

Иммунопатогенетические основы кожных парадоксальных реакций при лечении ингибиторами ФНО- α

Д. Б. Чуркина¹, Е. А. Шатохина^{1,2}, А. В. Каграманова^{3,4}, Л. С. Круглова¹

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² Научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А. С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Длительная терапия генно-инженерными препаратами из группы ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО- α), являющаяся стандартом лечения тяжелых иммуноопосредованных дерматозов, может индуцировать развитие парадоксальных реакций (ПР) – возникновение или обострение иммуноопосредованных дерматозов, патогенетически родственных тем, для лечения которых применяется препарат. В основе патогенеза ПР лежит нарушение системного иммунного гомеостаза вследствие блокады цитокина, обладающего широким спектром функций, что приводит к дисрегуляции цитокинового баланса, изменению доминирующего типа иммунного ответа и гиперактивации альтернативных провоспалительных путей. Клинические проявления ПР многообразны и включают псориазиформные, экзематозные, лихеноидные, гранулематозные реакции, а также парадоксальные формы нейтрофильных дерматозов, каждая из которых обладает уникальными эпидемиологическими и клинико-морфологическими особенностями. Развитие ПР детерминировано взаимодействием фармакологического вмешательства с индивидуальным генетическим фоном пациента. Изучение ПР представляет значительный интерес не только в контексте фармакологической безопасности, но и как уникальная модель для исследования иммунного гомеостаза человека *in vivo*, демонстрирующая высокую степень компенсации и нелинейность цитокиновых коллатералей.

Цель обзора: систематизировать современные представления о патогенезе парадоксальных реакций (ПР), развивающихся на фоне генно-инженерной биологической терапии препаратами из группы ингибиторов ФНО- α .

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: парадоксальные кожные реакции, ингибиторы ФНО- α , псориаз, гангренозная пиодермия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы заявляют, что при создании данной рукописи не использовался генеративный искусственный интеллект.

Immunopathogenetic basis of paradoxical cutaneous reactions during treatment with TNF- α inhibitors

D. B. Churkina¹, E. A. Shatokhina^{1,2}, A. V. Kagramanova^{3,4}, L. S. Kruglova¹

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

SUMMARY

Long-term therapy with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors – a cornerstone in the treatment of severe immune-mediated inflammatory diseases – can induce paradoxical reactions (PR): the *de novo* onset or exacerbation of immune-mediated dermatoses that are pathogenetically related to the conditions for which the drug was prescribed. The pathogenesis of PR arises from a disruption of systemic immune homeostasis following blockade of TNF- α , a pleiotropic cytokine with diverse regulatory functions. This leads to cytokine imbalance, a shift in the dominant T-helper immune response, and hyperactivation of alternative pro-inflammatory pathways. Clinically, PR are highly heterogeneous, encompassing psoriasiform, eczematous, lichenoid, and granulomatous reactions, as well as paradoxical neutrophilic dermatoses – each characterized by distinct epidemiological and clinicomorphological features. The development of PR is determined by the interplay between pharmacological intervention and the patient's individual genetic background. The study of PR is of considerable interest not only in the context of pharmacovigilance but also as a unique *in vivo* model for investigating human immune homeostasis, illustrating the high degree of compensatory capacity and nonlinearity inherent in cytokine networks.

Purpose of the review: to systematize current understanding of the pathogenesis of paradoxical reactions (PR) occurring during genetically engineered biological therapy with tumor necrosis factor- α (TNF- α) inhibitors.

KEYWORDS: paradoxical skin reactions, TNF- α -inhibitors, psoriasis, pyoderma gangrenosum

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the creation of this manuscript.

Введение

Внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), таргетно воздействующих на ключевые медиаторы воспаления, позволило принципиально изменить подход к лечению тяжелых иммуноопосредованных воспалительных заболеваний (ИВЗ). Препараты из группы ингибиторов фактора некроза опухоли- α (иФНО- α) заняли центральное место в терапевтических схемах при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, воспалительных заболеваниях кишечника и псориазическом артрите, обеспечивая достижение ремиссии и предотвращая инвалидизирующие последствия этих состояний. Однако долгосрочное применение этой высокоэффективной терапии выявило необычный и сложный феномен – развитие так называемых парадоксальных реакций (ПР).

ПР определяются как возникновение *de novo* либо значительное обострение, в том числе с изменением клинической морфологии, ранее существовавшего иммуноопосредованного воспалительного заболевания кожи у генетически предрасположенного пациента, при этом данное заболевание патогенетически родственно тем нозологиям, для лечения которых изначально применяется препарат. Классическим и наиболее частым примером является развитие псориаза или псориазiformных высыпаний у пациента, получающего иФНО- α по поводу ревматоидного артрита или воспалительного заболевания кишечника [1]. Однако спектр описываемых поражений шире и включает такие нозологии, как гангренозная пиодермия, гнойный гидраденит и другие. При этом важно отметить, что не все кожные воспалительные реакции, возникающие на фоне ГИБП, классифицируются как парадоксальные. Например, васкулит, ограничивающийся кожей, проявления красной волчанки или иные аллергические реакции не считаются «парадоксальными» в строгом смысле, поскольку их идиопатические формы, как правило, не являются показанием для терапии иФНО- α . Помимо этого, в клинической практике и научной литературе выделяют категорию «пограничных» (*borderline*) парадоксальных реакций. К ним относят развитие иммуноопосредованных состояний на фоне терапии ГИБП, которые, несмотря на патогенетическую обоснованность их применения при данном состоянии, не имеют доказанной высокой эффективности для его лечения в рамках стандартной клинической практики, либо их эффективность носит противоречивый характер. Например, саркоидоз может развиваться во время терапии препаратами иФНО- α , но иФНО- α не одобрены для лечения данного гранулематозного заболевания [2, 3].

Эпидемиологическая картина ПР характеризуется значительной неравномерностью. Наиболее изученной нозологической единицей является парадоксальный псориаз, частота которого, по данным различных популяционных исследований и регистров, колеблется от 3,8% до 10,7% пациентов, получающих терапию иФНО- α [4]. Для других типов ПР надежные эпидемиологические данные практически отсутствуют. Знания о них базируются преимущественно на описаниях отдельных клинических случаев или небольших сериях.

В настоящем обзоре парадоксальные реакции анализируются с позиции доминирующих типов иммунного ответа, опосредующих воспаление в коже (Тип 1/Th1-ИФН- γ , Тип 2/Th2, Тип 3/Th17-ИЛ-17). Предлагаемая иммунопатогенетическая

классификация не является исчерпывающей нозологической систематизацией ПР, а представляет собой сознательно допущенное упрощение – концептуальную модель. Эта модель служит инструментом для анализа сложных иммунных сдвигов, происходящих при тотальной блокаде ключевого плейотропного цитокина (ФНО- α), и позволяет объяснить, почему многие ПР демонстрируют гибридный или атипичный клинико-иммунологический фенотип, не укладывающийся в рамки классических дерматозов.

Таким образом, изучение парадоксальных реакций представляет значительный интерес не только в контексте фармакологической безопасности, а уникальную «естественную экспериментальную модель» для изучения иммунного гомеостаза человека *in vivo*. Их развитие является наглядной демонстрацией сложности, нелинейности и высокой степени компенсации в цитокиновых путях, где селективное подавление одного медиатора ведет к масштабной перестройке всей системы.

Иммунные паттерны воспаления кожи: ключевые цитокины и центральная роль ФНО- α

Исторически сложившаяся классификация иммуноопосредованных дерматозов, основанная на клинико-гистологических описаниях, эволюционировала в сторону патофизиологических моделей, выделяющих три основных типа иммунного ответа (Тип 1/Th1, Тип 2/Th2, Тип 3/Th17). Эти эволюционно консервативные пути, опосредованные CD4+ Т-хелперами и врожденными лимфоидными клетками (ILC), лежат в основе патогенеза широкого спектра заболеваний: от красного плоского лишая (Тип 1) и атопического дерматита (Тип 2) до псориаза (Тип 3) [5–9].

Современная систематизация, предложенная EAACI (2023), интегрирует эти представления в детализированную классификацию реакций гиперчувствительности замедленного типа (Тип IV), подчеркивая центральную роль Т-лимфоцитов и их взаимодействия с клетками врожденного иммунитета: (ILC, NK-клетки, макрофаги). Согласно этой классификации:

- Тип IVa (тип 1) соответствует Th1-опосредованному воспалению с продукцией ИФН- γ и ФНО- α , критически важного для цитотоксичного иммунного ответа и формирования гранулем.
- Тип IVb (тип 2) отражает аллергическое воспаление с доминированием Th2/ILC2 и цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, ИЛ-31.
- Тип IVc (тип 3) описывает нейтрофильное воспаление, управляемое Th17/ILC3 и цитокинами ИЛ-17, ИЛ-22 [10].

Эта модель объясняет высокую гетерогенность клинических проявлений, поскольку патогенез многих заболеваний может быть следствием кооперации нескольких подтипов. Особое место занимает гранулематозный паттерн, наиболее точно соответствующий механизмам типа IVa, но характеризующийся сложной иммунной динамикой без абсолютного доминирования одного типа лимфоцитов, что часто связывают с концепцией «иммунокомпрометированных участков» кожи [11–12].

Таким образом, современный подход позволяет напрямую связать классические гистопатологические паттерны с конкретными цитокиновыми профилями и клеточными

эффекторами. В контексте парадоксальных реакций на биологическую терапию эта классификация служит ключевым инструментом для анализа иммунного дисбаланса, где ФНО- α выступает центральным плейотропным интегратором, особенно в рамках типа IVa реакций, объясняя развитие широкого спектра клинических фенотипов.

Лихеноидный паттерн (Тип 1)

Физиологическая цель данного паттерна – элиминация инфицированных или поврежденных клеток. Его эффекторную основу составляют ILC 1, цитотоксические CD 8+ T-лимфоциты, Th1-клетки и NK-клетки, ИФН- γ . Патогенез классического Типа 1-опосредованного заболевания, такого как красный плоский лишай, представляет собой каскад иммунных реакций: активация дендритных клеток, презентация аутоантигена, поляризация иммунного ответа в сторону Th1 и CD 8+ T-лимфоцитов и секреция ИФН- γ [13]. ФНО- α выступает здесь мощным синергистом: он усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелии, способствуя миграции иммунных клеток в очаг поражения, а через взаимодействие с рецептором TNFR 1 может напрямую индуцировать апоптоз кератиноцитов, усугубляя повреждение клеток базального слоя [14]. Гистологическим отображением данных процессов является полосовидный инфильтрат с вакуольной дистрофией базальных кератиноцитов и апоптотическими тельцами Сиватта [15].

Экзематозный (спонгиозический) паттерн (Тип 2)

Экзематозный паттерн воспаления опосредован иммунным ответом 2-го типа, ключевыми эффекторными клетками которого выступают Th2-лимфоциты и ILC2. Секрелируемые ими цитокины ИЛ-4 и ИЛ-13 подавляют синтез белков эпидермального барьера, что ведет к ксерозу и нарушению защитной функции кожи, а ИЛ-31 является центральным медиатором зуда. Воспаление поддерживается за счет активации эозинофилов и тучных клеток под действием ИЛ-5 [16, 17]. Роль ФНО- α в типе 2-ответе часто недооценена: он действует как важный ко-стимулятор для дендритных клеток, инициирующих Th2-ответ, а также напрямую влияет на кератиноциты и дегрануляцию тучных клеток, усугубляя воспаление и нарушение барьерной функции. Гистологическая картина характеризуется спонгиозом, который в остром периоде может приводить к формированию внутриэпидермальных везикул. В дерме наблюдается периваскулярный лимфогистиоцитарный инфильтрат с обязательным присутствием эозинофилов, а в хронической фазе развивается акантоз и очаговый паракератоз [18–20].

Псориазический паттерн (Тип 3)

Псориазический паттерн воспаления, опосредованный иммунным ответом 3-го типа, реализуется через группу лимфоцитов, включающую ILC 3, Th17 и Th22 клетки, чья физиологическая роль заключается в поддержании гомеостаза барьерных тканей, таких как кожа. Активация этого паттерна приводит к комбинированному воздействию на эпидермис: ИЛ-21 и ИЛ-22 приводят к гиперпролиферации кератиноцитов и нарушают их терминальную дифференцировку, в то время как ИЛ-17A и ИЛ-17F стимулируют секрецию антимикробных пептидов, хемокина CXCL8, привлекающего нейтрофилы, и VEGF, усиливающего ангиогенез [21–24]. ФНО- α занимает здесь стратегическое положение ключевого регулятора: его действие заключается

в синергии с ИЛ-17, что приводит к максимальной активации транскрипционного фактора NF- κ B в кератиноцитах [25]. Помимо этого, ФНО- α выполняет ряд других функций. Во-первых, он запускает и поддерживает цитокиновый каскад, стимулируя выработку других провоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. Во-вторых, он способствует привлечению и удержанию иммунных клеток в коже, индуцируя экспрессию молекул адгезии (например, ICAM-1) на поверхности эндотелиальных клеток и кератиноцитов [26]. В-третьих, ФНО- α напрямую влияет на эпидермис, способствуя гиперпролиферации кератиноцитов и нарушая их запрограммированную гибель, что лежит в основе формирования характерных бляшек [27]. Гистологическими маркерами данного паттерна являются акантоз с паракератозом, формирование нейтрофильных микроабсцессов Мунро в верхних слоях эпидермиса, а также расширение сосудов сосочкового слоя дермы и периваскулярный лимфоцитарный инфильтрат [28].

К 3 типу реакций также относятся нейтрофильные дерматозы, такие как гангренозная пиодермия (ГП), синдром Свита, а также пустулезный псориаз и гнойный гидраденит (ГГ), для которых характерно образование массивной инфильтрации, состоящей преимущественно из нейтрофилов. Их объединяет общий иммунопатогенетический стержень – доминирование ответа, опосредованного Th17-лимфоцитами и ILC 3. Активация этой оси приводит к выработке ключевых провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-17, ИЛ-8, ИЛ-12/23, ИЛ-36 и ФНО- α . Эти медиаторы запускают массовый рекрутинг и активацию нейтрофилов в коже, формируя характерное стерильное гнойное воспаление. ФНО- α интегрирует и усиливает реакции этого каскада, что объясняет, почему его терапевтическая блокада может не только лечить, но и парадоксальным образом приводить к развитию данных состояния у предрасположенных лиц [29, 30].

Подобные дерматологические изменения клинически проявляется полиморфными элементами в зависимости от конкретной нозологии. Так, при ГГ формируются болезненные узлы, абсцессы и свищи в апокринных зонах вследствие хронического воспаления сально-волосяных фолликулов [29]. Пустулезный псориаз характеризуется образованием стерильных пустул. Классическим же проявлением ГП является быстро прогрессирующие, чрезвычайно болезненные, сильно-инфильтрированные эритематозные высыпные элементы, которые трансформируются в некротические язвы с рваными, подрывными и фиолетово-эритематозными краями [30].

Гранулематозный паттерн

Формирование гранулемы запускается при длительной персистенции неустранимого антигена. Здесь нет явного доминирования одного типа лимфоцитов; критически важен баланс между провоспалительными (ИФН- γ , ФНО- α) и противовоспалительными (ИЛ-10) сигналами. ФНО- α абсолютно необходим для формирования и поддержания структуры гранулемы, стимулируя хемотаксис моноцитов и их слияние в гигантские клетки. Нарушение этого баланса, будь то избыток или недостаток ФНО- α , приводит к образованию или, наоборот, несостоятельности гранулематозного воспаления [11, 12, 31].

Этим может объясняться парадокс: заболевания могут демонстрировать выраженный терапевтический ответ на ингибиторы ФНО- α , но те же препараты способны выступать причиной их дебюта или обострения. Этот дуализм является прямым следствием плейотропной, системно-регуляторной функции ФНО- α , чья блокада может привести к компенсаторной гиперактивации альтернативных провоспалительных осей (например, ИЛ-1/ИЛ-17) у генетически предрасположенных лиц, часто имеющих и другие факторы риска (курение, избыточный вес) [32].

Патогенез кожных парадоксальных реакций

Анализ роли ФНО- α в различных иммунных паттернах позволяет сделать фундаментальный вывод: этот цитокин является не просто «провоспалительным медиатором», а системным регулятором иммунного гомеостаза кожи. Наряду с синергическим усилением провоспалительных сигналов, ФНО- α выполняет также важные регуляторные функции, включая супрессию иммунного ответа.

При этом патогенез этих реакций не может быть сведен к простой недостаточности или избытку одного цитокина; это результат глубокого нарушения системного иммунного гомеостаза, вызванного длительной блокадой ФНО- α . Современная концепция рассматривает развитие ПР как следствие взаимодействия фармакологического вмешательства с индивидуальной генетической и иммунологической предрасположенностью пациента, что приводит к активации альтернативных провоспалительных путей. Важно отметить, что для ряда нозологических форм патогенез остается гипотетическим из-за малого числа исследований, а их истинная распространенность, вероятно, недооценена ввиду сложности дифференциальной диагностики и фрагментарности отчетности.

Ключевыми звеньями патогенеза ПР являются:

- дисрегуляция цитокинового баланса,
- сдвиг доминирующего типа иммунного ответа в коже и
- аномальная активация и рекрутирование клеток врожденного иммунитета.

Псориазоформные реакции

Наиболее изученным механизмом развития парадоксальных реакций является нарушение реципрокных отношений между ФНО- α и интерферонами I типа (ИФН- α/β). В норме ФНО- α , продуцируемый активированными миелоидными дендритными клетками (мДК), выступает ключевым регулятором, который индуцирует созревание плазматоцитидных дендритных клеток (пДК), постепенно подавляя их способность вырабатывать ИФН- α , выполняя роль физиологического «тормоза» для этого пути. Терапевтическая блокада ФНО- α прерывает этот контур обратной связи, блокируя созревание пДК и приводя к их сохранению в незрелом, гиперактивном состоянии с неконтролируемой выработкой ИФН- α [33–35]. Этот первичный дисбаланс подтверждается повышенной экспрессией мРНК IFNA2 и IFNB1 в очагах парадоксального псориаза по сравнению с вульгарным [36, 37].

Принципиальным отличием классического псориаза от ПР является характер инициации процесса: парадоксальный псориаз изначально запускается чрезмерным врожденным иммунным ответом, не зависящим от Т-лимфоцитов, что подтверждается экспериментальными моделями.

Однако в развитых очагах ИФН- α опосредует вторичное вовлечение адаптивного иммунитета, способствуя рекрутингу Th1-клеток через экспрессию хемокиновых рецепторов (например, CXCR3) и стимулируя выработку Th17-ассоциированных цитокинов (ИЛ-17A, ИЛ-22) [38]. Эти цитокины активируют кератиноциты, замыкая воспалительную петлю через выработку медиаторов, таких как ИЛ-17C и ИЛ-36. Клинические подтипы, такие как ладонно-подошвенный пустулезный псориаз, могут быть связаны со смещением цитокинового баланса в сторону Th2-ответа на фоне блокады оси ФНО- α /Th17.

В рамках современной классификации воспалительных заболеваний кожи (Eyerich et al.), идиопатические формы ГП и ГГ относят к неинфекционным заболеваниям кожи, опосредованным преимущественно ответом 3 типа, ключевыми цитокинами которого являются ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-8, ИЛ-17 [5]. Общим патогенетическим звеном, как и при псориазоформных реакциях, считается индуцированный блокадой ФНО- α цитокиновый дисбаланс, ведущий к гиперактивации пДК и избыточной продукции ИФН- α . Этот сдвиг может дестабилизировать тонкую регуляцию и без того гиперактивного иммунного ответа у предрасположенных лиц. Важным дополнительным механизмом, описанным для парадоксальной ГП, является нарушение апоптоза лимфоцитов. Блокада ФНО- α может подавлять ФНО- α -зависимый путь апоптоза в Т-клетках, несущих соответствующие рецепторы, что потенциально ведет к снижению их гибели, клональной персистенции или относительному CD4+ лимфоцитозу, усугубляя воспалительный ответ [39, 40]. Патогенез парадоксального ГГ наименее изучен, а его распространенность сложно оценить. Выдвинута гипотеза, что у предрасположенных лиц блокада ФНО- α может модулировать работу Toll-подобных рецепторов (TLR) и нижележащих внутриклеточных путей врожденного иммунитета, приводя к парадоксальной активации альтернативных провоспалительных путей (например, с участием ИЛ-1 β) [41]. Таким образом, парадоксальное возникновение ГП и ГГ может быть результатом сочетанного действия дисрегуляции врожденного иммунитета (через ИФН- α зависимые пути) и нарушения механизмов контроля адаптивного иммунного ответа, что в условиях исходной предрасположенности к 3 типу иммунного ответа приводит к манифестации заболевания.

Экзематозные реакции

Патогенез экзематозных ПР представляется гетерогенным и изучен в меньшей степени по сравнению с псориазоформными реакциями. Ведущей концепцией, объясняющей их развитие, является феномен иммунного отклонения (immune deviation). Поскольку терапевтическая блокада ФНО- α эффективно подавляет доминирующие при многих аутоиммунных заболеваниях пути Th1 и Th17, это снимает их физиологическое ингибирующее влияние на альтернативный Th2-ответ. В результате возникает относительный или абсолютный дисбаланс в пользу цитокинов Th2-профиля [42]. Это положение подтверждается клиническими наблюдениями: лечение этанерцептом пациентов с псориазом приводит не только к быстрому снижению уровня продуктов Th17- и Th1-клеток, но и к последующему (спустя несколько месяцев после клинического улучшения) повышению экспрессии ИЛ-4 – ключевого цитокина Th2 [42]. Более того, терапия ингибиторами ФНО- α у таких

пациентов связана с развитием эозинофилии, что служит дополнительным системным маркером сдвига в сторону Th2-фенотипа. Исследования динамики субпопуляций CD4+ Т-лимфоцитов показывают, что успешный ответ на этанерцепт характеризуется значительным снижением активности Th1/Th17-клеток и одновременным увеличением пула Th2-клеток и регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [44, 45].

Однако, в отличие от классической экземы, для которой характерно преобладание Th2-ответа, парадоксальные экзematозные высыпания обладают уникальным гибридным иммунным фенотипом. Детальный анализ биоптатов кожи показал, что в таких очагах присутствует выраженный сигнал, характерный для реакций 1 типа: повышенная экспрессия ИФН- α и особенно ИФН- γ . Таким образом, при парадоксальных экзematозных поражениях наблюдается смешанный паттерн с признаками как Th1- (ИФН- γ), так и Th2- (ИЛ-4, ИЛ-13) ответа, что отличает их от классических аналогов [45]. Интересно, что исследования *in vitro* показывают, что определенный подтип интерферона – ИФН- $\alpha 5$ – способен напрямую стимулировать поляризацию наивных Т-клеток в сторону Th2-фенотипа. Это открытие предполагает возможную прямую причинно-следственную связь: гиперпродукция ИФН- α , вызванная блокадой ФНО- α , через действие своего специфического подтипа (ИФН- $\alpha 5$) может напрямую стимулировать Th2-ответ, усугубляя или инициируя экзematозное воспаление [47]. При этом ключевым предиктором развития этих ПР является личный атопический анамнез, что подтверждает роль фоновой предрасположенности к Th2-реакции, которая реализуется при глубоком изменении цитокинового баланса в результате терапии [48].

Лихеноидные реакции

Точные патогенетические данные для этих форм так же немногочисленны, однако наблюдаемая клиническая ассоциация позволяет предположить некоторые общие механизмы.

Основная гипотеза также связывает развитие лихеноидных высыпаний с гиперпродукцией ИФН- α . Плазмацитоидные ДК, являющиеся основным источником ИФН- α , обнаруживаются в очагах красного плоского лишая. ИФН- α , в свою очередь, может активировать цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты, запуская апоптоз кератиноцитов, что является центральным событием в патогенезе лихеноидных реакций [49–51].

При фронтальной фиброзирующей алопеции предложен дополнительный механизм. Показано, что ИФН- α и ФНО- α способны снижать экспрессию рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом γ (PPAR- γ) – ключевого транскрипционного фактора, необходимого для гомеостаза пилосебацейного комплекса и подавления воспаления. Таким образом, активность ИФН- α на фоне блокады ФНО- α может вести к подавлению PPAR- γ , что вносит вклад в разрушение волосяного фолликула и последующему фиброзу у генетически предрасположенных лиц [52].

Гранулематозные реакции

Парадоксальное развитие саркоидоза и других гранулематозных заболеваний на фоне терапии препаратами из группы ИФНО- α представляет особый случай, патогенез которого тесно связан с физиологической ролью ФНО- α в формировании и поддержании гранулемы. В отличие от реакций, связанных с гиперактивацией ИФН- α , ключевым звеном здесь считается

развившийся на фоне терапии дисбаланс между провоспалительными (ФНО- α , ИФН- γ) и противовоспалительными (ИЛ-10) сигналами, а также нарушение функции Treg. Важное значение имеет и различие в механизме действия между разными препаратами ИФНО- α . Моноклональные антитела (инфликсимаб, адалимумаб), связывая как растворимый, так и мембран-связанный ФНО- α , приводят к апоптозу моноцитов и Т-лимфоцитов и значительно снижают уровень циркулирующего ИФН- γ , что может приводить к дестабилизации существующих гранулем. В противоположность этому, этанерцепт нейтрализует преимущественно растворимый ФНО- α , не индуцирует апоптоз лимфоцитов и, по некоторым данным, может даже усиливать продукцию ИФН- γ Т-клетками. Такая частичная и селективная блокада может создавать условия для персистирующего гранулематозного ответа у предрасположенных лиц, что объясняет, почему случаи парадоксального саркоидоза в литературе преимущественно ассоциированы с терапией этанерцептом [2, 3].

Заключение

Таким образом, патогенез разнообразных ПР можно представить как следствие глубокого нарушения перекрестной регуляции иммунных путей, где ФНО- α выступает ключевым интегратором. Его длительная терапевтическая блокада:

- Первично дестабилизирует систему, снимая супрессивный контроль с альтернативных осей. Доминирующим, но не единственным следствием является гиперактивация ИФН- α -зависимого пути врожденного иммунитета через плазмацитоидные дендритные клетки.
- Вторично вызывает масштабную перестройку всего иммунного ландшафта, что проявляется в виде сдвига баланса между основными типами иммунного ответа (Th1/Th2/Th17), нарушении апоптоза лимфоцитов или дисрегуляции гранулематозного ответа в зависимости от специфики блокады (полная или частичная) и мишени (растворимый или мембранный ФНО- α).

Клинически манифестирует тем фенотипом (псориаз, экзема, лихеноидная или гранулематозная реакция), который формируется в результате взаимодействия этого первичного иммунного сдвига с индивидуальным генетическим фоном пациента (полиморфизмы в генах *IL23R*, *TNFAIP3* и др.) и тканеспецифическими факторами (экспрессия PPAR- γ в фолликулах, особенности TLR-сигнала в апокринных железах, предрасположенность к образованию гранулём).

Эта модель объясняет, почему ПР являются не точными копиями идиопатических болезней, а новыми, гибридными иммунопатологическими состояниями, возникающими в результате фармакологического вмешательства в тонкие механизмы иммунного гомеостаза. Остается много нерешенных вопросов, особенно в отношении редких форм ПР (лихеноидных, гидраденитов, гранулематозных), требующих целенаправленных исследований для уточнения их патогенеза и истинной эпидемиологии.

Список литературы / References

1. Brown G., Wang E., Leon A., Huynh M., Wehner M. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76 (2): 334–341. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.08.012>
2. Toussiot E., Aubin F. Paradoxical reactions under TNF- α blocking agents and other biological agents given for chronic immune-mediated diseases: an analytical and comprehensive overview. *RMD Open.* 2016; 2 (2): e000239. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2015-000239>
3. Toussiot E., Perfluiset E. TNF α blocking agents and sarcoidosis: an update. *Rev Med Interne.* 2010; 31 (12): 828–37. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2010.02.007>

4. Murphy M.J., Cohen J.M., Vesely M.D. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: A systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2022; 86 (5):1080–91. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.12.010>
5. Eyerich K., Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (5): 692–703. <https://doi.org/10.1111/jdv.14673>
6. Scheff G., McInnes I.B., Neurath M.F. Reframing Immune-Mediated Inflammatory Diseases through Signature Cytokine Hubs. *N Engl J Med*. 2021; 385 (7):628–639. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1909094>
7. Braegelmann C., Niebel D., Wenzel J. Targeted Therapies in Autoimmune Skin Diseases. *J Invest Dermatol*. 2022; 142 (3): 969–975.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2021.08.439>
8. Annunziato F., Romagnani C., Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135 (3): 626–35. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.11.001>
9. Wenzel J., Tufing T. An IFN-associated cytotoxic cellular immune response against viral, self-, or tumor antigens is a common pathogenetic feature in "interface dermatitis". *J Invest Dermatol*. 2008; 128 (10): 2392–2402. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.96>
10. Jutel M., Agache I., Zemelka-Wiacek M. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023; 78 (11): 2851–2874. <https://doi.org/10.1111/all.15889>
11. Rappl G., Pabst S., Riemann D. Regulatory T cells with reduced repressor capacities are extensively amplified in pulmonary sarcoid lesions and sustain granuloma formation. *Clin Immunol*. 2011; 140 (1): 71–83. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2011.03.015>
12. Clifone N.A., Perry C.R., Kirschner D.E. Multi-scale modeling predicts a balance of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 controls the granuloma environment during *Mycobacterium tuberculosis* infection. *PLoS One*. 2013; 8 (7): e68680. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068680>
13. Eyerich K., Eyerich S. Immune response patterns in non-communicable inflammatory skin diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32 (5): 692–703. <https://doi.org/10.1111/jdv.14673>
14. Gonzalez-Caldito N. Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Front Immunol*. 2023; 14: 1213448. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213448>
15. Молочкова Ю.В., Хлебникова А.Н. Клинико-патоморфологические ассоциации красного плоского лишая. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016; 19 (5): 286–290. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-286-290>
16. Molochkova Yu.V., Khebnikova A.N. Clinical and pathological red flat depriving association. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2016; 19 (5): 286–290. <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-286-290>
17. Gall S.J. The most cell-IgE paradox: from homeostasis to anaphylaxis. *Am J Pathol*. 2016; 186 (2): 212–224. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2015.07.025>
18. Howell M.D., Kim B.E., Gao P. Cytokine modulation of atopic dermatitis flaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 124 (3): R7–R12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.012>
19. Салунцова С.Г., Лебедев О.А., Обухова Г.Т. Влияние гептапептида Семакс на содержание фактора некроза опухолей-альфа и биогенез свободных радикалов при atopическом дерматите. Дальневосточный медицинский журнал. 2015. (2): 61–64.
20. Sapuntsova S.G., Lebed'ko O.A., Obuchova G.G. Effect of heptapeptide Semax on the level of tumor necrosis factor-alpha and biogenesis of free radicals in patients with atopic dermatitis. *Far Eastern Medical Journal*. 2015. (2): 61–64. <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2015-19-5-286-290>
21. Zhestkov A.V., Pobezhimova O.O. The main aspects of the immunopathogenesis of atopic dermatitis in children. *Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2021; 3 (66): 27–34. <https://doi.org/10.53529/2500-1175-2021-3-27-34>
22. Huang J.H., Chung W.H., Wu P.C., Chen C.B. JAK-STAT signaling pathway in the pathogenesis of atopic dermatitis: An updated review. *Front Immunol*. 2022; 13: 1068260. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1068260>
23. Eyerich S., Eyerich K., Cavani A., Schmidt-Weber C. IL-17 and IL-22: siblings, not twins. *Trends Immunol*. 2010; 31 (9): 354–61. <https://doi.org/10.1016/j.it.2010.06.004>
24. Caruso R., Boffi E., Sara M. Involvement of interleukin-21 in the epidermal hyperplasia of psoriasis. *Nat Med*. 2009; 15 (9): 1013–5. <https://doi.org/10.1038/nm.1995>
25. Zheng Y., Danilenko D.M., Valdez P. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007; 445 (7128): 648–51. <https://doi.org/10.1038/nature05505>
26. Wolk K., Haugen H.S., Xu W. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med*. 2009; 87 (5): 523–36. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0457-0>
27. Donetti E., Comaghi L., Arnaboldi F. Epidermal barrier reaction to an in vitro psoriatic microenvironment. *Exp Cell Res*. 2017; 360 (2): 180–188. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.09.004>
28. Терешенко И.В., Каюшев П.Е. Фактор некроза опухоли α и его роль в патологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6 (9): 523–527. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527>
29. Tereshchenko I.V., Kayushev P.E. Tumor necrosis factor α and its role in pathologies. *Russian Medical Inquiry*. 2022; 6 (9): 523–527. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-9-523-527>
30. Kumagai N., Fukuda K., Fujitsu Y., Nishida T. Expression of functional ICAM-1 on cultured human keratocytes induced by tumor necrosis factor-alpha. *Jpn J Ophthalmol*. 2003; 47 (2): 134–41. [https://doi.org/10.1016/s0021-5155\(02\)00686-x](https://doi.org/10.1016/s0021-5155(02)00686-x)
31. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6):1475. <https://doi.org/10.3390/ijms20061475>
32. Sabat R., Alavi A., Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Lancet*. 2025; 405 (10476): 420–438. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02475-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02475-9)
33. Mavarakis E., Marzano A.V., Le S.T. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6 (11): 81. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0213-x>
34. Gunes P., Goktay F., Mansur A.T., Koker F., Erfan G. Collagen-elastic tissue changes and vascular involvement in granuloma annulare: a review of 35 cases. *J Cutan Pathol*. 2009; 36 (8): 838–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.01169.x>
35. Verwoerd A., Hijdra D., Vorseleers A.D. Infliximab therapy balances regulatory T cells, tumor necrosis factor receptor 2 (TNFR2) expression and soluble TNFR2 in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol*. 2016; 185 (2): 263–70. <https://doi.org/10.1111/cei.12808>
36. Cantaert T., Baeten D., Tak P.P. Type I IFN and TNF cross-regulation in immune-mediated inflammatory disease: Basic concepts and clinical relevance. *Arthritis Res Ther*. 2010; 12 (5). <https://doi.org/10.1186/ar3150>
37. Palucka A.K., Blanck J.P., Bennett L. Cross-regulation of TNF and IFN-α in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (9): 3372–7. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408506102>
38. Круглова Л.С., Щукина О.Б. Парадоксальная псориазоподобная воспалительная реакция на фоне применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с болезнью Крона. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 522–530. <https://doi.org/10.18786/20720505-2018-46-5-522-530>
39. Круглова Л.С., Щукина О.Б. Парадоксальная псориазоподобная воспалительная реакция на фоне применения блокаторов фактора некроза опухоли-альфа у пациентов с болезнью Крона. Альманах клинической медицины. 2018; 46 (5): 522–530. <https://doi.org/10.18786/20720505-2018-46-5-522-530>
40. DeGannes G.C., Ghoreishi M., Pope J. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF-α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol*. 2007; 143 (2): 223–31. <https://doi.org/10.1001/archderm>
41. Conrad C., Di Domizio J., Mylonas A. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun*. 2018; 9 (1): 25. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-0246-4>
42. Fania L., Morelli M., Scarponi C. Paradoxical psoriasis induced by TNF-α blockade shows immunological features typical of the early phase of psoriasis development. *J Pathol Clin Res*. 2020; 6 (1): 55–68. <https://doi.org/10.1002/cjp2.147>
43. Collamer A.N., Guerrero K.T., Henning J.S., Battafarano D.F. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum*. 2008; 59 (7): 996–1001. <https://doi.org/10.1002/art.23835>. PMID: 18576309.
44. Ursini F., Naly S., Bruno C., CD4+ T-cells lymphocytosis and reduction of neutrophils during treatment with adalimumab: Challenge and dechallenge study. *Clin Immunol*. 2010; 135 (3): 499–500. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2010.02.004>
45. Frew J.W., Vekic D.A., Woods J.A., Cains G.D. Drug-associated hidradenitis suppurativa: A systematic review of case reports. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78 (1): 217–219.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.08.046>
46. Ghoreschi K., Thomas P., Breit S. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med*. 2003; 9 (1): 40–6. <https://doi.org/10.1038/nm804>
47. Zaba L.C., Cardinale L., Gilleaudeau P. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007; 204 (13): 3183–94. <https://doi.org/10.1084/jem.20071094>
48. Quaglino P., Bergallo M., Ponti R. Th1, Th2, Th17 and regulatory T cell pattern in psoriatic patients: modulation of cytokines and gene targets induced by etanercept treatment and correlation with clinical response. *Dermatology*. 2011; 223 (1): 57–67. <https://doi.org/10.1159/000330330>
49. Maliszewicz B., Murer C., Schmid J.P. Eosinophilia during psoriasis treatment with TNF antagonists. *Dermatology*. 2011; 223 (4): 311–5. <https://doi.org/10.1159/000334805>
50. Stoffel E., Meier H., Riedl E. Analysis of anti-tumour necrosis factor-induced skin lesions reveals strong T helper 1 activation with some distinct immunological characteristics. *Br J Dermatol*. 2018; 178 (5): 1151–1162. <https://doi.org/10.1111/bjd.16126>
51. Ariyasu T., Tanaka T., Fujioka N. Effects of interferon-alpha subtypes on the TH1/TH2 balance in peripheral blood mononuclear cells from patients with hepatitis virus infection-associated liver disorders. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2005; 41 (1): 50–56. <https://doi.org/10.1290/0501008.1>
52. Esmailzadeh A., Yousefi P., Farhi D. Predictive Factors of Eczema-Like Eruptions among Patients without Cutaneous Psoriasis Receiving Infliximab: A Cohort Study of 92 Patients. *Dermatology*. 2009; 219 (3): 263–267. <https://doi.org/10.1159/000235582>
53. De Vries H.J., van Marle J., Teunissen M.B. Lichen planus is associated with human herpesvirus type 7 replication and infiltration of plasmacytoid dendritic cells. *Br J Dermatol*. 2006; 154(2): 361–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06999.x>
54. Santoro A., Majorana A., Roversi L. Recruitment of dendritic cells in oral lichen planus. *J Pathol*. 2005; 205 (4): 426–434. <https://doi.org/10.1002/path.1699>
55. Wenzel J., Scheler M., Proelss J., et al. Type I interferon-associated cytotoxic inflammation in lichen planus. *J Cutan Pathol*. 2006; 33 (10): 672–678. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0560.2006.00527.x>
56. Kamik P., Tekeste Z., McCormick TS, et al. Hair follicle stem cell-specific PPARγ deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol*. 2009; 129 (5): 1243–1257. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.369>

Статья поступила / Received 22.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 10.03.2026

Принята в печать / Accepted 10.03.2026

Сведения об авторах

Чуркина Дарья Борисовна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: dchursina3@gmail.com. ORCID: 0009-0001-4973-9098

Шатохина Евгения Афанасьевна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии¹, ведущий научный сотрудник, отдела внутренних болезней². E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0238-6563

Каграманова Анна Валерьевна, д.м.н., старший научный сотрудник, отделения воспалительных заболеваний кишечника³, ведущий специалист ота. по колопроктологии⁴. E-mail: kagramanova@me.com. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»

Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² Научно-образовательный институт ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

⁴ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Автор для переписки: Чуркина Дарья Борисовна. E-mail: dchursina3@gmail.com

Для цитирования: Чуркина Д.Б., Шатохина Е.А., Каграманова А.В., Круглова Л.С. Иммунопатогенетические основы кожных парадоксальных реакций при лечении ингибиторами ФНО-α. *Медицинский алфавит*. 2026; (3): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-3-8-13>

About authors

Churkina Daria B., postgraduate student at Det of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: dchursina3@gmail.com. ORCID: 0009-0001-4973-9098

Shatokhina Evgeniya A., Dr Med Sci (habil.), professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹, leading researcher at Dept of Internal Medicine². E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com. ORCID: /0000-0002-0238-6563

Kagramanova Anna V., Dr Med Sci (habil.), senior researcher at Dept of Inflammatory Bowel Diseases³, leading specialist at Dept of Proctology⁴. E-mail: kagramanova@me.com. ORCID: 0000-0002-3818-6205

Kruglova Larisa S., Dr Med Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

¹ Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific and Practical Center of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

⁴ Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of the Moscow Department of Healthcare, Moscow, Russia

Corresponding author: Churkina Daria B. E-mail: dchursina3@gmail.com

For citation: Churkina D.B., Shatokhina E.A., Kagramanova A.V., Kruglova L.S. Immunopathogenetic basis of paradoxical cutaneous reactions during treatment with TNF-α inhibitors. *Medical alphabet*. 2026; (3): 8–13. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-3-8-13>