

КИЇВСЬКИЙ НАУКОВИЙ ГІГІЄНИЧНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКА НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
ЛУГАНСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ ДЕРЖАДМІНІСТРАЦІЇ

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ,
КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ
ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ**

Збірник наукових праць

Випуск 14

Київ — Луганськ, 2007

**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ
ВІТАМІННО-МІНЕРАЛЬНИХ КОМПЛЕКСІВ
В АКУШЕРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ
(огляд літератури)**

О.М. Павловська, К.М. Павловська

*Одеський державний медичний університет
Кафедра акушерства і гінекології*

Майже до кінця XIX ст. в європейських наукових колах панувала думка, яка була сформована під впливом результатів наукових досліджень німецьких гігієністів того часу М. фон Петтенкофера, К. Фойта, М. Рубнера, що складовими частинами їжі, необхідними для фізіологічного розвитку і життєдіяльності організму є білки, жири, вуглеводи, мінеральні солі й вода. Однак, багатокітний досвід історії війн, починаючи з хрестових походів та мореплавства, все ж таки ставив під сумнів ці твердження. Новий розділ у науці відкрив російський вчений М.І. Лунін, який вивчав роль мінеральних речовин у харчуванні. У своїх дослідках над мишами вчений відзначив, що якщо тварин годувати сумішшю, що містить, здавалось б, усі необхідні живильні речовини, зокрема очищений казеїн (білок молока), жир молока, молочний цукор, солі, що входять до складу молока, та воду, то вони втрачали вагу і згодом гинули. У той час миші, які одержували натуральне молоко, розвивалися цілком нормально. На підставі цих експериментів М.І. Лунін у 1880 р. захистив дисертацію на тему «О значении минеральных солей для питания животных», у якій дійшов висновку, що «... если, как вышеупомянутые опыты учат, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержится еще другие вещества, незаменимые для питания. Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания». Це було важливим науковим відкриттям, яке спростовувало сталі положення про харчування. У 1890 р. російський вчений К.А. Сосин повторив експерименти М.І. Луніна, але з іншим варіантом штучної дієти і повністю підтвердив висновки свого попередника. Також у 1890 р. нідерландський лікар Х. Эйкман, який працював у тюремному шпиталі на о. Ява, у своїй статті «Поліневроит у курчат» опи-

сан схожість клінічних проявів між таким розповсюдженим серед японських моряків і в'язнів, які знаходились в умовах спеціального режиму, захворюванням бері-бері (назва походить від сенегальського «крайня слабкість») і поліневроитом у птахів, та можливість експериментального моделювання останнього при годуванні птахів виключно полірованим рисом. У 1906 р. англійський біохімік Ф.Г. Хопкінс показав, що для нормального розвитку організму необхідні деякі фактори, які він назвав «додатковими факторами росту» (згодом названі вітамінами). У 1912 р. він повідомив про отримані результати у статті «Експерименти по харчуванню, які ілюструють значення додаткових факторів у нормальній дієті». У цьому ж році біохімік К. Функ (США) виділив з рисових висівків активну речовину, що сприяла видужанню страждаючого експериментальним поліневроитом голуба (тепер ця речовина відома як тіамін, або вітамін В1), і ще одну сполуку, нині відому як нікотипова кислота, або вітамін РР, та дійшов висновку, що в їжі містяться в невеликій кількості особливі життєво необхідні речовини. У зв'язку з тим, що відкриті Функом речовини містили аміногрупу, вчений запропонував назвати їх вітамінами (лат. *vitamin* — аміни життя). Згодом з'ясувалось, що багато речовин цього класу не містять аміногрупи, проте термін узвичаївся, тому змінювати його не було сенсу. Вже в 1913 р. було введено позначення вітамінів загальними буквами латинського алфавіту. До 1920 р. було відомо лише 2 вітаміни — А і В (вітаміном В називали водорозчинні вітаміни). Згодом було описано більше 20 вітамінів та 10 вітаміноподібних речовин. У 1955 р. була встановлена структура останнього із загальновідомих вітамінів — В12, а в 1956 р. остаточно затверджені раціональні хімічні назви, які відображали біохімічні властивості цих речовин.

Дослідники в галузі вітамінології одержали 3 Нобелівські премії з фізіології та медицини та 1 — з хімії: 1) у 1929 р. Х. Эйкман і Ф.Г. Хопкінс розділили премію «За відкриття вітамінів, що стимулюють процеси росту». У своїй лекції «Початок історії дослідження вітамінів» Хопкінс нагадав, що в його статті в 1912 р. було відмічено існування «необхідних живильних речовин, які не розглядалися серйозно як предмет фізіологічної необхідності». Віддаючи належне К. Функу за його вклад у вивчення вітамінів, доктор зауважив, що він був «першим, хто усвідомив справжнє значення виявлених фактів»; 2) у 1937 р. біохімік А. Сент-Дьєрдьї фон Нейгиралп отримав премію «За відкриття в області процесів біологічного окислення, пов'язані особливо з вивченням вітаміну С та каталізу ферментів окислення»; 3) у 1937 р.

хіміки У.Н. Хоуорс і П. Каррер розділили премію «За дослідження вуглеводів і вітаміну С» і «За дослідження каротиноїдів і фланінів, а також за вивчення вітамінів А і В2», відповідно; 4). у 1943 р. біохіміки К.П.Х. Дам і Е.А. Дойзи розділили премію «За відкриття хімічної структури вітаміну К». Однак широке застосування вітамінів у медицині почалося тільки з 1975 р.

У наш час підгрунття призначення вітамінів у акушерській практиці є підвищена потреба в них під час вагітності та їх дефіцит у незбалансованому сучасному харчуванні внаслідок вживання рафінованих продуктів (борошно, рис, цукор та ін.), у яких вітаміни майже вилучаються під час технологічної обробки, культивованих овочів та фруктів, у яких вміст вітамінів А, В1, В2, С скорочується на 30%, консервованих продуктів. Крім того, факторами гіповітамінозів є стрімке поширення паління серед вагітних з необхідністю вживання вітаміну С до 35 мг на добу, забруднення навколишнього середовища, яке зумовлює надмірні витрати вітамінів-антиоксидантів та регіональні геохімічні його особливості (низький вміст йоду у воді та ін.) [1-5]. Все це сприяє формуванню полігіповітамінозів, які можуть виступати тригерними факторами різної акушерської та перинатальної патології. Зокрема, дефіцит вітаміну В1 може бути одним з факторів формування первинної слабкості пологової діяльності; В2 — порушень внутрішньоутробного розвитку плода, передчасних пологів, гіпогалакції; В6 — ранніх та пізніх гестозів, неврологічних розладів та дисліпідемії плода; ціанокобаламіну та фолату — вроджених вад розвитку, зокрема ектодерми, гіпотрофії плода, невиношування, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти; вітаміну С — невиношування, прееклампсії, вад розвитку плода; вітаміну А — аномалій розвитку очей та формування скелету; вітаміну Е — спонтанних викиднів, передчасних пологів, гіпотрофії плода, вад розвитку тощо [6-8]. Існують і альтернативні дослідження, в яких автори не виявляють негативних наслідків рибофлавінової, пирідоксинової, аскорбінової недостатності, а також стверджують, що дефіцит токоферолу не впливає на репродуктивну функцію. Остаточно не виявлено вірогідної кореляції між гіповітамінозами та ускладненнями вагітності [6,9,10]. Однак, за останнє десятиріччя процес застосування вітамінно-мінеральних комплексів у акушерській практиці пабирає все більших обертів, провідну роль при цьому відіграє реклама.

Сучасні полівітамінні комплекси містять усі необхідні загальновідомі вітаміни та мінерали в дозах, що забезпечують добову фізіологічну потребу організму в мікронутрієнтах, але без урахування надход-

ження з їжею. Численні сучасні дослідження довели наявність більш ніж 20 факторів безпосереднього впливу на процеси метаболізму препаратів цієї групи, серед яких важливе значення має також шлях надходження до організму. Зокрема, при пероральному прийомі мікронутрієнти можуть знаходитися в травному тракті від декількох годин до діб, де взаємодіють з травними ферментами та компонентами їжі, тому на розвиток сумарного ефекту на етапі всмоктування можуть впливати такі фактори, як ступінь наповнення шлунку, склад біологічна активність та в'язкість секрету травного тракту, стан слизової оболонки, можливий вплив продуктів харчування, мікробний пейзаж кишок, фізико-хімічні властивості лікарської речовини (розміри молекул, розчинність, стабільність, ступінь іонізації, здатність до комплексо- та хелатоутворення), хронофармакологічна біодоступність (відомо, що вранці прийом йоду найбільш ефективний, а метаболізм ергокальциферолу, кальцію та фосфору активізується в другій половині дня) [11-15]. Більшість фахівців звертають також увагу й на можливі синергічні та антагоністичні реакції взаємодії між компонентами полівітамінного комплексу, мозаїчність яких значно збільшується при зростанні кількості складових, напряду залежачи від конкуренції за всмоктування, наявності лігандів, швидкості переносу до тканин та накопичення в них, процесів активації, інактивації та виведення з організму [13,15,16]. Вітамін С потенційно антиоксидантні властивості вітаміну Е, зменшує період напіврозпаду тіаміну, притуплює накопичення ретинолу в печінці, а будучи протектором редуктази вітаміну В6, сприяє її перетворенню в активні коферментні форми, сприяє засвоєнню, розподілу та накопиченню в організмі заліза й хрому [8,13,15,17,18]. Однак, при добовому споживанні вітаміну С (100 мг і більше) відбувається різке збільшення виведення із сечею вітамінів В2, В6, В12, спостерігають погіршення засвоєння ціанокобаламіну з їжі або харчових домішок, а при одночасному перебуванні в препараті вітаміну С і заліза до 1/3 дози вітаміну В12 перетворюється в шкідливі субстанції [15,19]. Слід також зазначити, що в процесі окислення вітаміну С утворюється 2 токсичних метаболіти — дегідраскорбінова і дікетогулонова кислоти, накопичення яких може посилювати токсичне навантаження на органи фізіологічної детоксикації в організмі вагітної [20]. Крім того, продуктом біотрансформалії вітаміну С є щавелева кислота, яка є одним з промоторів кристалурії, що сприяє формуванню дисметаболического інтерстиційного нефриту [21].

За даними клініко-експериментальних досліджень, необґрунтовано надмірні дози вітаміну С також можуть підвищувати активність процесів окислення в мікросомах з формуванням хромосомних аберацій, порушувати процеси засвоєння глюкози тканинами зі схильністю до гіперглікемії та глюкозурії, пригнічуючи секрецію інсуліну [13,22]. Разом із тим, вітамін В1 сприяє накопиченню відновленої форми вітаміну С в надширниках, печінці та нирках, а також сприяє використанню останньої ферментними системами організму [18,23]. Слід зазначити, що у разі одночасного введення вітамінів В1 і В6 найкраще засвоєння відбувається при надлишковому в порівнянні з піридоксином введенні тіаміну і цей факт необхідно враховувати при створенні полівітамінних комплексів [15]. У той же час, вітамін В1 нейтралізує ефекти рутину, вітамінів Вє та В12, а при його окисленні рибофлавіном відбувається утворення тіохрому та хлорофлавіну, які можуть випадати в осад [13,15]. Вітамін В2 необхідний для перетворення триптофану в нікотинову кислоту і піридоксин, але рибофлавін підсилює аеробне руйнування вітаміну С [15]. Разом вітаміни В1, В2, В6 сприяють утворенню вітаміну РР з триптофану, у свою чергу нікотинамід практично потребує розчинність вітаміну Вє [15]. Ціанокобаламін, у зв'язку з наявністю в ньому іонів кобальту, руйнує більшість вітамінів (В1, В2, В6, Вє, С, Е, РР) [13]. Вітамін А сприяє недостатності нікотинової кислоти та є антагоністом відносно вітамінів К і D, токоферол стримує окислення ретинолу та посилює недостатність піридоксину [18]. При одночасному призначенні вітамінів С, А, Е без дози селену система глутатіону в антиокиснювальному захисті функціонує неефективно, у зв'язку з тим, що цей елемент є інтегральною частиною глутатіонпероксидази, що забезпечує захист біомембран від перекисних радикалів [7]. Також доведено, що якщо людина приймає одразу ці 3 антиоксиданти, то це обумовлює пригнічення киснезалежної функції макрофагів та завершеності процесів фагоцитозу [7]. Зниження функціональної активності фагоцитарної ланки імунітету матері призводить до зниження елімінації імунних комплексів, що формуються внаслідок проникнення плододивних антигенів. Вітамін D необхідний для адекватного засвоєння та утилізації кальцію, але на його функціональну активність негативно впливають аскорбінова кислота, тіаміну гідрохлорид, йод, які входять до складу полівітамінних комплексів [13,15]. Крім того, що стосується дози вітаміну D, то слід враховувати, що якщо вагітна в Україні у весняно-осінній період продовжує одержувати полівітамінні препарати, що містять цей вітамін, то вона знаходиться в умовах віднос-

ного збільшення сумарного надходження метаболіту в зв'язку з зменшенням його харчових та ендогенних джерел надходження. Тому в пацієнок з підвищеною чутливістю, а особливо віком більше 35 років, навіть середні терапевтичні додаткові дози цього жиророзчинного вітаміну можуть викликати порушення кальцієво-фосфорного обміну, гіперкальціємію, та, як наслідок, кальцифікацію плаценти з порушенням її функціонування, кальциноз судин нирок, кісток лона, обумовлюючи схильність до гіпертонії, клінічних проявів дисметаболическої нефропатії, пологового травматизму [24]. Не слід забувати, що вітамін D є потужним прооксидантом з прямими та опосередкованими мембранотоксичними ефектами [7,15]. Можливі й віддалені несприятливі наслідки застосування вітамінів А та D, особливо якщо вагітна приймає їх з профілактичною метою в перші 12 тижнів вагітності, що пов'язано з їх несприятливим впливом на закладку органів. У результаті немовля може народитися з вадами розвитку: порушеннями фізичного, розумового розвитку, ендокринною патологією репродуктивної функції [13].

Антагонізм між мінералами більш виразний і обумовлений тим фактом, що вони потрапляють у кров з кишок завдяки транспорту, а не простій дифузії, і використовують при цьому однакові або близькі транспортні системи. Більше того, деякі з мінералів у крові та тканинах зв'язуються з аналогічними білками-переносниками, тобто й тут конкурують один з іншим [3,25]. Залізо знижує засвоєння марганцю, є антагоністом цинку і конкурує за усмоктання з кальцієм, кадмієм, магнієм, міддю, свинцем, фосфатами. Кальцій конкурує за усмоктання з магнієм, залізом, свинцем, магній — з кальцієм і свинцем, мідь — з цинком, марганцем, кальцієм та кадмієм. Останній конкурує за усмоктання практично з усіма макро- і мікроелементами, що найбільше часто включаються в полівітамінно-мінеральні комплекси. Усмоктанню кадмію перешкоджають цинк, мідь, селен, кальцій. Надлишок кадмію призводить до дефіциту цинку, міді, селену і кальцію [3,15]. Фосфати погіршують усмоктання кальцію, магнію, міді й свинцю. Відомий негативний вплив міді, заліза і марганцю на вітамін В12, міді на вітамін С, надлишку заліза та міді на метаболізм токоферолу [13,15,20]. Мінерали можуть викликати негативні ефекти на всіх рівнях, токсичні дози мало відрізняються від терапевтичних. Загалом усе це створює умови для розвитку іноді непередбачуваних ускладнень фармакотерапії у вагітної з можливими негативними наслідками для неї і плода. Також ступінь виразності ускладнень фармакотерапії залежить від кількості вжитого лікарсь-

кого засобу і від індивідуальної чутливості до його компонентів, тому токсичність дози може індивідуально коливатися в широких межах. Зрозуміло, що основною метою розвитку клінічного напрямку в фармації є підвищення ефективності та безпеки медикаментозної терапії особливо в акушерській практиці. Тому вищезгадані аспекти спонукали фармацевтів шукати нові форми вітамінно-мінеральних комплексів, які б відповідали цим вимогам. Фармакологічні компанії активно працюють над створенням та удосконаленням препаратів, у яких вітаміни та мінерали були б розділені між собою, або в таблетці знаходилися б тільки «дружні» компоненти. Однак, деякі фахівці продовжують висловлювати думку, що вирішити проблему неможливо, оскільки навіть антагоністичний метаболізм між вітамінами та мінералами є тісно взаємопов'язаним, взаємозумовленим процесом, тонкі механізми регуляції якого відіграють вирішальну роль у кістковому біохімічному та клінічному ефектах [3].

Висновки

Таким чином, призначення комплексів вітамінів і мінералів в акушерстві для профілактики та лікування має бути індивідуалізованим та обґрунтованим, а для цього необхідні глибокі знання фармакодинаміки, проведення проспективних досліджень щодо їх комбінацій, доз, термінів прийому, клінічних проявів та наслідків, результати яких потребують найретельнішої експертної оцінки.

Література

1. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. — М.: Клод, 2002. — 210 с.
2. Скальный А.В. Микроэлементозы человека. — М.: КМК, 1999. — 68 с.
3. Ших Е.В. Вітамінно-мінеральна недостаточність // Врач. — 2005. — №1. — С. 57-59.
4. Майданник В.Г., Хмельницький Ю.В., Корнійчук В.В. Вміст вітамінів у дітей з вегетосудинною дисфункцією і гастростероїдою патологією та ефективність застосування біовіталю // ПАГ. — 2003. — №4. — С. 37-42.
5. Козьрин И.П. Вітаміни і здоров'я // Здоров'я України. — 2003. — №2. — С. 25.
6. Кулаков В.И., Прилепская В.Н., Бобкова Е.В., Торганова И.Т. Вітаміни, мінеральні речовини і вагітність // Акушерство і гінекологія. — 1994. — №5. — С. 3-5.
7. Лебедев А.Г. Вітамінізація раціону вагітних і патологія дітей // Акушерство і гінекологія. — 2004. — №1. — С. 16-20.
8. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М.: Универсум, 1993. — С. 379-381.

9. Кудикова И.К. Тошнота и рвота беременных: Автореф. дис...канд. мед. н. — Ташкент, 1989. — 16 с.
10. Шуб Р.П. Значение витаминов и нитрофуранов в акушерстве и гинекологии. — М., 1961. — 180 с.
11. Муравьева Т.И. Взаимодействие лекарств с пищей // Мед. сестра. — 1999. — №3. — С. 16-18.
12. Перцев И.М., Шевченко Л.Д., Гузленко А.П. Влияние взаимодействия лекарств и пищи на эффективность фармакотерапии. — Луганск, 1998. — 50 с.
13. Киричек Л.Т. Фармакология витаминов // ММЖ. — 2001. — №4. — С. 97-104.
14. Ших Е.В. Вітамінно-мінеральна недостаточність // Укр. мед. часопис. — 2005. — №1. — С. 88-91.
15. Ших Е.В. Взаимодействия компонентов витаминно-минеральных комплексов и рациональная витаминотерапия // РМЖ. — 2004. — №17. — С. 26-31.
16. Емельянова Т.П. Вітаміни і мінеральні речовини. — СПб., 2001. — 338 с.
17. Sokol R.J. Vitamin E. — Present knowledge in nutrition, 7th ed. — Washington: HSI Press. — P. 130-136.
18. Лапшин В. Актуальні питання вітамінопрофілактики та вітамінівотерапії у дітей // Доктор. — 2004. — №1. — С. 26-27.
19. Herbert V., Drivas G., Foscaldi R. et al. Vitamins // New England Journal of Medicine. — 2002. — №307. — P. 255-256.
20. Намазова Л.С., Намазова О.С. Вітаміни і їжа: традиції і новачки // Провизор. — 2002. — №2.
21. Воронина Н.В. Дистрофическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией у взрослых: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — Хабаровск, 1996. — 32 с.
22. Кирющенко А.П., Тарановская М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. — М., 1990. — С. 181-186.
23. Остин Д., Патридж Д. Вітаміни С, хімія і біохімія. — М., 1999. — 176 с.
24. Маньковский М.Л. Лекарственные средства. — Харьков, 1997. — С. 98-100.
25. Блинков И.Л., Стародубцев А.К., Сулейманов С.Ш., Ших Е.В. Микроэлементы: краткая клиническая энциклопедия. — Хабаровск, 2004. — 210 с.