

ОБЗОР

УДК: 616.5-002.525.2-08

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ: ПРИМЕНЕНИЕ ЦИКЛОСПОРИНА А И МОФЕТИЛА МИКОФЕНОЛАТА.

С.В. Шекшина, Н.Г. Клюквина

Институт ревматологии РАМН, кафедра ревматологии ФППО ММА им. И.М.Сеченова, Москва

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное ревматическое заболевание, характеризующееся гиперпродукцией аутоантител к компонентам собственных тканей и развитием мультисистемного воспаления [1, 7]. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в терапии этого заболевания, прогноз у пациентов с СКВ остается серьезным. У многих больных развивается резистентность или непереносимость традиционных видов терапии (кортикостероидные, цитотоксические, аминохинолиновые препараты) [1, 4]. В связи с вышесказанным актуальными являются поиски новых средств, применяемых для лечения СКВ.

Особенно большой интерес в последние годы вызывают два препарата – циклоспорин А и мофетила микофенолат.

Циклоспорин А (ЦсА) – нейтральный, липофильный, циклический эндекапептид, впервые изолированный в 1970 г в процессе разработки новых противогрибковых препаратов из двух штаммов грибов *Tolypocladium inflatum* Gams и *Cylindrocarpum lucidum*. Начиная с 1978 г препарат стал применяться в клинической практике, сначала в трансплантологии, а затем и при широком спектре заболеваний человека, развитие которых связано с нарушениями в системе иммунитета.

Основными клетками-мишенями для ЦсА являются CD4+Т-лимфоциты. При этом селективная иммуносупрессивная активность ЦсА определяется его способностью блокировать ранние кальций-зависимые этапы активации и пролиферации CD4+Т-лимфоцитов. ЦсА ингибирует активность кальциневрина, что приводит к прерыванию активационного сигнала от Т-клеточных рецепторов [CD3] к ядерным факторам транскрипции генов синтеза некоторых цитокинов (ИЛ-2, рецепторов ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИФН- γ) и, в конечном итоге, подавлению дифференцировки Т-клеток. Представляет интерес еще один кальциневринзависимый механизм действия ЦсА, а именно, способность подавлять экспрессию лиганда CD40 на мембране Т-лимфоцитов. Наряду с иммуносупрессивной активностью, ЦсА в фармакологических концентрациях проявляет определенные противовоспалительные эффекты, ингибируя высвобождение гистамина и триптазы и синтез лейкотриенов базофилами и тучными клетками. Кроме того, в недавних исследованиях было показано, что ЦсА ингибирует экспрессию индуцируемых изоформ синтетазы оксида азота (II) и циклооксигеназы-2, продукты кото-

рых [соответственно оксид азота (II) и простагландины] играют важную роль в развитии воспаления при аутоиммунных ревматических заболеваниях, в том числе СКВ [3,5,6,76].

В настоящее время накоплен определенный опыт применения ЦсА при СКВ. Еще в начале 80-х годов было проведено несколько открытых краткосрочных испытаний эффективности ЦсА при СКВ с использованием высоких доз препарата (более 5 мг/ кг/ сут). В 1981 г ЦсА был впервые применен у 5 больных СКВ в дозе 10 мг/кг/сут в течение 7 недель, однако во всех случаях лечение было прекращено из-за развития побочных эффектов, в первую очередь, нефротоксичности и артериальной гипертензии [44]. В 1985 г проведено исследование эффективности ЦсА в дозах 3-6 мг/кг у 20 больных СКВ [53]. У 15 пациентов отмечен положительный эффект, проявляющийся в снижении активности заболевания и уменьшении протеинурии, однако у части пациентов, особенно со сниженной функцией почек, наблюдалось значительное повышение уровня сывороточного креатинина. Через 2 г те же авторы суммировали результаты длительного (17-24 мес) лечения 14 больных СКВ. У 12 из них отмечено существенное снижение активности заболевания, а протеинурии – у всех пациентов. По данным серийных биопсий почек, проведенных через 17 мес, признаков острой или хронической нефротоксичности ЦсА отмечено не было [5].

При применении ЦсА в дозе 3 мг/кг/сут у 10 больных СКВ в течение 20 недель достигнуто существенное снижение активности болезни по индексу SLEDAI, уменьшение титров анти-ДНК и нормализация мочевого осадка [71].

По данным других авторов, использовавших ЦсА у 30 больных с тяжелой СКВ, плохо контролирующейся глюкокортикоидами (ГКС) и цитотоксиками, на фоне лечения отмечалось достоверное и быстрое уменьшение кожных проявлений, артрита, серозита, спленомегалии, увеличение гемоглобина, тромбоцитов, C3 и C4 компонентов комплемента, снижение титров анти-ДНК, стабилизация мочевого синдрома, уменьшение общей активности болезни по индексу SLEDAI [13].

Немецкие исследователи [51] отметили очень хороший клинический эффект ЦсА у 10 из 16 больных СКВ, резистентных к предшествующей терапии ГКС и цитотоксическими препаратами, у которых зарегистрировано достоверное снижение протеинурии, увеличение уровня тромбоцитов и лейкоцитов.

Сходные данные получены С.Dostal и соавт. [24], которые на фоне лечения ЦсА наблюдали достоверное снижение индекса активности SLEDAI, титров анти-ДНК и АНФ, протеинурии, в том числе у больных с тяжелым нефротическим синдромом; при этом отмечалась положи-

Адрес для переписки:

С.В. Шекшина,
115522, Москва, Каширское шоссе, 34-а
Институт ревматологии РАМН,
тел.: (095) 114-35-22.

тельная динамика морфологических проявлений активности волчаночного нефрита.

Важные результаты, обобщающие опыт длительного (в среднем 41,4 мес) применения ЦсА у 66 больных СКВ, были продемонстрированы в другом исследовании [16]. В результате лечения отмечено достоверное снижение активности болезни по индексу ECLAM и выраженный стероидсберегающий эффект. Хотя те или иные побочные эффекты имелись почти у половины больных, препарат был отменен только у 15 пациентов. Примечательно, что у 12 больных лечение было прекращено вследствие развития стойкой ремиссии. 34 пациента продолжали прием поддерживающей дозы ЦсА более 5 лет.

Представляются интересными результаты одного из немногочисленных рандомизированных исследований, целью которого было сравнение эффективности и переносимости низких доз ЦсА в сочетании со стероидами по сравнению с монотерапией ГКС у больных с умеренной активностью на ранних стадиях СКВ [21]. Результаты 12-мес исследования показали более выраженное снижение активности СКВ, также как и значительно более низкую кумулятивную дозу ГКС в группе, получавшей комбинированную терапию ЦсА и ГКС, по сравнению с монотерапией ГКС. При последующем, после завершения исследования, 12-мес наблюдении в группе, находившейся на комбинации ЦсА и ГКС, обострений СКВ зарегистрировано не было.

Несколько исследований было специально посвящено оценке эффективности ЦсА у больных волчаночным нефритом. Так, ЦсА был применен в дозе 4-6 мг/кг/сут у 10 пациентов с мембранозной нефропатией в течение 43 мес [59]. У всех пациентов наблюдалось уменьшение/исчезновение клинических проявлений нефротического синдрома и отсутствие нарастания сывороточного креатинина. При серийных биопсиях у 5 пациентов отмечено снижение индекса активности, но нарастание индекса хронизации. Результаты, полученные D.Hallegua и соавт., также свидетельствуют об эффективности и удовлетворительной переносимости ЦсА у больных мембранозным волчаночным нефритом [38,39]. На фоне применения ЦсА у 10 пациентов в течение как минимум 12 мес (в дозе 3,8 мг/кг/сут) зафиксирована достоверная положительная динамика, проявляющаяся в увеличении концентрации сывороточного альбумина, снижении протеинурии и средней дозы преднизолона. Большую ценность представляет работа по изучению клинической эффективности ЦсА у 40 детей с волчаночным нефритом [31]. Больные были разделены на 2 группы, одна группа получала ЦсА (5 мг/кг/сут), другая - преднизолон в сочетании с циклофосфамидом в течение 1 года. В первой группе получено существенное снижение протеинурии, увеличение общей гемолитической активности комплемента (СН 50), концентрации С3 компонента комплемента и снижение анти-ДНК, при этом отрицательного влияния ЦсА на рост детей и клубочковую фильтрацию не отмечено. Также были обобщены результаты лечения ЦсА (5 мг/кг/сут) 73 пациентов СКВ, резистентных к предшествующей терапии ГКС и цитотоксическими препаратами [29]. По мнению автора, ЦсА весьма эффективно снижает протеинурию у больных с нефротическим синдромом и мембранозным гломерулонефритом, позволяет стабилизировать морфологические нарушения и поддерживать адекватное состояние функций почек. Принимая во внимание результаты вышеуказанных исследований, был сделан вывод о том, что в настоящее время ЦсА можно рассматривать как наиболее эффективный препарат в те-

рапии мембранозного волчаночного нефрита [38]. Кроме того, показан хороший эффект ЦсА и при более неблагоприятном в прогностическом отношении морфологическом классе нефрита. Проведено исследование по изучению эффективности ЦсА у 17 пациентов с диффузным пролиферативным люпус-нефритом (IV класс по классификации ВОЗ), из которых закончили 48-мес курс 12 больных [70]. Выраженное снижение уровня протеинурии и повышение уровня сывороточного альбумина было достигнуто спустя 1 мес после начала терапии; гистологическое исследование ткани почек, проведенное через 12 мес от начала лечения, продемонстрировало переход морфологических изменений во II класс (по ВОЗ) и значительное снижение индекса активности люпус-нефрита.

Привлекают внимание данные японских исследователей, которые использовали ЦсА в очень низких дозах (1 мг/кг/сут) для лечения 2 больных СКВ с тромбоцитопенией, резистентной к высоким дозам ГКС [69]. В результате лечения отмечено увеличение уровня тромбоцитов в периферической крови, что позволило существенно снизить поддерживающую дозу ГКС.

В литературе имеются единичные наблюдения положительного влияния ЦсА на одно из основных проявлений СКВ - полисерозит. Так, исчезновение рецидивирующего плеврального выпота, резистентного к терапии многочисленными иммуномодулирующими агентами, к дренажированию и плеврэктомии, было получено на фоне лечения внутривенным иммуноглобулином в дозе 2г/кг веса (ежемесячно, в течение 6 мес), за которым последовала терапия ЦсА (в течение 4 мес) [65]. Кроме того, описан случай первичного асцита, успешно леченный в течение нескольких дней ЦсА [41].

Несмотря на то, что большинство авторов отмечают неэффективность ЦсА в отношении кожных проявлений СКВ, существует несколько наблюдений положительного влияния ЦсА на поражение кожи в виде подострой кожной волчанкой [37] и lupus erythematosus profundus [61]. K.Saito и соавт. описали первый случай сочетания СКВ и мультицентрического ретикулоэритематоза, успешно леченный ЦсА [62].

Несомненным достоинством ЦсА по сравнению с другими препаратами, используемыми для лечения СКВ, является относительно меньшая частота как непосредственных, так и отдаленных побочных эффектов, в первую очередь, инфекционных осложнений и злокачественных новообразований. Хотя ЦсА не рекомендуется назначать во время беременности, он, в отличие от цитотоксических препаратов, обладает минимальной тератогенностью. Описано несколько пациенток с СКВ, лечившихся ЦсА, с нормальным течением беременности и родов [23].

Тем не менее при назначении ЦсА больным СКВ необходимо принимать во внимание возможность развития некоторых специфических токсических реакций, наиболее серьезной из которых является нарушение функции почек. Лечение ЦсА ассоциируется с двумя видами нефротоксичности - так называемой функциональной и структурной. "Функциональная" нефротоксичность проявляется увеличением концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови в отсутствии морфологических нарушений в почечной ткани, что может быть обусловлено способностью препарата вызывать вазоконстрикцию афферентных артериол клубочков почек, в результате чего наблюдается снижение почечного кровотока. Гораздо реже встречается "структурная" нефротоксичность, когда при морфологическом исследовании почек (обычно на фоне

длительного применения высоких доз ЦсА) выявляется изометрическая вакуолизация проксимальных канальцев, интерстициальный фиброз и васкулопатия, затрагивающая мелкие артерии. Эти изменения обычно частично обратимы, но потенциально могут приводить к развитию хронической почечной недостаточности. Другой побочный эффект, требующий тщательного мониторинга, - повышение диастолического артериального давления (АД), которое развивается, по данным различных авторов, у 5-45% больных СКВ, получающих ЦсА. Обычно повышение АД наблюдается в течение первых недель лечения ЦсА, чаще у больных, страдающих артериальной гипертензией. После снижения дозы или отмены препарата АД, как правило, быстро нормализуется, особенно при добавлении к терапии блокаторов кальциевых каналов (нифедипина, исрадипина и др.) и редко является основанием для прерывания лечения [4,5,28, 63,76].

Особого внимания заслуживает работа итальянских исследователей, которые предприняли первое значительное изучение побочных эффектов ЦсА, развивающихся у больных СКВ [18]. По их данным, побочные реакции, не приводящие к отмене препарата, наблюдались в 62,5% (из 56 больных), наиболее частой из которых был гипертрихоз (31,3%). Отмена ЦсА в связи с плохой переносимостью отмечена в 16% случаев, при этом основными причинами прекращения лечения была нефротоксичность и тремор, полностью купировавшиеся в течение 3 мес после отмены ЦсА.

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что ЦсА при СКВ обладает выраженным антипротениурическим действием, которое в большинстве случаев проявляется в достаточно короткие сроки. Большинство исследователей также показано достижение стероидсберегающего эффекта, что позволяет снизить выраженность побочных действий кортикостероидной терапии. Кроме того, имеются отдельные наблюдения положительного влияния ЦсА и на другие клинические и лабораторные проявления СКВ, которые, однако, не позволяют сделать окончательный вывод об эффективности данного препарата при тех или иных синдромах заболевания. До сих пор не проведены контролируемые исследования ЦсА по сравнению с традиционными цитотоксическими препаратами, трудным остается мониторинг за безопасностью терапии данным препаратом. Все вышесказанное свидетельствует о том, что место ЦсА при СКВ требует дальнейшего изучения.

Другое новое направление в терапии СКВ связано с применением мофетила микофенолата.

Мофетила микофенолат (ММФ) представляет собой синтетический морфолиноэтиловый эфир микофенольной кислоты (МФК) и является ее предшественником. МФК - слабая органическая кислота, которая была выделена как продукт естественной ферментации *Penicillium stoloniferum* в 1913 г Alsberg и Black. МФК - неконкурентный обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), фермента, ответственного за лимитирующую стадию синтеза *de novo* гуанозинового нуклеотида. МФК обладает более высоким сродством к ИМФДГ II типа (именно эта "индуцируемая" изоформа преобладает в пролиферирующих лимфоцитах) по сравнению с ИМФДГ I типа, относящейся к "конституциональным" ферментам, характерным для неделящихся клеток, которые способны осуществлять биосинтез пуриновых нуклеотидов по так называемому реутилизационному пути, поэтому для них действие МФК не имеет критического значения [9].

В очень низких (наномолярных) концентрациях МФК подавляет пролиферацию стимулированных митогенами В- и Т-лимфоцитов периферической крови человека *in vitro*. МФК не влияет на большинство делящихся клеток других типов, хотя в концентрациях от 1 до 10 мкмоль/л она подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток [9]. Кроме того, МФК обладает антипролиферативным эффектом в отношении мезангиальных клеток почек человека и животных. Этот эффект был продемонстрирован на крысах линии anti-Thy-1 (модели мезангиопротективного гломерулонефрита). При назначении МФК мышам наблюдается угнетение синтеза ДНК в лимфатических узлах, но не в реплицирующихся клетках иной локализации. Таким образом, цитотоксический эффект МФК и ММФ ограничивается, главным образом, лимфоцитами, что обуславливает относительно хорошую переносимость препарата [9]. *In vivo* МФК подавляет образование популяции цитотоксических Т-лимфоцитов, способных лизировать аллогенные клетки [9]. Истощение запасов гуанозинового нуклеотида под действием МФК отрицательно влияет не только на синтез ДНК, но также на процесс гликозилирования молекул, осуществляющих адгезию, приводя таким образом к затруднению взаимодействия эндотелиальных клеток и лимфоцитов. В конечном итоге, нарушение экспрессии молекул адгезии подавляет поступление лимфоцитов в очаги воспаления. В частности, было показано, что ММФ снижает трансэндотелиальную миграцию CD4+ и CD8+ лимфоцитов, экспрессию VCAM-1, Е-селектина и Р-селектина на эндотелиальных клетках [10]. Применение ММФ при волчаночном нефрите у 2 из 5 пациентов привело к снижению или исчезновению VCAM-1 в эндотелии клубочков почек по сравнению с контрольной группой и пациентами, получавшими циклофосфан [49]. МФК подавляет образование антител в культурах лимфоцитов и клеток селезенки человека. У больных, перенесших пересадку почки, ММФ подавляет гуморальный иммунный ответ на антигеномиметические и антилимфоцитарные препараты [48], а также на антигены противогриппозной вакцины. Такая супрессия гуморального ответа может оказаться полезной при лечении заболеваний, опосредованных антителами, в том числе, СКВ. Кроме того, МФК обладает способностью ингибировать индуцированную или так называемую патологическую, но конституциональную форму синтеза оксида азота, что было продемонстрировано в культуре эндотелиальных клеток головного мозга у крыс и мышей, стимулированных ИФН- γ и ФНО- α [64].

Основными побочными эффектами ММФ являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как диарея, тошнота, рвота, гастроэнтерит [2, 8, 9]. Также описаны единичные случаи эзофагита, острой язвы желудка и 12-перстной кишки [2]. На втором месте по частоте развития побочных реакций - гематологические нарушения: лейкопения (у 19 - 35 % пациентов), анемия (у 25%) и тромбоцитопения (у 8-10%) [2,8,9], при этом необходимо отметить, что при снижении дозы ММФ лейкопения легко устраняется. Как и любой другой иммунодепрессант, ММФ повышает восприимчивость пациентов к инфекции. Наиболее часто при приеме ММФ встречается цитомегаловирусная инфекция, инфекции, вызванные вирусами Herpes simplex и Herpes zoster, но тяжелые инфекционные осложнения встречаются редко [8,9]. Частота развития опухолей на фоне терапии ММФ не превышает 3% в исследованиях у лиц с трансплантацией органов. Препаратные исследования на животных не продемонстриро-

вали влияния ММФ на фертильность, однако наблюдался тератогенный эффект препарата у крыс и кроликов. Несмотря на то, что к настоящему моменту зарегистрировано рождение 5 здоровых детей от матерей, находившихся на терапии ММФ, следует рекомендовать эффективную контрацепцию во время применения и в течение 6 недель после отмены препарата [8].

Первоначально ММФ была изучена как противоопухолевое средство, главным образом, японскими исследователями, а в 70-х годах была показана эффективность ММФ при псориазе. Но только в конце 80-х годов Allison и его группа представили ММФ как иммунодепрессант антиметаболического типа [цит. по 33]. ММФ был вначале изучен как средство для лечения и профилактики острого отторжения аллогенных трансплантатов различных солидных органов [почек, печени, сердца, поджелудочной железы] в рамках комбинированной терапии [9,27,40,66].

К настоящему времени имеется небольшое число наблюдений, касающихся применения ММФ при аутоиммунных заболеваниях: ревматоидном артрите [36], системных васкулитах [56,73], псориазе, пиодермии [42], пузырчатке [26], атопической экземе, аутоиммунной гемолитической анемии, воспалительных заболеваниях кишечника (болезни Крона [50], неспецифическом язвенном колите), аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе, миастении, дерматомиозите [34], склеродермии [67], гломерулонефрите [12].

По данным экспериментальных исследований, введение ММФ снижает выраженность протеинурии, гломерулосклероза, интерстициальной инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами у частично нефрэктомизированных крыс. При этом антилимфоцитарный эффект ММФ оказывает влияние не только на иммунологические, но и на "неиммунологические" механизмы прогрессирования патологических изменений в ткани почек, такие как ингибирование лимфоцитов, выраженность макрофагальной инфильтрации, гломерулосклероза и интерстициального фиброза, а также подавление пролиферации клеток почечных канальцев [32]. Исследования на экспериментальных моделях СКВ показали увеличение выживаемости и снижение протеинурии у NZB/W мышей, ММФ проявил также иммуносупрессивный эффект в отношении формирования аутоантител, предотвращая развитие у животных анемии и лейкопении [19,52]. На модели MRLlpr/lpr мышей было продемонстрировано увеличение выживаемости, снижение альбуминурии и гематурии, числа В-клеток, продуцирующих антитела, уровня анти-ДНК и IgG и отложения С3-компонента комплемента в клубочках почки [47]. На фоне терапии ММФ у мышей линии MRLlpr/lpr наблюдалось уменьшение выраженности периваскулярных инфильтратов в почках и больших слюнных железах, снижение числа лимфоцитов в селезенке и повышение пролиферативного ответа лимфоцитов на конканавалин А *in vitro*, а также повышение образования ИЛ-12 и ИФН- γ клетками селезенки после стимуляции конканавалином А и повышение уровня ИЛ-12 в сыворотке [46]. Представляется интересным наблюдение других авторов, продемонстрировавших уменьшение связывания иммунных комплексов (прежде всего - комплекса "нуклеосома/антинуклеосомные антитела") с капиллярной стенкой в клубочках почки [72]. Применение ММФ приводило к снижению накопления и пролиферации лимфоцитов и макрофагов в клубочках по сравнению с контрольной группой животных.

К настоящему времени эффективность и переноси-

мость ММФ у больных СКВ изучена в немногочисленных открытых испытаниях, включающих прежде всего пациентов с рефрактерным люпус-нефритом. Терапия ММФ приводила к снижению или стабилизации сывороточного креатинина и протеинурии [8, 15, 17, 20, 22, 33, 35, 57, 58]. Так, на фоне ММФ был достигнут хороший антипротеинурический эффект у 2-х пациентов с диффузным пролиферативным люпус-нефритом, у которых наблюдалась неэффективность предыдущей пульс-терапии циклофосфаном [35]. Другие исследователи применили ММФ у 12 пациентов с рецидивирующим и резистентным люпус-нефритом, 11 из которых ранее получали циклофосфан [22], при этом длительность терапии колебалась от 3 до 24 месяцев. На фоне комбинированного лечения преднизолоном и ММФ уровень креатинина в сыворотке крови оставался нормальным или снижался, у некоторых пациентов наблюдалась нормализация уровней С3-компонента комплемента и анти-ДНК. Побочными эффектами были лейкопения, желудочно-кишечные осложнения (тошнота/рвота, панкреатит), вторичная инфекция (стоматит, пневмония). Эти осложнения купировались при снижении дозы ММФ, и лишь в одном случае из-за развития панкреатита потребовалось прекращение лечения. Проведено открытое пилотное исследование ММФ в дозе 1,5-2 г/сут (в течение 8-16 мес) у 10 пациентов с СКВ, сохранявших активность заболевания, несмотря на применение кортикостероидных, аминохинолиновых и цитотоксических (циклофосфан, азатиоприн) препаратов [33]. У всех больных наблюдался положительный эффект ММФ в виде снижения общей активности (по шкале SLAM), уменьшения яркости эритемы, выраженности суставного синдрома, повышения уровня тромбоцитов, снижения уровня протеинурии, нормализации содержания белка в плазме крови и улучшения функции почек. Также наблюдалось снижение СОЭ, анти-ДНК, активированных Т-клеток (HLA DR) и натуральных киллеров, повышение уровня комплемента. Кроме того, удалось значительно снизить дозу преднизолона. Побочные эффекты были незначительными (диарея, зуд, головокружение, миалгии, инфекции верхних дыхательных путей) и ни в одном из случаев не потребовали отмены препарата.

ММФ был назначен 8 пациентам с резистентным к предшествующей терапии и/или рецидивирующим нефротическим синдромом, 2 из которых страдали СКВ [12]. В результате лечения ММФ удалось достигнуть существенного снижения уровня протеинурии и стабилизации сывороточного креатинина, значительно уменьшить дозу кортикостероидов при СКВ или отменить их полностью; побочных реакций отмечено не было.

L.Wallman и соавт сообщили о небольшом опыте применения ММФ у 4-х пациентов с рефрактерным к циклофосфамиду люпус-нефритом [74]. Назначение ММФ привело к улучшению состояния у всех больных вплоть до клинико-лабораторной ремиссии нефрита у 3 из них, продолжительность которой составила более 12 мес. Единственной неблагоприятной реакцией были боли в животе и диарея, не потребовавшие отмены препарата.

Проведено также исследование переносимости ММФ у 24 пациентов с СКВ, которым препарат был назначен в связи с неэффективностью и/или непереносимостью "традиционных" иммунодепрессантов или с целью достижения стероидсберегающего эффекта [60]. В целом также была показана хорошая переносимость ММФ со снижением активности заболевания, оцененной с помощью шкалы SLEDAI, и с получением стероидсберегающе-

го эффекта, за исключением 3-х больных, у которых лечение пришлось прекратить из-за тошноты, рвоты, диареи. За время наблюдения (в среднем - 13 мес) отмечено возникновение 10 случаев вторичной инфекции у 6 пациентов изучаемой группы.

Особый интерес представляют результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования ММФ при СКВ [14], в котором сравнивалась эффективность и переносимость ММФ и перорального циклофосфана у 42 пациентов с диффузным пролиферативным люпус-нефритом. В сравниваемых группах не отмечено существенных различий как по частоте полной и частичной ремиссий, так и по частоте обострений. Частота инфекционных осложнений была выше в группе больных, получавших циклофосфан, чем ММФ. Другие осложнения, такие как аменорея, усиленное выпадение волос и лейкопения, имели место

только на фоне лечения циклофосфаном. Примечательно, что смертельные исходы также наблюдались только в группе пациентов, получавших циклофосфан.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что применение ММФ представляет собой перспективное направление в терапии СКВ. Исследования, проведенные пока на небольшом количестве пациентов, показывают хороший эффект ММФ в отношении подавления признаков активности СКВ, особенно - люпус-нефрита, при хорошей переносимости препарата, что определяется селективностью иммуносупрессивного действия. Однако необходимо проведение длительных исследований с участием гораздо большего числа пациентов для подтверждения эффективности ММФ и уточнения частоты и выраженности побочных реакций.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Иванова М.М. Системная красная волчанка. В кн. Ревматические болезни (под редакцией В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука). М., Медицина, 1997, 160-171.
2. Корсакова Т.В. Применение селлсепта для профилактики острого отторжения почечного трансплантата. Автореф. дис. канд.мед.наук. М., 1999.
3. Насонов Е.Л. Перспективы применения циклоsporина А в ревматологии. Росс. ревматол., 1999, 2, 18-25.
4. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия ревматических болезней. М. Изд. М-Сити, 1996.
5. Насонов Е.Л., Ключкина Н.Г., Шекшина С.В., Насонова В.А. Новые аспекты применения циклоsporина А (сандиммун) в ревматологии: лечение системной красной волчанки. Тер. архив, 2000, 5, 67-71.
6. Насонов Е.Л., Штутман В.З., Насонова В.А. Перспективы применения циклоsporина А (сандиммун) при ревматических заболеваниях. Клини. медицина, 1994, 4, 1-6.
7. Насонова В.А. Системная красная волчанка. М., 1972.
8. Adu D., Cross J., Jayne D.R.W. Treatment of systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *Lupus*, 2001, 10, 203-208.
9. Bardsley-Elliott, Noble S., Foster R.H., Bardsley A. *BioDrugs*, November 1999, 12 (5), 363-410.
10. Blaheta R.A., Leckel K., Wittig B. et al. Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogenic CD4 and CD8 T-cells. *Transplant. Proceed.*, 1999, 31, 1250-1252.
11. Blank M., Ben-Bassat M., Shoenfeld Y. The effect of cyclosporin on early and late stages of experimental lupus. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 1350-1355.
12. Briggs W.A., Choi M.J., Scheel P.J. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31 (2), 213-217.
13. Caccavo D., Lagana B., Mitterhofer A.P., Ferri G.M., Afeltra A. et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporin A. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40 (1), 27-35.
14. Chan T.M., Li F.K., Colin S.O. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 16, 1156-1162.
15. Chen Y., Lu F., Li A., Chen W., Zou W. Mycophenolate mofetil combined with corticosteroid to treat IV lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, 98 (abst. 502).
16. Cinquini M., Gorla R., Tincani A. et al. Retrospective evaluation of 10 years experience in treatment of SLE with cyclosporin A. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41 (suppl.), 109.
17. Conteras G., Roth D., Berho M. et al. Immunosuppressive therapy for proliferative lupus nephritis: preliminary report of a prospective randomized clinical trial with mycophenolate mofetil. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, 99 (abst. 507).
18. Conti F., Priori R., Alessandri C. et al. Safety profile and causes of withdrawal due to adverse events in systemic lupus erythematosus patients treated long-term with cyclosporine A. *Lupus*, 2000, 9, 676-680.
19. Corna D., Morigi M., Facchinetti D. et al. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int.*, 1997, 51 (5), 1583-1589.
20. Cross J., Jayne D. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus*, 2000, 9, 647-650.
21. Dammacco F., Alberighi D.C.O., Ferraccioli G. et al. Cyclosporine-A plus steroids versus steroids alone in the 12-month treatment of systemic lupus erythematosus. *Int.J.Clin.Lab.Res.*, 2000, 30 (2), 67-73.
22. Dooley M.A., Cosio F.G., Nachman P.H. et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J.Am.Soc.Nephrology*, 1999, 10 (4), 833-839.
23. Doria A., Di Lenardo L., Vario S. et al. Cyclosporin A in pregnant patient affected with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Inter.*, 1992, 12, 77-78.
24. Dostal C., Tesar V., Rychlik I., Zabka J., Vencovsky J. et al. Effect of 1 year cyclosporine A treatment on the activity and renal involvement of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Lupus*, 1998, 7 (1), 29-36.
25. Duarte R. Cyclosporine: renal effects and prostacyclin. *Ann. Inter. Med.*, 1985, 102 (3), 420.
26. Enk A.H., Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil. *Lancet*, 1997, 350, 494.
27. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *Lancet*, 1995, 345, 1321-1325.
28. Fassi A., Sangalli F., Colombi F. et al. Beneficial effects of calcium channel blockade on acute glomerular hemodynamic changes induced by cyclosporine. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 33 (2), 267-275.
29. Favre H., Miesher P.A., Huang Y.P. et al. Cyclosporin in the treatment in the lupus nephritis. *Am. J. Nephrol.*, 1989, 9, 57-60.
30. Ferrario L., Bellone M., Bozzolo F. et al. Remission from lupus nephritis resistant to cyclophosphamide after additional treatment with cyclosporin A (letter). *Rheumatol. (Oxford)*, 2000, 39 (2), 218-220.
31. Fu L.W., Yang L.Y., Chen W.P., Lin C.Y. Clinical efficacy of cyclosporin A neoral in the treatment of paediatric lupus nephritis with heavy proteinuria. *British J. Rheumatol.*, 1998, 37 (2), 217-221.
32. Fujihara C.K., Malheiros D.M.A.C., Zatz R., de L.Noronha I. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int.*, 1998, 54, 1510-1519.
33. Gaubitz M., Schorat A., Shotte H. et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus*, 1999 (8), 731-736.
34. Gelber C.A., Nousari H.C., Wigley F.M. Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestations of dermatomyositis: a series of 4 cases. *J. Rheumatol.*, 2000, 27, 1542-1545.
35. Glicklich D., Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide.

- Am. J. Kidney Dis., 1998, 32 (2), 318-322.
36. Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil. *Clinical Experimental Rheumatol.*, 1993, 11, 117-119.
37. Grabbe S., Kolde G. Coexisting lichen planus and subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Exper. Dermatol.*, 1995, 20, 249-254.
38. Hallegua D., Wallace D.J., Metzger A.L. et al. Cyclosporin for lupus membranous nephritis: experience with ten patients and review of the literature. *Lupus*, 2000, 9, 241-251.
39. Hallegua D., Wallace D.J., Metzger A.L. et al. Cyclosporin for membranous lupus nephritis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 40 (suppl.), 57.
40. Halloran P., Mathew T., Tomlanovich S. et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Transplant.*, 1997, 63 (1), 39-47.
41. Hernandez - Perez J., Fernandez Fernandez J., Sanz Moreno C., Garrancho J.M., Botella J. Primary ascites as the presenting feature of systemic lupus erythematosus: response to cyclosporin therapy. *Nephrol. Dialysis Transplant.*, 1995, 10 (8), 1451-1453.
42. Hohenleutner U., Mohr V.D., Michel S., Landthaler M. Mycophenolate mofetil and cyclosporin treatment for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Lancet*, 1997, 350, 1748.
43. Isenberg D.A., Karassa F.B. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis (letter). *N. Engl. J. Med.*, 2001, 344 (5), 382-383.
44. Isenberg D.A., Snaith M.L., Morrow W.J. et al. Cyclosporin A for treatment of systemic lupus erythematosus. *Int. J. Immunopharmacol.*, 1981, 3, 163-169.
45. Jones M.G., Harris G. Prolongation of life in female NZB/NZW (F1) hybrid mice by cyclosporin A. *Clin. Exper. Immunol.*, 1985, 59, 1-9.
46. Jonsson C.A., Erlandsson M., Svensson L., Molne J., Carlsten H. Mycophenolate mofetil ameliorates perivascular T lymphocyte inflammation and reduces the double - negative T cell population in SLE - prone MRL/lpr/lpr mice. *Cell Immunol.*, 1999, 1, 197 (2), 136-144.
47. Jonsson C.A., Svensson L., Carlsten H. Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (SLE) - prone MRL/lpr/mice. *Clin. Exp. Immunol.*, 1999, 116 (3), 534-541.
48. Kimball J.A., Pescovitz M.D., Book B.K., Norman D.J. Reduced human IgG anti-ATGAM antibody formation in renal transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplant.*, 1995, 60 (12), 1379-1383.
49. Li L., Hu W., Zhou H., Liu Z. Clinico-pathological evaluation of mycophenolate mofetil (MMF) therapy in twenty three cases of diffuse proliferative lupus nephritis (SLE-DPGN). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10, 172 (abstract 464).
50. Lowry P.W., Sandborn W.J., Lipsky J.J. Mycophenolate mofetil for Crohns disease? *Lancet*, 1999, 354.
51. Manger K., Kalden J.R., Manger B. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *British J. Rheumatol.*, 1996, 35 (7), 669-675.
52. McMurray R.W., Elbourne K.B., Lagoo A., Lal S. Mycophenolate mofetil suppresses autoimmunity and mortality in the female NZB/NZW F1 mouse model of systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.*, 1998, 25 (12), 2364-2370.
53. Miescher P.A., Miescher A. Combined cyclosporin-steroid treatment of systemic lupus erythematosus In: R.Schindler, ed. *Cyclosporin in autoimmune diseases*. Berlin: Springer, 1985, 337-345.
54. Morton S.J., Powell R.J. An audit of cyclosporin for systemic lupus erythematosus and related overlap syndromes: limitations of its use. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 487-489.
55. Myers B.D., Ross J., Newton L. et al. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *New Engl. J. of Med.*, 1984, 311 (11), 699-705.
56. Nowack R., Gobel U., Klooker P. et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1999, 10 (9), 1965-71.
57. Pashinian N., Wallace DJ, Klinenberg JR. Mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 110 (abstract 464).
58. Petri M. Mycophenolate mofetil treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 303 (abstract 1395).
59. Radhakrishnan J., Kunis C.L., D'Agati V. et al. Cyclosporin treatment of lupus membranous nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 1994, 42, 147-154.
60. Riskalla M., Fatica R., Somers E., McCune W.J., Arbor A. Tolerability of mycophenolate mofetil (MMF) in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43 (9) (suppl), 241 (abstract 1047).
61. Saeki Y., Ohshima S., Kurimoto I., Miura H., Suemura M. Maintaining remission of lupus erythematosus profundus (LEP) with cyclosporin A. *Lupus*, 2000, 9, 390-392.
62. Saito K., Fujii K., Nakayamada Y. et al. A case of systemic lupus erythematosus complicated with multicentric reticulohistiocytosis (MRH): successful treatment of MRH and lupus nephritis with cyclosporin A. *Lupus*, 2001, 10, 129-132.
63. Schachter M. Cyclosporine A and hypertension. *J. Hypertens.*, 1988, 6, 511-516.
64. Senda M., DeLustro B., Eugui E., Natsumeda Y. Mycophenolic acid, an inhibitor of IMP dehydrogenase that is also an immunosuppressive agent, suppresses the cytokine-induced nitric oxide production in mouse and rat vascular endothelial cells. *Transplant.*, 1995, 60 (10), 1143-1148.
65. Sherer Y., Langevitz P., Levy Y., Fabrizzi F., Shoenfeld Y. Treatment of chronic bilateral pleural effusions with intravenous immunoglobulin and cyclosporin. *Lupus*, 1999, 8 (4), 324-327.
66. Sollinger H.W. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplant.*, 1995, 60 (3), 225-232.
67. Stratton R.J., Wilson H., Black C.M. Pilot study of anti - thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent - onset diffuse scleroderma. *J. Rheumatol.*, 2001; 40, 84-88.
68. Strom T.B., Loertscher R. Cyclosporine-induced nephrotoxicity. *New Engl. J. Med.*, 1984, 311 (11), 728-729.
69. Sugiyama M., Ogasawara H., Kaneko H., Hishikawa T., Sekigawa I. et al. Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1998, 7 (1), 53-56.
70. Tam L.S., Li E.K., Leung S.B., Lai F.M., Wang A. Long-term treatment of lupus nephritis with cyclosporin A. *Q.G.M.*, 1998, 91 (8), 573-580.
71. Tokuda M., Kurata N., Mizoguchi A., Inoh M. et al. Effect of low dose cyclosporin A on systemic lupus erythematosus disease activity. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 551-558.
72. Van Bruggen M.C., Walgreen B., Rijke T.P., Berden J.H. Attenuation of murine lupus nephritis by mycophenolate mofetil. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1998, 9 (8), 1407-1415.
73. Waiser J., Budde K., Braasch E., Neumayer H.H. Treatment of acute c-ANCA-positive vasculitis with mycophenolate mofetil. *Am. J. Kidney Dis.*, 1999, 34 (3), 9.
74. Wallman L., Stewart G., Charman J., Oconnell P., Fulcher D. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases. *Aust. NZ. J. Med.*, 2000, 30, 712-715.
75. Weir M.R., Fink J.C., Hanes D.S. et al. Chronic allograft nephropathy: effect of cyclosporine reduction and addition of mycophenolate mofetil on progression of renal disease. *Transplant. Proceed.*, 1999, 31, 1286-1287.
76. Yocum D.E. Cyclosporine: clinical application in autoimmune diseases. 2000.