

## Ретроспективная оценка эффекта микофенолата мофетила (ММФ) при приёме внутрь в качестве дополнительного иммуносупрессора с целью снижения потребности в стероидах при листовидной пузырчатке у собак

Andhika Putra, Michaela Austel и Frane Banovic

Кафедра терапии и хирургии мелких животных, ветеринарный колледж, Университет Джорджии, Атэнс, Джорджия, США

Для переписки: Frane Banovic, University of Georgia, College of Veterinary Medicine, 2200 College Station Road, Athens, GA 30602, USA.

E-mail: fbanovic@uga.edu

Принято 31 августа 2021 г.

**Источники финансирования:** это исследование было самофинансируемым.

**Конфликт интересов:** конфликт интересов не заявлен.

**Предпосылки.** Внутренняя форма микофенолата мофетила (ММФ) в настоящее время считается препаратом низкого риска для лечения листовидной пузырчатки (ЛП) собак.

**Цели.** В этом ретроспективном исследовании оцениваются исходы лечения собак с ЛП ММФ внутрь в сочетании с глюкокортикоидом (ГК). Описаны клинические исходы и побочные явления.

**Животные.** 11 собак с диагнозом ЛП.

**Материалы и методы.** Ретроспективный обзор историй болезни собак, поступивших с ЛП в дерматологическую службу ветеринарного университетского госпиталя за период с 2015 по 2020 г.

**Результаты.** Было найдено 11 собак, получавших одновременно ГК и ММФ. Средняя доза ММФ составила 19,8–45 мг/кг в сутки. Всего у двух собак (2 из 11), получавших ММФ в средней дозе 39 мг/кг в сутки внутрь вместе с преднизолоном или дексаметазоном, наступила полная ремиссия (ПР). Частичная ремиссия (ЧР) была достигнута у четырех из 11 собак, получавших преднизолон, преднизолон или дексаметазон вместе с ММФ (средняя доза 26 мг/кг в сутки). Четыре собаки (4 из 11) показали слабый ответ на ММФ в дозе 28,5 мг/кг в сутки в сочетании с преднизолоном или дексаметазоном. Одной собаке (1 из 11) ММФ отменили из-за сильного расстройства ЖКТ; у четырех из 11 собак наблюдали временную рвоту и диарею. Медианная длительность терапии ММФ в сочетании с ГК во всех группах составила 70,5 дней. Постепенное снижение дозы ГК внутрь при продолжении ММФ в той же дозе и с той же частотой привело к рецидиву у всех пациентов с ЛП.

**Заключение.** Дача ММФ внутрь в сочетании с ГК позволила добиться ПР у двух из 11 собак с ЛП, включенных в это исследование. Возможно, необходимы дальнейшие исследования эффективности ММФ при ЛП.

### Введение

Листовидная пузырчатка (ЛП) — одно из самых распространенных аутоиммунных заболеваний кожи у собак, характеризующееся выработкой аутореактивными В-лимфоцитами аутоантител к определенным компонентам десмосомных молекул адгезии в эпидермисе [1]. Основными мишенями аутоантител при ЛП людей и собак являются десмоглеин-1 (Dsg-1) и десмоколлин-1 (Dsc-1), соответственно [2–4]. Лечение ЛП у собак сложно и обычно требует пожизненного применения иммуносупрессивных препаратов. Такое лечение может сопровождаться потенциально тяжелыми побочными явлениями. Некоторые владельцы собак с ЛП выбирают эвтаназию из-за недостаточного ответа на лечение или неприемлемых нежелательных явлений [5].

Монотерапия глюкокортикоидами (ГК) в высокой дозе применяется для индукции ремиссии ЛП собак с 1980 гг. [6]. Однако предыдущее исследование показало, что всего 15 % пациентов достигает полной ремиссии (ПР) в первые 3 месяца монотерапии ГК [5]. Дополнительные препараты, снижающие потребность в стероидах, остаются основной стратегией лечения ЛП собак для индукции ремиссии и достижения контроля над заболеванием [7]. Выбор оптимального препарата из различных дополнительных препаратов, снижающих потребность в стероидах (таких как азатиоприн, циклоспорин, микофенолата мофетил (ММФ), лефлуномид) для фазы индукции при ЛП собак часто сложен из-за отсутствия проспективных сравнительных исследований.

Рекомендуемые начальные дозы ММФ внутрь для собак с аутоиммунными заболеваниями варьируют в пределах 20–40 мг/кг в сутки [8, 9]. В единственном опубликованном ретроспективном исследовании 9 собак с ЛП сообщается, что ММФ внутрь является целесообразным вариантом лечения с низким риском, позволяющим снизить дозу стероидов [10]. ММФ внутрь в разных дозах (от 20 до 54 мг/кг в сутки) в сочетании с ГК внутрь позволил достичь ПР у шести из 9 собак с ЛП [10]. Однако всем собакам требовалось постоянное лечение ГК внутрь 2–3 раза в неделю в сочетании с ММФ внутрь дважды в сутки для поддержания ремиссии ЛП [10].

Целью этого ретроспективного исследования является расширение знаний о терапевтической эффективности комбинированной терапии ММФ и ГК внутрь для индукции ремиссии и поддерживающей терапии ЛП у собак.

## Материалы и методы

### Обзор историй болезни

Ретроспективно анализировали истории болезни в электронной системе университетского ветеринарного госпиталя с января 2015 г. по август 2020 г. Для нахождения всех потенциальных случаев ЛП собак выполняли компьютерный поиск в электронной системе историй болезни по ключевым словам «собака», «пузырчатка» и «листовидная пузырчатка» в разделе диагнозов. Затем все найденные случаи подробно анализировали на критерии включения и исключения. Этическое одобрение не требовалось в связи с ретроспективной природой исследования.

### Критерии включения и исключения

В исследование включали всех собак с ЛП, получавших ММФ внутрь, как описано ранее [10]; ограничений по дозе ММФ, частоте введения и длительности лечения не вводили. Диагноз ЛП ставился на основании ранее опубликованных критериев анамнеза, клинических характеристик и наличия акантолитических кератиноцитов при микроскопическом исследовании при отсутствии клинических или микроскопических признаков инфекции кожи [11].

Собак исключали в следующих случаях: (i) неполная история болезни, (ii) недоступность для последующего наблюдения после лечения ММФ, (iii) обнаружение внутриклеточных бактерий в коже пациента при цитологическом исследовании, (iv) пограничный дерматит, обнаруженный при гистологическом исследовании [11].

### Анализ данных из историй болезни

Из историй болезни собак, включенных в исследование, извлекали следующую информацию: (i) порода, пол, возраст, вес; (ii) результаты цитологического и/или гистологического исследования; (iii) возраст

возникновения ЛП; (iv) лечение иммуносупрессивными препаратами до назначения ММФ внутрь; (v) клинический анализ крови, биохимический анализ крови и мочи до и после начала лечения ММФ при наличии; (vi) начальная доза ММФ при наличии данных; (vii) сопутствующая ГК терапия; и (viii) нежелательные явления, связанные с ММФ внутрь.

### Оценка результата клинического лечения

Ответ на терапию ММФ внутрь оценивали во время двух фаз лечения ЛП: индукции ремиссии ЛП (т. е. фазы индукции) и поддержания ремиссии ЛП (т. е. фазы поддерживающего лечения) [5, 12]. Во время фазы индукции ответ на лечение комбинацией ГК и ММФ внутрь оценивали как ПР, частичную ремиссию (ЧР) или слабый ответ (СО) [10, 11, 13]. Полную ремиссию определяли как полное клиническое разрешение всех поражений кожи, обусловленных активным заболеванием ЛП (т. е. макул, пустул, эрозий и струпа, покрывающих эрозии) на основании субъективной интерпретации по записям и клиническим фотографиям [11, 13, 14]. Любые области с приподнятым струпом и зажившей или заживающей кожей под ними без признаков активного воспаления, с alopecia или без, не относили к признакам активной ЛП [13]. Собак считали достигшими ЧР, если тяжесть и площадь поражений кожи уменьшалась на  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным визитом. СО определяли как уменьшение очагов ЛП  $< 50\%$  во время лечения до даты завершения лечения ММФ [13].

Во время поддерживающей фазы за собаками наблюдали и оценивали, удастся ли поддерживать ремиссию при продолжении лечения ММФ в той же дозе и постепенном снижении дозы и/или частоты применения ГК.

### Анализ данных

Все данные, полученные из историй болезни пациентов, анализировали в описательной форме.

## Результаты

### Порода, пол, возраст

Всего 11 собак с ЛП соответствовали критериям включения. Они принадлежали к следующим породам: лабрадор-ретривер (4), бигль (2), метис (2), английский бульдог (1), бостон-терьер (1) и мальтийский терьер (1). Среди них было 6 кобелей (5 кастрированных, 1 некастрированный) и 5 кастрированных сук. Средний возраст появления клинических симптомов ЛП в этом исследовании был 6,5 лет (диапазон 2–11 лет, медиана 6 лет).

У 8 собак (8 из 11) распределение ЛП было классическим — на морде с дополнительным поражением других частей тела, например подушечек лап, конечностей, подмышечных областей, боковых и нижней поверхностей грудной клетки и живота, а также кру-

па. Фенотип ЛП с поражением туловища без классического распределения очагов на морде в этом исследовании наблюдался у трех собак (3 из 11).

#### Лечение иммуносупрессорами до назначения ММФ внутрь

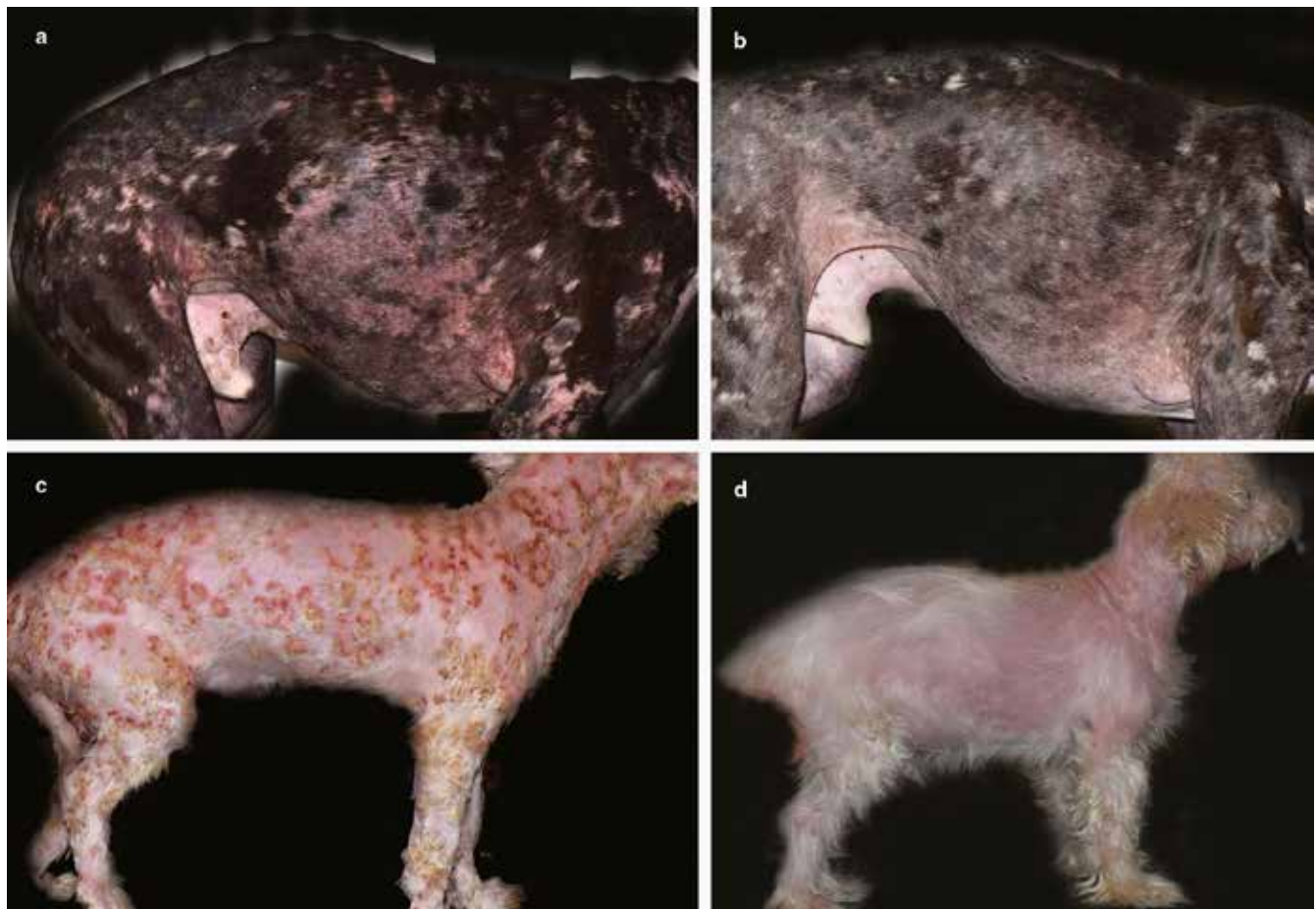
7 из 11 собак ранее не получали иммуносупрессивной терапии, тогда как 4 из 11 ранее получали ГК внутрь.

#### Дозы препаратов и ответ на лечение во время фазы индукции

Сведения о дозах ММФ и ГК и исходах лечения всех собак с ЛП представлены в табл. 1. Всем 11 собакам с ЛП во время фазы индукции ММФ давали внутрь дважды в день в средней дозе 28,7 мг/кг в день (диапазон 19,8–45 мг/кг). Одновременно всем собакам во время фазы индукции в дополнение к те-

рапии ММФ назначали ГК внутрь или местно. Средняя доза преднизона и дексаметазона внутрь составила 1,8 мг/кг (диапазон 1–3 мг/кг, 6 из 11 собак) и 0,25 мг/кг (диапазон 0,1–0,27 мг/кг, 4 из 11 собак), соответственно. Одной собаке с ЛП (1/11) назначили только сопутствующий местный ГК (мометазона фураат в форме 0,1 % крема дважды в сутки). Одну собаку (собака 4) перевели с преднизолона (1,5 мг/кг в сутки) на преднизон (1,8 мг/кг в сутки) во время курса лечения ММФ внутрь.

У шести собак (собаки 1–6) наступило улучшение разной степени (ПР или ЧР) при средней суточной дозе ММФ 29,5 мг/кг (диапазон 19,8–45 мг/кг в сутки) в сочетании с ГК внутрь (рис. 1). Из этих шести собак полной ремиссии достигли две (собаки 1 и 2), а частичной ремиссии — четыре (собаки 3–6). Средняя суточная доза ММФ составила 39 мг/кг в сутки и 26 мг/кг в сутки у собак с ПР и ЧР, соответственно.



**Рис. 1.** Клиническая картина у двух собак с листовидной пузырчаткой (ЛП) до и после лечения комбинацией глюкокортикоида (ГК) и микофенолата мофетила (ММФ).

(a, b) Собака 2 на день (Д) 0 (a) и на Д30 после лечения ММФ и ГК (b). Картина на Д0: диффузная алоpecia и покраснение от умеренной до тяжелой степени на боковых поверхностях грудной клетки с множественными участками, покрытыми корками (a). Картина на Д30: множественные области алоpecia без активных корок, существовавших ранее на Д0, достигли полной ремиссии (ПР) (b). (c, d). Собака 3 на Д0 (c) и через 71 день лечения ММФ и ГК (d). Картина на Д0: генерализованные сливающиеся эритематозные папулы и бляшки с желтыми корками; животное побрили для лучшей видимости поражений кожи (c). Картина на Д71 после лечения ММФ и ГК: диффузная алоpecia на туловище, шее и верхних конечностях (3 маленькие области эритематозных бляшек с корками на вентральной поверхности хвоста, шее и препуции; не показано) (d). Эта собака достигла частичной ремиссии (ЧР).

Слабый ответ на лечение наблюдали у четырех собак (собаки 7–10). Средняя суточная доза ММФ составила 28,4 мг/кг в сутки (диапазон 21–37,8 мг/кг в сутки) в сочетании с ГК внутрь и/или местно. Одной собаке (собака 11) ММФ (21 мг/кг в сутки) отменили через 4 дня в связи с тяжелыми желудочно-кишечными симптомами (геморрагическая диарея).

У собак с ЧР во время фазы индукции наблюдалось разрешение активных очагов ЛП на 80–95 % при повторном осмотре по сравнению с соответствующим начальным осмотром.

### Длительность терапии

Средняя длительность терапии ММФ у 11 собак составила 68 дней (медиана 70 дней, диапазон 4–134 дня). Средняя длительность терапии ММФ у 6 собак составила (собаки 1–6) с ПР или ЧР составила 75 дней (медиана 71 день, диапазон 30–134 дня). Для собак с СО (собаки 7–10) средняя длительность терапии ММФ составила 74 дня (медиана 71, диапазон 40–113 дней).

### Нежелательные явления

Наблюдаемые побочные явления во время комбинированной терапии ММФ и ГК включали рвоту (собака 2) и диарею (собаки 8, 9 и 11). Двум собакам лечение ММФ внутрь отменили (собаки 9, 11) и клинические признаки разрешились, тогда как у других собак побочные явления, такие как снижение аппетита, были временными. У трех собак наблюдались побочные явления, связанные с ГК, такие как полифагия (ПФ) и полиурия / полидипсия (ПУ / ПД) (собаки 1, 6 и 10).

Результаты основных анализов крови до начала лечения ММФ и ГК и через 2 месяца лечения были доступны только у одной собаки (собака б). До начала лечения обнаружено повышенное количество нейтрофилов ( $44,5 \times 10^3$  мкл, норма  $2,700-8,00 \times 10^3$  мкл), тогда как при последующем анализе через 2 месяца единственным отклонением при анализе крови была лимфопения ( $0,33 \times 10^3$  мкл; норма  $0,500-4,100 \times 10^3$  мкл). Обнаружено повышение активности фермента щелочной фосфатазы (ЩФ) (166 Ед/л, норма 13–102 Ед/л) до начала лечения; через 2 месяца активность ЩФ повысилась до 385 Ед/л, также была повышена аланинаминотрансфераза (АЛТ) (175 Ед/л; норма 12–106 Ед/л).

### Поддерживающая терапия

Обеих собак с ЛП, достигших ПР (собаки 1 и 2), затем перевели с ММФ на циклоспорин внутрь. У собаки 1 был неконтролируемый тяжелый атопический дерматит на монотерапии ММФ внутрь после достижения ПР, и ГК отменили на месяц; за это время не произошло обострения ЛП. У собаки 2 с ПР появились тяжелые желудочно-кишечные (ЖК) побочные явления в форме геморрагической диареи через 30 дней лечения внутренними формами ММФ и ГК.

После достижения ЧР во время фазы индукции четверем из 11 собак (собаки 3–6) начали медленно снижать дозы ГК на 25–100 % по сравнению с начальной дозой при сохранении прежней дозы ММФ внутрь. Собакам 3 и 4 дозу ГК постепенно снижали и затем отменили совсем, и поддерживали только

Табл. 1. Собаки, получавшие лечение микофенолата мофетилем (ММФ): доза, длительность, тип сопутствующего глюкокортикоида (ГК) и доза, клинический исход и зарегистрированные нежелательные явления

Собака	Порода и распределение очагов	Нач. доза ММФ (мг/кг/сут)	Длит. лечения ММФ (дней)	Сопутствующие ГК	Доза ГК (мг/кг/сут)	Ремиссия	Время до ЧР / ПР	Нежелательные явления
1	Бигль, туловище	33	91	Преднизон	2,1	ПР	91	Полифагия
2	Бостон-терьер, морда и туловище	45	30	Дексаметазон	0,27	ПР	30	Рвота
3	Мальтийский терьер, морда и туловище	40	71	Дексаметазон	0,1	ЧР	71	Нет
4	Лабрадор-ретривер, морда	20	134	Преднизолон (1 курс) и преднизон (2 курс) Мометазон местно	1,5 1,8	ЧР	92	Нет
5	Английский бульдог, морда и туловище	21	70	Преднизон	2,1	ЧР	27	Нет
6	Лабрадор-ретривер, морда и туловище	23	55	Преднизон	3	ЧР	22	ПУ / ПД
7	Бигль, морда	30	113	Преднизон	1,2	СО	70	Нет
8	Метис, туловище	25	64	Мометазона фураат 0,1 % местно	Н / П	СО	Без ремиссии	Диарея
9	Лабрадор-ретривер, морда	38	77	Дексаметазон Мометазона фураат 0,1 % местно	0,45	СО	Без ремиссии	Кровянистая диарея
10	Метис, морда и туловище	21	40	Дексаметазон	0,2 1	СО	Без ремиссии	ПУ / ПД
11	Лабрадор-ретривер, туловище	21	4	Преднизон		ММФ отменен	Без ремиссии	Сильная кровянистая диарея

ПР — полная ремиссия; СО — слабый ответ; ЧР — частичная ремиссия; ПУ / ПД — полиурия / полидипсия.

на ММФ внутрь в течение 21 и 14 дней, соответственно, после чего наступил рецидив ЛП. Собакам 5 и 6 дозу ГК внутрь постепенно снизили на 20–25 % от исходной дозы и продолжали давать ММФ в исходной дозе после достижения ЧР, и характерные для ЛП поражения появились на Д15 и Д14 после начала снижения дозы ГК, соответственно. У всех собак наступил рецидив клинических симптомов активной ЛП (т. е. пустул и корок, характерных для ЛП при цитологическом исследовании).

Этим четырем собакам (собаки 3–6) лечение ММФ внутрь отменили и заменили другим дополнительным иммуносупрессором для приема внутрь в сочетании с ГК (циклоспорином, азатиоприном).

## Обсуждение

Главная цель дополнительной иммуносупрессивной терапии при лечении ЛП у собак — свести к минимуму применение ГК и, следовательно, нежелательные явления стероидов. В этом ретроспективном исследовании применение ММФ внутрь в средней суточной дозе 30,1 мг/кг в сочетании с преднизоном или дексаметазоном внутрь в средней дозе 1,8 или 0,25 мг/кг, соответственно, позволило добиться ПР и ЧР у двух и четырех из 11 собак, соответственно. В нашем исследовании ни у одной из собак не удавалось поддерживать достаточную ремиссию на монотерапии ММФ, и препарат пришлось заменить на другой нестероидный иммуносупрессор.

Рекомендованные начальные дозы ММФ внутрь для собак с иммуноопосредованными заболеваниями (например, иммуноопосредованным полиартритом или гемолитической анемией) варьируют от 20 до 40 мг/кг в сутки [8, 9]. В предыдущем ретроспективном исследовании ЛП 6 из 9 собак с ЛП достигли ПР при дозе ММФ от 20 до 54 мг/кг в сутки с сопутствующей ГК терапией [10]. Три из этих шести собак с ПР получали ММФ внутрь в низкой дозе 20 мг/кг в сутки [10]. Средняя доза ММФ для всех 11 собак с ЛП в одном исследовании была в пределах предложенного диапазона 20–40 мг/кг в сутки для иммуноопосредованных заболеваний и ЛП у собак [8–10]. В настоящем исследовании две собаки с ЛП достигли ПР при дозах ММФ 32,6 и 45 мг/кг в сутки, соответственно. Кроме того, у 4 собак наступила ЧР при средней дозе ММФ 26 мг/кг в сутки (диапазон 20–40 мг/кг в сутки).

Исследования фармакокинетики ММФ у людей и собак после приема внутрь показали значительную вариабельность между индивидами и у одного и того же индивида [15].

В одном исследовании 3-месячным таксам давали внутрь однократную дозу 13 мг/кг ММФ. Хотя концентрация ММФ в плазме превышала необходимую для подавления активности лимфоцитов *in vitro* у людей, этого не наблюдалось при исследовании

пролиферации лимфоцитов после лечения, что указывает на возможные выраженные видовые различия в метаболизме ММФ [16]. Кроме того, быстрый метаболизм у взрослых собак может потребовать более частого применения, чем раз в 12 ч. [17]. Учитывая широкое применение ММФ внутрь в иммуносупрессивных дозах при иммуноопосредованных заболеваниях у собак [8–10], существует потребность для контролируемых проспективных клинических и фармакологических исследований, чтобы определить оптимальные дозы, а также то, позволяют ли дозы ММФ внутрь более 30 мг/кг в сутки, как можно предположить из наших результатов, повысить частоту ПР при лечении ЛП.

Нежелательные явления комбинированной терапии ММФ и ГК в нашем исследовании включали расстройство ЖКТ, такое как рвота и/или кровавая диарея у четырех собак; расстройство ЖКТ — основное нежелательное явление у людей и собак при приеме ММФ внутрь [9, 10, 18]. Предполагается, что это обусловлено быстро пролиферирующими клетками эпителия ЖКТ, которые являются мишенью ММФ [15]. Еще один предложенный патологический механизм включает образование локального токсичного метаболита микофеноловой кислоты, ацил-МРАГ (метаболит ацилглюкуронида), который может вызывать локальное расстройство ЖКТ за счет своего воспалительного эффекта [15, 19]. Токсическое действие ММФ на ЖКТ у собак может развиваться при любой дозе, однако показано, что дозы выше 30 мг/кг в сутки чаще приводят к расстройству ЖКТ [15]. Средняя доза ММФ для четырех собак с желудочно-кишечными нежелательными явлениями была 32 мг/кг в сутки (диапазон 21–45 мг/кг в сутки). Неясно, повышается ли риск расстройств ЖКТ у собак при одновременном применении ММФ и ГК. Желудочно-кишечные симптомы могут быть причиной отмены лечения ММФ, как показано на примере собаки 2.

В нашем исследовании одной собаке (собака 6) было проведено лабораторное исследование до и после начала терапии ММФ и ГК внутрь; обнаруженные отклонения заключались в повышении активности ферментов печени ЩФ и АЛТ и лимфопении во время терапии ММФ и ГК. В предыдущем ретроспективном исследовании ММФ при ЛП собак [10] также отмечено повышение ЩФ и АЛТ, и эти значения снизились при постепенном снижении дозы ГК. Хотя изменения показателей крови у собаки 6 можно приписать введению ГК, дополнительной диагностики не проводили и, следовательно, нельзя исключить других механизмов гепатопатии и патологии костного мозга в качестве причины.

Недавнее исследование [11] показало, что дача ГК внутрь (преднизона или преднизолона) в форме монотерапии в традиционных иммуносупрессивных дозах (2–4 мг/кг в сутки) индуцировала ремиссию

всего у 15 % собак с ЛП (3 из 20 собак), и медиана времени достижения ПР составила 63,7 дней (диапазон 14–83,3 дня). В противоположность этому, в предыдущем исследовании дача внутрь ММФ в сочетании с ГК индуцировала ПР у шести из 9 (66 %) собак через (медиана) 45 дней (диапазон 21–56 дней) [10]. Мы сообщаем, что две собаки с ЛП (18 %) достигли ПР через 30 и 91 день, соответственно. В нашем исследовании медианная длительность терапии ММФ внутрь у четырех собак с ЧР или СО составила 71 день (диапазон 40–134). Таким образом, все собаки с ЧР и СО в нашем исследовании получали терапию ММФ внутрь и ГК дольше, чем описанное время достижения ПР в предыдущем исследовании ММФ при ЛП собак [10], таким образом, преждевременная отмена ММФ у этих собак исключена.

Существует несколько систем клинической оценки, прошедших проверку и использующихся для оценки тяжести болезни и результатов лечения у людей с пузырчаткой [20, 21]. В некоторых предыдущих исследованиях эффективности терапии при ЛП собак использовалась группировка по клиническим оценкам, в частности, отсутствие, частичная и полная клиническая ремиссия [10, 13]. В 2003 г. Olivry и соавт. предложили новую систему клинической оценки ЛП собак, названную индексом протяженности и тяжести ЛП (PEFESI) [22]. В недавнем исследовании была адаптирована система клинической оценки пузырчатки для людей — индекс площади пузырчатки (PDAI) для оценки лечения ЛП у собак новым ингибитором тирозинкиназы Брутона для приема внутрь [23]. Ни PEFESI, ни PDAI для собак не прошли проверку при ЛП собак и, следовательно, мы использовали ранее опубликованные меры оценки ремиссии, использовавшиеся для оценки эффективности ГК при ЛП собак [10, 11, 13] с дополнительной субъективной оценкой процентного клинического улучшения. Существует необходимость в создании утвержденной системы клинической оценки, которую можно использовать для проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований при ЛП собак.

В этой публикации четыре собаки с ЛП получали иммуносупрессивные дозы ГК перед началом лечения ММФ внутрь. После добавления ММФ у одной собаки наступила ПР (собака 2) и еще у одной собаки — ЧР с разрешением первоначальных очагов почти на 95 % (собака 3).

Влияние предшествующего применения ГК на исходы лечения ЛП у собак в настоящее время неизвестно. В предыдущем ретроспективном исследовании ММФ при ЛП собак не было представлено информации о ГК терапии до начала лечения ММФ внутрь [10].

В заключение, в этом исследовании представлены дополнительные сведения о применении

ММФ внутрь в качестве дополнительного иммуносупрессора для достижения ПР и ЧР у собак с ЛП. ММФ внутрь в сочетании с ГК позволил достичь ПР у < 20 % больных собак, включенных в это исследование, при дозах более 30 мг/кг в сутки. Средняя длительность терапии ММФ у всех 11 собак составила 68 дней (медиана 70 дней), что дольше описанного ранее срока достижения ПР при лечении ЛП собак с помощью ММФ внутрь (среднее 40 дней, медиана 45 дней). Основные ограничения нашего исследования включают ретроспективную природу, малый размер выборки и отсутствие контрольной группы. Необходимы дополнительные проспективные контролируемые исследования для оценки эффективности ММФ в дозе выше 30 мг/кг в сутки при ЛП собак.

#### Литература

1. Miller W, Griffin C, Campbell K, Muller & Kirks Small Animal. Dermatology. 7th edition. St Louis, MO: Elsevier, 2013; 440–446.
2. Olivry T, Lavoy A, Dunston SM, et al. Desmoglein-1 is a minor autoantigen in dogs with pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol* 2006; 110: 245–255.
3. Yabuzoe A, Shimizu A, Nishifuji K, et al. Canine pemphigus foliaceus antigen is localized within desmosomes of keratinocyte. *Vet Immunol Immunopathol* 2008; 127: 57–64.
4. Bizikova P, Dean GA, Hashimoto T, et al. Cloning and establishment of canine desmocollin-1 as a major autoantigen in canine pemphigus foliaceus. *Vet Immunol Immunopathol* 2012; 149: 197–207.
5. Olivry T. A review of autoimmune skin diseases in domestic animals: I - Superficial pemphigus. *Vet Dermatol* 2006; 17: 291–305.
6. Ihrke PJ, Stannard AA, Ardans AA, et al. Pemphigus foliaceus in dogs: a review of 37 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1985; 186: 59–66.
7. Gershwin LJ. Autoimmune diseases in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 439–457.
8. Langman LJ, Shapiro AMJ, Lakey JR, et al. Pharmacodynamic assessment of mycophenolic acid-induced immunosuppression by measurement of inosine monophosphate dehydrogenase activity in a canine model. *Transplant* 1996; 61: 87–92.
9. West L, Hart J. Treatment of idiopathic immune-mediated hemolytic anemia with mycophenolate mofetil in five dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2013; 24: 226–231.
10. Ackermann AL, May ER, Frank L. Use of mycophenolate mofetil to treat immune-mediated skin disease in 14 dogs – a retrospective evaluation. *Vet Dermatol* 2016; 28: 195–e44.
11. Bizikova P, Olivry T. Oral glucocorticoid pulse therapy for induction of treatment of canine pemphigus foliaceus – a comparative study. *Vet Dermatol* 2015; 26: 354–358, e76–7.
12. Harman KE, Brown D, Exton LS, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177: 1,170–1,201.
13. Simpson DL, Burton GG. Use of prednisolone as monotherapy in the treatment of feline pemphigus foliaceus: a retrospective study of 37 cats. *Vet Dermatol* 2013; 24: 598–e144.
14. Irwin KE, Beale KM, Fadok VA. Use of modified ciclosporin in the management of feline pemphigus foliaceus: a retrospective analysis. *Vet Dermatol* 2012; 23: 403–e476.
15. Klotsman M, Sathyan G, Anderson WH, et al. Mycophenolic acid in patients with immune-mediated inflammatory diseases: From humans to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2018; 42: 127–138.
16. Grobman M, Boothe DM, Rindt H, et al. Pharmacokinetics and dynamics of mycophenolate mofetil after single-dose oral administration in juvenile dachshunds. *J Vet Pharmacol Ther* 2017; 40: e1–e10.
17. Klotsman M, Sathyan G, Anderson WH. Single dose pharmacokinetics of mycophenolic acid following administration of immediate-release mycophenolate mofetil in healthy beagle dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2021; 44: 650–656.
18. Barnoon I, Shamir MH, Aroch I, et al. Retrospective evaluation of combined mycophenolate mofetil and prednisone treatment for meningoencephalomyelitis of unknown etiology in dogs: 25 cases (2005–2011). *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2016; 26: 116–124.
19. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol* 2014; 88: 1,351–1,389.
20. Rosenbach M, Murrell DF, Bystryk J-C, et al. Reliability and convergent validity of two outcome instruments for Pemphigus. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2,404–2,410.
21. Rahbar Z, Daneshpazhooh M, Mirshams-Shahshahani M, et al. Pemphigus disease activity measurements pemphigus disease area index, autoimmune bullous skin disorder intensity score, and pemphigus vulgaris activity score. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 266–272.
22. Olivry T, Rivierre C, Murphy KM. Efficacy of cyclosporin for treatment induction of canine pemphigus foliaceus. *Vet Rec* 2003; 152: 53–54.
23. Goodale EC, Varjonen KE, Outerbridge CA, et al. Efficacy of a Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor (PRN-473) in the treatment of canine pemphigus foliaceus. *Vet Dermatol* 2020; 314: 291–e71.