

Синдром лекарственной волчанки

Клюквина Н.Г.¹, Гунчикова В.М.², Новикова А.М.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Синдром лекарственной волчанки (ЛВ) — аутоиммунный феномен, имеющий сходные клинические и лабораторные проявления с идиопатической системной красной волчанкой (СКВ). К настоящему времени известно примерно о 100 лекарственных средствах (ЛС), ассоциированных с развитием ЛВ. Диагноз ЛВ верифицируется при наличии хронологической связи с длительным приемом ЛС и при обязательном присутствии одного клинического и одного лабораторного диагностических критериев СКВ.

В статье рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза и дифференциального диагноза ЛВ. Представлен спектр ЛС, способных вызвать развитие ЛВ. Рассмотрены особенности различных форм ЛВ. На основании данных литературы последних лет проанализировано возникновение аутоиммунных реакций на фоне применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), в первую очередь ингибиторов фактора некроза опухоли α . Обсуждаются терапевтические подходы при ЛВ. Даны рекомендации по скринингу больных при назначении ГИБП. Приведены клинические примеры.

Ключевые слова: синдром лекарственной волчанки; волчанка, индуцированная ингибиторами фактора некроза опухоли α ; подострая кожная лекарственная волчанка; аутоиммунные реакции; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Наталья Геннадьевна Клюквина; nataklykvina@yandex.ru

Для ссылки: Клюквина НГ, Гунчикова ВМ, Новикова АМ. Синдром лекарственной волчанки. Современная ревматология. 2018;12(4):32–41.

Drug-induced lupus

Klyukvina N.G.¹, Gunchikova V.M.², Novikova A.M.¹

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991

Drug-induced lupus (DIL) is an autoimmune phenomenon that has similar clinical and laboratory manifestations with idiopathic systemic lupus erythematosus (SLE). About 100 drugs are now known to be associated with the development of DIL. Its diagnosis is verified in the presence of a chronological relationship between the long-term administration of drugs and the mandatory presence of one clinical and one laboratory diagnostic criteria for SLE.

The paper deals with the etiology, pathogenesis, and differential diagnosis of DIL. It presents a spectrum of drugs that can cause DIL and considers the features of its different forms.

Based on the recent data available in the literature, the authors analyze the occurrence of autoimmune responses due to the use of biologic agents (BAs), primarily tumor necrosis factor- α inhibitors. Therapeutic approaches for DIL are discussed. Recommendations are given for screening the patients in the use of BAs. Clinical examples are provided.

Keywords: drug-induced lupus; tumor necrosis factor- α inhibitor-induced lupus; drug-induced subacute cutaneous lupus; autoimmune responses; biologic agents.

Contact: Natalia Gennadyevna Klyukvina; nataklykvina@yandex.ru

For reference: Klyukvina NG, Gunchikova VM, Novikova AM. Drug-induced lupus. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2018;12(4):32–41.

DOI: 10.14412/1996-7012-2018-4-32-41

В начале XXI в. произошло кардинальное улучшение прогноза у больных с ревматическими заболеваниями (РЗ), главным образом благодаря ранней диагностике, расшифровке ведущих механизмов иммунопатогенеза, совершенствованию схем лечения и появлению широкого спектра инновационных лекарственных средств (ЛС) [1, 2]. Однако бурное развитие фармакологии сопровождалось не только модификацией терапевтических схем, но и ростом числа неблагоприятных реакций (НР) на фоне применения ЛС, в частности различных аутоиммунных синдромов. Одним из ярких примеров НР является синдром лекарственной волчанки (ЛВ) [3]. ЛВ — аутоиммунный феномен, хронологически связанный с длительным приемом (от месяца до нескольких

лет) ЛС и регрессирующий после их отмены. Симптомокомплекс имеет сходство с идиопатической системной красной волчанкой (СКВ) по ряду клинических, гистологических и иммунологических признаков [4].

Историческая справка

Первое упоминание о синдроме ЛВ относится к 1945 г., когда В.Л. Hoffman [5] описал развитие лихорадки, сыпи, миалгии и нефрита у 19-летнего пациента на фоне приема сульфадиазина. В дальнейшем появилось еще несколько сообщений о связи ЛВ с сульфаниламидами и пенициллином, однако убедительных доказательств авторами не представлено. В настоящее время сформировалась точка зрения, что

ОБЗОРЫ

Таблица 1. ЛС, ассоциирующиеся с развитием синдрома ЛВ

Риск развития ЛВ			
высокий	умеренный	низкий	очень низкий
Прокаинамид (15–20%) Гидралазин (5–8%)	Хинидин (<1%)	Метилдопа, каптоприл, ацебутолол Хлорпромазин Изониазид, миноциклин Карбамазепин Пропилтиоурацил Сульфасалазин Д-пеницилламин, соли золота Аллопуринол	Дизопирамид, пропафенон Клонидин, эналаприл, лабеталол, миноксидил, празозин, атенолол Тимолол (глазные капли) Карбонат лития, хлорпротиксен Нитрофурантоин Этосуксимид, триметадон, примидон Фенилбутазон (НПВП из группы бутадiona), сулиндак, диклофенак, ибупрофен Гидрохлортиазид, хлорталидон (тиазидный диуретик) Аторвастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин ИФНОα (ЭТЦ, ИНФ, АДА), ИФНα ИЛ2 ИФНα

связь между этими ЛС и ЛВ маловероятна, а клинические ситуации скорее демонстрировали дебют СКВ. Также не исключалось, что инфекционный процесс, послуживший основанием для назначения антибиотиков, мог явиться триггером идиопатической СКВ [6, 7]. В 1953 г. опубликовано сообщение о развитии ЛВ на фоне приема гидралазина, а в 1957 г. — на фоне терапии антиконвульсантами [8, 9]. В 1962 г. получены данные об ассоциации ЛВ с прокаинамидом, в 1966 г. — с изониазидом, позднее — с психотропными препаратами [3, 10].

В прошлом веке синдром ЛВ развивался главным образом на фоне приема гипотензивных и антиаритмических ЛС. «Гидралазиновый» синдром встречался у 8–13% больных артериальной гипертензией (АГ), длительно лечившихся высокими дозами этого ЛС [8]. Некоторые исследователи наблюдали связь между тяжестью АГ и возникновением синдрома ЛВ (что подразумевало кумуляцию дозы) и, как ни странно, — чаще у больных с хорошим ответом на терапию [11]. Считалось, что появление волчаночно-подобной симптоматики возможно примерно у 30% больных на фоне приема прокаинамида [12]. У больных с РЗ обсуждалась возможность появления НР при лечении препаратами золота, Д-пеницилламином и сульфасалазином. Впоследствии связь между приемом сульфасалазина и развитием ЛВ стала подвергаться сомнению: в недавнем проспективном рандомизированном исследовании, включавшем 200 больных ревматоидным артритом (РА), повышенный риск развития ЛВ на фоне использования данного препарата не подтвердился [13, 14].

Внедрение современных аналогов прокаинамида и гидралазина привело к снижению частоты ЛВ, ассоциированной с этими препаратами, однако появились новые ЛС, способные вызывать развитие этого синдрома. К настоящему времени известно более 80 таких ЛС: антиаритмические, антигипертензивные, антипсихотические, антиреолоидные,

антиревматические препараты, антибиотики и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП; табл. 1) [4, 15]. Чаще всего ЛВ возникает у пациентов, страдающих АГ, нарушениями сердечного ритма, туберкулезом, эпилепсией, РА, инфекционными заболеваниями. Возможно развитие волчаночно-подобного синдрома у женщин, длительно принимающих оральные контрацептивы [3]. Недавно было обнаружено 8-кратное повышение относительного риска возникновения ЛВ вследствие приема тетрациклинов [16]. В 2002 г. появилось сообщение о 4 случаях развития ЛВ на фоне тиклопидина [17]. Предполагается, что число потенциальных «виновников» ЛВ будет только расти. Следует заметить, что ЛП в несколько раз чаще индуцируют выработку аутоантител, чем развитие клинических проявлений [3, 10].

Эпидемиология и демографические характеристики

Истинная частота ЛВ неизвестна. Ежегодно в США диагностируется 15–30 тыс. новых ее случаев. Имеются данные, что при приеме ЛС с высоким потенциальным риском ЛВ развивается в течение 1–2 лет у 5–20% пациентов [4]. В то же время ЛС являются доказанным причинным фактором примерно у каждого 10-го больного СКВ [15].

ЛВ начинается в более старшем возрасте, чем идиопатическая СКВ, и отражает «бремя» имеющихся у пациента заболеваний, по поводу которых длительно назначаются ЛС. ЛВ встречается главным образом у пожилых больных, за исключением ее развития на фоне приема антиконвульсантов и миноциклина (эти препараты чаще выписывают молодым пациентам для лечения эпилепсии и акне). Гендерные различия практически отсутствуют. У кавказоидов синдром ЛВ развивается в 6 раз чаще по сравнению с афроамериканцами и протекает тяжелее [4, 10].

Факторами риска ЛВ считают ацетиляторный статус пациента (медленные «ацетиляторы») и генетическую пред-

расположенность (пациенты с гаплотипами HLA DR4, HLA DR2, HLA DR3, HLA-DR0301, «нулевыми» аллелями C4-компонента комплемента) [18, 19].

Механизм развития

Патогенез ЛВ до конца не изучен. Считается, что единого механизма возникновения аутоиммунных реакций под влиянием различных ЛС не существует [20]. Имеется несколько теорий, объясняющих развитие ЛВ. Согласно гап-теновой теории, ЛС или его метаболиты связываются с белками, что приводит к стимуляции лимфоцитов и выработке аутоантител с перекрестной реактивностью. Сторонники теории прямой цитотоксичности полагают, что метаболиты ЛС непосредственно воздействуют на клетки, вызывая их гибель путем апоптоза, с последующим превращением компонентов этих клеток в аутоантигены. Обсуждается теория активации лимфоцитов, вследствие чего повышается пролиферация антиген-представляющих клеток с последующей стимуляцией дифференцировки В-клеток, продуцирующих аутоантитела. Одним из возможных звеньев также может являться повреждение механизмов центральной иммунной толерантности к аутоантигенам, в результате чего зрелые Т-клетки подвергаются спонтанной активации при контакте со сходным антигеном на периферии [21, 22].

Механизм развития ЛВ отличается от обычной реакции гиперчувствительности, так как не обнаруживаются специфические антитела к препаратам, а мишенью являются аутоантигены, образующиеся вследствие воздействия ЛС. Кроме того, ЛВ развивается гораздо медленнее, чем классическая реакция гиперчувствительности. Отмечаются влияние кумулятивной дозы препарата и быстрый рецидив симптоматики после возобновления терапии, что подразумевает отсутствие иммунной сенсibilизации [23, 24].

Клинико-лабораторная характеристика

Клиническая картина ЛВ напоминает таковую идиопатической СКВ, с чем связано название симптомокомплекса. Тяжесть ЛВ менее выражена, чем СКВ, хотя и при ЛВ могут встречаться жизненно опасные ситуации [15]. Начало ЛВ, как правило, постепенное [25]. Часто наблюдаются слабость, субфебрильная лихорадка и миалгии. У 80% больных встречаются суставные проявления, главным образом артралгии. Артрит при ЛВ и идиопатической СКВ имеет схожие черты: симметричность, преимущественное поражение мелких суставов кистей, незначительная или умеренная степень выраженности болевого синдрома. Процесс затрагивает лучезапястные, локтевые, плечевые, голеностопные и коленные суставы. Выпот в суставах встречается редко и носит невоспалительный характер [26].

Типичен полисерозит — плеврит и перикардит, при этом последний может осложняться большим количеством выпота и даже тампонадой. Перикардит чаще развивается на фоне лечения месалазином и ингибиторами фактора некроза опухоли α (иФНО α). Описаны случаи констриктивного перикардита. Примерно у 40% больных возможно интерстициальное поражение легких [27, 28].

Яркие проявления «классической» СКВ, такие как дерматит, нефрит и неврологическая симптоматика, при ЛВ наблюдаются редко. Среди кожных изменений при ЛВ преобладают фотосенсибилизация, неспецифическая сыпь и узловатая эритема. «Бабочка», дискоидная красная волчан-

ка (ДКВ), острый нейтрофильный дерматоз (синдром Свита) связаны с применением иФНО α . При ЛВ, индуцированной миноциклином, встречаются сетчатое ливедо и подкожные узелки [16, 29].

Нередко выявляется гепато- и спленомегалия. Имеются сообщения о возникновении аутоиммунного гепатита на фоне лечения миноциклином [28].

Вовлечение нервной системы в целом не свойственно: есть единичные данные о развитии периферической или кра-ниальной невропатии на фоне приема гидралазина. Почечные поражения возможны при приеме гипотензивных препаратов, однако гистологические изменения в подобных ситуациях незначительны и зачастую не отличаются от изменений, обусловленных АГ. В то же время имеются единичные описания острого быстро прогрессирующего нефрита [15].

Сообщалось о появлении васкулита, в том числе ассоциированного с антителами к миелопероксидазе [30].

Лабораторные нарушения обнаруживаются реже, чем при идиопатической СКВ. Наиболее часто можно наблюдать ускорение СОЭ, которая достигает очень высоких значений, однако быстро нормализуется при регрессе клинических симптомов ЛВ. Может встречаться нормохромная нормоцитарная анемия (умеренной степени выраженности), умеренная лейко- и тромбоцитопения. Описаны случаи развития гемолитической анемии на фоне приема метилдопы. Высокий уровень СРБ регистрируется в случаях миноциклин-индуцированной ЛВ. Возможно незначительное и транзитное снижение содержания компонентов комплемента, с быстрым возвращением к нормальным показателям после отмены причинного ЛС [15, 25].

Профиль аутоантител при синдроме ЛВ скудный. Редко выявляются антитела к Sm-антигену и двуспиральной ДНК (дсДНК; последние регистрировались у больных, получавших сульфасалазин и иФНО α) [31]. Напротив, антитела к односпиральной ДНК встречаются часто. Сообщалось об обнаружении ревматоидного фактора (РФ), однако данный феномен считают неспецифичным и в большей степени обусловленным перекрестной реактивностью с антителами к гистонам, которые более свойственны идиопатической СКВ и не являются патогномичным признаком ЛВ [3, 4, 10].

Положительный волчаночный антикоагулянт и антикардиолипиновые антитела (аКЛ), в основном IgM-класса, выявляются у 7–20% больных, как правило, в невысоких титрах и не ассоциируются с развитием тромботических осложнений. У больных, получавших миноциклин, сульфасалазин и аллопуринол, обнаруживались положительные антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА) [32].

Критерием диагностики ЛВ считается наличие антинуклеарного фактора (АНФ), однако выявления только лабораторного маркера без клинической симптоматики недостаточно для установления диагноза ЛВ [3, 10].

Спектр клинических и лабораторных признаков ЛВ может варьироваться в зависимости от причинного агента (табл. 2) [15]. По аналогии с идиопатической СКВ синдром ЛВ можно подразделить на системную форму, подострую кожную и хроническую кожную форму [4].

Системная форма ЛВ встречается редко и представлена типичными волчаночно-подобными симптомами. Системная форма ЛВ и идиопатическая СКВ имеют большое сходство по спектру клинических проявлений, однако выражен-

ОБЗОРЫ

Таблица 2. Особенности ЛВ на фоне приема отдельных ЛС

Препарат	Основные проявления	Дополнительные особенности
Гидралазин: АЯА — 24–54% больных, клинические проявления — 2–21%	Лихорадка, слабость, суставной синдром, серозит. Описано поражение почек (нефропатия на фоне АГ?). Наличие АНФ, антител к гистону, аФЛ, АНЦА	Ассоциация с HLA-DR4. Чаше у медленных «ацетиляторов» (связано с более низкой скоростью инактивации компонентов ЛС путем ацетилирования гидразиновой группы). Дозозависимая связь
Прокаионамид: АЯА — 90% больных, синдром ЛВ — 30%	Конституциональные симптомы, поражение суставов, плевропульмонарные проявления, перикардит	Слабая связь с ацетиляторным статусом, однако у медленных «ацетиляторов» более короткий интервал между началом лечения и появлением симптомов
Изониазид: АЯА — 20–25% больных, ЛВ — <1%	Лихорадка, суставной синдром, серозит	NB! При туберкулезе возможна выработка АЯА и РФ. Ассоциации с типом ацетилирования не выявлено
Антиконвульсанты (этосуксимид, карбамазепин, вальпроат и др.)	Возможно поражение почек, ЦНС, высокая частота АЯА, выявляются аКЛ	В основном у детей и молодых женщин. В ряде случаев требовалось назначение ГК. Трудности при дифференциальной диагностике с идиопатической СКВ
Бета-блокаторы: лабеталол — 14–16% больных, окспренолол — 13%, метопролол — 12%, пропранолол — 10%	В основном обнаружение АЯА, клинические проявления редки	Описаны случаи развития ЛВ на фоне приема тимолола (глазные капли). В большинстве наблюдений прослеживается ассоциация с развитием подострой кожной формы ЛВ
Сульфасалазин, месалазин	Артралгии, артриты, полисерозит, лихорадка, поражение кожи, фотосенсибилизация, мембранозный нефрит, антитела к дсДНК, повышенный уровень ИЛ10	Ассоциация с HLA DR0301. Чаше встречается гаплотип DQA1*0501. В проспективном РКИ (200 больных РА, наблюдавшихся на протяжении 5 лет) не подтверждено увеличение риска развития ЛВ на фоне приема сульфасалазина. Наличие АЯА у больных РА, ВЗК не является противопоказанием для лечения
Миноциклин	Конституциональные симптомы, поражение кожи (сетчатое ливедо, подкожные узелки, эритема), суставной синдром (артралгии, артриты суставов кисти), поражение легких, аутоиммунный гепатит, тромбоцитопения, анемия, синдром Рейно, наличие АЯА, аКЛ, антител к дсДНК, р-АНЦА (маркер развития ЛВ у генетически предрасположенных пациентов). Редко обнаруживаются антитела к гистону	Гендерное соотношение соответствует таковому при СКВ. Поражение печени, главным образом у мужчин. Медленный регресс симптомов после отмены ЛС. Быстрый рецидив (несколько часов) после возобновления терапии. Предполагается ассоциация с генами II класса основного комплекса гистосовместимости
ИФНОα: АЯА — 23–57% больных, ЛВ — 0,1–1,6%	Конституциональные симптомы, перикардит, плеврит, нарастание суставного синдрома, гломерулонефрит, кожные проявления (скуловая сыпь, фотосенсибилизация, ДКВ, подострая кожная волчанка). Наличие антител к дсДНК, АЯА (антитела к хроматину), аКЛ	Аутоантительный ответ не коррелирует с дозой ЛС. Время начала и регресса симптомов ЛВ для различных ИФНОα варьируется. Терапия ИНФ сопровождается более высокими частотой и уровнем антител. Не исключается использование других ИФНОα
Статины (ловастатин, аторвастатин, флувастатин)	Поражение кожи (мультиформная эритема). Синдром Рейно	Возможно развитие пневмонита, острого респираторного дистресс-синдрома взрослых
Ингибиторы ароматазы (антиэстрогенные противоопухолевые препараты)	Поражение опорно-двигательного аппарата (артралгии, артрит, миалгии, оссалгии)	Дозозависимый эффект (летрозол)

Примечание. АЯА — антиядерные антитела; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, аФЛ — антифосфолипидные антитела.

ность симптоматики и лабораторных нарушений при ЛВ значительно меньше.

Намного чаще встречается *подострая кожная ЛВ* (ПКЛВ) — особый вариант ЛВ с преимущественным поражением кожи. ПКЛВ впервые описана в 1985 г. на фоне приема гидрохлортиазида. Ретроспективный анализ 70 больных ПКЛВ показал, что в 21% случаев имела место лекарственно-индуцированная форма, наиболее часто обусловленная приемом гипотензивных препаратов: тиазидных диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов кальциевых каналов. Клиническая картина ПКЛВ характеризуется поражением кожи в виде чешуйчатой, кольцевидной или папулосквамозной сыпи, напоминающей псориазные высыпания и преи-

мущественно локализующейся на передней поверхности грудной клетки, верхней части спины, руках и лице. Системные проявления нехарактерны. У 80% больных обнаруживаются анти-Ro/SSA-антитела, у 30–40% — анти-La/SSB-антитела, у 75% — антитела к гистонам. К ЛС, ассоциированным с развитием ПКЛВ, относят ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, тиазидные диуретики, бета-блокаторы, статины, противогрибковые препараты, антидепрессанты и ГИБП [33]. Недавно в качестве возможных причинных агентов стали рассматривать тербинафин (противогрибковый препарат), бупропион (антидепрессант) и ацебутолол (бета-блокатор) [34–36].

Крайне редкой формой считается *хроническая кожная ЛВ*, связанная главным образом с приемом нестероидных

Таблица 3. Сравнительная характеристика идиопатической СКВ, «классической» ЛВ и ВИИФНОα

Признаки	Идиопатическая СКВ	«Классическая» ЛВ	ВИИФНОα
Возраст начала	Детородный возраст	Старше 50 лет	Возможен любой
Женщины : мужчины	9 : 1	1 : 1	5 : 1
Течение болезни	Хроническое рецидивирующее	Регресс после отмены препарата	Регресс после отмены препарата
Степень активности	Умеренная и высокая	Главным образом умеренная	Главным образом умеренная
Клинические проявления:			
лихорадка	80%	40%	50%
миалгии	80%	44–57%	29%
артралгии/артриты	80%	18–63%	31–51%
серозит	20–40%	5–50%	3–24%
поражение жизненно важных органов (почек, ЦНС)	Часто	Редко	Редко, нефропатия – 7%
поражение кожи	54–70% («бабочка», ДКВ, язвенный стоматит, фотосенсибилизация)	5–25% (фотосенсибилизация, неспецифическая сыпь)	67% (сыпь, фотосенсибилизация)
Лабораторные нарушения:			
АНФ	>99%	>99%	>99%
антитела к экстрагируемым антигенам	До 30%	<5%	До 10%
антитела к гистонам	До 50%	До 95%	До 57%
антитела к дсДНК	50–70%	<5%	70–90%
гипокомплементемия	Около 50%	<1%	59%

противовоспалительных препаратов (НПВП) и флуороурацила (противоопухолевое средство из группы антиметаболитов) [4].

Диагностика и дифференциальная диагностика

Утвержденных критериев для верификации диагноза ЛВ нет. Предлагается набор диагностических критериев, обязательно включающих наличие АЯА. Для диагностики необходима хронологическая связь между приемом ЛС и развитием волчаночно-подобных проявлений, при этом экспозиция препарата должна составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. После отмены причинного ЛС должны наблюдаться регресс клинических проявлений и снижение уровня аутоантител. Напомним, что ЛС могут вызывать и идиопатическую СКВ, однако от начала терапии до возникновения симптомов, как правило, проходит немного времени, и после отмены ЛС положительной динамики клинических и лабораторных проявлений не наблюдается [3, 4, 10]. Рецидив симптоматики после возобновления терапии ЛС служит дополнительным подтверждением диагноза ЛВ, однако подобная тактика редко используется врачами ввиду наличия большого количества аналогов ЛС и по этическим соображениям.

Дифференциальная диагностика ЛВ представляет значительные трудности, поскольку многие проявления этого синдрома неспецифичны и могут имитировать различные инфекционные и аутоиммунные заболевания. Кроме того, больные не всегда могут четко описать свой лекарственный анамнез.

Зачастую трудно различить идиопатическую СКВ и синдром ЛВ. В подобных ситуациях может помочь анализ лекарственного анамнеза и имеющихся заболеваний. Для развития ЛВ необходима длительная экспозиция постоянных доз ЛС. К возникновению или обострению идиопатической СКВ приводит прием некоторых ЛС в течение отно-

сительно короткого времени. Имеются доказательства активизации СКВ на фоне лечения антибиотиками (главным образом сульфаниламидами), антиконвульсантами, НПВП и эстрогенами [37–39]. Однако недавно в многоцентровом исследовании SELENA (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus, National Assessment) были опровергнуты данные о связи между приемом эстрогенов и риском обострения СКВ. Было показано, что прием оральных контрацептивов у женщин в перименопаузе с неактивной СКВ не сопровождался повышением риска развития обострения. В то же время у женщин в постменопаузе риск возникновения легких и умеренных обострений СКВ повышался даже на фоне коротких курсов заместительной гормональной терапии. Полученные результаты указывают на необходимость осторожного подхода к решению вопроса о назначении эстрогенных препаратов больным СКВ [37, 40].

Весомый вклад в дифференциальную диагностику идиопатической СКВ и синдрома ЛВ вносят демографические параметры (мужской пол, возраст, кавказоидная раса), выраженность клинических симптомов (в том числе поражение жизненно важных органов – почек и ЦНС), а также спектр обнаруживаемых аутоантител (наличие антител к дсДНК, Sm-, Ro-антигену более свойственно идиопатической СКВ; табл. 3) [3, 10].

Диагностические проблемы могут возникать и при инфекционных заболеваниях, особенно сопровождающихся суставным синдромом. Следует иметь в виду, что в большинстве случаев вирусные артропатии развиваются, как правило, у молодых пациентов и спонтанно регрессируют в течение нескольких недель. Суставные проявления при остеоартрите, особенно с постепенным развитием, напоминают синдром ЛВ. Ряд заболеваний с полиорганными проявлениями также может вызывать трудности при диагностике.

Сложной является и дифференциальная диагностика в случае развития ЛВ на фоне применения ИФНОα. ЛВ может

имитировать симптомы и обострение основного заболевания, по поводу которого назначаются ГИБП [41].

ЛВ на фоне применения иФНОα

Механизм развития ЛВ при терапии иФНОα отличается от такового при «классической» ЛВ. ФНО играет ключевую роль в патогенезе хронических воспалительных РЗ (болезнь Крона, РА и анкилозирующий спондилит). Роль ФНОα в развитии СКВ представляется многогранной. Данный цитокин — важный компонент воспалительного ответа, и его концентрация при СКВ повышается. Однако на животных моделях волчаночного заболевания (мыши линии NZB/NZW F1) экзогенное введение ФНОα приводило к отсрочке дебюта и прогрессирования СКВ и оказывало протективное действие [42].

Патогенез ЛВ на фоне терапии иФНОα не до конца изучен, однако высказываются некоторые предположения. Существует теория «цитокинового сдвига», согласно которой иФНОα подавляют выработку Th1-цитокинов, что в свою очередь стимулирует продукцию Th2- цитокинов, интерлейкина (ИЛ) 10 и интерферона (ИФН) α, а также аутоантител с последующим развитием волчаночно-подобной симптоматики. Другая гипотеза основана на том, что иФНОα влияют на процессы апоптоза, снижая экспрессию CD44. При этом нарушается клиренс обломков ядер и нейтрофилов и стимулируется продукция аутоантител, направленных на ядерные антигены и ДНК. Кроме того, иФНОα могут угнетать продукцию цитотоксических Т-клеток, что приводит к уменьшению элиминации аутоантител-представляющих В-клеток. К одному из возможных механизмов относится и активизация бактериальной инфекции на фоне лечения иФНОα, что также может вызывать поликлональную В-клеточную пролиферацию и выработку аутоантител [43–45].

Терапия иФНОα широко применяется при различных РЗ и аутоиммунных заболеваниях. За последнее десятилетие накоплено достаточно данных, свидетельствующих о развитии аутоиммунных реакций у больных, получающих инфликсимаб (ИНФ), этанерцепт (ЭТЦ), адалимумаб (АДА) и цертолизумаб пэгол. Проявления этого состояния несколько отличаются от таковых классической ЛВ, в связи с чем для него было предложено самостоятельное название «волчанка, индуцированная ингибиторами ФНОα» (ВИИФНОα) [46, 47].

Несмотря на огромное число больных, получающих данные ЛС, ВИИФНОα встречается нечасто, главным образом на фоне терапии ЭТЦ или ИНФ [41, 48]. Постмаркетинговые исследования трех основных иФНОα показали, что частота возникновения волчаночно-подобной симптоматики составляет 0,119–0,22% для ИНФ, 0,18% для ЭТЦ и 0,10% для АДА; время от начала терапии до появления — от месяца до нескольких лет. Британский регистр биологических препаратов, включающий более 11 тыс. больных, получавших иФНОα в течение почти 27 тыс. человеко-лет, и пациентов контрольной группы, леченных только базисными противовоспалительными препаратами, зафиксировал 40 новых случаев ЛВ на фоне терапии иФНОα и только 1 случай на фоне традиционной базисной терапии [49].

Как и при «классической» ЛВ, основными проявлениями ВИИФНОα являются конституциональные нарушения, суставной синдром, миалгии, поражение кожи и наличие аутоантител (см. табл. 3) [4]. Кожные проявления представлены широким спектром и включают «бабочку», фотосен-

сибилизацию, алопецию, подострые кожные формы и дискоидные изменения. Клиническая картина может варьироваться в зависимости от причинного агента: так, развитие подострых и хронических кожных поражений чаще наблюдается на фоне приема ЭТЦ, чем ИНФ (44 против 12%), а возникновение плеврита, наоборот, более характерно для ИНФ, чем для ЭТЦ (24 против 3%) [50].

Терапия иФНОα может приводить к появлению суставного синдрома или прогрессированию симптомов имеющегося артрита. Описаны случаи развития перикардита, тромбоза глубоких вен, острого пневмонита, множественного мононеврита и почечного поражения [47, 51, 52].

Лабораторные отклонения при ВИИФНОα также отличаются от нарушений при «классической» ЛВ: более высокая частота антител к дсДНК (преимущественно IgM-изотипа), редкость антител к гистонам. Примерно у половины больных на фоне терапии иФНОα обнаруживаются низкие уровни компонентов комплемента и антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ENA) [53].

В целом лечение иФНОα сопровождается более широким спектром и более высокими титрами аутоантител [54]. Сообщалось о появлении АЯА в умеренных титрах или 2–4-кратном нарастании их титров по сравнению с исходными у 20–30% больных. В 4–60% случаев выявляются антитела к дсДНК. Высокий уровень аКЛ регистрировался примерно у 25% больных РА, получавших иФНОα [3, 21, 48, 53].

Подробный анализ неблагоприятных реакций на фоне применения ГИБП, основанный на детальном изучении данных литературы и собственном опыте, представлен недавно отечественными авторами [55, 56].

В литературе описаны интересные клинические ситуации, подтверждающие развитие ЛВ при применении некоторых ГИБП. Так, в 2017 г. опубликовано наблюдение, в котором у пациентки 63 лет, в течение 10 лет страдавшей достоверным РА и получавшей базисную терапию метотрексатом (МТ), а затем лефлуномидом (ЛЕФ), развилась полирезистентность. Была начата терапия голимумабом (ГЛМ), однако через 3 нед после 2-й инъекции у больной появились кожные симптомы в виде обширных участков кольцевидных эритематозных псориазоформных шелушений в области грудной клетки, верхней части спины и на руках, напоминающие поражения при подострой кожной волчанке. На волосистой части головы и ушах отмечались участки атрофии кожи в виде депигментированных пятен и рубцовая алопеция, что было расценено как дискоидное поражение. При гистологическом исследовании биоптатов кожи наблюдалась картина гиперкератоза, закупорки волосяных фолликулов, базальной вакуолизации и нарушения пигментации в субэпидермальном пространстве, что указывало на сочетание хронической ДКВ и подострой кожной волчанки, причиной которых наиболее вероятно явился ГЛМ [57].

Не менее поучительно наблюдение развития массивного выпота в перикарде у 68-летней пациентки, в течение 6 лет страдавшей достоверным серопозитивным РА, после 2-й инъекции ИНФ. Пациентка была госпитализирована в связи с активностью основного процесса (на фоне приема преднизолона, сазасульфопиридина и МТ). При первичном обследовании выявлено небольшое количество жидкости в полости перикарда, расцененное как проявление активности РА. После начала терапии ИНФ быстро были достигнуты положительная динамика суставного синдрома и сни-

жение уровня РФ, однако появились отеки стоп, слабость и одышка. При компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены массивный перикардальный выпот и утолщение пери- и эпиперикарда. Нарастание гемодинамических нарушений (угроза тампонады сердца) послужило основанием для проведения перикардиоцентеза. Учитывая редкость данного осложнения при РА и предшествующий длительный прием иммуносупрессантов, проведено бактериологическое исследование и исключен туберкулезный генез перикардита. Развитие перикардита было расценено как НЯ терапии ИНФ, препарат был отменен, впоследствии увеличения количества выпота в перикарде не наблюдалось [58].

В ряде случаев приходится проводить дифференциальную диагностику между развитием ВИИФНО α и идиопатической СКВ. Например, тактика быстрого назначения ЛС в период так называемого окна возможности у пациентов с ранним РА или другими воспалительными заболеваниями на ранней стадии может послужить причиной развития не ЛВ, а идиопатической СКВ [2, 59]. Описано более 140 случаев СКВ, вызванной ГИБП, у больных РА [60].

Назначение иФНО α в качестве компонента терапии при болезни Крона может осложниться развитием синдрома ЛВ, в то же время в литературе приводятся единичные наблюдения сосуществования двух аутоиммунных заболеваний — идиопатической СКВ и болезни Крона.

G. Michalopoulos и соавт. [61] проанализировали историю болезни 35-летней пациентки с болезнью Крона. Диагноз был верифицирован на основании типичных жалоб, клинических проявлений и подтвержден эндоскопически и морфологически. В течение 4 лет пациентка получала терапию глюкокортикоидами (ГК) и азатиоприном (АЗА) с положительным эффектом. В семье пациентки были зарегистрированы случаи идиопатической СКВ и первичного антифосфолипидного синдрома (АФС). Спустя 4 года после начала заболевания в связи с развитием суставного поражения пациентке была назначена терапия АДА (40 мг каждые 2 нед), а выявление остеопороза явилось основанием для терапии деносумабом в дозе 60 мг каждые 6 мес. Спустя 5 мес после введения первой дозы деносумаба и на фоне лечения АДА у пациентки возникли тяжелый полиартрит и сыпь в области межфаланговых суставов. При лабораторном исследовании выявлено снижение уровня С3-компонента комплемента, 3-кратное повышение уровня антител к дсДНК, АНФ 1/640, высокий уровень аКЛ; СОЭ и СРБ оставались в пределах нормы. Диагностирована СКВ в сочетании с АФС, отменены АДА и деносумаб, назначены МТ в дозе 15 мг/нед, преднизолон 7,5 мг и гидроксихлорохин 200 мг/сут. Спустя 6 мес у больной достигнута полная ремиссия кишечных проявлений, регрессировали кожные высыпания, но периодически рецидивировал суставной синдром.

В данном случае наблюдались значительные трудности при верификации диагноза. С одной стороны, пациентка страдала достоверной болезнью Крона, и появление волчаночно-подобной симптоматики хронологически совпало с началом терапии иФНО α . С другой стороны, молодой возраст, отягощенный семейный анамнез и набор диагностических критериев соответствовали диагнозу идиопатической СКВ. Положительная динамика клинико-лабораторных показателей на фоне терапии, более подходящей для СКВ, стала дополнительным аргументом в пользу сосуществования двух заболеваний — болезни Крона и СКВ, — а не наличия ЛВ у пациентки с болезнью Крона, леченной иФНО α .

Рассматривая данный клинический случай, авторы также задаются вопросом о возможной роли деносумаба, полностью человеческого моноклонального антитела к активатору рецепторов ядерного фактора κB -лиганда (RANKL), относящегося к семейству ФНО и являющегося основным медиатором активности остеокластов. Препарат показан для лечения остеопороза, при этом в литературе отсутствуют сообщения о связи деносумаба и синдрома ЛВ, а также о взаимодействии деносумаба с иФНО α [61]. Данные, касающиеся деносумаба, в основном демонстрируют его эффективность и безопасность при лечении больных с постменопаузальным остеопорозом, при этом нет указаний на случаи развития синдрома ЛВ [62, 63].

Представленные клинические примеры демонстрируют трудности диагностики неблагоприятных аутоиммунных реакций при терапии иФНО α , в первую очередь это касается дифференциации ЛВ, активизации основного заболевания и сочетания двух и более нозологических форм.

Лечение

Основополагающим принципом лечения ЛВ является отмена причинного ЛС, после чего в течение 3 нед — 6 мес следует ожидать регресса симптоматики. Антителный ответ даже на фоне прекращения терапии может сохраняться в течение года и более. При ВИИФНО α в большинстве случаев положительная динамика достигается также при отмене причинного ЛС. В ряде случаев требовалось усиление иммуносупрессивной терапии. Сообщалось о назначении 40% больным ГК. В 12% наблюдениях возникла необходимость в дополнительной иммуносупрессивной терапии АЗА, циклофосфамидом, ЛЕФ, МТ и микофенолата мофетилем [64, 65].

Имеются сведения о развитии тяжелого миозита у больной РА на фоне лечения АДА, для купирования которого были назначены пульс-терапия ГК и два курса ритуксимаба, достигнута полная ремиссия [66].

Немаловажным остается вопрос о возможности продолжения терапии альтернативными иФНО α у больных, у которых развился синдром ЛВ. Приводятся данные о возможности возобновления такой терапии без рецидива симптомов, однако подобные наблюдения крайне малочисленны, а выводы не являются окончательными [41, 64, 65, 67].

Прогноз у большинства пациентов благоприятный. Полные регресс проявлений и нормализация уровня аутоантител наблюдаются после отмены ЛС, впоследствии рецидивов не отмечается. В редких случаях возможно появление выраженных неврологических или почечных нарушений с формированием остаточных явлений. Часть больных нуждается в назначении ГК и иммуносупрессантов.

Для обеспечения безопасности больных необходимо выполнять рекомендации по профилактике ЛВ. Необходимо тщательное наблюдение пациентов и раннее распознавание осложнений, возникающих на фоне терапии иФНО α . Четких рекомендаций по профилактике не существует. Полагают, что одновременное применение иммуносупрессивных препаратов может снижать частоту образования аутоантител и тем самым — частоту развития ЛВ [68].

Важно помнить, что назначение иФНО α может являться причиной возникновения идиопатической СКВ. Таким образом, следует с наибольшей вероятностью верифицировать диагноз РА до начала терапии иФНО α . Диагноз вероят-

ОБЗОРЫ

ной СКВ является противопоказанием для такого лечения. При планировании терапии иФНО α необходим детальный иммунологический скрининг. Проводят тщательный мониторинг состояния пациента в процессе лечения для выявления кожных, суставных и висцеральных нарушений. Необходимо четко регистрировать НЯ на фоне терапии. Наличие органной патологии следует рассматривать как относительное, а наличие интерстициального поражения легких — как абсолютное противопоказание для назначения иФНО α [69].

Заключение

Диагноз ЛВ следует считать возможной причиной возникновения полиорганных нарушений, особенно у пожилых больных, отягощенных хроническими заболеваниями, нуждающихся в длительной терапии. Современные методы лечения, включающие ГИБП, также могут сопровождаться развитием аутоиммунных реакций. Клиническая картина ЛВ схожа с таковой идиопатической СКВ, но может варьироваться в зависимости от причинного ЛС.

Обнаружение АЯА в отсутствие клинических проявлений не является основанием для диагноза ЛВ и показанием к отмене ЛС. Ведущим методом лечения ЛВ у большинства пациентов считается отмена вызвавшего этот синдром ЛС. В последние десятилетия отмечаются изменения спектра ЛС, ответственных за развитие синдрома ЛВ, и появление новых причинных агентов. Растет число описаний более тяжелых форм ЛВ, главным образом на фоне расширения показаний к применению ГИБП и увеличения сроков лечения.

Таким образом, клиническая картина ЛВ в последнее десятилетие претерпела определенные изменения. На сегодня имеется более 2 тыс. сообщений о возникновении осложнений на фоне терапии ГИБП. В связи с риском развития нежелательных аутоиммунных реакций (от бессимптомных иммунологических нарушений до угрожающих жизни состояний) необходимо тщательное клиническое и иммунологическое обследование пациентов, которым предстоит лечение ГИБП [55].

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина-17. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
2. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):409-19. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: new strategy, new targets. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
3. Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus*. 2006;15(11):757-61.
4. Vedove CD, Giglio MD, Schena D, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*. 2009 Jan;301(1):99-105. doi: 10.1007/s00403-008-0895-5. Epub 2008 Sep 17.
5. Hoffman BJ. Sensitivity of sulfadiazine resembling acute disseminated lupus erythematosus. *Arch Dermatol Syph*. 1945;51:190-2.
6. Gold S. Role of sulphonamides and penicillin in the pathogenesis in systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1951 Feb 3;1(6649):268-72.
7. Honey M. SLE presenting with sulphonamide hypersensitivity. *Br Med J*. 1956 Jun 2;1(4978):1272-5.
8. Morrow JD, Schroeder HA, Perry HM. Studies on the control of hypertension by Hyphex: II. Toxic reactions and side effects. *Circulation*. 1953 Dec;8(6):829-39.
9. Beernink DH, Miller JJ. Anticonvulsant-induced antinuclear antibodies and lupus-like disease in children. *J Pediatr*. 1973 Jan;82(1):113-7.
10. Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Capsoni F, et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005 Nov;38(7):507-18.
11. Perry HM, Schroeder HA. Syndrome simulating collagen disease caused by hydralazine (Apresoline). *J Am Med Assoc*. 1954 Feb 20;154(8):670-3.
12. Ghose MK. Pericardial tamponade. A presenting manifestation of procainamide-induced lupus erythematosus. *Am J Med*. 1975 Apr;58(4):581-5.
13. Khattak FH, Morris IM, Mattingly PC. Sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1996 Jan;35(1):104.
14. Gordon MM, Porter DR, Capell HA. Does sulphasalazine cause drug-induced systemic lupus erythematosus? No effect evident in a prospective randomized trial of 200 rheumatoid arthritis patients treated with either sulphasalazine or auranofin over five years. *Ann Rheum Dis*. 1999 May;58(5):288-90.
15. Mongey AB, Hess EV. Drug-Induced Disease. In: Lahita RD, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 5th Edition. Elsevier; 2011. P. 599-628.
16. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline-induced autoimmune syndromes: an overview. *Semin Arthritis Rheum*. 1999 Jun;28(6):392-7.
17. Spiera RF, Berzman RS, Werner AJ, Spiera H. Ticlopidine-induced lupus: A report of 4 cases. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 28;162(19):2240-3.
18. Atzeni F, Marrazza MG, Sarzi-Puttini P, Carrabba M. Drug-induced lupus erythematosus. *Reumatismo*. 2003;55(3):147-54.
19. Speirs C, Chapel H, Fielder AL, et al. Complement system protein C4 and susceptibility to hydralazine-induced systemic lupus erythematosus. *Lancet*. 1989 Apr 29;1(8644):922-4.
20. Yung RL, Richardson BC. Drug-Induced lupus mechanisms. In: Lahita RD, editor. *Systemic lupus erythematosus*. 5th Edition. Elsevier; 2011. P. 385-404.
21. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005 Apr 15;209(2):135-47.
22. Uetrecht J. Current trends in drug-induced autoimmunity. *Toxicology*. 1997 Apr 11;119(1):37-43.
23. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, et al. Induction of metabolism-dependent and independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol*. 2000 Jul;58(1):207-16.
24. Kretz-Rommel A, Rubin RL. Disruption of positive selection of thymocytes causing autoimmunity. *Nat Med*. 2000 Mar;6(3):298-305.
25. Yung RL, Richardson BS. Drug-induced lupus. *Rheum Dis Clin N Am*. 1994;20:60-86.
26. Vivino FB, Schumacher HR Jr. Synovial fluid characteristics and the lupus erythematosus cell phenomenon in drug induced lupus. *Arthritis Rheum*. 1989 May;32(5):560-8.
27. Siddiqui MA, Khan IA. Isoniazid-induced lupus erythematosus presenting with cardiac tamponade. *Am J Ther*. 2002 Mar-Apr;9(2):163-5.
28. Graziadei IW, Obermoser GE, Sepp NT, et al. Drug induced lupus like syndrome associated with severe autoimmune hepatitis. *Lupus*. 2003;12(5):409-12.
29. Callen JP. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus, a distinct syndrome that is frequently under-recognised. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Aug;45(2):315-6.
30. Ioannidis JI, Karassa FB, Druyls E. Biologic agents in rheumatology: unmet issues after 200 trials and \$200 billion sales. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;11:665-673.

- doi: 10.1038/nrrheum.2013.134.
31. Porfyridis I, Kalomenidis I, Psallidas I, et al. Etanercept-induced pleuropericardial lupus-like syndrome. *Eur Respir J*. 2009 Apr;33(4):939-41. doi: 10.1183/09031936.00182308.
 32. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;43(2):405-13.
 33. Uetrecht J. Drug-induced lupus erythematosus. In: Kuhn A, Lehmann P, Ruzicka T, editors. Cutaneous lupus erythematosus., Berlin: Springer; 2005. P. 117-32.
 34. Srivastava M, Rencic A, Diglio G, et al. Drug-induced, Ro/SSApositive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol*. 2003 Jan;139(1):45-9.
 35. Cassis TB, Callen JP. Bupropion-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Australas J Dermatol*. 2005 Nov;46(4):266-9.
 36. Fenniche S, Dhaoui A, Ammar FB, et al. Acebutolol-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Skin Pharmacol Physiol*. 2005 Sep-Oct;18(5):230-3. Epub 2005 Jul 5.
 37. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2005 Dec 15;353(24):2550-8.
 38. Petri M, Albritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1992 Feb;19(2):265-9.
 39. Capponi A, De Simone C, Guerriero C, et al. Ro/SSA-positive cutaneous lupus induced by carbamazepine. *Arch Dermatol*. 2005 Jan;141(1):103-4.
 40. Buyon JP, Petri M, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen/progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2005 Jun 21;142(12 Pt 1):953-62.
 41. Almoallim H, Al-Ghamdi Y, Almaghrabi H, Alyasi O. Anti-tumor necrosis factor- α induced systemic lupus erythematosus. *Open Rheumatol J*. 2012;6:315-9. doi: 10.2174/1874312901206010315. Epub 2012 Nov 16.
 42. Kontoyiannis D, Kollias G. Accelerated autoimmunity and lupus nephritis in NZB mice with an engineered heterozygous deficiency in tumour necrosis factor. *Eur J Immunol*. 2000 Jul;30(7):2038-47.
 43. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jul;48(7):716-20. doi: 10.1093/rheumatology/kep080. Epub 2009 May 4.
 44. Maczynska I, Millo B, Ratajczak-Stefanska V, et al. Proinflammatory cytokine (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18 and TNF α) levels in sera of patients with subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE). *Immunol Lett*. 2006 Jan 15;102(1):79-82. Epub 2005 Aug 25.
 45. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist KG, Rantapaa-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):403-7. Epub 2004 Aug 5.
 46. Wetter DA, Davis MDP. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2009 Nov;84(11):979-84. doi: 10.4065/84.11.979.
 47. Cambien B, Bergmeier W, Saffaripour S, et al. Antithrombotic activity of TNF-alpha. *J Clin Invest*. 2003 Nov;112(10):1589-96.
 48. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev*. 2010 Nov;10(1):46-50. doi: 10.1016/j.autrev.2010.07.005. Epub 2010 Jul 23.
 49. Thornhill J, Watson KD, Lord PA, et al. Drug-induced lupus in patients with inflammatory arthritis treated with TNF blocking agents: results from the BSR Biologics Register. *BSR Abstracts*; 2008.
 50. Costa MF, Said NR, Zimmermann B. Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Jun;37(6):381-7. Epub 2007 Oct 30.
 51. Bessissow T, Renard M, Hoffman I, et al. Review article: nonmalignant haematological complications of antitumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36:212-323.
 52. Bosch X, Saiz A, Ramos-Casals M. BIOGEAS Study Group. Monoclonal antibody therapy-associated neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):165-72. doi: 10.1038/nrneurol.2011.1. Epub 2011 Jan 25.
 53. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Munoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. Analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007 Jul; 86(4):242-51.
 54. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, et al. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2383-90.
 55. Муравьев ЮВ, Муравьева ЛА. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3): 361-6. [Murav'ev YuV, Murav'eva LA. Tardy ideas on the use of biological agents in rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(3):361-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-361-366
 56. Муравьев ЮВ, Лебедева ВВ, Аламанкина СЮ. Индуцированный инфликсимабом волчаночно-подобный синдром у больной ревматоидным артритом (описание случая): случайность или закономерность? Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):446-8. [Murav'ev YuV, Lebedeva VV, Alamankina SYu. Infliximab-induced lupus-like syndrome in a female patient with rheumatoid arthritis (a case report): an accident or regularity? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):446-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-446-448
 57. Аль-Иzzi М, Рида А. Случай кожной формы красной волчанки, индуцированной применением голимумаба. Русский медицинский журнал. 2017;(1):41-3. [Al'-Izzi M, Rida A. Case of cutaneous form of lupus erythematosus induced by the use of golimumab. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(1):41-3. (In Russ.)].
 58. Nakamura Y, Izumi CI, Nakagawa Y, Hatta K. A case of effusive-constrictive pericarditis accompanying rheumatoid arthritis: the possibility of adverse effect of TNF-inhibitor therapy. *Journal of Cardiology Cases*. 2013;7:e8-e10.
 59. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2338-2348. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31491-5.
 60. Ramos-Casals M, Perez-Alvarez R, Diaz-Lagares C. Autoimmune diseases induced by biological agents: a double-edged sword? *Autoimmun Rev*. 2010 Jan;9(3):188-93. doi: 10.1016/j.autrev.2009.10.003. Epub 2009 Oct 23.
 61. Michalopoulos G, Vrakas S, Makris K, Tzathas C. Systemic lupus erythematosus in Crohn's disease: drug-induced or idiopathic? *Ann Gastroenterol*. 2015 Jul-Sep;28(3): 408-409.
 62. McClung MR, Lewiecki EM, Geller ML, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of phase 2 clinical trial. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):227-35. doi: 10.1007/s00198-012-2052-4. Epub 2012 Jul 10.
 63. Торопцова НВ, Никитинская ОА, Смирнов АВ. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносума для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению. Научно-практическая ревматология. 2017;55(3):261-6. [Toroptsova NV, Nikitinskaya OA, Smirnov AV. Three years' experience with the biological agent denosumab used to treat women with postmenopausal osteoporosis: efficacy, safety and treatment adherence. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(3):261-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-261-266
 64. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto MJ, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008 Oct;22(5):847-61. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.008.
 65. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Strategies after the failure of the first anti-tumor necrosis factor alpha agent in rheuma-

О Б З О Р Ы

toid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2010 Jun; 9(8):574-82. doi: 10.1016/j.autrev.2010.04.002. Epub 2010 Apr 28.

66. Almoallim H, Almasari A, Khadawardi H. Lupus Myositis with Normal Creatinine Kinase Levels Following Adalimumab Use in a Rheumatoid Arthritis Patient. *Turk J Rheumatol.* 2011;26(4):328-32.

67. Williams VL, Cohen PR. TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF

alpha antagonists. *Int J Dermatol.* 2011 May;50(5):619-25. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04871.x.

68. Sturkenboom MC, Meier CR, Jick H, Stricker BH. Minocycline and lupus-like syndrome in acne patients. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):493-7.

69. Муравьев ЮВ, Гридина ГИ, Каратеев ДЕ. Тромбоэмболия — неожиданная неблагоприятная реакция, возникшая в период применения ингибитора фактора некроза опухоли α адалимумаба.

Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):354-6. [Murav'ev YuV, Gridina GI, Karateev DE.

Thromboembolism is an unexpected poor response resulting from the use of the tumor necrosis factor inhibitor adalimumab. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013; 51(3):354-6. (In Russ.)). doi: 10.14412/1995-4484-2013-1514

Поступила 14.09.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.