

На правах рукописи



Никитина Екатерина Андреевна

**Генетические предикторы развития и факторы риска неблагоприятного исхода синдрома
Стивенса-Джонсона и Токсического эпидермального некролиза**

3.2.7. Иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фомина Дарья Сергеевна

Официальные оппоненты:

Львов Андрей Николаевич - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Елисютина Ольга Гурьевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, отделение аллергологии и иммунопатологии кожи, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»

Защита диссертации состоится «30» июня 2026 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.34 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор



Калужин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) представляют собой редкие, однако крайне опасные для жизни состояния в области аллергологии и клинической иммунологии, сопровождающиеся высокой смертностью (Лысенко М. А. и др., 2023; Subhadarshani S. et al., 2025; Erduran, F. et al, 2024) Заболевания проявляются острым и прогрессирующим поражением кожи и слизистых оболочек с развитием тяжелых осложнений, способных привести к неблагоприятному исходу (Marks M. E. et al., 2023; Hsu D.Y., et al., 2016; Фомина Д.С. и др., 2022). Анализ мировой литературы указывает на тенденцию к увеличению заболеваемости ССД/ТЭН. Так, в 1990-е годы частота ТЭН во Франции составляла 1,2 случая на миллион населения (Rzany V. et al.,1996), в Германии - 1,89 на миллион (Chan H.L. et al.,1990), а в США - 4,2 на миллион (Paulmann M.et al., 2019). Однако уже в начале XXI века результаты крупных эпидемиологических исследований в США и Великобритании показали более высокие показатели — 12,7 и 5,76 случая на миллион населения соответственно (Hsu D.Y., et al., 2016).

Несмотря на появление новых терапевтических подходов, включая таргетную терапию, уровень летальности остается высоким. При ССД смертность составляет 4,8–9%, тогда как при распространении поражения до уровня ТЭН она может достигать 48% (Лысенко М. А. и др., 2023; Subhadarshani S. et al., 2025). В связи с этим активно ведется поиск прогностических систем, позволяющих стратифицировать пациентов по степени риска и оптимизировать тактику лечения (Noe M.N. et al., 2019; Jangid N. C. et al, 2024; Kanagarajan A. et al., 2023; Bastuji-Garin S. et al., 2023), Наиболее широко применяемым инструментом прогнозирования летального исхода считается шкала SCORTEN (Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis - Шкала тяжести токсического эпидермального некролиза) (Gueudry J. et al., 2009).

Однако современные когортные исследования показывают, что она может как недооценивать, так и переоценивать риск летальности, что связывают с изменением терапевтических подходов и неоднородностью исследуемых групп пациентов (Gueudry J. et al., 2009). В качестве альтернативы рассматривается шкала ABCD-10, продемонстрировавшая сопоставимую прогностическую эффективность при внутренней валидации (Noe M.N. et al., 2019;). Тем не менее при внешнем анализе SCORTEN вновь показала более высокую прогностическую значимость (Koh H. K. et al., 2020). Это подчеркивает необходимость дальнейших исследований, направленных на создание более точных прогностических моделей и разработку эффективных терапевтических алгоритмов для пациентов с ССД/ТЭН.

Важной проблемой также остаются отдаленные последствия заболевания и инвалидизация пациентов. По опубликованным данным, в течение первого года после перенесённого острого эпизода примерно у 60% пациентов развиваются поздние офтальмологические показатели, а

более чем у 15% фиксируется стойкое поражение урогенитального течения (Crowder C. A. et al., 2022). Существенным остается и экономическое бремя лечения больных с ССД/ТЭН. Госпитализация требует специализированных условий, включая оборудованные палаты, противопролежневые системы, оборудование для интенсивной терапии и поддержания определенного микроклимата, а также применение широкого спектра лекарственных средств для поддерживающей и патогенетической терапии, в том числе генно-инженерных препаратов (Schneck J. et al., 2008; S. H. Kardaun S. H. et al., 2007; Lee H. Y. et al., 2023). Высокая частота инфекционных мероприятий часто обуславливает необходимость длительного применения антибактериальной терапии (Capule F. et al., 2020). Согласно методу анализа, проведенному в Великобритании, средняя стоимость лечения одного пациента с ССД/ТЭН составила 91 392,60 фунтов при средней продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии около 23 дней; при выезде в специализированном отделении — 14 121,30 фунтов при средней продолжительности госпитализации более 14,6 дня (Oen I.M. et al., 2015). Дополнительные расходы также связаны с необходимостью реабилитации пациентов. Учитывая изложенное, актуальной задачей является разработка предиктивных алгоритмов, направленных на предупреждение тяжелых форм лекарственной аллергии. Одним из перспективных направлений считается выявление генетических факторов риска замедленных реакций лекарственной гиперчувствительности. Установлено, что некоторые аллели комплекса HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) могут участвовать в патогенезе ССД/ТЭН (Alfirevic A. et al., 2006; Kaniwa N. et al., 2013; Sung L. et al., 2020; Liu H. et al., 2019). Определение связи между конкретными HLA-аллелями и лекарственными препаратами высокого риска позволит использовать фармакогенетический скрининг в клинической практике. В ряде стран HLA-тестирование уже внедряется перед назначением таких препаратов (Chen Z. et al., 2014; Deng Y. et al., 2018]. Данная стратегия показала эффективность в странах Юго-Восточной Азии и США, где крупные проспективные исследования продемонстрировали снижение заболеваемости после внедрения генетического скрининга (Wang X. et al., 2015; Sung C. et al., 2020). Однако распространенность HLA-аллелей существенно варьирует в зависимости от географических и этнических факторов. Например, ассоциация аллеля HLA-B*15:02 с развитием ССД/ТЭН при применении противоэпилептических препаратов, выявленная в азиатской популяции, не была подтверждена в европейских когортах (Caudle, K.E. et al., 2014). В связи с этим перед широким внедрением фармакогенетического скрининга необходимы крупные региональные когортные исследования, направленные на выявление HLA-аллелей, ассоциированных с развитием ССД/ТЭН, с учетом популяционных генетических особенностей.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в РФ отсутствуют опубликованные систематические исследования, посвящённые изучению эпидемиологии тяжёлых реакций лекарственной гиперчувствительности замедленного типа, включая ССД/ТЭН. Несмотря на имеющиеся отдельные клинические наблюдения и описания случаев, в отечественной литературе отсутствуют масштабные когортные исследования, позволяющие оценить реальную распространённость, структуру и динамику данных патологий в различных регионах страны. Не проводится централизованный сбор статистических данных, что затрудняет оценку бремени заболевания и разработку эффективных профилактических и терапевтических мер.

В российской клинической практике не сформированы и не обсуждаются механизмы проведения профилактического скрининга при назначении ЛС, ассоциированных с высоким риском развития тяжёлых реакций гиперчувствительности. На данный момент отсутствуют отечественные исследования, направленные на выявление клинических, иммунологических и генетических предикторов развития ССД/ТЭН. Недостаточно изучены также клинико-лабораторные и патофизиологические факторы, определяющие тяжесть течения заболевания, особенности его прогрессирования, частоту осложнений и летальных исходов.

Кроме того, в действующих национальных клинических рекомендациях не представлены утверждённые терапевтические и профилактические алгоритмы, основанные на принципах доказательной медицины и адаптированные к условиям российской системы здравоохранения. Отсутствие стандартизированных подходов к ранней диагностике, стратификации риска и ведению пациентов с тяжёлыми формами лекарственной гиперчувствительности приводит к значительным различиям в тактике лечения и исходах заболевания в различных медицинских учреждениях.

В связи с вышеизложенным следует отметить, что в настоящее время в РФ не проводились целенаправленные клинические и эпидемиологические исследования, посвящённые ССД/ТЭН. Это особенно актуально на фоне наблюдаемого роста числа регистрируемых случаев и сохраняющихся высоких показателей летальности, достигающих, по данным зарубежных источников 30–48%, а также частоты тяжёлых осложнений в постостром периоде (Petukhova T. A. et al., 2016; Hotaling, J. M. et al., 2014; Meneux E. et al., 1998).

Цель и задачи исследования

Цель исследования является выявление клинико-лабораторных, иммуногенетических характеристик развития и неблагоприятного исхода Синдрома Стивенса-Джонсона/ Токсического эпидермального некролиза, и разработка алгоритма превентивного генетического скрининга.

Для реализации поставленной цели сформулированы следующие задачи:

1. Определить этиологические факторы развития ССД/ТЭН и клинико-лабораторные предикторы летального исхода у пациентов, проходивших стационарное лечение в городе Москва.
2. Разработать математическую модель прогнозирования летального исхода ССД/ТЭН на основе клинико-лабораторных данных.
3. Выполнить типирование по HLA-системе I класса высокого разрешения методом NGS у пациентов с диагнозом ССД/ТЭН.
4. Определить аллели HLA-системы I класса, ассоциированные с развитием ССД/ТЭН в зависимости от причинно-значимого лекарственного средства.
5. Разработать алгоритм превентивного генетического скрининга пациентов перед назначением препаратов, входящих в группу высокого риска развития ССД/ТЭН.

Научная новизна

Впервые в РФ на основании анализа крупной когорты пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН проведено комплексное исследование, включающее многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей. В исследовании применены современные методы статистической обработки данных, что позволило получить уникальные сведения о закономерностях течения заболевания, факторах риска, структуре осложнений и исходах ССД/ТЭН. Осуществлена системная оценка совокупности клинических, лабораторных и анамнестических данных, ассоциированных с неблагоприятными исходами заболевания, включая летальный исход, развитие осложнений и длительность госпитализации. В ходе исследования были выявлены ключевые клинико-лабораторные факторы, оказывающие достоверное влияние на течение и исход заболевания. На их основе разработана оригинальная прогностическая шкала, учитывающая совокупность клинических и лабораторных показателей. Применение данной шкалы позволяет с большей точностью оценивать риск неблагоприятного исхода у пациентов с ССД/ТЭН, что делает её полезным инструментом для ранней клинической стратификации риска наступления неблагоприятного исхода.

На втором этапе исследования был выполнен анализ генетических факторов, связанных с развитием лекарственной гиперчувствительности замедленного типа (ССД/ТЭН). В ходе работы установлена значимая корреляция между определёнными HLA-аллелями и риском возникновения ССД/ТЭН. Выделены конкретные HLA-аллели, которые были достоверно ассоциированы с повышенным риском развития данных состояний при применении лекарственных средств из групп высокого риска. Полученные результаты позволили сформировать основу для создания национальной базы данных HLA-ассоциаций у российских

пациентов. Эти результаты создают предпосылки для внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику с целью индивидуализации назначения ЛС.

На основании выявленных генетических факторов риска разработан профилактический алгоритм персонализированного назначения ЛС, относящихся к группе высокого риска индукции ССД/ТЭН. Сформированные научные положения создают теоретическую и практическую основу для внедрения в систему здравоохранения РФ методов генетического и клинико-лабораторного скрининга, направленных на раннюю диагностику, профилактику и прогнозирование течения ССД/ТЭН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в получении новых знаний о клинических закономерностях и генетических факторах, определяющих развитие и течение ССД и ТЭН. Выявлены достоверные ассоциации между HLA-аллелями, приемом ЛС, входящих в группу высокого риска, и развитием тяжёлых реакций лекарственной гиперчувствительности замедленного типа, что расширяет представления о генетической предрасположенности к данным состояниям и способствует углублению понимания иммунопатогенеза лекарственно-индуцированных тяжёлых форм лекарственной гиперчувствительности.

Результаты исследования уточняют роль клинико-лабораторных параметров в прогнозировании тяжести течения и исходов заболевания, формируя теоретическую основу для разработки современных прогностических моделей. Разработанная прогностическая шкала, основанная на совокупности клинических и лабораторных показателей, дополняет существующие теоретические представления о взаимосвязи клинико-лабораторных данных и тяжести течения ССД/ТЭН, а также позволяет по-новому оценить значение патофизиологических механизмов, определяющих исход заболевания.

Полученные данные вносят вклад в развитие отечественной науки в области клинической иммунологии и аллергологии, дерматологии, фармакогенетики и персонализированной медицины, создавая предпосылки для дальнейших исследований патогенетических основ тяжёлых форм лекарственной гиперчувствительности и их профилактики.

Практическая значимость работы определяется возможностью непосредственного внедрения полученных результатов в клиническую практику. Разработанная и валидированная прогностическая шкала позволяет на ранних этапах заболевания объективно оценивать риск неблагоприятного исхода и летальности у пациентов с ССД/ТЭН. Применение данной шкалы в стационарах различного уровня обеспечивает своевременную стратификацию пациентов по степени тяжести и способствует выбору оптимальной тактики терапии и мониторинга ее эффективности. Определённые в ходе исследования клинико-лабораторные предикторы неблагоприятного исхода могут быть использованы в качестве диагностических и

прогностических критериев в практической деятельности аллергологов-иммунологов, врачей-дерматологов, реаниматологов и клинических фармакологов.

Выявленные генетические маркеры предрасположенности (HLA-аллели, ассоциированные с риском развития ССД/ТЭН) создают основу для внедрения в клиническую практику фармакогенетического тестирования при назначении потенциально опасных ЛС. Это позволит проводить персонализированную оценку риска и предупреждать развитие тяжёлых форм лекарственной гиперчувствительности.

Результаты исследования могут быть использованы при подготовке и актуализации национальных клинических рекомендаций, образовательных программ и методических материалов для врачей, а также при обучении студентов медицинских вузов по специальностям «Аллергология и иммунология», «Дерматовенерология» и «Клиническая фармакология».

Таким образом, проведённое исследование имеет значительную теоретическую и практическую ценность, направленную на повышение эффективности диагностики, лечения и профилактики тяжёлых реакций лекарственной гиперчувствительности в клинической практике, а также на развитие персонализированного подхода к назначению ЛС в современной медицине.

Методология и методы исследования

Методы, использованные в настоящем исследовании, полностью соответствуют поставленной цели и задачам диссертационной работы, направленной на изучение клинико-лабораторных и генетических предикторов неблагоприятного исхода ССД/ТЭН, а также на разработку новой прогностической шкалы для стратификации риска летального исхода.

Набор пациентов проводился на базе многопрофильного стационара ГБУЗ «МКНИЦ Больница № 52 ДЗМ», где располагается референсный центр для пациентов с тяжелыми формами лекарственной гиперчувствительности замедленного типа. Исследование имело двухэтапный дизайн: первый этап-ретроспективный, включал анализ клинико-лабораторных данных пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН, госпитализированных в период с января 2020 года по март 2025 года; второй этап-проспективный, в рамках которого проводилось выявление генетических маркеров предрасположенности развития ССД/ТЭН при приеме препаратов группы высокого риска.

Аналитическая часть работы проводилась на базе кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) под руководством д.м.н., доцента, Фоминой Дарьи Сергеевны.

Положения, выносимые на защиту

1. Прогностическая модель с включением комплекса клинико-лабораторных параметров: уровень мочевины (пороговое значение > 10 ммоль/л), тахикардия (частота сердечных сокращений > 120 уд/мин), наличие злокачественного новообразования и повышение

нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения (увеличение NLR на 1 единицу), является информативным инструментом для оценки риска неблагоприятного исхода (смерть) у пациентов с ССД/ТЭН.

2. При создании прогностических моделей исходов ССД/ТЭН в дополнении к оценке по SCORTEN информативными являются сочетания лабораторных показателей: бикарбонат сыворотки крови (пороговое значение 20 ммоль/л), повышение маркеров системного воспалительного ответа (СРБ + уровень лейкоцитов), уровень альбумина крови (порог 35 г/л).

3. HLA-типирование и выявление аллелей I класса, ассоциированных с развитием ССД/ТЭН: ламотриджин (HLA-A*32:01, HLA-B*38:01, HLA-C*12:03), карбамазепин (HLA-A*32:01), аллопуринол (HLA-B*58:01), позволило создать алгоритм принятия врачебных решений при назначении препаратов, входящих в группу высокого риска.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация по сформулированной цели, задачам и полученным результатам соответствует направлениям исследований пунктов 5, 6 паспорта научной специальности 3.2.7. Иммунология (медицинские науки): пункт 5 «Изучение патогенеза иммуноопосредованных (аллергии, первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные болезни) и других заболеваний»; пункт 6 «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических других иммунопатологических процессов».

Степень достоверности и апробация результатов

Цели и задачи диссертации сформулированы в соответствии с необходимостью разработки современных прогностических и предиктивных алгоритмов для самых тяжелых и жизнеугрожающих заболеваний в области аллергологии и клинической иммунологии, которые до сих пор имеют высокий уровень летальности по всему миру. Исследование основано на данных библиографического анализа отечественных и зарубежных источников. В работе проведены ретроспективный и проспективный анализ исследуемых когорт с использованием современных статистических методов анализа баз данных. Степень достоверности полученных результатов обеспечена научным обоснованием цели и задач исследования, достаточной выборкой (150 пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН) с применением современных диагностических и терапевтических методов. Многофакторный анализ позволил выделить специфические предикторы летального исхода и разработать прогностическую шкалу для стратификации пациентов по риску развития неблагоприятного исхода.

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ» протокол 09/0924 от 25 сентября 2024 года.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (протокол №10 от 02 декабря 2025 г.).

Результаты исследования были представлены на международных, всероссийских и региональных конгрессах и научно-практических конференциях:

1) «Представление нового руководства для врачей «Синдром Стивенса-Джонсона и Синдром Лайелла». XI Ежегодная международная цифровая научно-практическая конференция «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям» 11 ноября 2022 г., Москва;

2) «Синдром Лайелла-перспективы антицитокиновой терапии. Разбор клинического случая», Первый Межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии, 9 октября 2023 года, Москва;

3) «Последние достижения в лечении и понимании Синдрома Стивенса-Джонсона/Токсического эпидермального некролиза». Конференция «Междисциплинарные вопросы аллергологии и иммунологии» 19–21 сентября 2024, г. Алматы, Казахстан;

4) «Генетические предикторы развития тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности замедленного типа». Первый Межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии, 10–11 октября 2024 года, Москва;

5) «Complex Cohort Analysis of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Cases in Moscow Healthcare Network with special Focus on Prediction of Unfavorable Outcomes». EAACI Hong Kong Allergy School 2025, 27-29 августа 2025 года, Гонг-Конг, Китай;

6) «Токсический эпидермальный некролиз (синдрома Лайелла): актуальный взгляд на проблему». Школа “Болезни мозга” под эгидой Департамента здравоохранения г. Москвы, Всероссийского общества неврологов, 12-14 марта 2024 г., Москва;

7) «Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла): актуальный взгляд на проблему». XXIX Цифровая Школа МОСКОВСКИЙ АЛЛЕРГОЛОГ-ИММУНОЛОГ, В ЭФИРЕ ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» «Жизнеугрожаемые состояния в аллергологии-иммунологии», 21 июня 2025г, Москва;

8) «Эпидемиология жизнеугрожающих реакций лекарственной гиперчувствительности замедленного типа (синдром Стивенса Джонсона/синдром Лайелла, DRESS) в Москве, определение основных причинно-значимых ЛС, проведение HLA-типирования при реакциях, индуцируемых противозлептическими препаратами». Первый Межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии, 9–10 октября 2025 года, Москва;

9) «Перспективы применения ГИБТ при тяжелых формах лекарственной аллергии (DRESS-синдром, синдром Лайелла)». XXX Цифровая Школа Московский аллерголог-иммунолог, в эфире ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ» «Искусство ведения пациентов на генно-инженерной биологической терапии» 18 октября 2025 г., Москва;

10) «Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла): актуальный взгляд на проблему». XIII Ежегодная международная цифровая научно-практическая конференция «Аллергология-иммунология: от традиций к инновациям» 29 ноября 2025, Москва.

Личный вклад автора

Автор провел поиск и анализ опубликованных научных источников, посвящённых проблеме ССД/ТЭН, что позволило определить актуальные направления исследования в данной теме, сформулировать цель и задачи. Самостоятельно осуществлял сбор анамнеза, объективное обследование пациентов с ССД/ТЭН и принимал решение о включении пациентов, разработал дизайн базы данных с акцентом на клинические и лабораторные особенности пациентов с ССД/ТЭН, провёл статистическую обработку и обобщение результатов, включая разработку прогностической модели для стратификации пациентов по группам риска. Самостоятельно выполнил отбор пациентов для включения в основную группу и группу сравнения в проспективной части, посвящённой изучению генетических предикторов развития ССД/ТЭН, а также подготовил публикации по теме диссертации и написал текст диссертационной работы.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 3 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed Springer, 4 иные публикации по результатам исследования, 2 свидетельства о государственной регистрации базы данных, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 1 публикация в сборнике материалов международной научной конференции.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 125 страницах машинописного текста и состоит из введения, трёх глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений. Работа иллюстрирована 14 таблицами и 10 рисунками. Список литературы состоит из 167 источников, в том числе российских и зарубежных.

Внедрение в практику результатов исследования

Полученные в ходе выполнения диссертационного исследования результаты внедрены в повседневную клиническую практику линейных отделений и отделений реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ». Материалы работы входят в рабочую программу для студентов кафедры «Клинической иммунологии и аллергологии» Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в программу школ врачей аллергологов и иммунологов образовательного центра ГБУЗ «МКНИЦ БОЛЬНИЦА 52 ДЗМ».

Получено свидетельство о государственной регистрации базы данных «Данные многоцентрового исследования пациентов с Синдромом Стивенса-Джонсона/Токсического

эпидермального некролиза, получавших стационарное лечение в медицинских организациях города Москвы» (в соавт. с Лысенко М.А., Фоминой Д.С. и др.), RU 2025620874, 24.02.2025; Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Данные пациентов с реакцией на лекарственные средства с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), получавших стационарное лечение в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» RU 2025622992, 14.07.2025 (в соавторстве с Д. С. Фомина, А. А. Чернов и др.); Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025687843 Protect-ten/SJS от 15.10.2025 (в соавторстве с А. П. Федоровский, Д. С. Фомина и др.). Работа награждена премией города Москвы в области медицины в 2025 году (указ Мэра Москвы от 03 марта 2025 года № 13-УМ).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» и включало два этапа и сочетало ретроспективный и проспективный дизайн, что обеспечило всестороннюю оценку клинико-эпидемиологических и генетических факторов, ассоциированных с развитием ССД/ТЭН.

Исследование включало два этапа. Первый этап представлял собой открытое многоцентровое ретроспективное исследование без рандомизации. Были проанализированы данные пациентов старше 18 лет с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН, проходивших стационарное лечение в медицинских организациях города Москвы в период с января 2020 года по март 2025 года. Первично из ЕМИАС были получены сведения о 230 пациентах с кодами МКБ-10 L51.1 и L51.2; после анализа медицинской документации и исключения случаев с неподтверждённым диагнозом в финальную выборку включены 150 пациентов: 68 пациентов с ССД и 82 пациента с ТЭН. Критериями включения являлись возраст старше 18 лет, верифицированный диагноз ССД/ТЭН и наличие информированного согласия. Критериями исключения были возраст младше 18 лет и отказ от участия в исследовании. У пациентов анализировали демографические данные, лекарственный и инфекционный анамнез, сроки развития заболевания, длительность госпитализации, поступление в ОРИТ, наличие сопутствующей патологии, клинические проявления, объём поражения кожи и слизистых оболочек, исход заболевания, а также лабораторные показатели в динамике. Причинно-значимый лекарственный препарат определяли с использованием алгоритма ALDEN. Тяжесть состояния и риск летального исхода оценивали по шкале SCORTEN. Дополнительно анализировали клинико-лабораторные показатели, включая уровень мочевины, бикарбоната, альбумина, С-реактивного белка (СРБ), электролитные нарушения, показатели общего анализа крови и нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR).

Второй этап исследования имел открытый одноцентровой проспективный дизайн и включал HLA-типирование I класса высокого разрешения методом NGS. Генетический анализ на основании основным причинно-значимых триггеров был проведён у пациентов с ССД/ТЭН, ассоциированным с приёмом карбамазепина, ламотриджина и аллопуринола. Основная группа включала 39 пациентов, группа сравнения — 30 пациентов, получавших указанные препараты более 3 месяцев без развития нежелательных лекарственных реакций. Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Статистическую обработку данных проводили с использованием Python 3.12 в среде Visual Studio Code. Количественные показатели описывали с помощью медианы и межквартильного интервала либо среднего значения и стандартного отклонения. Для сравнения групп применяли U-критерий Манна–Уитни, t-критерий Стьюдента, χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Ассоциации оценивали с расчётом отношения шансов и 95% доверительного интервала. Для построения прогностических моделей использовали логистическую регрессию, ROC-анализ, PR-анализ и стратифицированную кросс-валидацию. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 150 пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН, проходивших стационарное лечение в медицинских организациях города Москвы в период с января 2020 года по март 2025 года (таблица 1). Среди обследованных пациентов женщины составили 59,3% (n=89), мужчины — 40,7% (n=61). Медиана возраста в общей когорте составила 50 лет.

По клинической форме заболевания пациенты распределились следующим образом: ССД был диагностирован у 68 пациентов (45,3%), ТЭН — у 82 пациентов (54,7%). Таким образом, в исследуемой когорте преобладали пациенты с более тяжёлой формой заболевания. Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии потребовалась 62 пациентам (41,3%), при этом 50 пациентов (33,3%) были первично госпитализированы непосредственно в ОРИТ, что отражает тяжесть состояния уже на этапе поступления.

Медиана общей продолжительности госпитализации составила 12 суток. Общая летальность в исследуемой когорте составила 18,7% (n=28). Среди причин летального исхода преобладали инфекционные осложнения — 57,1% случаев, а также тромбоэмболические осложнения — 42,8%. Наиболее часто среди инфекционных осложнений регистрировались септические состояния, ассоциированные с грамотрицательной флорой, что подтверждает ведущую роль вторичной инфекции в формировании неблагоприятного исхода у пациентов с ССД/ТЭН.

Таблица 1 – Клинические характеристики пациентов с ССД/ТЭН

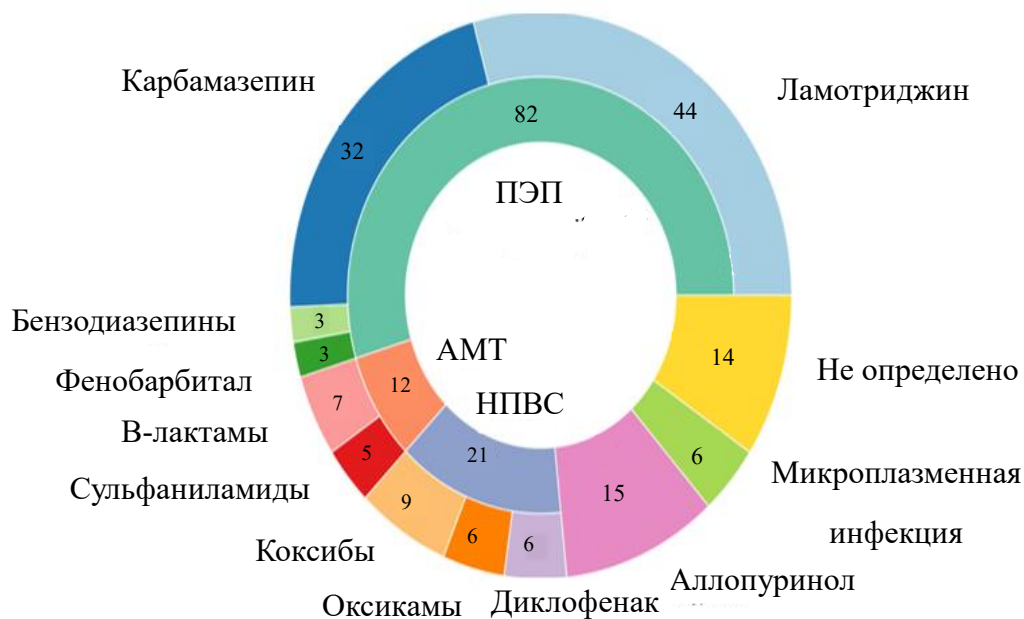
Признаки	Когорта (n=150)	Исход госпитализации		p-value
		Выписка (n=122)	Летальный исход (n=28)	
Муж	61 (40,7%)	50 (41,0%)	11 (39,3%)	0,869
Жен	89 (59,3%)	72 (59,0%)	17 (60,7%)	0,869
Диагноз				0,005
ССД	68 (45,3%)	62 (50,8%)	6 (21,4%)	
ТЭН	82 (54,7%)	60 (49,2%)	22 (78,6%)	
Продолжительность симптоматики до госпитализации, дней				0,001
0-5	89 (59,3%)	80 (65,6%)	9 (32,1%)	
>5	61 (40,7%)	42 (34,4%)	19 (67,9%)	
Перевод из другой мед. организации	39 (26%)	29 (23,8%)	10 (35,7%)	0,233
Перевод из клинической инфекционной больницы	30 (20%)	23 (18,9%)	7 (25,0%)	0,443
Длительность нахождения в стационаре, дней	10,0 [7 - 15]	11,00 [8,00; 16,00]	0,00 [0,00; 8,25]	<0,001
Поступление в ОРИТ	62 (41,3%)	38 (31,1%)	24 (85,7%)	<0,001
Первичное поступление в ОРИТ	50 (33,3%)	30 (24,6%)	20 (71,4%)	<0,001
Лимфопения	37 (25,0%)	26 (21,7%)	11 (39,3%)	0,087
Электролитные нарушения	49 (33,1%)	32 (26,7%)	17 (60,7%)	0,001
Гипоальбуминемия	54 (36,5%)	29 (24,2%)	25 (89,3%)	<0,001
Повышение маркеров СВР (СРБ+фибриноген+лейкоцитоз/СРБ+фибриноген)	81 (54,7%)	58 (48,3%)	23 (82,1%)	0,001
Летальность	28 (18,7%)	-		-
Тромбоземболические осложнения		-	12 (42,8%)	
Сепсис		-	16 (57,1%)	

Примечание: ЧСС-частота сердечных сокращений, АМК-азот мочевины крови, ЗНО-злокачественные новообразования; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт

Этиологическая структура ССД/ТЭН

При анализе причинно-значимых триггеров установлено, что в большинстве случаев развитие ССД/ТЭН имело лекарственно-индуцированный характер. Лекарственные средства были определены как наиболее вероятный этиологический фактор у 130 пациентов, что составило 86,7% всей когорты. Наиболее частыми лекарственными триггерами являлись противоэпилептические препараты, на долю которых пришлось 56,9% случаев лекарственно-индуцированного ССД/ТЭН. В данной группе основными препаратами были карбамазепин и ламотриджин. На втором месте по частоте находились нестероидные противовоспалительные препараты — 14,6%. Аллопуринол был определён как причинно-значимый препарат в 10,4% случаев. Антибактериальные препараты были связаны с развитием ССД/ТЭН у 8,4% пациентов (рисунок 1).

Инфекционная этиология заболевания была выявлена у 6 пациентов (4%). Во всех этих случаях развитие ССД было ассоциировано с инфекцией, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, подтверждённой методом полимеразной цепной реакции.



Примечание: НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты, АМП-антибактериальные препараты, ПЭП – противоэпилептические препараты
 Рисунок 1 – Структурное распределение триггеров развития ССД/ТЭН

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от исхода заболевания

Для выявления факторов, ассоциированных с летальным исходом, был проведён сравнительный анализ пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом госпитализации. Установлено, что пациенты с летальным исходом были статистически значимо старше: медиана возраста в данной группе составила 66,5 года [52,75; 73,5], тогда как у выживших пациентов — 43 года ($p < 0,001$).

В группе умерших достоверно чаще диагностировался ТЭН: 78,6% против 49,2% среди пациентов с благоприятным исходом ($p = 0,005$). Это подтверждает связь большей площади поражения кожных покровов и тяжести клинического течения с риском неблагоприятного исхода.

Существенное значение имели сроки госпитализации. Среди пациентов с летальным исходом поздняя госпитализация, то есть поступление в стационар более чем через 5 суток от начала заболевания, отмечалась в 67,9% случаев, тогда как среди выживших — в 34,4% случаев ($p = 0,001$). Эти данные подчёркивают важность ранней диагностики ССД/ТЭН и своевременного направления пациентов в специализированный стационар.

Также в группе умерших значительно чаще отмечалось первичное поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии: 71,4% против 24,6% среди пациентов с

благоприятным исходом ($p < 0,001$). Это свидетельствует о более тяжёлом состоянии пациентов уже на момент госпитализации.

При анализе клинико-лабораторных показателей установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом достоверно чаще регистрировались гипоальбуминемия, электролитные нарушения, лимфопения и повышение маркеров системного воспалительного ответа (таблица 1). Гипоальбуминемия отражала выраженное нарушение белкового обмена и потерю белка через обширные эрозивные поверхности. Электролитные нарушения были связаны с повреждением кожного барьера, потерей жидкости и развитием системных метаболических расстройств.

Динамика лабораторных показателей

Динамический анализ лабораторных показателей проводился на 1-е, 3-и, 5-е и 7-е сутки госпитализации (таблица 2). У пациентов с летальным исходом на всех этапах наблюдения отмечались более выраженные признаки системного воспалительного ответа. Уровень С-реактивного белка был достоверно выше у пациентов с неблагоприятным исходом на всех сроках наблюдения ($p < 0,001$). Также в группе умерших выявлялись более низкие значения лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов, что может отражать истощение иммунного ответа на фоне тяжёлого системного воспаления, инфекционных осложнений и полиорганной дисфункции.

Особое значение имело NLR, которое рассматривалось как интегральный показатель системного воспаления. Уже в первые сутки госпитализации медиана NLR у пациентов с летальным исходом была выше, чем у выживших: 9,83 против 5,71 ($p = 0,005$). На 3-и, 5-е и 7-е сутки различия сохранялись и усиливались, что подтверждает прогностическую значимость данного показателя. Полученные данные позволяют рассматривать NLR как доступный лабораторный маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с ССД/ТЭН.

Таблица 2 – Значения лабораторных характеристик пациентов, измеренных на 1, 3, 5 и 7 дни госпитализации

Признаки, Me [IQR]/ M±SD	Когорта (n=150)	Исход госпитализации		p-value
		Выписка (n=122)	Смерть (n=28)	
С-реактивный белок, мг/л				
1 день	14,15 [3,70-45,80]	11,09[3,53;34,92]	57,45[19,50;113,72]	<0,001
3 день	21,94 [10,18-46,08]	18,00[8,12;34,70]	69,10[33,67;103,10]	<0,001
5 день	24,75 [12,03-60,98]	17,85[9,10;35,18]	87,55[64,25;106,80]	<0,001
7 день	24,95 [11,51-54,13]	18,90[10,22;34,64]	78,65[56,56;111,65]	<0,001
Соотношение нейтрофилов и лимфоцитов (NLR)				
1 день	6,00 [4,11- 9,99]	5,71 [4,08; 8,48]	9,83 [4,72; 17,00]	0,005
3 день	5,58 [3,94 -9,87]	5,37 [3,94; 8,54]	9,07 [4,48; 16,58]	0,032
5 день	6,12 [4,75-9,55]	5,86 [4,60; 8,19]	9,58 [5,91; 16,62]	<0,001
7 день	6,70 [4,99 -10,50]	6,35 [4,69; 8,81]	11,31 [8,56; 15,80]	<0,001

Оценка факторов шкалы SCORTEN

Для оценки риска летального исхода у пациентов с ССД/ТЭН применялась шкала SCORTEN. Большинство пациентов имели значения SCORTEN от 1 до 3 баллов. При этом среди пациентов с летальным исходом значительно чаще встречались более высокие значения шкалы. В группе пациентов со SCORTEN ≥ 3 было зарегистрировано большинство летальных исходов ($<0,001$). Однофакторный анализ показал, что наибольшую прогностическую значимость имели следующие параметры SCORTEN: уровень мочевины крови >10 ммоль/л, частота сердечных сокращений >120 уд/мин, снижение уровня бикарбоната <20 ммоль/л, наличие злокачественного новообразования и возраст старше 40 лет (таблица 3). Повышение уровня мочевины >10 ммоль/л было одним из наиболее значимых факторов риска летального исхода и отражало нарушение функции почек, системную интоксикацию и развитие полиорганной дисфункции. Тахикардия >120 уд/мин также была связана с неблагоприятным исходом и рассматривалась как клинический маркер системной воспалительной реакции, гиповолемии, болевого синдрома и возможных инфекционных осложнений. Снижение уровня бикарбоната <20 ммоль/л указывало на метаболический ацидоз и тяжёлые нарушения гомеостаза. При многофакторном анализе независимую прогностическую значимость сохранили три параметра: уровень мочевины >10 ммоль/л, ЧСС >120 уд/мин и наличие злокачественного новообразования. Эти факторы были использованы при построении последующей прогностической модели летального исхода.

Таблица 6 – Однофакторный анализ факторов SCORTEN

Параметр	Когорта (n=150)	Исход госпитализации		P value
		Выписка (n=122)	Смерть (n=28)	
Возраст >40 , года	92 (61.3%)	69 (56.6%)	23 (82.1%)	0.01
Злокачественное новообразование	21 (14%)	13 (10.7%)	8 (28.6%)	0.03
ЧСС >120 уд/мин	21 (14%)	9 (7.4%)	12 (42.9%)	<0.001
Мочевина >10 ммоль/л	22 (14.7%)	8 (6.6%)	14 (50%)	<0.001
Уровень бикарбонатов сыворотки <20 ммоль/л	21 (14%)	10 (8.2%)	11 (39.3%)	<0.001

Разработка прогностических моделей летального исхода

На основании выявленных клинико-лабораторных предикторов была построена бинарная логистическая регрессионная модель для оценки вероятности летального исхода у пациентов с ССД/ТЭН. В модель были включены наличие злокачественного новообразования, уровень мочевины >10 ммоль/л, ЧСС >120 уд/мин и NLR. Модель оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) и продемонстрировала высокую дискриминационную способность. Площадь под ROC-кривой составила 0,885 (95% ДИ: 0,801–0,968; $p < 0,001$). При оптимальном пороговом значении чувствительность модели составила 89,3%, специфичность — 73,8%. Таким образом, данная модель позволяет с высокой точностью выделять пациентов с повышенным риском

неблагоприятного исхода уже на раннем этапе госпитализации. Дополнительно была разработана прогностическая модель PROTECT-TEN/SJS, основанная на лабораторных показателях, дополняющих шкалу SCORTEN. В итоговую модель вошли уровень бикарбоната сыворотки <20 ммоль/л, повышение маркеров системного воспалительного ответа (повышение СРБ и/или лихорадка и/или повышение фибриногена) и гипоальбуминемия (таблица 3). Данная модель также продемонстрировала высокую прогностическую точность: AUC составила 0,923±0,038, чувствительность — 92%, специфичность — 81,6%. Сравнение разработанной модели со шкалой SCORTEN показало, что SCORTEN обладает высокой общей точностью и положительной прогностической ценностью, тогда как PROTECT-TEN/SJS характеризуется более высокой чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью (таблица 4). Это позволяет рассматривать разработанную модель как дополнительный инструмент для раннего выявления пациентов высокого риска, особенно в условиях необходимости быстрого принятия клинических решений

Таблица 3 – Связь предикторов модели PROTECT-TEN/SJS с вероятностью развития летального исхода

Предиктор	Многофакторный анализ		
	СК; 95% ДИ	ОШ; 95% ДИ	P value
Бикарбонат сыворотки <20	3,28; 1,01-5,55	26,5; 2,74–256,72	0,005
Повышение маркеров СРП	1,55; 0,05-3,05	4,72; 1,05–21,14	0,043
Гипоальбуминемия	4,41; 1,89-6,93	82,42; 6,64–1022,49	0,001

Примечание: СРП-системный воспалительный ответ; ДИ-доверительный интервал; ОШ-отношение шансов; СК-стандартизованный коэффициент

Таблица 4 – Метрики качества шкалы SCORTEN и регрессионной модели PROTECT-TEN/SJS

Модели	Точность, % (95% ДИ)	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	ПЦПР, % (95% ДИ)	ПЦОР % (95% ДИ)
SCORTEN	89,3 (83,9-94,6)	64 (45–81,8)	96,5 (92,4–100)	84,2 (64,7-100)	90,3 (84–95,8)
PROTECT-TEN/SJS	83,9 (76,8–90,2)	92 (78,9–100)	81,6 (73,2–89,1)	59,0 (43,2–74,4)	97,3 (93,2–100)

Примечание: точность-доля правильных прогнозов (благоприятных и неблагоприятных); SCORTEN-шкала оценки степени тяжести токсического эпидермального некролиза; PROTECT-TEN/SJS-регрессионная модель; ПЦПР-прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР-прогностическая ценность отрицательного результата

Анализ проводимой терапии

В ходе исследования был проведён анализ терапии, назначаемой пациентам с ССД/ТЭН. Системные глюкокортикостероиды применялись у большинства пациентов — 92,5% всей когорты. При этом частота их назначения была достоверно ниже среди пациентов с летальным

исходом: 77,8% против 95,8% у выживших ($p=0,005$). Данный результат может быть связан как с большей тяжестью состояния пациентов, так и с поздним началом терапии, наличием противопоказаний или ограничений к применению на фоне активного инфекционного процесса.

Антибактериальная терапия применялась у 62,4% пациентов. Антимикотические препараты достоверно чаще назначались пациентам с летальным исходом — 37,0% против 18,0% у выживших ($p=0,039$), что, вероятно, отражает более высокую частоту вторичных инфекционных осложнений в данной группе. Плазмаферез также чаще использовался у пациентов с неблагоприятным исходом — 18,5% против 5,8% у выживших ($p=0,044$). Это может свидетельствовать о применении данного метода у пациентов с наиболее тяжёлым течением заболевания, как дополнительного или резервного варианта терапии. Местная терапия, включающая обработку поражённых кожных покровов и слизистых оболочек, профилактику вторичного инфицирования и поддержку процессов эпителизации, достоверно чаще проводилась у пациентов с благоприятным исходом — 53,3% против 22,2% в группе умерших ($p=0,003$). Полученные данные подчёркивают важность своевременного и стандартизированного местного ухода за кожей и слизистыми оболочками у пациентов с ССД/ТЭН.

Генетические предикторы развития ССД/ТЭН

На втором этапе исследования проведено HLA-типирование I класса высокого разрешения методом NGS. Генетический анализ выполнялся у пациентов с ССД/ТЭН, ассоциированным с приёмом препаратов высокого риска: карбамазепина, ламотриджина и аллопуринола. Основная группа включала 39 пациентов с ССД/ТЭН. Группа сравнения состояла из 30 пациентов, которые получали указанные препараты более 3 месяцев без развития нежелательных лекарственных реакций. В общей группе пациентов, принимавших противоэпилептические препараты, были выявлены значимые ассоциации с рядом HLA-аллелей. Наиболее выраженная связь установлена для HLA-A32:01: данный аллель встречался у 47,1% пациентов основной группы и отсутствовал в группе сравнения ($p<0,001$). Также значимая ассоциация выявлена для HLA-B38:01, который определялся у 29,4% пациентов основной группы и у 4,0% пациентов группы сравнения ($p=0,017$). Аллель HLA-C*04:01 также был ассоциирован с развитием ССД/ТЭН у пациентов, получавших противоэпилептические препараты. При анализе подгруппы пациентов с карбамазепин-индуцированным ССД/ТЭН установлена ассоциация с HLA-A32:01. Данный аллель выявлялся у 41,2% пациентов основной группы и отсутствовал в группе сравнения ($p=0,010$). Также отмечена тенденция к ассоциации с HLA-B15:02, который выявлялся у 29,4% пациентов с ССД/ТЭН и отсутствовал у пациентов группы сравнения, однако уровень статистической значимости был пограничным ($p=0,052$). В подгруппе пациентов с ламотриджин-индуцированным ССД/ТЭН были выявлены статистически значимые ассоциации с HLA-A32:01, HLA-B38:01 и HLA-C12:03. HLA-A32:01 встречался у

52,9% пациентов основной группы и отсутствовал в группе сравнения ($p=0,003$). HLA-B38:01 выявлялся у 47,1% пациентов основной группы и также отсутствовал в группе сравнения ($p=0,009$). HLA-C12:03 определялся у 47,1% пациентов с ССД/ТЭН и у 8,3% пациентов группы сравнения ($p=0,043$). В группе пациентов с аллопуринол-индуцированным ССД/ТЭН выявлена наиболее выраженная ассоциация с HLA-B58:01. Данный аллель присутствовал у 100% пациентов основной группы и отсутствовал в группе сравнения ($p=0,008$). Полученные данные соответствуют международным сведениям о ключевой роли HLA-B58:01 в развитии тяжёлых кожных нежелательных реакций, связанных с приёмом аллопуринола.

Разработка алгоритма превентивного генетического скрининга

На основании полученных клинических, лабораторных и генетических данных был разработан алгоритм превентивного генетического скрининга перед назначением препаратов высокого риска развития ССД/ТЭН (рисунок 2).



Рисунок 2 – Алгоритм назначения препаратов, входящих в группы высокого риска

Алгоритм предполагает проведение HLA-типирования перед началом терапии карбамазепином, ламотриджином и аллопуринолом. При выявлении аллелей риска пациент относится к группе высокого риска развития ССД/ТЭН, и рекомендуется выбор альтернативного

лекарственного средства. При отсутствии аллелей риска возможно назначение препарата с постепенной титрацией дозы, обязательным информированием пациента о ранних симптомах тяжёлой кожной реакции и динамическим наблюдением. В случае появления кожных высыпаний, поражения слизистых оболочек или системных симптомов на фоне приёма препарата рекомендована немедленная отмена лекарственного средства и госпитализация пациента в профильный стационар.

ВЫВОДЫ

1. На основании анализа клинико-лабораторных данных крупной когорты пациентов с ССД/ТЭН, проходивших лечение в стационарах города Москвы, выявлены основные этиологические факторы и значимые предикторы неблагоприятного исхода. Наиболее частыми причинно-значимыми препаратами оказались противоэпилептические средства (56,9%), НПВС (14,6%), аллопуринол (10,4%) и антибактериальные препараты (8,4%). Клинико-лабораторные показатели, ассоциированные с повышенным риском летального исхода, включали наличие онкологического заболевания, уровень мочевины >10 ммоль/л, ЧСС >120 уд/мин, снижение бикарбоната (<20 ммоль/л), повышение СРБ, гипоальбуминемию и увеличенный нейтрофильно-лимфоцитарный индекс.

2. С использованием клинико-лабораторных параметров, определённых как независимые предикторы летальности, разработаны и валидированы математические модели прогнозирования неблагоприятного исхода ССД/ТЭН. Построенные логистические регрессионные модели и итоговые прогностические шкалы продемонстрировали высокую информативность и пригодность для ранней стратификации пациентов по степени риска в клинических условиях.

3. У пациентов с ССД/ТЭН выполнено в HLA-типирования I класса высокого разрешения методом NGS, что позволило получить детализированный генетический профиль когорты. Полученные данные обеспечили основу для последующей оценки связи генетических маркеров с причинно-значимыми лекарственными триггерами.

4. Выявлены достоверные ассоциации аллелей HLA I класса с риском развития ССД/ТЭН в зависимости от причинно-значимого лекарственного средства. Установлено, что карбамазепин-индуцированный ССД/ТЭН связан с носительством аллелей HLA-A32:01 и HLA-B15:02; ламотриджин-индуцированные реакции-с аллелями HLA-A32:01, HLA-B38:01 и HLA-C12:03; аллопуринол-индуцированный ССД/ТЭН-с аллелем HLA-B58:01. Полученные результаты подтверждают определяющее значение иммуногенетических детерминант в формировании индивидуальной чувствительности к тяжелым кожным нежелательным реакциям.

5. На основе полученных клинических, лабораторных и генетических данных разработан алгоритм превентивного генетического скрининга перед назначением препаратов группы высокого риска развития ССД/ТЭН. Алгоритм предназначен для практического применения в клинических подразделениях и позволяет осуществлять персонализированную оценку риска, снижать вероятность развития тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности и повышать безопасность фармакотерапии (Рисунок 1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед назначением препаратов высокого риска развития ССД/ТЭН (карбамазепин, ламотриджин, аллопуринол) рекомендуется проводить тестирование HLA I класса на аллели, ассоциированные с повышенным риском: HLA-A32:01, HLA-B15:02, HLA-B38:01, HLA-C12:03, HLA-B58:01.

2. Носителям аллелей риска следует избегать назначения соответствующих препаратов:

- HLA-B15:02, HLA-A32:01, HLA-B38:01 - избегать карбамазепина и ламотриджина;
- HLA-B58:01-избегать аллопуринола;

рекомендуется использовать альтернативные лекарственные средства.

3. При начале терапии препаратами группы риска без предварительного генетического скрининга требуется усиленное наблюдение в течение первых 8 недель; при появлении кожных высыпаний или системных симптомов лечение должно быть немедленно прекращено.

4. У пациентов с подозрением на ССД/ТЭН необходимо оперативно оценивать показатели, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом: мочевины (>10 ммоль/л), ЧСС (>120 уд/мин), бикарбонат крови (<20 ммоль/л), альбумин, СРВ, NLR. Эти параметры следует использовать для ранней стратификации риска.

5. Разработанные прогностические модели и клинико-лабораторные шкалы рекомендуется внедрять в стационары, оказывающие помощь пациентам с тяжёлыми кожными реакциями, для объективизации оценки тяжести и своевременного определения необходимости интенсивной терапии.

6. Генетическое тестирование и алгоритмы клинической поддержки принятия решений следует интегрировать в работу профильных специалистов (неврологов, ревматологов, терапевтов) и использовать в региональных программах фармаконадзора для предотвращения случаев ССД/ТЭН.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. **Никитина Е. А.** Синдром Стивенса - Джонсона/Лайелла у взрослых: диагностика, маршрутизация, правила ведения, лечения, реабилитация: Методические рекомендации /Д. С. Фомина, Д. Н. Проценко, Н.Ф. Плавунов, Н.Н. Потеев, А.В. Караулов, В.А. Кадышев, П.Г.

Генов, Ю.В Стрельцов, М.С. Лебедкина, В.И. Михайлова, **Е.А. Никитина**, М. А. Лысенко// Москва: Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 2022. – 48 с. – ISBN 978-5-907547-85-8. – EDN FPZYXZ.

2. **Nikitina E. A.** Positive experience with TNF- α inhibitor in toxic epidermal necrolysis resistant to high-dose systemic corticosteroids/ **Nikitina E. A.**, Fomina D. S., Markina U. A. // **Frontiers in Medicine** – 2023., – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fmed.2023.1210026. – EDN HTUZPE. [**Scopus, WoS, PubMed**]

3. **Никитина Е. А.** Синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла у взрослых / М. А. Лысенко, Д. С. Фомина, Д. Н. Проценко, Н.Ф. Плавунин, Н.Н. Потехаев, А.В. Караулов, В.А. Кадышев, П. Г. Генов, Ю.В Стрельцов, М.С. Лебедкина, В.И. Михайлова, **Е.А. Никитина** – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023. – 96 с. – ISBN 978-5-9704-7663-5. – DOI: 10.33029/9704-7663-5-STI-2022-1-96. – EDN OSFSKU.

4. **Никитина Е. А.** HLA комплекс гистосовместимости. Механизмы ассоциации с лекарственной аллергией / Е. А. Никитаева, **Е. А. Никитина**, А. А. Роппельт, Д. С. Фомина // Первый межрегиональный конгресс по аллергологии и иммунологии с международным участием: сборник тезисов – Москва, 10–11 октября 2024 года. – Москва: ООО «СМАРТ», 2024. – С. 24–25. – EDN NMVLMD.

5. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025620874 Российская Федерация.** Данные многоцентрового исследования пациентов с Синдромом Стивенса-Джонсона / Токсическим эпидермальным некролизом, получавшим стационарное лечение в медицинских организациях города Москвы: – база данных **№:2025620874: опубл. 24.02.2025** / Д. С. Фомина, **Е. А. Никитина**, У. А. Маркина, Ю.В. Стрельцов, Т.С. Круглова, С.С. Андреев, А.Д Душкин, А.А. Чернов, М.А Лысенко// Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 3.

6. **Никитина Е. А.** Генетические предикторы лекарственной гиперчувствительности замедленного типа / Д. С. Фомина, **Е. А. Никитина**, У. А. Маркина, Ю. В. Стрельцов, А. Д. Душкин, А. В. Караулов// Московская медицина. – 2025. – № 1(65). – С. 86–89. – EDN AMHDXG.

7. **Никитина Е. А.** Трудный диагноз в аллергологии-иммунологии: / Э. А. Абашидзе, А. А. Алексеева, А. Д. Алексеева, **Е. А. Никитина** – Москва: ПедиатрЪ, – 2025. – 248 с. – ISBN 978-5-605-05256-2. – EDN CGEDQS.

8. **Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2025622992 Российская Федерация.** Данные пациентов с реакцией на лекарственные средства с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), получавших стационарное лечение

в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» – база данных №: 2025622992: заявл. 16.06.2025: опубл. 14.07.2025 / Д. С. Фомина, Е. А. Никитина, А. А. Чернов, М. А. Лысенко// Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 7.

9. **Никитина Е. А.** Клинико-anamнестический анализ данных пациентов с диагнозом синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза, получавших стационарное лечение в медицинских учреждениях г. Москвы. Разработка прогностической модели развития неблагоприятного исхода/**Е.А. Никитина, А.Д. Душкин, Ю.В. Стрельцов, С. С. Андреев, Т.С. Круглова, У. А. Маркина, М.С. Лебедкина, М.А. Лысенко, Д.С. Фомина// Российский Аллергологический Журнал.** – 2025. – Т. 22. – №3. – С. 233–247. [Scopus, WoS]

10. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025687843 Российская Федерация.** Protect-ten/SJS – программа для ЭВМ: № 2025687843: заявл. 03.10.2025: опубл. 15.10.2025 / **Е. А. Никитина, А. П. Федоровский, Д. С. Фомина//** Федерация службы по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 10.

11. **Nikitina E. A.** Predictive Value of a Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN) Factors for In-Hospital Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis / **E. A. Nikitina, A. D. Dushkin, Y. V. Streltsov, S.S. Andreev, T.S.Kruglova, U.A. Markina, M.S. Lebedkina, A.P. Fedorovsky, A.V. Karaulov, M.A. Lysenko, D.S. Fomina // Frontiers in Medicine.**—2025. — DOI: 10.3389/fmed.2025.1735242. [Scopus, WoS, PubMed]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЕМИАС - единая медицинская информационно-аналитическая система

ЛС - лекарственные средства

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

СВР - системная воспалительная реакция

СРБ - С-реактивный белок

ССД - синдром Стивенса-Джонсона

ТЭН - токсический эпидермальный некролиз

ЧСС - Частота сердечных сокращений

ALDEN - алгоритм оценки лекарственной значимости (связи) для эпидермального некролиза

BSA - body surface area-общая площадь поверхности тела

HLA - человеческий лейкоцитарный антиген

NGS - секвенирования следующего поколения.

NLR - нейтрофильно-лимфоцитарное отношение

SCORTEN (Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis) - Шкала тяжести токсического эпидермального некролиза