

- et al. Tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to DMARDs and/or the TNF inhibitor therapy: ACT-SURE preliminary results. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl. 3):379.
34. Yazici Y., Curtis J.R., Ince A. et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with moderate to severe RA and previous inadequate response to DMARD: the ROSE study. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S754.
35. Hirabayashi Y., Ishii T., Harigae H. Clinical efficacy of tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Rheum Int* 2010;30(8):1041–8.
36. Nakashima Y., Kondo M., Harada H. et al. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 2010;20:343–52.
37. Yamanaka H., Tanaka Y., Inoue E. et al. Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). *Mod Rheumatol* 2011;21(2):122–33.
38. Burmester G.R., Feist E., Kellner H. et al. Effectiveness and safety of the interleukin 6-receptor antagonist tocilizumab after 4 and 24 weeks in patients with active rheumatoid arthritis: the first phase IIIb real-life study (TAMARA). *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):755–9.
39. Насонов Е.Л., Панасюк Е.Ю., Буддаков С.Г. и др. Эффективность и безопасность тоцилизумаба при ревматоидном артрите (промежуточные результаты российского многоцентрового исследования). *Науч-практич ревматол* 2010; 2:21–9.
40. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1988;31:315–24.
41. Fransen J., Stucki G., van Riel P.L.C.M. Rheumatoid arthritis measures. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2003; 49:S214–S224.
42. Fries J.F., Spitz P.W., Kraines G.G., Holman H.R. Measurement of patient outcome in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1980;23:137–45.
43. Troum P.M., Peterfy C.G., Kaine J.L. et al. Baseline CRP predicts early improvement in synovitis, osteitis, and erosion on MRT in RA patients with tocilizumab: results from the ACT-RAY MRI study. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S49–S50.
44. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. от имени исследовательской группы. Применение инфликсимаба у больных ревматоидным артритом в клинической практике (по данным Российского регистра). *Тер арх* 2009;38:65–9.
45. Лукина Г.В., Сигидин Я.А., Насонов Е.Л. Промежуточные результаты Российского регистра применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (препарат ритуксимаб) при ревматоидном артрите. *Рус мед журн* 2008;16(24):1596–601.
46. Kaufmann J., Feist E., Schmidt H. et al. Comparison of the efficacy of tocilizumab and TNF- α inhibitors on the DAS28 in «real life» conditions in rheumatoid arthritis (RA) patients after DMARD failure. *Arthr Rheum* 2010;62(Suppl.):S22.
47. Smolen J.S., Aletaha D. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of remission: the role of acute phase reactants. *Arthr Rheum* 2011; 63(1):43–52.
48. Van Leeuwen M.A., van der Heijde D.M., van Rijswijk M.H. et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint count, and acute phase reactant. *J Rheumatol* 1994;21:425–9.
49. Гавва Т.Н., Попкова Т.В., Смирнов А.В. и др. Связь между концентрацией СРБ, минеральной плотностью костной ткани и риском кардиоваскулярных нарушений при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2008;3:30–7.
50. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Новиков А.А. и др. Роль воспаления в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2009;3(Прил.):61–8.
51. Boettger M.K., Leuchtweis J., Kummel D. et al. Differential effects of locally and systemically administered soluble glycoprotein 130 on pain and inflammation in experimental arthritis. *Arthr Res Ther* 2010;12:R140.

Поступила 05.05.2011

О.А. Конева, Л.П. Ананьева, О.Б. Овсянникова, Л.В. Теплова, М.Н. Старовойтова, О.В. Десинова, Т.А. Невская, Р.Т. Алекперов, Е.Г. Любимова, Л.Н. Денисов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛОМ У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

Контакты: Ольга Александровна Конева alloy75@yandex.ru

Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) является одной из основных причин смерти при системной склеродермии (ССД). Курация таких пациентов остается сложной и противоречивой. In vitro было показано, что микофенолата мофетил (ММФ) ингибирует избыточную продукцию коллагена I и, следовательно, может быть эффективен при ССД.

Цель — изучить эффективность и безопасность терапии ММФ у больных ССД с клинически значимым ИПЛ в открытом проспективном исследовании.

Материал и методы. 10 больным ССД (у 7 была диффузная, у 3 — лимитированная форма) с ИПЛ назначался ММФ в сочетании с глюкокортикоидами (средняя суточная доза 10 ± 4 мг). Средняя длительность терапии ММФ составила $11,4 \pm 1,3$ мес. До и после терапии ММФ проводилось определение общего кожного счета Роднана, сгибательного индекса, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и диффузионной способности легких (ДСЛ), индекса активности (EScSG), выполнялся тест 6-минутной ходьбы (тест 6-МХ).

Результаты. В целом по группе после лечения выявлено достоверное снижение кожного счета (с $12,9 \pm 9,8$ до $5,6 \pm 3,2$; $p=0,036$), EScSG (с $3,9 \pm 1,4$ до $2,25 \pm 1,03$; $p=0,015$), повышение толерантности к физической нагрузке (по данным теста 6-МХ с 446 ± 155 до 535 ± 78 м; $p=0,03$). Уменьшилась выраженность сгибательных контрактур (с 15 ± 21 до $3,7 \pm 11,3$ мм; $p>0,05$). Уровни ФЖЕЛ ($77,8 \pm 18,7$ и $73,8 \pm 11,3\%$) и DLCO ($45 \pm 14,4$ и $42 \pm 16,4\%$) значимо не изменились. Клинически значимое (на 10% и более) снижение ФЖЕЛ отмечено у 3, ДСЛ — у 1 пациента. У остальных больных показатели функциональных легочных тестов оставались стабильными. Переносимость ММФ была удовлетворительной. Все пациенты закончили курс лечения.

Заключение. Стабилизация легочной функции с увеличением толерантности к физической нагрузке и достоверное уменьшение плотности кожи позволяют расценивать терапию ММФ в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов как эффективный и хорошо переносимый вариант курации пациентов с ИПЛ при ССД.

Ключевые слова: интерстициальное поражение легких, системная склеродермия, микофенолата мофетил

STUDY OF THE EFFICIENCY AND SAFETY OF MYCOPHENOLATE MOFETIL THERAPY IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA

O.A. Koneva, L.P. Ananyeva, O.V. Ovsyannikova, L.V. Teplova, M.N. Starovoitova, O.V. Desinova, T.A. Nevskaya, R.T. Alekperov, E.G. Lyubimova, L.N. Denisov

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact: Olga Aleksandrovna Koneva alloy75@yandex.ru

Interstitial lung disease (ILD) is one of the major causes of death in systemic scleroderma (SSD). Treatment of these patients remains difficult and controversial. Mycophenolate mofetil (MPM) has been in vitro shown to inhibit overproduction of type I collagen and hence may be effective against SSD.

Objective: to study the efficiency and safety of MPM therapy in patients with SSD and clinically relevant ILD in an open-label prospective study. **Subjects and methods.** Ten patients with SSD (7 and 3 with its diffuse and limited forms, respectively) and ILD were given MPM in combination with glucocorticoids (mean daily dose was 10 ± 4 mg). The mean MPM therapy duration was 11.4 ± 1.3 months. The Rodnan total skin thickness score, flexion index, forced vital capacity (FVC), diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DLCO), and European Scleroderma Study Group (EScSG) activity index were estimated and a 6-minute walk test (6MWT) was carried out before and after MPM therapy.

Results. After therapy, the whole group showed a significant reduction in skin scores from 12.9 ± 9.8 to 5.6 ± 3.2 ($p=0.036$) and EScSG from 3.9 ± 1.4 to 2.25 ± 1.03 ($p=0.015$) and an increase in exercise tolerance from 446 ± 155 to 535 ± 78 m ($p=0.03$) as evidenced by 6MWT. The degree of flexion contractures decreased from 15 ± 21 to 3.7 ± 11.3 mm ($p>0.05$). FVC ($77.8 \pm 18.7\%$ versus $73.8 \pm 11.3\%$) and DLCO ($45 \pm 14.4\%$ versus $42 \pm 16.4\%$) were significantly unchanged. A 10% or more clinically significant fall was noted in FVC and DLCO in 3 and 1 patients, respectively. In the remaining patients, the lung functional test results remained stable. MPM tolerability was satisfactory. All the patients completed their course of treatment.

Conclusion. Stabilization of lung function with higher exercise tolerance and significantly reduced skin density allow therapy with MPM in combination with low-dose glucocorticoids to be regarded as an effective and well-tolerated treatment in patients with ILD in the presence of SSD.

Key words: interstitial lung disease, lung involvement, systemic scleroderma, mycophenolate mofetil

Системный склероз и его ведущая клиническая форма – системная склеродермия (ССД) – гетерогенное заболевание соединительной ткани, которое характеризуется активацией иммунной системы, воспалительными изменениями и прогрессирующим генерализованным фиброзом. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) – частое проявление системного склероза, которое наряду с легочной артериальной гипертензией остается ведущей причиной смерти при ССД [1, 2]. Летальность среди пациентов с тяжелыми рестриктивными нарушениями в первые 10 лет болезни составляет 42% [3]. Максимальное снижение легочных объемов возникает в первые 2–4 года болезни, в связи с чем ранняя диагностика и эффективная терапия легочного фиброза способствуют снижению смертности пациентов, страдающих ССД [3, 4]. В настоящее время патогенез легочного фиброза, ассоциированного с ССД, до конца не изучен. Принято считать, что ведущую роль играет хроническое иммунное воспаление, приводящее к прогрессирующему повреждению легочной ткани и повышенному фиброзообразованию [5–9]. Терапевтический подход, направленный на подавление аутоиммунного воспаления, в большинстве случаев основан на использовании глюкокортикоидов (ГК) и иммунодепрессантов.

В настоящее время единственным иммуносупрессивным препаратом, рекомендованным EULAR для лечения ИПЛ при ССД, является циклофосфан [10]. Однако, несмотря на то что данный препарат при ИПЛ у больных ССД используют более 15 лет, на сегодняшний день имеется лишь два двойных слепых плацебоконтролируемых исследования его эффективности, доказавших положительное, преимущественно стабилизирующее, влия-

ние циклофосфана на течение интерстициального процесса в легких при ССД [11, 12]. Следует отметить, что ограниченное число контролируемых исследований с кратковременным периодом проспективного наблюдения не позволяют сделать окончательный вывод о его клинической эффективности при ИПЛ у больных ССД. Кроме того, лечение циклофосфаном нередко осложняется развитием нежелательных реакций, лимитирующих его применение у ряда пациентов.

Работа по улучшению результатов терапии системного склероза продолжается с использованием новых иммуносупрессивных препаратов, к которым относится микофенолата мофетил (ММФ). ММФ, успешно применяемый для подавления реакции отторжения трансплантата, принадлежит к иммунодепрессантам антиметаболического типа. Выявлено многообразное влияние ММФ на иммунопатологические процессы [13, 14], в том числе включающее селективный антипролиферативный эффект в отношении активированных В- и Т-лимфоцитов периферической крови человека. В процессе применения ММФ оказалось, что он проявляет не только иммуносупрессивное, но и антифиброзное действие. Так, ММФ ингибирует избыточную продукцию коллагена и других матричных белков, снижает экспрессию трансформирующего фактора роста β , обладающего фиброгенным действием, и снижает синтез эндотелина-1 в эндотелиальных и эпителиальных почечных клетках. Веские доказательства самостоятельного антифиброзного действия ММФ были получены N. Roos и соавт. [15]. ММФ ингибировал избыточную продукцию коллагена I *in vitro*; снижал способность фибробластов к трансформации в миофибробласты, персистенция которых в очаге повреждения приво-

дит к избыточному фиброзированию с функциональной неполноценностью органа. Кроме того, ММФ уменьшал подвижность фибробластов, замедляя их миграцию в зоны повреждения, и увеличивал синтез матриксной металлопротеиназы 1, катализирующей начало распада коллагена в физиологических условиях.

Подтверждением вероятного антифиброзного действия ММФ является его успешное применение у больных с высоким риском развития реакции «трансплантат против хозяина» (ТПХ). Хроническая реакция ТПХ по своей клинической картине сходна с ССД. Обе болезни характеризуются активацией иммунной системы, продукцией аутоантител и изменением цитокинового профиля, ведущим к активации фибробластов и увеличенному отложению коллагена в органах-мишенях, что приводит к локальному фиброзу и развитию органной недостаточности [16]. Кроме того, данный препарат эффективно подавляет позднее отторжение трансплантата, основной патологический компонент которого состоит в поражении сосудов и их окклюзии вследствие пролиферации гладкомышечных клеток и накопления Т-лимфоцитов и макрофагов в интиму сосудистой стенки. Причиной такого артериосклероза трансплантата служит активация макрофагов в сосудистой стенке с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов и различных факторов роста гладкомышечной ткани. Подобные процессы наблюдаются и при системном склерозе. Это открывает перспективу использования ММФ при патологических процессах, сопровождающихся избыточным фиброзом, в частности при ССД.

В 2001 г. появилась первая публикация, продемонстрировавшая эффективность ММФ при ССД [17]. В настоящее время мировой опыт применения ММФ для лечения ССД насчитывает около 15 опубликованных работ. Данный препарат получили не менее 250 больных. ММФ применялся как средство первой линии и для поддерживающей терапии, в частности, как альтернатива другим иммунодепрессантам — циклофосфану или азатиоприну. Обобщая результаты неконтролируемых испытаний, можно заключить, что основным показанием для назначения ММФ было ИПЛ. В большинстве случаев после лечения отмечались клиническое улучшение, стабилизация состояния и отсутствие прогрессирования по данным объективных методов исследования. Препарат достаточно хорошо переносился, спектр и выраженность побочных эффектов близки к таковым при лечении другими цитостатиками.

Реальное место ММФ в лечении ССД пока не определено. Все авторы единодушно высказываются в пользу проведения рандомизированных контролируемых испытаний ММФ при ССД.

Исходя из анализа данных литературы и учитывая первый успешный мировой опыт использования ММФ при ССД, мы сочли целесообразным провести пилотное открытое проспективное испытание ММФ у больных системным склерозом с ИПЛ.

Цель — изучить эффективность и безопасность длительной терапии ММФ у больных ССД с клинически значимым ИПЛ.

Задачи исследования:

- Оценить влияние ММФ на клинические проявления, функциональные легочные тесты и активность ССД.
- Оценить безопасность препарата, выявить и охарактеризовать нежелательные реакции и осложнения терапии при длительном применении в течение 9–12 мес.

Дизайн испытания — пилотное открытое проспективное исследование ММФ в сочетании с малыми дозами ГК у 10 больных ССД в течение года.

Материал и методы

В исследование включено 10 больных (9 женщин, 1 мужчина) с достоверным диагнозом ССД по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR, 1980). Критерием для включения пациентов в исследование было наличие ИПЛ, подтвержденное данными мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки и функциональных легочных тестов (ФЛТ): снижение диффузионной способности легких (ДСЛ) до 45–70% или форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $\leq 85\%$ от нормальных значений.

На момент включения в исследование средний возраст пациентов составил $51,9 \pm 14,6$ года; давность ССД (от появления первых симптомов болезни, не считая феномена Рейно — «первого не-Рейно синдрома») — $5,8 \pm 4,6$ года ($m \pm SD$); давность ИПЛ — $4,5 \pm 3,5$ года; длительность синдрома Рейно — $9,2 \pm 5,8$ года.

Допускалось предшествующее использование лекарств с потенциальным болезнью-модифицирующим действием (таких как циклофосамид, D-пеницилламин, азатиоприн, метотрексат, колхицин), если при динамическом наблюдении в течение не менее года отмечены прогрессирование клинических признаков ССД или плохая переносимость лечения. Прием указанных препаратов прекращался как минимум за 1 мес до включения в исследование. В нашей группе 4 пациентов до назначения ММФ получали другую базисную терапию (3 — циклофосфан, 1 — купренил). В 3 случаях (все получали циклофосфан) терапия была изменена из-за побочных эффектов, в 1 (пациентка принимала купренил) — из-за неэффективности лечения.

Критерии исключения: выраженное снижение дыхательной функции, свидетельствующее о тяжелом необратимом поражении и/или выраженной легочной васкулопатии в рамках ССД (при ФЖЕЛ $< 45\%$ и ДСЛ $< 30\%$ от нормальных значений), легочная гипертензия III функционального класса (по классификации ВОЗ); персистирующая гематурия (> 10 эритроцитов в поле зрения); персистирующая лейкопения (количество лейкоцитов в клиническом анализе крови $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$) или тромбоцитопения (количество тромбоцитов в клиническом анализе крови < 150 тыс/л); уровень креатинина крови ≥ 10 мкмоль/л; обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки и других заболеваний ЖКТ; декомпенсированная сердечная недостаточность; активный инфекционный воспалительный процесс в легких или другой локализации; сопутствующие тяжелые некурабельные заболевания (например, рак); беременность, лактация, невозможность соблюдать меры надежной контрацепции, наркотическая зависимость, некомплаентность, гиперчувствительность к ММФ, микофеноловой кислоте; курение на протяжении предшествующих 6 мес; прием преднизолона (или его аналога) в дозе > 15 мг в сутки.

Терапия. Пациенты получали ММФ в комбинации с ГК. ММФ назначался в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение месяца. При хорошей переносимости со 2-го месяца доза увеличивалась до 2000 мг в сутки — в два приема. Средняя продолжительность лечения ММФ составила $11,4 \pm 1,3$ мес (8 пациентов получали препарат 12 мес, 2 больных — 9 мес в связи с финансовыми трудностями).

Средняя суточная доза ГК (в пересчете на преднизолон) составила 10 ± 4 мг.

Для контроля безопасности лечения каждые 4 нед определялось содержание лейкоцитов, тромбоцитов и трансферина в крови, а также лейкоцитов и белка в моче.

Информированное согласие. Подписанное информированное согласие, одобренное этическим комитетом, было получено от пациента до начала каких-либо процедур, связанных с исследованием.

Мониторинг. Физикальное обследование, исследование клинического, биохимического анализов крови, общего анализа мочи, ЭКГ, ФЛТ, заполнение опросников качества жизни HAQ и модифицированного ССД-HAQ проводились в начале исследования и каждые 3 мес на протяжении исследования. Оценка кожного счета, активности ССД, инструментальное, иммунологическое обследование и тест 6-минутной ходьбы (тест 6-МХ) проводились с интервалом в 6 мес.

Физикальное обследование включало оценку кожного процесса: модифицированный кожный счет Роднана [18], ротовой апертуры, сгибательного индекса (измерялся от кончика III пальца правой кисти до середины ладони), периферических сосудистых проявлений (наличие синдрома Рейно, дигитальных некрозов, дигитальных рубчиков), суставного статуса.

Активность определялась в соответствии с предложенным T. Vallentini и соавт. индексом активности ССД (EScSG) [19]. ССД считалась активной при EScSG ≥ 3 баллов.

Оценка качества жизни, физического состояния и функциональных ограничений проводилась с использованием опросников качества жизни HAQ [20] и модифицированного ССД-HAQ [21], дополнительно включающего пять ССД-специфических шкал для определения влияния выраженности легочных, желудочно-кишечных проявлений, синдрома Рейно, язв и заболевания в целом на функциональное состояние пациента в течение предшествующей недели.

Выраженность одышки оценивалась согласно классификации NYHA (1964) и по шкале Борга [22].

Инструментальные исследования включали мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки (В.Н. Лесняк), спирографию, исследование ДСЛ [23], электро- и эхокардиографию (Ю.О. Корсакова).

Тест 6-МХ выполнен согласно протоколу Американского торакального общества [24].

Лабораторные анализы: клинический анализ крови (определение СОЭ, количества форменных элементов крови), общий анализ мочи (рН, белок, лейкоциты, эритроциты, протеинурия), биохимический анализ крови: глюкоза, креатинин, аланиновая (АЛТ) и аспарагиновая (АСТ) аминотрансферазы, γ -глутаминтранспептидаза (γ -ГТП), щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа (КФК).

Иммунологическое исследование: антинуклеарный фактор (АНФ) определялся методом непрямой иммунофлюоресценции на НЕР-2, ССД-специфические аутоантитела (антитела к топоизомеразе 1, антицентромерные антитела) иммуноферментным методом, вчСРБ (С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом) – с помощью нефелометрии (лаборатория клинической иммунологии и молекулярной биологии НИИР РАМН, зав. лабораторией – Е.Н. Александрова).

Оценка эффективности терапии. Основными показателями эффективности были изменение ФЖЕЛ в процентах от нормы и EScSG через 9–12 мес наблюдения, дополнительными – изменение ДСЛ в процентах от нормы; степени одышки по NYHA, шкале Борга; оценка состояния здоровья, функциональной активности и качества жизни по HAQ, ССД-HAQ, тест 6-МХ; систолическое давление в легочной артерии (СДЛА, мм рт. ст.); модифицированный кожный счет Роднана, сгибательный индекс.

Клинически значимым считалось изменение спирографических показателей (ФЖЕЛ и/или ДСЛ) не менее чем на 10% от исходных величин [25, 26].

Статистика. Результаты исследования обрабатывались с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft, США). Для анализа достоверности различий параметрических показателей при нормальном распределении изучаемого параметра производился расчет *t*-критерия Стьюдента, при распределении изучаемого параметра, отличного от нормального, – *U*-критерий Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов на момент включения в исследование. Длительность ССД в среднем по группе была небольшой – около 6 лет ($5,8 \pm 4,6$ года), однако у 3 пациентов она превышала 10 лет. В большинстве случаев наблюдалась диффузная форма ССД с высокой иммунологической активностью: у всех пациентов имелся повышенный уровень АНФ; среди болезней-специфических антител преимущественно выявлялись антитопоизомеразные антитела. При подсчете индекса EScSG у 8 пациентов обнаружена активность ССД. ИПЛ занимало ведущее место в клинической картине заболевания. Давность легочного процесса составила $4,9 \pm 3$ года, у 6 больных она была не более 3 лет. Тем не менее, несмотря на относительно ранние сроки ИПЛ, при компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) у всех пациентов выявлялись распространенные ретикулярные изменения и изменения по типу «матового стекла». У 3 больных, с давностью ИПЛ от 7,5 до 11 лет, отмечены выраженные нарушения архитектоники легких с формированием «медовых сот». Нарушения дыхательной функции по данным ФЛТ варьировали от легких до средней степени тяжести, при этом показатели ДСЛ были снижены более существенно, чем ФЖЕЛ. У половины пациентов наблюдалось повышение СДЛА ($37\text{--}65$ мм рт. ст.), которое было вторичным на фоне достаточно распространенного интерстициального процесса в легких.

Динамика показателей на фоне терапии микофенолата мофетиллом (табл. 1). Влияние на кожный счет, выраженность сгибательных контрактур, оценку состояния здоровья, функциональной активности и качества жизни по HAQ, ССД-HAQ. На фоне приема ММФ в сочетании с низкими дозами ГК отмечено достоверное уменьшение плотности кожи: кожный счет через 6 мес снизился с $12,9 \pm 9,8$ до $8,7 \pm 6,7$ балла ($p=0,008$), а через 9–12 мес – до $5,6 \pm 3,2$ балла ($p=0,056$). Сгибательный индекс за период наблюдения у 7 пациентов не изменился, у 3 – незначительно уменьшился.

По данным опросников качества жизни HAQ и SNAQ, существенной динамики не выявлено.

Влияние на индекс активности ССД. Через 6 мес приема препарата в среднем по группе выявлено достоверное снижение активности ССД по EScSG (с $3,9 \pm 1,4$ до $2,5 \pm 1,4$ балла; $p=0,02$), которое сохранялось и к 9–12-му месяцу ($2,25 \pm 1,03$ балла; $p=0,015$). Из 8 больных с исходным значе-

Таблица 1

Динамика клинико-инструментальных и лабораторных показателей на фоне терапии микофенолата мофетилом, $M \pm SD$ ($n = 10$)

Оцениваемый параметр	На момент включения	Через 6 мес	Через 9–12 мес
Кожный счет, баллы	12,9±9,8	8,7±6,7 ($p=0,008$)*	5,6±3,2 ($p=0,036$)**
ФЖЕЛ, % от нормы	77,8±18,7	75,3±14,4	73,8±11,3
ДСЛ, % от нормы	45±14,4	42,3±16,2	42±16,4
СДЛА, мм рт. ст.	36,7 ±12,9	34,7 ±11,7	33 ±8,9
Тест 6-МХ, м	446±155	510±87 ($p=0,05$)*	535±78 ($p=0,03$)**
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	36,6±27	26±15,8	32,6±26
АНФ-НЕР-2, средний геометрический титр	1/779	1/512 ($p=0,05$)*	1/338 ($p=0,02$)**
Антитела к SCL-70, ЕД/мл	134±58,5	103,3±81,1 ($p=0,03$)*	125,3±86,6 ($p=0,06$)**
НАQ	0,93±0,8	0,84±0,7	0,89±0,8
SHAQ	1,4±0,97	1,1±0,8	1,5±1
Активность по EScSG	3,9±1,4	2,5±1,4 ($p=0,02$)*	2,25±1,03 ($p=0,015$)**

Примечание. * — достоверность различий рассчитывалась между показателем в точке «0» и через 6 мес; ** — достоверность различий рассчитывалась между показателем в точке «0» и через 12 мес.

нием активности 3 балла и выше к моменту окончания терапии активность уменьшилась у 7, в том числе у 5 стала ниже 3 баллов. В одном случае наблюдалось повышение показателя активности с 1 до 3 баллов к 12-му месяцу терапии. Интересно, что у половины больных с сохраняющейся активностью ССД на момент окончания исследования наблюдалось снижение ФЖЕЛ более чем на 10% от исходных величин.

Влияние на лабораторные показатели воспалительной и иммунологической активности. На фоне приема ММФ наметилась тенденция к уменьшению иммунологической активности. В среднем по группе на момент окончания терапии ММФ выявлено достоверное снижение среднего геометрического титра АНФ ($p=0,02$). Данный показатель снизился у 7 из 10 пациентов, только в одном случае отмечено нарастание его титра на одно разведение. Через 6 мес терапии достоверно снизились средние значения антипоизомеразных антител (с $134 \pm 58,5$ до $103,3 \pm 81,1$ ЕД/мл; $p=0,03$), уровень которых при включении в исследование превышал нормальные значения у 6 пациентов. Однако к концу исследования этот показатель вновь увеличился. Уровень АНЦА был повышен в одном случае. Через 12 мес отмечено его уменьшение с 209 до 61 ЕД/мл.

Значимого влияния терапии на СОЭ и вЧСРБ не выявлено.

Влияние на систолическое давление в легочной артерии. За период наблюдения в среднем по группе давление в легочной артерии существенно не изменилось. У одной пациентки (№ 5) через 12 мес приема препарата наблюдалось снижение СДЛА с 65 до 40 мм рт. ст. (по данным ЭхоКГ).

Влияние на толерантность к физической нагрузке (одышки). По данным теста 6-минутной ходьбы уже через 6 мес терапии достоверно увеличилась толерантность пациентов к физической нагрузке (см. табл. 1). В среднем по группе расстояние, которые пациенты проходили за 6 мин, увеличилось с 446 ± 155 до 510 ± 87 м ($p=0,05$) к 6-му месяцу и до 535 ± 78 м ($p=0,03$) к 9–12-му месяцу терапии. Кроме того, уменьшилась выраженность одышки, измеренной сразу после теста 6-МХ.

Через 9–12 мес приема препарата индекс одышки Борга уменьшился с $3,3 \pm 2,9$ до $2 \pm 1,8$ ($p=0,07$). При оценке выраженности одышки по NYHA за период наблюдения уменьшение класса одышки отмечено у 4 пациентов, увеличение — у 1, в остальных 5 случаях класс одышки не менялся.

Влияние на ФЛТ и ДСЛ. В целом по группе можно говорить о стабилизации легочных функций на фоне приема ММФ. Из табл. 1 видно, что за период наблюдения показатели ФЖЕЛ и ДСЛ значимо не изменились.

Ту же тенденцию можно проследить и при оценке показателей легочной функции у конкретных пациентов (табл. 2).

Клинически значимого, т. е. 10%, нарастания ФЖЕЛ не отмечено ни в одном случае. У 2 пациентов данный показатель увеличился на 7%. В 3 случаях отмечалось снижение ФЖЕЛ на 10 % и более.

В среднем показатель диффузионной способности у больных оставался стабильным. Только в одном случае наблюдалось клинически значимое (12%) его снижение.

Переносимость терапии и побочные эффекты, развившиеся при приеме микофенолата мофетила. Переносимость препарата была хорошей. Все пациенты закончили запланированный курс лечения. Побочные эффекты, которые наблюдались в исследуемой группе больных, представлены в табл. 3.

Тошноту, купировавшуюся самопроизвольно, в первый месяц приема препарата отметили двое больных.

В 4 случаях наблюдалось развитие перикардита, у двух из этих больных был выявлен экссудативный перикардит, возникший к 4–6-му месяцу терапии. У одной пациентки он протекал субклинически, купировался самостоятельно и был зафиксирован ретроспективно по медицинским документам. У второй — имелись клинические проявления перикардита в виде тахикардии и усиления одышки. В данном случае потребовалось временное снижение дозы ММФ до 1 г/сут и увеличение дозы метипреда с 8 до 12 мг/сут. В двух случаях к концу курса терапии выявлено утолщение перикарда, которого не было до назначения препарата. У всех пациентов перикардит развивался через несколько месяцев

Таблица 2

Результаты исследования ФЖЕЛ и ДСЛ в динамике, % от нормы (n=10)

Пациент, №	ФЖЕЛ		ДСЛ	
	на момент включения	через 9–12 мес	на момент включения	через 9–12 мес
1	78	73	55	55
2	94	79	68	68
3	66	61	39	39
4	71	70	54	45
5	120	98	50	53
6	57	61	46	38
7	74	81	34	38
8	88	78	17	16
9	65	72	54	49
10	63	63	35	23

от начала терапии, ближе к середине курса, при отсутствии каких-либо других признаков активности ССД. Этот факт позволил нам расценить возникновение перикардита как побочный эффект от приема ММФ. Частота развития данного побочного эффекта, указанная в инструкции по медицинскому применению ММФ, составляет $\geq 10\%$.

Развитие сопутствующих инфекций отмечено у 3 больных (рецидивирующая герпетическая инфекция – 1, бронхолегочные заболевания – 1, флегмона кисти, возникшая после ожога, – 1). Бессимптомная лейкоцитурия (в среднем до 10 лейкоцитов в поле зрения) выявлена у 4 пациентов на момент окончания терапии. В одном случае имело место незначительное снижение уровня лейкоцитов в периферической крови (до 3,6 тыс.).

Следует подчеркнуть, что, несмотря на возникшие побочные эффекты, все пациенты были привержены терапии и стремились продолжить прием препарата, так как отмечали положительное влияние его на течение своего заболевания.

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают положительное влияние ММФ на индурацию кожных покровов, о чем свидетельствует уменьшение кожного счета на фоне терапии. Также выявлено достоверное снижение общей и иммунологической активности ССД, выраженности одышки и повышение толерантности к физической нагрузке.

Терапия ММФ в течение 11,4 \pm 1,3 мес оказывала преимущественно стабилизирующее действие на патологический процесс в легких. У большинства больных оцениваемые легочные параметры оставались неизменными. Клинически значимого повышения показателей ФЛТ (как ФЖЕЛ, так и ДСЛ) отмечено не было. Интересен тот факт, что быстрое (>10%) снижение ФЖЕЛ наблюдалось преимущественно у пациентов с сохраняющейся активностью

Таблица 3

Побочные эффекты, развившиеся на фоне приема микофенолата мофетила

Побочные эффекты	Число пациентов
Тошнота	2
Обратимый перикардит экссудативный адгезивный	4 2 2
Инфекции рецидивирующая герпетическая инфекция флегмона кисти бронхолегочная инфекция	3 1 1 1
Лейкоцитурия (в среднем до 10 в поле зрения)	4
Лейкопения	1

заболевания (>3 баллов по Vallentini). Вероятно, такие пациенты должны получать более агрессивную терапию, с применением более высоких доз препаратов и пролонгацией курса лечения.

В литературе имеется ряд работ, в которых прицельно изучалось влияние ММФ на легочную функцию у пациентов с ССД. L. Mouthon и соавт. в 2003 г. сообщили, что из 6 пациентов с прогрессированием ИПЛ, несмотря на применение циклофосфана, у двух выявлено заметное улучшение показателей ФЛТ, а у трех – их стабилизация при замене терапии на ММФ [27]. В то же время в проспективном контролируемом исследовании S.C. Plastiras и соавт. не получено различий по ФЛТ между группой из 7 пациентов, получавших поддерживающую терапию ММФ после индукционной терапии циклофосфаном, и 7 больными, которым после применения циклофосфана ММФ не назначался [28].

S. Liossis и соавт. показали достоверное повышение диффузионной способности, тенденцию к нарастанию дыхательного объема и положительную динамику рентгенологических изменений у 6 больных ССД с признаками альвеолита через 12 мес терапии [29]. А.С. Zamoга и соавт. ретроспективно оценили 17 пациентов с ИПЛ, получав-

ших ММФ в течение 12–24 мес. Выявлены улучшение или стабилизация легочной функции в 94% случаев, стабилизация рентгенологической картины (по данным КТВР) — у 70% пациентов [30]. J.J. Swigris и соавт. в 2006 г. проанализировали эффективность терапии ММФ при ИПЛ у 28 больных с различными системными заболеваниями соединительной ткани, в том числе у 9 с ССД. В среднем через год у большинства пациентов продемонстрировано умеренное увеличение показателей ФЛТ: общей емкости легких (ОЕЛ), ДСЛ, ФЖЕЛ [31]. Аналогичное исследование проведено в 2009 г. Л.А. Saketkoo и соавт. На 10 больных с различными ревматическими заболеваниями, где также достигнут положительный эффект в отношении ИПЛ [32].

В ретроспективном исследовании A.J. Gerbino и соавт. показаны значимое нарастание жизненной емкости легких и стабилизация ДСЛ на фоне терапии ММФ, в то время как за 12 мес до его назначения указанные показатели достоверно снижались [33].

В 2010 г. А. Koutoumpas и соавт. ретроспективно проанализированы 10 пациентов с диффузной формой ССД, имевших признаки ИПЛ. На фоне 12-месячной терапии ММФ отмечено достоверное нарастание показателей ФЖЕЛ [34].

Также опубликованы исследования, посвященные оценке эффективности ММФ при ССД, в которых в критерии набора пациентов не входило обязательное присутствие ИПЛ, однако при его наличии оценивалась динамика ФЛТ или рентгенологической картины [35–37]. В данных исследованиях также продемонстрированы нарастание или стабилизация показателей ФЛТ, а в работе 2007 г. М. Vanthuynе и соавт. — уменьшение признаков матового стекла [38].

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают данные зарубежных авторов о способности ММФ эффективно стабилизировать ФЛТ при ИПЛ у больных ССД. Кроме того, необходимо отметить отчетливое повышение толерантности к физической нагрузке (по данным теста 6-МХ) и тенденцию к уменьшению выраженности одышки у большинства наших больных.

ММФ не оказывал значимого влияния на СОЭ и вчСРБ, что, вероятно, свидетельствовало о сохраняющемся активном процессе в легких. Возможно, применение данного препарата в качестве поддерживающей терапии после индукционного лечения другим лекарственным средством или увеличение длительности курса ММФ в сочетании с большими дозами ГК будут способствовать более значимому улучшению функции легких.

Важное клиническое значение, доказывающее вероятное антифиброзное действие ММФ, имеет полученный нами положительный эффект препарата в отношении уменьшения индуративных изменений в коже. Помимо достоверного снижения кожного счета, наметилась тенденция к уменьшению выраженности сгибательных контрактур пальцев кистей у ряда больных. В зарубежной литературе также описано влияние ММФ на выраженность уплотнения кожи при ССД. Большинство авторов наблюдали улучшение показателей кожного счета, однако, по данным R.J. Stratton и соавт., на фоне терапии продолжалось увеличение выраженности сгибательных контрактур пальцев кистей [35–37]. В исследованиях S.I. Nuytanova и соавт. и А. Koutoumpas и соавт. изменения кожного счета при применении ММФ не выявлено [34, 38].

Интересным представляется уменьшение давления в легочной артерии у одной нашей пациентки на фоне терапии.

Большая К., 73 лет, госпитализирована в НИИР РАМН впервые в июне 2008 г. с диагнозом — ССД, диффузная форма, подострого течения: синдром Рейно, склеродактилия, диффузная гиперпигментация кожи, дигитальные рубчики, телеангиэктазии, суставной синдром, интерстициальное поражение легких, легочная гипертензия, кардиопатия, миопатия (проксимальная мышечная слабость, повышение КФК, АСТ, АЛТ), гипотония пищевода, лихорадка (до 38 °С), похудание (на 12 кг за 12 мес). Синдром Шегрена, выраженная стадия — хронический паренхиматозный паротит выраженной стадии, сухой кератоконъюнктивит, гиполакримия 2-й степени. Давность болезни около 4 лет. На момент госпитализации кожный счет составлял 24 балла, СДЛА — 65 мм рт. ст. (по данным ЭхоКГ), ФЖЕЛ — 90%, ДСЛ — 50%. Обращала на себя внимание высокая лабораторная активность: СОЭ — 90 мм/ч, вчСРБ — 19,8 мг/мл (норма до 5), КФК — 202,4 ед/л (норма до 170), АСТ — 42,5 ед/л (норма до 38), гипергаммаглобулинемия — 38%, АНФ на НЕР-2 — 1/1280 Н+ nucl, РФ — 1/160 (а-Scl — 70, АЦА — отр.). При КТВР — признаки грубых двусторонних распространенных интерстициальных изменений, локализующиеся преимущественно в нижних отделах легких, там же — изменения по типу матового стекла. Через 12 мес терапии отмечено уменьшение кожного счета до 10 баллов. Исчезла гиперпигментация кожи, купировались лихорадка, мышечная слабость, суставной синдром, пациентка набрала около 6 кг. В лабораторных анализах значительно снизились показатели воспалительной активности: СОЭ — 38 мм/ч, вчСРБ — 5,6 мг/мл (норма до 5), АНФ на НЕР-2 — 1/640, РФ — 1/160, КФК — 47 ед/л, АСТ — 19,9 ед/л, АЛТ — 13,9 ед/л, γ -глобулины — 29%. При инструментальном обследовании выявлено отчетливое снижение СДЛА до 40 мм рт. ст., ДСЛ сохранялась на прежнем уровне — 53%, однако ФЖЕЛ снизилась до 98%.

После отмены ММФ больная получала монотерапию преднизолоном в дозе 10 мг/сут. Через 8 мес при обследовании вновь выявлено повышение СДЛА до 50 мм рт. ст., данные ФЛТ оставались стабильными, лабораторные показатели воспалительной активности продолжали снижаться.

Данный клинический пример демонстрирует разно-стороннее положительное влияние ММФ на течение ССД, включая и противовоспалительный эффект.

В литературе обсуждается возможное влияние ММФ на давление в легочной артерии. В 2006 г. С. Suzuki и соавт. в эксперименте на крысах продемонстрировали, что ММФ эффективно снижал систолическое давление в правом желудочке и его гипертрофию, а также уменьшал утолщение меди легочных артерий, тормозя развитие легочной гипертензии [39].

Обращало на себя внимание заметное снижение уровня аутоантител на фоне приема ММФ в нашей когорте пациентов, вероятно, связанное с антипролиферативным эффектом препарата в отношении Т- и В-лимфоцитов, однако клиническое значение данного факта до конца не ясно, так как остается спорным вопрос о корреляции клинической активности заболевания с уровнем болезнью-специфических и антиядерных антител.

Следует отметить, что ММФ хорошо переносился и не вызывал тяжелых побочных реакций, что, с учетом полученных результатов, позволяет рассматривать его как перспективный препарат для лечения ССД.

1. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1994;37:1283–9.
2. White B., Moore W.C., Wigley F.M. et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132(12):947–54.
3. White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:371–90.
4. Steen V.D., Conte C., Owens G.R. et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthr Rheum* 1994;37:1283–9.
5. Hamilton R.F. Jr., Parsley E., Holian A. Alveolar macrophages from systemic sclerosis patients: evidence for IL-4 mediated phenotype changes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:1202–9.
6. Wells A.U., Lorimer S., Majumdar S. et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: increase in memory T-cells on lung interstitium. *Eur Respir J* 1995;8:266–71.
7. Behr J., Vogelmeier C., Beinert T. et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:400–6.
8. Southcott A.M., Jones K.P., Li D. et al. Interleukin-8: differential expression in lone fibrosing alveolitis and systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1604–12.
9. Corrin B., Butcher D., McNulty B.J. et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-B 1 in the lungs of patients with systemic sclerosis, cryptogenic fibrosing alveolitis and other lung disorders. *Histopathology* 1994;24:145–50.
10. Kowal-Bielecka O., Landeve R., Avouac J. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68(5):620–9.
11. Tashkin D.P., Elashoff R., Clements P.G. et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
12. Hoyles R.K., Ellis R.W., Wellsbury J. et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthr Rheum* 2006;12(54):3962–70.
13. 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.
14. 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.
15. 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 Ther* 2007;321:583–9.
16. Derk C.T., Jimenez S.A. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003;2:181–91.
17. Stratton R.J., Wilson H., Black C.M. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001;40:84–8.
18. Clements P.J., Lachenbruch P.A., Seibold J.R. et al. Interand intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281–5.
19. Vallentini G., Della Rossa A., Bombardier S. et al. European multicentre study of define disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001;60:592–8.
20. Clements P.J., Wong W.K., Hurwitz E.L. et al. The disability index of the Health Assessment Questionnaire is a predictor and correlate of outcome in the high-dose vs low-dose penicillamine in systemic sclerosis trial. *Arthr Rheum* 2001;44:653–61.
21. Steen V.D., Medsger T.A. Jr. The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthr Rheum* 1997;40:1984–91.
22. Borg G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14(5):377–81.
23. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique — 1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2185–98.
24. Guyatt G., Sullivan M., Thompson P. et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc* 1985;132(8):919–23.
25. Davas E.M., Peppas C., Maragou M. et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999;18(6):455–61.
26. White B., Moore W.C., Wigley F.M. et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132(12):947–54.
27. Mouthon L., Valeyre D., Bruner M. et al. Treatment of systemic sclerosis with severe interstitial lung disease (ILD) unresponsive to cyclophosphamide with mycophenolate mofetil [abstract]. *Arthr Rheum* 2003;48:559.
28. Plastiras S.C., Vlachoyiannopoulos P.G., Tzelepis G.E. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006;45(12):1572.
29. Liossis S.N.C., Bounas A., Andonopoulos A.P. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006;45:1005–8.
30. 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;102(1):150–5.
31. 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.
32. Saketkoo L.A., Espinoza L.R. Experience of mycophenolate mofetil in 10 patients with autoimmune-related interstitial lung disease demonstrates promising effects. *Am J Med Sci* 2009;337(5):329–35.
33. Gerbino A.J., Goss C.H., Molitor J.A. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133(2):455–60.
34. Koutroumpas A., Ziogas A., Alexiou I. et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010;29(10):1167–8.
35. Derk C.T., Grace E., Shenin M. et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1595–9.
36. Stratton R.J., Wilson H., Black C.M. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001;40:84–8.
37. 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 Rheum* 2007;25(2):287–92.
38. Nihtyanova S.I., Brough G.M., Black C.M. et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis — a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;46:442–5.
39. Suzuki C., Takahashi M., Morimoto H. et al. Mycophenolate mofetil attenuates pulmonary arterial hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;349(2):781–8.

Поступила 24.02.2011