

Д.Е. ШИЛИН, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕ

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

БЕРЕМЕННОСТЬ, ЛАКТАЦИЯ И КАЛЬЦИЙ: НЕОБОСНОВАННЫЕ СТРАХИ И ДОКАЗАННЫЕ УСПЕХИ

(К 100-ЛЕТИЮ ПЕРВОЙ ПУБЛИКАЦИИ)

Любая беременность и грудное вскармливание, в т. ч. у здоровых женщин, сопровождаются выраженными изменениями со стороны кальциевого обмена. В то время как первичные заболевания скелета и метаболизма кальция (Ca) в акушерской практике встречаются достаточно редко, многие случаи патологических нарушений в таких условиях связаны с алиментарной недостаточностью этого минерала. Независимо от причины дефицита его последствия затрагивают многие параметры здоровья будущей матери, плода, ребенка.

Ключевые слова: беременность, лактация, кальций, витамин D, преэклампсия, костный обмен, остеопенический синдром, Элевит пронаталь, Кальцемин

Медицинский интерес к Ca в период гестации и лактации возник столетие назад, когда появилась пионерская работа выдающегося американского физиолога Дэвида Марина (рис. 1). Именно им, будущим «отцом» йодной профилактики (1917), в 1913 г. выполнено первое исследование по проблеме тетании беременных [1].

За 100 лет после этого опубликовано более 10 тыс. статей, причем более половины из них – в последнюю четверть века (рис. 2). Внимание к проблеме не ослабевает и столетие спустя: в последней пятилетке «свежая» статья выходит в свет почти ежедневно.

ФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Для полноценной минерализации скелета плода и грудного ребенка у беременных и кормящих запросы к обеспечению Ca нарастают [2–4]. На протяжении всего периода вынашивания скелету плода требуется около 30 г минерала (в основном, в III триместре). Дополнительное обеспечение Ca покрывается за счет двух источников: костных запасов скелета беременной и/или поступления с пищей. В большинстве случаев, когда пищевые продукты богаты Ca, достаточно **активации его кишечной абсорбции** (рис. 2). Вне гестации ее величина составляет порядка 20%, т. е. при нормальном потреблении около 1 000 мг ежедневно усваивается 200 мг. Но после зачатия эффективность кишечного всасывания

Рисунок 1. David MARINE (1888-1976)

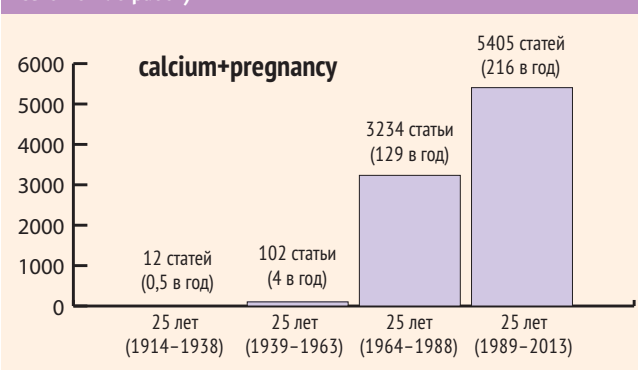


постепенно удваивается, достигая к III триместру 400 мг в сут.

Эта физиологическая перестройка происходит только при стимуляции повышенным количеством витамина-гормона D (1,25-дигидроксихолекальциферола), которое может быть синтезировано, в свою очередь, только при адекватном обеспечении нативным витамином. Вне гестации окончательное гидроксирование прогормона в гормон D в почках регулируется парат-гормоном (ПТГ) околощитовидных желез, в то время как уникальной особенностью беременности служит то, что эту роль берет на себя ПТГ-подобный пептид, вырабатываемый плацентой, в меньшей степени – молочной железой и рядом фетальных тканей. За счет нарастания продукции этого пептида выработка самого ПТГ

вскоре после зачатия существенно снижается и лишь постепенно восстанавливается до исходного к поздним срокам нормально текущей беременности.

Рисунок 2. Хронологическая динамика числа статей, посвященных изучению Ca при беременности, за 100 лет: 1914–2013 [база данных PUBMED/MEDLINE] (к 01.09.2013 всего 10 170 работ)



В результате снижения содержания альбумина в крови (в силу гестационной гемодилюции) и количества связанного с ним Ca (до зачатия его доля составляет почти половину от общего уровня) концентрация общего Ca у беременных снижается. Но при этом уровень свободного, не связанного с транспортным белком и поэтому клинического значимого ионизированного Ca в ходе нормальной гестации остается неизменным.

■ Дополнительное обеспечение Ca покрывается за счет двух источников: костных запасов скелета беременной и/или поступления с пищей

При физиологической беременности **ускорение костного обмена**, складывающегося из остеорезорбции и компенсаторного остеосинтеза, указывает на его значимую интенсификацию. Но у многих женщин процесс резорбции может избыточно преобладать над синтезом, что влечет за собой снижение минерализации скелета (в основном, трабекулярной кости на уровне поясничного отдела позвоночника), т. е. развитие транзиторной гестационной остеопении.

В то же время на фоне лактации баланс Ca и костный обмен претерпевают изменения, существенно отличающиеся от их сдвигов, имевшихся до родов (рис. 4). Так, на продукцию женского молока ежедневно расходуется 300–1 000 мг Ca. В отличие от беременности эти дополнительные потери не перекрываются усилением кишечной абсорбции, а становятся возможными за счет высвобождения Ca благодаря усиленной резорбции кости (в т. ч. кортикальной – на уровне бедра). Деминерализация скелета обеспечивается двойным механизмом – сочетанием лактационной гипоэстрогении, служащей основой дефицита остеонабolicкой защиты в условиях невысокой продукции эстрадиола, и гиперпродукции ПТГ-подобного пептида, которая растет более чем в 1 000 раз (несмотря на рождение плаценты) ввиду усиления синтеза пептида молочными железами. Обычно при лактации костная масса снижается в среднем на 3%, но в ряде случаев эти потери могут достигать 10%. Тем не менее, в отличие от других причин деминерализации, типичной особенностью потерь, возникших на этапе грудного вскармливания, является быстрое восстановление костной массы после завершения лактации. Но и это в

здоровом скелете возможно только при адекватной дотации Ca и витамина D.

■ СОВРЕМЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НОРМАМ ПОТРЕБЛЕНИЯ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

В 2011 г. они были подвергнуты принципиальной ревизии [5]. Большой группой экспертов Института медицины США (IOM, NIH USA) впервые аргументирован отказ от традиционных акушерских представлений о необходимости полукратного увеличения потребления Ca беременными и кормящи-

Рисунок 3. Изменения обмена кальция во время беременности [2–4]

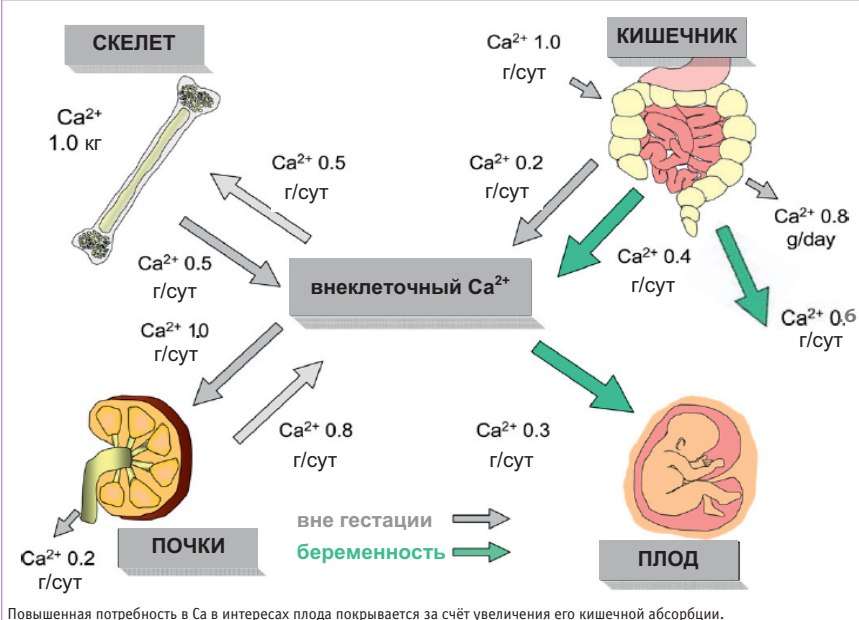
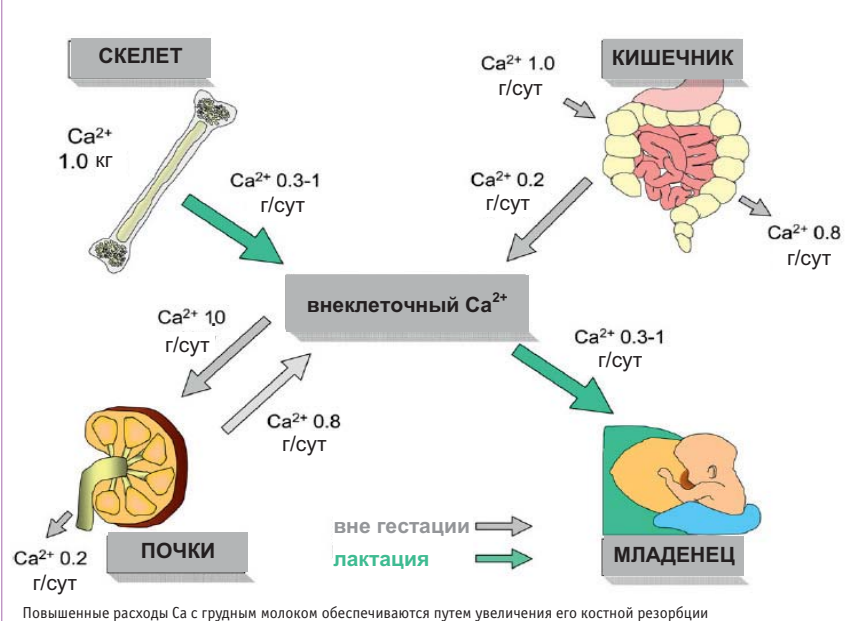


Рисунок 4. Изменения обмена кальция во время лактации [2–4]



ми в сравнении с прегестационной нормой (1 200–1 500 мг против 1 000; НИИ, 1994). Благодаря анализу, беспрецедентному по масштабу исследований и выполненному согласно критериям доказательной медицины, стало очевидным, что повышенные гестационные и лактационные запросы могут быть полностью удовлетворены без пересмотра после зачатия нормы потребления Са [6] (1 000 мг в возрасте 18 лет и старше, 1 300 мг подросткам), но при условии увеличения нормы для витамина D – не менее 600 МЕ/сут. (взамен 400 МЕ беременным и 500 МЕ кормящим – по рекомендациям Минздрава России, 2008) [5].

При этом верхний (безопасный) порог потребления на фоне гестации и лактации составляет: для Са – 2 500 мг (3 000 мг подросткам), для витамина D – 4 000 МЕ/сут. [5].

■ РЕАЛИИ XXI ВЕКА – ГЕСТАЦИОННЫЙ ДЕФИЦИТ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D

Хотя потребность в Са после зачатия не нарастает, он остается макроэлементом, и в норме его минимальное потребление беременными продолжает исчисляться тысячей миллиграммов (1 граммом) ежедневно. Итак, во время беременности потребность в Са высокая. А фактическое потребление в начале третьего тысячелетия, увы, достаточно низкое. Эта неблагоприятная особенность является типичной прерогативой не только у беременных в странах с низким и средним экономическим развитием (развивающихся) [7] (рис. 5), но характеризует современное Са-дефицитное питание будущих матерей и в ряде развитых стран (Япония, Австралия, Новая Зеландия, ЮАР, и в некоторых европейских государствах) [8].

Таким образом, на современном этапе нерациональное питание беременных в большинстве регионов нашей плане-

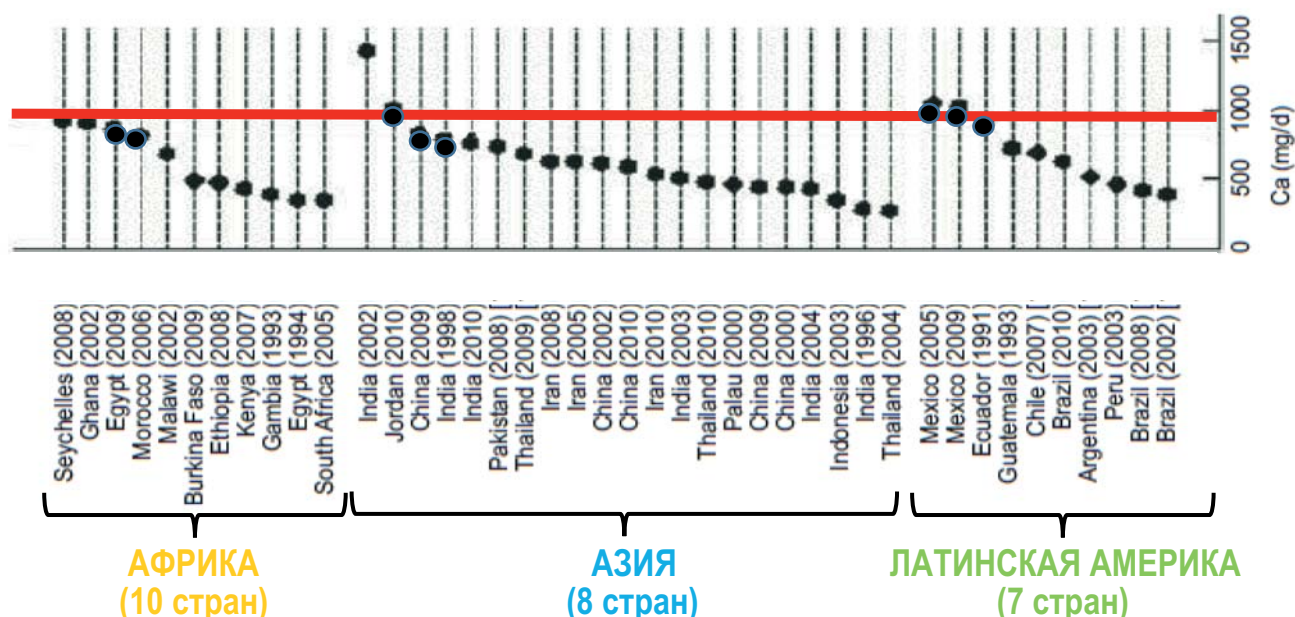
ты проявляется недостаточным содержанием Са в пищевом рационе. На фоне общего неблагополучия по этому параметру неутешительны сведения, полученные и в России. Так, по нашим данным, медиана потребления Са у беременных в Москве и 14 областях РФ составила всего лишь 409 мг/сут [9], коллегами в Саратовской области получены близкие значения – 438 [10].

Наряду с этим дефицит поступления Са в организм беременных усугубляется снижением его биодоступности на уровне кишечного всасывания, поскольку присущий нашей северной географии субтотальный дефицит солнечного ультрафиолета В предопределяет сниженную продукцию витамина D. Так, наше исследование обеспеченности беременных Москвы по уровню 25-гидроксид-витамина D выявило снижение его среднего содержания в крови до 24 нг/мл (при норме 32–100) [9], аналогичная работа в Ярославле – до 27 нг/мл [11].

■ ПАТОЛОГИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Заболевания околощитовидных желез и метаболические болезни скелета как причины нарушений кальциевого обмена у беременных и кормящих в силу их сравнительной редкости не входят в широкий круг вопросов, возникающих в каждодневной акушерской практике. В то время как предмет постоянной заботы у большинства даже здоровых женщин, наблюдаемых в женских консультациях, должна быть адекватная профилактика и своевременное выявление состояний, ассоциированных с недостаточным потреблением пищевого Са.

Рисунок 5. Среднее потребление Са беременными в 25 развивающихся странах (1991–2010 гг.) [7]



Красной чертой обозначен минимальный уровень нормального потребления (1 000 мг/сут) [5]

С позиций практического опыта, накопленного за прошедшие сто лет, и с высоты знаний XXI в. чрезвычайно важно оценить приоритеты и расставить акценты в понимании ключевых положений по назначению препаратов кальция для акушерской профилактики.

Так, исторически сложилось рассматривать эту патологию через призму экстрагенитальной патологии, которая возникает со стороны костного и минерального обмена и проявляется преимущественно судорожным синдромом и/или патологией скелета матери и плода. Как видно из *таблицы 1*, большинство беременных и кормящих в нашей стране может подвергаться существенному риску подобных нарушений не из-за исходных проблем личного здоровья, а в результате низкой обеспеченности Са и витамином D.

Таблица 1. Классификация нарушений метаболизма кальция и костного обмена во время беременности и лактации

Алиментарная недостаточность кальция

Дефицит витамина D

Гиперпаратиреоз

Семейная доброкачественная гипокальциурическая гиперкальциемия

Гипопаратиреоз

Псевдогипопаратиреоз

Остеопороз, ассоциированный с беременностью и лактацией

Артифициальные нарушения после введения сульфата магния

Паранеопластическая гиперкальциемия

Вместе с тем важнейшим событием последнего десятилетия является смена подобного взгляда на принципиально новую точку зрения, в фокусе которой на ведущие позиции выступают именно акушерские проявления и осложнения сочетанного витаминно-минерального дефицита Са и D. Особо подчеркнем, что в основе современного подхода лежит не только серьезная экспериментально-теоретическая база данных, но и внушительный опыт мировой акушерской практики, прошедший жесткую проверку с позиций медицины, основанной на доказательствах. В *таблице 2* приведены обобщенные сведения о доказанных преимуществах применения препаратов Са в акушерской профилактике, полученные на основании метаанализа 15 наиболее качественных рандомизированных клинических испытаний в совокупной когорте из более чем 16 тыс. беременных [12].

Таблица 2. Акушерские и неонатальные эффекты профилактики кальцием [12]

Исходы профилактики Са	Число исследований	Отношение шансов [95% ДИ]
Преэклампсия	15	-52% [-33 ÷ -66]
Тяжелая преэклампсия	5	-25% [-2 ÷ -3]
Преждевременные роды	11	-24% [-3 ÷ -40]
Материнская смертность ± тяжелое состояние матери*	2	-20% [-3 ÷ -35]
Масса новорожденного	14	+86 г [+38 ÷ +134]

* Вкл. одно из следующих: госпитализация в отделение интенсивной или специализированной терапии, эклампсия, тяжелая преэклампсия, отслойка плаценты, HELLP-синдром, почечная недостаточность.

Наиболее впечатляющие результаты получены в отношении реальной возможности первичной профилактики одного из самых драматичных осложнений второй половины беременности – преэклампсии (ПЭ). В целом в начале XXI в. в руках современного врача-акушера оказался инструмент, позволяющий предотвратить как минимум каждый второй случай этой патологии. С практической точки зрения крайне важно обсудить ожидаемый клинический эффект в зависимости от величины исходного индивидуального риска ПЭ. Доказано, что предполагаемая успешность технологии зависит как от исходного личного риска самой ПЭ / гестационной гипертензии, так и от исходного уровня обеспеченности беременной Са.

Так, при исходно высоком риске ПЭ профилактика Са оказалась более эффективной, чем у беременных, не имевших предвестников в ранних сроках: снижение относительного риска на 83% в наиболее угрожаемых случаях против 26% в контроле, в то время как результативность технологии в зависимости от уровня потребления Са четко продемонстрировал ее защитный эффект только у беременных с пищевой недостаточностью этого минерала (менее 600 мг в сут. при норме не менее 1 000): среди них условно предотвратимы 2/3 случаев ПЭ (снижение риска на 64% в отсутствие эффекта в группе обеспеченного Са контроля).

■ При физиологической беременности ускорение костного обмена, складывающегося из остеорезорбции и компенсаторного остеосинтеза, указывает на его значимую интенсификацию

Впечатляющие результаты применения Са с целью профилактики акушерских осложнений и, прежде всего, доказанная возможность предотвращения ПЭ позволили экспертам ВОЗ включить эту технологию уже в первые Рекомендации по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии, изданные в 2011 г.: «В регионах с низким пищевым потреблением кальция рекомендуется назначение кальция... для профилактики преэклампсии всем беременным, но особенно в случаях ее высокого риска» [13]. Эта технология может быть особенно успешной при условии соблюдения достаточно простых требований к ее режиму: адекватная доза Са (не менее 1 г), со стартом в адекватные сроки (с максимально раннего срока наблюдения беременной или прегравидарно), на непрерывной (ежедневной) основе. Немаловажной служит рекомендация по желательности применения Са в комбинации с адекватной дозой витамина D (не менее 600 МЕ).

■ РОЛЬ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D В НАРУШЕНИИ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Целесообразность последнего совета вытекает не только из традиционных представлений о витамине D как о «проводнике» Са на уровне всасывания через кишечную стенку. Очевидность применения комбинации витамина D в паре с

Са – как «иголки с ниткой» – вытекает из новейших открытий, продемонстрировавших у витамина-гормона множество собственных, не опосредованных кальцием (некальциемических) D-эффектов. Причем в широком спектре этих внескелетных эффектов выделяется отдельный кластер репродуктивных проявлений его физиологической роли в женском организме. В том числе получены клинические доказательства негативных последствий D-дефицита на течение гестационного процесса и развитие плода. Наиболее полно палитра этих сведений представлена в опубликованном на днях исчерпывающем систематическом обзоре. В нем впервые за почти 50 лет (1966–2012) на основании поиска в 6 базах данных проанализировано 3 357 статей по проблеме витамина D и беременности, из которых с позиций доказательной медицины было отобрано 31 качественное исследование [14]. Сводная таблица по материалам финального метаанализа представлена в *таблице 3*.

Таблица 3. Негативные акушерские и неонатальные последствия дефицита витамина D [14]

Исходы D-дефицита	Число исследований	Отношение шансов [95%ДИ]
Преэклампсия	7	+79% [+25 ÷ +158]
Гестационный диабет	10	+49% [+18 ÷ +89]
Бактериальный вагиноз	1 из 3	+187% [+13 ÷ +628]
Кесарево сечение	1 из 2	+99% [+20 ÷ +230]
SGA / гипотрофия плода	6	+85% [+52 ÷ +126]
Масса новорожденного	4	-131 г [-187 ÷ -75]

Простое сопоставление сведений в *таблицах 2, 3* выявляет для врача-акушера неслучайную закономерность – перекрестную связь между ПЭ с негативными последствиями недостаточности обоих веществ и позитивными влияниями устранения этого комбинированного дефицита. Сведения о подобном двойном дефиците у обследованных нами беременных определяют актуальность рекомендаций ВОЗ и для отечественного акушерства.

■ ТИПИЧНЫЕ ЗАБЛУЖДЕНИЯ В ПРЕДСТАВЛЕНИЯХ О РОЛИ КАЛЬЦИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Феномен мiskonцепции (ошибочного представления) во врачебной практике является универсальной проблемой и препятствием во многих областях медицины. Увы, они нередко встречаются и по вопросу применения препаратов Са среди акушеров-гинекологов (как в нашей стране, так и за рубежом). Приведем наиболее распространенные и устойчивые мифы.

МИФ А: препараты Са при назначении беременным вызывают преждевременное закрытие родничков у новорожденных. Неверно! На самом деле краниостеноз (краниосиноз) носит идиопатический характер и чаще генетически детерминирован. В мировой литературе нет сведений об участии в этом процессе препаратов Са [15].

МИФ Б: препараты Са, в т. ч. у беременных, вызывают формирование камней в почках. Это не так! [12]. В действи-

тельности в физиологических дозах любые соли Са (и особенно его цитрат) снижают риск уронефролитиаза. И наоборот, вероятность повышена при потреблении менее 400 (!) мг Са в сутки или более 3 000 [16].

МИФ В: прием Са во время беременности вызывает кальцификацию плаценты. Это ошибка! При анализе результатов эхографии не выявлено повреждающего влияния Са, назначенного дополнительно во время беременности, на фетоплацентарный комплекс [17]. Напротив, есть аргументы в защиту благоприятного эффекта фармакологической дотации Са на доплерометрические показатели маточно- и фетоплацентарного кровотока [18].

МИФ Г: препараты Са повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. И это – мiskonцепция! Хотя с 2009 г. возможная связь действительно дискутируется, это касается случаев исключительно мужчин, причем только пожилых, долго принимавших монопрепараты – Са без витамина D [19]. Для комбинированных препаратов подобная связь опровергнута. В отношении женщин молодого возраста, в т. ч. беременных и кормящих, эта проблема вообще не обсуждается, поскольку для них не типична.

МИФ Д: препараты Са вызывают гипертонус матки и провоцируют угрозу прерывания/преждевременных родов, поэтому назначать их надо прерывисто по 2 недели в триместр. Двойная ошибка! Доказательная медицина свидетельствует об обратном [12, 20]: в 10 клинических испытаниях на 14 751 беременной эффект Са на частоту преждевременных родов не выявлен. А среди беременных с высоким риском преэклампсии роды до 37-й недели регистрировались вдвое реже только у тех, кто получал фармакологическую дотацию Са (568 женщин, ОР 0,45 [0,24–0,83]). «Курсовая» профилактика Са для коррекции его дефицита противоречит нормальной физиологии. В акушерстве во всех цитируемых клинических испытаниях Са применялся в непрерывном режиме.

■ Очевидность применения комбинации витамина D в паре с Са – как «иголки с ниткой» – вытекает из новейших открытий, продемонстрировавших у витамина-гормона множество собственных, не опосредованных кальцием (некальциемических) D-эффектов

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, наши женщины вынашивают беременность, а дети рождаются, растут, развиваются и вступают в репродуктивный возраст в условиях недостаточности и Са, и витамина D. Одним из новейших открытий специфических акушерских проявлений такого сочетанного витаминно-минерального дефицита служит доказательство повышенного риска ПЭ. Поэтому не только дети, но и их будущие матери в идеале, с прегравидарного этапа (так же как и препараты фолиевой кислоты и йода) и на протяжении всей беременности нуждаются в ликвидации дефицита и Са, и витамина D.

Своеобразным бонусом к 100-летию изучения Са в акушерстве можно назвать опубликованное на днях специальное руководство ВОЗ по применению Са у беременных [21].

На мировом и отечественном аптечном рынке пока не появилось ни одного лекарственного средства для беременных и кормящих, которое полностью соответствовало бы по своему составу недавно пересмотренным нормам потребления Са и витамина D [5]. По этой причине для оптимального баланса необходима рациональная комбинация ЛП, ныне зарегистрированных для акушерства. С учетом этих требований нами рассчитан и обоснован следующий выбор: специальный витаминно-минеральный комплекс для беременных Элевит Пронаталь + комбинированный препарат Са, витамина D₃ и микроэлементов – Кальцемин. Оба препарата официально зарегистрированы и рекомендуются к применению в акушерской практике. С учетом даже минимального потре-

бления пищевого Са, установленного у беременных нашими исследованиями на уровне 400 мг в сут., всего 1 таблетка Элевита (+125 мг Са) и 2 таблетки Кальцемина (по 250 мг) суммарно позволяют удовлетворить физиологическую потребность в этом минерале: 400 + 125 + 250 x 2 ~ 1000 мг. Эта же комбинация удачно покрывает ежедневную потребность российских беременных и лактирующих женщин и в витамине D: 500 + 50 x 2 = 600 МЕ.

Таким образом, уже сегодня и в нашем государстве любая женщина имеет реальную возможность получить в адекватном объеме необходимую профилактическую помощь на этапе вынашивания ребенка и последующего грудного вскармливания, которая должна быть направлена на предупреждение нежелательных последствий, связанных с недостаточностью Са и витамина D.



ЛИТЕРАТУРА

1. Marine D. Observations on tetany in dogs // J. Exp. Med. 1914. Vol. 1. № 19(1). P. 89–105.
2. Kovacs C.S., Fuleihan G.E.H. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation // Endocrinology and metabolism clinics of North America. 2006. Vol. 35. №1. P. 21–51.
3. Шилин Д.Е., Спиричев В.Б. Минеральный гомеостаз и костный метаболизм в организме беременной, плода, ребенка // Остеопороз и остеопатии. 2006. №2. С. 26–32.
4. Cooper M.S. Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease // Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011. Vol. 25. №6. P. 975–983.
5. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D // Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
6. Olausson H., Goldberg G.R., Ann Laskey M., Schoenmakers I., Jarjou L., Prentice A. Calcium economy in human pregnancy and lactation // Nutrition research reviews. 2012. Vol. 25. №1. P. 40–67.
7. Lee S. E., Talegawkar S.A., Meriardi M., Caulfield L.E. Dietary intakes of women during pregnancy in low-and middle-income countries // Public health nutrition. 2012. Vol. 16. №8. P. 1340–1353.
8. Blumfield M.L., Hure A.J., Macdonald-Wicks L., Smith R., Collins C.E. Micronutrient intakes during pregnancy in developed countries: systematic review and meta-analysis // Nutrition reviews. 2013. Vol. 71. №2. P. 118–132.
9. Шилин Д.Е. Первичная профилактика преэклампсии кальцием и витамином D (с позиций акушерства, основанного на доказательствах) // Гинекология (приложение к журналу Consilium medicum). 2011. Т. 13. №4. С. 4–10.
10. Курмачёва Н.А., Рогожина И.Е., Аккузина О.П. Дефицит потребления кальция при осложнённой беременности и оценка эффективности его фармакологической коррекции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11. №4. С. 50–55.
11. Ershova O., Dzhalatova V., Belova K., Svetalkina E. The level of vitamin D and calcium in urban pregnant women in the Russian Federation // F1000Posters. 2013. Vol. 4. P. 712.
12. Imdad A., Bhutta Z.A. Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes // Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2012. Vol. 26. №1. C. 138–152.
13. World Health Organization et al. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia // Geneva: WHO, 2011.
14. Aghajafari F., Nagulesapillai T., Ronksley P.E., Tough S.C., O'Beirne M., Rabi D.M. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies // BMJ: British Medical Journal. 2013. Vol. 346.
15. Щеглягина Л.А., Лебедев Е.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В., Самохина Е.О., Гаспарян Н.Д., Храмцова С.И. Эффективность антенатальной профилактики дефицита кальция у младенцев // Врач. 2008. №4. С. 11–13.
16. Taylor E.N., Curhan G.C. Dietary calcium from dairy and non-dairy sources and risk of symptomatic kidney stones // The Journal of urology. 2013. Vol. 190. P. 1255–1259.
17. Торчинов А.М., Доронин Г.Л., Мазуркевич М.В., Науменко М.Г., Кравченко О.В. Состояние фетоплацентарного комплекса по данным эхографии при применении препаратов кальция во время беременности // Гинекология. 2006. Т. 8. №1.
18. Carroli G., Meriardi M., Wójcyla D., Abalos E., Campodonico L., Yao S. E., Gonzalez R., Deter R., Lindheimer M., Van Look P. Effects of calcium supplementation on uteroplacental and fetoplacental blood flow in low-calcium-intake mothers: a randomized controlled trial // American journal of obstetrics and gynecology. 2010. Vol. 202. №1. P. 45. e1–e9.
19. Thomas S.D., Nordin B.E.C. Calcium and cardiovascular risks // Australian Prescriber. 2013. Vol. 36. №3. P. 74–75.
20. Шилин Д.Е. Применение кальция в первичной профилактике гестоза (с позиций доказательной медицины) // РМЖ. 2008. Т. 25. №16. С. 1689–1695.
21. WHO. Guideline: calcium supplementation in pregnant women // Geneva, World Health Organization, 2013.