

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Проф. Л. А. БОЛОТНАЯ, Ю. В. КАЧУК

THE USE OF MAGNESIUM IN COMPLEX TREATMENT FOR ATOPIC DERMATITIS

L. A. BOLOTNAYA, Yu. V. KACHUK

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Обоснована необходимость нормализации баланса магния и кальция крови при atopическом дерматите, изучено действие метаболического препарата магнерот при этом заболевании. Показано, что применение магния оротата в комплексном лечении дерматоза способствует улучшению клинического течения болезни и нормализации большинства лабораторных показателей. Полученные результаты свидетельствуют о патогенетической обоснованности препаратов, содержащих магний, в лечении atopического дерматита.

Ключевые слова: atopический дерматит, магний, кальций, лечение, оротат магния.

The necessity to normalize the balance of the blood magnesium and calcium in atopic dermatitis was substantiated. The effect of Magnerot (a metabolic medication) in this disease was investigated. The use of magnesium orotate in complex treatment of the dermatosis was shown to improve the clinical course of the disease and normalize the majority of the laboratory findings. The obtained findings suggest that the use of magnesium-containing medication in treatment of atopic dermatitis is pathogenetically substantiated.

Key words: atopic dermatitis, magnesium, calcium, treatment, magnesium orotate.

Атопический дерматит (АД) — хроническое аллергическое заболевание, развивающееся у лиц, склонных к atopии, с рецидивирующим течением, его клинические проявления имеют возрастные особенности, оно характеризуется также повышенным уровнем общего и специфического IgE в сыворотке крови [1, 2]. АД занял одно из ведущих мест в структуре аллергодерматозов в связи с ростом заболеваемости, обусловленным низким качеством здоровья родителей, искусственным вскармливанием, нерациональным питанием детей, бесконтрольным употреблением антибиотиков и других лекарственных средств, появлением новых средовых факторов, провоцирующих развитие заболевания и т. д.

Ведущими звеньями патогенеза АД считают atopическую аномалию конституции, под которой понимают генетически запрограммированную готовность организма к гиперпродукции IgE и либерации биологически активных веществ в ответ на контакт с достаточно распространенными экзоаллергенами; особенности функционирования рецепторного аппарата клеток и морфофункционального состояния кожи [3].

Расстройства микроциркуляции также играют важную роль в патогенезе АД [4, 5]. Сочетание спазма приносящих сосудов с повышением вязкости крови приводит к блокаде микрососудистого русла эритроцитарными конгломератами по типу сладж-феномена, в результате значительно снижа-

ется скорость кровотока, нарушается транскапиллярный обмен, развивается гипоксия. Основными факторами, определяющими дисфункцию микроциркуляторного русла, являются перестройка структуры эндотелия, нарушение тонуса и проницаемости различных микрососудов, реологических свойств крови и повышение проницаемости гистогематического барьера.

Эндотелиальная дисфункция является предиктором и неизменным атрибутом патогенеза ряда заболеваний, представляет собой дисбаланс факторов, способствующих поддержанию гомеостаза сосудистой стенки и регулирующих разнообразные функции сосудистого эндотелия [6]. Результаты проведенных нами исследований системы L-аргинин — оксид азота (NO), активности ферментативного звена антиоксидантной системы свидетельствуют о существовании эндотелиальной дисфункции у больных АД, проявившейся снижением активности NO-синтазы и содержания NO, увеличением уровня эндоперекисей и активных форм кислорода [7].

Нарушения обмена электролитов крови принимают участие в формировании многих патологических состояний и служат одним из обязательных звеньев их патогенеза [8, 9]. Метаболическая роль магния (Mg) определяется его участием как кофактора в более чем 300 энзиматических реакциях. Комплекс Mg-АТФ обеспечивает работу K-Na-насоса клеточных мембран, активирует

аденилат- и гуанилатциклазу, гексо-, креатин-, фосфофрукто- и протеинкиназу, участвуя таким образом практически во всех обменных процессах организма [10]. Mg влияет на эндотелий, который играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе, в том числе за счет продукции NO и участия в управлении агрегацией тромбоцитов. Кроме того, Mg является природным и физиологическим антагонистом кальция (Ca) [11]. Установлено, что Mg и Ca в различных тканях могут действовать и как синергисты, и как антагонисты. Антагонизм между действием этих двух катионов доказан в отношении гладкой мускулатуры сосудов.

Кальцийзависимыми являются основные патохимические и патофизиологические механизмы аллергического воспаления как в коже, так и в слизистых оболочках: освобождение медиаторов из тучных клеток, гиперсекреция слизи бронхиальными железами, сокращение гладкомышечных клеток и т. д. Известно, что даже кратковременное увеличение концентрации Ca внутри клетки инициирует перераспределение ионов Mg, K, Na [8, 12].

Важность исследования содержания Mg и Ca, их коррекции при АД определяется одновременным участием катионов в поддержании целостности и проницаемости цитоплазматических мембран, сосудистого тонуса и вазодилатации, секреции гормонов, цитокинов и т. д. [11, 13].

Известна способность препаратов Mg оказывать влияние на состояние микроциркуляции, сосудистого эндотелия и восстанавливать нарушенную эндотелийзависимую релаксацию [14]. Назначение этих средств представляет собой своеобразную заместительную терапию и направлена на нормализацию уровня Mg, восстановление физиологических процессов, в которых ионы Mg принимают активное участие [15].

Возможности назначения внутрь неорганических солей магния в терапевтических дозах ограничены. Установлено, что некоторые органические кислоты, витамины повышают абсорбцию ионов Mg в кишечнике и сокращают их потери с мочой. Один из наиболее удачных факторов — оротовая кислота, которая не только принимает участие в магниевом обмене, но и обладает самостоятельным метаболическим действием — является непосредственным предшественником пиримидиновых оснований, одного из составляющих нуклеиновых кислот. Кроме того, оротовая кислота необходима для фиксации Mg на АТФ клетки и проявления его действия. Магниева соль оротовой кислоты дает дополнительные преимущества: обеспечивает доставку ионов Mg непосредственно в клетку, поскольку ее диссоциация происходит только внутри клетки. Сейчас уже накоплен значительный клинический материал, свидетельствующий об эффективности магния оротата («Магнерот», Германия) в различных областях медицины (кардиологии, акушерской практике, неврологии) [16, 17, 18].

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности препарата магнерот и его влияния на баланс магния и кальция крови у больных АД.

Под нашим наблюдением находилось 34 больных АД (15 мужчин и 19 женщин) в возрасте 15–30 лет. Пациенты жаловались на зуд кожи, слабость, утомляемость, раздражительность, нарушения сна. Проявления вегетативно-сосудистой дистонии (сердцебиение, бледность кожных покровов, потливость, головная боль, отсутствие аппетита, неустойчивый стул, одышка, стеснение в груди и др.) выявлены у 19 больных. У 12 больных процесс локализовался преимущественно на коже лица и шеи или кистей, у 22 — АД имел распространенный характер, захватывая кожу лица, туловища, конечностей. У части больных наблюдались экзематозные высыпания с выраженным полиморфизмом морфологических элементов, умеренное мокнутие с серозным или серозно-гнойным экссудатом, корочки на инфильтрированном фоне. У большинства пациентов на фоне эритематозно-сквамозных очагов и сухости кожи определялись множественные воспалительные фолликулярные и нефолликулярные папулы, участки лихенификации, расчесы. Легкую степень тяжести болезни имели 11, умеренную — 13, тяжелую — 10 больных. Осложнение АД вторичной инфекцией в различные периоды болезни имели 16 пациентов.

Магнерот назначался по 2 табл. (1,0 г) 3 раза в день в течение первой недели лечения, а затем по 1 таблетке 3 раза в сутки последующие 3 недели (при средней тяжести АД), 5 нед (при тяжелом АД) на фоне базисной терапии (антигистаминные, противовоспалительные препараты, сорбенты, наружные средства). Всем больным в процессе лечения проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением в сыворотке и эритроцитах содержания Mg и Ca.

Уровень в сыворотке общего Ca исследовали фотометрическим методом с помощью набора «Felicite» (Украина) для количественного определения элемента в биологических жидкостях, ионизированного Ca (Ca^{2+}) — расчетным методом по формуле и выражали в ммоль/л. Содержание общего Mg сыворотки, внутриклеточного (эритроцитарного) Mg и Ca определяли фотометрическим методом с использованием наборов «Био-Ла-Тест» фирмы Lachema (Чехия) для измерения оптической плотности жидких биологических проб в планшетах на иммуноферментном фотометрическом анализаторе АИФ-Ц-01С, рассчитывали в 1×10^{12} эритроцитов, выражали в ммоль [8, 19]. В качестве контрольной группы обследованы 15 практически здоровых лиц соответствующего возраста и пола. Математический анализ полученных результатов проводили с использованием параметрического *t*-критерия Стьюдента.

У больных АД до лечения установлено достоверное снижение уровня общего Mg в сыворотке и эритроцитах (соответственно $0,64 \pm 0,09$ ммоль/л и $0,189 \pm 0,04$ ммоль, $p < 0,05$), тенденция к снижению общего и Ca^{2+} ($1,68 \pm 0,18$ ммоль/л и $0,75 \pm 0,17$ ммоль, $p > 0,05$), эритроцитарного Ca ($0,297 \pm 0,04$ ммоль, $p > 0,05$) и повышение соотношения Ca/Mg (сыворотки — $2,60 \pm 0,19$, $p > 0,05$, эритроцитов — $2,45 \pm 0,18$, $p < 0,05$).

Показатели баланса Mg и Ca крови оценивались в зависимости от степени тяжести атопического процесса (табл. 1). Изменения электролитного баланса крови выявлены только у больных со средним и тяжелым течением АД. У пациентов с дерматозом средней степени тяжести достоверно уменьшалось содержание Mg в сыворотке и эритроцитах ($p < 0,05$), увеличивалось соотношение Ca/Mg эритроцитов ($p < 0,01$) по сравнению с показателями у здоровых лиц. При тяжелом течении АД отмечено отклонение почти всех изучаемых параметров: значительное снижение содержания Mg общего сыворотки и эритроцитов ($p < 0,01$), уменьшение Ca общего, Ca^{2+} ($p < 0,05$) и особенно внутриклеточного ($p < 0,01$), резкое увеличение Ca/Mg эритроцитов ($p < 0,01$). Соотношение Ca/Mg сыворотки крови у больных имело тенденцию к снижению, однако не отличалось от аналогичного в группе контроля.

Расстройства электролитного баланса у больных АД, проявившиеся гипомагниемией, снижением внутриклеточного уровня Mg, умеренной гипокальциемией и увеличением внутриклеточного содержания Ca (только при тяжелом течении дерматоза), могут обусловить нарушения микроциркуляции, синтеза и функционирования системы L-аргинин — NO, активности конститутивной NO-синтазы, перекисного окисления липидов.

Гипомагниемия возникает у больных АД, возможно, вследствие длительных элиминационных диет с исключением орехов, шоколада, бобовых, шпината и т. д., дефицита элемента в почве, хронических стрессов, заболеваний желудочно-кишечного тракта, эндокринных нарушений, выявляемых в 75–80% случаев. Клиническими проявлениями

дефицита Mg у больных АД могут быть головные боли, утомляемость, снижение умственной работоспособности, присоединение пиококковой, грибковой инфекции как проявление вторичного иммунодефицита.

При снижении внутриклеточного Mg мембранные калиевые каналы теряют свою избирательность, что вызывает падение внутриклеточного содержания калия. При этом увеличивается мембранный потенциал покоя, нарушаются процессы деполяризации, реполяризации, передачи активного потенциала. На фоне гипомагниемии внутри клетки развиваются гипокалиемия и гиперкальциемия, что вызывает нарушение функций саркоплазматического ретикула и изменение активности Ca-АТ-Фазы, которая в нормальных условиях обеспечивает выведение кальция из клетки, т. е. происходит дестабилизация клеточной мембраны [11, 13].

Mg оказывает быстрое вазодилатирующее действие. В мембране гладкомышечных клеток сосудов Mg блокирует вход Ca^{2+} , что приводит к снижению периферического и центрального сосудистого сопротивления, дилатации сосудов при наличии их спазма. В микромолярных концентрациях Mg ингибирует вазоконстрикцию артериол гладкой мускулатуры. Он действует в 2–5 раз слабее антагонистов кальция, однако оказывает универсальное воздействие на различные виды кальциевых каналов, что позволяет использовать его в качестве неспецифического блокатора [10, 16].

Гипомагниемия представляет собой более серьезную проблему, чем гипермагниемия, с точки зрения как воздействия на организм, так и ее нормализации. В медицинской практике используют антиишемический, антиаритмический, гипотензивный, диуретический, седативный эффекты магния, которые достигаются и в отсутствии явных признаков дефицита этого металла и, скорее всего, являются следствием антагонизма с кальцием, но далеко не исчерпываются лишь этим механизмом [15]. Для коррекции дефицита Mg при АД оптимальным, на наш взгляд, является магнерот, природный и физиологический антаго-

Таблица 1

Уровень магния и кальция в сыворотке крови и эритроцитах больных до лечения (M±m)

Показатели	Больные с различной степенью тяжести АД			Контрольная группа, n = 15
	легкая, n = 11	средняя, n = 13	тяжелая, n = 10	
Mg общ. сыв., ммоль/л	0,70±0,10	0,65±0,06*	0,58±0,04**	0,95±0,08
Mg эритр., ммоль	0,259±0,08	0,149±0,03*	0,085±0,02**	0,269±0,06
Ca общ. сыв., ммоль/л	1,92±0,20	1,72±0,18	1,38±0,16**	1,97±0,19
Ca^{2+} сыв., ммоль/л	0,86±0,17	0,76±0,17	0,61±0,18*	0,86±0,09
Ca эритр., ммоль	0,186±0,05	0,305±0,09	0,408±0,07**	0,205±0,05
Ca/Mg сыв.	2,74±0,20	2,65±0,18	2,38±0,19	2,09±0,16
Ca/Mg эритр.	0,77±0,29	2,05±0,27**	4,82±0,38**	0,86±0,13

Примечания. Достоверность различий между показателями у больных и здоровых лиц: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.
То же в табл. 2

Уровень магния и кальция в сыворотке крови и эритроцитах больных после лечения (M±m)

Показатели	Тяжесть АД			Контрольная группа, n = 15
	легкая, n = 9	средняя, n = 9	тяжелая, n = 8	
Mg общ. сыв., ммоль/л	0,79±0,07	0,86±0,09	0,74±0,06*	0,95±0,08
Mg эритр., ммоль	0,255±0,08	0,214±0,07	0,172±0,04*	0,269±0,06
Ca общ. сыв., ммоль/л	1,90±0,21	1,86±0,19	1,77±0,18	1,97±0,19
Ca ²⁺ сыв., ммоль/л	0,85±0,15	0,83±0,16	0,79±0,18	0,86±0,09
Ca эритр., ммоль	0,191±0,05	0,263±0,06	0,294±0,09	0,205±0,05
Ca/Mg сыв.	2,40±0,19	2,16±0,15	2,39±0,24	2,09±0,16
Ca/Mg эритр.	0,75±0,18	1,23±0,25	1,71±0,28*	0,86±0,13

нист Ca, который в отличие от других препаратов этой группы конкурирует с ним на всех уровнях клетки (мембрана, митохондрии, сократительные элементы и миоплазма) [20].

Использование в комплексной терапии больных АД магнерота оказывало позитивное действие на клиническое течение дерматоза и общее состояние больных. У большинства пациентов уже на 5–7-й дни лечения исчезли или значительно уменьшились зуд, мокнутие, сухость кожи, эритема, инфильтрация и выраженность лихенификации. Все больные отмечали улучшение настроения, сна, аппетита, повышение работоспособности. Значительное улучшение течения дерматоза выявлено у 17 (65,4%), улучшение — у 8 (30,8%), эффект отсутствовал у одного больного (3,8%).

Применение в лечении препарата, содержащего Mg, приводило к положительным изменениям лабораторных показателей (табл. 2).

В процессе терапии у больных АД происходило повышение уровня Mg общего сыворотки и эритроцитов (при средней тяжести соответственно на 32,3 и 43,6%, тяжелом течении — соответственно на 27,6 и 102,3%), Ca общего и Ca²⁺ сыворотки при тяжелом АД на 28,3 и 29,5%, уменьшение Ca эритроцитов при тяжелом течении дерматоза на 138,8% по отношению к содер-

жанию катионов до лечения. При этом значение соотношения Ca/Mg эритроцитов уменьшилось в 2,8 раза.

Клинико-лабораторная эффективность метаболического действия препарата «Магнерот» при АД объясняется не только устранением магниевого дефицита, но и нормализующим влиянием на состояние сосудистого эндотелия, микроциркуляции, уменьшением периферического сопротивления сосудов, повышением устойчивости к гипоксии и проч. На фоне приема магнерота пациенты отмечали не только улучшение клинического течения дерматоза, но и ощущение прилива сил, бодрости, урежение приступов сердцебиения и слабости, нормализацию ночного сна, уменьшение раздражительности. Это позволило улучшить качество жизни больных и избежать полипрагмазии, что весьма актуально при АД.

Комплексная терапия АД должна включать препараты, содержащие Mg, которые способствуют улучшению общего состояния больных и клинического течения дерматоза, нормализации баланса электролитов и состояния микроциркуляции. Учитывая полученные данные, можно считать перспективными дальнейшие исследования, направленные на разработку методов профилактики АД с включением препаратов, нормализующих электролитный дисбаланс.

Литература

1. Атопический дерматит: Руков. для врачей / Под ред. Ю. В. Сергеева.— М.: Медицина для всех, 2002.— 183 с.
2. Diagnostics and treatment of atopic dermatitis in children and adults: Consensus EAACI/AAAI/PRAC-TALL // J. Allergy Clin. Immunol.— 2006.— Vol. 61, № 8.— P. 969–987.
3. Современные аспекты этиологии, патогенеза, клиники и фармакотерапии атопического дерматита / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, А. В. Таганов, М. В. Каражас // Рос. журн. кожн. и вен. болезней.— 2001.— № 2.— С. 56–70.
4. Влияние аутогемотрансфузии УФ-облученной крови на состояние микроциркуляции в коже больных диффузным нейродермитом, осложненным вторичной инфекцией / М. Е. Старченко, О. Н. Смирнова,

- А. Г. Звездочкин и др. // Вестн. дерматол. и венерол.— 1994.— № 5.— С. 29–31.
5. Калюжная Л. Д., Воробьева Е. А. Ранние морфофункциональные изменения микроциркуляторного русла кожи при атопическом дерматите // Врач. дело.— 1990.— № 4.— С. 99–101.
6. Звягинцева Т. Д., Гриднева С. В. Сосудистый эндотелий в норме и при заболеваниях пищевого канала // Сучасна гастроентерология.— 2005.— № 2.— С. 51–55.
7. Качук Ю. В. Стан окисного шляху метаболізму L-аргініну у хворих на атопічний дерматит // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология.— 2006.— № 1–2 (9).— С. 27–30.
8. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека.— М.: ОНИКС 21 век, МИР, 2004.— 215 с.

9. Dairy, magnesium, and calcium intake in relation to insulin sensitivity: approaches to modeling a dose-dependent association / B. Ma, A. B. Lawson, A. D. Liese et al. // *Am. J. Epidemiol.*— 2006.— Vol. 164, № 5.— P. 449–458.
10. *Святков И. С., Шилов А. М.* Магний — природный антагонист кальция // *Клин. мед.*— 1996.— № 3.— С. 54–55.
11. *Андреанова М. Ю., Дементьева И. И., Мальцева А. Ю.* Магний и его баланс // *Анестезиол. и реаниматол.*— 1995.— № 6.— С. 73–75.
12. *Андреанова М. Ю.* Кальций крови и его фракции // *Анестезиол. и реаниматол.*— 1995.— № 1.— С. 61–65.
13. *Физиология человека* / Под ред. Н. А. Агаджаняна, В. И. Циркина.— СПб.: Сотис, 1998.— 528 с.
14. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease / M. Shechter, M. Sharir, M. J. Labrador et al. // *Circulation.*— 2000.— Vol. 102, № 7.— P. 2353–2358.
15. *Метелица В. И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств.— М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 2002.— 926 с.
16. *Лазебник Л. Б., Дроздова С. Л.* Коррекция магниевого дефицита при сердечно-сосудистой патологии // *Кардиология.*— 1997.— № 5.— С. 103–104.
17. *Hadj A., Pepe S., Marasco S.* The principles of metabolic therapy for heart disease // *Heart Lung Circ.*— 2003.— Vol. 12, № 2.— P. 55–62.
18. *Head K. A.* Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies // *Altern. Med. Rev.*— 2006.— Vol. 11, № 4.— P. 294–299.
19. *Лифшиц В. М., Сидельникова В. И.* Биохимические анализы в клинике: Справочник.— М.: Мед. информ. агентство, 1998.— 302 с.
20. *Classen H. G.* Magnesium orotate-experimental and clinical evidence // *Rom. J. Intern. Med.*— 2004.— Vol. 42, № 3.— P. 491–501.

Поступила 05.04.2007.