

Перспективы применения микофенолата мофетила при системной склеродермии

Л.П.Ананьева

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Рассмотрены иммуносупрессивные свойства микофенолата мофетила (ММФ) и результаты его использования при отторжении трансплантата и ревматических заболеваниях. Приведены данные, которые позволили предположить подавление избыточного фиброобразования при использовании ММФ, а также результаты экспериментов, убедительно подтвердивших его антифиброзные свойства. Проанализированы результаты клинических испытаний ММФ при интерстициальном поражении легких у больных системной склеродермией, отмечены не только улучшение или стабилизация функциональных легочных тестов, но и оптимизация прогноза (по данным ретроспективных наблюдений). Интересны данные экспериментов, демонстрирующие подавление развития легочной гипертензии за счет антипролиферативных и противовоспалительных эффектов ММФ, которые свидетельствуют о потенциальных возможностях препарата в лечении легочной гипертензии.

Prospects for using mycophenolate mofetil in diffuse scleroderma

L.P. Ananyeva

Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the immunosuppressive properties of micophenolate mofetil (MMF) and results of its use in graft rejection and rheumatic diseases. It also provides evidence suggesting the suppression of overfibrosis with the use of MMF, as well as the results of the experiments strongly confirming its antifibrotic properties. The author analyzes the results of clinical trials of MMF used in lung interstitial injury in patients with diffuse scleroderma, notes not only improvement or stabilization of lung functional tests, but also the optimization of prognosis (as evidenced by retrospective observations). Of interest are the experimental data demonstrating the suppression of pulmonary hypertension due to the antiproliferative and anti-inflammatory effects of MMF, which are indicative of the potential abilities of the agent to treat pulmonary hypertension.

Системная склеродермия (ССД), или системный склероз, — аутоиммунное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется прогрессирующим генерализованным фиброзом. В ранней стадии системного склероза отмечаются активный иммуновоспалительный процесс в коже и начальные признаки склеродермической микроангиопатии. Морфологически определяются плазматическое пропитывание и мукоидное набухание стенки сосудов, лимфогистиоцитарная инфильтрация вокруг сосудов и придатков кожи, состоящая преимущественно из CD4+ Т-лимфоцитов, скопление активированных тучных клеток (с признаками дегрануляции) вокруг сосудов, скопление фибробластов в периваскулярных пространствах. Эти данные обосновывают возможность подавления иммунного воспаления, предшествующего сосудистым нарушениям и активации фибропластических реакций, с помощью иммуносупрессоров [1]. Морфологические доказательства активации иммунной системы, развития иммунного воспаления и опыт применения болезньюмодифицирующих противоревматических препаратов при других системных заболеваниях соединительной ткани закономерно привели к попыткам назначения иммуносупрессоров и при ССД. Следует отметить, что современная патогенетическая терапия наиболее перспективна в ранней стадии болезни, предшествующей развитию необратимого фиброза и недостаточности функции жизненно важных органов [2]. Иммуносупрессорные препараты в сочетании с глюкокортикоидами (ГК) чаще всего используются в лечении ССД [3]. Иммуносупрессоры (D-пеницилламин, азатиоприн, метотрексат, циклоспорин А и циклофосфамид) назначают при быстро прогрессирующем течении заболевания, оверлап-синдроме и интерстициальном легочном поражении. Данные литературы свидетельствуют об умеренно выраженном иммуносупрессивном эффекте этих препаратов при ССД. Про-

должает использоваться D-пеницилламин (Купренил) в первую очередь из-за антифиброзных свойств. И хотя доказательная база для его применения скромна, препарат традиционно назначают больным ССД с индуративными изменениями кожи. Доказательства эффективности по сравнению с плацебо получены только для циклофосфамида при интерстициальном поражении легких [4], однако, по данным метаанализа, его эффективность пока недостаточно убедительна [5].

Эксперты также рекомендуют использование метотрексата в качестве антифиброзного средства при генерализованном поражении кожи [3]. Длительное лечение иммуносупрессорами часто осложняется развитием нежелательных реакций, что сдерживает их применение. Выводы об эффективности азатиоприна и циклоспорина А основаны на ретроспективном анализе небольших групп больных, получивших непродолжительные курсы лечения, и зачастую противоречивы.

В последние годы внимание ревматологов привлекает микофенолата мофетил (ММФ), который успешно применяется наряду с азатиоприном для подавления реакции отторжения трансплантата и относится к иммунодепрессантам антиметаболического типа. В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях у больных, перенесших пересадку почки или сердца, ММФ снижал частоту отторжения, демонстрируя достоверно более высокую эффективность, чем азатиоприн [6, 7]. ММФ позволяет купировать уже начавшийся процесс острого отторжения трансплантатов сердца, почек и печени [8]. Препарат также применяют для лечения хронической вазопатии трансплантатов сердца и легких [8]. У больных с хронической нефротоксичностью, обусловленной циклоспорином А, дополнительное назначение ММФ приводило к улучшению функции почек [9]. Эффективность иммуно-

супрессии, обеспечиваемой ММФ, позволяла снизить дозы ГК и циклоспорина А [8].

ММФ — синтетический морфолиноэтиловый эфир микофенольной кислоты (МФК), продукта естественной ферментации *Penicillium stoloniferum*, обладающей антибактериальными, противовирусными, антигрибковыми, противоопухолевыми свойствами. МФК, образующийся под влиянием печеночных эстераз после приема ММФ, является неконкурентным ингибитором фермента инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ), ответственного за лимитирующую стадию синтеза *de novo* гуанозиновых нуклеотидов, необходимых для синтеза лимфоцитарной ДНК. МФК обратимо ингибирует синтез ДНК и пролиферацию стимулированных В- и Т-лимфоцитов периферической крови человека, не оказывая влияния на большинство делящихся клеток других типов, угнетает образование цитотоксических лимфоцитов *in vivo*. Источником запасов гуанозиновых нуклеотидов под действием МФК отрицательно влияет на процесс гликозилирования молекул, осуществляющих адгезию, что затрудняет взаимодействие эндотелиальных клеток и лимфоцитов и подавляет поступление лимфоцитов в очаг воспаления. Показано многообразное влияние ММФ на иммунопатологические процессы [10–12]. Наиболее детально изучено антипролиферативное действие ММФ. Известные эффекты ММФ приведены ниже.

Влияние ММФ на иммунную систему:

- в наномолярных концентрациях оказывает селективное антипролиферативное действие на активированные В- и Т-лимфоциты периферической крови человека *in vitro*, а также на стимулированные фибробласты и эндотелиальные клетки, однако в последнем случае для этого требовалась концентрация, в 10 раз большая, чем для подавления лимфоцитов (1 мкмоль/л и 100 нмоль/л соответственно), цитостатический эффект в отношении моноцитов и гладкомышечных стенок сосудов;

- подавляет экспрессию различных молекул на поверхности клеток, участвующих в процессах иммунного воспаления. Так, нарушение экспрессии молекул адгезии приводит к затруднению взаимодействия эндотелиальных клеток и активированных лимфоцитов, что тормозит поступление лимфоцитов в очаги воспаления;

- вызывает дозозависимое угнетение экспрессии маркеров активации и пролиферации лимфоцитов, а также *in vivo* подавляет образование популяции цитотоксических лимфоцитов, способных лизировать аллогенные клетки;

- угнетает синтез антител, по-видимому, за счет подавления функций В-клеток;

- ингибирует индуцированную («патологическую»), «неконституциональную» форму синтазы оксида азота.

Эффективное воздействие на иммунологические механизмы прогрессирования воспаления послужило основанием для применения ММФ при аутоиммунных ревматических заболеваниях. К настоящему времени имеется достаточное число наблюдений, касающихся применения ММФ при псориазе, ревматоидном артрите, системных васкулитах, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе, дерматомиозите, ССД. Детальный обзор, посвященный 10-летнему опыту применения ММФ при ревматических заболеваниях, опубликован в 2007 г. [13]. Наибольший опыт клинического применения ММФ накоплен при системной красной волчанке (СКВ). ММФ оказался весьма эффектив-

ным у больных пролиферативным люпус-нефритом. При этом отмечено антилимфоцитарное влияние ММФ не только на иммунологические, но и на «неиммунологические» проявления патологических изменений в ткани почек, в частности, на уменьшение выраженности гломерулосклероза и интерстициального фиброза в эксперименте [14].

Интерес к использованию ММФ при ССД основывается как на его иммуносупрессивных свойствах, так и на других особенностях действия, обнаруженных в опытах *in vitro* и экспериментах *in vivo*, а также при лечении больных ССД. В процессе применения ММФ оказалось, что он ингибирует избыточную продукцию коллагена и других матричных белков, снижает экспрессию TGF (оказывающего фиброгенное действие) и снижает синтез эндотелина I в эндотелиальных и эпителиальных почечных клетках. В эксперименте было показано тормозящее действие ММФ на склеротические процессы при развитии реакций отторжения (болезнь трансплантат против хозяина — БТПХ). Эти наблюдения побудили более детально изучить антифибротический эффект ММФ. Как известно, БТПХ может протекать как остро, так и хронически и заканчиваться фибротическими осложнениями вследствие недостаточности функции органа. В этом плане БТПХ клинически и патогенетически сходна с ССД. Обе болезни, отличающиеся значительной клинической гетерогенностью, характеризуются активацией иммунной системы, продукцией аутоантител и изменением цитокинового профиля. При этих заболеваниях процессы развития локального фиброза начинаются с вовлечения в очаг поражения кровеносных клеток (лейкоцитов, тромбоцитов, активированных лимфоцитов), сопровождаются местным расстройством микроциркуляции и активацией резидентных мезенхимальных клеток — фибробластов, эндотелиальных клеток, перицитов. Эти нарушения вызывают активацию фибробластов и увеличенное отложение коллагена в органах-мишенях, что приводит к локальному фиброзу, развитию органной недостаточности и смерти [15]. Успешное применение ММФ у больных с высоким риском развития БТПХ предполагало подавление процессов избыточного фиброзообразования. Интересно, что при лечении ММФ люпус-нефрита отмечено уменьшение выраженности гломерулосклероза и интерстициального фиброза [16]. Эти данные позволили предположить, что ММФ влияет на функции фибробластов, связанные с заживлением и образованием рубцовой ткани.

Прогрессирование фиброза при ССД и БТПХ свидетельствует о нарушении нормальных взаимосвязей процессов фиброзообразования и нормальной репарации поврежденных, направленных на восстановление функционально полноценной ткани (хорошо изученных на примере заживления ран). Очевидно, что при этих заболеваниях существующее в норме равновесие двух процессов сдвигается в сторону фиброобразования, и этот сдвиг носит необратимый характер (т.е. нормального заживления не происходит). В норме при повреждении (например, при образовании раны) наблюдаются активация и пролиферация фибробластов, миграция их в зону повреждения (рану), усиление синтеза фибробластами белков экстрацеллюлярного матрикса, особенно фибриллярного коллагена. Одновременно угнетается активность экспрессии матриксных металлопротеиназ и происходит соответствующая ингибция деградации коллагена, чтобы временно приостановить закономерные про-

цессы замены «старого» матрикса на новый. В этот период в очаге повреждения появляются специализированные формы фибробластов — миофибробласты, которые активно участвуют в отложении компонентов экстрацеллюлярного матрикса и рубцевании. Миофибробласты экспрессируют высокий уровень гладкомышечного α -актина, участвующего в формировании рубца и сжимающего экстрацеллюлярный матрикс, способствуя сближению краев раны и ее затягиванию. Персистенция миофибробластов в очаге повреждения может приводить к избыточному рубцеванию и фиброзированию с функциональной неполноценностью органа. Этот фенотип фибробластов обнаружен при патологических процессах, сопровождающихся избыточным фиброзом: например, обширные матриксные депозиты и избыточное рубцевание внутри склерозирующегося трансплантата, приводящие к замене функционально активной ткани на «инертную» фиброзную. Оказалось, что ММФ влияет на фибробластные функции, связанные с заживлением и образованием рубцовой ткани. Показано, что ММФ уменьшает экспрессию гладкомышечного α -актина и соответствующее сжатие матрикса фибробластами. ММФ оказывает прямой тормозящий эффект и на другие функции фибробластов: нарушает их миграцию и путем подавления транскрипции тормозит экспрессию коллагена 1-го типа. В целом это свидетельствует об антифиброзных свойствах ММФ. Веские доказательства самостоятельного антифиброзного действия ММФ были получены N. Roos и соавт. [17]. Авторы убедительно показали, что иммуносупрессивный и антифиброзный эффекты — два разных молекулярных механизма ММФ. Это открывает перспективу использования ММФ при патологических процессах, сопровождающихся избыточным фиброзом, в частности при ССД.

При изучении влияния ММФ на различные субпопуляции клеток были обнаружены интересные эффекты в отношении сосудов, что позволяет высказать предположение о своеобразном протективном действии ММФ на артерии и артериолы, которое осуществляется за счет известного механизма подавления пролиферации иммунокомпетентных клеток. Так, в эксперименте ММФ предупреждал структурные повреждения афферентной артериолы, обуславливающие расстройства гломерулярной гемодинамики на модели субтотальной нефрэктомии [18]. На модели солечувствительной АГ, индуцированной ангиотензином II, было показано, что ММФ подавлял инфильтрацию и активацию иммунных клеток, продуцирующих ангиотензин II, что предупреждало развитие гипертензии. «Защитный» эффект ММФ связан, по-видимому, с локальным модифицированием сосудистой реактивности и реабсорбции соли [19]. Особенно интересны экспериментальные работы, выполненные на модели легочной АГ. Легочная АГ характеризуется избыточной пролиферацией гладкомышечных клеток, что приводит к окклюзии легочных артериол, гипертрофии правого желудочка и смерти. ММФ *in vitro* дозозависимо тормозил пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артериол человека. В эксперименте на крысах ММФ эффективно уменьшал систолическое давление в правом желудочке и его гипертрофию, а также тормозил утолщение меди легочных артерий. ММФ значительно уменьшал число пролиферирующих клеток, несущих ядерный антиген (PCNA-позитивных клеток), инфильтрацию макрофагов и экспрессию P-селектина и ИЛ 6 на эндоте-

лии легочных артерий. Таким образом, ММФ тормозит развитие легочной гипертензии благодаря антипролиферативным и противовоспалительным свойствам. Эти данные свидетельствуют о потенциальных возможностях ММФ в лечении легочной гипертензии [20]. Возможность подавления пролиферации интимы была доказана на модели рестеноза стента. Известно, что одна из проблем, связанных со стентированием, — рестеноз, возникающий вследствие усиленной пролиферации интимы стента, особенно по его краю. По-видимому, миграция и адгезия лейкоцитов в зонах повреждения стимулируют миграцию гладкомышечных клеток из меди в интиму. Гистологически неоинтима стента состоит из гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса. Для уменьшения рестеноза предпринимались достаточно успешные попытки торможения и угнетения гиперплазии гладкомышечных клеток с помощью покрытия стента антипролиферативными веществами. Известные антипролиферативные свойства ММФ послужили основанием для его применения с целью уменьшения рестеноза в эксперименте. Было показано, что у крыс, получающих ММФ, зоны неоинтимы были меньше на 74%, а утолщение интимы — на 54%, чем у крыс без лечения. Интересно, что эпителизация зон повреждения произошла одновременно в сравниваемых группах, т.е. ММФ не влиял на сроки эндотелизации. Это очень важно, так как зона неполноценной эндотелизации может служить местом образования тромба. Известно, что иммуносупрессоры подавляют функции эндотелия, но в этом отношении ММФ уступает, например, рифампицину или такролимусу [21]. Новые данные о позитивном влиянии ММФ на сосудистую стенку позволяют рассматривать его в качестве нового средства лечения ССД — заболевания, сопровождающегося облитерирующей ангиопатией.

Опыт применения ММФ для лечения ССД пока весьма скромнен. Опубликовано около 10 работ, посвященных этой проблеме. Первая из них появилась в 2001 г. Авторы использовали ММФ для поддерживающей иммуносупрессивной терапии у 13 больных с диффузной формой болезни (давность менее 2 лет), а для подавления активности ССД применяли антилимфоцитарный иммуноглобулин (5-дневный курс). Первые 1,5 мес пациенты принимали ГК (с 20 мг/сут до полной отмены). Лечение ММФ по 2 г/сут продолжалось 12 мес. Состояние больных стабилизировалось, достоверно снизились показатели кожного счета, прогрессирования органных поражений за период наблюдения не отмечено. Препарат был отменен у 2 больных в связи с неэффективностью, 1 пациент погиб от ренального кризиса. В большинстве случаев переносимость ММФ была хорошей, побочных эффектов не наблюдалось [22]. Обнадеживающим был опыт применения ММФ у 6 больных с диффузной формой ССД и умеренным, но клинически очевидным поражением легких. Препарат в дозе 2 г/сут назначали как средство первой линии в сочетании с низкими дозами преднизолона, продолжительность лечения составила в среднем 16 мес (12–33 мес). У 5 больных с недавно появившимися признаками альвеолита отмечено улучшение клинической симптоматики, показателей функциональных легочных тестов и радиографической картины в легких, сохранявшееся в течение года на фоне приема ММФ. Положительная динамика стала очевидной через 4–6 мес терапии. У 1 больного с длительно текущим фиброзирующим

альвеолитом, резистентным к терапии циклофосфаном, улучшения не было. У другой пациентки в начале лечения ММФ наблюдалось явное улучшение, однако на 10-м месяце лечения развился плеврит, поэтому препарат был отменен [23]. J.J. Swigris и соавт. [24] применили ММФ для лечения интерстициального поражения легких у 28 больных с различными системными заболеваниями соединительной ткани, 9 из которых страдали ССД. Препарат назначали как для подавления активности заболевания (индукционная схема), так и в качестве поддерживающей терапии. В среднем через год у всех больных отмечена стабилизация легочной функции. S.C. Plastiras и соавт. [25] использовали ММФ в качестве поддерживающей терапии у 7 больных ССД, получавших индукционную терапию циклофосфаном (в среднем в течение 3 лет), по сравнению с 7 больными, которые после применения циклофосфана поддерживающей терапии не получали. Средняя продолжительность лечения составила 18 мес. Различий между группами не отмечено, в обеих группах состояние больных было стабильным, без ухудшения. S.I. Nihtyanova и соавт. [26] опубликовали результаты ретроспективного анализа течения и исходов ССД у 172 больных, 109 из которых получали ММФ (79% – более 1 года). Основными показаниями к назначению ММФ были активное поражение кожи и прогрессирующий легочный фиброз. У большинства больных наступило клиническое улучшение, однако показатели кожного счета и форсированная жизненная емкость легких в целом по группе достоверно не изменились. Стабилизация состояния наступила в 9% случаев. У 8% больных ММФ был отменен из-за побочных эффектов и у 14% – из-за неэффективности. В целом переносимость ММФ была достаточно хорошей. Наиболее интересным в этой работе представляется факт улучшения выживаемости. Так, 5-летняя выживаемость в группе ММФ составила 95,4%, а в контроле – 85,7%, что значительно выше всех современных показателей выживаемости больных ССД. Успешным оказался опыт M. Vanthuune и соавт. [27], применявших ММФ по 2 г/сут в течение года у 16 больных с ранним системным склерозом (давность болезни – до 1 года), у 7 из которых были признаки интерстициального поражения легких. Интересной была схема назначения ГК: до начала лечения ММФ была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном в течение 3 дней, которую затем повторяли 5 раз с месячным интервалом. Одновременно пациенты принимали поддерживающую дозу преднизолона 10 мг/сут и менее. Авторы отметили не только хороший эффект в отношении клинических проявлений, но и достоверное улучшение функциональных легочных тестов и диффузионной способности легких. В 2008 г. были опубликованы еще 2 работы [28, 29], в которых ретроспективно проанализированы эффективность и переносимость ММФ у больных ССД с интерстициальным поражением легких. Хотя достоверные положительные сдвиги в функциональных легочных тестах отсутствовали, авторы отмечают стабилизацию состояния больных, клиническое улучшение и хорошую переносимость ММФ. A.J. Gerbino и соавт. [28] оценили динамику функциональных легочных тестов за 12 мес и через 12 мес после начала лечения ММФ. Важным представляется то, что до лечения форсированная жизненная емкость легких

за год уменьшилась в среднем на 5%, а после терапии ММФ увеличилась на 4%. Этот факт указывает на перспективность применения ММФ не только при ранней стадии ССД, но и при выявлении отрицательной динамики легочной функции у длительно болеющих.

К настоящему времени ММФ при ССД получили немногим более 200 больных. Основным показанием для терапии было интерстициальное поражение легких. ММФ применяли при ССД как средство первой линии и/или для поддерживающей терапии, в частности, как альтернативу другим иммуносупрессорам (циклофосфан или азатиоприн).

Обобщая результаты приведенных выше небольших открытых неконтролируемых испытаний, можно заключить, что в большинстве случаев после лечения ММФ у больных ССД отмечали клиническое улучшение, стабилизацию состояния и приостановку прогрессирования по данным объективных методов исследования. ММФ назначался по единой схеме (2 г/сут) в сочетании с небольшими дозами ГК, длительно – в течение года и более. Наилучшие результаты достигнуты при назначении ММФ в качестве подавляющей терапии в ранние сроки болезни. В этих случаях наряду с общим клиническим улучшением или стабилизацией болезни отмечалось и улучшение функции легких. Препарат хорошо переносился больными.

Клиническое применение ММФ показало, что он обладает приемлемым спектром побочных эффектов и хорошей переносимостью. Основными побочными эффектами ММФ являются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта – диарея, тошнота, рвота, гастроэнтерит, описаны единичные случаи эзофагита, острой язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. На втором месте по частоте – гематологические нарушения: лейкопения (19–35% пациентов), анемия (25%) и тромбоцитопения (8–10%). Как и любой другой иммунодепрессант, ММФ повышает восприимчивость больных к инфекциям. Наиболее часто при приеме ММФ отмечали развитие цитомегаловирусной инфекции и инфекций, вызываемых вирусами *Herpes simplex* и *Herpes zoster*, тяжелые инфекционные осложнения встречались редко [30, 31]. Отечественный опыт применения ММФ при люпус-нефрите также показал хорошую переносимость препарата [32]. Побочные реакции отмечены у 36% больных, однако они были незначительными. Наиболее часто регистрировались умеренно выраженные желудочно-кишечные нарушения. Тяжелых инфекционных осложнений не наблюдалось. Интересно, что в этом исследовании зафиксировано значительное снижение частоты инфекционных заболеваний по сравнению с предшествующим 6-месячным периодом и примерно у 1/3 пациентов они не регистрировались вообще.

Реальное место ММФ в лечении ССД не определено, но первый опыт клинического применения его при ССД является положительным. Это позволяет исследователям единодушно сделать вывод о целесообразности проведения рандомизированных контролируемых многоцентровых исследований для оценки эффективности и переносимости ММФ при ССД, что дает возможность обосновать включение ММФ в арсенал иммуносупрессорных средств для лечения этого тяжелого ревматического заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Lin A.T., Clements P.J., Furst D.E. Update on disease modifying antirheumatic drugs in the treatment of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:409–26.
2. Shenin M., Naik M., Derk C.T. The use of mycophenolate mofetil for the treatment of systemic sclerosis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008;8(1):11–4.
3. Blank N., Max R., Lorenz H.-M. The role of DMARDs in systemic sclerosis therapy. *Rheum* 2006;45:iii42–44.
4. Marder W., McCune W.J. Advances in immunosuppressive therapy. *Semin Respir Crit Care Med* 2007;28(4):398–41.
5. Nannini C., West C.P., Erwin P.J. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Res Ther* 2008;10(5):R124.
6. Halloran P., Mathew T., Tomlanovich S. et al. Mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Transplantation* 1997;63:39–47.
7. Sollinger H.W. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1995;60:225–32.
8. Dooley M.A., Cosio F.G., Nachman P.H. et al. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observation. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833–9.
9. 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. *Transpl Proc* 1999;31:1286–7.
10. Bardsley-Elliot A., Noble S., Foster R.H. Mycophenolate mofetil: a review of its use in the management of solid organ transplantation. *BioDrugs* 1999 Nov;12(5):363–410.
11. Blaheta R.A., Leckel K., Wittig B. et al. Mycophenolate mofetil impairs transendothelial migration of allogenic CD4 and CD8 T-cells. *Transplant Proc* 1999;31:1250–2.
12. Senda M., DeLustro B., Eugui E. et al. 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. *Transplantation* 1995;60:1143–8.
13. Клюквина Н.Г., Насонов Е.Л. Результаты десятилетнего применения микофенолата Мофетила при системных заболеваниях соединительной ткани. *ПМЖ* 2007;15(26):1969–74.
14. Fujihara C.K., Malheiros DMAC., Zatz R. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney. *Kidney Int* 1998;54:1510–9.
15. Derk C.T., Jimenez S.A. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003; 2:181–91.
16. Wallman L., Stewart G., Charman J. et al. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases. *Aust NZ J Med* 2000;30:712–5.
17. Roos N., Poulalhon N., Farge D. et al. In Vitro Evidence for a direct antifibrotic Role of the Immunosuppressive Drug Mycophenolate Mofetil. *J Pharmacol Exper Therapeutics (JPET)* 2007;321:583–9.
18. Tapia E., Franco M., Sanchez-Lozada L.G. et al. Mycophenolate mofetil prevents arteriopathy and renal injury in subtotal ablation despite persistent hypertension. *Kidney Int* 2003;63(3):994–1002.
19. Rodriguez-Iturbe B., Pons H., Quiroz Y. et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int.* 2001;59(6):2222–32.
20. Suzuki C., Takahashi M., Morimoto H. et al. Mycophenolate mofetil attenuates pulmonary arterial hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;20;349(2):781–8.
21. Ilkay E., Tirikli L., Ozercan I. et al. Oral Mycophenolat Mophetyl prevents in-stent intimal hyperplasia without edge effect. *Angiology* 2006;57:577.
22. Stratton R.J., Wilson H., Black C.M. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheum* 2001;40:84–8.
23. Liou S.N.C., Bounas A., Andonopoulos A.P. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheum* 2006;45:1005–8.
24. Swigris J.J., Olson A.L., Fisher A. et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30–6.
25. Plastiras S.C., Vlachoyiannopoulos P.G., Tzelepis G.E. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006;45(12):1572.
26. Nihtyanova S.I., Brough G.M., Black C.M. et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheum* 2007;46:442–5.
27. Vanthuyne M., Blockmans D., Westhovens R. et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(2):287–92.
28. Gerbino A.J., Goss C.H., Molitor J.A. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;Feb;133(2):455–60.
29. Zamora A.C., Wolters P.J., Collard H.R. et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008 Jan;102(1):150–5.
30. Корсакова Т.В. Применение селсепта для профилактики острого отторжения почечного трансплантата. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1999.
31. Adu D., Cross J., Jayne D.R.W. Treatment of systemic lupus erythematosus with Mycophenolate mofetil. *Lupus* 2001;10:203–8.
32. Шекшина С.В. Применение циклоспорина А и мофетила микофенолата у больных системной красной волчанкой. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2002.

Н О В Ы Е К Н И Г И

А.В. Смирнов.

Атлас рентгенологической диагностики ревматоидного артрита.

— М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. — 56 с. — 52 ил.

В книге отражены рентгенологические симптомы артрита, особенности диагностики ревматоидного артрита (РА), рентгенологические изменения, происходящие в суставах при РА. Приводятся классификация, описание стадий РА, а также рентгенологические методы оценки суставных изменений при РА. Все симптомы продемонстрированы на рентгенограммах.

Приложения, включенные в атлас, содержат карты обследования пациентов.

Издание адресовано ревматологам, рентгенологам, а также врачам смежных специальностей.

Информация о книгах: 721-48-20.

