

<https://doi.org/10.25208/vdv16808>



Иммуносупрессивные препараты для лечения больных пузырчаткой при неэффективности системной терапии кортикостероидами

© Чикин В.В. *, Карамова А.Э.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Терапия больных вульгарной пузырчаткой кортикостероидами системного действия может быть недостаточно эффективной или приводить к развитию тяжелых нежелательных явлений, которые делают необходимым уменьшение дозы кортикостероида. В таких случаях возможно применение лекарственных препаратов иммуносупрессивного действия. В обзоре литературы анализируются описания случаев и результаты исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность лекарственных препаратов, использовавшихся для иммуносупрессивной терапии больных вульгарной пузырчаткой. Рассматриваются дозы лекарственных препаратов, особенности дизайна исследований, критерии оценки эффективности терапии больных пузырчаткой. В результате проведенного анализа показано, что описания случаев и несравнимые исследования демонстрируют эффективность и стероидсберегающий эффект азатиоприна, дапсона, метотрексата, микофенолата мофетила, циклоспорина и циклофосфамида как дополнительных иммуносупрессивных препаратов в лечении больных вульгарной пузырчаткой. Тем не менее сравнительные исследования свидетельствуют об увеличении эффективности терапии больных пузырчаткой и более быстром достижении терапевтического эффекта при назначении циклофосфамида, но не азатиоприна, дапсона, метотрексата, микофенолата мофетила или циклоспорина. Однако токсичность циклофосфамида ограничивает его применение при пузырчатке. Таким образом, иммуносупрессивные препараты могут применяться в лечении больных пузырчаткой в ситуациях, когда не удается уменьшить дозу кортикостероида системного действия, особенно в случаях развития тяжелых нежелательных явлений кортикостероидной терапии.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка; неэффективность кортикостероидов; иммунодепрессанты

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России № 056-00003-24-02 на 2024 г. «Медицинское изделие для селективной иммуносорбции аутоантител к экстрацеллюлярным доменам десмоглеина 3-го типа для терапии вульгарной пузырчатки».

Для цитирования: Чикин В.В., Карамова А.Э. Иммуносупрессивные препараты для лечения больных пузырчаткой при неэффективности системной терапии кортикостероидами. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):6–21. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16808>



<https://doi.org/10.25208/vdv16808>

Immunosuppressive therapy of patients with pemphigus with ineffectiveness of systemic corticosteroids

© Vadim V. Chikin*, Arfenya E. Karamova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Therapy of patients with pemphigus vulgaris with systemic corticosteroids may not be effective enough or lead to the development of severe adverse events that make it necessary to reduce the dose of corticosteroid. In such cases, it is possible to use the immunosuppressants. The literature review analyzes case reports and the results of studies that evaluated the effectiveness and safety of drugs used for immunosuppressive therapy of patients with pemphigus vulgaris. The drugs doses, the studies design, and criteria for evaluating the effectiveness of therapy in patients with pemphigus are considered. As a result of the analysis, it was shown that case reports and non-comparative studies demonstrate the effectiveness and steroid-sparing effect of azathioprine, dapsone, methotrexate, mycophenolate mofetil, cyclosporine and cyclophosphamide in the treatment of patients with pemphigus vulgaris. Nevertheless, comparative studies show an increase in the effectiveness of therapy in patients with pemphigus and a faster achievement of therapeutic effect when prescribing cyclophosphamide, but not azathioprine, dapsone, methotrexate, mycophenolate mofetil or cyclosporine. However, the toxicity of cyclophosphamide limits its use in pemphigus. Thus, adjuvant drugs can be used in the treatment of patients with pemphigus in situations where it is not possible to reduce the dose of a systemic corticosteroid, especially in cases of severe adverse events of corticosteroid therapy.

Keywords: pemphigus vulgaris; ineffectiveness of corticosteroids; immunosuppressants

Conflict of interest: authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Funding source: the manuscript was prepared and published as part of the fulfillment of the state task of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation No. 056-00003-24-02 for 2024. "Medical device for selective immunoadsorption of autoantibodies to extracellular domains of desmoglein type 3 for the treatment of pemphigus vulgaris".

For citation: Chikin VV, Karamova AE. Immunosuppressive therapy of patients with pemphigus with ineffectiveness of systemic corticosteroids. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):6–21. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16808>



Введение

Вульгарная пузырчатка — аутоиммунный буллезный дерматоз, обусловленный продукцией циркулирующих аутоантител против десмоглеинов 1-го и 3-го типов и проявляющийся гистологически формированием супрабазальных полостей в коже и слизистых оболочках, а клинически — тонкостенными пузырями, которые быстро вскрываются с образованием эрозий.

Вульгарная пузырчатка — потенциально смертельное заболевание. До внедрения в практику системной кортикостероидной терапии смертность от пузырчатки достигала 75%. Появление в начале 1950-х годов кортикостероидов и проведение длительной кортикостероидной терапии значительно улучшили прогноз для жизни больных пузырчаткой и привели к резкому снижению смертности пациентов — с 75 до 30% [1]. Тем не менее кортикостероиды для лечения больных пузырчаткой в то время назначались в высоких дозах, превышавших 120 мг/сут по преднизолоновому эквиваленту, и отчасти смертность пациентов после внедрения в практику кортикостероидов объяснялась нежелательными явлениями кортикостероидной терапии. Имеются данные, что последствия системной терапии высокими дозами кортикостероидов стали причиной смерти 9,5% больных вульгарной пузырчаткой [2].

В настоящее время в различных странах и регионах рекомендуется начинать лечение больных пузырчаткой с фиксированной и достаточно высокой суточной дозы 1 мг/кг массы тела пациента [3–6]. В процессе системной кортикостероидной терапии могут развиваться различные нежелательные явления со стороны кожи, желудочно-кишечного тракта, глаз, костно-мышечной и сердечно-сосудистой систем, возможно развитие нейрорпсихических, метаболических и инфекционных осложнений [7]. Длительная кортикостероидная терапия сопровождается развитием артериальной гипертензии у более 30% пациентов, заболеваний сердца (включая инфаркт миокарда) — у 4% [8]. Риск инфаркта миокарда у пациентов, получающих лечение кортикостероидами в дозе более 10 мг/сут, повышается в 2,15 раза [9]. Частота развития гипергликемии и сахарного диабета 2-го типа у пациентов, длительно получающих системную терапию кортикостероидами, повышается практически в 4 раза [8]. У пациентов, получающих системную терапию кортикостероидами в дозе более 30 мг/сут, в 5,4 раза повышен риск развития пептической язвы [10]. Отмечено повышение риска развития инфекционных заболеваний, если доза кортикостероида составляет 10 мг/сут и более [11, 12]. Повышен риск развития туберкулеза, если доза кортикостероида равна или более 7,5 мг/сут [13]. На фоне длительной кортикостероидной терапии у 21–30% пациентов развиваются остеопороз или патологические переломы [8]. У пациентов, получающих кортикостероиды в суточной дозе 30 мг и более, при превышении за время лечения кумулятивной дозы 5 г в 3,13 раза повышен риск перелома шейки бедра и в 14,42 раза — перелома позвонков [14, 15].

Другим фактором, который требует коррекции терапии больных пузырчаткой, является недостаточная эффективность системной терапии кортикостероидами. S. Kumar и соавт. (2017) оценили частоту встречаемости недостаточной эффективности кортикостероидов системного действия при вульгарной пузырчатке с поражением полости рта [16]. Эффективность терапии считали недостаточной, если после лечения кор-

тикостероидами в течение 6 месяцев не достигалось уменьшение значения индекса ABSIS на 75% и более, в результате авторы констатировали, что системная кортикостероидная терапия была неэффективна у 37% пациентов [16]. M. Davarmanesh и соавт. (2022) продемонстрировали неэффективность терапии (сохранение ранее существовавших или появление новых высыпаний) у 22 (46,8%) из 47 пациентов с вульгарной пузырчаткой слизистой оболочки полости рта через 4–6 недель приема преднизолона в дозе 1 мг/кг массы тела в сутки [17]. Еще чаще неэффективность кортикостероидной терапии наблюдалась при начальной дозе преднизона 40 мг/сут: через 4 недели терапии у 15 (75%) из 20 пациентов с пузырчаткой только полости рта не произошло эпителизации имевшихся эрозий на 50% и более [18].

Для уменьшения риска развития нежелательных явлений кортикостероидной терапии, повышения эффективности лечения и снижения дозы системно применяемых кортикостероидов с сохранением их терапевтического эффекта могут назначаться дополнительные иммуносупрессивные лекарственные препараты, обладающие стероидсберегающим эффектом, — азатиоприн, дапсон, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид [1, 19]. Критерии выбора оптимальной иммуносупрессивной терапии больных пузырчаткой в настоящее время не разработаны.

С целью оценки терапевтического эффекта применения низких доз кортикостероидов в комбинации с иммунодепрессантами нами проведен анализ научной литературы, в которой представлены результаты использования лекарственных препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, у больных вульгарной пузырчаткой. Проводили анализ литературы, обнаруженной в базах данных PubMed и РИНЦ, при поиске по ключевым словам «вульгарная пузырчатка» («pemphigus vulgaris»), «иммунодепрессанты» («immunosuppressants»), «дополнительная терапия» («adjuvant therapy»). Анализировали статьи (описание случая или серии случаев, клинические исследования), в которых представлены эффективность и безопасность комбинированной терапии больных вульгарной пузырчаткой кортикостероидом для системного применения и препаратом, обладающим иммуносупрессивным действием. Также анализировали результаты опубликованных исследований, в которые включали одновременно больных вульгарной и листовидной пузырчаткой. Учитывали режимы проводившейся терапии и способ оценки терапевтического эффекта. Не включали в анализ публикации, в которых были представлены результаты монотерапии больных пузырчаткой иммунодепрессантами без применения системных кортикостероидов, а также случаи, когда иммуносупрессивная терапия длилась краткое время, не позволяющее оценить терапевтический эффект.

В анализ включены исследования различного типа — проспективные, ретроспективные, несравнительные и сравнительные. При анализе сравнительных исследований обращали внимание на метод терапии, с эффективностью применения которого при пузырчатке проводилось сравнение эффективности лечения основной группы, и дозы кортикостероидов в основной и контрольной группах. Сравнение двух и более иммуносупрессивных препаратов между собой на фоне кортикостероидной терапии в исследованиях, в которых

не была сформирована группа пациентов, получавших монотерапию кортикостероидами, может дать информацию только об эффективности каждого режима комбинированной терапии по отдельности и о том, какой из дополнительных иммуносупрессивных препаратов эффективнее.

В анализ включали лекарственные препараты, внесенные в Реестр лекарственных препаратов Минздрава России и тем самым разрешенные к применению на территории Российской Федерации.

Азатиоприн

В отдельных описаниях случаев и серий случаев продемонстрированы различия результатов назначения азатиоприна больным вульгарной пузырчаткой, получающим системную терапию кортикостероидами. Часто в публикациях описан полный регресс высыпаний у больных пузырчаткой, получавших терапию кортикостероидами и азатиоприном [20, 21]. У одних больных это позволяло полностью прекратить лечение, у других при попытке после достижения ремиссии отменить терапию азатиоприном или уменьшить его дозу развивались рецидивы пузырчатки [20, 21]. В то же время после назначения азатиоприна могло наблюдаться лишь незначительное улучшение состояния пациента с пузырчаткой [21]. Отмечалось также, что на фоне терапии азатиоприном удавалось снизить дозу кортикостероида или даже отменить его прием, что было особенно важно для пациентов, у которых развивались нежелательные явления кортикостероидной терапии [20, 21].

Проведенные исследования эффективности азатиоприна как дополнительного препарата в лечении пузырчатки были различными по дизайну, в них использовались различные дозы кортикостероидов и азатиоприна, продолжительность использования которых также была разной. Различались критерии эффективности лечения.

В проспективном несравнительном исследовании W. Aberer и соавт. (2005) после 4 лет наблюдения проанализировали эффект терапии больных вульгарной пузырчаткой метилпреднизолоном, назначавшимся в начальной дозе 80–200 мг/сут в зависимости от массы тела, и азатиоприном в начальной дозе 2–3 мг/кг/сут (максимальная доза — 250 мг/сут) [22]. Анализировали данные 29 больных из 37 включенных в исследование. Было отмечено, что 13 (45%) пациентов были свободны от высыпаний и им не требовалась терапия на протяжении до 132 месяцев; у 11 (38%) пациентов не было высыпаний, но у них выявлены антитела в низких титрах, в связи с чем им требовалась поддерживающая терапия; еще у 5 (17%) пациентов заболевание поддавалось контролю, но не полностью. Из не включенных в анализ 8 пациентов у 2 проводившаяся терапия была неэффективной, и им пришлось назначить циклофосфамид, данные остальных 6 пациентов были исключены из анализа из-за того, что срок наблюдения за ними не достиг 4 лет [22].

E. Rose и соавт. (1973) наблюдали 11 пациентов с вульгарной (9 человек) и листовидной (2 человека) пузырчаткой, которым были назначены метилпреднизолон в начальной дозе 2 мг/кг/сут и азатиоприн 2,0–2,5 мг/кг/сут с последующим снижением дозы [23]. Полная ремиссия была достигнута у 8 пациентов, причем у 3 из них ремиссия сохранялась после отмены терапии. У 1 пациента отмечена частичная ремиссия (регресс бо-

лее 50% высыпаний и/или появление менее 5 пузырей в месяц), у 1 — ухудшение состояния [23]. Еще 1 пациент был исключен из исследования из-за нежелательных явлений (генерализованная инфекция вирусом простого герпеса, желудочно-кишечное кровотечение, лейкопения 2200 клеток/мл) [23].

Под наблюдением S. Sukanjanapong и соавт. (2020) находились 37 пациентов с вульгарной (29 человек) и листовидной (8 человек) пузырчаткой, которым назначали азатиоприн в средней дозе 0,83 мг/кг/сут, когда они получали лечение преднизолоном в средней суточной дозе 0,53 мг/кг массы тела [24]. Дозу азатиоприна затем постепенно увеличивали до средней максимальной дозы 1,41 мг/кг/сут. Обнаружено, что 85,19% пациентов с вульгарной пузырчаткой в процессе лечения преднизолоном и азатиоприном достигли закрепления эффекта терапии, под которым понимают точку времени, характеризующуюся отсутствием появления на протяжении, как минимум, 2 недель новых поражений и заживлением примерно 80% поражений. Медиана времени, потребовавшегося для достижения этой точки времени, составила 3,7 месяца. Клиническая ремиссия была достигнута у 75,86% пациентов с вульгарной пузырчаткой, и требовалось на это 14,4 месяца терапии, а после окончания терапии ремиссия сохранялась у 24,14% пациентов. Иммунологическая ремиссия была достигнута у 42,86% пациентов, медиана времени, потребовавшегося для ее достижения, составила 41,4 месяца [24].

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность комбинированной терапии кортикостероидом и азатиоприном с эффективностью монотерапии кортикостероидом, хотя исследование, проведенное G. Chaidemenos и соавт. (2011), отличалось тем, что авторы сравнивали эффективность низких доз преднизона (40 мг через день) в комбинации с азатиоприном (100 мг/сут) и высоких доз преднизона (1,5 мг/кг/сут) [25]. В результате терапия высокими дозами преднизона оказалась эффективнее комбинированной терапии низкими дозами преднизона и азатиоприном, а терапевтический эффект достигался быстрее. Для достижения контроля над заболеванием у больных, получавших комбинированную терапию низкими дозами преднизона и азатиоприном, требовалось 58,53 дня, а больным, получавшим высокие дозы преднизона, значительно меньше — 19,20 дня ($p < 0,05$). При этом средняя кумулятивная доза преднизона, потребовавшаяся для достижения закрепления эффекта терапии, была значительно больше у пациентов, получавших высокие дозы преднизона, чем у пациентов, получавших его низкие дозы в комбинации с азатиоприном, — соответственно 1911,33 и 1170,67 мг ($p < 0,05$). Число пациентов, достигших полной или частичной ремиссии, не различалось, однако у пациентов, получавших высокие дозы преднизона, для достижения ремиссии потребовалось значительно меньшее время — 119,67 дня по сравнению с 234,47 дня для пациентов, получавших низкие дозы преднизона в составе комбинированной терапии ($p < 0,05$), хотя у пациентов с высокой суточной дозой преднизона его средняя кумулятивная доза также была больше — 4419,20 мг по сравнению с пациентами, получавшими низкие дозы преднизона, — 2616,33 мг ($p < 0,05$) [25]. Обострения в процессе развивались у 32% пациентов, получавших комбинированную терапию низкими дозами преднизона и азатиоприном,

и у 12% пациентов, которым назначали преднизон в высоких дозах. Тяжелые нежелательные явления терапии выявлялись у 5% получавших комбинированную терапию и у 18% пациентов, которым назначали высокие дозы преднизона. Лечение было неэффективным у 21% пациентов, получавших комбинированную терапию низкими дозами преднизона и азатиоприном, и только у 6% пациентов, которым назначали высокие дозы преднизона [25].

В четырех сравнительных исследованиях оценивалась эффективность комбинированной терапии кортикостероидом и азатиоприном по сравнению с эффективностью монотерапии кортикостероидом в той же начальной дозе [17, 26–28]. М. Olszewska и соавт. (2007) в ретроспективном исследовании оценивали эффективность терапии 16 пациентов со среднетяжелой и тяжелой вульгарной пузырчаткой преднизолоном в начальной дозе 100 мг/сут (1,1–1,5 мг/кг массы тела) в сутки и азатиоприном в той же дозе [26]. М. Davarmanesh и соавт. (2022) оценивали эффективность лечения 22 из 47 включенных в ретроспективное исследование пациентов с вульгарной пузырчаткой полости рта преднизолоном, назначавшемся в начальной дозе 1 мг/кг/сут, которую снижали в течение 4–6 недель до 40 мг/сут, и азатиоприном, который назначали в дозе 200 мг/сут, только если после 4–6 недель терапии преднизолоном не наблюдалось улучшения [17]. В двух проспективных исследованиях, проведенных в одном исследовательском центре, назначали преднизолон в начальной дозе 2 мг/кг массы тела с ограничением максимальной суточной дозы преднизолона 120 мг в одном из них и азатиоприн в начальной дозе 2,5 мг/кг массы тела в сутки [27, 28]. Терапия была эффективной. Но в результате всех исследований различия не были найдены: уменьшение степени тяжести пузырчатки, оценивавшееся по уменьшению значения индекса PVDAl, было сопоставимым в обеих группах пациентов [28]. У пациентов, получавших лечение преднизолоном и азатиоприном, и у пациентов, получавших только преднизон, не различалась также продолжительность времени от начала терапии до наступления клинической ремиссии, составившая соответственно $7,2 \pm 13,1$ и $6,8 \pm 10,5$ месяцев ($p > 0,05$) [26] и $134,24 \pm 97,262$ и $163,96 \pm 292,984$ дня ($p = 0,343$) [17]. Не отличалось также время до наступления иммунологической ремиссии — соответственно 28 ± 24 и 33 ± 27 месяцев ($p > 0,05$) [26]. Не различалось число пациентов, достигших полной ремиссии, — 95,45 и 100% ($p = 0,645$) [17]; число пациентов, у которых развился рецидив во время курса основной терапии, — 25 и 30% и число пациентов, у которых не было рецидива пузырчатки через 5 лет после прекращения терапии, — 50 и 55% ($p > 0,05$) [26]. Тем не менее С. Chams-Davatchi и соавт. (2007) обнаружили, что у пациентов, которым назначали азатиоприн, через 1 год терапии была значительно меньше кумулятивная доза преднизолона [27]. Однако в 2013 г. та же группа исследователей сделала заключение, что через 12 месяцев терапии средняя кумулятивная доза стероида не различалась в этих двух группах пациентов с вульгарной пузырчаткой [28]. По результатам анализа Intention-to-treat было отмечено, что кумулятивная доза кортикостероида, полученная за последние 3 из 12 запланированных месяцев терапии, была значительно меньше у пациентов, получавших азатиоприн, — соответственно 1012 и 1787 мг ($p = 0,011$). Анализ Intention-to-treat также по-

казал, что у пациентов, получавших азатиоприн, была меньше средняя суточная доза преднизолона на 12-м месяце терапии — 10,2 и 19 мг ($p = 0,002$) [28].

Было отмечено, что у 21,6% пациентов с вульгарной пузырчаткой лечение азатиоприном пришлось прекратить из-за развития нежелательных явлений [24]. Среди нежелательных явлений, развитие которых было связано с воздействием азатиоприна, были анемия, транзиторная умеренная лейкопения, нормализовавшаяся после снижения дозы препарата [20, 22, 23, 27]. Отмечены нежелательные явления, потребовавшие отмены терапии азатиоприном. У 1 пациентки это были миалгия, рвота, пятнисто-папулезная сыпь; 2 пациента прекратили лечение азатиоприном из-за значительного повышения уровня печеночных ферментов, потребовавшего отмены азатиоприна; еще 1 пациент, получавший лечение метилпреднизолоном и азатиоприном, выбыл из исследования из-за генерализованной инфекции вирусом простого герпеса, желудочно-кишечного кровотечения и лейкопении [20, 22, 23, 27].

Анализ результатов оценки безопасности терапии азатиоприном больных вульгарной пузырчаткой, получающих лечение кортикостероидами системного действия, указывает на сложность выделения нежелательных явлений, присущих именно азатиоприну. Так, было указано, что один случай туберкулеза легких и три случая злокачественных новообразований у пациентов с пузырчаткой не могут быть определено связаны с лечением азатиоприном [22]. Не было обнаружено увеличения частоты развития нежелательных явлений у пациентов с пузырчаткой, которым назначали азатиоприн, по сравнению с пациентами, которым проводили монотерапию кортикостероидами или вместе с кортикостероидом назначали другой иммунодепрессант [24, 25]. В одном из исследований у пациентов с пузырчаткой, которым назначали преднизолон и азатиоприн, нежелательные явления регистрировали даже реже — в 50% случаев, чем у пациентов, получавших только преднизолон, у которых нежелательные явления были выявлены в 80% случаев ($p = 0,03$) [17].

Дапсон

Согласно опубликованным описаниям случаев и сериям случаев, присоединение дапсона к системной кортикостероидной терапии больных вульгарной пузырчаткой повышало эффективность терапии в различных клинических ситуациях. Так, 1 пациенту, которому начали терапию преднизолоном в суточной дозе 60 мг, ее пришлось резко снизить до 10 мг/сут из-за развившегося острого аппендицита и назначить дапсон 100 мг/сут [29]. Через 1 месяц терапии был отмечен полный регресс высыпаний [29]. Другой пациентке с буллезно-эрозивным поражением слизистых оболочек и кожи, которое не расценивали как пузырчатку, в течение 4 месяцев проводилась терапия преднизолоном в дозе 20 мг/сут с незначительным эффектом, в связи с чем дополнительно был назначен дапсон 100 мг/сут. Через 4 недели после этого у пациентки была все же диагностирована вульгарная пузырчатка и доза преднизона повышена до 80 мг/сут. В итоге через 2 недели терапии преднизолоном 80 мг/сут и дапсоном 100 мг/сут было достигнуто значительное улучшение, а новые высыпания перестали появляться [30]. Двум пациентам с рецидивами вульгарной пузырчатки и выраженным синдромом Кушинга

дапсон в дозе 100 мг/сут был назначен, когда эти пациенты получали очень высокие суточные дозы преднизона — соответственно 250 и 450 мг. У 1 пациента высыпания полностью регрессировали через 1 неделю после начала комбинированной терапии преднизолом 450 мг/сут и дапсоном 100 мг/сут, у другой пациентки полный регресс высыпаний был отмечен через 5 недель, когда доза преднизона была уменьшена с 250 до 35 мг/сут [31]. Еще 1 пациенту с вульгарной пузырчаткой, проявлявшейся поражением кожи тыла стоп и шеи, были сразу назначены преднизолон 45 мг/сут и дапсон сначала в дозе 50 мг, а затем — 100 мг/сут, что привело к улучшению уже через 3 дня терапии. За 6 месяцев терапии дозу преднизолона удалось уменьшить до 10 мг/сут [32].

М. Neary и соавт. (2005) наблюдали 9 пациентов, которым не удавалось уменьшить дозу преднизона из-за развивающегося при этом обострения пузырчатки. Был назначен дапсон сначала в дозе 50 мг/сут, а затем ее повышали до 125 или 150 мг/сут [33]. Пяти пациентам, у которых доза преднизона на момент назначения дапсона была 15 мг/сут или выше, удалось значительно уменьшить дозу преднизона на $67,2 \pm 7,1\%$ — с $27,2 \pm 6,0$ до $10,1 \pm 2,4$ мг/сут через 4 месяца терапии преднизолом и дапсоном и на $84,0 \pm 3,5\%$ до $3,8 \pm 0,7$ мг/сут через 8 месяцев ($p < 0,001$) [33]. Еще у 2 пациентов, суточная доза преднизона которых на момент назначения дапсона составляла в среднем 10,3 мг, через 8 месяцев терапия преднизолом была отменена. С другой стороны, еще у 2 пациентов с неконтролируемой пузырчаткой дозу преднизона после назначения дапсона уменьшить не удалось [33].

Разные исходы зафиксированы в двух клинических исследованиях эффективности терапии дапсоном при вульгарной пузырчатке [18, 34]. В проспективном несравнительном исследовании оценивали эффективность дапсона, назначенного 15 пациентам с вульгарной пузырчаткой с поражением полости рта, у которых после 4 недель терапии преднизолом, начатой в дозе 40 мг/сут, не отмечалось эпителизации эрозий на 50% и более. Лечение дапсоном проводили по схеме 25 мг/сут в течение 7 дней, затем — 25 мг 2 раза/сут в течение 7 дней, затем — 25 мг 3 раза/сут в течение 7 дней, затем — 50 мг 2 раза/сут в течение 7 дней [18]. Через 4 недели у 10 пациентов был отмечен положительный эффект, причем у 7 из них наблюдалось полное заживление эрозий, у 3 — заживление на 75% и более. Однако у остальных 5 пациентов эффекта от терапии не наблюдалось [18].

В проспективном сравнительном исследовании оценивали возможность снижения у больных вульгарной пузырчаткой дозы кортикостероида до 7,5 мг/сут на фоне терапии дапсоном и последующего использования кортикостероида в дозе не выше 7,5 мг/сут на протяжении 30 дней и более [34]. На момент назначения дапсона пациенты получали кортикостероиды в поддерживающей дозе 15–40 мг/сут или 20–60 мг через день, но снизить эти дозы не удавалось. Дапсон назначали в дозе 50 мг/сут с повышением до 150 мг/сут при хорошей переносимости и до 200 мг/сут при сохранении уровня гемоглобина в крови выше 9 г/дл. Оказалось, что дозы кортикостероида 7,5 мг/сут удалось достичь 55,6% пациентов, получавших дапсон, и 30,0% пациентов, получавших вместо дапсона плацебо, однако эти различия не были статистически значимыми ($p = 0,37$). Для до-

стижения дозы кортикостероида 7,5 мг/сут у пациентов, получавших дапсон, потребовалось 122 ± 42 дня, у получавших плацебо — 137 ± 80 дней, различия были незначимыми [34].

Данные о нежелательных явлениях, развивавшихся во время терапии больных пузырчаткой дапсоном, приведены в публикациях, описывающих 23 больных [30, 33, 34]. У 3 пациентов было отмечено снижение гематокрита, потребовавшее снижения дозы дапсона [33]; у 1 пациента отмечалась незначительная одышка вследствие метгемоглобинемии, не потребовавшая прекращения лечения; у 1 пациента — парестезии, потребовавшие снижения дозы дапсона [34]. Одной пациентке терапию дапсоном пришлось отменить через 5 недель после начала терапии из-за значительного повышения активности аланинаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, уровня прямого и непрямого билирубина [30].

Метотрексат

Эффективность терапии метотрексатом больных пузырчаткой, получавших системную кортикостероидную терапию, оценивали как изменение распределения больных пузырчаткой по степени тяжести заболевания по сравнению с исходным и число пациентов, у которых удалось снизить дозу системных кортикостероидов, что рассматривалось как достижение стероидсберегающего эффекта [2, 35–41].

Продолжительность курса лечения метотрексатом существенно различалась в исследованиях: оценка эффективности проводилась на протяжении от 3 недель терапии до 6 и даже 9 месяцев [35, 38, 40]. При этом состояние больных могло требовать использования метотрексата в терапии на протяжении еще большего времени — до 96 месяцев [35]. По данным N. Mashkilleysон и A. Mashkilleysон (1988), длительность поддерживающей комбинированной терапии в дозе кортикостероида от 7,5 до 12,5 мг по преднизолоновому эквиваленту и 5 мг метотрексата могла достигать у некоторых пациентов 16–20 лет [36].

Результаты двух исследований эффективности метотрексата были изложены как описание состояния больных вульгарной пузырчаткой в конце курса терапии. Так, было отмечено, что у всех 9 пациентов, которым проводили терапию преднизолом и дополнительно назначили метотрексат в дозе 12,5–25,0 мг/нед, через 33–78 дней лечения кожный покров и слизистые оболочки были свободны от высыпаний [39]. Назначение метотрексата в дозе 25–50 мг/нед 15 пациентам с вульгарной пузырчаткой в дополнение к терапии преднизолом, начатой в дозе 80–350 мг/сут, было эффективным у 12 пациентов. Из них у 7 пациентов сохранялось несколько очагов поражения, и они продолжали лечение; у 1 пациента не было высыпаний, но он продолжал терапию; еще у 4 пациентов не было высыпаний, и терапия им не требовалась на протяжении от 2 до 8 лет (в среднем — 5 лет) [2, 42]. Еще 3 пациентов умерли от причин, не связанных с пузырчаткой или ее лечением [2, 42].

В четырех несравнительных ретроспективных исследованиях, где оценивалось число пациентов, у которых был достигнут терапевтический эффект комбинированной терапии кортикостероидом системного действия и метотрексатом, использовавшиеся дозы препаратов и длительность терапии существенно

различались [35, 36, 38, 41]. S. Vaum и соавт. (2012) начинали лечение пациентов с вульгарной пузырчаткой метотрексатом в дозе 15 мг/нед, когда доза преднизона составляла 10–100 мг/сут (в среднем — $41,8 \pm 25$ мг/сут), и через 6 месяцев терапии наблюдали улучшение у 73,3% пациентов [35]. В другом исследовании положительный эффект от терапии метотрексатом в дозе 25–50 мг/нед парентерально или перорально вместе с кортикостероидами системного действия, доза которых на момент назначения метотрексата составляла 60–100 мг/сут по преднизолоновому эквиваленту, наблюдался у 79,2% пациентов, хотя продолжительность терапии не была указана [36]. K. Traп и соавт. (2013) еще чаще — в 91% случаев — отмечали положительный эффект длившейся не менее 3 месяцев комбинированной терапии кортикостероидами системного действия и метотрексатом в начальной дозе 7,5 мг/нед, которая постепенно повышалась до максимальной 15–25 мг/нед [41]. Но полная ремиссия — отсутствие высыпаний в течение 2 месяцев и более после отмены терапии — была достигнута только у 3 (13%) пациентов [41]. Выделив группу больных только среднетяжелой и тяжелой пузырчаткой, S. Vaum и соавт. (2012) после терапии преднизоном и метотрексатом отметили улучшение состояния у 84% из них [35].

В исследовании S. Jablonska и соавт. (1970) эффект комбинированной терапии у 9 пациентов с вульгарной пузырчаткой кортикостероидами в дозе 10–170 мг по преднизолоновому эквиваленту на момент назначения метотрексата и метотрексатом в дозе 25 мг/нед в течение 3–30 недель рассматривался отдельно в отношении кожи и в отношении слизистых оболочек [38]. Был показан более выраженный эффект в отношении поражений кожи по сравнению с поражением слизистых оболочек. Если улучшение состояния кожи наблюдалось у 100% пациентов, причем у 66,7% был отмечен полный регресс высыпаний на коже, то полный регресс поражения слизистых оболочек был достигнут только у 22,2% пациентов, улучшение состояния слизистых оболочек — у 55,6%, незначительное улучшение — у 11,1%, отсутствие эффекта — также у 11,1% пациентов [38]. Большую выраженность терапевтического эффекта метотрексата в отношении поражения кожи по сравнению с поражением слизистой оболочки полости рта отметил также W. Lever (1972) [42].

S. Vaum и соавт. (2012), оценивая эффективность проводившегося лечения, дополнительно указали на изменение распределения больных вульгарной пузырчаткой по степени тяжести поражения через 6 месяцев терапии преднизоном и метотрексатом в более благоприятную сторону. Если до назначения метотрексата в наблюдавшейся группе преобладали пациенты с тяжелой (46,7% пациентов) и среднетяжелой (36,7% пациентов) пузырчаткой и лишь 16,7% пришлось на долю пациентов с легкой пузырчаткой, то через 6 месяцев лечения соотношение изменилось и преобладали пациенты с заболеванием легкой степени тяжести (66,7% пациентов), число пациентов со среднетяжелой пузырчаткой составило 23,3%, а 10,0% пришлось на долю тяжелой пузырчатки [35].

В трех ретроспективных несравнительных исследованиях удалось снизить дозу кортикостероида для системного применения [35, 36, 41]. Так, S. Vaum и соавт. (2012) показали, что у 76,6% пациентов с вульгарной пузырчаткой доза преднизона, составлявшая

10–100 мг/сут на момент назначения метотрексата, была снижена до 2,5–85 мг/сут. У 21 (70,0%) пациента дозы преднизона удалось снизить на 50% и более [35]. Стероидсберегающий эффект метотрексата отметили также N. Mashkilleyson и A.L. Mashkilleyson (1988), которые проводили терапию метотрексатом 34 пациентам, находившимся в состоянии ремиссии и получавшим терапию кортикостероидом 30–45 мг/сут по преднизолоновому эквиваленту. Удалось снизить дозу кортикостероида у 33 из 34 больных, но у 1 пациентки развилось обострение пузырчатки через 5 дней после введения метотрексата [36]. О том, что удалось полностью прекратить системную кортикостероидную терапию у 6 из 9 пациентов, которые получали преднизон и метотрексат в дозе 10,0–17,5 мг/нед в течение 6 месяцев после назначения метотрексата, указывают также T. Smith и J. Bystryн (1999) [37]. Как полный стероидсберегающий эффект метотрексата была расценена отмена системной кортикостероидной терапии у 69,6% больных пузырчаткой, которым проводилось лечение преднизоном и метотрексатом [41]. По данным K. Traп и соавт. (2013) время от начала терапии метотрексатом до прекращения лечения преднизоном составило в среднем 17,6 (7–30) месяца [41]. K. Traп и соавт. (2013) сообщили также, что полностью отменить терапию преднизоном не удалось у 5 (21,7%) пациентов с вульгарной пузырчаткой, получавших лечение метотрексатом. Но поскольку доза преднизона у этих пациентов была снижена до 6,75 мг/сут, достигнутый эффект рассматривался как частичный стероидсберегающий [41].

Таким образом, результаты несравнительных исследований демонстрируют, что комбинированная системная терапия кортикостероидами и метотрексатом приводит к улучшению состояния больных вульгарной пузырчаткой [35, 36, 38, 41]. Частично эти данные включены в метаанализ результатов терапии метотрексатом 116 больных вульгарной пузырчаткой, представленных в шести публикациях [43]. Как указали H. Gürçan и A. Ahmed (2009), улучшение состояния наблюдалось у 83% пациентов с пузырчаткой, которым был назначен метотрексат, причем у 14 (12%) пациентов в среднем через 2,6 года (3 месяца — 18 лет) после прекращения любой системной терапии пузырчатки высыпания отсутствовали [43]. Тем не менее эффект комбинированной терапии кортикостероидом системного действия и иммунодепрессантом, оценивавшийся в несравнительных исследованиях, может быть обусловлен кортикостероидом, а не иммунодепрессантом, что требует проведения сравнительных исследований.

Лишь в одном сравнительном исследовании оценивалась эффективность комбинированной терапии преднизолоном в начальной дозе 1 мг/кг массы тела и метотрексатом в дозе 0,3 мг/кг/нед, максимально 25 мг/нед в течение 9 месяцев в сравнении с монотерапией преднизолоном в начальной дозе 1 мг/кг массы тела [40]. Терапия была эффективной как у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и метотрексатом, так и у пациентов, которых лечили только преднизолоном, однако различия в выраженности терапевтического эффекта в этих группах пациентов не были обнаружены. В группе больных, получавших лечение преднизолоном и метотрексатом, и в группе больных, получавших лечение только преднизолоном, не обнаружено статистически значимых различий в результатах терапии: доля пациентов, у которых был достигнут кон-

троль над заболеванием (соответственно 86,4 и 95,5% пациентов; $p = 0,61$); доля пациентов, достигших ремиссии (соответственно 50,0 и 54,5%; $p = 1,000$); доля пациентов, у которых развилось обострение болезни (соответственно 18,2 и 22,7%; $p = 1,000$). Не было найдено также достоверных различий при сравнении времени, потребовавшегося для достижения контроля над заболеванием, — соответственно $11,42 \pm 6,35$ и $10,62 \pm 5,6$ недели ($p = 0,67$), а также времени, потребовавшегося для достижения ремиссии, — соответственно $20,36 \pm 11,39$ и $18,83 \pm 7,8$ недели ($p = 0,71$). Значения показателей, различия которых демонстрируют стероид-сберегающий эффект, также были сопоставимы в группах больных, получавших преднизолон и метотрексат, и больных, получавших только преднизолон. Так, были сопоставимы значения кумулятивной дозы преднизолона до достижения контроля над заболеванием — соответственно $4339,74 \pm 2763,74$ и $4287,14 \pm 2600,69$ мг ($p = 0,95$); кумулятивной дозы преднизолона, потребовавшейся для достижения ремиссии, — соответственно $6128,18 \pm 3650,01$ и $6228,17 \pm 3892,14$ мг ($p = 0,95$); средней кумулятивной дозы преднизолона — соответственно $6308,59 \pm 3483,66$ и $6725,8 \pm 3103,05$ мг ($p = 0,68$); а также значение кумулятивной дозы преднизолона на массу тела пациента — соответственно $113,14 \pm 44,59$ и $106,97 \pm 52,93$ мг/кг ($p = 0,78$) [40].

О развитии нежелательных явлений во время терапии системно назначаемыми кортикостероидами и метотрексатом сообщалось в шести несравнительных исследованиях, в которых участвовало 139 больных вульгарной пузырчаткой [35–38, 41, 42]. Нежелательные явления были отмечены у 41 (29,5%) пациента. Это были главным образом инфекционные осложнения, чаще всего пневмония и бронхопневмония, зарегистрированные у 9 (6,5%) пациентов [36, 38]. В 1 случае бронхопневмония стала причиной смерти [38]. У 5 (3,6%) пациентов во время лечения развилась пиодермия [36, 42]. У 4 (2,9%) пациентов наблюдались рецидивы герпеса, еще у 4 развился туберкулез легких [36, 38]. У 2 (1,4%) пациентов был выявлен кандидоз [36]. По 1 (0,7%) пациенту страдали туберкулезом гортани, острым некротическим гингивитом Венсана, бронхитом, от септицемии и генерализованной бактериальной инфекции [36, 38]. Все случаи инфекционных осложнений терапии метотрексатом были зарегистрированы в исследованиях, в которых минимальная доза метотрексата составляла 20 мг/нед и могла достигать 50 мг/нед [36, 38, 42].

Регистрировалась патология желудочно-кишечного тракта. У 7 (5,0%) пациентов отмечались тошнота или рвота, у 3 (2,2%) пациентов развилось обострение язвы желудка [35–37, 42]. У 2 (1,4%) пациентов в процессе лечения было выявлено незначительное повышение активности печеночных трансаминаз, еще у 1 (0,7%) — диарея [37, 38]. У 1 пациента через 2,5 года терапии были выявлены изменения печени при ультразвуковом исследовании, хотя активность печеночных трансаминаз не была изменена [41]. У 5 пациентов были выявлены изменения со стороны крови, из них у 3 пациентов развилась лейкопения, у 1 пациента — анемия, еще у 1 — снижение гематокрита [38, 41, 42]. У 1 (0,7%) пациента развилась алопеция. Кроме того, у 1 (0,7%) пациента развился церебральный тромбоз.

Сообщалось о прекращении терапии метотрексатом 6 (4,3%) пациентов с вульгарной пузырчаткой [35, 41]: 3 (2,2%) пациента прекратили лечение метотрекса-

том из-за тошноты и болей в животе; по 1 (0,7%) пациенту — из-за алопеции, снижения гематокрита и выявленных при ультразвуковом исследовании изменений печени.

Несмотря на то что с действием метотрексата было связано развитие нежелательных явлений у 29,5% пациентов, в единственном сравнительном исследовании число нежелательных явлений у пациентов, получавших преднизолон и метотрексат, и у пациентов, которым проводилось лечение только преднизолоном, было сопоставимым и достоверно не различалось. В группе больных, получавших лечение преднизолоном и метотрексатом, было зарегистрировано $4,24 \pm 2,96$ случая нежелательных явлений, а у больных, получавших только преднизолон, — $3,68 \pm 2,87$ случая ($p = 0,54$). При этом все зарегистрированные нежелательные явления рассматривались как вызванные преднизолоном, предполагая, что использовавшаяся доза метотрексата 0,3 мг/кг массы тела в неделю, но не более 25 мг в неделю была низкой [41].

Микофенолата мофетил

В качестве причин назначения микофенолата мофетила больным пузырчаткой указываются невозможность уменьшить дозу кортикостероида ниже определенного уровня из-за развивавшегося обострения, а также развитие нежелательных эффектов терапии кортикостероидами или возникновение побочных эффектов терапии другим иммунодепрессантом, требовавшее его замены [44]. Описания случаев терапии больных вульгарной пузырчаткой микофенолата мофетилем демонстрируют ее эффективность. Так, после назначения микофенолата мофетила в дозе 1000–1250 мг 2 раза/сут у 3 больных вульгарной пузырчаткой через 5–8 месяцев был достигнут полный регресс высыпаний, у 1 пациентки отмечено улучшение (через 6 месяцев лечения сохранялись поверхностные эрозии в полости рта) [44]. При подробном описании пациентки, у которой ранее обострения развивались при снижении дозы преднизона до 35 мг/сут, было указано, что на фоне лечения микофенолата мофетилем дозу кортикостероида удалось снизить до 10 мг/сут [44].

Результаты несравнительных исследований также указывают на эффективность назначения микофенолата мофетила больным вульгарной пузырчаткой, получающим системную кортикостероидную терапию [45–47]. Однако дозы микофенолата мофетила, назначавшиеся больным пузырчаткой, были различны.

А. Енк и Ж. Кнор (1999), назначив микофенолата мофетил в дозе 1 г 2 раза/сут в течение 9–12 месяцев 12 пациентам с вульгарной пузырчаткой, у которых был рецидив после терапии преднизолоном 2 мг/кг массы тела в сутки и азатиоприном 1,5–2 мг/кг массы тела в сутки, отметили, что лечение было эффективным у 11 из 12 пациентов. При этом у всех 11 пациентов через 2 месяца терапии наблюдалась клиническая ремиссия, а в течение 12 месяцев наблюдения ни у одного из 11 пациентов не было рецидива [45].

А. Rowell и соавт. (2003) назначали микофенолата мофетил в дозе 750–3500 мг/сут 17 пациентам с неподдающейся лечению кортикостероидами пузырчаткой, из которых у 12 пациентов была диагностирована вульгарная пузырчатка. Средняя доза преднизолона на момент назначения микофенолата мофетила составляла 33,5 мг/сут (0,4 мг/кг/сут). В результате проведенной

в течение 6–28 месяцев терапии у 6 больных вульгарной пузырчаткой отмечено отсутствие высыпаний, у 2 больных достигнут контроль над заболеванием (перестали появляться новые высыпания и заживают имевшиеся ранее), у 1 пациента высыпания сохранились, а еще 3 пациента выбыли из исследования по причинам, не связанным с лечением [46]. Важным результатом включения микофенолата мофетила в терапию больных вульгарной пузырчаткой стало уменьшение средней дозы преднизолона до 5,5 мг/сут [46].

D. Mitoupi и соавт. (2003) наблюдали 31 пациента с вульгарной пузырчаткой, у которых развивались либо рецидивы при снижении дозы преднизона менее 0,5 мг/кг массы тела, либо клинически значимые нежелательные явления во время предшествующей терапии [47]. После назначения микофенолата мофетила в дозе 35–45 мг/кг массы тела в сутки терапия продолжалась 6–49 месяцев, в течение которых было отмечено, что ремиссия, под которой понимали отсутствие высыпаний в течение 4 недель на фоне терапии микофенолата мофетилом и преднизолоном в дозе не более 0,15 мг/кг/сут (7,5–12,5 мг/сут или 20 мг через день), достигнута у 71% больных вульгарной пузырчаткой. У 3% пациентов с вульгарной пузырчаткой наблюдали частичную ремиссию, которую определяли как наличие от 1 до 5 очагов поражения на протяжении 1 недели или более на фоне терапии микофенолата мофетилом и преднизолоном в дозе не более 0,15 мг/кг/сут (7,5–12,5 мг/сут или 20 мг через день). От начала терапии до достижения полной ремиссии проходило от 1 до 13 месяцев (медиана — 9 месяцев) [47]. Тем не менее у 26% пациентов с вульгарной пузырчаткой эффекта от комбинированной терапии преднизолоном и микофенолата мофетилом не наблюдалось [47].

В ретроспективном сравнительном исследовании S. Sukanjanarong и соавт. (2020), в которое было включено 15 больных вульгарной пузырчаткой, получавших лечение преднизолоном и микофенолата мофетилом, проводилось только сравнение эффективности микофенолата мофетила и азатиоприна как дополнительных назначаемых иммунодепрессантов. Микофенолата мофетил назначали в средней дозе 910 мг/сут, когда доза преднизолона составляла в среднем 0,48 мг/кг массы тела в сутки. После этого дозу микофенолата мофетила постепенно повышали, и его максимальная доза составляла в среднем 1530 мг/сут. Было обнаружено, что закрепление эффекта терапии, который определяли как момент времени, когда, как минимум, в течение 2 недель не появлялись новые высыпания и при этом примерно 80% очагов поражения зажили, достигло 66,7% пациентов с вульгарной пузырчаткой [24]. Медиана времени, потребовавшегося для этого, составила 4,1 месяца. Клиническая ремиссия была достигнута у 73,3% пациентов с вульгарной пузырчаткой, медиана времени, потребовавшегося для достижения клинической ремиссии, составила 6,5 месяца [24]. Число пациентов, находившихся в состоянии клинической ремиссии после окончания терапии, что определялось как момент времени, до наступления которого у пациента, полностью прекратившего любую системную терапию, в течение, как минимум, 2 месяцев полностью отсутствовали высыпания, составило 20%, а время, потребовавшееся для ее достижения, — 29,5 месяца. Иммунологическая ремиссия, которую определяли как негативацию (уменьшение уровня ниже 20 RU/мл) ранее

положительного анализа на антитела к десмоглеинам 1-го и 3-го типов в крови, была достигнута у 35,7% пациентов с вульгарной пузырчаткой [24]. Сравнение этих результатов с эффективностью использования азатиоприна не выявило различий между микофенолата мофетилом и азатиоприном [24]. Поскольку не проводилось сравнение эффективности лечения преднизолоном и микофенолата мофетилом и монотерапией преднизолоном, нельзя сделать заключение о стероидсберегающем эффекте микофенолата мофетила. Тем не менее при сравнении результатов использования микофенолата мофетила и азатиоприна как дополнительных назначаемых иммунодепрессантов в лечении вульгарной пузырчатки было обнаружено, что медиана кумулятивной дозы преднизолона, которая потребовалась для достижения клинической ремиссии пациентам, получавшим микофенолата мофетил, составившая 3252,5 (397,5–12 367,5) мг, была значительно меньше, чем у пациентов, получавших азатиоприн, — 8583,75 (610–42 990) мг ($p = 0,012$). Различия кумулятивной дозы преднизолона, потребовавшейся для достижения закрепления эффекта терапии и клинической ремиссии после окончания терапии, у пациентов, которым назначили микофенолата мофетил, и у пациентов, которых лечили азатиоприном, не были статистически значимыми [24].

В другом сравнительном исследовании, проспективном по дизайну, сравнивали эффективность дополнительной терапии микофенолата мофетилом и азатиоприном у 40 пациентов с вульгарной и листовидной пузырчаткой, получавших лечение метилпреднизолоном в начальной дозе 2 мг/кг/сут [48]. Микофенолата мофетил в начальной дозе 1000 мг 2 раза/сут был назначен 21 пациенту с пузырчаткой (17 — с вульгарной и 4 — с листовидной). Было отмечено, что у пациентов, получавших лечение метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом, прогрессирование болезни прекращалось к 30 ± 7 дню лечения. Через 91 ± 113 дней полная ремиссия была достигнута у 20 (95%) из 21 пациента, еще 1 (5%) пациент был некомплаентным и завершил лечение досрочно [48]. Продолжительность времени от начала ремиссии до наступления рецидива в среднем составила 123 ± 103 дня. Из-за отсутствия группы пациентов, получавших монотерапию метилпреднизолоном, оценить стероидсберегающий эффект микофенолата мофетила не представлялось возможным. При сравнении результатов терапии микофенолата мофетилом и азатиоприном не было выявлено различий в кумулятивной дозе преднизолона у пациентов, получавших лечение этими препаратами. Не различалось также число пациентов, у которых кумулятивная доза преднизолона составила 10 000 мг и меньше, а также число пациентов с кумулятивной дозой 10 001–20 000 мг [48].

Сравнение эффективности комбинированной терапии 30 пациентов с вульгарной пузырчаткой кортикостероидом системного действия преднизолоном, назначавшимся в начальной дозе 2 мг/кг/сут, и микофенолата мофетилом в дозе 2 г/сут в течение 1 года и монотерапии преднизолоном провели S. Chams-Davatchi и соавт. (2007) [27]. Из 30 пациентов, получавших лечение преднизолоном и микофенолата мофетилом, терапевтический эффект, которым считалось достижение контроля над заболеванием, был отмечен у 70% пациентов. Однако эффективность комбинированной терапии преднизолоном и микофенолата мофетилом не отличалась

от эффективности монотерапии преднизолоном, в результате которой терапевтический эффект был отмечен у 76,6% больных. При этом различия кумулятивной дозы преднизолона у пациентов, получавших микофенолата мофетил и преднизолон, и у пациентов, которых лечили преднизолоном, не определяли [27].

Наконец D. Ioannides и соавт. (2012) провели прямое сравнение эффективности терапии микофенолата мофетилом, назначавшимся в дозе 3 г/сут (1,5 г 2 раза/сут), и метилпреднизолоном, который назначали в дозе, эквивалентной дозе преднизолона 1 мг/кг/сут, и монотерапии метилпреднизолоном, включив в исследование 47 больных вульгарной и листовидной пузырчаткой, из которых 24 пациентам была назначена комбинированная терапия, а 23 — монотерапия метилпреднизолоном [49]. Эффективными были как монотерапия метилпреднизолоном, так и комбинированная терапия метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом. Однако при анализе результатов не выявлено никаких различий в эффективности комбинированной терапии метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом и монотерапии метилпреднизолоном. У пациентов, получавших комбинированную терапию метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом, и у пациентов, которым проводили монотерапию метилпреднизолоном, не различались ни продолжительность лечения до конца фазы консолидации, составившая соответственно 25,13 и 25,30 дня ($p > 0,05$), и до достижения контроля активности заболевания — 11,79 и 12,00 дня ($p > 0,05$); ни продолжительность лечения, потребовавшегося для достижения частичной ремиссии, — 144,50 и 132,86 дня ($p > 0,05$); ни время, потребовавшееся для достижения полной ремиссии, — 141,92 и 144,54 дня ($p > 0,05$) [49]. Не различалось также число пациентов, достигших частичной ремиссии через 6 месяцев терапии, — 25,00 и 30,43% ($p > 0,05$) и через 1 год терапии — 8,33 и 8,70% ($p > 0,05$); число пациентов, достигших полной ремиссии через 6 месяцев терапии — 41,67 и 39,13% ($p > 0,05$) и через 1 год терапии — 54,17 и 52,17% ($p > 0,05$). Через 6 месяцев после прекращения терапии полная ремиссия сохранялась у 12,50 и 8,70% пациентов ($p > 0,05$), через 1 год — у 29,17 и 26,09% пациентов ($p > 0,05$) [49].

Не был также обнаружен стероидсберегающий эффект микофенолата мофетила. У пациентов, получавших комбинированную терапию метилпреднизолоном и микофенолата мофетилом, и у пациентов, которым проводили монотерапию метилпреднизолоном, не различалась средняя кумулятивная доза кортикостероидов, потребовавшаяся для достижения конца фазы консолидации — соответственно 1900,83 и 1993,48 мг; контроля активности заболевания — 897,08 мг и 926,52 мг и полной ремиссии — 3776,92 и 3678,31 мг [49].

Анализ нежелательных явлений, возникающих у больных пузырчаткой во время лечения микофенолата мофетилом, показал, что наиболее частыми из них были инфекционные поражения: у 22,5% пациентов отмечены бактериальные инфекции, а у 11,7% пациентов — вирусные инфекции или кандидоз полости рта [50].

Циклоспорин

Проведен анализ данных о результатах комбинированной терапии системными кортикостероидами и циклоспорином 49 больных вульгарной пузырчат-

кой, представленных в шести публикациях [26, 51–55]. В одной публикации эффективность комбинированной терапии кортикостероидом и циклоспорином оценивалась вместе для 29 больных вульгарной пузырчаткой и 4 больных листовидной пузырчаткой [54]. Терапия проводилась разными кортикостероидными препаратами в разных дозах, режимах. Начальная доза циклоспорина обычно составляла 5 мг/кг массы тела, но могла быть меньше (2,5–3,0 мг/кг массы тела) или больше (6–8 мг/кг) [26, 51–55]. Описания случаев и серий случаев демонстрируют значительное улучшение или даже регресс высыпаний на фоне системной терапии кортикостероидом и циклоспорином [52, 53, 55]. По данным Н. Barthelemy и соавт. (1988), у 5 пациентов с вульгарной пузырчаткой, которым было начато лечение циклоспорином в дозе 6–8 мг/кг массы тела, регресс высыпания наблюдался через 1–10 недель комбинированной терапии [52]. Добавление циклоспорина к лечению позволило начать снижать дозу кортикостероида [52].

J. Alijotas и соавт. (1990) назначили циклоспорин в дозе 5 мг/кг массы тела пациенту, которому на протяжении 3 лет не удавалось уменьшить дозу метилпреднизолона ниже 0,5 мг/кг массы тела [53]. Через 6 недель после начала терапии циклоспорином было отмечено значительное улучшение состояния пациента, что позволило снизить дозу циклоспорина до 3 мг/кг массы тела и спустя несколько недель полностью отменить метилпреднизолон, хотя терапия циклоспорином продолжалась 30 месяцев. Через 2 года после прекращения терапии циклоспорином сохранялась ремиссия [53]. L. Bondesson и N. Hammar (1990) через 5 дней после назначения циклоспорина в дозе 5 мг/кг массы тела пациенту, получавшему преднизолон в дозе 1,4 мг/кг массы тела в сутки (100 мг/сут), отметили прекращение появления эрозий, значительное улучшение — через 1 неделю, почти полную ремиссию — через 11 недель, а через 1 год — полную ремиссию на фоне приема циклоспорина 150 мг 2 раза/сут в комбинации с преднизолоном 15 мг через день [55]. Вместе с тем, по данным Н. Barthelemy и соавт. (1988), у 4 из 5 пациентов, которым был назначен циклоспорин, развился рецидив пузырчатки. Из них у 1 пациента рецидив пузырчатки развился через 3 месяца после полной отмены терапии, у 1 пациента — на фоне монотерапии циклоспорином через 3 месяца после отмены кортикостероида и у 2 пациентов — после отмены терапии циклоспорином [52].

Эти данные были отчасти подтверждены результатами проспективного сравнительного исследования, проведенного M. Lapidoth и соавт. (1994), которые сравнили результаты терапии, начатой в группе больных вульгарной пузырчаткой преднизолоном в дозе 60–80 мг/кг/сут и циклоспорином 5 мг/кг/сут, с группой контроля, которую составили пациенты, которым начинали монотерапию преднизолоном в дозе 120 мг/сут [51]. Оценку результатов терапии проводили через 1 год после ее начала, было обнаружено, что у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизолоном и циклоспорином, по сравнению с пациентами, которых лечили только преднизолоном, раньше прекращалось образование новых пузырей — соответственно через $11,1 \pm 7,9$ и через $20,5 \pm 12,0$ дня ($p = 0,004$), было меньшим число дней пребывания в стационаре — соответственно $32,6 \pm 12,5$ и $50,7 \pm 17,1$ дня ($p = 0,003$), и, хотя начальная доза препарата в этих группах также была различ-

ной, меньшей оказалась кумулятивная доза преднизона — соответственно 8853 ± 1915 и $12,977 \pm 2093$ мг ($p = 0,008$). Тем не менее не было отмечено статистически значимых различий между группами при сравнении сроков, когда переставал быть положительным симптом Никольского, — через $13,1 \pm 5,8$ и $15,2 \pm 11,7$ дня после начала терапии ($p > 0,05$), а также при сравнении времени, потребовавшегося для достижения клинической ремиссии. Не достигли уровня статистической значимости различия величины средней суточной дозы преднизона к окончанию исследования: $7 \pm 2,1$ мг, если лечение сопровождалось приемом циклоспорина, и $13,2 \pm 8,8$ мг, если проводилась монотерапия преднизона ($p = 0,054$) [51]. Уровень аутоантител в этих двух группах также не различался как до, так и после лечения [51].

Данным об эффективности циклоспорина в лечении больных пузырчаткой соответствуют результаты проведенного в Российской Федерации исследования, в котором была показана эффективность комбинированной терапии циклоспорином в дозе 5–8 мг/кг массы тела в сутки и кортикостероидом в суточной дозе 20–25 мг по преднизолоновому эквиваленту, что обосновывает рекомендацию использовать циклоспорин в лечении больных пузырчаткой [56, 57].

М. Lapidoth и соавт. (1994) отметили стероидсберегающий эффект циклоспорина: через 1 год терапии кумулятивная доза преднизона была значительно ниже у пациентов, получавших также циклоспорин, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию преднизона. Однако при этом у пациентов, получавших комбинированную терапию преднизона и циклоспорином, была меньше начальная доза преднизона — 60–80 мг/кг/сут по сравнению со 120 мг/сут у пациентов, получавших только преднизон. При этом, хотя средняя суточная доза преднизона была меньше у пациентов, которым назначали циклоспорин, эти различия не достигли уровня статистической значимости [51].

Несмотря на то что данные, представленные в описаниях случаев, позволили их авторам сделать заключение о возможности использования циклоспорина в лечении больных вульгарной пузырчаткой, особенно резистентной к кортикостероидам, результаты сравнительных исследований не продемонстрировали высокую эффективность циклоспорина [26, 51, 54].

В ретроспективном исследовании не было обнаружено различий в эффективности комбинированной терапии преднизона, который назначался в начальной дозе 100 мг ($1,1$ – $1,5$ мг/кг массы тела), и циклоспорином в дозе 2,5–3 мг/кг массы тела в сутки при сравнении с эффективностью монотерапии преднизона [26]. Не различались также число пациентов, у которых во время лечения развился рецидив, — соответственно 30 и 29% ($p > 0,05$); среднее время до наступления клинической ремиссии — соответственно $7,2 \pm 13,1$ и $8,1 \pm 11,8$ месяца ($p > 0,05$); среднее время до наступления иммунологической ремиссии — соответственно 33 ± 27 и 30 ± 21 месяц ($p > 0,05$); число пациентов, у которых в течение 5 лет после прекращения терапии не было клинических проявлений рецидива, — соответственно 55 и 43% ($p > 0,05$). Кроме того, не различалось время до наступления рецидива, составившее $12,44 \pm 6,48$ месяца после терапии преднизона и циклоспорином и $10,50 \pm 6,86$ месяца после терапии только преднизона ($p > 0,05$) [26]. Не указано на существование досто-

верных различий между группой больных вульгарной пузырчаткой, получавших комбинированную терапию преднизона и циклоспорином, и больными, получавшими монотерапию преднизона, величинами средней кумулятивной дозы кортикостероида, потребовавшейся для достижения клинической ремиссии, — соответственно 9598 и 12058 мг и общей кумулятивной дозы преднизона — соответственно 13379 и 16395 мг [26].

Еще в одном проспективном сравнительном исследовании сравнивали эффективность терапии метилпреднизолоном, назначавшимся в начальной дозе 1 мг/кг массы тела в сутки по преднизолоновому эквиваленту, и циклоспорином 5 мг/кг/сут с монотерапией метилпреднизолоном [54]. Различия в эффективности лечения не были обнаружены ни по одному из изучавшихся показателей. У пациентов с вульгарной пузырчаткой, начавших лечение метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг массы тела по преднизолоновому эквиваленту, и циклоспорином 5 мг/кг/сут, при сравнении с группой пациентов, получавших системное лечение только кортикостероидом, не различались время, прошедшее до заживления 80% поражений кожи, — соответственно $17,1 \pm 5,2$ и $16,7 \pm 5,2$ дня и частота развития обострения пузырчатки во время снижения дозы препарата — соответственно у 1 и 2 пациентов [54]. D. Ioannides и соавт. (2000) для оценки эффективности лечения определили как частичную ремиссию отсутствие высыпаний у пациентов, которым необходима терапия кортикостероидом в дозе 15 мг/сут или менее по преднизолоновому эквиваленту независимо от приема циклоспорина, а полную ремиссию — как отсутствие высыпаний у пациентов, которым не требуется проведение терапии [54]. После этого было обнаружено, что в группе больных, которым вместе с кортикостероидом назначили циклоспорин, и в группе больных, которым проводили монотерапию кортикостероидом, статистически значимо не различались время, потребовавшееся для наступления частичной ремиссии, — соответственно $48,2 \pm 12,2$ и $50,6 \pm 12,4$ дня и число пациентов, достигших частичной ремиссии через 6 месяцев терапии, — 31 и 35%, через 1 год терапии — 75 и 71%. Кроме того, не различались достоверно время, потребовавшееся для наступления полной ремиссии, — соответственно $122,0 \pm 11,9$ и $124,0 \pm 12,6$ дня, а также число пациентов, достигших полной ремиссии, — соответственно 25 и 29% пациентов [54].

Проведен анализ безопасности терапии больных пузырчаткой циклоспорином. Учитывались нежелательные явления, которые авторы публикаций связали с терапией циклоспорином или возникли только у пациентов, получавших лечение циклоспорином. Чаще всего у пациентов, получавших системную терапию кортикостероидом и циклоспорином, отмечалось развитие гипертрихоза — у 14 (28,6%) пациентов [51–55]. Часто отмечались изменения результатов биохимического анализа крови: в процессе лечения у 12 (24,5%) пациентов было отмечено повышение уровня креатинина; у 7 (14,3%) — повышение уровня мочевины в крови; у 2 (4,1%) — повышение уровня общего билирубина на 15% и больше [51, 52, 54, 55]. Гипертрофический гингивит или гиперплазия десен были отмечены у 6 (12,2%) пациентов [51, 53]. По 4 (8,2%) пациента отмечали тремор кистей и боли в мышцах и суставах [51]. Артериальная гипертензия развилась у 2 (4,1%) пациентов [52, 53]. У 1 (2,0%) пациента были выявлены

гематурия и протеинурия [52]. Прекратили лечение из-за нежелательных явлений 2 (4,1%) пациента [51]. Рецидив пузырчатки был отмечен у 1 (2,0%) пациента [51].

Циклофосфамид

Имеющиеся описания случаев и серий случаев демонстрируют значительный положительный эффект от использования циклофосфамида в лечении больных пузырчаткой, получающих системную кортикостероидную терапию с недостаточным эффектом или сопровождающуюся тяжелыми побочными эффектами. Циклофосфамид этим пациентам назначали в дозе 50–200 мг/сут [58–63]. Отмечен полный регресс высыпаний у больных пузырчаткой, которым назначали циклофосфамид [58–63]. При наиболее благоприятном исходе полный регресс высыпаний пузырчатки наблюдался через 1–2 месяца терапии кортикостероидом и циклофосфамидом [62, 63].

Нежелательные явления кортикостероидной терапии регрессировали или становились менее выраженными [59]. У пациентов, получавших лечение циклофосфамидом, удавалось значительно уменьшить дозу системного кортикостероида или полностью отменить этот препарат [59]. Более того, у находившихся под наблюдением пациентов после полной отмены системной терапии на протяжении длительного времени — до 6 лет наблюдения — не отмечалось рецидива пузырчатки [59–61]. Эти данные были подтверждены результатами несравнительного исследования, в котором оценивали эффективность терапии 23 пациентов с вульгарной ($n = 20$) и листовидной ($n = 3$) пузырчаткой преднизолоном в начальной дозе 1 мг/кг массы тела в сутки и циклофосфамидом в дозе 2–2,5 мг/кг массы тела в сутки, лечение которым проводили в течение 4–39 месяцев (медиана — 17 месяцев) [64]. В результате проводившегося лечения полная ремиссия, под которой понимали полное отсутствие высыпаний на протяжении 4 недель при продолжении терапии преднизолоном в дозе не более 0,15 мг/кг/сут, была достигнута у 17 из 20 больных вульгарной пузырчаткой. От начала терапии до наступления полной ремиссии проходило от 3 до 34 месяцев (медиана — 8,5 месяца) [64]. У 6 пациентов после наступления ремиссии развился рецидив пузырчатки, при этом от прекращения лечения циклофосфамидом до наступления рецидива проходило 5–60 месяцев (медиана — 6 месяцев). У 3 пациентов с вульгарной пузырчаткой терапия была неэффективной [64].

В ретроспективном сравнительном исследовании была подтверждена эффективность использования циклофосфамида для лечения больных пузырчаткой [26]. Оказалось, что комбинированная терапия преднизолоном в начальной дозе 100 мг (1,1–1,5 мг/кг массы тела) и циклофосфамидом в дозе 100 мг (1,1–1,5 мг/кг массы тела) значительно более эффективна, чем монотерапия преднизолоном [26]. От начала терапии до наступления клинической ремиссии проходило 4,9 ± 6,9 месяца у пациентов, получавших лечение преднизолоном и циклофосфамидом, и 7,2 ± 13,1 месяца у пациентов, которым назначали только преднизолон ($p < 0,05$). До наступления иммунологической ремиссии проходило соответственно 23 ± 17 и 33 ± 27 месяцев ($p < 0,05$) [26]. У 69% пациентов, получавших лечение преднизолоном и циклофосфамидом, и у 55% пациентов, получавших только преднизолон, не было рецидива пузырчатки в течение 5 лет после прекращения терапии. Если же

рецидив развивался, то от момента прекращения терапии до развития рецидива проходило 21,16 ± 20,13 месяца у пациентов, которым назначали преднизолон и циклофосфамид, и 10,50 ± 6,86 месяца у пациентов, получавших только преднизолон. Кумулятивная доза преднизолона, потребовавшаяся для достижения клинической ремиссии, составила в среднем 6857 мг у пациентов, получавших лечение преднизолоном и циклофосфамидом, и 12 058 мг у пациентов, которым был назначен только преднизолон. Соответственно, кумулятивная доза преднизолона, полученная за весь курс терапии, составила соответственно 9012 и 16 395 мг. Полученные данные демонстрируют эффективность использования циклофосфамида как дополнительного иммунодепрессанта для лечения больных пузырчаткой, у которых недостаточна эффективность системно применяемого кортикостероида или развились тяжелые нежелательные явления кортикостероидной терапии. Тем не менее применение циклофосфамида ограничивается возможностью развития его нежелательных явлений. В исследовании нежелательные явления были отмечены у 14 (60,9%) из 23 пациентов, получавших лечение преднизолоном и циклофосфамидом [64]. У пациентов с пузырчаткой, получавших циклофосфамид, отмечались инфекционные осложнения, алопеция, желудочно-кишечная симптоматика (тошнота, диарея, дискомфорт в животе), лейкопения, гематурия, положительная проба на скрытую кровь в кале [58, 59, 61, 62, 64]. Кроме того, на фоне терапии циклофосфамидом выявлены 2 случая немеланомного рака кожи, а у 1 пациента через 15 лет после окончания терапии циклофосфамидом был выявлен рак мочевого пузыря [64]. На фоне терапии больных пузырчаткой циклофосфамидом развивались нежелательные явления, потребовавшие его отменить, хотя в некоторых случаях временно. Его отмена была обусловлена развитием лейкопении, герпетиформной экземы Капоши, геморрагического цистита [58, 59, 62]. Тем самым в связи с возможностью развития тяжелых нежелательных явлений использование циклофосфамида при пузырчатке ограничено [65].

Обсуждение

Анализ литературы показывает, что в случаях недостаточной эффективности кортикостероидов системного действия или развития нежелательных эффектов кортикостероидной терапии у больных пузырчаткой использовались лекарственные препараты, оказывающие иммуносупрессивное действие, — иммунодепрессанты азатиоприн, микофенолата мофетил, циклоспорин, циклофосфамид, противолепрозный препарат дапсон и антиметаболит метотрексат. Достижение терапевтического эффекта, соответствующего применению высоких доз кортикостероидов, при применении их в низких дозах в комбинации с лекарственным препаратом, обладающим иммуносупрессивным действием, представляет собой стероидсберегающий эффект дополнительной иммуносупрессивной терапии. Использование дополнительных иммуносупрессивных препаратов при необходимости уменьшения дозы кортикостероида позволило снизить показатель смертности больных пузырчаткой до уровня ниже 5% [66].

Первоначально данные об эффективности дополнительных иммуносупрессивных препаратов при пузырчатке ограничивались описаниями случаев и серий случаев пациентов, у которых включение в терапию

иммунодепрессантов позволило улучшить состояние или достичь ремиссии, уменьшить выраженность нежелательных явлений, снизить дозу кортикостероида системного действия. Об эффективности иммуносупрессивных препаратов в описанных случаях свидетельствует достижение терапевтического эффекта после длительного периода недостаточной эффективности кортикостероидной терапии, особенно если не удавалось снизить пациентам дозу кортикостероида. Степень убедительности данных, представленных в описаниях случаев, снижена вследствие единичности наблюдений и использования индивидуальных для каждого описанного пациента режимов терапии.

Оценка эффективности терапии больных пузырчаткой в сравнительных исследованиях также имеет свои особенности, а использовавшиеся критерии эффективности терапии разнообразны. Так, лишь в одном из исследований оценивалась и сравнивалась между группами пациентов динамика значений индексов тяжести пузырчатки [28]. Чаще оценивалась продолжительность времени от начала терапии до достижения определенных точек времени — прекращения прогрессирования болезни [48], конца фазы консолидации (закрепления клинического эффекта) [24, 25, 49, 54], достижения контроля активности заболевания [25, 40, 49], наступления частичной [25, 49] или полной [17, 24–26, 40, 48, 49] клинической ремиссии, причем отдельно рассматривали состояние клинической ремиссии у пациентов, у которых отменили любую системную терапию [24]. Оценивали также продолжительность времени от начала терапии до наступления иммунологической ремиссии [24, 26].

Определялось число пациентов, достигших определенного состояния — конца фазы консолидации [24], контроля заболевания [24, 27, 40], клинической ремиссии [17, 23–25, 28, 40, 48, 49], в том числе после окончания терапии [24], иммунологической ремиссии [24, 54]. Также определяли долю пациентов, достигших частичной и полной ремиссии через определенное время после начала лечения, например через 6 и 12 месяцев [54]. Оценивали долю пациентов, у которых наблюдалось обострение пузырчатки во время курса терапии [26, 40]. Оценивали долю пациентов, у которых не было рецидива за определенный период наблюдения после прекращения терапии (5 лет) [26]. Определяли число пациентов, у которых сохранялась клиническая ремиссия через 6 месяцев и через 1 год после окончания терапии [49]. Также определяли время от наступления клинической ремиссии до развития рецидива [26, 48].

Важным показателем эффективности дополнительного иммуносупрессивного препарата в лечении больных пузырчаткой является его стероидсберегающий эффект, для определения которого рассчитывали и сравнивали кумулятивную дозу кортикостероида, потребовавшуюся для достижения различных точек времени, таких как: прекращение образования новых пузырей [51]; время, когда переставал быть положительным симптом Никольского [51]; конец фазы консолидации (закрепления клинического эффекта) [24, 25, 49]; достижение контроля активности заболевания [24, 49]; наступление клинической ремиссии [24, 24, 40, 49, 51, 54]. В исследованиях также определяли и сравнивали кумулятивную дозу кортикостероида, полученную пациентами за период исследования, рассчитывали среднюю кумулятивную дозу кортикостероида на мас-

су тела пациента, сравнивали кумулятивную дозу, полученную пациентами за последние 3 месяца терапии [26–28, 40, 48, 51]. В некоторых исследованиях сравнивали суточную дозу кортикостероида на день достижения ремиссии, или на 12-й месяц терапии, или к концу исследования [17, 28, 51]. Сравнивали также число пациентов, у которых в результате терапии дополнительным иммуносупрессивным препаратом удалось снизить дозу кортикостероида и достичь ее целевого значения 7,5 мг/сут, при этом также оценивалось время, которое потребовалось для достижения этой дозы [34]. В одном исследовании для оценки стероидсберегающего эффекта изучавшихся иммунодепрессантов сопоставляли число пациентов, у которых кумулятивная доза кортикостероида составила более 10 000 мг, и число пациентов, у которых эта доза составила не более 10 000 мг [48]. Сравнивали также уровень антител после проведенного лечения [51].

Анализ результатов сравнительных исследований не доказал значительного эффекта некоторых дополнительных иммуносупрессивных препаратов, использовавшихся в лечении больных пузырчаткой. Сравнительные исследования демонстрируют эффективность циклофосфамида в лечении больных вульгарной пузырчаткой, однако его применение ограничивается токсичностью [4]. Данных, убедительно демонстрирующих, что назначение азатиоприна, дапсона, метотрексата, микофенолата мофетила, циклоспорина увеличивает эффективность терапии больных пузырчаткой системными кортикостероидами, в сравнительных исследованиях не получено.

Тем не менее описания отдельных случаев и результаты несравнительных исследований эффективности азатиоприна, дапсона, метотрексата, микофенолата мофетила или циклоспорина свидетельствуют, что у отдельных больных, у которых недостаточно эффективны кортикостероиды и уже использовались другие иммуносупрессивные препараты, которые либо оказались недостаточно эффективны, либо их применение сопровождалось развитием тяжелых нежелательных явлений, потребовавших их отмены, они могут быть эффективны. Поэтому в случаях, когда не удается уменьшить дозу системного кортикостероида или проводящаяся терапия больных пузырчаткой недостаточно эффективна, можно использовать дополнительные иммуносупрессивные лекарственные препараты — азатиоприн, дапсон, метотрексат, микофенолата мофетил, циклоспорин или циклофосфамид. Следует также отметить, что дополнительные лекарственные препараты, которые используются в лечении больных пузырчаткой, — не единственная возможность преодолеть стероидрезистентность и повысить эффективность лечения. Еще одним лекарственным препаратом, который может назначаться при пузырчатке, является ритуксимаб. Его эффективность высока, но даже в рекомендациях Европейской академии дерматовенерологии (EADV) подчеркнуто, что он может быть недоступен или противопоказан [4]. Кроме того, в случае недостаточной эффективности кортикостероидной терапии больных пузырчаткой или развития ее выраженных нежелательных явлений помимо иммуносупрессивной лекарственной терапии можно рассмотреть возможность использования эфферентных методов лечения — плазмафереза или иммуносорбции [4, 67, 68].

Заключение

Недостаточная эффективность кортикостероидов, невозможность снижения дозы кортикостероида и развитие тяжелых нежелательных явлений кортикостероидной терапии, требующих снижения суточной дозы кортикостероида, могут быть причинами назначения больным пузырчаткой дополнительной иммуносупрессивной лекарственной терапии. Целями иммуносупрессивной терапии больных пузырчаткой становятся достижение ремиссии у пациентов со стероидорезистентной пузырчаткой и уменьшение

выраженности нежелательных явлений кортикостероидов, что достигается за счет стероидсберегающего эффекта дополнительного иммуносупрессивного лекарственного препарата, позволяющего уменьшить дозу кортикостероида или даже привести к полной отмене кортикостероидной терапии. Для проведения дополнительной иммуносупрессивной терапии больных вульгарной пузырчаткой могут использоваться азатиоприн, дапсон, метотрексат, микофенолат мофетил, циклоспорин и циклофосфамид. ■

Литература/References

1. Bystryn JC, Steinman NM. The adjuvant therapy of pemphigus. An update. *Arch Dermatol.* 1996;132(2):203–212. doi: 10.1001/archderm.1996.03890260105016
2. Lever WF, Schaumburg-Lever G. Immunosuppressants and prednisone in pemphigus vulgaris: therapeutic results obtained in 63 patients between 1961 and 1975. *Arch Dermatol.* 1977;113(9):1236–1241. doi: 10.1001/archderm.1977.01640090084013
3. Feliciani C, Cozzani E, Marzano AV, Caproni M, Di Zenzo G, Calzavara-Pinton P, et al. Italian Guidelines in Pemphigus — adapted from the European Dermatology Forum (EDF) and European Academy of Dermatology and Venerology (EADV). *G Ital Dermatol Venereol.* 2018;153(5):599–608. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06073-X
4. Joly P, Horvath B, Patsatsi A, Uzun S, Bech R, Beissert S, et al. Updated S2K guidelines on the management of pemphigus vulgaris and foliaceus initiated by the european academy of dermatology and venerology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):1900–1913. doi: 10.1111/jdv.16752
5. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(3):575–585. e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021
6. Chu CY, Lee CH, Lee HE, Cho YT, Hsu CK, Chan TC, et al. Taiwanese dermatological association (TDA) consensus for the management of pemphigus. *J Formos Med Assoc.* 2023;122(7):540–548. doi: 10.1016/j.jfma.2022.12.005
7. Harris E, Tiganescu A, Tubeuf S, Mackie SL. The prediction and monitoring of toxicity associated with long-term systemic glucocorticoid therapy. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(6):513. doi: 10.1007/s11926-015-0513-4
8. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2017;39(11):2216–2229. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.09.011
9. Varas-Lorenzo C, Rodriguez LA, Maguire A, Castellsague J, Perez-Gutthann S. Use of oral corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis.* 2007;192(2):376–383. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.019
10. Hernández-Díaz S, Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol.* 2001;153(11):1089–1093. doi: 10.1093/aje/153.11.1089
11. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119–1124. doi: 10.1136/ard.2008.092163
12. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11(6):954–963. doi: 10.1093/clinids/11.6.954
13. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):19–26. doi: 10.1002/art.21705
14. De Vries F, Bracke M, Leufkens HG, Lammers JW, Cooper C, Van Staa TP. Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):208–214. doi: 10.1002/art.22294
15. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther.* 2011;33(10):1413–1432. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.09.009
16. Kumar S, De D, Handa S, Ratho RK, Bhandari S, Pal A, et al. Identification of factors associated with treatment refractoriness of oral lesions in pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1583–1589. doi: 10.1111/bjd.15658
17. Davarmanesh M, Zahed M, Sookhikian A, Jehbez S. Oral pemphigus vulgaris treatment with corticosteroids and azathioprine: A long-term study in Shiraz, Iran. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:7583691. doi: 10.1155/2022/7583691
18. Azizi A, Lawaf S. The management of oral pemphigus vulgaris with systemic corticosteroid and dapsone. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2008;2(1):33–37. doi: 10.5681/joddd.2008.007
19. Atzmony L, Hodak E, Leshem YA, Rosenbaum O, Gdalevich M, Anhalt GJ, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):264–271. doi: 10.1016/j.jaad.2015.04.038
20. Burton JL, Greaves MW. Azathioprine for pemphigus and pemphigoid — a 4 year follow-up. *Br J Dermatol.* 1974;91(1):103–109. doi: 10.1111/j.1365-2133.1974.tb06725.x
21. van Dijk TJ, van Velde JL. Treatment of pemphigus and pemphigoid with azathioprine. *Dermatologica.* 1973;147(3):179–185. doi: 10.1159/000251868
22. Aberer W, Wolff-Schreiner EC, Stingl G, Wolff K. Azathioprine in the treatment of pemphigus vulgaris. A long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 1987;16(3 Pt 1):527–533. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70069-3
23. Rose E, Wever S, Zilliken D, Linse R, Hausteil UF, Bröcker EB. Intravenous dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in comparison with oral methylprednisolone-azathioprine therapy in patients with pemphigus: results of a multicenter prospectively randomized study. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2005;3(3):200–206. doi: 10.1111/j.1610-0378.2005.04747.x
24. Sukanjanapong S, Thongtan D, Kanokrungeesee S, Suchonwanit P, Chanprapaph K. A comparison of azathioprine and mycophenolate mofetil as adjuvant drugs in patients with pemphigus: A retrospective cohort study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(1):179–189. doi: 10.1007/s13555-019-00346-x
25. Chaidemenos G, Apalla Z, Koussidou T, Papagarifallou I, Ioannides D. High dose oral prednisone vs. prednisone plus azathioprine for the treatment of oral pemphigus: a retrospective, bi-centre, comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(2):206–210. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03753.x

26. Olszewska M, Kolacinska-Strasz Z, Sulej J, Labecka H, Cwikla J, Natorska U, et al. Efficacy and safety of cyclophosphamide, azathioprine, and cyclosporine (ciclosporin) as adjuvant drugs in pemphigus vulgaris. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(2):85–92. doi: 10.2165/00128071-200708020-00004
27. Chams-Davatchi C, Esmaili N, Daneshpazhooh M, Valikhani M, Balighi K, Hallaji Z, et al. Randomized controlled open-label trial of four treatment regimens for pemphigus vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):622–628. doi: 10.1016/j.jaad.2007.05.024
28. Chams-Davatchi C, Mortazavizadeh A, Daneshpazhooh M, Davatchi F, Balighi K, Esmaili N, et al. Randomized double blind trial of prednisolone and azathioprine, vs. prednisolone and placebo, in the treatment of pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(10):1285–1292. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04717.x
29. Piamphongsant T. Pemphigus controlled by dapsone. *Br J Dermatol.* 1976;94(6):681–686. doi: 10.1111/j.1365-2133.1976.tb05168.x
30. Quaresma MV, Bernardes Filho F, Hezel J, Peretti MC, Kac BK, Azulay-Abulafia L. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris: adverse effects and its importance as a corticosteroid sparing agent. *An Bras Dermatol.* 2015;90(3 Suppl 1):51–54. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153408
31. Haim S, Friedman-Birnbaum R. Dapsone in the treatment of pemphigus vulgaris. *Dermatologica.* 1978;156(2):120–123. doi: 10.1159/000250907
32. Tan HH, Tay YK. An unusual case of pemphigus vulgaris presenting as bilateral foot ulcers. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25(3):224–226. doi: 10.1046/j.1365-2230.2000.00622.x
33. Heaphy MR, Albrecht J, Werth VP. Dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2005;141(6):699–702. doi: 10.1001/archderm.141.6.699
34. Werth VP, Fivenson D, Pandya AG, Chen D, Rico MJ, Albrecht J, et al. Multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of dapsone as a glucocorticoid-sparing agent in maintenance-phase pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2008;144(1):25–32. doi: 10.1001/archderm.144.1.25
35. Baum S, Greenberger S, Samuelov L, Solomon M, Lyakhovitsky A, Trau H, et al. Methotrexate is an effective and safe adjuvant therapy for pemphigus vulgaris. *Eur J Dermatol.* 2012;22(1):83–87. doi: 10.1684/ejd.2011.1611
36. Mashkilleysen N, Mashkilleysen AL. Mucous membrane manifestations of pemphigus vulgaris. A 25-year survey of 185 patients treated with corticosteroids or with combination of corticosteroids with methotrexate or heparin. *Acta Derm Venereol.* 1988;68(5):413–421.
37. Smith TJ, Bystryjn JC. Methotrexate as an adjuvant treatment for pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 1999;135(10):1275–1276. doi: 10.1001/archderm.135.10.1275
38. Jablonska S, Chorzelski T, Blaszczyk M. Immunosuppressants in the treatment of pemphigus. *Br J Dermatol.* 1970;83(2):315–323. doi: 10.1111/j.1365-2133.1970.tb15707.x
39. Piamphongsant T, Sivayathorn A. Pemphigus: combined treatment with methotrexate and prednisone. *J Med Assoc Thai.* 1975;58(3):171–176.
40. Jain K, Thakur V, Handa S, Thakur N, Shilpa, Sachdeva N, et al. A randomised clinical trial to assess the adjuvant potential of methotrexate to corticosteroids in mucosal or limited mucocutaneous pemphigus vulgaris. *Sci Rep.* 2022;12(1):7525. doi: 10.1038/s41598-022-11387-2
41. Tran KD, Wolverton JE, Soter NA. Methotrexate in the treatment of pemphigus vulgaris: experience in 23 patients. *Br J Dermatol.* 2013;169(4):916–921. doi: 10.1111/bjd.12474
42. Lever WF. Methotrexate and prednisone in pemphigus vulgaris. Therapeutic results obtained in 36 patients between 1961 and 1970. *Arch Dermatol.* 1972;106(4):491–497. doi: 10.1001/archderm.1972.01620130023006
43. Gürçan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol.* 2009;161(4):723–731. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09246.x
44. Nousari HC, Sragovich A, Kimyai-Asadi A, Orlinsky D, Anhalt GJ. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40(2 Pt 1):265–268. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70203-3
45. Enk AH, Knop J. Mycophenolate is effective in the treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 1999;135(1):54–56. doi: 10.1001/archderm.135.1.54
46. Powell AM, Albert S, Al Fares S, Harman KE, Setterfield J, Bhogal B, et al. An evaluation of the usefulness of mycophenolate mofetil in pemphigus. *Br J Dermatol.* 2003;149(1):138–145. doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05269.x
47. Mimouni D, Anhalt GJ, Cummins DL, Kouba DJ, Thorne JE, Nousari HC. Treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol.* 2003;139(6):739–742. doi: 10.1001/archderm.139.6.739
48. Beissert S, Werfel T, Frieling U, Böhm M, Sticherling M, Stadler R, et al. A comparison of oral methylprednisolone plus azathioprine or mycophenolate mofetil for the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2006;142(11):1447–1454. doi: 10.1001/archderm.142.11.1447
49. Ioannides D, Apalla Z, Lazaridou E, Rigopoulos D. Evaluation of mycophenolate mofetil as a steroid-sparing agent in pemphigus: a randomized, prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(7):855–860. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04170.x
50. Doukaki S, Platamone A, Alaimo R, Bongiorno MR. Mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium in the treatment of pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(1):67–72. doi: 10.3109/09546634.2014.880395
51. Lapidot M, David M, Ben-Ami D, Katzenelson V, Lustig S, Sandbank M. The efficacy of combined treatment with prednisone and cyclosporine in patients with pemphigus: preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(5 Pt 1):752–757. doi: 10.1016/s0190-9622(08)81506-x
52. Barthelemy H, Frappaz A, Cambazard F, Mauduit G, Rouchouse B, Kaniakakis J, et al. Treatment of nine cases of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 1988;18(6):1262–1266. doi: 10.1016/s0190-9622(88)70132-2
53. Alijotas J, Pedragosa R, Bosch J, Vilardell M. Prolonged remission after cyclosporine therapy in pemphigus vulgaris: report of two young siblings. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(4 Pt 1):701–703. doi: 10.1016/0190-9622(90)70277-0
54. Ioannides D, Chrysomallis F, Bystryjn JC. Ineffectiveness of cyclosporine as an adjuvant to corticosteroids in the treatment of pemphigus. *Arch Dermatol.* 2000;136(7):868–872. doi: 10.1001/archderm.136.7.868
55. Bondesson L, Hammar H. Treatment of pemphigus vulgaris with cyclosporine. *Dermatologica.* 1990;181(4):308–310. doi: 10.1159/000247834
56. Матушевская Е.В., Свирщевская Е.В., Кубанова А.А., Самсонов В.А., Хапилова В.И. Изучение фенотипа и функций Т-клеток больных вульгарной пузырчаткой при лечении сандиммуном и глюкокортикоидами. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1995;5:6–11. [Matushevskaya EV, Svirschchevskaya EV, Kubanova AA, Samsonov VA, Khapilova VI. Investigation of phenotype and T-cells functions in pemphigus vulgaris patients treated with sandimmun and glucocorticoides. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1995;5:6–11. (In Russ.)]
57. Кубанова А.А., Самсонов В.А., Хапилова В.И., Матушевская Е.В. Сандиммун в терапии больных истинной пузырчаткой. *Вестник дерматологии и венерологии.* 1994;6:42. [Kubanova AA, Samsonov VA, Khapilova VI, Matushevskaya EV. Sandimmun v terapii bol'nykh istinnoy puzyrchatkoy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 1994;6:42. (In Russ.)]
58. Ebringer A, Mackay IR. Pemphigus vulgaris successfully treated with cyclophosphamide. *Ann Intern Med.* 1969;71(1):125–127. doi: 10.7326/0003-4819-71-1-125

59. Krain LS, Landau JW, Newcomer VD. Cyclophosphamide in the treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Arch Dermatol.* 1972;106(5):657–661. doi: 10.1001/archderm.1972.01620140005001
60. Pasricha JS, Sood VD, Minocha Y. Treatment of pemphigus with cyclophosphamide. *Br J Dermatol.* 1975;93(5):573–576. doi: 10.1111/j.1365-2133.1975.tb02251.x
61. Fellner MJ, Katz JM, McCabe JB. Successful use of cyclophosphamide and prednisone for initial treatment of pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 1978;114(6):889–894. doi: 10.1001/archderm.1978.016401800230057
62. Piamphongsant T. Treatment of pemphigus with corticosteroids and cyclophosphamide. *J Dermatol.* 1979;6(6):359–363. doi: 10.1111/j.1346-8138.1979.tb01927.x
63. Ahmed AR, Hombal S. Use of cyclophosphamide in azathioprine failures in pemphigus. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(3):437–442. doi: 10.1016/s0190-9622(87)70226-6
64. Cummins DL, Mimouni D, Anhalt GJ, Nousari CH. Oral cyclophosphamide for treatment of pemphigus vulgaris and foliaceus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):276–280. doi: 10.1067/s0190-9622(03)00859-4
65. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet.* 2019;394(10201):882–894. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7
66. Kridin K, Schmidt E. Epidemiology of pemphigus. *JID Innov.* 2021;1(1):100004. doi: 10.1016/j.xjidi.2021.100004
67. Khaddour HH, Zaher D, Kassem T, Hasan A. Aggressive refractory pemphigus vulgaris that responded to plasmapheresis: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):109. doi: 10.1186/s13256-020-02421-w
68. Mazzi G, Raineri A, Zanolli FA, Da Ponte C, De Roia D, Santarossa L, et al. Plasmapheresis therapy in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Transfus Apher Sci.* 2003;28(1):13–18. doi: 10.1016/S1473-0502(02)00095-2

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Сбор и обработка материала, анализ литературы, написание текста статьи — В.В. Чикин; концепция и дизайн статьи, редактирование — А.Э. Карамова.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Collection and processing of material, literature analysis, manuscript writing — Vadim V. Chikin; concept and design of the study, editing — Arfenya E. Karamova.

Информация об авторах

***Чикин Вадим Викторович** — д.м.н., старший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Information about the authors

***Vadim V. Chikin** — MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 10.07.2024
Принята к публикации: 30.09.2024
Опубликована онлайн: 02.10.2024

Submitted: 10.07.2024
Accepted: 30.09.2024
Published online: 02.10.2024