

С.И. Валиева, Е.И. Алексеева, А.Е. Александров, А.Э. Добровольский

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения микофенолата мофетила у больного системной красной волчанкой

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ПРИМЕНЕНИЯ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА У БОЛЬНОГО С ВЫСОКОАКТИВНОЙ СКВ И ЛЮПУС-НЕФРИТОМ. ЗАБОЛЕВАНИЕ ХАРАКТЕРИЗОВАЛОСЬ ВЫСОКОЙ АКТИВНОСТЬЮ, АГРЕССИВНЫМ ТЕЧЕНИЕМ, БЫСТРЫМ РАЗВИТИЕМ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛИОРГАНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ И РАЗВИТИЕМ АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА. АКТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАВШЕЕ СИНХРОННУЮ ТЕРАПИЮ, ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ И ПРЕПАРАТЫ, УЛУЧШАЮЩИЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ (ПЕНТОКСИФИЛЛИН, ДИПИРИДАМОЛ, ГЕПАРИН), ПЕРЕЛИВАНИЕ ВНУТРИВЕННОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА, НЕДОСТАТОЧНО СНИЖАЛО АКТИВНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ. НАЗНАЧЕНИЕ МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛА ПОЗВОЛИЛО ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЗИТЬ АКТИВНОСТЬ АУТОИММУННОГО ПРОЦЕССА В ТЕЧЕНИИ ДВУХ НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ НАЗНАЧЕНИЯ, А В ДАЛЬНЕЙШЕМ ДОБИТЬСЯ РАЗВИТИЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ РЕМИССИИ У НАБЛЮДАЕМОГО ПАЦИЕНТА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА, МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ, ДЕТИ, ЛЕЧЕНИЕ.

88

Контактная информация:

Валиева Сания Ириковна,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник
ревматологического отделения
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (495) 134-14-94
Статья поступила 10.05.2006 г.,
принята к печати 29.05.2006 г.

Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное ревматическое заболевание, в основе патогенеза которого лежат дефекты иммунорегуляции, приводящие к неконтролируемой гиперпродукции аутоантител к компонентам собственных тканей и развитию хронического воспаления, затрагивающего многие органы и системы [1].

Этиология СКВ до настоящего времени остаётся неясной, что затрудняет диагностику и ограничивает терапевтические возможности. СКВ характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла с развитием деструктивных и продуктивных васкулитов (преимущественно капилляритов) и прогрессирующей дезорганизацией соединительной ткани с признаками межтканевого продуктивного воспаления [1, 2].

Пристальный интерес к СКВ за последние 50 лет позволил усовершенствовать методы диагностики заболевания, однако cura patientum продолжает оставаться сложной задачей. Разработку методов лечения затрудняют прежде всего неизвестная этиология заболевания, большая вариабельность клинических проявлений, возможность как длительных спонтанных ремиссий, так и злокачественного, быстро прогрессирующего, иногда молниеносного течения [3]. Для контроля над болезнью в настоящее время используется практически весь арсенал существующих в медицине противовоспалительных и цитотоксических препаратов, применение которых позволило существенно улучшить прогноз жизни больных. Если до 1970 г. продолжительность жизни у 60% больных СКВ не превышала 5 лет, то в настоящее время пятилетняя выживаемость составляет 90% и более [3]. В последние годы наряду с классическими цитотоксическими препаратами, такими как циклофосфамид, азатиоприн, хлорбутин, стали применяться и селективные иммуноде-

S.I. Valiyeva, E.I. Alekseyeva, A.E. Aleksandrov,
A.E. Dobrovolsky

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Use of mycophenolate mophetyl in patient with systemic lupus erythematosus

THE ARTICLE REPORTS A CASE OF HIGHLY ACTIVE SLE AND LUPUS-NEPHRITIS IN A 15 YEARS OLD BOY, WHO WAS TREATED WITH MYCOPHENOLATE MOPHETYL. THE CASE WAS NOTABLE FOR HIGH ACTIVITY AND AGGRESSIVE COURSE OF THE DISEASE WITH RAPID DEVELOPMENT OF RENAL UNSUFFICIENCY, POLYORGANIC UNSUFFICIENCY AND ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME. ALTHOUGH THE PATIENT RECEIVED AN APPROPRIATE ACTIVE THERAPY, INCLUDING SYNCHRONIZED THERAPY (CONSISTING OF TIME-RELATED PLASMAPHERESIS AND INFUSIONS OF CYCLOPHOSPHAMIDE AND METHYLPREDNISOLONE), GLUCOCORTICOIDES, PREPARATIONS IMPROVING BLOOD CIRCULATION (PENTOXYPHILLIN, DIPIRIDAMOL, HEPARINE), INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS, THE DISEASE ACTIVITY CONTROL WAS UNSUFFICIENT. THE ADMINISTRATION OF MYCOPHENOLATE MOPHETYL HAS LED TO DIMINUTION OF THE DISEASE ACTIVITY, WHICH WAS REGISTERED AT THE END OF THE SECOND WEEK OF TREATMENT, AND FINALLY HAS REACHED A LEVEL OF CLINICAL AND LABORATORY REMISSION OF THE DISEASE.

KEY WORDS: SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS, MYCOPHENOLATE MOPHETYL, CHILDREN, TREATMENT.

прессанты — циклоспорин А и микофенолата мофетил. Оба эти препарата создавались в первую очередь для нужд трансплантологии, а уже затем стали применяться в ревматологии [4].

Микофенолата мофетил (Селлсепт, F. Hoffmann La Roche Ltd, Швейцария) представляет собой синтетический морфоиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты и является её предшественником. Микофеноловая кислота — слабая органическая кислота, выделенная из *Penicillium stoloniferum* в 1913 г. — неконкурентный обратимый ингибитор инозинмонофосфатдегидрогеназы (ИМФДГ) — фермента, ответственного за лимитирующую стадию синтеза *de novo* гуанозинового нуклеотидов. Ингибция ИМФДГ приводит к последовательному снижению образования из инозинмонофосфата ксантинмонофосфата, гуанозинмонофосфата, гуанозинтрифосфата и деоксигуанозинтрифосфата, необходимых для синтеза лимфоцитарной ДНК, что приводит к прерыванию репликации лимфоцитов в S-фазе. Микофеноловая кислота 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 [5].

Микофеноловая кислота уменьшает образование антител в культурах лимфоцитов и клеток селезёнки человека. У больных, перенёвших пересадку почки, микофенолата мофетил подавлял гуморальный иммунный ответ на антилимфоцитарные и антилимфоцитарные препараты, а также на антигены противогриппозной вакцины [5]. Такая супрессия гуморального ответа несомненно полезна при лечении заболеваний, опосредованных антителами, в т.ч. и ревматических. Кроме того, микофеноловая кислота обладает способностью ингибировать индуцированную или, так называемую, патологическую, не «конституциональную» форму синтетазы оксида азота [6].

Микофеноловая кислота первоначально была изучена как противоопухолевое средство, главным образом, японскими исследователями, а в 70-х гг. прошлого века была показана её эффективность при псориазе. Но только в конце 80-х гг. Allison et al. разработали микофенолата мофетил как иммунодепрессант антиметаболического типа [7]. В начале микофенолата мофетил исследовался в качестве средства для лечения и профилактики острого отторжения аллогенных трансплантатов различных органов (почки, печень, сердце, поджелудочная железа) в рамках комбинированной терапии [6, 7].

К настоящему времени имеется небольшое число наблюдений, касающихся применения микофенолата мофетила при аутоиммунных заболеваниях — ревматоидном артрите, системной красной волчанке (СКВ), системных васкулитах, псориазе, пузырчатке, atopическом дерматите, аутоиммунной гемолитической анемии, воспалительных заболеваниях кишечника, аутоиммунном гепатите, первичном билиарном циррозе, миастении, дерматомиозите, склеродермии, гломерулонефризах [8–16].

В настоящее время эффективность и переносимость микофенолата мофетила у больных СКВ изучена в немногочисленных открытых испытаниях, включающих, прежде всего, пациентов с рефрактерным люпус-нефритом. Во всех исследованиях отмечен положительный эффект микофенолата мофетила, проявляющийся снижением или стабилизацией сывороточных креатинина и мочевины, нормализацией уровня C3-компонента комплемента и антител к двуспиральной ДНК [17]. Наряду со снижением активности почечного процесса, практически всеми исследова-

телями отмечалось положительное влияние препарата на другие проявления СКВ (поражения кожи и суставов), снижение активности заболевания в целом [18, 19]. Несомненно внимания заслуживают попытки применения микофенолата мофетила у детей с люпус-нефритом, при котором глюкокортикоиды и цитотоксическая терапия практически всегда ассоциируются с развитием тяжёлых побочных реакций. Имеющиеся сообщения свидетельствуют об эффективности микофенолата мофетила как в отношении проявлений нефрита, рефрактерного к «традиционной» терапии, так и в отношении уменьшения общей и иммунологической активности СКВ, наряду с достижением стероидсберегающего эффекта при хорошей переносимости препарата [20, 21].

Особый интерес представляют результаты рандомизированного контролируемого исследования в котором эффективность и переносимость микофенолата мофетила и перорального циклофосфамида оценивались у 42 больных с диффузным пролиферативным волчаночным нефритом [22]. В сравниваемых группах не отмечено существенных различий как по частоте полной и частичной ремиссий, так и по частоте обострений. При этом частота инфекционных осложнений за период наблюдения была выше в группе больных, получавших циклофосфамид, по сравнению с микофенолата мофетилом. Такие осложнения, как аменорея, усиленное выпадение волос и лейкопения, имели место только на фоне лечения циклофосфамидом, и не встречались у больных, получавших микофенолата мофетил. Примечательно, что летальные исходы также были зарегистрированы только в группе циклофосфамида [22]. В работах других авторов было показано, что микофенолата мофетила был более эффективен при активном волчаночном нефрите, чем циклофосфамид для внутривенного введения. Микофенолата мофетил индуцировал развитие полной ремиссии у 22,5% пациентов, циклофосфамид — у 5,8% больных. При пролиферативном волчаночном нефрите поддерживающая терапия микофенолата мофетилом после короткого курса внутривенного циклофосфамида более эффективна и безопасна, чем длительный курс пульс-терапии циклофосфамидом [24].

Все исследователи, назначавшие микофенолата мофетил, отмечали тот факт, что препарат обладает приемлемым спектром побочных эффектов и хорошей переносимостью. Уменьшение частоты возникновения тяжёлых инфекционных заболеваний при применении микофенолата мофетила имеет важное значение. Исследования в области терапии СКВ направлены на поиск наиболее эффективных и безопасных препаратов, причём оба качества имеют равную ценность. Эффективность в отношении проявлений активности СКВ наряду с хорошей переносимостью микофенолата мофетила (в первую очередь, минимальная частота возникновения инфекций и цитопений) может иметь несомненную практическую ценность, так как позволяет использовать данный препарат у пациентов с неудовлетворительной переносимостью других препаратов (в первую очередь, циклофосфамида).

Имеющиеся на сегодня данные позволяют обсуждать применение микофенолата мофетила в качестве альтернативы «традиционным» цитотоксическим препаратам, особенно при недостаточной эффективности или непереносимости последних. Однако для определения конкретного места микофенолата мофетила в терапии больных СКВ и другими ревматическими заболеваниями необходимо проведение длительных, контролируемых исследований, включающих большое количество больных.

В связи со всем вышеизложенным мы бы хотели представить результаты собственного клинического наблюдения за больным высокоактивной СКВ, которому был назначен микрофенолат мопетил.

Больной Ж., 15 лет, поступил в ревматологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН впервые в сентябре 2005 г. с жалобами на ежедневное повышение температуры до фебрильных цифр, общую слабость.

Из анамнеза известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей без особенностей. Во время беременности мать работала на вредном производстве (работала в маске с протравленным зерном). Родился в срок, с массой тела 4 кг, ростом 53 см. Закричал сразу. К груди был приложен на первые сутки, на грудном вскармливании находился до 10 мес. Раннее психомоторное развитие — без особенностей. Перенесённые заболевания: редкие ОРВИ, бронхиты. До 9 лет прививался по календарю, реакция Манту в июне 2005 г. — отрицательная. Наследственность не отягощена.

Болен с февраля 1999 г., когда через две недели после перенесённого гриппа у мальчика появились жалобы на боли в области сердца, слабость, «летучие» боли в коленных и лучезапястных суставах. В апреле–мае 1999 г. был обследован в стационаре по месту жительства, выявлена лимфаденопатия, в общем анализе крови — умеренная анемия, остальные показатели в пределах нормы. Лечился пенициллином в течение 7 дней. Однако, состояние ребёнка не улучшалось, и он был повторно госпитализирован в стационар по месту жительства в сентябре 1999 г. Состояние мальчика расценивалось как тяжёлое: высоко лихорадил, отмечалась одышка, вынужденное положение в постели (предпочитал сидеть), акроцианоз, отёки, асцит, хрипы в лёгких, расширение границ относительной тупости сердца, систолический шум, печень +6–7 см из под края ребёрной дуги. В общем анализе крови отмечено ускорение СОЭ 65 мм/ч, анемия до 90 г/л, лейкопения до $3,9 \times 10^9$ /л; уровень циркулирующих иммунных комплексов повышен до 98 ЕД (норма до 54 ЕД), СРБ резкоположительный, ЛЕ-клетки отрицательные. Выявлена недостаточность аортального клапана, НК 1 ст. Получал антибактериальную терапию (ампициллин, пенициллин), нестероидные противовоспалительные препараты, преднизолон 30 мг/сут (с 29.11.99). К августу 2001 г. доза преднизолона составляла 5 мг/сут.

В течение четырёх лет многократно поступал в стационар по месту жительства, сохранялись лихорадка, слабость, «летучие» боли в суставах, расширение границ сердца влево, неоднократно отмечались боли в области сердца (тянущие, длительные, с иррадиацией в правое плечо, уменьшающиеся в сидячем положении). При обследовании сохранялась склонность к лейкопении, умеренная анемия, ускорение СОЭ максимально до 42 мм/ч, уровень циркулирующих иммунных комплексов повышен до 116 единиц. Бактериологическое исследование крови — роста нет. Окончательный диагноз верифицирован не был, мальчик наблюдался с диагнозом «Недифференцированный коллагеноз? Ревматизм? Инфекционный эндокардит?». В стационаре проводилась антибактериальная (пенициллиновый ряд, цефалоспорины) и симптоматическая терапия. С августа 2001 г. по сентябрь 2002 г. преднизолон не получал.

С сентября 2002 г. отмечено ухудшение состояния ребёнка — более частые подъёмы температуры, преимущественно во второй половине дня, аускультативно впервые выявлен диастолический шум на верхушке. На ЭКГ: признаки гипертрофии левого желудочка. По данным ЭХО-КГ: недостаточность аортального клапана с регургитацией

III–IV степени, НК 2а степени. Получал антибиотики, вновь назначен преднизолон в дозе 30 мг/сут со снижением в течение 2 мес до 5 мг.

В июле 2005 г. проведена аппендэктомия (флегмонозный аппендицит), в течение 4 дней получал антибиотики внутримышечно. После операции мальчик лихорадил до фебрильных цифр, отмечались выраженные артралгии. Из хирургического стационара ребёнок был переведен в областную детскую больницу с диагнозом: «Ювенильный ревматоидный артрит, системная форма. Инфекционный эндокардит?». При обследовании в общем анализе крови СОЭ 48 мм/ч, лейкопения до $3,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты 217×10^9 /л, эритроциты $3,07 \times 10^{12}$ /л. Общий анализ мочи в пределах нормы. Мальчику был назначен преднизолон 5 мг/сут, вновь проводилась антибактериальная терапия, нестероидные противовоспалительные препараты.

В начале сентября 2005 г. был направлен на госпитализацию в одну из клиник Москвы. При обследовании: в общем анализе крови лейкопения до $2,5 \times 10^9$ /л, СОЭ 70 мм/ч; антинуклеарный фактор 1:80. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня креатинина до 112 ммоль/л (норма до 88 ммоль/л). При бактериологическом исследовании крови однократно отмечен рост *Staphylococcus aureus*.

Был установлен диагноз: вторичный достоверный инфекционный эндокардит стафилококковой этиологии, подострое течение, иммуновоспалительная стадия, активность III ст., двустворчатый аортальный клапан с неразделенной передней комиссурой, ангиопатия (васкулит), миопия, абсцесс селезёнки. Проводимая терапия — метилпреднизолон 4 мг/сут, каптоприл, панангин, амоксициллин в течение 7 дней, далее — амикацин 11 дней, ванкомицин. Также ребёнку введено 42 г человеческого внутривенного иммуноглобулина. В течение последней недели госпитализации состояние ухудшилось в связи со стойким повышением температуры в вечерние часы до фебрильных цифр, сопровождающееся ознобом, несмотря на проводимую антибактериальную терапию.

Поступил в кардиологическое отделение Научного центра здоровья детей РАМН 23.09.05 с диагнозом: инфекционный эндокардит стафилококковой этиологии, абсцесс селезёнки. Мальчик находился в отделении в течение недели, при обследовании диагноз инфекционного эндокардита вызвал сомнение, в связи с чем был проведён консилиум совместно с ревматологами.

При осмотре состояние крайне тяжёлое. Лихорадит до 40°C. На лице — дерматит в виде «бабочки». Обращает внимание яркий ладонный капиллярит, сетчатое ливедо на бедрах и голени. Пальпируются единичные подчелюстные, заднешейные, множественные паховые, локтевые лимфоузлы, мягко-эластической консистенции, не спаянные между собой и подлежащими тканями, подвижные, безболезненные при пальпации размером от 0,5 до 1,5 см. Отмечаются проявления миопатического синдрома — мальчик не может приподнять туловище из положения лёжа, практически не приподнимает ноги лёжа на кровати, самостоятельно приседает с трудом, подняться не может. Заторможен. На вопросы отвечает односложно. В лёгких дыхание ослаблено, хрипы не выслушиваются. Границы относительной тупости сердца: правая — правый край грудины, верхняя — 3 ребро, левая — 2,5 см кнаружи от срединно-ключичной линии. ЧСС — 110 в мин. АД на левой ноге — 130/85 мм. рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается грубый диастолический шум на основании сердца и вдоль левого края грудины. Отёков нет. Аппетит плохой. Язык обложен беловатым налётом. Живот обычной формы, симме-

тричный, равномерно всеми отделами участвует в акте дыхания; мягкий, безболезненный при пальпации. Печень +1,0 см от края рёберной дуги, край безболезненный при пальпации. Селезёнка не пальпируется. Мочейспускание свободное, безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

При обследовании:

♦ Общий анализ крови: Нв — 80 г/л, эритроциты — $2,4 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $3,5 \times 10^9$ /л, палочкоядерные — 4%, сегментоядерные — 81%, лимфоциты — 5%, эозинофилы — 3%, моноциты — 7%, тромбоциты — 90×10^9 /л, СОЭ — 65 мм/ч. Время кровотечения — 5 сек, время свертывания — 1 мин 10 сек.

♦ Биохимический анализ крови: креатинин — 375 ммоль/л (норма до 88 ммоль/л), мочевины — 17 ммоль/л (норма до 7,0 ммоль/л), креатинфосфокиназа — 1000 ммоль/л (норма до 140 ммоль/л), лактатдегидрогеназа — 389 ммоль/л (норма до 225 ммоль/л).

♦ Иммунологический анализ крови: антитела к кардиолипину IgG — 45 Ед/мл (норма до 10 Ед/мл); IgM — 24 Ед/мл (норма до 7 Ед/мл); антитела к двуспиральной ДНК — 441 Ед/мл (норма до 25 Ед/мл), антинуклеарный фактор — 1:160, антицитоплазматические антитела — отрицательные. IgG — 2850 мг% (1035–1100 мг%), IgM — 230 мг% (90–111 мг%), IgA — 170 мг% (143–149 мг%), циркулирующие иммунные комплексы — 1720 мВ (109–352 мВ), ревматоидный фактор — отрицательный, С-реактивный белок — 17,4 мг% (норма до 0,8 мг%).

♦ Коагулограмма: протромбиновый индекс — 80%, международное нормализованное отношение — 0,8, фибриноген — 2 г/л, АЧТВ — не сворачивается, тромбиновое время — не сворачивается, растворимые комплексы фибрин-мономеров — 280, Д-димер — больше 2000.

♦ Общий анализ мочи: лейкоциты 10–12 в поле зрения, эритроциты до 150, белок — 1,7 г/л.

♦ Анализ мочи по Аддису–Каковскому: белок — 5,0 г/л, эритроциты — 15 000 000, лейкоциты — 200 000.

♦ ЭхоКГ: легочная артерия — 2,2 см; аорта — 2,4 см; передняя стенка правого желудочка — 0,4 см; фракция изгнания — 0,67; левое предсердие — 2,5 см, правое предсердие 2,5; пролапс митрального клапана без регургитации; аортальный клапан — краевое уплотнение створок, регургитация II–III. Заключение: умеренная дилатация левого желудочка, остальные полости не увеличены. Корень аорты расширен, стенки утолщены, уплотнены. Створки аортального клапана деформированы, уплотнены, недостаточность II–III. ПМК без регургитации. Сократимость и расслабление миокарда в норме.

♦ УЗИ органов брюшной полости: желчный пузырь — 40×14 мм, форма, стенки и просвет нормальные. Поджелудочная железа: головка — 15 мм, тело — 10 мм, хвост — 14 мм, паренхима обычная, воротная вена и печеночные вены в норме. Печень нормальных размеров. Селезёнка — 120×60 мм, паренхима однородная, селезёночная вена 6 мм. Почки: правая — 110×52 мм, левая — 112×50 мм, Правая почка ротирована, повышена эхогенность коркового слоя. Левая почка — лоханка 6 мм, стенки утолщены. Учитывая наличие характерной клинической картины, соответствующей диагностическим признакам системной красной волчанки — лейкопения менее $4,0 \times 10^9$ /л более чем в двух анализах крови, высыпания на лице по типу «бабочки», артрит в анамнезе, миоперикардит, по-

вышение титра антител к двуспиральной ДНК, антител к кардиолипину класса IgM и IgG, положительный АНФ, протеинурия более 0,5 г/сут, эритроцитурия — мальчику был выставлен диагноз «Системная красная волчанка, острое течение, активность III степени. Антифосфолипидный синдром».

По тяжести заболевания мальчик переведён в реанимационное отделение, где начата синхронная терапия, включавшая сеансы плазмафереза с пульс-терапией метилпреднизолоном из расчёта 10 мг/кг; инфузии актовегина, пентоксифиллина, глюкозо-новокаиновой смеси, внутривенного иммуноглобулина (50 г).

Кроме инфузионной терапии, мальчик получал преднизолон 50 мг/сут (1 мг/кг/сут), дипиридамола, амлодипин, каптоприл, препараты кальция в сочетании с кальцитонином лосося, гастропротекторы.

На фоне проводимой терапии состояние мальчика улучшилось. На вторые сутки после первого сеанса плазмафереза перестал лихорадить, побледнела «бабочка», исчезло ливедо.

После стабилизации состояния был переведён в отделение ревматологии. Несмотря на купирование лихорадки, дерматита, исчезновение выпота в полости перикарда, сохранялась склонность к цитопении, в отделении у мальчика развился афтозный стоматит, хейлит, сохранялись изменения в анализах мочи (протеинурия до 3,0 г/сут, эритроцитурия), оставался повышенным уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Учитывая высокую активность процесса, (дерматит «бабочка», афтозный стоматит, хейлит, миоперикардит, пневмонит, миопатический синдром, нефрит, панцитопения), мальчику был назначен микофенолата мофетил (Селлсепт) в начальной дозе 1 г/сут в течение двух недель, в дальнейшем доза была повышена до 1,5 г/сут.

Уже через две недели после назначения Селлсепта в состоянии ребёнка отмечена выраженная положительная динамика: полностью купирован дерматит, стоматит, хейлит, уровень гемоглобина повысился до 120 г/л, эритроцитов — до $3,6 \times 10^{12}$ /л, лейкоцитов — до 11×10^9 /л, тромбоцитов — до 240×10^9 /л, СОЭ снизилась до 10 мм/ч. Нормализовались уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови. Также отмечено исчезновение протеинурии, эритроцитурии.

Необходимо отметить, что переносимость Селлсепта большим была хорошей. Не было зафиксировано ни одного побочного эффекта, связанного с приёмом препарата. Особого внимания заслуживает и тот факт, что у мальчика не зафиксировано никаких инфекционных осложнений на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

В ноябре 2005 г. больной был выписан домой с рекомендациями по продолжению лечения под наблюдением ревматолога по месту жительства. В дальнейшем трижды госпитализировался в ревматологическое отделение Научно-го центра здоровья детей РАМН для катamnестического обследования, коррекции терапии.

К маю 2006 г. мальчик находится в полной клинико-лабораторной ремиссии, доза преднизолона снижена до 20 мг/сут.

Таким образом, результаты приведённого клинического наблюдения свидетельствуют о том, что у больного системной красной волчанкой высокая терапевтическая эффективность Селлсепта сочеталась с хорошей переносимостью и безопасностью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванова М.М. Системная красная волчанка. Диагностика и лечение // *Клин. ревматология*. — 1995. — Т. 1. — С. 220.
2. Gladman D.D., Urowitz M.B. Dubois Lupus erythematosus. 5th Ed. Eds D.J. Wallace, B.H. Hahn, Baltimore. — 1997. — P. 1213–1228.
3. Соловьев С.К., Иванова М.М., Насонов Е.Л. Интенсивная терапия ревматических заболеваний. М.: Издательство (МИК), 2001.
4. С.К. Соловьева, А.В. Торгашина. Лечение волчаночного нефрита // *Русский медицинский журнал*. — 2005. — Т. 13, № 24 (248). — С. 1623–1627.
5. 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 // *Transplantation*. — 1995. — V. 60. — P. 1379–1383.
6. 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 // *Transplantation*. — 1995. — V. 60. — P. 1143–1148.
7. Gaubitz M., Schorat A., Schotte H., et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial. *Lupus*. — 1999. — V. 8. — P. 731–736.
8. Goldblum R. Therapy of rheumatoid arthritis with mycophenolate mofetil // *Clin. Exp. Rheum.* — 1993. — V. 11. — P. 117–119.
9. Schiff M.H., Goldblum R., Rees M.M.C. 2-Morpholino-ethyl mycophenolic acid (ME-MPA) in the treatment of refractory rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* — 1990. — 40(suppl.). — P. 155.
10. 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. — V. 10. — P. 1965–1971.
11. Waiser J., Budde K., Braasch E., Neumayer HH. Treatment of acute c-ANCA-positive vasculitis with mycophenolate mofetil // *Am. J. Kidney Dis.* — 1999. — V. 34. — P. 9.
12. Enk A.H., Knop J. Treatment of pemphigus vulgaris with mycophenolate mofetil // *Lancet*. — 1997. — V. 350. — P. 494.
13. Lowry P.W., Sandborn W.J., Lipsky J.J. Mycophenolate mofetil for Crohns disease // *Lancet*. — 1999. — V. 354. — P. 3–4.
14. 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. Rheum.* — 2000. — V. 27. — P. 1542–1545.
15. Stratton R.J., Wilson H., Black C.M. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma // *J. Rheum.* — 2001. — V. 40. — P. 84–88.
16. Briggs W.A., Choi M.J., Scheel P.J. Successful mycophenolate mofetil treatment of glomerular disease // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — V. 31. — P. 213–217.
17. Wallman L., Stewart G., Charman J., et al. Mycophenolate mofetil for treatment of refractory lupus nephritis: four pilot cases // *Aust. NZ J. Med.* — 2000. — V. 30. — P. 712–715.
18. Kingdon E.J., McLean A.G., Psimenou E., et al. The safety and efficacy of Mycophenolate mofetil in lupus nephritis: a pilot study // *Lupus*. — 2001. — V. 10. — P. 606–611.
19. Karim M.Y., Alba P., Cuadrado M.J., et al. Is the a role for Mycophenolate mofetil in the treatment of refractory SLE? *Abstr. 1367 (ACR 65-th Annual Scient. Meeting, 2001)*.
20. Buratti S., Szer I.S., Spenser C.H., et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus // *J. Rheum.* — 2001. — V. 28. — P. 2103–2108.
21. Fu Y.F., Liu G.L. Mycophenolate mofetil therapy for children with lupus nephritis refractory to both intravenous cyclophosphamide and cyclosporine // *Clin. Nephrol.* — 2001. — V. 55. — P. 318–321.
22. 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. — V. 343. — P. 1156–1162.
23. Ginzler E.M., Dooley M.A., Aranow C. et al. Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis // *N. Engl. J. Med.* — 2005. V. 353. — P. 2219–2228.
24. Contreras G., Pardo V., Leclercq B. et al. Sequential Therapies for Proliferative Lupus Nephritis // *N. Engl. J. Med.* — 2004. V. 350. — P. 971–980.

Опечатки

Уважаемые читатели!

В журнале «Вопросы современной педиатрии» № 6 за 2005 г. на с. 39 коллектив авторов следует читать: К.Н. Суворова, Л.Т. Тогоева, Т.Н. Гришко, К.Л. Варданян, Н.Н. Мурашкин.

В приложении к журналу «Вопросы современной педиатрии» № 2 за 2006 г. «Ревматические болезни» были допущены неточности. В статье Н.С. Подчерняевой «Волчаночный нефрит у детей» текст на с. 68 в подразделе «Поражение почек при СКВ» следует читать следующим образом: «Поражение почек при СКВ с антифосфолипидным синдромом. Антифосфолипидный синдром представляет собой...» и далее по тексту. В статье Е.С. Жолобовой «Нестероидные противовоспалительные препараты и их значение в развитии гастропатий у детей с ювенильными артритами» на с. 87 следует читать «Простагландины, участвующие в различных физиологических процессах, образуются при участии фермента ЦОГ-1, в то время как провоспалительные синтезируются преимущественно при большем участии ЦОГ-2 (рис. 1). [1–5]». Контактную информацию Шелепиной Татьяны Андреевны следует читать: доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник детского отделения Института ревматологии РАМН.