

плане регресса мышечно-тонического и миофасциального синдромов.

4. Не отмечено отрицательного влияния целебрекса на показатели тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза.

5. Препарат хорошо переносится больными и может

быть рекомендован для длительной поддерживающей терапии.

6. Рекомендована сочетанная терапия целебрексом с миорелаксантами, ангио- и нейропротекторами, а также анксиолитиками.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Ананьева Л.П., Балабанова Р.М. Лечение анальгетиками центрального действия хронического болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы. *Consilium medicum*, 2001, 9, 428-432.
2. Насонов Е.Л. Анальгетические эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: баланс эффективности и безопасности. *Consilium medicum*, 2001, 5, 209-215.
3. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. *Русский медицинский журнал*, 2001, 7-8, 265-270.
4. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века. *Consilium medicum*, 2000, 6, 244-248.
5. Шухов В.С. Практические рекомендации по рациональной фармакотерапии распространенных болевых синдромов в амбулаторной практике. *Клин. фармакол. терап.*, 2001, 10 (5), 67-74.

Abstract.

Celebrex in dosage of 100-200mg/day for 14-20 days was prescribed to 36 SLE pts with symptoms of chronic painful vertebrogenic syndrome. Considerable or moderate lessening of pain syndrome was noticed in 91% of cases (up to 1-3 point by VAS with initial pain more than 4 points). Analgetic effect of the drug was demonstrated already on the 2nd day, the safety was good. Celebrex was recommended for long-term treatment of chronic painful vertebrogenic syndrome in pts with systemic lesions of connective tissue.

Key words: chronic pain vertebral syndrome, systemic lupus erythematosus, Celebrex.

Поступила 3.03.02.

УДК: 616.72-08-031.84

ТИЗОЛЬ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Л.А. Соколова

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Резюме.

Цель. Оценить терапевтическую активность тизоля и его соединений при локальной терапии ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы. 90 больных РА 2-3 степени активности (72 жен, 18 муж) в возрасте от 41 до 54 лет. Исследование проводилось методом двойного слепого, контролируемого сравнения эффективности 10-дневного применения чистого тизоля, тизоля с диклофенаком (1%) и плацебо (вазелин). Транскутанная проходимость тизоля определялась методом масс-спектрометрии синовиальной жидкости.

Результаты. Отмечена положительная динамика суставного синдрома на фоне применения препаратов тизоля: снижение боли, продолжительности и выраженности утренней скованности, уменьшение экссудативных проявлений, увеличение силы сжатия кисти; величина СОЭ не изменилась. Диклофенак усиливал анальгетическое действие тизоля. Методом масс-спектрометрии продемонстрировало десятикратное увеличение содержания титана в синовиальной жидкости после 10-дневного применения препаратов тизоля.

Заключение. Полученные результаты подтверждают эффективность локального лечения суставного синдрома при активном РА препаратами тизоля. Диклофенак натрия в сочетании с тизолем усиливал анальгетический эффект. Удобство применения гелевого состава, эффективность лечения, хорошая переносимость и доступность препарата позволяет рекомендовать препараты тизоля для лечения воспалительных заболеваний суставов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, титан, тизоль, локальная терапия.

Основу современной терапии больных ревматическими воспалительными заболеваниями составляют лекарственные средства, причем заметная роль отводится их местному применению [1]. Достоинствами локальных методов лечения являются направленность воздействия (непосредственно на воспаленный сустав), хорошая переноси-

мость и возможность уменьшения количества препаратов, применяемых внутрь или в инъекциях [7, 9].

Уральскими учеными разработан и внедрен в медицинскую практику новый гелевый препарат тизоль (аквакомплекс глицеросольвата титана). Титан, входящий в состав тизоля, относится к жизненно важным микроэlemen-

там. Он обладает противовоспалительными свойствами, необходим для построения эпителиальной ткани, формирования костной мозоли, поддержания процессов иммуногенеза и эритропоэза [4, 8, 10, 11, 12]. Биологические свойства соединений титана свидетельствуют о перспективности создания лекарственных препаратов на его основе.

Тизоль рекомендован МЗ РФ в качестве лекарственного средства для местного применения как обладающий противовоспалительным действием. Ему свойственны также анальгезирующий, противозудный, антисептический эф-

Целью работы явилась оценка эффективности тизоля и его смеси с диклофенаком как средств локальной терапии ревматоидного артрита (РА).

Материалы и методы.

В исследование включено 90 пациентов (16 муж и 74 жен) в возрасте от 41 до 55 лет (средний возраст 46,7 года) с диагнозом РА, установленным на основании классификационных критериев АРА (1987). Продолжительность заболевания составляла от 1 года до 14 лет. У всех больных установлена 2-3 степени активности РА и имелись

экссудативно-пролиферативные изменения в суставах.

Исследование проводилось методом двойного слепого, контролируемого сравнения. Больные были распределены на три группы (по 30 чел), сопоставимые по полу, возрасту, активности воспалительного процесса и проводимой терапии. На период наблюдения исключались

нестероидные противовоспалительные препараты, базисная терапия и внутрисуставное введение глюкокортикоидов. Первая группа больных применяла на пораженные суставы чистый тизоль, вторая - тизоль с диклофенаком (концентрация диклофенака составляла 1%), третья - плацебо (вазелин). Лекарственный препарат наносился тонким слоем на область воспаленного сустава путем легкого втирания три раза в день. Участок кожи после нанесе-

ния тизоля оставляли открытым до полной пенетрации геля или укрывали сухой стерильной марлевой салфеткой. Состояние больных оценивалось до лечения и после окончания 10-дневного курса. По визуальной аналоговой шкале (ВАШ) определяли интенсивность боли в покое и при пальпации в коленных и суставах кистей, на которые наносился

Таблица 1
Динамика показателей суставного синдрома у больных ревматоидным артритом на фоне локальной терапии тизолем ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	p
Боль (по ВАШ, см)	5,3±0,09	3,1±0,06	<0,001
Болезненность при пальпации (по ВАШ, см)	6,4±0,07	4,4±0,06	<0,001
Продолжительность утренней скованности (мин)	150,8±6,4	66,7±8,4	<0,001
Выраженность утренней скованности (баллы)	1,88±0,09	1,3±0,1	<0,001
Выраженность экссудативных изменений (баллы)	2,1±0,1	1,1±0,3	0,004
Сила сжатия кисти (мм рт. ст.):			
справа	83,6±9,4	116,4±10,5	0,029
слева	79,5±6,3	113,7±11,6	0,016
СОЭ (мм/ч)	34,04±15,03	29,04±15,86	нд

фекты и способность стимулировать регенерацию тканей. Тизоль занесен в государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ [2].

Формула тизоля: $TiO_4(C_3H_7O_2)_4(C_3H_8O_3)_{10}(H_2O)_{40}$, молекулярная масса 2054. Препарат не имеет мировых и отечественных аналогов, внедрен в отечественное промышленное производство. Тизоль хорошо сочетается со многими фармакологическими средствами, не разрушая их,

образуя комплексные соединения и облегчая транспорт лекарств к патологическому очагу. К достоинствам тизоля относятся также стойкость и стабильность лекарственной формы, пролонгированное действие, способность проникать в ткани [3, 4, 6]. Работ по изучению эффективности тизоля при ревматических заболеваниях в литературе мы не встретили.

С целью исследования транскутанной проводимости тизоля определялся уровень титана в синовиальной жидкости методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на спектрометре Спектротом-2000 (Германия, Спектро АИ).

Таблица 2
Динамика показателей суставного синдрома у больных ревматоидным артритом на фоне локальной терапии тизолем и диклофенаком ($M \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	p
Боль (по ВАШ, см)	5,4±0,08	2,9±0,07	<0,001
Болезненность при пальпации (по ВАШ, см)	6,3±0,07	4,0±0,05	<0,001
Продолжительность утренней скованности (мин)	159,0±8,5	71,7±9,1	<0,001
Выраженность утренней скованности (баллы)	2,0±0,2	1,4±0,1	0,013
Выраженность экссудативных изменений (баллы)	2,2±0,1	0,9±0,09	<0,001
Сила сжатия кисти (мм рт. ст.):			
справа	84,5±8,7	121,0±9,1	0,007
слева	83,5±7,4	119,0±7,4	0,002
СОЭ (мм/ч)	35,05±14,9	31,6±16,2	нд

Для статистической обработки материала использовали показатели средних величин, стандартных отклонений, критерия Стьюдента и χ^2 .

Результаты.

После 10-дневного курса локального применения тизоля на область пораженных суставов уменьшились выраженность болевого синдрома, продолжительность и интенсивность утренней скованности, экссудативные проявления; увеличилась сила сжатия кисти. Однако лабораторная активность по показателю СОЭ к концу лечения не изменилась (табл.1).

Местное применение комбинации тизоля с диклофенаком (табл.2) позволило к концу 10-дневного курса достичь существенного улучшения практически всех показателей, характеризующих воспалительный процесс в суставе.

В контрольной группе показатели выраженности и продолжительности утренней скованности, а также силы сжатия кисти не улучшились. Отмечено лишь снижение боли и уменьшение припухлости в суставах, что можно объяснить плацебо-эффектом.

Сравнение эффективности двух видов местной терапии с плацебо показало, что локальное применение тизоля в чистом виде или в смеси с диклофенаком существенно уменьшает выраженность боли и болезненность при пальпации пораженных суставов. Причем использование тизоля в комбинации с диклофенаком дает больший анальгезирующий эффект и обеспечивает достоверное снижение выраженности утренней скованности.

В конце 10-дневного курса лечения пациентам и лечащему врачу было предложено оценить эффективность проводимой локальной терапии. В целом хороший и удовлетворительный эффект отметили 79,2% больных, применявших чистый тизоль, и 80% использовавших тизоль в комбинации с диклофенаком, тогда как в подгруппе пациентов, применявших плацебо, на положительный эффект указали только 57,2% ($p=0,046$).

Лечащими врачами эффект лечения тизодем и тизодем с диклофенаком оценен как положительный в 75,9% и 80% случаях соответственно, а среди больных, использовавших плацебо, - только в 28,6% случаях ($p<0,001$). При этом главным критерием лечебного действия препаратов тизоля были анальгетический и противоотечный эффекты.

Действие тизоля начиналось в среднем через 30-35 мин после его нанесения на кожу и сохранялось в течение 3,5 часов (у семи человек - до 6 часов). Побочных эффектов не отмечено.

Для подтверждения проникающей способности тизоля в полость сустава при накожном применении препарата проведено исследование синовиальной жидкости из коленных суставов пациентов на содержание титана методом масс-спектрометрии. Базальный уровень титана (до воздействия тизоля) в синовиальной жидкости определялся на уровне 0,04 мкг/мл. После 10-дневного смазывания суставов препаратами тизоля три раза в день уровень титана повышался в десятки раз и колебался в образцах от 0,34 до 0,51 мкг/мл ($p<0,001$).

Заключение.

Полученные результаты свидетельствуют о положительном влиянии тизоля на суставной синдром у больных РА: при накожном применении препарата отмечено уменьшение боли, продолжительности и выраженности утренней скованности, припухлости суставов. При этом СОЭ не уменьшилась, что, очевидно, связано с недостаточным общим противовоспалительным действием препарата. Диклофенак усиливает терапевтические свойства тизоля.

Высокую транскутанную активность тизоля подтверждают результаты исследования синовиальной жидкости на содержание титана методом масс-спектрометрии.

Препарат обладает хорошей переносимостью. Таким образом, тизоль является хорошим дополнительным методом местного лечения больных воспалительными заболеваниями суставов и может применяться как в госпитальных, так и амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Абдрахманова Р.Ш., Матулиева М.М. Сравнительная оценка эффективности лечения больных ревматоидным артритом препаратами для местного применения. Актуальные вопросы диагностики и лечения системных заболеваний соединительной ткани. М., 1996, 73.
2. Государственный реестр лекарственных средств МЗ РФ. Фармакопейная статья - 42-3414-97. М., 2000.
3. Еловикова Т.Н., Батюков Н.М., Емельянова И.В. и др. Применение препарата тизоль для лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта. Человек и лекарство: Тез. Росс. нац. конгресса. 1997, 45.
4. Емельянов А.С., Жолудев С.Е., Мерсаев Т.Д. и др. Состав для фиксации съемных зубных протезов. Заявка № 2000129279/14(031035). Положительное решение от 24. 07. 2001 г.
5. Жанин А.В., Носова Р.А., Василенко Л.Н. О биогенности титана, биологическом действии соединений титана и возможностях их применения в медицине. Актуальные вопросы практической и теоретической медицины. Сб. трудов. Челябинск, 1995, 146.
6. Козлов В.А., Кузнецова Л.Н., Левчик Е.Ю. и др. Применение гидрофильного геля «тизоль» и его специализированных композиций в лечении гнойных хирургических заболеваний. Методические рекомендации для врачей. Екатеринбург, 2000, 22.
7. Лукина Г.В. Применение препарата вольтарен-эмульгель в терапии ревматических заболеваний. Росс. ревматол., 1998, 2, 43 - 44.
8. Надытко И.А., Щекотин П.И. Экспериментальное исследование ультрафонофоретических свойств титансодержащего органического гелевого препарата «Тизоль». Уральское мед. обозрение. 2001, 2, 88 - 90.
9. Насонова В.А., Муравьев Ю.В., Насонов Е.Л. и др. Локальная терапия кремом долбит больных ревматоидным артритом и остеоартрозом. Современная лекарственная терапия ревматических заболеваний. Сб. избр. статей 1997, 43 - 46.
10. Hong J., Andersson J., Ekdahl K.N. et al. Titanium is a highly thrombogenic biomaterial: possible implications for osteogenesis. Thromb. Haemost. 1999, 82, 58 - 64.
11. Overgaard L., Danielsen N., Bjrsten L.M. Anti-inflammatory properties of titanium in the joint environment. An experimental study in rats. J. Bone Joint Surg. Br. 1998, 80, 888 - 893.
12. Powell J.J., Harvey R.S., Ashwood P. et al. Immune potentiation of ultrafine dietary particles in normal subjects and patients with inflammatory bowel disease. J. Autoimmun., 2000, 14, 99 - 105.

Abstract.

Objective. To study of tizol efficacy for local therapy of rheumatoid arthritis (RA).

Materials and methods. 90 pts with active RA (2-3 stage of activity) age 41 - 54 (m=18, f=72). The method of double blind controlled comparison of 10 - days therapy with pure tizol, tizol with diclophenac (1%) and placebo (vaseline) was used. In order to evaluate skin permeability of tizol mass-spectrometry of synovial liquid was used.

Results. Positive dynamic of joint syndrome under tizol and tizol with diclophenac therapy were showed. There were reduction of arthralgia, decreasing of morning stiffness, increasing of grip strenght. Erythrocyte sedimentation rate didn't change. Adding of diclophenac to tizol amplified it's analgetic properties. Mass spectrum analysis showed that concentration of titanium in synovial fluid came approximately 10 times higher after 10 days of tizol therapy.

Conclusion. The efficacy of local tizol and it's compounds in inflammatory joint syndrome was showed. Diclophenac intensified analgetic effect of tizol. Efficacy and convenience of treatment, absens of side-effects, low price allow to recommend tizol - gel compounds for local treatment of inflammatory joint diseases.

Key words: rheumatoid arthritis, local therapy, titanium, tizol.

Поступила 21.02.02

ОБЗОРЫ

УДК: 616.72-002.77-092

**КЛЕТОЧНЫЙ МИКРОХИМЕРИЗМ – НОВАЯ ГИПОТЕЗА
АУТОИММУННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

Н.Г. Гусева

ГУ Институт ревматологии РАМН.

Блестящий прогресс молекулярной биологии и биотехнологий в конце XX века послужил основанием для новых теорий, интересных гипотез и перспективных исследований в медицине, в том числе в ревматологии, иммуногенетике, неонатологии и др. Одной из таких гипотез, возникших на базе мультидисциплинарных исследований, является теория "микрохимеризма" (МХ) или алло- аутоиммунитета, предложенная и частично разработанная на модели системной склеродермии (ССД). Гипотеза рассматривает патогенез ССД и других аутоиммунных болезней с позиций трансплантационной биологии.

В основе теории клеточного МХ лежат новые данные о роли фетальных клеток в развитии аутоиммунного конфликта по типу хронической реакции отторжения при аллогенной трансплантации костного мозга. Появлению гипотезы предшествовало выявление новых закономерностей и фактов в области репродуктивной иммунобиологии, иммуногенетики, трансплантологии и аутоиммунной патологии.

Теория клеточного МХ появилась в самом конце XX века и сразу привлекла внимание исследователей многих стран как одна из интригующих и перспективных гипотез, дополняющих представления о генезе аутоиммунных болезней [5,22,24].

В общих чертах теория микрохимеризма может быть представлена следующим образом:

Фетальные клетки, содержащие гены как матери, так и отца, проходят через плаценту во время беременности и остаются в циркуляции матери в течение многих лет и даже десятилетий. Они экспрессируют гены, наследуемые от отца и чужеродные для беременной женщины, обуславливая состояние МХ, когда в одном организме сосуществуют клетки разного генотипа. Представляя собой как бы аллоантиген, не распознанный хозяином, в последующем при определенных условиях фетальные клетки могут активироваться и инициировать атаку материнских тканей, подобно хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) при аллогенной трансплантации костного мозга. Развивается алло-аутоиммунная болезнь: ССД или другие аутоиммунные заболевания (схема 1). К таким провоцирующим развитие болезни условиями могут быть отнесены неблагоприятные эндо- и экзогенные факторы, вирусы, радиация, химические агенты и др.

Рассмотрим каждое из этих положений с учетом современных данных и представлений, а затем – конкретных, пока немногочисленных, работ в контексте новой теории МХ.

Беременность нередко рассматривается как пример толерантности фетального аллографта и, несмотря на достижения последних лет в изучении биологии и патологии репродукции, сохраняет черты иммунологического парадокса. Наличие фетальных клеток в организме матери во время беременности обнаруживалось и ранее, изучалась их роль в защите плода от отцовских аллоантигенов, стимуляции супрессорной функции неспецифического и специфического иммунитета. Доказано, что иммуносупрессия при беременности обусловлена не только гормональной перестройкой, где основная роль отводится прогестерону

Адрес для переписки:

Н.Г. Гусева,

115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а

Институт ревматологии РАМН,

тел.: (095) 114-44-55.