

Влияние уровня витамина D матери на здоровье новорожденных

Расширенный реферат статьи Karras S.N., Fakhoury H., Muscogiuri G., Grant W.B., van den Ouweland J.M., Colao A.M., Kotsa K. Maternal vitamin D levels during pregnancy and neonatal health: evidence to date and clinical implications // Ther Adv Musculoskelet Dis., 2016, Aug, 8 (4), 124–35.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой.

Низкий уровень витамина D у матери во время беременности может приводить к множеству неблагоприятных неонатальных исходов, в том числе малому для гестационного возраста плоду, преждевременным родам, негативному влиянию на развитие костей и зубов новорожденного, а также повышенному риску инфекционных заболеваний. В большинстве наблюдательных исследований отмечено наличие прямой зависимости между уровнем материнского 25(OH)D и негативными последствиями для новорожденного. Тем не менее в некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях продемонстрированы противоречивые результаты, в основном из-за различий в дизайне исследований и схемах назначения витамина D. Имеющиеся в настоящее время данные указывают на то, что назначение витамина D во время беременности снижает риск преждевременных родов, низкого веса при рождении, кариеса детей раннего возраста и неонатальных инфекционных заболеваний, таких как инфекции дыхательных путей и сепсиса. В данном обзоре предпринята попытка обобщить имеющиеся данные о влиянии низкого уровня витамина D у матери во время беременности и неонатальных последствиях, а также обсудить соответствующую лечебную тактику.

Введение

Низкий уровень витамина D у матери во время беременности связан с целым рядом неблагоприятных последствий для ребенка, в том числе с низкой массой тела для данного гестационного возраста, преждевременными родами, неблагоприятным воздействием на развитие костей и зубов ребенка, повышенным риском развития инфекционных заболеваний. Постоянно увеличивается количество работ, демонстрирующих, что гиповитаминоз D у матери (уровень 25(OH)D уровней < 20 нг/мл или < 50 нмоль/л) является существенным фактором риска неблагоприятных неонатальных исходов. В связи с этим возникла идея проведения интервенционных клинических исследований для оценки потенциального положительного влияния препаратов витамина D на исходы беременности и родов. Тем не менее многие из этих исследований не смогли продемонстрировать положительный эффект от назначения витамина D во время беременности. Основной причинной таких противоречивых результа-

тов является различный дизайн исследований и гетерогенность изучаемой популяции беременных женщин. Целью данного обзора является обобщение данных имеющихся клинических рандомизированных и наблюдательных исследований, а также обсуждение оптимальной лечебной тактики в отношении дефицита витамина D.

Метаболизм кальция и витамина D во время беременности

Витамин D играет важную роль во время беременности, что подтверждается обнаружением рецепторов витамина D в ядрах клетках и фермента 1 α -гидроксилазы, участвующего в активации витамина D в тканях децидуальной оболочки, плаценты и т.д. [21]. Присутствие 1 α -гидроксилазы в этих тканях необходимо для обеспечения кальцификации скелета, особенно в третьем триместре. На ранних стадиях беременности наблюдается повышение уровня 1,25-(OH)₂D и его двукратное увеличение в конце беременности для удовлетворения возросших потребностей плода в кальции.

Кроме того, предполагается, что этот процесс связан с иммунологической адаптацией организма во время беременности [46]. На примере беременных крыс и кроликов показано, что повышение уровня 1,25(OH)₂D наблюдается в основном из-за увеличенного синтеза, а не за счет снижения его клиренса [17, 65]. Такое увеличение 1,25(OH)₂D, по-видимому, не зависит от эффектов ПТГ, который во время беременности остается в пределах референсных значений [49]. Тем не менее увеличение ПТГ-подобного пептида на ранних стадиях беременности может способствовать увеличению концентрации 1,25(OH)₂D [2]. В исследованиях *in vitro* продемонстрировано, что во время беременности активность 1 α -гидроксилазы почек, контролирующей концентрацию витамина D, может увеличиваться от двух до пяти раз [23, 51]. Кроме того, паратиреоидэктомия у беременных овец приводила к снижению уровня 1,25(OH)₂D, но не тормозила обусловленную беременностью повышение 1,25(OH)₂D. С другой стороны, гормоны, такие как ПТГ-подобный пептид, эстрадиол, про-

лактин и плацентарный лактоген, могут вносить свой вклад в биорегуляцию 1α -гидроксилазы [4, 75, 76]. Анализ литературы, касающийся определения уровня витамина D во время беременности, демонстрирует противоречивые результаты. Например, в некоторых работах показано снижение $25(\text{OH})\text{D}$ на поздних сроках беременности [86], в то время как другие исследователи [69] сообщают об одинаковом уровне $25(\text{OH})\text{D}$ до, во время беременности и в период лактации. Однако уровень витамина D матери является крайне важным параметром, который целесообразно исследовать во время беременности, так как концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ плода полностью зависит от концентрации этого показателя у матери [47, 57]. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что прием витамина D во время беременности способствует повышению концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в неонатальной сыворотке крови и пуповине [29, 72].

Увеличение кишечной абсорбции кальция у крыс в основном происходит в середине беременности, непосредственно перед минерализацией скелета плода [67]. Существует предположение о том, что пролактин способен влиять на увеличение кишечной абсорбции кальция, что продемонстрировано у беременных крыс с дефицитом витамина D, получавших пролактин [64]. Увеличение абсорбции кальция в двенадцатиперстной кишке происходило до повышения концентрации уровня $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, подтверждая, что всасывание кальция в кишечнике опосредовано через дополнительные факторы, не связанные с витамином D [32].

Необходимо отметить, что во время беременности наблюдается снижение уровня общего кальция сыворотки крови, несмотря на увеличение абсорбции кальция в кишечнике. Уменьшение уровня кальция крови прежде всего может быть связано со снижением уровня сывороточного альбумина и увеличением внутрисосудистого объема жидкости, приводящим к

гемодилюции [50]. Тем не менее сывороточный уровень ионизированного кальция поддерживается в пределах референсных значений [15].

Дефицит витамина D во время беременности: масштабы проблемы

Дефицит витамина D во время беременности является типичным состоянием во всем мире и часто сопровождается осложнениями со стороны матери и ребенка [45]. В большом многонациональном когортном исследовании беременных женщин в Нидерландах проведена оценка уровня витамина D у 7256 женщин в пределах 20 недель беременности, а также в 5024 образцах пуповинной крови [79]. Авторы обнаружили, что у 26 % беременных женщин и у 46% новорожденных уровень $25(\text{OH})\text{D}$ оказался ниже 25 нмоль/л. В обзоре литературы, проведенном на основании анализа данных региона Средиземноморья, продемонстрировано, что дефицит витамина D (< 20 нг/мл) наблюдается у 23–90 % обследованных беременных женщин, тогда как недостаточность витамина D встречается у 9–41 %. Таким образом, становится очевидным, что даже в странах с достаточным количеством солнечного света отсутствие профилактических мер по обеспечению витамина D в комбинации с культурологическими особенностями может нивелировать доступность солнечного света.

При этом сезонная доступность солнечного света также влияет на уровень витамина D у беременных женщин [31]. По аналогии с этим месяц рождения оказывает выраженное влияние на уровень витамина D новорожденного, особенно это актуально для стран, расположенных преимущественно на высоких широтах. Датское исследование, продемонстрировавшее практически 100 % повышение уровня $25(\text{OH})\text{D}$ у детей, рожденных в летний период по сравнению с зимним, подтверждает данную гипотезу [58]. В соответствии с этим в Великобритании была проанализирована база данных

450 тыс. человек из британского Биобанка [16]. В рамках данного исследования было продемонстрировано, что вес при рождении и рост во взрослом состоянии значительно зависят от даты рождения. У людей, рожденных в летний период, вес при рождении и конечный рост оказались существенно выше по сравнению с теми, кто был рожден осенью, зимой или весной [16]. Принимая во внимание тот факт, что уровень витамина D новорожденного напрямую зависит от уровня материнского витамина D, становится очевидным, что назначение профилактических доз витамина D в зимний период может иметь преимущества в отношении неонатальных исходов, особенно в странах, расположенных на высокой широте [14].

Дефицит витамина D у матери и рост костей плода

В систематическом обзоре влияния материнского $25(\text{OH})\text{D}$ на рост костей плода [26] были проанализированы пять наблюдательных исследований [24, 42, 55, 81, 84]. Поскольку никаких рандомизированных контролируемых исследований взаимосвязи между уровнем витамина D у матери и будущим механическим поведением кости у ребенка не проводилось, доказательства были получены в наблюдательных исследованиях. Среди пяти исследований только три удовлетворяли критериям качества, при этом результаты оставшихся трех работ были противоречивы, только в одном из них [84] продемонстрирована положительная связь между уровнем материнского $25(\text{OH})\text{D}$ и развитием костей плода. В двух других исследованиях не удалось обнаружить какую-либо зависимость [42, 55]. Авторы систематического обзора пришли к заключению, что существующие на настоящее время данные не позволяют утверждать о наличии связи между уровнем витамина D у матери и формированием костей плода [26].

Кроме того, в наблюдательном исследовании Reif et al. [68] продемонстрирована зависимость дефицита витамина D с краниотабесом в отличие от более раннего исследования Kokkonen et al. [48]. Крупномасштабное японское исследование [83] показало, что 37,3 % детей с краниотабесом имели уровень витамина D менее 25 нмоль/л, причем эти изменения сохранялись до возраста одного месяца у большинства детей, находящихся на грудном вскармливании. На основании этого авторы пришли к выводу, что дефицит витамина D у матери связан с развитием краниотабеса у здоровых детей.

С учетом вышеизложенного можно сделать заключение о том, что тяжелый дефицит витамина D у матери может стать фактором, предрасполагающим к деформации скелета в младенческом и детском возрасте. Существует ряд доказательств целесообразности назначения витамина D беременным женщинам с наличием факторов риска, таких как темный цвет кожи или ограничение пребывания на солнце вследствие социальных привычек, с целью профилактики рахита у новорожденных. Гораздо меньше доказательная база в отношении беременных женщин с низкими рисками развития дефицита витамина D, такими как белые европейки. Например, продольное исследование [43] показало, что недостаточность витамина D у матери во время беременности была связана со снижением минерализации костной ткани всего тела и поясничного отдела позвоночника у 9-летнего ребенка. Действительно, в третьем триместре беременности показана слабая дозозависимая прямая положительная корреляция между материнским уровнем 25(OH)D и минерализацией костной ткани всего тела и поясничного отдела позвоночника ($r = 0,17$, $p = 0,03$). В работе Lawlor et al. [52] изучены 3960 пар мать-ребенок, включенных в продольное исследование родителей и детей Avon (ALSPAC). Авторы не обнаружили никакой связи между

уровнем 25(OH)D матери в любом триместре беременности и минерализацией костной ткани детей. Таким образом, существующие данные не позволяют рекомендовать назначение витамина D беременным женщинам для формирования костной системы ребенка. Исследование «Остеопороз и материнский витамин D» (Maternal Vitamin D Osteoporosis Study — MAVIDOS) [14] стало первым многоцентровым, двойным слепым, рандомизированным, плацебо-контролируемым исследованием, где беременным женщинам на 14-й неделе гестации назначался холекальциферол 1000 МЕ в день ($n = 565$) или плацебо ($n = 569$), с последующей оценкой минерализации костной ткани у ребенка на второй неделе после рождения при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Показатели минерализации костной ткани всего тела новорожденных в обеих группах клинически значимо не различались ($p = 0,21$). Наибольший интерес представляет вторичный анализ, выявивший зависимость между группами (витамин D / плацебо) и рождением в зимний период. Минерализация костной ткани у потомства матерей, получавших витамин D, и рожденных в зимний период оказалась выше по сравнению с группой плацебо, на основании чего можно предположить, что назначение витамина D во время беременности целесообразно с целью профилактики дефицита минерализации костной ткани плода. На фоне назначения витамина D не наблюдалось развития побочных эффектов. В отличие от беременных женщин с выраженным дефицитом витамина D, где профилактика необходима с целью предотвращения развития рахита, в остальной популяции необходимость дополнительного назначения витамина D требует доказательств. Для оценки потенциальной пользы от профилактики дефицита витамина D во время беременности в отношении костной системы новорожденных и детей необходимо проведение тщательно спланированных рандоми-

зированных контролируемых исследований.

Материнский гиповитаминоз D, маленький для гестационного возраста плод и преждевременные роды

Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о наличии прямой зависимости

В ряде оригинальных наблюдательных исследований продемонстрирована прямая зависимость между дефицитом витамина D у матери и неблагоприятными неонатальными исходами. В комбинированном апостериорном анализе двух исследований уровень 25(OH)D у матери менее 50 нмоль/л был связан с повышенным риском преждевременных родов [80]. Подобная зависимость в большей степени была выражена на сроках ближе к родам, что указывает на целесообразность компенсации дефицита витамина D в третьем триместре беременности. В большом многоцентровом исследовании в США уровень 25(OH)D у матери был положительно связан с массой тела и окружностью головы ребенка при рождении [27]. Кроме того, материнский уровень 25(OH)D $\geq 7,5$ нмоль/л в первом триместре сопровождался снижением риска развития малого для гестационного возраста плода на 50 %. В многонациональном голландском исследовании отмечено, что матери с достаточным содержанием витамина D имели детей с большей массой тела при рождении и низким риском развития малого для гестационного возраста плода [53].

В австралийском исследовании [6] продемонстрировано, что иммигранты, темнокожие и женщины, носящие закрытую одежду, подвергаются большему риску развития дефицита витамина D. Кроме того, низкий уровень витамина D у этих беременных женщин был связан с повышенным риском рождения ребенка с низкой массой тела. В исследовании, куда были включены европейские женщины и женщины с темным

цветом кожи, показано, что более низкие уровни материнского витамина D были связаны с повышенным риском малого для гестационного возраста плода [7]. Таким образом, предполагается, что раса может влиять на зависимость между дефицитом витамина D и неонатальными исходами. Действительно, при исследовании беременных американских женщин Vodnar et al. (2010) продемонстрировали U-образную зависимость между уровнем витамина D и риском развития малого для гестационного возраста плода для европейских, но не темнокожих женщин. Большинство образцов крови были собраны до 13-й недели гестации. Уровень витамина D до 22-й недели гестации имел U-образную зависимость с малым для гестационного возраста плода у европейских женщин. У белых женщин с детьми, малыми для гестационного возраста, вероятность обнаружения витамина D менее 37,5 нмоль/л и более 75 нмоль/л была больше, чем у европейских женщин из группы контроля ($p < 0,00001$), ОШ 2,4 (1,2–4,7). При анализе квартилей женщины, попавшие в верхние и нижние квартили, имели приблизительно в 2,7 и 3,9 раза больший риск рождения ребенка, малого для гестационного возраста (с учетом индекса массы тела (ИМТ) и возраста матери, курения и использования поливитаминов). Подобная корреляция не была продемонстрирована у женщин с темным цветом кожи. Необходимо признать, что описанная зависимость могла быть следствием использования витамина D ранее и употребления в пищу жирной рыбы. Как и ожидалось, белые женщины имели более высокие уровни 25(OH)D, тем не менее можно утверждать, что U-образная кривая, по крайней мере на нижних квартилях, должна быть характерна и для женщин с черным цветом кожи, с высокой распространенностью дефицита витамина D. Другим фактором, искажающим результаты исследования, может являться время забора крови, так как большинство образцов крови

были собраны до 13-й недели гестации. Аналогичным образом исследование, проведенное в Великобритании, показало, что более низкий уровень витамина D был связан с большим риском развития плода, малого для гестационного возраста у европейских, но не у африканских женщин [20].

Наблюдательные исследования, продемонстрировавшие отсутствие зависимости между уровнем витамина D и неонатальными исходами

В исследовании Rodriguez et al. [70] не получено связи между уровнем витамина D и неонатальными исходами. В данном исследовании витамин D оценивался однократно, на визите до наступления беременности. В целом распространенность дефицита витамина D оказалась довольно низкой, и только у 19,7 % женщин уровень 25(OH)D составил менее 50 нмоль/л. В канадском исследовании, где уровень 25(OH)D оценивался в первом триместре беременности у матерей с высоким риском развития преэклампсии, не удалось найти зависимости между уровнем материнского витамина D и массой тела при рождении [74].

В исследовании, проведенном в Великобритании, взятие образцов сывороток крови проводилось на поздних сроках беременности (от 28 до 42 недели), в дальнейшем образцы хранили при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 лет до измерения общего 25(OH)D радиоиммунным методом [25]. В результате не было получено никакой зависимости между материнским уровнем 25(OH)D и показателями младенческой антропометрии при рождении или в возрасте 9 месяцев. Несколько факторов, включая характер детского питания, а также значительная часть данных из первоначальной когорты не регистрировались в данном исследовании.

Рандомизированные контролируемые исследования, демонстрирующие положительное влияние витамина D

В работе Hollis et al. [36] показано, что женщины, получавшие вита-

мин D в дозе 400, 2000 или 4000 МЕ в день с 12–16 недель беременности до родов, имели значительно меньше осложнений беременности, включая малый для гестационного возраста плод [37]. В исследовании Kalra et al. [44] продемонстрировано, что у матерей, получавших витамин D во время беременности, дети имели большую массу тела, рост и окружность головы при рождении. Подобные результаты были получены на фоне перорального однократного приема витамина D₃ в дозе 1500 мкг во втором триместре беременности или двукратного приема 3000 мкг во втором и третьем триместрах беременности. В исследовании Roth et al. [71] витамин D назначался в дозе 35 000 ЕД в неделю в среднем в течение 10 недель начиная с 26–30 недели беременности. Несмотря на то что авторы не обнаружили никакой разницы при рождении между младенцами, чьи матери получали витамин D во время беременности, и группой плацебо в возрасте одного года, дети матерей, принимавших витамин D, имели значительно больший Z-критерий длины тела для данного возраста. Таким образом, в этих двух исследованиях использовались различные схемы приема витамина D, а также в них были включены женщины с выраженным дефицитом витамина D.

Интересные результаты были получены в недавнем рандомизированном контролируемом исследовании 180 беременных женщин из Дели [72], где назначались различные дозы витамина D в зависимости от исходного уровня 25(OH)D. Женщинам с исходным уровнем 25(OH)D более 50 нмоль/л назначался однократный прием витамина D в дозе 60 000 МЕ на 20-й неделе беременности, при уровне 25(OH)D от 25 до 50 нмоль/л — 120 000 МЕ на 20-й и 24-й неделе беременности, при уровне 25(OH)D менее 25 нмоль/л витамин D назначался в дозе 120 000 ЕД на 20-й, 24, 28 и 32-й неделе беременности. Вес детей при рождении оказался выше в группе, получавшей витамин D,

по сравнению с группой плацебо — $2,6 \text{ кг} \pm 0,33$ и $2,4 \text{ кг} \pm 0,38$ соответственно. Тем не менее необходимо признать, что результаты данного исследования не могут быть экстраполированы на европейскую популяцию, где исходно наблюдается более высокий уровень витамина D среди населения и потенциальный риск U-образной зависимости.

Рандомизированные контролируемые исследования, свидетельствующие о нейтральных эффектах витамина D на неонатальные исходы

В недавнем исследовании, проведенном в Иране [59], куда были включены 500 женщин с уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$ менее 75 нмоль/л на 12–16-й неделе беременности, показано, что назначение $50\,000 \text{ МЕ}$ витамина D_3 каждые две недели до родов снижает риск развития гестационного диабета, но не оказывает влияния на другие показатели, включая массу тела при рождении. В интервенционном исследовании Hossain et al. [38] витамин D_3 назначался в дозе 4000 МЕ в день с 20-й недели, что не оказало влияния на антропометрические характеристики новорожденных. Тем не менее у большинства женщин, получавших витамин D, не удалось достичь оптимальных показателей $25(\text{OH})\text{D}$. В исследовании Yu et al. [85] были включены женщины различных национальностей на 27-й неделе беременности и рандомизированы в три группы лечения:

- 1) однократно $200\,000 \text{ МЕ}$ витамина D_3 ;
- 2) ежедневно 800 МЕ витамина D_2 с 27-й недели до родов;
- 3) без назначения витамина D.

В результате исследования не было получено влияния витамина D на массу тела при рождении [85]. В более ранней работе Mallet et al. [56] также не удалось продемонстрировать влияние ежедневного приема 1000 МЕ витамина D_3 в течение последнего триместра на массу тела при рождении. В двух последних исследованиях упоминался только исходный уровень $25(\text{OH})\text{D}$.

Тем не менее в настоящее время существует гипотеза о том, что базовый уровень $25(\text{OH})\text{D}$ является основным фактором, определяющим исход исследования. Действительно, Cannell et al. [8] предположили, что РКИ с исходным уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ менее 50 нмоль/л с большей вероятностью продемонстрируют преимущества назначения витамина D по сравнению с работами, где исходный уровень был более 50 нмоль/л . Данная гипотеза может объяснить причину, почему Cooper et al. [14] не удалось обнаружить положительный эффект назначения витамина D в своем недавно опубликованном РКИ, куда включались беременные женщины из разных центров Великобритании с уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ в диапазоне от 25 до 100 нмоль/л . Витамин D назначался в дозе 1000 МЕ в день с 14-й недели беременности. В качестве конечной точки оценивалась минерализация костной ткани.

В результате не было получено каких-либо преимуществ в отношении минерализации костной ткани, тем не менее была продемонстрирована безопасность назначения витамина D [14]. Таким образом, становится очевидным, что большинство имеющихся результатов наблюдательных исследований свидетельствует о том, что дефицит витамина D является существенным фактором риска неблагоприятных неонатальных исходов, включая низкий вес при рождении, малый для гестационного возраста плода и преждевременные роды. Однако данные РКИ являются противоречивыми, в основном из-за проблем, касающихся дизайна исследования и режима назначения витамина D. Необходимо дальнейшее проведение исследований в данной области, в первую очередь среди беременных женщин с выраженным дефицитом витамина D.

Метаанализ наблюдательных исследований

В попытке систематизировать противоречивые результаты наблюдательных исследований были

опубликованы систематические обзоры и метаанализы на тему влияния витамина D матери на массу тела при рождении или риск рождения новорожденного, малого для гестационного возраста. За последнее время были опубликованы три метаанализа наблюдательных исследований [1, 77, 82]. Возможно, из-за различных пороговых значений, используемых для определения дефицита витамина D, или недостаточности авторы первого исследования не пришли к однозначному заключению в отношении уровня витамина D во время беременности и массы тела ребенка при рождении [77], тем не менее риск плода, малого для гестационного возраста, оказался выше среди женщин с дефицитом витамина D. Во втором исследовании продемонстрировано, что женщины с уровнем $25(\text{OH})\text{D}$ менее 50 нмоль/л имели больший риск развития плода, малого для гестационного возраста (ОШ $1,52$, 95% ДИ $1,08$ – $2,15$) [1]. Этот риск был подтвержден в метаанализе Wei et al. [82], где материнский уровень $25(\text{OH})\text{D}$ менее 50 нмоль/л сопровождался повышенным риском преждевременных родов и развития плода, малого для гестационного возраста (ОШ $1,85$, 95% ДИ $1,52$ – $2,26$).

Влияние дефицита витамина D у матери на неонатальные инфекционные и респираторные заболевания

Низкий уровень $25(\text{OH})\text{D}$ во время беременности повышает риск развития инфекций дыхательных путей у новорожденных. Предполагается, что витамин D снижает риск развития бактериальных и вирусных инфекций дыхательных путей путем иммуномодуляции, включая снижение производства хемокинов, ингибирование активации дендритных клеток, а также изменение активации T-клеток [33]. Клинические исследования обеспечили хорошую доказательную базу данных о роли витамина D в снижении риска инфекций дыхательных путей [5]. В странах,

где широко распространен дефицит витамина D, проведено несколько исследований, продемонстрировавших связь между низким уровнем 25(OH)D и риском респираторных и других инфекционных заболеваний. Например, в исследовании Dinlen et al. [19], куда было включено 30 доношенных новорожденных с инфекциями дыхательных путей и 30 здоровых младенцев, показано, что медиана 25(OH)D у детей с инфекциями дыхательных путей составила 29 нмоль/л (20–31 нмоль/л), а у детей группы контроля — 43 нмоль/л (34–52 нмоль/л). В более крупном исследовании, куда были включены 132 недоношенных ребенка с диагнозом респираторного дистресс-синдрома (рожденных до 32-й недели беременности, у 31 из них была диагностирована бронхолегочная дисплазия [11]), уровень 25(OH)D менее 25 нмоль/л обнаружен у всех исследуемых. При одномерном регрессионном анализе ОШ для материнского витамина D составило 0,76. В исследовании Onwuneme et al. [62] у недоношенных детей (рожденных до 32-й недели беременности) с уровнем 25(OH)D менее 30 нмоль/л при рождении наблюдалось увеличение потребности в кислороде ($p = 0,008$), увеличение продолжительности вентиляции с перемежающимся положительным давлением во время реанимации при родах ($p = 0,03$), а также большая потребность в искусственной вентиляции легких ($p = 0,01$) [62]. В исследовании Chawes et al. [12], куда были включены 623 беременных женщины и особое внимание уделялось показателям дыхательной системы, продемонстрировано, что ежедневный прием 2400 МЕ витамина D₃ с 24-й недели гестации до первой недели после родов оказывает положительное влияние на дыхательную систему. Младенцы, чьи матери принимали витамин D, имели значительно меньшее число нежелательных явлений со стороны легких в течение первых трех лет жизни [12]. Относительно недавно опубликованы результаты исследования «Витамин D и антенаталь-

ное снижение заболеваемости астмой» (Vitamin D Antenatal Asthma reduction Trial — VDAART), проведенного в США у 806 беременных женщин с высоким риском рождения детей с бронхиальной астмой (БА) [54]. Результаты исследования продемонстрировали, что ежедневный прием 4000 МЕ витамина D₃ беременными женщинами снижает частоту возникновения БА и бронхообструктивного синдрома у детей в возрасте от 3 лет на 6,1 %. Тем не менее результат не достигал статистической значимости [54].

С другой стороны, дефицит витамина D является важным фактором риска развития сепсиса. Систематический обзор и метаанализ показали, что при дефиците витамина D ОШ составило 1,78 (95 % ДИ 1,55–2,03) [78]. Предполагается, что витамин D может снижать риск развития сепсиса путем повышения уровня кателицидина LL-37, который проявляет некоторую антимикробную активность в физиологических условиях [60]. В исследовании Cetinkaya et al. [10] проведена оценка корреляции между материнским и неонатальным уровнем 25(OH)D и риском развития неонатального сепсиса. У всех 50 детей с ранним неонатальным сепсисом послеродовый материнский и неонатальный уровень 25(OH)D составил 56 нмоль/л (SD = 17 нмоль/л) по сравнению с 91 нмоль/л (SD = 5 нмоль/л) и 45 нмоль/л (SD = 12 нмоль/л) соответственно в группе контроля [10]. В исследовании Cizmeci et al. [13] показано, что уровень 25(OH)D в пуповинной крови у 40 новорожденных с неонатальным сепсисом составил 32 нмоль/л (8–197 нмоль/л), тогда как у группы контроля он оказался 53 нмоль/л (13–295 нмоль/л), $p = 0,04$ [13]. Кроме того, было обнаружено, что облучение ультрафиолетовыми лучами спектра B и назначение витамина D снижает риск развития кариеса [30, 39]. Таким образом, можно было бы ожидать, что низкий уровень 25(OH)D в грудном возрасте связан с повышенным риском развития кариеса зубов. Действительно,

в исследовании 207 женщин и детей в Канаде показано, что у детей с зубным кариесом (оцениваемых в возрасте одного года) матери имели уровень витамина D в диапазоне 41 ± 20 нмоль/л по сравнению с уровнем витамина D у матерей детей без кариеса, который составил 52 ± 27 нмоль/л [73]. По мере увеличения уровня 25(OH)D наблюдалось уменьшение индекса, основанного на подсчете пораженных, отсутствующих и залеченных поверхностей зубов, с 2,1 при 5 нмоль/л до 0,3 при 145 нмоль/л. Вероятнее всего, определенную роль играет индукция кателицидина LL-37, что приводит к уменьшению количества бактерий, вызывающих кариес [30]. Тем не менее не исключено, что основной механизм заключался непосредственно в процессе дентации с участием кальция.

Достижение адекватного уровня витамина D у матери

В рандомизированном клиническом исследовании безопасности и эффективности назначения витамина D во время беременности, женщины получали 400, 2000 или 4000 МЕ витамина D с 12-й недели беременности и до родов. Уровень витамина D у матери ≥ 80 нмоль/л был достигнут в 50, 71 и 82 % соответственно. Материнский уровень витамина D достоверно коррелировал с неонатальным уровнем витамина D [36]. Для стабилизации 1,25(OH)₂D требовалось достижение материнского витамина D около 100 нмоль/л. Авторы работы предложили, что суточная потребность в витамине D у беременных женщин всех рас должна быть увеличена до 4000 МЕ. Несмотря на то что дозы витамина D должны быть адаптированы к каждой конкретной группе населения, доза 4000 МЕ может быть актуальна для женщин с выраженным дефицитом витамина D [38]. С другой стороны, врачи должны быть осторожны при назначении высоких доз витамина D европейцам, так как наблюдались случаи аллергических реакций у детей [40, 41, 61]. Сведения о со-

держании витамина D у населения могут иметь важное значение для оптимизации дизайна и анализа будущих клинических исследований. По мнению Heaney et al. [34], РКИ витамина D должны быть сосредоточены на конкретных результатах, включать пациентов только с дефицитом витамина D и назначать соответствующие дозы и схемы приема витамина D₃. Кроме того, рацион должен быть сбалансирован по содержанию витаминов, питательных и минеральных веществ, чтобы гарантировать, что исследуемый показатель является единственной неизвестной переменной. В случае исследования витамина D во время беременности потребление кальция с пищей и пребывание на солнце являются важными параметрами, которые могут позволить оценить потенциальные причинно-следственные связи среди беременных женщин с аналогичными привычками питания и пребыванием в похожих климатических условиях.

Измерение 25(OH)D в сыворотке крови

Исследование уровня 25(OH) в крови проводится с помощью иммунохимических или физических (например, жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС)) методов. Следует отметить, что витамин D является трудной для измерения субстанцией, что подтверждается наличием большого количества различных анализаторов для исследования витамина D. Выделено большое количество факторов, способных влиять на результат исследования [22, 28]. Одним из них является способность анализатора определять 25(OH)D₃ и 25(OH)D₂, так как оба вещества являются гормонально активными. Кроме того, 25(OH)D должен быть освобожден от витамин D связывающего белка (VDBP) для корректного измерения непосредственно витамина D. Следовательно, любые изменения концентрации витамин D связывающего белка, например, при беременности могут привести к тому, что при использовании не-

которых иммунохимических анализаторов будут наблюдаться значения 25(OH)D, принципиально отличающиеся от результатов, полученных при использовании жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии [9, 35]. И наконец, присутствие других многочисленных метаболитов витамина D может влиять на точность иммунохимического анализа или жидкостной хроматографии — тандемной масс-спектрометрии. Особое значение имеет присутствие C3-эпимерной формы 25(OH)D, метаболита витамина D неизвестной биологической значимости. У детей до года показано, что C3-эпимер может составлять до 60 % от общего числа 25(OH)D. Также было продемонстрировано, что данный эпимер может быть повышен, хотя и в меньшей степени, у беременных женщин и в пуповинной крови (6–10 %) [3, 47, 63]. Выраженная вариабельность в определении уровня витамина D анализаторами существенно затрудняет прямое сравнение уровня 25(OH) в различных исследованиях и объединение результатов 25(OH)D из отдельных исследований в систематические обзоры.

Заключение

Материнский витамин D оказывает влияние на вес ребенка при рождении, формирование костной массы, а также иммунитет. Тем не менее трудно сделать окончательные выводы о необходимости назначения витамина D во время беременности из-за неоднородного дизайна проведенных исследований с точки зрения продолжительности гиповитаминоза D, схем назначения витамина D, а также других возможных факторов. Имеющиеся данные указывают на то, что назначение витамина D во время беременности снижает риск преждевременных родов, низкого веса при рождении, кариееса у детей раннего возраста и неонатальных инфекционных заболеваний, таких как инфекции дыхательных путей и сепсис. Тем не менее необходимо проведение дополнительных хорошо продуман-

ных крупных рандомизированных контролируемых исследований. В имеющихся работах продемонстрирована безопасность назначения низких доз витамина D во время беременности, по крайней мере в краткосрочной перспективе. Тем не менее потенциальные долгосрочные эффекты витамина D на неонатальные исходы неизвестны.

Литература

1. Aghajafari F., Nagulesapillai T., Ronksley, P., et al. (2013) Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies // *BMJ* 346: f1169.
2. Ardawi M., Nasrat H. and Ba'aqeeel H. (1997) Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study // *Eur J Endocrinol* 137: 402–409.
3. Bailey D., Veljkovic K., Yazdanpanah M. and Adeli, K. (2013) Analytical measurement and clinical relevance of vitamin D(3) C3-epimer // *Clin Biochem* 46: 190–196.
4. Baksi S. and Kenny A. (1978) Acute effect of estradiol on the renal vitamin D hydroxylases in Japanese quail // *Biochem Pharmacol* 27: 2765–2768.
5. Bergman P., Lindh A., Bjorkhem-Bergman L. and Lindh J. (2013) Vitamin D and respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One* 8: e65835.
6. Bowyer L., Catling-Paull C., Diamond T., et al. (2009) Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates // *Clin Endocrinol* 70: 372–377.
7. Burris H., Rifas-Shiman S., Camargo C., et al. (2012) Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and smallfor-gestational age in black and white infants // *Ann Epidemiol* 22: 581–586.
8. Cannell J., Grant W. and Holick, M. (2014) Vitamin D and inflammation // *Dermatoendocrinol* 6: e983401.
9. Cavalier E., Lukas P., Crine Y., et al. (2014) Evaluation of automated immunoassays for 25(OH)-vitamin D determination in different critical populations before and after standardization of the assays // *Clin Chim Acta* 431: 60–65.
10. Cetinkaya M., Cekmez F., Buyukkale G., et al. (2015a) Lower vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants // *J Perinatol* 35: 39–45.
11. Cetinkaya M., Cekmez F., Erener-Ercan T., et al. (2015b) Maternal/neonatal vitamin D defi-

- ciency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms? // *J Perinatol* 35: 813–817.
12. Chawes B., Bonnelykke K., Stokholm J., et al. (2016) Effect of vitamin D3 supplementation during pregnancy on risk of persistent wheeze in the offspring: a randomized clinical trial // *JAMA* 315: 353–361.
 13. Cizmeci M., Kanburoglu M., Akelma A., et al. (2015) Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of early-onset neonatal sepsis: a case-control study from a tertiary care center in Turkey // *Eur J Pediatr* 174: 809–815.
 14. Cooper C., Harvey N., Bishop N., et al. (2016) Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial // *Lancet Diabetes Endocrinol* 4: 393–402.
 15. Dahlman T., Sjoberg H. and Bucht E. (1994) Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium: a longitudinal study // *Acta Obstet Gynecol Scand* 73: 393–398.
 16. Day F., Forouhi N., Ong K. and Perry J. (2015) Season of birth is associated with birth weight, pubertal timing, adult body size and educational attainment: a UK Biobank study // *Heliyon* 1: e00031.
 17. Delvin E., Gilbert M., Pere M. and Garel J. (1988) In vivo metabolism of calcitriol in the pregnant rabbit doe // *J Developmental Physiol* 10: 451–459.
 18. De-Regil L., Palacios C., Lombardo L. and PenaRosas J. (2016) Vitamin D supplementation for women during pregnancy // *Cochrane Database Syst Rev* 1: Cd008873.
 19. Dinlen N., Zenciroglu A., Beken S., et al. (2016) Association of vitamin D deficiency with acute lower respiratory tract infections in newborns // *J Matern Fetal Neonatal Med* 29: 928–932.
 20. Ertl R., Yu C., Samaha, et al. (2012) Maternal serum vitamin D at 11–13 weeks in pregnancies delivering small for gestational age neonates // *Fetal Diagnosis Therapy* 31: 103–108.
 21. Evans K., Bulmer J., Kilby M. and Hewison M. (2004) Vitamin D and placental-decidual function // *J Soc Gynecol Investigation* 11: 263–271.
 22. Farrell C., Soldo J., McWhinney B., et al. (2014) Impact of assay design on test performance: lessons learned from 25-hydroxyvitamin D // *Clin Chem Lab Med* 52: 1579–1587.
 23. Fenton E. and Britton H. (1980) 25-hydroxycholecalciferol 1 β -hydroxylase activity in the kidney of the fetal, neonatal and adult guinea pig // *Neonatology* 37: 254–256.
 24. Fernandez-Alonso A., Fiol-Ruiz G., Chedraui P. and Perez-Lopez F. (2011) Lack of correlation between first trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and ultrasound measured crown-rump length and nuchal translucency // *Arch Gynecol Obstet* 284: 1585–1588.
 25. Gale C., Robinson S., Harvey N., et al. (2008) Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes // *Eur J Clin Nutrition* 62: 68–77.
 26. Galthen-Sorensen M., Andersen L., Sperling L. and Christesen, H. (2014) Maternal 25-hydroxyvitamin D level and fetal bone growth assessed by ultrasound: a systematic review // *Ultrasound Obstet Gynecol* 44: 633–640.
 27. Gernand A., Simhan H., Klebanoff M. and Bodnar L. (2013) Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study // *J Clin Endocrinol Metab* 98: 398–404.
 28. Glendenning P. (2015) Measuring vitamin D // *Aust Prescr* 38: 12–15.
 29. Grant C., Stewart A., Scragg R., et al. (2014) Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration // *Pediatrics* 133: e143–e153.
 30. Grant W. (2011) A review of the role of solar ultraviolet-B irradiance and vitamin D in reducing risk of dental caries // *Dermatoendocrinol* 3: 193–198.
 31. Haggarty P., Campbell D., Knox S., et al. (2013) Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland // *Br J Nutr* 109: 898–905.
 32. Halloran B. and Deluca H. (1980) Calcium transport in small intestine during pregnancy and lactation // *Am J Physiol Endocrinol Metab* 239: E64–E68.
 33. Hansdottir S. and Monick M. (2011) Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases // *Vitam Horm* 86: 217–237.
 34. Heaney R. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects // *Nutr Rev* 72: 48–54.
 35. Heijboer A., Blankenstein M., Kema I. and Buijs M. (2012) Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration // *Clin Chem* 58: 543–548.
 36. Hollis B., Johnson D., Hulsey T., et al. (2011) Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J Bone Miner Res* 26: 2341–2357.
 37. Hollis B. and Wagner C. (2013) Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes // *Calcif Tissue Int* 92: 128–139.
 38. Hossain N., Kanani F., Ramzan S., et al. (2014) Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women // *J Clin Endocrinol Metab* 99: 2448–2455.
 39. Hujoel P. (2013) Vitamin D and dental caries in controlled clinical trials: systematic review and metaanalysis // *Nutr Rev* 71: 88–97.
 40. Hypponen E., Berry D., Wjst M. and Power C. (2009) Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE—a significant but nonlinear relationship // *Allergy* 64: 613–620.
 41. Hypponen E., Sovio U., Wjst M., et al. (2004) Infant Vitamin D supplementation and allergic conditions in adulthood: Northern Finland Birth Cohort 1966 // *Ann NY Acad Sci* 1037: 84–95.
 42. Ioannou C., Javaid M., Mahon P., et al. (2012) The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone // *J Clin Endocrinol Metab* 97: E2070–E2077.
 43. Javaid M., Crozier S., Harvey N., et al. (2006) Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study // *Lancet* 367: 36–43.
 44. Kalra P., Das V., Agarwal A., et al. (2012) Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant // *Br J Nutrition* 108: 1052–1058.
 45. Karras S., Anagnostis P., Annweiler C., et al. (2014a) Maternal vitamin D status during pregnancy: the Mediterranean reality // *Eur J Clin Nutrition* 68: 864–869.
 46. Karras S., Anagnostis P., Bili E., et al. (2014b) Maternal vitamin D status in pregnancy and offspring bone development: the unmet needs of vitamin D era // *Osteoporosis Int* 25: 795–805.
 47. Karras S., Shah I., Petroczi A., et al. (2013) An observational study reveals that neonatal vitamin D is primarily determined by maternal contributions: implications of a new assay on the roles of vitamin D forms // *Nutr J* 12: 77–84.
 48. Kokkonen J., Koivisto M., Lautala P. and Kirkinen P. (1983) Serum calcium and 25-OH-D3 in mothers of newborns with craniotabes // *J Perinatal Med Official J WAPM* 11: 127–131.
 49. Kovacs C. (2001) Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation // *J Soc Gynecol Investigation* 86: 2344.
 50. Kovacs C. (2008) Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies // *Am J Clin Nutrition* 88: 520S–528S.
 51. Kubota M., Ohno J., Shiina Y. and Suda T. (1982) Vitamin D metabolism in pregnant rabbits: differences between the maternal and fetal response to administration of large amounts of vitamin D3 // *Endocrinology* 110: 1950–1956.
 52. Lawlor D., Wills A., Fraser A., et al. (2013) Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study // *Lancet* 381: 2176–2183.
 53. Leffelaar E., Vrijkotte T. and Van Eijsden M. (2010) Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic amsterdam born chil-

- dren and their development cohort // *Br J Nutrition* 104: 108–117.
54. Litonjua A., Carey V., Laranjo N., et al. (2016) Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: The VDAART randomized clinical trial // *JAMA* 315: 362–370.
 55. Mahon P., Harvey N., Crozier S., et al. (2010) Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study // *J Bone Mineral Res* 25: 14–19.
 56. Mallet E., Gugi B., Brunelle P., (1986) Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods // *Obstet Gynecol* 68: 300–304.
 57. Markestad T., Aksnes L., Ulstein M. and Aarskog D. (1984) 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy // *Am J Clin Nutrition* 40: 1057–1063.
 58. Mcgrath J., Eyles D., Pedersen C., et al. (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study // *Arch Gen Psychiatry* 67: 889–894.
 59. Mojibian M., Soheilykhah S., Fallah Zadeh M. and Jannati Moghadam M. (2015) The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: a randomized clinical trial // *Iran J Reprod Med* 13: 687–696.
 60. Mookherjee N., Rehaume L. and Hancock R. (2007) Cathelicidins and functional analogues as antiseptics molecules // *Expert Opin Ther Targets* 11: 993–1004.
 61. Niruban S., Alagiakrishnan K., Beach J. and Senthilselvan A. (2014) Association of vitamin D with respiratory outcomes in Canadian children // *Eur J Clin Nutr* 68: 1334–1340.
 62. Onwuneme C., Martin F., Mccarthy R., et al. (2015) The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants // *J Pediatr* 166: 1175–1180 e1171.
 63. Ooms N., Van Daal H., Beijers A., et al. (2016) Time-course analysis of 3-epi-25-hydroxyvitamin D3 shows markedly elevated levels in early life, particularly from vitamin D supplementation in preterm infants // *Pediatr Res* 79: 647–653.
 64. Pahuja D. and Deluca H. (1981) Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats // *Science* 214: 1038–1039.
 65. Paulson S., Ford K. and Langman C. (1990) Pregnancy does not alter the metabolic clearance of 1,25-dihydroxyvitamin D in rats // *Am J Physiol Endocrinol Metab* 258: E158–E162.
 66. Perez-Lopez F.R., Pasupuleti V., Mezones Holguin E., et al. (2015) Effect of Vitamin D Supplementation During Pregnancy on Maternal and Neonatal Outcomes: A Systematic Review and MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials // *Fertil Steril* 103: 1278–1288.e1274.
 67. Quan-Sheng D. and Miller S. (1989) Calcitrophic hormone levels and calcium absorption during pregnancy in rats // *Am J Physiol Endocrinol Metab* 257: E118–E123.
 68. Reif S., Katzir Y., Eisenberg Z. and Weisman Y. (1988) Serum 25-hydroxyvitamin D levels in congenital craniootabes // *Acta Paediatrica* 77: 167–168.
 69. Ritchie L., Fung E., Halloran B., et al. (1998) A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses // *Am J Clin Nutrition* 67: 693–701.
 70. Rodriguez A., Garcia-Esteban R., Basterretxea M., et al. (2015) Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes // *BJOG* 122: 1695–1704.
 71. Roth D., Perumal N., Al Mahmud A. and Baqui A. (2013) Maternal vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy: effects on infant growth in a longitudinal follow-up study in Bangladesh // *J Pediatrics* 163: 1605–1611. e1603.
 72. Sablok A., Batra A., Thariani K., et al. (2015) Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome // *Clin Endocrinol (Oxf)* 83: 536–541.
 73. Schroth R., Lavelle C., Tate R., et al. (2014) Prenatal vitamin D and dental caries in infants // *Pediatrics* 133: e1277–e1284.
 74. Shand A., Nassar N., Von Dadelszen P., et al. (2010) Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia // *BJOG* 117: 1593–1598.
 75. Spanos E., Brown D., Stevenson J. and Macintyre I. (1981) Stimulation of 1, 25-dihydroxycholecalciferol production by prolactin and related peptides in intact renal cell preparations in vitro // *BBA Gen Subjects* 672: 7–15.
 76. Spanos E., Colston K., Evans I., et al. (1976) Effect of prolactin on vitamin D metabolism // *Mol Cellular Endocrinol* 5: 163–167.
 77. Thorne-Lyman A. and Fawzi W. (2012) Vitamin A and carotenoids during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Paediatric Perinatal Epidemiol* 26: 36–54.
 78. Upala S., Sanguankeo A. and Permpalung N. (2015) Significant association between vitamin D deficiency and sepsis: a systematic review and metaanalysis // *BMC Anesthesiol* 15: 84.
 79. Vinkhuyzen A., Eyles D., Burne T., et al. (2015) Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study // *J Steroid Biochem Mol Biology*. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.09.018. [Epub ahead of print]
 80. Wagner C., Baggerly C., McDonnell S., et al. (2015) Post-hoc comparison of vitamin D status at three timepoints during pregnancy demonstrates lower risk of preterm birth with higher vitamin D closer to delivery // *J Steroid Biochem Mol Biol* 148: 256–260.
 81. Walsh J., Kilbane M., McGowan C., et al. (2013) Pregnancy in dark winters: implications for fetal bone growth? // *Fertil Steril* 99: 206–211.
 82. Wei S., Qi H., Luo Z. and Fraser W. (2013) Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 26: 889–899.
 83. Yorifuji J., Yorifuji T., Tachibana K., et al. (2008) Craniootabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency // *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1784–1788.
 84. Young B., Mcnanley T., Cooper E., et al. (2012) Maternal vitamin D status and calcium intake interact to affect fetal skeletal growth in utero in pregnant adolescents // *Am J Clin Nutrition* 95: 1103–1112.
 85. Yu C., Sykes L., Sethi M., et al. (2009) Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy // *Clin Endocrinol (Oxf)* 70: 685–690.
 86. Zhang J., Lucey A., Horgan R., et al. (2014) Impact of pregnancy on vitamin D status: a longitudinal study // *Br J Nutrition* 112: 1081–1087.