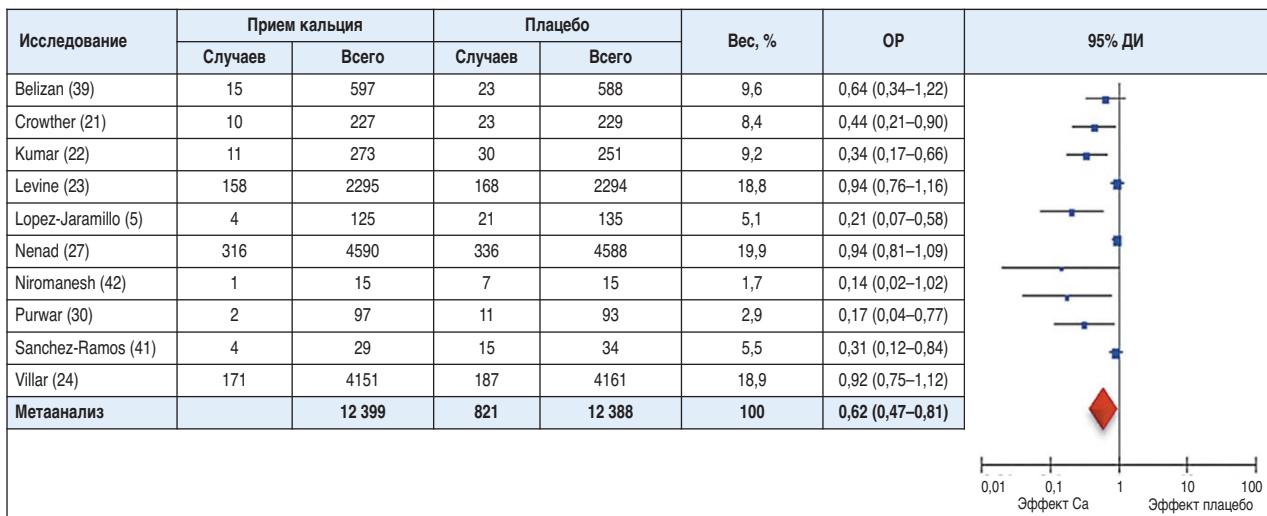
Аналогичные результаты были получены и в других метаанализах. Метаанализ 11 исследований (n=15 379) показал, что прием препаратов кальция снижал риск преждевременных родов на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,65–0,99; p<0,05) и соответствовал достоверной нормализации массы тела новорожденного (+56,4 г, 95% ДИ 14–99) [19]. Другой метаанализ, 21 исследования (n=16 602), указал на достоверно более высокую массу недоношенных новорожденных (+65 г, 95% ДИ 16–113, n=8287) [20]. Метаанализ 13 исследований (n=2299) показал, что уровни 25-гидроксикирпидола витамина D₃ [25(OH)D₃] были достоверно выше при родах в срок, чем в случае преждевременных родов (+27 нг/мл; p<0,05). При этом отмечалось повышение массы новорожденного в сторону интервала нормы (+108 г, 95% ДИ 59–155) [21].

Таблица 4. Кальцийзависимые белки, вовлеченные в процессы регуляции АД

Ген	Белок	Функция белка	Другие кофакторы
ALOX5	5-липоксигеназа	Синтез ЛТ и противовоспалительных простаноидов из омега-3 ПНЖК	Fe ²⁺
CALM1	Калмодулин	Сигнальный белок, активирует синтетазу NO	–
GCH1	ГТФ-циклогидроксилаза 1	Повышение синтеза NO	Zn ²⁺
GUCA2B	Активатор 2B гуанилаткиназы	Внутриклеточная передача сигнала от NO	–
NOS1 NOS3	Синтетаза NO	Синтез NO из аргинина	FAD, FMN, гем, тетрагидробиоптерин
PLA2G4A PLA2G1B	Фосфолипазы A ₂	Синтез ЛТ и противовоспалительных простаноидов из омега-3 ПНЖК	ATФ

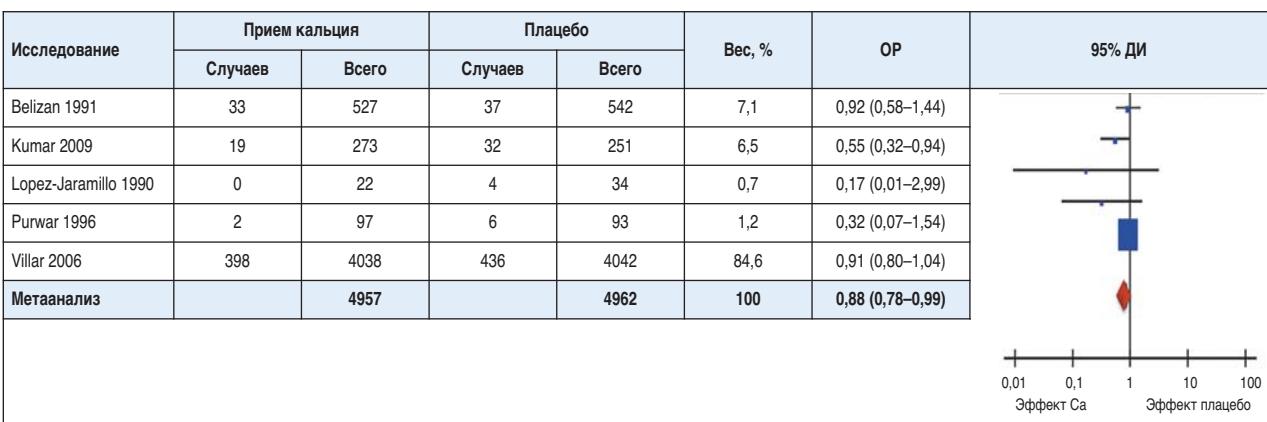
Примечание. ГТФ – гуанозинтрифосфат, АТФ – аденоинтрифосфат.

Рис. 3. Метаанализ 10 рандомизированных исследований указал на снижение риска преэклампсии при приеме кальция во время беременности.



Примечание. Здесь и на рис. 4 представлены результаты метаанализов клинических исследований препаратов кальция у беременных. Каждому из вошедших в метаанализ клиническим исследований отведена одна строка на рисунках. Данные каждого исследования графически представлены горизонтальной полосой с некоторой центральной геометрической фигурой (риска, квадрат, ромб и др.). Горизонтальная ось значений соответствует ОШ или риску наступления того или иного события (преэклампсия, гипертония и др.), расположена в самой нижней части рисунка. Непосредственно над осью значений показателя расположена горизонтальная полоса, графически представляющая результат проведенного метаанализа. Центральная фигура на графическом представлении соответствует разности средних значений исследуемого показателя между опытной группой и группой плацебо. Горизонтальные полосы на графическом изображении представляют собой ДИ, т.е. диапазоны колебаний истинных значений показателей. ДИ используются в статистике для того, чтобы показать, насколько широки пределы, в которых могут изменяться значения показателя: 95% ДИ означает, что истинное значение величины с вероятностью 0,95 лежит в пределах рассчитанного ДИ.

Рис. 4. Метаанализ указал на снижение риска преждевременных родов при приеме препаратов кальция во время беременности.



Содержание кальция в слюне и риск патологии зубов

О том, что низкое содержание кальция в слюне является риском развития кариеса и других видов патологии зубов, известно по меньшей мере 80 лет [22]. Кариес зубов неразрывно связан с минеральным обменом – обеспеченностью кальцием, магнием, пиридоксином, цинком, фтором. Этот патологический процесс проявляется деминерализацией и последующим разрушением твердых тканей зуба с образованием дефекта в виде полости. Эмаль зуба повреждается при действии на зубы молочной и пирониградной кислот, образующихся вследствие ферментации моно- и дисахаридов микроорганизмами зубного налета. По мере развития кариеса бактерии все глубже и глубже проникают в ткани зуба, разрушают дентин и попадают в кровяное русло. Продукты жизнедеятельности этих бактерий, адсорбируясь на эндотелии сосудов, способствуют воспалительному повреждению эндотелия и росту атеросклеротических бляшек.

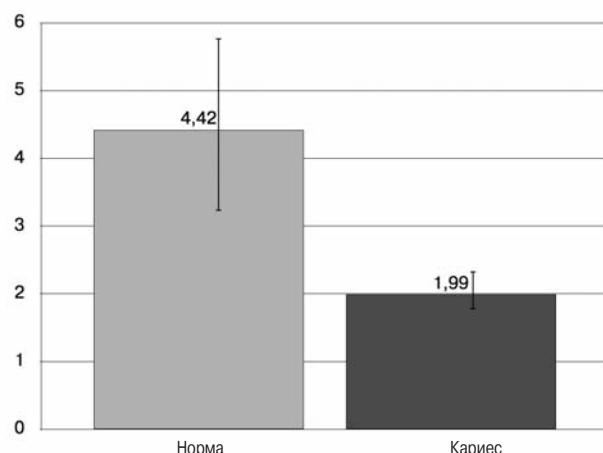
Поэтому повышение pH слюны и поддержание достаточной концентрации кальция в слюне являются важным профилактическим мероприятием, защищающим от развития

кариеса и пародонтоза, кроме того, повышается срок службы имеющихся зубных имплантов. Например, использование жевательных резинок с повышенным содержанием кальция способствует реминерализации поврежденной эмали [23].

Наиболее частой патологией зубов у беременных является кариес, который встречается у 70–98% беременных [24–26]. Кариес ассоциирован со снижением уровней кальция в сыворотке. Исследование образцов слюны пациентов с кариесом (n=40) в сравнении с контрольной группой без кариеса (n=40) показало, что риск кариеса снижается при более высоких уровнях кальция, фосфора, pH и более низких уровнях амилазы в слюне [27] (рис. 5).

Изменения гормонального баланса и усугубляющийся дефицит витамина D₃ с кальцием во время беременности способствуют обострению пародонтита. Уровни кальция, магния и цинка в слюне достоверно снижены у пациентов с пародонтитом (n=30) по сравнению со здоровой группой наблюдения (n=30). Важно отметить, что курение не только приводит к пигментации и разрушению эмали зубов, но и неблагоприятно влияет на уровни кальция и магния в слюне [28].

Рис. 5. При кариесе уровни кальция (у.е.) в слюне достоверно снижены.



Важно сочетать применение препаратов кальция с витамином D₃. Достаточная обеспеченность беременной витамином D₃ существенно снижает риск развития кариеса и других заболеваний зубов у детей. Проведенное в Японии проспективное исследование 1210 пар мать–ребенок показало, что по достижении детьми возраста 3–4 лет риск развития кариеса был снижен, если во время беременности мать принимала витамин D₃ в достаточном количестве. И наоборот, при низкой обеспеченности витамином D₃ риск кариеса у детей возрастал на 47% [29].

Проведенное в России крупномасштабное исследование показало, что более низкие уровни 25-(ОН)-D₃ в крови ассоциированы с пародонтитом (пародонтит – 10,93±3,3 нг/мл, группа контроля – 19,86±7,1 нг/мл; $p=0,011$), травмами резцов (травма – 13,59±6,41 нг/мл, группа сравнения – 21,71±7,29 нг/мл; $p=0,008$) и кровотечением десен (да – 14,97±6,46 нг/мл, нет – 20,73±7,05 нг/мл; $p=0,056$). Кроме того, была установлена взаимосвязь между сниженным уровнем витамина D₃ и быстрой мышечной утомляемостью (утомляемость – 14,33±4,31 нг/мл, контроль – 20,08±7,92 нг/мл; $p=0,065$). Данные ассоциации вполне объяснимы, так как витамин D₃ – центральный фактор кальциевого обмена, не только отвечающего за формирование

Рис. 6. Динамика публикаций по эффектам витамина D₃ у беременных.

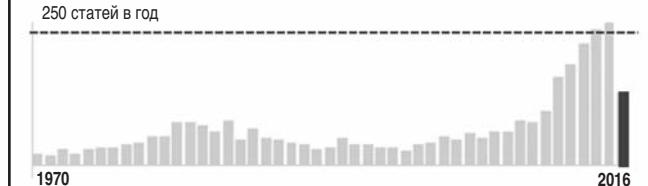
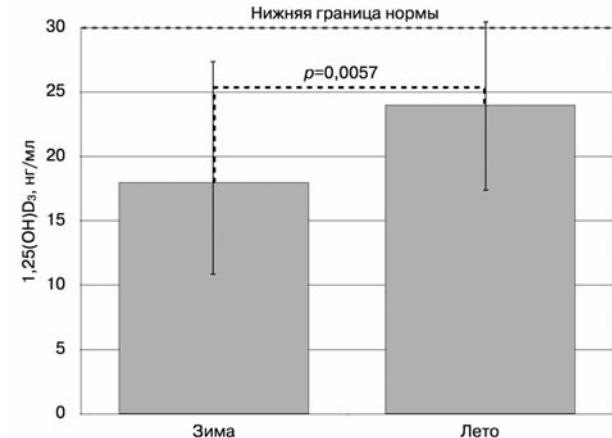


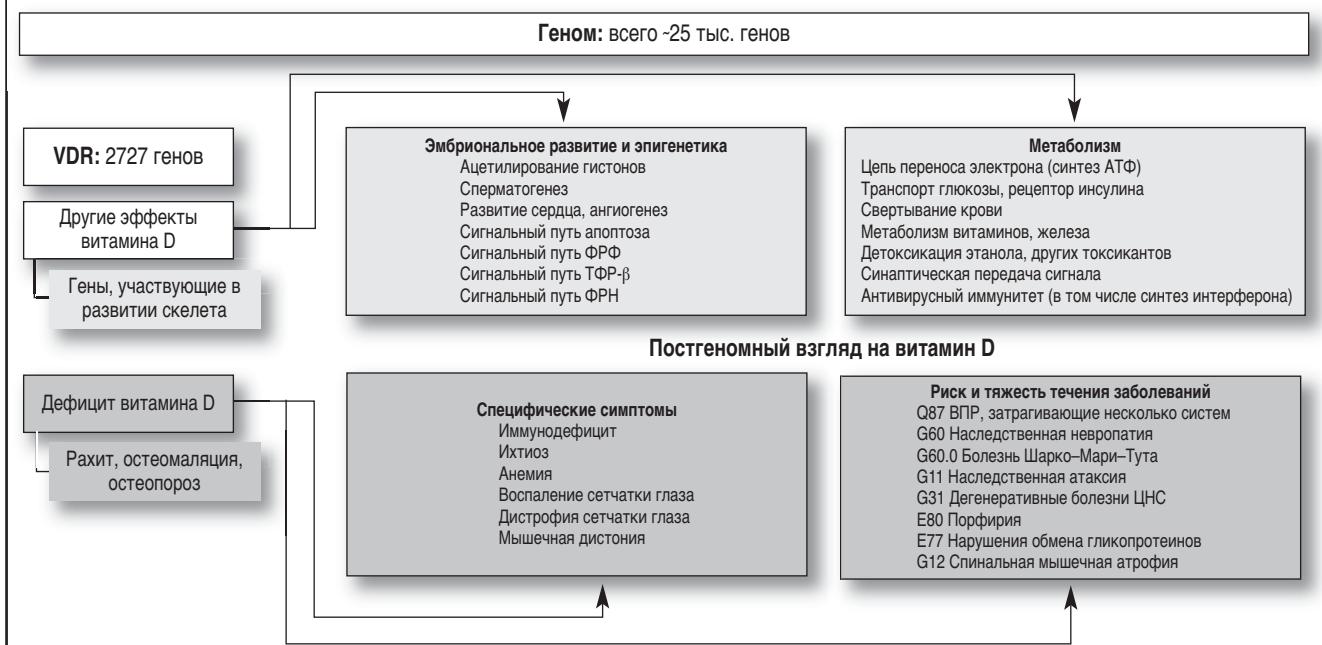
Рис. 7. Сезонные отличия в обеспеченности витамином D₃ россиянок репродуктивного возраста (20–45 лет, n=2141).



структур дентина зубов, но и поддерживающего физиологический тонус мышц [30].

Проведенное в России исследование заболеваемости кариесом зубов среди беременных (n=890) показало, что развитие кариеса зубов при беременности связано со снижением в слюне концентраций антимикробных пептидов кателицидина и дефенсина. Антимикробные пептиды являются частью антимикробной защиты организма и их низкие уровни способствуют рецидивам кариеса [24]. Витамин D₃ активирует экспрессию генов кателицидина и других антимикробных пептидов [3], которые действуют на

Рис. 8. Геномные роли витамина D₃ (по результатам полигеномного исследования рецептора VDR [3]).



Примечание. ФРН – фактор роста фибробластов, ТФР-β – трансформирующий фактор роста, ФРН – фактор роста нервов.

различные виды бактерий, в том числе *Streptococcus mutans*, который и вызывает кариес. Высокие уровни антимикробных пептидов в слюне являются важнейшим защитным фактором у пациентов, резистентных к кариесу [31].

Витамин D₃ – основной синергист кальция

Витамин D₃ – наиболее важный синергист кальция, который не только облегчает всасывание кальция из препаратов, но и способствует осуществлению биологических эффектов кальция. В настоящее время имеется более 3050 исследований витамина D₃ у беременных, причем с 2010 г. отмечается резкое увеличение публикационной активности (рис. 6).

Наиболее информативным показателем обеспеченности организма витамином D₃ является содержание кальцидиола 25(OH)D₃ как в сыворотке, так и плазме крови. 25(OH)D₃ имеет период полураспада около 2–3 нед. В настоящее время недостаточность витамина D₃ рекомендуется диагностировать при уровне 25(OH)D₃ ниже 20 нг/мл, пограничную недостаточность – при 21–29 нг/мл, а достаточное содержание – при достижении 30–100 нг/мл [32].

Проведенное в России крупномасштабное исследование [2] показало, что обеспеченность россиянок 20–45 лет витамином D₃ весьма невысока, включая летние месяцы. В самом деле, даже в летнее время средние уровни 25(OH)D₃ в крови составили всего 23±10 нг/мл, а в зимнее время уровни были достоверно ниже (рис. 7).

Воздействие витамина D₃ не ограничивается регуляцией гомеостаза кальция и фосфора. Витамин D₃ обладает комплексом иммуномодулирующих, нейропротекторных, противоопухолевых свойств, поддерживает баланс между жировой и мышечной тканями и др. Эффекты витамина D₃ осуществляются посредством геномных и негеномных механизмов. Геномные механизмы опосредованы взаимодействиями рецептора витамина D₃ (VDR) с геномной ДНК. Геномные роли витамина D₃ необычайно широки, обеспеченность витамином D₃ имеет принципиальное значение для осуществления оптимальной программы развития организма ребенка, начиная еще с формирования зиготы [3]. Очевидно, что установленные геномные роли витамина D₃ значимы для эмбриогенеза, внутриутробного развития плода, развития организма в периоды раннего детства и подросткового возраста (рис. 8).

В частности, результаты анализа указали на эпигенетический потенциал витамина D₃, осуществляющийся посредством нормализации ацетилирования гистонов – специальных ДНК-стабилизирующих белков. Эпигенетическое наследование (в переводе с греч. – над-генетическое) подразумевает наследование фенотипических признаков организма не посредством генетического кода в нуклеотидной

последовательности ДНК, а за счет других механизмов (метилирования ДНК, ацетилирования ДНК-стабилизирующих белков-гистонов, наследование митохондрий яйцеклетки и др.) [3].

Обычно считается, что среди витаминов эпигенетическими эффектами обладают только фолаты (необходимые для нормофизиологического метилирования ДНК). Полногеномный анализ связывания рецептора витамина D₃ показал, что рецептор VDR может регулировать экспрессию 12 генов, вовлеченных в ацетилирование гистонов (специальных ДНК-стабилизирующих белков), т.е. в один из известных механизмов эпигенетического наследования. Данные 12 генов в основном кодируют различные компоненты белкового комплекса гистонацетилтрансферазы – ДНК-метилтрансфераза-ассоциированный белок 1 (ген DMAP1), поликомб энхансер 1 (EPC1), элонгаторы ацетилтрансферазы 3 и 4 (гены ELP3, ELP4), белок E1A (ген EP400) и др. Нарушения экспрессии

даных генов при дефиците витамина D₃ будут стимулировать развитие многочисленных пороков развития плода, затрагивающих разные системы организма (пороки развития скелета, почек, аномалии сердца и сосудов и др.) [3].

С точки зрения профилактики преэклампсии очень важно, что витамин D₃ способствует снижению активности транскрипции ренина – основного медиатора ренин-ангиотензиновой системы регуляции АД [3]. Нормальная обеспеченность витамином D₃ – признанный фактор нормализации АД у беременных, поскольку и у кальция, как отмечено ранее, имеется отчетливый антигипертонический эффект; комбинация «кальций + витамин D₃» проявляет синергизм в плане нормализации АД.

Коррекция кальция и витамина D₃ у беременных

Основой поддержания обеспеченности организма беременной кальцием и витамином D₃ является, без

условно, адекватный рацион питания. Молочные продукты (молоко, сыр) являются значительным источником кальция. Хорошие источники кальция – морские водоросли (ламинария), миндаль, лесной орех, кунжут, фисташки, фасоль, инжир, бамия, брюква, брокколи, фасоль [1]. Однако сложность восполнения дефицита кальция и витамина D₃ только за счет рациона становится очевидной при рассмотрении простейших фактов.

Во-первых, один и тот же продукт (например, молоко), в зависимости от производителя, может содержать количество кальция, различающееся в 1,5–2 раза, что не позволяет гарантировать, что при употреблении конкретного продукта пациент получит весь необходимый ему кальций.

Во-вторых, даже продукты-концентраты кальция содержат миллиграммы кальция, что делает необходимым потребление значительного количества этих продуктов ежедневно. Например, 100 г молока содержит в среднем 100 мг кальция, 100 г творога – 95 мг кальция, 100 г сметаны – 90 мг кальция [1]. Поэтому для восполнения суточной потребности в кальции (скажем, 1000 мг/сут) каждый день необходимо выпивать 1 л молока, съедать 1 кг творога или 1100 г сметаны. Далеко не каждый здоровый человек сможет выдержать такой ежедневный режим питания месяцев и годами.

В-третьих, пищевые продукты содержат тысячи других веществ помимо эссенциальных нутриентов, которые могут оказывать различные, зачастую весьма нежелательные эффекты на организм. Например, твердые сорта сыра могут содержать до 600 мг кальция на 100 г продукта, так что достаточно съесть 150 г сыра в сутки. Однако такое количество твердого сыра содержит до 80 г насыщенных жиров, и такого рода «кальциевая» диета будет способствовать усилению развитию атеросклероза.

В-четвертых, следует принимать во внимание аллергию на молочные продукты и непереносимость лактозы, которая вынуждает пациентов отменить потребление неферментированных молочных продуктов [1]. В случае потребления преимущественно растительной кальцийсодержащей пищи всасывание кальция из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может уменьшаться при одновременном приеме продуктов, содержащих щавелевую и фитиновую кислоты (например, шпинат или ревень) из-за образования нерастворимых кальций-оксалатных и кальций-фитатных комплексов, особенно на фоне недостаточной водной нагрузки.

Поэтому зачастую гораздо более эффективным, практичным и безопасным будет являться употребление специальных препаратов кальция, направленных на компенсацию пищевого дефицита. Результаты большинства мета-анализов и рандомизированных исследований, так же как и опирающиеся на эти результаты рекомендации ВОЗ [12, 13], основаны на точном дозировании препаратов кальция и витамина D₃. Именно при приеме препаратов кальция в достаточных дозах (небеременным – 1000 мг/сут, во 2-ю половину беременности – 1300 мг/сут) и удается достичь снижения рисков АГ, преэклампсии, преждевременных родов, сохранить здоровье зубов и др.

В частности, для сохранения здоровья зубов особенно важно использование форм для рассасывания. Формы карбоната кальция для рассасывания эффективней способствуют профилактике заболеваний зубов и пародонта за счет повышения pH слюны, нормализации микробиоты полости рта и насыщения кальцием слюны вследствие более длительного контакта со слюнной и более выраженной дисперсии при образовании пищевого комка по сравнению с жевательными таблетками, что в целом выражается в лучшей биодоступности кальция при всасывании из ЖКТ. Одной из таких форм является препарат Натекаль D₃ – 1500 мг/таб карбоната кальция (эквивалентно 600 мг Ca²⁺) и витамина D₃ (400 МЕ/таб). Натекаль D₃ производится в форме микрокристаллических таблеток для рассасывания, которые не проявляют абразивные свойства и нормализуют pH слюны с созданием высоких концентраций кальция и его синергиста витамина D₃ в слюне.

Курсовой прием препарата Натекаль D₃ (2 таб/сут, одна таблетка утром, другая – вечером) должен составлять не менее 16 нед (4 мес), не позднее, чем с 20-й недели беременности. При выполнении такого режима приема Натекаль D₃ будет способствовать снижению риска АГ и преэклампсии у беременных с одновременной профилактикой ракита и кариеса зубов у детей.

Напомним, что адекватная физическая активность необычайно важна для поддержания кальциевого баланса. Усвоение кальция и витамина D₃ повышается при адекватных физических нагрузках [33]. Плавание – очень важная форма двигательной активности для беременных, так как снижает отечность за счет лимфодренажа и улучшения тонуса вен, оказывает благотворное влияние на сердечно-сосудистую систему. Помимо плавания рекомендовано выполнение специальных комплексов физических упражнений для беременных.

Заключение

Кальций – неотъемлемый компонент кальций-фосфорного гомеостаза организма, который регулируется парашитовидной железой и витамином D₃. Низкие уровни кальция ассоциированы с гипертоническими событиями у беременных. Данные клинических исследований полностью подтверждают результаты фундаментальных исследований о том, что прием кальция способствует снижению АД у беременных. Поступая через пуповину в кровообращение плода, кальций воздействует на рост не только скелета, но и мозга плода. Коррекция кальция и его основного синергиста, витамина D₃, у беременных должна осуществляться не только с помощью диеты, но и посредством использования специальных комбинированных препаратов кальция и витамина D₃, особенно в формах для рассасывания, более эффективно повышающих содержание кальция в слюне, снижая риск развития патологии зубов.

Литература/References

1. Ребров ВГ, Громова ОА. Витамины, макро- и микроэлементы. М: ГЭОТАР-Мед, 2008. /Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitaminy, makro- i mikroelementy. M.: GEOTAR-Med, 2008. [in Russian]
2. Лиманова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014; 2: 5–15. / Limanova OA, Torsbin Iu., Sardarian I.S. i dr. Obespechennost' mikronutrientami i zhenskoe zdrorov'e: intellektual'nyi analiz kliniko-epidemiologicheskikh dannyykh. Vopr. ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2014; 2: 5–15. [in Russian]
3. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D – смена парадигмы. М: Торус Пресс, 2015. / Gromova O.A., Torsbin Iu. Vitamin D – smena paradiygmy. M: Torus Press, 2015. [in Russian]
4. Торшин ИЮ, Громова ОА. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. М: МЦНМО, 2012. / Torsbin Iu., Gromova O.A. Ekspertryi analiz dannyykh v molekuliarnoi farmakologii. M: MTSNMO, 2012. [in Russian]
5. Waller M, Murphy S, Krishnaraj N, Antunes G. Respiratory failure and symptomatic hypercalcemia complicating pulmonary tuberculosis. BMJ Case Rep 2009; pii: bcr10.2008.1081. doi: 10.1136/bcr.10.2008.1081.
6. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гришина ТР, Лисица АВ. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция. Лечящий врач, 2013; 4:42–4. / Gromova O.A., Torsbin Iu., Grishina TR, Lisisca AV. Perspektivnye ispol'zovaniia preparatov na osnove organicheskikh solei kal'tsiia. Molekuliarnye mekhanizmy kal'tsiia. Lechashchii vrach, 2013; 4:42–4. [in Russian]
7. Rayssiguier Y, Chevalier F, Gueux E et al. Glucose-stimulated insulin secretion in rats with normal plasma calcium levels: effects of calcium deficiency. J Nutr 1982; 112 (9): 1801–4.
8. Yuasa S, Sumikura T, Yura T et al. Effect of low dietary calcium intake on blood pressure and pressure natriuresis response in rats: a possible role of the renin-angiotensin system. Blood Press 1996; 5 (2): 121–7.
9. Togari A, Arai M, Shamoto T et al. Elevation of blood pressure in young rats fed a low calcium diet. Effects of nifedipine and captopril. Biochem Pharmacol 1989; 38 (6): 889–93.

10. Jolma P, Kalliovalkama J, Tolvanen JP et al. High-calcium diet enhances vasorelaxation in nitric oxide-deficient hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279 (3): H1036–43.
11. Duyer JH, Allayee H, Duyer KM et al. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2004; 350 (1): 29–37.
12. WHO Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. Geneva, 2013 (www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/calcium_supplementation).
13. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, 2011, (www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241548335).
14. Tang R, Tang IC, Henry A, Welsh A. Limited evidence for calcium supplementation in preeclampsia prevention: a meta-analysis and systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2015; 34 (2): 181–203.
15. Hofmeyr GJ, Laurie TA, Atallah AN et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6: CD001059.
16. Hofmeyr GJ, Laurie TA, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8: CD001059.
17. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001059.
18. Imdad A, Jabeen A, Butta ZA. Role of calcium supplementation during pregnancy in reducing risk of developing gestational hypertensive disorders: a meta-analysis of studies from developing countries. *BMC Public Health* 2011; 11 (Suppl. 3): S18 doi: 10.1186/1471-2458-11-S3-S18.
19. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD007079.
20. Buppasiri P, Lumbiganon P, Thinkhamrop J et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 10: CD007079.
21. Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Mezzone-Holguin E et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103 (5): 1278–88e4 doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.01.030.
22. Horton K, Marrack J, Price I. The relation of calcium in the saliva to dental caries. *Biochem J* 1929; 23 (5): 1075–8.
23. Cai F, Shen P, Walker GD et al. Remineralization of enamel subsurface lesions by chewing gum with added calcium. *J Dent* 2009; 37 (10): 763–8.
24. Проходная В.А., Гайворонская Т.В., Максюков С.Ю. и др. Современные особенности динамики распространенности и течения кариеса зубов среди беременных женщин, повышение эффективности профилактических мероприятий. *Рос. стоматологический журнал*. 2015; 2: 30–3. / Prokobodnaya VA, Gayvoronskaya TV, Maksiukov S.Yu. i dr. Sovremennye osobennosti dinamiki rasprostranennosti i techeniya kariesa Zubov sredi beremennykh zhenshchin, povyshenie effektivnosti profilakticheskikh meropriyatiy. Ros. stomatologicheskiy zhurn. 2015; 2: 30–3. [in Russian]
25. Бахмудов БР, Алиева ЗБ, Бахмудов МБ. Анализ распространенности кариеса зубов среди беременных женщин Дербента в динамике за 10 лет наблюдения. *Стоматология*. 2012; 4: 60–2. / Bakbmufov BR, Alieva ZB, Bakbmufov MB. Analiz rasprostranennosti kariesa Zubov sredi beremennykh zhenshchin Derbenta v dinamike za 10 let nablyudenija. Stomatologija. 2012; 4: 60–2. [in Russian]
26. Kumar S, Tadakamadla J, Tibdewal H et al. Factors influencing caries status and treatment needs among pregnant women attending a maternity hospital in Udaipur city, India. *J Clin Exp Dent* 2013; 5 (2): e72–6. doi: 10.4317/jced.50982. eCollection 2013.
27. Singh S, Sharma A, Sood PB et al. Saliva as a prediction tool for dental caries: An in vivo study. *J Oral Biol Craniofac Res* 2015; 5 (2): 59–64.
28. Manea A, Necibor M. Research on plasma and saliva levels of some bivalent cations in patients with chronic periodontitis (salivary cations in chronic periodontitis). *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2014; 118 (2): 439–49.
29. Tanaka K, Hitsumoto S, Miyake Y et al. Higher vitamin D intake during pregnancy is associated with reduced risk of dental caries in young Japanese children. *Ann Epidemiol* 2015; 25 (8): 620–5.
30. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиманова ОА и др. Обеспеченность витамином D детей и подростков 7–14 лет и взаимосвязь дефицита витамина D с нарушениями здоровья детей. Анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных. *Педиатрия*. 2015; 2: 175–84. / Torshin IYu, Gromova OA, Limanova OA. i dr. Obespechennost' vitamino D detei i podrostkov 7–14 let i vzaimosviaz' defitsita vitamina D s narusheniami zdorov'ja detei. Analiz krupnomasshabnoi vyborki patsientov posredstvom intellektual'nogo analiza dannyykh. Pediatriya. 2015; 2: 175–84. [in Russian]
31. Bhattachararati P, Olson B, Broffitt B et al. Streptococcus mutans strains recovered from caries-active or caries-free individuals differ in sensitivity to host antimicrobial peptides. *Mol Oral Microbiol* 2011; 26 (3): 187–99. doi: 10.1111/j.2041-1014.2011.00607.x
32. Holick et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2011; 96 (7): 1911–30.
33. Prentice A, Schoenmakers I, Laskey MA et al. Nutrition and bone growth and development. *Proc Nutr Soc* 2006; 65 (4): 348–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-мат. наук, доц. каф. «Интеллектуальные системы» ФГАОУ ВПО МФТИ

Тетруашвили Нана Картлосовна – д-р мед. наук, зав. отд-нием патологии беременных ФГБУ НЦДГП им. акад. В.И.Кулакова

Захарова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО

Гришина Татьяна Романовна – д-р мед. наук, зав. каф. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА