

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Фомина Дарья Сергеевна

Москва - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1. Определение, классификация и клинические проявления	18
1.2. Патогенез. Модели взаимодействия антигена и Т-клеток	28
1.3. Этиология. Генетическая предрасположенность к развитию тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности	34
1.4. Прогнозирование неблагоприятного исхода (летального) у пациентов с Синдромом Стивенса-Джонсона/Токсическим эпидермальным некролизом	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Критерии включения и исключения	40
2.2. Участники исследования	40
2.3. Методы диагностики, определения причинно-значимого триггера и риска развития неблагоприятного исхода Синдрома Стивенса-Джонсона/Токсического эпидермального некролиза	42
2.3.1. Валидированные опросники, используемые в исследовании	45
2.3.1.1. ALDEN-алгоритм оценки лекарственной значимости (связи) для эпидермального некролиза	45
2.3.1.2. SCORTEN - прогностическая шкала тяжести состояния при синдроме Стивенса–Джонсона и Токсическом эпидермальном некролизе	49
2.4. Статистическая обработка результатов	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1. Общая характеристика пациентов	55
3.2. Динамика лабораторных показателей	60
3.3. Анализ терапии, применяемый у пациентов с Синдромом Стивенса-Джонсона/Токсическим эпидермальным некролизом	62
3.4. Оценка структуры причинно-значимых триггеров развития с Синдромом Стивенса-Джонсона/Токсическим эпидермальным некролизом	65
3.5. Роль факторов SCORTEN на госпитальную летальность	67

3.6. Модель оценки ассоциации клинико-лабораторных факторов с вероятностью летального исхода. Построение прогностической модели	73
3.7. Генетические предикторы развития Синдрома Стивенса-Джонсона/Токсического эпидермального некролиза.....	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

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 [1–3]. Заболевания проявляются острым и прогрессирующим поражением кожи и слизистых оболочек с развитием тяжелых осложнений, способных привести к неблагоприятному исходу [4–12]. 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 [10], в Германии - 1,89 на миллион [11], а в США - 4,2 на миллион [12]. Однако уже в начале XXI века результаты крупных эпидемиологических исследований в США [1] и Великобритании [7] показали более высокие показатели – 12,7 и 5,76 случая на миллион населения соответственно.

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% [1–2]. В связи с этим активно ведется поиск прогностических систем, позволяющих стратифицировать пациентов по степени риска и оптимизировать тактику лечения [15–18]. Наиболее широко применяемым инструментом прогнозирования летального исхода считается шкала SCORTEN (Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis - Шкала тяжести токсического эпидермального некролиза) [19].

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 [19]. В качестве альтернативы рассматривается шкала ABCD-10 [16], продемонстрировавшая сопоставимую прогностическую эффективность при

внутренней валидации [16]. Тем не менее при внешнем анализе SCORTEN вновь показала более высокую прогностическую значимость [20]. 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 [20–21]. 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 [22–29]. Высокая частота инфекционных мероприятий часто обуславливает необходимость длительного применения антибактериальной терапии [30]. 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 [18]. 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 [31–39]. 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 [40–43]. Данная стратегия показала эффективность в странах Юго-Восточной Азии и США, где крупные проспективные исследования продемонстрировали снижение заболеваемости после внедрения генетического скрининга [44–46]. 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 противосудорожных препаратов, выявленная в азиатской популяции, не была подтверждена в европейских когортах [47]. 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, посвященные 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 [1–2, 21–22].

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 тяжелых 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 персонифицированную 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 сокращение > 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 б «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 анализы 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 противоэпилептическими 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 опубликованных научных источников по теме диссертации, на основе их анализа выявил актуальные проблемы, что позволило сформулировать цель исследования и в дальнейшем разработать задачи. Автор осуществил сбор анамнеза, объективное обследование и принятие решения о включении пациента в исследование, контролировал проведение исследовательских процедур, разработал дизайн базы данных, провёл статистическую обработку и обобщение результатов, включая разработку прогностической модели. Самостоятельно провел отбор пациентов для включения в основную группу и группу сравнения в проспективную часть исследования (изучение генетических предикторов развития ССД/ТЭН), а также подготовил публикации по теме диссертации и написал текст диссертации.

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 167 из 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 [48]; 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.) [49]; 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.) [50]. Работа награждена премией города Москвы в области медицины в 2025 году (указ Мэра Москвы от 03 марта 2025 года № 13-УМ).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Библиографический анализ выполнен в соответствии с целями и задачами исследования. В обзоре представлены данные об патогенезе, основных триггерах и этиологических причинах развития летального исхода, клинических проявлениях, ключевых факторов риска неблагоприятного исхода и генетических предикторах развития ССД/ТЭН у пациентов, а также выявлены остающиеся нерешенными актуальные проблемы в современной аллергологии и иммунологии, которые требуют проведения новых исследований.

1.1. Определение, классификация и клинические проявления

ССД/ТЭН представляют собой редкие, но крайне тяжёлые и жизнеугрожающие реакции лекарственной гиперчувствительности замедленного типа, характеризующиеся острым поражением кожи и слизистых оболочек, сопровождающимся обширной отслойкой эпидермиса и гибелью кератиноцитов [4, 49]. В основе патологического процесса лежит иммунологически опосредованная цитотоксическая реакция, приводящая к массовому апоптозу эпидермальных клеток, индуцированному активированными Т-лимфоцитами посредством выделяемых ими цитокинов, таких как гранзим В, перфорин и Fas-лиганд и др. Эти механизмы обуславливают стремительное развитие эпидермолиза, мукозитов.

Впервые ССД был описан в 1922 году американскими врачами-педиатрами Альбертом Стивенсом и Франком Джонсоном, наблюдавшими у детей острое состояние, сопровождавшееся лихорадкой, поражением слизистых и генерализованными буллёзными высыпаниями [4, 50]. Спустя три десятилетия, в 1956 году, шотландский дерматолог Алан Лайелл выделил отдельной нозологической единицей-ТЭН, более тяжёлый фенотип заболевания, характеризующийся массивной отслойкой эпидермиса, напоминающей ожоговую рану [4, 51]. С течением времени стало очевидно, что ССД и ТЭН представляют

собой разные формы одного патологического процесса, различающиеся лишь площадью поражения кожных покровов. Согласно консенсусному определению, принятому в 1993 году, ССД диагностируется при поражении менее 10% поверхности тела, а ТЭН-при поражении более 30%; промежуточное состояние, при котором площадь поражения составляет от 10 до 30%, рассматривается как перекрытие ССД/ТЭН [52].

Начальные клинические проявления заболевания, как правило, неспецифичны, что значительно осложняет раннюю диагностику. У приблизительно трети пациентов продромальные симптомы предшествуют кожной симптоматике на несколько суток. К числу наиболее частых ранних проявлений относятся недомогание, повышение температуры тела, заложенность носа, кашель, боль в горле, миалгии и артралгии. На данном этапе заболевание нередко ошибочно трактуется как вирусная инфекция верхних дыхательных путей, что приводит к задержке оказания специализированной медицинской помощи [53–54]. В отдельных случаях ССД/ТЭН может дебютировать непосредственно с поражения кожных покровов или слизистых оболочек, минуя продромальную стадию.

Кожный процесс развивается остро и быстро прогрессирует. Первоначально появляются болезненные эритематозные или мишеневидные пятна, склонные к слиянию и образованию обширных участков покраснения. По мере прогрессирования на месте пятен формируются буллы-пузыри, заполненные серозной или серозно-геморрагической жидкостью. После их вскрытия образуются болезненные эрозивные поверхности, подверженные присоединению вторичной инфекции [53–54]. В ранние сроки заболевания отмечается положительный симптом Никольского-диагностический признак, свидетельствующий об активности эпидермолиза.

Высыпания обычно возникают симметрично, преимущественно на лице, верхней части туловища и проксимальных отделах конечностей, в дальнейшем процесс быстро приобретает генерализованный характер (в течение 2–3 суток). Прикосновения к поражённой коже сопровождаются выраженным болевым

синдромом, что существенно ограничивает движения и самообслуживание пациента (рисунок 1) [55–56].



Рисунок 1 – Клинические проявления ССД/ТЭН

Степень тяжести заболевания напрямую связана с площадью поражения кожных покровов, оцениваемой в процентах от общей площади поверхности тела (BSA, body surface area). Данный показатель является важным прогностическим параметром, отражающим площадь повреждения и служащим основой для классификации ССД/ТЭН. Его рекомендуется оценивать ежедневно, особенно в первую неделю от начала заболевания, поскольку именно в этот период происходит наиболее активное прогрессирование патологического процесса в коже.

Первоначально ССД и ТЭН, перекрытие ССД/ТЭН рассматривались как три отдельных фенотипа. Однако последующие исследования показали, что данное разделение условно и не всегда отражает реальные различия в прогнозе. Так, в одном из исследований, направленных на поиск дополнительных прогностических маркеров неблагоприятного течения, была выявлена значительная статистическая дисперсия показателей исхода при площади поражения кожи $\geq 10\%$, что показывает нецелесообразность выделения промежуточной формы (перекрытие ССД/ТЭН) [52, 57–58].

По данным японского многоцентрового эпидемиологического исследования, уровень смертности среди пациентов с площадью поражения кожи 10–30% составил 18,0%, а при поражении более 30%–39,8%; при этом

скорректированное значение p для множественных сравнений составило 0,037, что при применении поправки Бонферрони ($P < 0,017 = 0,05/3$) не достигло статистически значимого уровня различий [59]. Таким образом, различия в летальности между пациентами с перекрытием ССД/ТЭН и с ТЭН статистически недостоверны, что подтверждает их принадлежность к единому клинко-патогенетическому спектру. Исходя из этих данных, в диссертационном исследовании пациенты были распределены на две группы: ССД ($BSA < 10\%$) и ТЭН ($BSA \geq 10\%$). Такой подход позволяет объединить пациентов с перекрытием ССД/ТЭН и ТЭН в единую категорию тяжёлых форм заболевания, что более полно отражает особенности их клинического течения и прогностические параметры.

В связи с развитием обширных эрозивных поверхностей и потерей кожных покровов, кожа утрачивает способность выполнять основные барьерные функции-защитную, терморегуляторную и метаболическую. В результате нарушается поддержание гомеостатического равновесия, что приводит к развитию целого комплекса системных проблем. При отсутствии целостного эпидермального барьера происходит интенсивная потеря жидкости, электролитов и белков плазмы, что обуславливает выраженные нарушения водно-электролитного обмена, гиповолемию и гипопроотеинемию [60].

Развивающиеся при этом патологические состояния аналогичны по патогенезу тяжёлым ожогам кожи. Наблюдаются выраженные нарушения микроциркуляции, гемодинамики и метаболических процессов, что приводит к гипотензии, тахикардии, а также риску развития полиорганной недостаточности. Нарушение терморегуляции вследствие потери кожного покрова сопровождается гипер- или гипотермией, требующей постоянного мониторинга и коррекции в условиях интенсивной терапии.

Кроме того, утрата кожного барьера и слизистых оболочек ведёт к значительному ослаблению иммунных защитных механизмов. Отмечается вторичное иммунодефицитное состояние, проявляющееся снижением активности нейтрофилов и Т-лимфоцитов, а также повышенной восприимчивостью к

бактериальной и грибковой флоре. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являются: развитие сепсиса, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и раневые инфекции; наиболее частыми возбудителями являются *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp.* [60]. Развитие осложнений на фоне системной инфекции является ведущей причиной летальности при ССД/ТЭН, особенно в первые недели заболевания [60].

Степень тяжести указанных клинических нарушений напрямую коррелирует с BSA. При увеличении BSA возрастает объём потери жидкости и белка, выраженность электролитных нарушений и риск инфицирования обнажённых поверхностей, что требует проведения интенсивной инфузионной терапии, постоянного контроля баланса жидкости и электролитов, а также раннего назначения антибактериальной терапии с учётом возможной микрофлоры [60].

Вовлечение ногтевого аппарата в острый воспалительный процесс при ССД/ТЭН является частым явлением и может приводить к длительным морфологическим изменениям ногтевой пластины. К ним относятся онихомадезис (временная потеря ногтя), дистрофия, утолщение, деформация и продольная исчерченность ногтей, которые могут сохраняться в течение длительного времени после клинического выздоровления [61]. Кроме того, в первые шесть месяцев после острой фазы заболевания у части пациентов отмечаются различные формы алопеции, связанные как с прямым повреждением волосяных фолликулов в результате воспалительного процесса, так и с системными нарушениями обмена веществ. Наиболее часто поражаются волосистая часть головы, брови и ресницы, что негативно отражается на эстетическом и психоэмоциональном состоянии пациентов [62].

Несмотря на чрезвычайно тяжелое течение заболевания в фазе острой, кожные проявления в большинстве случаев регрессируют с формированием без выраженных рубцовых деформаций. Однако у части пациентов наблюдаются поствоспалительные изменения, такие как гипер- и гипопигментация, которые иногда сохраняются в течение нескольких месяцев после выписки из стационара. У части больных также наблюдаются образования поверхностных рубцов и зон

кожной атрофии, исключительно в участках, продолжающих наибольшему давлению или трению (рисунок 2) [61].

Кроме того, в ряде случаев последствия отсроченных нарушений со стороны слизистых оболочек, включая рубцовые изменения конъюнктивы, приводят к сращению века, развитию ксерофтальмии, а также поражению дыхательной полости рта и гениталий. Имеющиеся нарушения могут привести к стойкому снижению зрительной функции и нарушению репродуктивного здоровья, что требует мультидисциплинарного подхода к последующему наблюдению и реабилитации больных. Таким образом, ССД/ТЭН следует рассматривать не только как острое, но и как системное заболевание, сопровождающееся длительными последствиями, требующими комплексной терапии, включающей не только дерматологическую, но и мультидисциплинарную реабилитационную поддержку.



Рисунок 2 – Развитие очаговых гипер- и гипопигментации у пациентов с ССД/ТЭН в период реконвалесценции

Вовлечение слизистых оболочек в патологический процесс регистрируется более чем у 90% больных с ССД/ТЭН, причём примерно в 80% случаев отмечается поражение двух и более анатомических областей [63]. Поражение слизистых оболочек характеризуется развитием воспалительных и эрозивно-язвенных

изменений в области красной каймы губ, слизистой оболочки полости рта, мочеполовой системы, верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [63–64].

Поражение слизистой оболочки полости рта наблюдается у абсолютного большинства пациентов (до 100%) с ССД/ТЭН в острой фазе заболевания и проявляется в виде болезненных мукозитов, отёка, гиперемии, формированием обширных эрозивно-язвенных дефектов и кровоточивостью поверхности [63]. Эти изменения сопровождаются выраженным болевым синдромом, нарушением глотания и артикуляции. В тяжёлых случаях пациенты полностью теряют возможность самостоятельного приёма пищи, что требует постановки назогастрального зонда и проведения энтерального или парентерального питания [65].

В период реконвалесценции наиболее распространённым осложнением является развитие стойкой ксеростомии, связанной с повреждением малых слюнных желёз и нарушением секреторной функции слизистой [66]. При этом нередко формируются рубцовые изменения и микростомия, ограничивающая открывание рта, что значительно снижает качество жизни пациентов.

Поражение слизистых оболочек глаз наблюдается у 60–100% больных ССД/ТЭН и может варьировать от лёгких форм-двустороннего конъюнктивита, до тяжёлых язвенно-некротических поражений роговицы [67–70]. В острую фазу пациенты предъявляют жалобы на снижение зрения, слезотечение, светобоязнь и выраженную боль в глазах [67]. Долгосрочные офтальмологические осложнения развиваются у большинства пациентов вне зависимости от тяжести острого процесса и нередко имеют непредсказуемое течение [71]. Согласно данным литературы, до 90% пациентов, перенёсших ССД/ТЭН, в дальнейшем испытывают те или иные проблемы, связанные с нарушением функции зрения.

В 2007 году Сотозоно и соавт. [73] предложили классификацию хронических офтальмологических осложнений у пациентов с перенесённым ССД/ТЭН, включающую три категории и 13 клинических проявлений, по уровню локализации: на веках, конъюнктиве и роговице. В 2019 году данная

классификация была дополнена и модифицирована: в неё включены более тяжёлые осложнения, такие как разрушение мейбомиевых желез, ороговение края века, развитие энтропиона и эктропиона, трихиаз, закупорка слёзных точек и другие [74]. Поражения конъюнктивы могут приводить к хроническому воспалению, изъязвлениям, рубцеванию и плоскоклеточной метаплазии [75]. Обструкция протоков слёзных желёз и разрушение бокаловидных клеток нарушают стабильность слёзной плёнки, изменяя её муциновый и липидный компоненты, что влечёт за собой развитие тяжёлого течения синдрома «сухого глаза» [75].

Микротравмы век и нарушение смыкания глазной щели приводят к хроническим дефектам эпителия роговицы, неоваскуляризации, лимбальной недостаточности, конъюнктивализации и кератинизации поверхности роговицы, что может завершиться её перфорацией и полной потерей зрения [76]. В связи с этим все пациенты с ССД/ТЭН должны проходить обязательный офтальмологический осмотр в острой фазе заболевания, а также находиться под длительным динамическим наблюдением офтальмолога, так как необратимые осложнения могут развиваться даже спустя десятилетия [67].

Поражения со стороны органов оториноларингологической системы регистрируются у значительной части пациентов и проявляются дисфагией, дисфонией, одинофагией, заложенностью носа, оталгией, одышкой, а также эрозиями слизистой оболочки носовой полости [65, 77]. При ТЭН описаны случаи эрозивного поражения наружного слухового прохода в острой фазе заболевания [77]. Поражения гортани встречаются примерно у 30% больных и проявляются гиперемией, отёком и эрозивными изменениями [77].

При наличии жалоб на охриплость или дыхательные расстройства показано проведение фиброэндоскопии для исключения поражения гортани и обструкции дыхательных путей [64, 77]. Несмотря на то, что у большинства пациентов слизистая оболочка ЛОР-органов полностью реэпителизируется в течение года, в литературе описаны случаи развития стойких осложнений-стенозирующих

поражений гортани, рубцевания слухового прохода и образования синехий между ушной раковиной и кожей головы [78–80].

Поражения мочеполовой системы являются одним из наиболее тяжёлых проявлений заболевания и наблюдаются как у мужчин, так и у женщин. В острой фазе отмечаются эрозии, язвенные дефекты и отёк слизистой в области наружных половых органов, сопровождающиеся выраженной болезненностью, дизурией, гематурией, выделениями из половых путей и затруднением мочеиспускания [81–82].

В период реконвалесценции у 20–25% пациентов могут развиваться хронические осложнения: диспареуния, синдром хронической тазовой боли, формирование стриктур уретры, сращений и спаек полового члена, фимоз, а также нарушения фертильности [83–84].

Поражения нижних дыхательных путей при ССД/ТЭН характеризуются десквамацией эпителия бронхиального дерева и могут сопровождаться выраженной дыхательной недостаточностью [85]. Эти осложнения нередко ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и летальным исходом. Диагностика осуществляется при помощи фибробронхоскопии, позволяющей визуализировать поражённые участки дыхательных путей.

Согласно опубликованным данным, до 38% пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН в острой фазе нуждаются в проведении искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [85–86]. Необходимость ИВЛ у взрослых пациентов с ТЭН напрямую связана с повышением летальности. В остром периоде нередко регистрируются такие осложнения, как отёк лёгких, ателектазы, бактериальная пневмония, которые развиваются примерно у 25% больных [85].

Поздние постинфекционные осложнения включают облитерирующий бронхолит, бронхоэктазы и хронический бронхит [86]. По данным функциональных исследований, у 56% пациентов, перенёсших ССД/ТЭН с вовлечением дыхательной системы, выявляются отклонения показателей спирометрии и снижение диффузионной способности лёгких [87].

В острой фазе заболевания у значительного числа пациентов развивается острое почечное повреждение, сопровождающееся электролитными нарушениями и нарушением экскреторной функции [88–89]. Наибольший риск характерен для пожилых пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями почек [88]. Клинически поражение проявляется протеинурией, микрогематурией, уремией и азотемией, а повышение уровня мочевины более 10 ммоль/л включено в шкалу SCORTEN как прогностически неблагоприятный признак. Отмечено, что частота почечных осложнений значительно выше у больных, у которых ССД/ТЭН индуцирован приёмом аллопуринола [90–91].

Поражения желудочно-кишечного тракта встречаются реже, однако могут иметь фатальный характер. В литературе описаны отдельные случаи некротизирующего поражения желудка, тонкой и толстой кишки с развитием мезентериальной ишемии, сильной абдоминальной боли, кровотечения и диареи [92–94]. У некоторых пациентов через месяцы или годы после перенесённого ССД/ТЭН развивается стриктура пищевода [95–97]. Также зарегистрированы случаи лекарственно-индуцированного гепатита, сопровождающегося тяжёлым цитолитическим синдромом и нарушением коагуляции [98]. В связи с этим в острой фазе заболевания показан постоянный мониторинг показателей функции печени и системы гемостаза.

Синдром исчезающих желчных протоков представляет собой редкое, но крайне тяжёлое осложнение ССД/ТЭН, характеризующееся прогрессирующим разрушением внутрипечёночных желчных протоков [99]. Данное состояние может приводить к развитию выраженного холестаза и вторичного билиарного цирроза печени, требующего трансплантации [100]. Тем не менее, по сравнению с другими реакциями лекарственной гиперчувствительности, такими как DRESS-синдром, тяжесть и продолжительность поражения печени при ССД/ТЭН, как правило, менее выражены [101].

У пациентов в острую фазу часто развиваются тяжёлые метаболические нарушения, что требует индивидуального подбора питания и постоянного контроля нутритивного статуса. Из-за значительных потерь белка с раневым

экссудатом необходимо компенсировать повышенные белковые потребности для оптимального заживления кожных дефектов [102]. Пероральный приём пищи зачастую невозможен вследствие выраженной боли при мукозите ротовой полости, что делает необходимым использование назогастрального зонда [103]. В случаях, когда энтеральное питание невозможно, рекомендуется раннее начало полного парентерального питания для адекватного восполнения энергетических и белковых потерь [104].

1.2. Патогенез. Модели взаимодействия антигена и Т-клеток

Впервые понятие «гиперчувствительность» было введено в 1951 году Филиппом Геллом и Изабель Хайнд при описании механизма реакции на туберкулиновую пробу [105]. Этот термин обозначал повышенную реактивность организма на повторное воздействие антигена, ранее вызвавшего иммунный ответ. Первоначально концепция гиперчувствительности рассматривалась как инструмент для объяснения различных клинических проявлений аллергических реакций и поствакцинальных осложнений. Однако с течением времени и развитием иммунологии стало очевидно, что гиперчувствительность представляет собой широкий спектр патологических реакций, включающих как аллергические, так и аутоиммунные механизмы.

В 1963 году понятие гиперчувствительности было формализовано и получило современное определение-нежелательная или повреждающая реакция организма на стимул, возникающая в результате чрезмерной или неадекватной активации адаптивного иммунитета. Это определение позволило объединить два ранее разрозненных понятия- «аллергия», обусловленная действием экзогенных факторов (внешних антигенов), и «аутоиммунитет», возникающий под действием эндогенных стимулов [106].

В конце 20 века Гелл и Кумбс предложили фундаментальную классификацию реакций гиперчувствительности:

- Тип I-немедленного типа (опосредованный IgE), который лежит в основе анафилаксии и атопических заболеваний;
- Тип II-цитотоксический (антитело-опосредованный), связанный с комплемент-зависимым лизисом клеток и активацией Fc-рецепторов;
- Тип III-иммунокомплексный, возникающий при отложении циркулирующих иммунных комплексов в тканях;
- Тип IV-замедленного типа, клеточно-опосредованный, при котором ключевую роль играют Т-лимфоциты [106].

Длительная время эта классификация оставалась наиболее широко используемой в клинической практике для объяснения патогенеза иммуноопосредованных состояний, включая тяжёлые формы лекарственной гиперчувствительности.

В 2023 году целевая группа Европейской академии аллергии и клинической иммунологии (ЕААСI) представила обновлённую номенклатуру аллергических заболеваний, которая отразила современные представления о молекулярных и клеточных механизмах иммунного ответа. В данном позиционном документе было предложено расширить систему классификации реакций гиперчувствительности до семи типов (I–VII), что позволило более точно отразить разнообразие иммунопатогенетических механизмов, участвующих как в аллергических, так и в аутоиммунных процессах [107]. Согласно этой современной номенклатуре, ССД и ТЭН классифицируются как реакции IVa типа-клеточно-опосредованные реакции гиперчувствительности, при которых ведущая роль принадлежит CD8⁺ цитотоксическим Т-лимфоцитам.

Ключевым патогенетическим событием при развитии ССД/ТЭН является специфическое взаимодействие между антигеном, представленным на поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК) в комплексе с HLA, и Т-клеточным рецептором (ТКР), экспрессируемым на CD8⁺ цитотоксических лимфоцитах [108]. Данное взаимодействие запускает цепь реакций клеточной активации, приводящих к высвобождению медиаторов цитотоксичности-

гранзимов, перфорины и Fas-лиганда, что в итоге вызывает апоптоз кератиноцитов и некролиз эпидермиса.

Для объяснения того, как ЛС или их метаболиты становятся антигенными стимулами, было предложено несколько патогенетических моделей [109]:

1. Модель гаптен/прогаптен;
2. Модель прямого фармакологического взаимодействия (pharmacological interaction, PI);
3. Модель изменённого пептидного репертуара.

Согласно модели гаптен/прогаптен, причинно-значимый лекарственный агент или его метаболит (прогаптен) ковалентно связывается с эндогенным белком-переносчиком, образуя гаптен-белковый комплекс, который далее распознаётся АПК. Последняя обрабатывает данный комплекс и презентует его на своей мембране в составе HLA-молекулы. Таким образом, активируются антиген-специфические Т-клетки, запускающие реакцию клеточного иммунитета. Для этой модели характерно наличие фазы сенсibilизации, которая предшествует развитию полноценной иммунной реакции, что объясняет, почему у пациентов ССД/ТЭН заболевание возникает при неоднократном контакте с причинно-значимым триггером [110]. Данная модель является ключевой в патогенезе аллергического контактного дерматита и ряда лекарственных реакций на β -лактамы антибиотики, где антигенная детерминанта формируется за счёт ковалентной модификации белков организма лекарственными метаболитами [111]. В отличие от этого, согласно концепции PI, причинно-значимый препарат или его метаболит не ковалентно взаимодействует с ТКР и HLA, индуцируя активацию Т-клеток без участия антигенной презентации и внутриклеточной обработки антигена. Такая активация происходит мгновенно, без необходимости формирования иммунологической памяти и периода сенсibilизации [112]. Исследования Янг и соавт. с использованием масс-спектрометрии при изучении ССД/ТЭН, ассоциированного с приёмом карбамазепина, выявили, что ЛС взаимодействует с HLA-B*15:02 без ковалентной модификации пептидов. Это подтверждает гипотезу о фармакологическом (PI-) механизме активации CD8⁺ Т-

клеток, который приводит к массивному цитотоксическому ответу и апоптозу эпидермальных клеток [113]. Аналогичные данные получены и в отношении аллопуринола, приём которого является одним из наиболее частых триггеров развития ССД/ТЭН. Предполагается, что реакция гиперчувствительности в данном случае инициируется не самим препаратом, а его метаболитом-оксипуринолом, способным нековалентно взаимодействовать с ТКР и НЛА-комплексом, запуская цитотоксический иммунный ответ по механизму РI-модели [114].

Модель изменённого пептидного репертуара предполагает, что ЛС или его метаболит модифицирует состав пептидов, которые экспрессируются на молекулах НЛА, не взаимодействуя напрямую с Т-клеточным рецептором или ковалентно с белком-переносчиком [110]. В этой модели препарат действует как «молекулярный модулятор», изменяя пептидный набор, доступный для распознавания CD8⁺ Т-лимфоцитами, что приводит к активации Т-клеток.

Ключевой особенностью данной модели является то, что ЛС не служат прямым антигеном, а изменяет процесс презентации эндогенных пептидов АПК. В результате Т-клетки распознают новый, «аномальный» пептид-НЛА комплекс как чужеродный, что запускает мощный цитотоксический ответ. Эта модель объясняет почему индивидуальная предрасположенность (наличие определённых НЛА-аллелей) играет решающую роль в патогенезе ССД/ТЭН.

Таким образом, патогенез ССД/ТЭН является результатом сочетания генетической предрасположенности (определённые НЛА-аллели) и фармакологических свойств лекарственного агента, приводящего к нарушению иммунологической толерантности и развитию тяжелой цитотоксической реакции, направленной против собственных клеток кожи и слизистых оболочек.

После активации CD8⁺ Т-клеток наступает так называемая эффекторная фаза, в ходе которой реализуются механизмы апоптоза и некроптоза кератиноцитов. Активированные цитотоксические Т-клетки инициируют продукцию различных цитокинов и хемокинов, а также запускают апоптоз/некроптоз эпидермальных клеток через несколько основных путей:

Fas/FasL, перфорин/гранзимовый и гранулизин-опосредованный [115]. Помимо этого, доказано, что активированные ЛС моноциты могут дополнительно стимулировать некроптоз кератиноцитов через связывание аннексина A1 с рецептором формилпептида 1 на поверхности эпидермальных клеток [115].

Исследования образцов жидкости, полученных из булл пациентов с ССД/ТЭН, выявило у пациентов с ССД/ТЭН наличие высокой концентрации олигоклональных CD8⁺ Т-клеток, НК-клеток, моноцитов и макрофагов. Основными медиаторами апоптоза, выявляемыми в образцах жидкости, полученных из булл, являются перфорин, гранзим В, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), растворимый FasL и гранулизин [91, 117–118]. Недавние исследования подчеркивают возрастающую роль клеток врожденного иммунитета: помимо НК-клеток, моноцитов и макрофагов, установлено, что нейтрофилы также активно участвуют в ранних стадиях воспалительной реакции, подвергаясь процессу нетозиса и высвобождая медиаторы, способствующие некроптозу кератиноцитов [119].

Одним из ключевых механизмов апоптоза кератиноцитов является путь Fas/FasL. Связывание FasL с рецептором Fas, известным как «рецептор смерти», приводит к образованию комплекса, который активирует каспазу-8 и запускает механизмы апоптоза [120]. При этом в литературе описаны неоднозначные результаты: в одних работах отмечается выраженная экспрессия FasL на кератиноцитах у пациентов с ТЭН, тогда как в других – её уровень в тех же клетках оказывается минимальным [121–122].

Другим значимым механизмом апоптоза является высвобождение цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами перфорина и гранзима В. Перфорин формирует поры в мембране клетки-мишени, обеспечивая проникновение гранзима В в цитоплазму. Последний, являясь сериновой протеазой, активирует каспазы-3 и -7, что в итоге приводит к запуску апоптоза [123–124]. Исследование сыворотки крови и буллёзной жидкости у пациентов с ССД/ТЭН демонстрирует повышение уровней перфорина и гранзима В. Тяжесть течения ССД/ТЭН коррелирует с более высокой концентрацией гранзима В [125].

Особую роль в патогенезе ССД/ТЭН играет гранулизин, который секретируется натуральными киллерами и CD8⁺ Т-клетками. Он индуцирует гибель кератиноцитов за счёт повреждения клеточной мембраны и активации внутриклеточных каспаз [126–127]. У пациентов с ССД/ТЭН уровень гранулизина в сыворотке и буллёзной жидкости значительно превышает показатели здоровых людей и напрямую связан с тяжестью клинических проявлений [128–129]. По данным сравнительного анализа экспрессии генов, в клетках буллёзного содержимого экспрессия гранулизина выше в 10–20 раз по сравнению с мононуклеарами периферической крови, а гранзима – примерно в 8 раз [128]. Это подтверждает одну из главных ролей гранулизина в развитии апоптоза кератиноцитов при ССД/ТЭН.

Помимо апоптоза, существенное значение имеет некроптоз – форма клеточной гибели, сопровождающаяся выраженной воспалительной реакцией за счёт высвобождения DAMPs (damage-associated molecular patterns). В исследованиях Сайто и соавторов показано, что важным пусковым механизмом некроптоза является взаимодействие аннексина A1, выделяемого моноцитами, с рецепторами формилпептидов 1 (FPR1) на кератиноцитах [130].

В последние годы всё больше внимания уделяется взаимосвязи врождённого и адаптивного иммунитета в развитии ССД/ТЭН. Нейтрофильные внеклеточные ловушки (NET), состоящие из сетей ДНК, гистонов и гранулярных белков, инициируют процесс нетозиса, который стимулирует синтез интерлейкина-37 (ИЛ-37) и повышает экспрессию FPR1 на кератиноцитах. В свою очередь кератиноциты, подвергающиеся некроптозу, также выделяют ИЛ-37, создавая положительный петлевой механизм, усиливающий некроптоз оставшихся эпидермальных клеток [119].

Одним из ведущих провоспалительных медиаторов при ССД/ТЭН является ФНО- α , секретируемый активированными CD8⁺ Т-клетками. ФНО- α способствует гибели кератиноцитов как через апоптоз, так и через некроптоз (в зависимости от активации каспазы-8), а также стимулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 (ММП9), участвующей в деградации базальной мембраны

через расщепление коллагена IV типа [131–133]. Наличие MMP9 в буллезной жидкости и коже пациентов с ССД/ТЭН подтверждает его участие в разрушении дермо-эпидермального соединения.

Помимо указанных медиаторов, в патогенезе ССД/ТЭН обсуждается участие ряда других интерлейкинов. Например, повышение уровня ИЛ-15 в сыворотке связано с тяжестью заболевания и высоким уровнем летальности [134]. Экспрессия ИЛ-15 и ИЛ-15RA в клетках из буллезной жидкости значительно выше, чем в мононуклеарных клетках периферической крови, тогда как здоровая кожа практически не экспрессирует ИЛ-15RA [135]. Кроме того, отмечается увеличение уровней ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-13 и Интерфероны- γ , однако их конкретная роль в патогенезе ССД/ТЭН остаётся недостаточно изученной [135–137].

Таким образом, эффекторная фаза ССД/ТЭН является результатом комплексного взаимодействия адаптивных и врождённых иммунных механизмов, включающих CD8⁺ Т-клетки, НК-клетки, моноциты, макрофаги и нейтрофилы. Основными медиаторами клеточной цитотоксичности выступают гранулизин, перфорин, гранзим В и ФНО- α , а также MMP9 и ИЛ-37, которые обеспечивают активацию как апоптоза, так и некроптоза кератиноцитов, что приводит к массивному эпидермолизу и развитию тяжелого клинического течения ССД/ТЭН.

1.3. Этиология. Генетическая предрасположенность к развитию тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности

ЛС являются наиболее распространенным этиологическим фактором развития ССД/ТЭН. Согласно опубликованным фармакологическим отчетам, выделяют несколько групп препаратов, входящих в группу «высокого риска» развития тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности замедленного типа, к ним относятся: аллопуринол, ароматические противоэпилептические препараты (окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал и в особенности карбамазепин), ламотриджин, антибактериальные препараты, в частности

сульфасалазин, невирапин и нестероидные противовоспалительные средства класса оксикамов [4; 138-141]. Отдельно выделяют ССД, ассоциированный с *Mycoplasma pneumoniae*, однако сообщается, что в более чем трети случаев триггер развития ССД/ТЭН обнаружить не удастся [142]. В 2010 году был разработан алгоритм определения лекарственного препарата-триггера развития ССД/ТЭН (ALDEN - Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis). Задачей данного алгоритма является не только определение наиболее вероятного «причинно-значимого» триггера развития ССД/ТЭН, но и определение тех препаратов, которые могут безопасно применяться пациентами повторно. Хотя заполнение ALDEN является сложным и трудоемким, данный алгоритм в настоящее время является золотым стандартом определения «препарата-виновника». Этот алгоритм специфичен для ССД/ТЭН, поскольку он включает некоторые характеристики, характерные для только данной патологии. Эта специфичность исключает его применение при других формах лекарственной гиперчувствительности [142].

Описаны единичные случаи развития ТЭН после проведения вакцинации: против гепатита В, ветряной оспы, гемофильной инфекции и сезонного гриппа [143-144]. Также сообщается о том, что коронавирусная инфекция также может выступать в роли этиологического фактора развития ССД/ТЭН [145].

В настоящее время важным направлением исследований является изучение роли высокополиморфного строения HLA в развитие ССД/ ТЭН в разных популяциях [146]. Аллели HLA, связанные с развитием ССД/ТЭН, действуют как биомаркеры при подборе персонализированной терапии. Фенотипы строения локусов HLA различаются в разных этнических группах [147]. Генетический риск развития ССД/ТЭН, варьируется в зависимости от конкретных препаратов и конкретных аллелей HLA [148]. Благодаря расширенным фармакогеномным исследованиям мы получили более глубокое понимание генетической основы развития ССД/ТЭН. Биологическая функция HLA заключается в презентации антигенов ТКР для развития специфических иммунных реакций. В настоящее время не вызывает сомнения, что существуют ассоциации HLA с развитием

ССД/ТЭН при приеме специфичного для конкретного лекарственного препарата HLA. Исходя из характеристик, некоторые препараты ограничиваются определенными HLA в определенных популяциях, тогда как другие препараты более общие для различных аллелей HLA. Существует тесная связь между реакцией на определенные ЛС и определенными аллелями HLA, что позволяет прогнозировать развитие гиперчувствительности к ЛС. Было обнаружено, что запрет на назначение карбамазепина у пациентов с выявленной аллелью HLA-B*15:02, является эффективным средством предотвращения ССД/ТЭН у пациентов, нуждающихся в противоэпилептической терапии. При изучении генетических предикторов развития ССД/ТЭН на когортах пациентов из европейских стран корреляционной связи между наличием HLA-B*15:02 и возникновением лекарственной гиперчувствительности замедленного типа получено не было [9].

1.4. Прогнозирование неблагоприятного исхода (летального) у пациентов с Синдромом Стивенса-Джонсона/Токсическим эпидермальным некролизом

SCORTEN-это шкала, разработанная для прогнозирования риска неблагоприятного исхода (летального) у пациентов с ССД/ТЭН. Она была создана и валидирована на основании данных пациентов, поступивших в клинические учреждения в период с 1979 по 1998 год с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН [19]. SCORTEN включает в себя семь клинических и лабораторных параметров, каждый из которых имеет определённое значение для прогноза летальности, с диапазоном прогнозируемой вероятности смертности от 3,2% до 90,0%.

Помимо своей основной функции-прогнозирования летальности-SCORTEN выполняет вторичную роль внутреннего контроля в клинических исследованиях, направленных на оценку эффективности различных терапевтических схем при ССД/ТЭН, а также активно используется как эталон для оценки качества медицинской помощи в специализированных центрах по всему миру [148]. Таким

образом, шкала не только помогает прогнозировать исход, но и служит инструментом стандартизации клинической практики.

На сегодняшний день опубликовано около 64 исследований, посвящённых оценке эффективности SCORTEN в различных клинических и демографических популяциях [149]. Эти исследования подтвердили надёжность шкалы, однако выявили ряд ограничений, связанных с её применением в современных условиях. Современные данные свидетельствуют о том, что при значениях шкалы менее 3 баллов летальность нередко оказывается заниженной, тогда как при показателях выше 3 баллов риск, напротив, может переоцениваться [150–153]. Подобные расхождения, вероятно, обусловлены эволюцией клинической практики: внедрением новых терапевтических подходов, а также совершенствованием методов интенсивной терапии и поддерживающего лечения, что в целом повлияло на прогностическую точность исходной модели. Тем не менее, несмотря на указанные ограничения, шкала SCORTEN по-прежнему рассматривается как основной инструмент для оценки риска летального исхода у пациентов с ССД/ТЭН.

В последние годы всё больше внимания уделяется поиску дополнительных прогностических маркеров, которые могли бы повысить точность стратификации риска и способствовать более раннему выявлению пациентов с неблагоприятным прогнозом. Среди наиболее обсуждаемых параметров-гематологические индексы, получаемые из рутинного общего анализа крови:

- нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR);
- отношение тромбоцитов к лимфоцитам (PLR);
- отношение лимфоцитов к моноцитам (LMR) [154–158].

Эти показатели отражают степень активности системного воспаления и являются ключевыми лабораторными индексами, используемыми для оценки пациентов в критических состояниях. Обсуждаемые биомаркеры уже показали значимую прогностическую ценность при таких тяжёлых состояниях, как злокачественные новообразования и сепсис. В контексте ССД/ТЭН роль этих

лабораторных индексов в прогнозировании риска летальности остаётся особенно актуальной.

Таким образом, на современном этапе SCORTEN до сих пор сохраняет ведущую роль в клинической практике для прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с ССД/ТЭН, однако выше описанные проблемы требуют интеграция новых лабораторно-клинических индексов, которые позволят открыть новые перспективы в повышении точности прогнозирования и улучшения исходов пациентов [154–158].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на клинической базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы».

Дизайн диссертационной работы предусматривал проведение исследования в два этапа, включающих ретроспективный и проспективный подходы, что обеспечивало комплексное изучение как клинических, так и генетических факторов, влияющих на развитие тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности замедленного типа (ССД/ТЭН).

Первый этап исследования был организован как открытое многоцентровое ретроспективное исследование без рандомизации. В него включались все пациенты с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН, проходившие лечение в стационарах города Москвы, подконтрольных Департаменту здравоохранения города Москвы, с января 2020 года по март 2025 года. Основная цель данного этапа заключалась в выявлении ключевых причинно-значимых триггеров развития ССД/ТЭН и клинико-лабораторных и эпидемиологических особенностей у пациентов, получающих лечение в медицинских учреждениях города Москвы.

На основании полученных данных проводился статистический анализ, позволяющий определить группы препаратов, наиболее часто ассоциированные с развитием ССД/ТЭН, и подготовить основу для включения пациентов во второй этап исследования.

Второй этап исследования имел открытый одноцентровый проспективный дизайн и проводился в ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ». На этом этапе проводился отбор пациентов, принимающих препараты группы высокого риска, наиболее актуальные для московской когорты пациентов по результатам

ретроспективного этапа исследования, для проведения генетического тестирования с целью выявления предрасположенности к развитию ССД/ТЭН. Период проведения обоих этапов составил пять лет (2020–2025 гг.).

Перед началом исследования было получено одобрение Локального этического комитета ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ», а все пациенты (исключение составила группа пациентов с развитием летального исхода ($n=28$), которые были включены в исследование ретроспективно, клинико-лабораторные данные данной группы пациентов были получены при анализе ЕМИАС) подписывали добровольное информированное согласие, включающее:

- Разъяснение форм фотодокументации кожного процесса;
- Разрешение на проведение анкетирования и сбор клинико-лабораторных данных;
- Разъяснение методики проведения генетического тестирования (для участников второго этапа) и потенциальные риски.

2.1. Критерии включения и исключения

Критерии включения:

1. Возраст старше 18 лет;
2. Верифицированный диагноз ССД и/или ТЭН;
3. Подписание добровольного информированного согласия.

Критерии исключения:

1. Возраст младше 18 лет;
2. Отказ от подписания информированного согласия.

2.2. Участники исследования

Для ретроспективного анализа анализировались данные выгрузки полученной из единой медицинской информационно-аналитической системы города Москвы (ЕМИАС), включающие истории болезни пациентов с января 2020

по декабрь 2023 года. Изначально была получена информация о 230 пациентах старше 18 лет с диагнозами L51.1-Буллезная эритема многоформная и L51.2-Токсический эпидермальный некролиз [Лайелла].

При анализе проводился анализ медицинской документации для достоверной верификации диагноза ССД/ТЭН, включающий в себя:

- острое начало симптомов;
- фармакологический и инфекционный анамнез;
- спектр сопутствующих заболеваний;
- наличие ранее верифицированного диагноза ССД/ТЭН в анамнезе;
- описание локального статуса.

В результате из первоначальной выборки был исключен 61 пациент с неубедительным диагнозом (диагноз ССД/ТЭН вызывал сомнения при оценки клинико-анамнестических данных согласно доступной медицинской документации). В финальный анализ были включены 150 пациентов (68 пациентов (45,3%)-ССД; 82 пациентов (54,7%)-ТЭН).

Когорта первого этапа (ретроспективного) исследования, включала случаи с подтвержденным причинно-значимым триггером и идиопатические случаи, где достоверно невозможно было определить специфический триггер. Для ЛС использовался алгоритм оценки лекарственной значимости (связи) для эпидермального некролиза ALDEN (см. пункт 2.3.1.1.) [142].

Согласно результатам статистического анализа, проведенного на первом этапе исследования, была определена основная группа пациентов с верифицированным диагнозом ССД/ТЭН, индуцированным препаратами группы высокого риска для включения пациентов с проспективный этап исследования для выявления генетической предрасположенности к развитию ССД/ТЭН.

В исследовании для оценки статистической значимости полученных результатов принимала участие также и группа сравнения, которая включала пациентов, получающих противоэпилептические (карбамазепин, ламотриджин), противовоспалительные (аллопуринол) препараты более 3-х месяцев, без зарегистрированного развития нежелательных лекарственных явлений.

Исследуемые сравнительная и основная группы были сопоставимы по полу и возрасту. Характеристика основной и сравнительной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Основная характеристика пациентов основной и сравнительной группы, участвующих во втором этапе исследования

	Группа	
	Основная, n=39	Сравнения* n=30
Возраст Me [IQR]		
Ламотриджин	26; 19,00–31,00	25,00; 19,00–37,00
Карбамазепин	29; 26,00–61,50	27,00; 24,00–57,50
Аллопуринол	42; 39,00-69,00	46; 37,00-67,50
Пол		
Мужской	12; 30,8%	12; 40%
Женский	27; 69,2%	18; 60%
Фенотип		
ССД	13; 33,3%	-
ТЭН	26; 66,7%	
ЛС		
Ламотриджин	17	12
Карбамазепин	17	13
Аллопуринол	5	5
Длительность приема Me [IQR]:		
Ламотриджин	13; 9,00-19,00	39,00; 25,00-57,50
Карбамазепин	14; 7,00–15,00	
Аллопуринол	14; 13,00-15,00	
Me [IQR]-медиана межквартильным размахом		
Примечание: *- пациенты получали терапию лекарственными средствами (Л/С) более 3-х месяцев и зарегистрированных НЛР в данной когорте не было		

2.3. Методы диагностики, определения причинно-значимого триггера и риска развития неблагоприятного исхода Синдрома Стивенса-Джонсона/Токсического эпидермального некролиза

Для верификации диагноза, создания прогностической модели неблагоприятного исхода ССД/ТЭН проведен комплексный анализ клинико-лабораторных, инструментальных данных согласно принятому клиническому

протоколу по лечению пациентов с ССД/ТЭН в ГБУЗ «МКНИЦ Больница 52 ДЗМ» (СОП №407 от 13.06.2023).

Пациенты, включенные в исследования, были комплексно консультированы смежными специалистами: дерматовенерологами, оториноларингологами, офтальмологами, урологами (для пациентов мужского пола), гинекологами (для пациентов женского пола). У всех пациентов был проанализирован анамнез заболевания, включая лекарственный анамнез, сроки развития высыпаний, длительность клинических проявлений до момента госпитализации, а также особенности клинических проявлений (наличие сопутствующих заболеваний, таких как активный онкологический или инфекционный процесс, спектр других сопутствующих патологий и состояний, предшествующая терапия). Пациентам, включенным в проспективный этап исследования для верификации генетических предикторов, дополнительно проводилось обследование HLA-типирование методом секвенирования следующего поколения (NGS).

У каждого пациента (как ретроспективный этап, так и проспективный), собирались следующие данные:

Анамнестические данные:

- пол, возраст;
- клинические проявления (поражение органов и систем);
- длительность заболевания;
- время до момента госпитализации в профильный стационар;
- длительность госпитализации (в том числе длительность госпитализации в отделения интенсивной терапии и линейные отделения);
- госпитализация в другие стационары перед переводом в профильное учреждение;
- триггер развития ССД/ТЭН;
- спектр используемых препаратов пациентом в течение 3-х месяцев до момента появления первых симптомов (указывается длительность приема и сроки использования каждого препарата);
- наличие ранее эпизодов ССД/ТЭН в анамнезе;

- спектр сопутствующей патологии.

Данные клинического объективного обследования (в момент острого состояния):

- анализ жалоб, общий осмотр;
- анализ объёма поражения кожи и слизистых оболочек;
- оценка симптома Никольского при поступлении;
- пальпация, перкуссия, аускультация.

Лабораторные методы исследования (в момент острого состояния):

- общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализы крови с определением показателей воспалительной активности, а также белково-электролитный статус пациента;
- пациентам, направленным на генетическое обследования, проводилось взятие крови для проведения HLA-типирование методом секвенирования следующего поколения (NGS) I (локус А, локус В, локус С) класса.

Дополнительные диагностические обследования (в момент острого состояния):

- всем пациентам проводилась компьютерная томография органов грудной клетки или рентгенография органов грудной клетки, при необходимости проводилось дополнительное инструментальное обследование в зависимости от клинических проявления заболевания и развития осложнений;
- всем пациентам проводилось взятие биоматериалов (моча, кровь, мазки со слизистых оболочек (ротовая полость, мочеполовая система), мазки кожи) для проведения бактериологического исследования для оценки наличия инфекционных осложнений;
- Данные были стандартизированы и внесены в электронную базу («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 [48].) для последующего статистического анализа.

2.3.1. Валидированные опросники, используемые в исследовании

В данном разделе будут приведены валидированные шкалы, которые использовались в работе для оценки риска развития неблагоприятного исхода и причинно-значимого триггера ССД/ТЭН.

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

Шкала ALDEN была создана как специализированный инструмент для определения вероятности причинной связи между приёмом лекарственного средства и развитием ССД/ТЭН. Она разработана международной исследовательской группой «RegiSCAR» и впоследствии прошла валидацию на основе данных крупного многоцентрового европейского исследования «EuroSCAR», посвящённого тяжёлым кожным лекарственным реакциям (Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCAR).

Основная цель внедрения шкалы заключалась в создании стандартизированного подхода, обеспечивающего объективную и воспроизводимую оценку лекарственной причинности у пациентов с тяжёлыми реакциями гиперчувствительности замедленного типа.

В отличие от традиционных методов оценки причинно-следственных связей в фармакологии, ALDEN учитывает специфические клинические и патогенетические особенности ССД/ТЭН.

В частности, анализируются характер течения заболевания, интервал между началом терапии и появлением симптомов, а также фармакокинетические характеристики препарата и его известная связь с развитием данных состояний. Это позволяет не только установить предполагаемую причину, но и количественно оценить вероятность участия конкретного лекарственного средства в развитии патологического процесса.

Алгоритм ALDEN представляет собой балльную систему, включающую ряд критериев, отражающих особенности патогенеза ССД/ТЭН и метаболизма лекарственных препаратов (см. таблицу 2). К ним относятся: временная зависимость между началом приёма препарата и появлением кожных проявлений; наличие данных о связи препарата с ССД/ТЭН; возможные альтернативные причины, включая инфекции или сопутствующую медикаментозную терапию; динамика состояния после отмены подозреваемого препарата; наличие повторного воздействия (rechallenge) и реакция на него; а также период полувыведения препарата и особенности его метаболизма.

Каждому из этих параметров присваивается определённое количество баллов - как положительных, так и отрицательных - в зависимости от их влияния на вероятность причинной связи между лекарственным средством и развитием заболевания. Суммарный балл интерпретируется следующим образом:

- ≤ -4-исключено (excluded);
- -3 до -1-маловероятно (unlikely);
- 0 до +1-возможное (possible);
- +2 до +3-вероятное (probable);
- ≥ +4-очень вероятное (very probable).

Такой подход обеспечивает объективную оценку, снижая субъективизм врача при выборе «виновного» препарата, что особенно важно у пациентов, получающих терапию. Кроме того, использование ALDEN позволяет унифицировать диагностические критерии в научных исследованиях и повысить достоверность статистических данных при исследованиях, посвящённых изучению лекарственной гиперчувствительности.

В настоящее время шкала ALDEN считается международным стандартом для оценки лекарственной причинности при ССД/ТЭН и активно применяется в рамках регистрационных исследований, клинических испытаний, а также в работе центров фармаконадзора.

В ходе настоящего исследования данная шкала была использована для определения наиболее вероятных причинно-значимых триггеров ССД/ТЭН в

исследуемой когорте пациентов, что позволило не только структурировать данные, но и выявить основные лекарственные группы высокого риска, послужившие основанием для дальнейшего генетического анализа и разработки профилактического алгоритма назначения потенциально опасных средств.

Таблица 2 – Алгоритм определения лекарственного препарата - причины развития эпидермального некролиза [142]

Критерий	Показатель	Правила применения	Баллы
Время от приема препарата и появления симптомов (до индекс-дня)	Предположительно +3	От 5 до 28 дней	-3 до 3
	Совместимо +2	От 29 до 56 дней	
	Вероятно, +1	От 1 до 4 дней	
	Навряд ли –1	Больше 56 дней	
	Исключено –3	Препарат начат в день или на следующий день после появления симптомов	
В случае предыдущей реакции на тот же препарат изменения только для: предположительно +3: от 1 до 4 дней; вероятно: +1: от 5 до 56 дней			
Препарат, присутствующий в организме на индекс-день	Определено - 0	Прием препарата продолжали до индексного дня или прекращали во временном промежутке меньше, чем 5 периодов полувыведения до индексного дня	-3 до 0
	Сомнительно –1	Прием препарата прекращается в момент времени до индексного дня, когда период полувыведения более чем в 5 раз превышает период полувыведения, но присутствуют изменения функции печени или почек или есть подозрение на лекарственные взаимодействия	
	Исключено –3	Прием препарата прекращается в момент времени до индексного дня	

Продолжение Таблицы 2

		индексного дня более чем в 5 раз по сравнению с периодом полувыведения без изменений функции печени или почек, или подозрений на лекарственные взаимодействия	
Предварительное отягощение/дополнительное отягощение	Положительный специфичный для синдрома и препарата 4	ССД/ТЭН после применения того же лекарства	-2 до 4
	Положительное специфичное для болезни или препарата 2	ССД/ТЭН после приема того же препарата или реакция другого типа на то же лекарство	
	Положительный неспецифичный 1	Другая реакция после применения того же лекарства	
	Не было/неизвестно -0	Неизвестна реакция на применение препарата в анамнезе	
	Отрицательно -2	Отсутствие реакции на препарат и до, и после эпизода ССД/ТЭН	
Отсутствие информации или проблем	Нейтрально	Препарат отменен или не определен	-2 до 0
	Отрицательно -2	Прием препарата продолжен без нежелательных явлений	
Тип препарата (распространенность)	Препарат имеет сильную ассоциацию с ССД/ТЭН 3	Препарат из группы высокого риска	-1 до 3
	Препарат ассоциирован с ССД/ТЭН 2	Препарат зафиксирован в группе риска по ССД/ТЭН, но на низком уровне	
	Препарат «под подозрением» 1	Неоднозначные данные (препарат мониторируется)	
	Неизвестно 0	Все остальные препараты, в том числе недавно выпущенные	
	Вне подозрения 1	Нет доказательств связи	

Продолжение Таблицы 2

		с предыдущей эпидемиологией ССД/ТЭН	
Промежуточный балл = сумма всех предыдущих критериев			-11 до 10
Другие причины	Возможно –1	Ранжировать все препараты от самого высокого до самого низкого промежуточного балла	
Если хотя бы один препарат имеет промежуточный балл >3, вычтите 1 балл от оценки каждого из других препаратов, принимаемых пациентом (более вероятна другая причина)			

2.3.1.2. SCORTEN - прогностическая шкала тяжести состояния при синдроме Стивенса–Джонсона и Токсическом эпидермальном некролизе

В 2000 году С. Бастуджи-Гарин и соавторы представили одну из наиболее значимых разработок в клинической дерматологии и аллергологии-прогностическую шкалу тяжести состояния при синдроме Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе (SCORTEN-Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis) [19]. Создание данной шкалы стало результатом обширного многоцентрового исследования, включавшего пациентов с различной степенью тяжести ССД/ТЭН, и было направлено на решение важнейшей задачи-объективную оценку риска летального исхода на ранних этапах госпитализации.

Необходимость разработки SCORTEN была обусловлена высокой вариабельностью клинических проявлений и исходов ССД/ТЭН, а также отсутствием до конца XX века унифицированных инструментов стратификации тяжести. До внедрения SCORTEN прогнозирование исхода основывалось исключительно на клиническом опыте врача и субъективной оценке состояния пациента. Введение SCORTEN позволило стандартизировать подход к ведению больных, определить критерии высокого риска и оптимизировать распределение ресурсов в отделениях интенсивной терапии и профильных отделений.

Шкала SCORTEN основана на семи клинико-лабораторных параметрах, каждый из которых отражает важный аспект системного поражения при ССД/ТЭН (рисунок 3). К ним относятся:

1. Возраст пациента старше 40 лет;
2. Наличие злокачественного новообразования в анамнезе;
3. Частота сердечных сокращений (ЧСС) > 120 ударов в минуту;
4. Площадь поражения эпидермиса > 10% от общей поверхности тела в первые сутки заболевания;
5. Уровень сывороточного мочевины > 10 ммоль/л;
6. Уровень глюкозы в крови > 14 ммоль/л;
7. Уровень бикарбонатов плазмы < 20 ммоль/л.

Каждый из перечисленных признаков при наличии оценивается в 1 балл, а их сумма коррелирует с вероятностью развития летального исхода. Согласно оригинальной работе авторов, прогнозируемая смертность при 0–1 балле составляет 3,2%, при 2 баллах-12,1%, при 3 баллах-35,3%, при 4 баллах-58,3%, при 5 баллах-90,0%, а при ≥ 6 баллах летальность приближается к 100%. Таким образом, шкала SCORTEN является мощным инструментом для стратификации риска и прогнозирования исхода заболевания.

Рассчитывать индекс SCORTEN рекомендуется всем пациентам с подозрением на ССД/ТЭН в течение первых 24 часов после госпитализации и повторно-на третий день, что позволяет динамически оценивать эффективность проводимого лечения и прогнозировать возможные осложнения. Такая повторная оценка особенно важна, поскольку у ряда пациентов состояние может прогрессивно ухудшаться в течение первых нескольких суток, и только динамическое наблюдение позволяет своевременно корректировать терапевтическую тактику.

Практическая ценность SCORTEN заключается не только в прогнозировании исхода, но и в возможности использования шкалы в качестве внутреннего контрольного инструмента при проведении клинических исследований, сравнительной оценки эффективности различных схем лечения и

при организации системы клинического аудита в стационарах. Кроме того, шкала широко применяется в международных регистрах SCAR и используется для стандартизации данных, что обеспечивает возможность межцентрового сравнения результатов лечения пациентов с ССД/ТЭН.

Несмотря на то, что в последующие годы были предложены различные модификации и альтернативные модели прогностической оценки, SCORTEN по-прежнему остается “золотым стандартом” для стратификации риска и прогнозирования летальности при ССД/ТЭН. Её простота, воспроизводимость и высокая прогностическая точность сделали шкалу неотъемлемой частью клинического ведения пациентов с данной патологией. В рамках настоящего исследования SCORTEN использовалась как ключевой инструмент для оценки тяжести состояния и исходов, а также как внутренний контроль точности полученных данных при анализе эффективности терапевтических подходов и разработке новой предиктивной модели на основе клинико-лабораторных параметров.

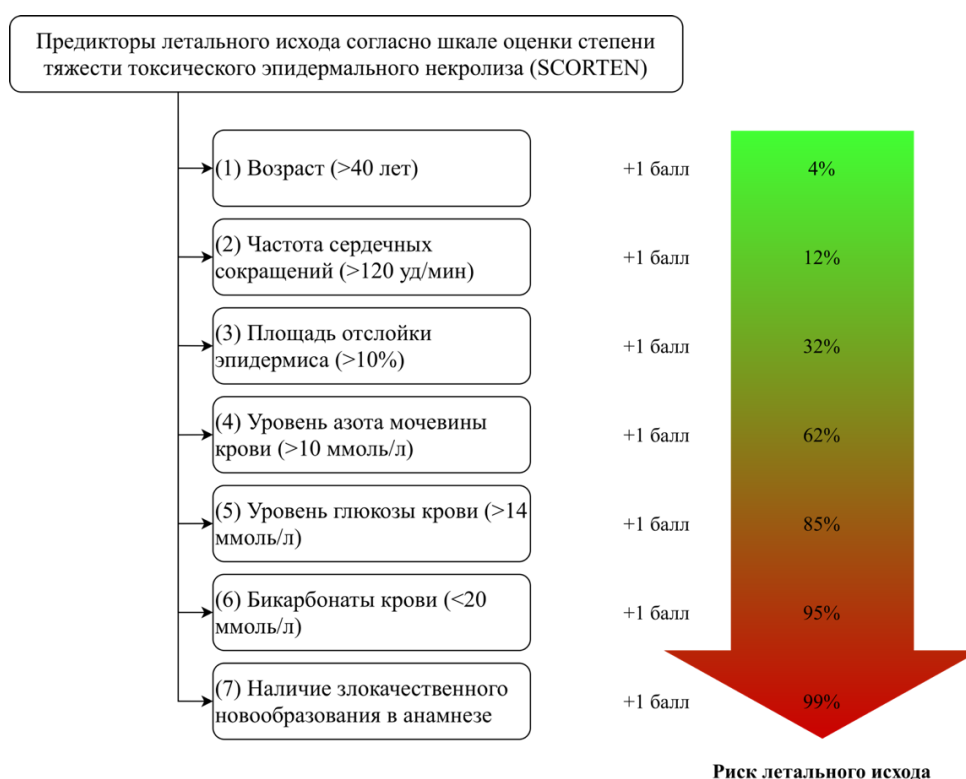


Рисунок 3 – Шкала оценки степени тяжести токсического эпидермального некролиза [19]

2.4. Статистическая обработка результатов

Сбор и хранение цифровой информации о пациентах проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Office 365 (пакет Excel). Статистическую обработку и анализ данных проводили в интерактивной среде разработки Visual Studio Code и языка программирования Python версии 3.12.

Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для описания показателей с нормальным распределением использовали среднее арифметическое со стандартным отклонением и 95% доверительным интервалом (95% ДИ). При отличном от нормального распределения использовали медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1–Q3).

Сравнение количественных признаков между двумя независимыми выборками осуществлялось с использованием t-критерий Стьюдента (для нормального распределения) или U-критерия Манна–Уитни (для отличного от нормального распределения). Категориальные переменные описывались в виде абсолютных частот (n) и относительных долей (%). Для оценки статистической значимости различий между категориальными переменными использовался χ^2 -критерий Пирсона, а при необходимости-критерий Фишера (в случаях малых выборок или ожидаемых частот менее 5).

Для количественной оценки силы ассоциации между категориальными признаками и целевой переменной рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с указанием 95% ДИ. Уровень статистической значимости во всех анализах принимался равным $p < 0,05$, что соответствует общепринятому критерию в клинических исследованиях.

Построение прогностической модели проводилось на основе логистической регрессии, выбранной в качестве базового алгоритма в силу её интерпретируемости, устойчивости к мультиколлинеарности и возможности расчета индивидуальных вероятностей исхода. Включение переменных в модель выполнялось по принципу пошагового (stepwise) включения и исключения

признаков, при котором добавление или удаление фактора основывалось на значимости соответствующей F-статистики и вкладе в объясняемую дисперсию зависимой переменной. Для оценки качества аппроксимации модели использовался коэффициент детерминации (R^2), характеризующий долю вариации зависимой переменной, объясненную совокупностью включенных факторов.

Для анализа диагностической и прогностической эффективности количественных показателей применялся ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic). На основании площади под ROC-кривой (ROC-AUC) оценивалась способность признака различать положительные и отрицательные исходы.

Сопоставление показателей разработанной прогностической модели с классической шкалой SCORTEN выполнялось с использованием z-теста, что обеспечило объективную оценку различий в диагностической эффективности этих подходов

Для всесторонней оценки прогностических возможностей разработанной модели применялись общепринятые показатели:

- точность (accuracy) – доля верных предсказаний среди всех наблюдений;
- чувствительность (sensitivity) – способность корректно выявлять положительные случаи;
- специфичность (specificity) – способность правильно идентифицировать отрицательные случаи;
- прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР), отражающие практическую значимость модели в клинических условиях.

Оптимальное пороговое значение (cut-off) для количественных показателей определяли на основании максимума индекса Юдена, что позволяло подобрать наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью диагностического теста.

Для проверки устойчивости и обобщающей способности модели применялась стратифицированная кросс-валидация с делением выборки на

восемь фолдов (8-fold cross-validation). На каждом этапе модель обучалась на 90% данных и тестировалась на оставшихся 10 %, что минимизировало вероятность переобучения и позволило получить усреднённые показатели точности. Для анализа модели на несбалансированных выборках дополнительно использовалась метрика площадь под кривой Precision-Recall (PR-AUC), которая считается более чувствительной к диспропорции классов по сравнению с ROC-AUC.

Визуализация результатов проводилась с использованием библиотек matplotlib и seaborn. На графиках ROC и PR-кривых отображались усредненные значения метрик с указанием доверительных интервалов (± 1 стандартное отклонение), рассчитанных на основе кросс-валидации. Подход позволил оценить стабильность прогностической модели и вариабельность результатов при изменении обучающей выборки.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 150 пациентов с диагнозом ССД/ТЭН, проходивших лечение в многопрофильных стационарах города Москвы в период с января 2020 года по март 2025 года. Среди включённых пациентов женщины составили 59,3% выборки (n=89), а мужчины-40,7% (n=61). Возрастная структура пациентов характеризовалась достаточно широким диапазоном: медиана возраста составила 50,0 лет при межквартильном интервале [Q1–Q3: 31,0–63,0], что отражает преимущественное развитие ССД/ТЭН у лиц трудоспособного возраста. При этом у пациентов младше 30 лет частота встречаемости составляла менее 15%.

Среди клинических форм заболевания ТЭН был диагностирован у 54,7% пациентов (n=82), а ССД-у 45,3% (n=68). Таким образом, в исследуемой когорте наблюдалась умеренная преобладающая доля более тяжёлой формы заболевания.

Госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовалась 41,3% пациентам (n=62), из которых 33,3% (n=50) поступили туда первично, минуя линейное отделение. Это свидетельствует о высокой степени тяжести заболевания уже на момент первичного обращения за медицинской помощью. Средняя продолжительность госпитализации в целом составила 12 суток [Q1–Q3: 9–18], а длительность пребывания в стационаре без учета нахождения в ОРИТ-10 суток [Q1–Q3: 7–15]. По результатам анализа исхода заболевания, летальность в исследуемой когорте составила 18,7% (n=28). Причиной летальных исходов являлись инфекционные осложнения-57,1% (n=16) и тромбоэмболические осложнения-42,8% (n=12). Наиболее частыми инфекционными агентами, выявленными у умерших пациентов, были грамотрицательные бактерии (в частности, *Pseudomonas aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*), что отражает значительную роль развития вторичной инфекции и сепсиса в развитии неблагоприятного (летального) исхода.

При оценке тяжести состояния пациентов по прогностической шкале SCORTEN было установлено, что у подавляющего большинства обследованных - 79,3% (n=119) - индекс SCORTEN составлял от 1 до 3 баллов, что соответствует умеренному риску летальности (от 3,2% до 35%). Группа пациентов со SCORTEN ≥ 3 баллов характеризовалась наиболее неблагоприятным течением заболевания: 25 из 28 случаев смерти (89,3%) зарегистрированы в данной подгруппе ($p < 0,001$).

Анализ клинико-демографических характеристик не выявил статистически значимых различий между мужчинами и женщинами при оценке летальности ($p=0,48$), однако у женщин чаще отмечалась более высокая медиана SCORTEN (2,8 против 2,3 у мужчин), что может указывать на несколько более тяжёлое течение заболевания в женской подгруппе. Также отмечена тенденция к увеличению риска летального исхода у пациентов старше 60 лет ($p=0,06$), что может быть связано с наличием сопутствующих заболеваний и снижением компенсаторных возможностей организма.

В целом, полученные результаты характеризуют исследуемую когорту как типичную для клинической практики группу пациентов с тяжёлыми формами лекарственно-индуцированных реакций замедленного типа, с преобладанием пациентов среднего возраста, умеренным преобладанием женщин и высокой частотой системных осложнений. Эти данные подтверждают репрезентативность выборки и создают основу для последующего анализа факторов риска и построения прогностических моделей исхода заболевания. Основные показатели, характеризующие описываемую когорту, представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Клинические характеристики пациентов с ССД/ТЭН

Признаки	Когорта (n=150)	Исход госпитализации		p-value
		Выписка (n=122)	Смерть (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%)	

Продолжение Таблицы 3

Возраст случая (Ме)	50,0 [31 - 63]	43,00 [29,00; 60,00]	66,50 [52,75; 73,50]	<0,001
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 госпитализации, дней	12,0 [9-18]	12 [9; 18]	12 [6; 17]	0,507
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
Коморбидность				0,504
>3	54 (36,0%)	42 (34,43%)	12 (42,86%)	
1-3	90 (60,0%)	74 (60,65%)	16 (57,14%)	
0	6 (4,0%)	6 (4,92%)	0 (0,0%)	
SCORTEN				<0,001
0 баллов	7 (4,7%)	6 (4,9%)	1 (3,6%)	
1 балл	45 (30%)	44 (36,1%)	1 (3,6%)	
2 балла	47 (31,3%)	46 (37,7%)	1 (3,6%)	
3 балла	27 (18,0%)	19 (15,6%)	8 (28,6%)	
4 балла	21 (14,0%)	6 (4,9%)	15 (53,6%)	
5 баллов	2 (1,3%)	1 (0,8%)	1 (3,6%)	
7 баллов	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
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+лейкоци тоз/ СРБ+фибриноген)	81 (54,7%)	58 (48,3%)	23 (82,1%)	0,001
Поражение органов и систем				
Глаза	101 (67,8%)	82 (67,8%)	19 (67,9%)	1,000
ЖКТ	116 (77,9%)	91 (75,2%)	25 (89,3%)	0,133

Продолжение Таблицы 3

Мочеполовая система	95 (63,8%)	79 (65,3%)	16 (57,1%)	0,419
Почки	12 (8,1%)	5 (4,1%)	7 (25,0%)	0,002
Печень	11 (7,4%)	9 (7,4%)	2 (7,1%)	1,000
Верхние дыхательные пути	91 (61,1%)	75 (62,0%)	16 (57,1%)	0,636
Нижние дыхательные пути	8 (5,45%)	4 (3,3%)	4 (14,3%)	0,041*
Инфекционные заболевания				
ВИЧ	1 (0,7%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1,000
Гепатит С	6 (4,0%)	5 (4,1%)	1 (3,7%)	1,000
Сифилис	2 (1,3%)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	1,000
COVID	11 (7,3%)	6 (4,9%)	5 (17,9%)	0,033
Летальность	28 (18,7%)	-		-
Тромбоэмболические осложнения		-	12 (42,8%)	
Сепсис		-	16 (57,1%)	
Примечание: ЧСС-частота сердечных сокращений, АМК-азот мочевины крови, ЗНО-злокачественные новообразования; ЖКТ-желудочно-кишечный тракт				

Для выявления клинико-лабораторных факторов, ассоциированных с исходом госпитализации, проведено сравнительное исследование характеристик пациентов в зависимости от исхода заболевания-благоприятного (выписка из стационара) и неблагоприятного (летальный исход). Использование данного источника питания позволяет оценить влияние демографических, медицинских и лабораторных показателей на экспериментальный исход при ССД/ТЭН.

Было установлено, что пациенты с летальным исходом были статистическими показателями старше выживших: средний возраст составил 66,5 лет (Q1–Q3: 52,75–73,50) против 43,0 лет (Q1–Q3: 29,0–60,0) у выписанных пациентов ($p < 0,001$). Это подтверждение роли независимого прогностического фактора, что, вероятно, обуславливает большую степень последствий сопутствующих заболеваний, снижение реальных резервов организма, а также уменьшение регенераторной способности кожи и слизистых оболочек у лиц пожилого возраста.

Помимо этого, доля больных с диагнозом ТЭН в группе с летальным исходом была значительно выше по сравнению с выжившими – 78,6% против

49,2% ($p = 0,005$), что свидетельствует о зависимости степени течения заболевания со степенью поражения кожи.

Важное значение имел и временной интервал от появления первых симптомов до поступления в специализированное отделение. Показано, что пациенты с тяжелым исходом чаще госпитализировались позднее 5 суток от начала заболевания (67,9% против 34,4% среди выписанных; $p=0,001$), что подчеркивает необходимость ранней диагностики и своевременного направления в профильных стационарах.

Также обращает на себя внимание более высокая частота первых поступлений в отделения реанимации и интенсивной терапии среди больных с летальным исходом – 71,4% против 24,6% среди выживших ($p < 0,001$). Это указывает на то, что уже на момент обращения к врачу такие пациенты находятся в более тяжелом состоянии и имеют более быстрые системные процедуры.

Анализ отдельных компонентов прогностической шкалы SCORTEN в сокращении когорте показал значительный вклад этих показателей в оценку устойчивого результата при ССД/ТЭН. Несмотря на то, что часть параметров, традиционно включенных в схему, сохраняла статистически значимые различия между выжившими и умершими, другие утратили прежнюю прогностическую оригинальность, что, вероятно, связано с улучшением лечебной тактики и расширением возможностей интенсивной терапии в последние годы. Так, симптоматические значимые признаки были выявлены только по следующим показателям: наличие тахикардии (ЧСС >120 уд/мин) – 42,9% против 7,4% ($p < 0,001$), гиперазотемия (мочевина >10 ммоль/л) – 50,0% против 6,6% ($p < 0,001$), снижение уровня бикарбонатов (<20 ммоль/л) – 40,7% против 8,2% ($p < 0,001$), а также возраст старше 40 лет – 82,1% против 56,6% ($p=0,012$). Наличие злокачественных новообразований также являлось значимым фактором неблагоприятного исхода (28,6% против 10,7%; $p = 0,029$). Уровень глюкозы и площадь поражения кожи не показали статистически значимые различия.

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о том, что некоторые параметры, включённые в SCORTEN более двух десятилетий назад, могут не в полной мере отражать современный спектр факторов риска летального исхода при ССД/ТЭН. Это подтверждает необходимость пересмотра существующих критериев стратификации тяжести и разработки новых прогностических инструментов, основанных на клинико-лабораторных маркерах.

Дополнительно, в группе умерших достоверно чаще выявлялись гипоальбуминемия (89,3% против 24,2%; $p < 0,001$) и электролитные нарушения (60,7% против 26,7%; $p = 0,001$), что свидетельствует о выраженном нарушении белкового обмена и водно-электролитных нарушений у пациентов с обширным токсическим эпидермолизом (таблица 3).

3.2. Динамика лабораторных показателей

Динамический анализ лабораторных данных, выполненный на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й дни госпитализации, показал наличие выраженных межгрупповых различий по ряду параметров системного воспалительного ответа (СВР). У пациентов с летальным исходом уровни С-реактивного белка (СРБ) были значительно выше на всех сроках наблюдения ($p < 0,001$), что отражает стойкий гипервоспалительный ответ и указывает на прямую связь между выраженностью воспаления и вероятностью развития летального исхода.

Показатели лейкоцитарной формулы также различались между группами: у пациентов с неблагоприятным исходом на протяжении всей госпитализации наблюдались достоверно более низкие уровни лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов. Особое внимание заслуживает нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR), рассматриваемое как интегральный показатель системного воспаления. У пациентов с летальным исходом медиана NLR уже в день госпитализации составляла 9,83 против 5,71 у выживших ($p = 0,005$) и оставалась достоверно выше на всех последующих временных точках ($p < 0,001$ на 7-й день наблюдения). Эти данные подтверждают, что повышение NLR является

надёжным индикатором неблагоприятного прогноза и может использоваться для ранней идентификации пациентов высокого риска (таблица 4).

Таблица 4 – 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)	
Лейкоциты, 10¹²/л				
1 день	9,34 [6,83 - 11,30]	9,60 [7,43;11,30]	7,20 [4,30; 9,85]	0,006
3 день	9,76 ± 4,29	10,30 [7,53;12,30]	6,23 [4,45; 9,72]	0,003
5 день	11,15 ± 4,50	11,67 ± 4,16	8,87±5,27	0,003
7 день	12,70 [10,12 - 15,60]	13,00 [11,30; 15,88]	10,37 [5,35; 12,35]	<0,001
Нейтрофилы, 10⁹/л				
1 день	7,80 [5,60-9,47]	7,90 [5,85; 9,50]	5,70 [3,40; 8,20]	0,022
3 день	8,10 [5,10 -10,28]	8,50 [5,70; 10,60]	5,46 [3,70; 9,23]	0,019
5 день	9,34 [7,38 -12,40]	9,49 [7,95; 12,50]	8,16 [3,38; 10,06]	0,025
7 день	10,80 [8,75-13,20]	10,97 [9,15; 13,20]	9,36 [4,25; 10,78]	0,005
Лимфоциты, 10⁹/л				
1 день	1,20 [0,90-1,70]	1,30 [1,10; 1,70]	1,00 [0,30; 1,32]	0,001
3 день	1,30 [0,83-1,80]	1,40 [1,02; 1,90]	0,72 [0,30; 1,20]	<0,001
5 день	1,47 ± 0,74	1,60 [1,20; 2,10]	0,69 [0,34; 1,14]	<0,001
7 день	1,60 [1,10-2,10]	1,68 [1,20; 2,20]	0,63 [0,50; 1,06]	<0,001
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

Продолжение Таблицы 4

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

3.3. Анализ терапии, применяемый у пациентов с Синдромом Стивенса-Джонсона/Токсическим эпидермальным некролизом

Анализ структуры и характера проводимой терапии у пациентов с ССД/ТЭН позволил выявить как общие закономерности в подходах к лечению, так и статистически значимые различия между группами с благоприятным и неблагоприятным исходами. Проведённое сравнение терапевтических стратегий показало, что назначаемые методы лечения в значительной степени отражали тяжесть состояния пациентов и клинические персонализированные решения, принимаемые в условиях острого критического периода заболевания.

Основу терапии составляли глюкокортикостероиды (ГКС), применение которых отмечалось в подавляющем большинстве случаев-у 92,5% пациентов всей когорты (n=136). ГКС традиционно рассматриваются как ключевое звено патогенетической терапии ССД/ТЭН, направленное на подавление воспалительного ответа и иммунной гиперактивации, лежащей в основе эпидермального некролиза. Однако при анализе подгрупп было выявлено, что частота их применения среди пациентов с летальным исходом была статистически достоверно ниже, чем у выживших (77,8% против 95,8%; p=0,005). Это может указывать как на возможную недооценку роли ранней терапии у части больных, так и на тот факт, что в более тяжёлых случаях терапия ГКС могла быть начата

позднее либо оказалась неэффективной из-за выраженности системного поражения.

Применение антимикотических препаратов (АМ) также показало статистически значимые различия: их назначали значительно чаще пациентам с неблагоприятным исходом (37,0% против 18,0%; $p=0,039$). Вероятно, это связано с развитием вторичных грибковых инфекций на фоне выраженной иммуносупрессии, значительной потери кожного барьера и длительного пребывания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Более высокая частота использования АМ у умерших пациентов может отражать не только тяжесть заболевания, но и недостаточно ранний контроль микробиологического статуса у лиц с высоким риском вторичного инфицирования. Отдельно следует отметить применение плазмафереза, который также чаще использовался в группе с летальным исходом (18,5% против 5,8%; $p=0,044$). Этот метод нередко рассматривается как дополнительный и применяется в крайне тяжёлых случаях, фактически выступая в роли «терапии отчаяния», когда стандартные подходы оказываются неэффективными. Более частое его использование у умерших пациентов, вероятно, свидетельствует о низкой эффективности вмешательства на поздних этапах системного воспалительного ответа и подчёркивает важность раннего определения показаний к экстракорпоральным методам лечения.

В противоположность этому, местная терапия, включающая обработку эрозивных и буллёзных поражений, профилактику вторичной инфекции и восстановление барьерной функции кожи, достоверно чаще проводилась у пациентов с благоприятным исходом (53,3% против 22,2%; $p=0,003$). Полученные данные подчёркивают значимость своевременного и систематического ухода за поражённой кожей, что способствует снижению риска септических осложнений, улучшению процессов регенерации и ускорению выздоровления. Кроме того, можно предположить, что высокий уровень организации местного ухода в специализированных отделениях напрямую связан с более благоприятными клиническими результатами. Другие терапевтические подходы - внутривенное

введение иммуноглобулинов (ВВИГ), антибактериальная терапия, применение антигистаминных средств, низкомолекулярных гепаринов, а также ингибиторов протонной помпы – не продемонстрировали статистически значимых различий между группами выживших и умерших пациентов.

Таким образом, анализ структуры лечения показывает, что ключевое значение для достижения благоприятного исхода имеют своевременное начало терапии глюкокортикостероидами и качественно организованный местный уход, тогда как более частое применение антимикотических препаратов и плазмафереза, скорее, отражает тяжесть состояния пациентов и ассоциировано с более высоким риском летального исхода. Полученные данные подтверждают необходимость разработки персонализированных протоколов лечения, ориентированных на раннюю оценку риска, патогенетически обоснованное использование иммуносупрессивной терапии и стандартизацию мероприятий по уходу за кожными покровами (таблица 5).

Таблица 5– Терапия, получаемая пациентами, госпитализированными с ССД/ТЭН

Терапия	Когорта (n=150)	Исход госпитализации		p-value
		Выписка (n=122)	Смерть (n=28)	
ГКС	136 (92,5%)	115 (95,8%)	21 (77,8%)	0,005
Циклоспорин	3 (2,0%)	3 (2,5%)	0 (0,0%)	1,000
ВВИГ	19 (12,8%)	15 (12,3%)	4 (14,8%)	0,751
Антибактериальные препараты с первого дня госпитализации в стационар	68 (45,6%)	54 (44,3%)	14 (51,9%)	0,474
Анти-ФНО (Этанерцепт)	15 (10,1%)	13 (10,7%)	2 (7,4%)	1,000
Антибактериальная терапия	93 (62,4%)	76 (62,3%)	17 (63,0%)	0,948
Антимикотическая терапия	32 (21,5%)	22 (18,0%)	10 (37,0%)	0,039
Плазмаферез	12 (8,1%)	7 (5,8%)	5 (18,5%)	0,044
Гемосорбция	2 (1,3%)	0 (0,0%)	2 (7,4%)	0,032

Продолжение Таблицы 5

АГЛС	68 (45,9%)	59 (48,8%)	9 (33,3%)	0,146
Альбумин	24 (16,1%)	17 (13,9%)	7 (25,9%)	0,149
НМГ/Гепарин	45 (30,2%)	36 (29,5%)	9 (33,3%)	0,817
ИПП	127 (85,2%)	107 (87,7%)	20 (74,1%)	0,080
Местная терапия	71 (47,7%)	65 (53,3%)	6 (22,2%)	0,003
Примечание: ГКС-глюкокортикостероиды; ВВИГ-внутривенные иммуноглобулины; анти-ФНО - ингибиторы фактора некроза опухоли; АГЛС-антигистаминные лекарственные средства; НМГ - низкомолекулярные гепарины; ИПП-ингибиторы протонной помпы.				

3.4. Оценка структуры причинно-значимых триггеров развития Синдрома Стивенса-Джонсона/Токсического эпидермального некролиза

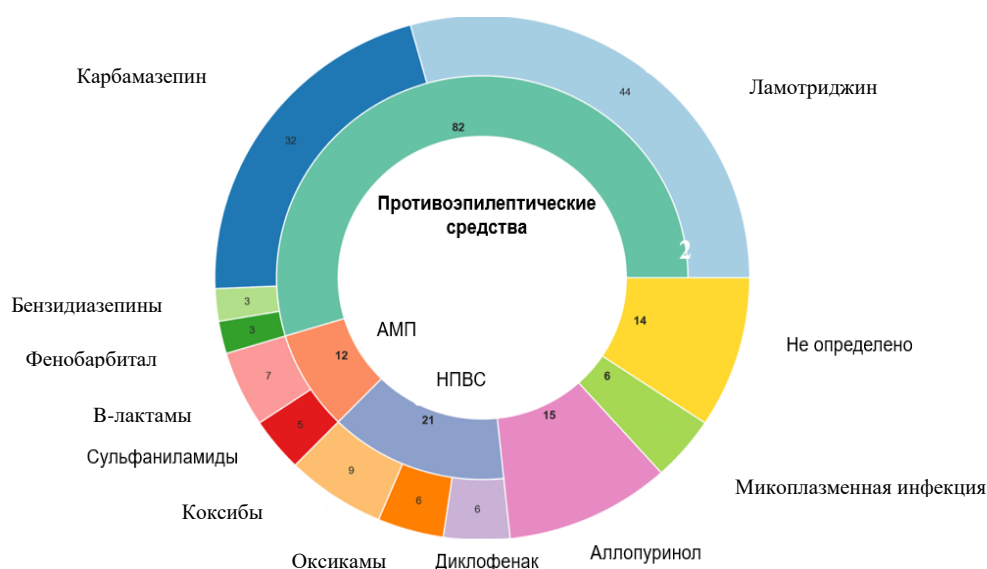
При анализе клинико-анамнестических данных 150 пациентов с подтверждённым диагнозом ССД/ТЭН было установлено, что в подавляющем большинстве случаев развитие заболевания имело лекарственно-индуцированный характер. Так, у 130 пациентов (86,7%) наиболее вероятным триггерным фактором послужило применение ЛС, что полностью согласуется с данными мировой литературы, согласно которым медикаментозная этиология является ведущей причиной ССД/ТЭН.

У небольшой части обследованных-6 пациентов (4%)-выявлена инфекционная природа заболевания (*Mycoplasma pneumoniae*). Во всех случаях инфекционный агент был подтверждён методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), что исключает вероятность случайной контаминации и подтверждает причинно-следственную связь между инфекцией и развитием ССД. Примечательно, что во всех 6 наблюдениях (100%) клиническая форма заболевания соответствовала именно ССД, что согласуется с литературными данными о более частом развитии ССД, а не ТЭН, при инфекционно-индуцированных вариантах. Таким образом, инфекционные агенты, в частности *Mycoplasma pneumoniae*, хотя и занимают относительно небольшую долю в этиологической структуре, требуют обязательного исключения при постановке диагноза, особенно у пациентов с отсутствием явного лекарственного анамнеза.

Наибольший интерес представляет анализ спектра ЛС, выступающих в роли триггеров патологического процесса. Среди препаратов, предположительно вызвавших развитие ССД/ТЭН, ведущие позиции занимают противоэпилептические средства, которые были причастны к развитию заболевания у 82 пациентов (56,9%). Наиболее часто встречались карбамазепин и ламотриджин. Следует отметить, что большинство пациентов данной группы длительно принимали данные препараты в рамках терапии эпилепсии или аффективных расстройств, а развитие симптомов происходило, как правило, в течение первых 2–6 недель от начала приёма, что соответствует типичному «терапевтическому окну» для ССД/ТЭН.

На втором месте по частоте выявления находятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), на долю которых пришёлся 21 случай (14,6%). Наиболее часто регистрировалось развитие кожного синдрома при применении оксикамов (мелоксикам, пироксикам).

Третье место в структуре причинных факторов занял аллопуринол, зарегистрированный как вероятный триггер у 15 пациентов (10,4%). Аллопуринол является одним из наиболее изученных препаратов в контексте ССД/ТЭН и входит в число ЛС с доказанной HLA-ассоциированной предрасположенностью (аллель *HLA-B58:01**). В мировой практике аллопуринол-индуцированные формы ССД/ТЭН характеризуются более тяжёлым течением, более высокой летальностью и нередко поздней диагностикой. Детализированные сведения о распределении причинно-значимых триггеров представлены на рисунке 4.



Примечание: НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты, АМП-антибактериальные препараты

Рисунок 4 – Структурное распределение триггеров развития ССД/ТЭН

Таким образом, проведённый анализ подтверждает, что основной этиологический вклад в развитие ССД/ТЭН вносит ЛС, преимущественно групп: противоэпилептических, НПВС и аллопуринол. Полученные данные подчёркивают необходимость тщательного фармакогенетического скрининга перед назначением данных лекарственных групп.

3.5. Роль факторов SCORTEN на госпитальную летальность

Для оценки прогностической значимости шкалы SCORTEN в анализируемой когорте пациентов с ССД/ТЭН был проведён однофакторный анализ её отдельных параметров. Это позволило количественно оценить вклад каждого критерия шкалы в риск летального исхода и определить, какие из них сохраняют статистическую значимость в условиях клинической практики города Москвы (таблица 6).

Результаты анализа показали, что не все параметры шкалы SCORTEN обладают равной прогностической ценностью. Так, наиболее сильная связь с вероятностью летального исхода отмечена для гиперазотемии (уровень мочевины выше 28 мг/дл или >10 ммоль/л), где отношение шансов (ОШ) составило 14,25 (95% ДИ: 5,08–40,0; $p < 0,001$). Этот показатель отражает выраженную дисфункцию

почек и системную интоксикацию, что закономерно ассоциируется с крайне тяжёлым течением заболевания и неблагоприятным прогнозом.

Существенное влияние на исход также оказывало снижение уровня бикарбонатов сыворотки крови ниже 20 ммоль/л-метаболический маркер тяжёлого ацидоза, нередко связанного с гипоперфузией и полиорганной недостаточностью. Для данного показателя получено ОШ 7,25 (95% ДИ: 2,67–19,61; $p < 0,001$), что подтверждает его высокую значимость как индикатора декомпенсации метаболических процессов.

Следующим по степени значимости прогностическим критерием оказалась тахикардия (ЧСС более 120 уд/мин) -ОШ 9,42 (95% ДИ: 3,42–25,64; $p < 0,001$). Учитывая, что тахикардия является неспецифическим, но чувствительным показателем СВР, гиповолемии или инфекционных осложнений, этот результат указывает на её ценность как клинического маркера тяжести состояния уже на раннем этапе наблюдения.

Также статистически значимыми факторами риска оказались возраст старше 40 лет (ОШ 3,53; 95% ДИ: 1,26–9,9; $p = 0,01$) и наличие сопутствующих злокачественных новообразований (ОШ 3,35; 95% ДИ: 1,23–9,09; $p = 0,03$). Эти параметры отражают, с одной стороны, естественное снижение компенсаторных возможностей организма с возрастом, а с другой-влияние иммунной и метаболической дисфункции, характерной для онкологических больных.

Напротив, такие традиционные критерии, как $BSA > 10\%$ и уровень глюкозы в сыворотке крови, в проведённом анализе не показали статистически значимой корреляции с неблагоприятным исходом ($p = 0,2$ и $p = 0,13$ соответственно). Это может указывать на то, что данные показатели, хотя и отражают тяжесть состояния, не являются независимыми факторами неблагоприятного исхода и, вероятно, теряют прогностическую силу.

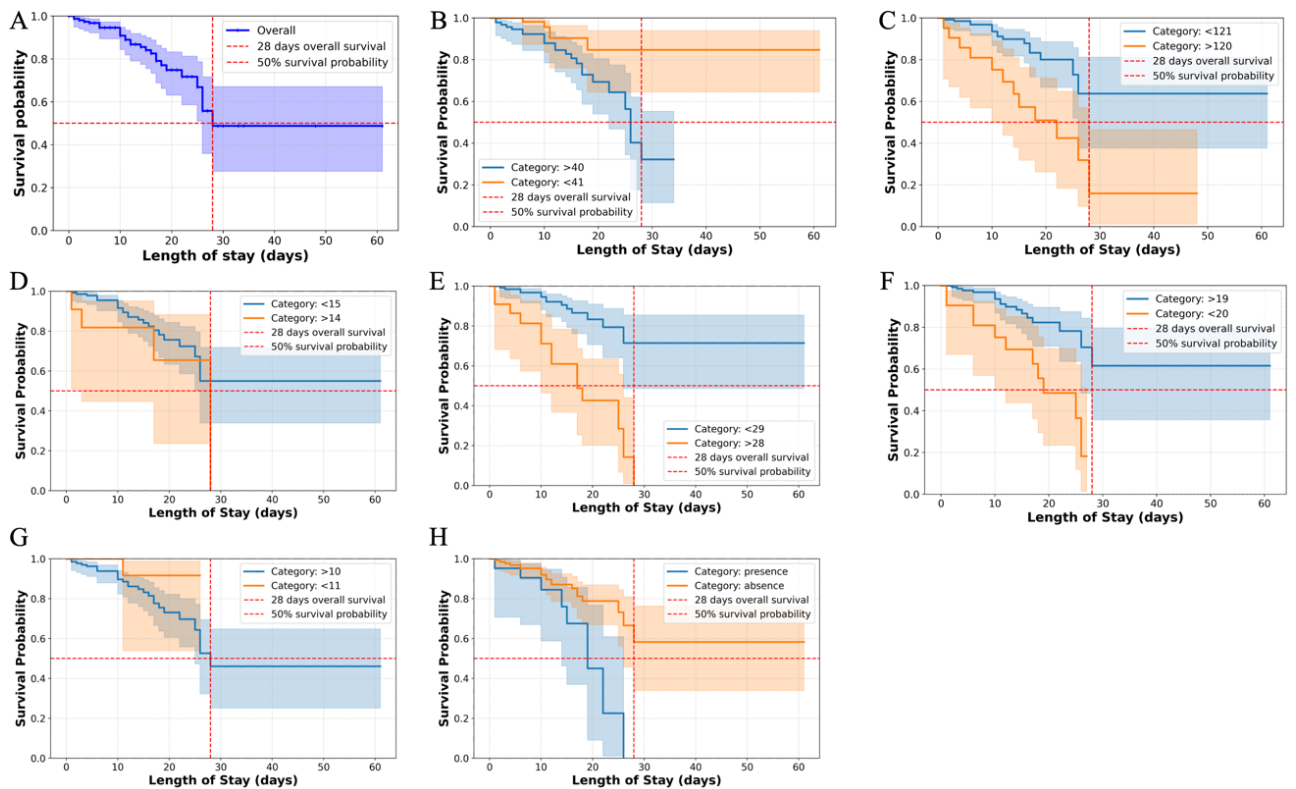
Таким образом, результаты однофакторного анализа подтверждают валидность шкалы SCORTEN как инструмента оценки риска при ССД/ТЭН, однако демонстрируют необходимость её пересмотра и адаптации с учётом современных клинических реалий. Полученные данные указывают на то, что отдельные

критерии шкалы-в частности, уровень мочевины, бикарбонатов и частота сердечных сокращений-сохраняют высокую прогностическую значимость, в то время как другие, такие как BSA и гликемия, требуют дополнительной переоценки в контексте мультифакторных моделей.

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
BSA >10%	133 (88.7%)	106 (86.9%)	27 (96.4%)	0.2
Уровень бикорабанатов сыворотки <20 ммоль/л	21 (14%)	10 (8.2%)	11 (39.3%)	<0.001
Уровень глюкозы > 14 ммоль/л	11 (7.3%)	7 (5.7%)	4 (14.3%)	0.13
Диагноз				
ССД	68 (45.3%)	62 (50.8)	6 (21.4)	N/A
ТЭН	82 (54.7%)	60 (49.2)	22 (78.6)	
SCORTEN:				
0	7 (4.7%)	6 (4,9%)	1 (3,6%)	N/A
1	45 (30%)	44 (36,1%)	1 (3,6%)	
2	47 (31.3%)	46 (37,7%)	1 (3,6%)	
3	27 (17%)	19 (15,6%)	8 (28,6%)	
4	21 (14%)	6 (4,9%)	15 (53,6%)	
5	2 (1.3%)	1 (0,8%)	1 (3,6%)	
6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
7	1 (0.7%)	0 (0,0%)	1 (3,6%)	
SCORTEN prediction (≥4):				
Выписка	126 (84%)	115 (94.3%)	11 (39.3%)	N/A
Смерть	24 (16%)	7 (5.7%)	17 (60.7%)	
Примечание: N/A: не применимо				

Полученные результаты продемонстрировали значимые различия в продолжительности госпитальной выживаемости в зависимости от отдельных клинико-лабораторных параметров, определяющих тяжесть состояния.



Примечание: В – возраст старше 40 лет; с-частота сердечных сокращений выше 120 уд/мин; D-глюкоза в сыворотке выше 14 ммоль/л; E – мочевина в сыворотке выше 28 мг/дл; F – бикарбонат в сыворотке ниже 20 ммоль/л; G – исходный процент отслойки эпидермиса выше 10%; H – сопутствующая злокачественная опухоль) и общей (А) госпитальной выживаемости у пациентов с Синдромом Стивенса-Джонсона/Токсическим эпидермальным некролизом
Рисунок 5 – Кривые Каплана-Мейера вероятности выживания в зависимости от факторов SCORTEN

Так, у пациентов с повышенным уровнем мочевины в сыворотке крови (>10 ммоль/л) медиана выживаемости составила 17 дней (95% ДИ: 10–26). Этот показатель отражает быстрое развитие полиорганной недостаточности на фоне выраженной интоксикации и нарушения почечной функции, что сопровождается высоким риском летального исхода - 57,3% (95% ДИ: 36,5–79,7).

Медиана выживаемости в условиях стационарного лечения была рассчитана для пациентов, стратифицированных в соответствии с ключевыми прогностическими факторами шкалы SCORTEN (рисунок 5).

Сходная тенденция наблюдалась у пациентов с снижением концентрации бикарбонатов в сыворотке крови ниже 20 ммоль/л, у которых медиана выживаемости составила 19 дней (95% ДИ: 10–Н/А), а уровень смертности достиг 51,4% (95% ДИ: 30,2–76,5). Эти данные подтверждают критическое значение метаболического ацидоза как индикатора декомпенсации гомеостаза и прогрессирования тяжёлого системного воспаления. Дополнительно было показано, что наличие сопутствующих злокачественных новообразований связано с прогнозом: медиана выживаемости у таких пациентов составила 19 дней (95% ДИ: 14–26), вероятность летального исхода достигла 55% (95% ДИ: 23,3–91). Вероятным объяснением является исходное снижение иммунной защиты, а также нарушение регенераторных процессов кожи и слизистых оболочек.

Таким образом, анализ критической выживаемости происходит, что ряд показателей показателя SCORTEN обладает высокой прогностической инновационностью и может рассматриваться как независимые предикторы устойчивого исхода. В то же время различия в средней выживаемости и уровне летальности между выявленными подгруппами указывают на неодинаковый вклад, различный таким образом в методах прогнозирования заболевания. Это подчёркивает необходимость проведения многофакторного анализа и возможного пересмотра прогностической модели с включением дополнительных маркеров системного синдрома и органной дисфункции, что позволит более точно оценить риск и повысить эффективность клинической стратификации пациентов с ССД/ТЭН (таблица 7).

Результаты многофакторного анализа продемонстрировали, что лишь часть параметров шкалы SCORTEN сохраняет статистическую значимость в контексте прогноза выживаемости. Так, наличие злокачественного новообразования являлось одним из наиболее весомых предикторов неблагоприятного исхода (HR: 3,57; 95% ДИ: 0,99–12,82; $p=0,05$), что указывает на почти четырёхкратное повышение риска смерти в стационаре у данной категории пациентов. Вероятно, данный фактор отражает не только общую иммунную дисфункцию, но и ограниченные

терапевтические возможности при назначении иммуносупрессивных средств у онкологических больных.

Также статистически значимыми предикторами оказались повышенный уровень мочевины крови (>10 ммоль/л) (ОШ: 4,33; 95% ДИ: 1,19–15,87; $p=0,03$) и увеличение частота сердечных сокращений (>120 уд/мин) (ОШ: 2,77; 95% ДИ: 1,02–7,52; $p=0,04$). Эти показатели отражают системную дезорганизацию обменных процессов и выраженную гиперкатаболическую реакцию, характерную для тяжёлого течения ССД/ТЭН. Повышение уровня мочевины указывает на раннее вовлечение почек в патологический процесс, а тахикардия может быть следствием гиповолемии, системного воспалительного ответа и болевого синдрома.

В то же время другие параметры шкалы SCORTEN, такие как площадь поражения кожного покрова (BSA $>10\%$), гипергликемия и снижение концентрации бикарбонатов, не продемонстрировали достоверной связи с выживаемостью в применённой модели ($p >0,05$). Это частично подтверждает предположение о том, что шкала SCORTEN, несмотря на свою историческую ценность, не в полной мере отражает современный спектр клинико-лабораторных изменений у пациентов с ССД/ТЭН.

Таблица 7 – Риск летального исхода в зависимости от факторов SCORTEN

Факторы риска SCORTEN	Нескорректированный		Скорректированный	
	ОШ; 95% ДИ	<i>P</i> value	ОШ; 95% ДИ	<i>P</i> value
Возраст >40 лет	2.97; 1.13-7.81	0.03	2.64; 0.65-10.75	0.18
Злокачественное новообразование	2.93; 1.28-6.76	0.01	3.57; 0.99-12.82	0.05
Глюкоза >14 ммоль/л	2.01; 0.69-5.81	0.2	0.69; 0.2-2.36	0.56
Уровень бикарбонатов сыворотки ммоль/л <20	3.65; 1.68-7.87	0.001	2.51; 0.92-6.9	0.07
BSA $>10\%$	3.24; 0.44-23.81	0.25	1.16; 0.14 - 9.43	0.89
Мочевина ммоль/л >10	5.41; 2.56-11.36	<0.001	4.33; 1.19-15.87	0.03

Продолжение Таблицы 7

ЧСС >120 уд/мин	3.61; 1.68-7.69	<0.001	2.77; 1.02-7.52	0.04
Примечание: ДИ-доверительный интервал; ОШ-отношение шансов; BSA- площади поверхности тела; ЧСС- частота сердечных сокращений				

Таким образом, результаты анализа свидетельствуют о том, что лишь отдельные параметры SCORTEN сохраняют прогностическую значимость, в то время как другие требуют пересмотра или уточнения с учётом новых биомаркеров. Несмотря на варьирование оценок риска смертности в зависимости от конкретного параметра SCORTEN, общая тенденция сохранялась неизменной: пациенты, у которых отмечались высокорисковые факторы (повышенная мочевины, гипобикарбонатемия, наличие злокачественного процесса), демонстрировали значительно меньшую выживаемость и более раннее развитие летального исхода по сравнению с пациентами без указанных признаков.

3.6. Модель оценки ассоциации клинико-лабораторных факторов с вероятностью летального исхода. Построение прогностической модели

С целью оценки вклада различных клинико-лабораторных характеристик в вероятность летального исхода у пациентов с ССД/ТЭН была построена бинарная логистическая регрессионная модель. В эту модель были включены переменные, которые составляют основу шкалы SCORTEN, а также дополнительные параметры, отражающие системное воспаление и общее состояние пациента. К ним относятся:

- Злокачественные новообразования;
- Уровень мочевины крови (более 10 ммоль/л);
- Частота сердечных сокращений (ЧСС), превышающая 120 уд/мин;
- Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), как показатель системного воспаления.

Для оценки значимости этих факторов и их влияния на вероятность летального исхода была использована логистическая регрессия, что позволяет учитывать несколько предикторов одновременно и оценивать их взаимодействие.

Результаты построенной модели показали, что она является статистически значимой при сравнении прогнозируемых значений с наблюдаемыми исходами. Статистическая значимость модели подтверждена $p < 0,001$, что означает, что вероятность летального исхода существенно зависит от включённых переменных. К тому же коэффициент псевдо- R^2 Найджелкерка составил 0,486, что указывает на достаточный уровень объясняемой дисперсии-модель объясняет примерно 48,6% вариации в летальных исходах среди пациентов с ССД/ТЭН.

Все четыре включённые переменные сохраняли свою статистическую значимость и в многофакторной модели, что подтверждает их важность в прогнозировании летального исхода. Согласно результатам анализа:

- Отсутствие злокачественного новообразования ассоциировалось с существенным снижением вероятности летального исхода в 7,098 раза (AOR = 0,141; 95% ДИ: 0,038–0,522; $p = 0,003$). Это свидетельствует о том, что наличие злокачественного новообразования значительно ухудшает прогноз при ССД/ТЭН, что может быть связано с ухудшением общего состояния пациента и усилением воспалительного процесса;

- Отсутствие гиперазотемии (уровень мочевины крови меньше 10 ммоль/л) было связано с выраженным снижением риска летального исхода в 19,594 раза (AOR = 0,051; 95% ДИ: 0,014–0,185; $p < 0,001$). Это подтверждает важность нормализации функции почек в прогнозировании выживаемости пациентов, так как гиперазотемия часто ассоциируется с почечной недостаточностью, что, в свою очередь, является серьёзным фактором риска для жизни пациентов с ТЭН;

- Отсутствие тахикардии (ЧСС > 120 уд/мин) также показало статистически значимую ассоциацию со снижением вероятности летального исхода в 7,029 раза (AOR = 0,142; 95% ДИ: 0,040–0,503; $p = 0,002$). Тахикардия может быть проявлением гиповолемического или кардиогенного шока, который ухудшает

прогноз, а её отсутствие свидетельствует о более стабильной гемодинамике у пациента;

- Увеличение значения соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) на одну единицу ассоциировалось с повышением вероятности летального исхода на 6,6% (AOR = 1,066; 95% ДИ: 1,008–1,126; $p = 0,025$). Это подтверждает, что системный воспалительный ответ, отражённый через NLR, является значимым маркером прогноза. Высокие значения NLR могут быть индикатором серьёзного системного воспаления, что является критическим для пациентов с ТЭН, так как воспаление усиливает повреждения органов и тканей, ускоряя процесс летального исхода (таблица 8).

Таблица 8 – Характеристики связи переменных модели с шансами летального исхода

Переменные	Нескорректированные		Скорректированные	
	COR; 95% ДИ	p-value	AOR; 95% ДИ	p-value
Отсутствие злокачественного новообразования	0,298; 0,109-0,811	0,018*	0,141; 0,038-0,522	0,003
Отсутствие повышения мочевины в сыворотке (>10 ммоль/л)	0,070; 0,025-0,197	<0,001*	0,051; 0,014-0,185	<0,001
Отсутствие ЧСС >120 уд/мин	0,106; 0,039-0,292	<0,001*	0,142; 0,040-0,503	0,002
NLR	1,081; 1,024-1,141	0,004*	1,066; 1,008-1,126	0,025
Примечание: ДИ-доверительный интервал				

Оценка дискриминационной способности модели с использованием ROC-анализа показала AUC 0,885 (95% ДИ: 0,801–0,968; $p < 0,001$) (рисунок 6), что свидетельствует о высоком уровне различения между пациентами с различным исходом.

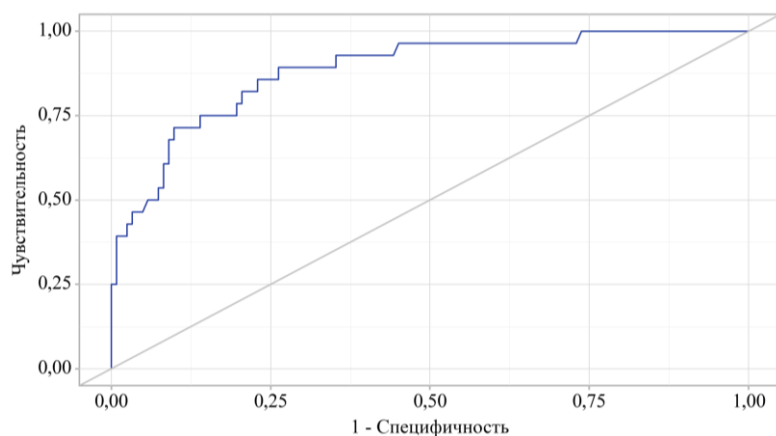


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной модели при прогнозировании летального исхода

Оптимальный порог вероятности для выделения группы высокого риска был установлен на уровне $p=0,071$, при этом чувствительность модели составила 89,3%, а специфичность-73,8% (таблица 9, рисунок 7).

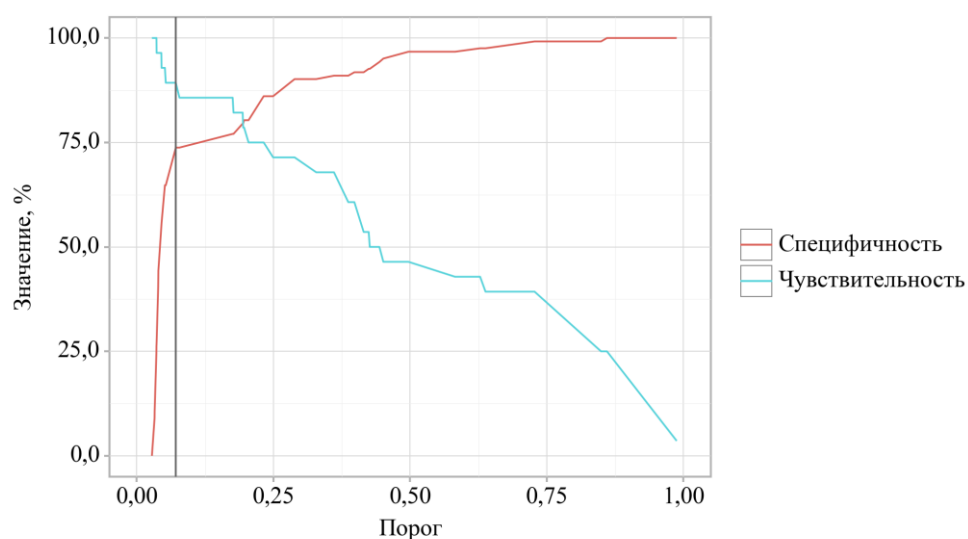


Рисунок 7 – Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений оценок вероятности летального исхода

Таблица 9 – Анализ дискриминационной способности оценок вероятности Р

Порог	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР	ПЦОР
0,444	50,0	94,3	89,7	65,3
0,426	50,0	92,6	87,1	64,9
0,424	53,6	92,6	87,9	66,6
0,415	53,6	91,8	86,7	66,4
0,398	60,7	91,8	88,1	70,0
0,387	60,7	91,0	87,1	69,8
0,361	67,9	91,0	88,3	73,9

Продолжение таблицы 9

0,328	67,9	90,2	87,3	73,7
0,289	71,4	90,2	87,9	75,9
0,249	71,4	86,1	83,7	75,1
0,232	75,0	86,1	84,3	77,5
0,204	75,0	80,3	79,2	76,3
0,196	78,6	80,3	80,0	78,9
0,195	78,6	79,5	79,3	78,8
0,194	82,1	79,5	80,0	81,7
0,177	82,1	77,0	78,2	81,2
0,175	85,7	77,0	78,9	84,4
0,078	85,7	73,8	76,6	83,8
0,071	89,3	73,8	77,3	87,3
0,053	89,3	64,8	71,7	85,8
0,051	92,9	64,8	72,5	90,1
0,045	92,9	55,7	67,7	88,6
0,045	96,4	54,9	68,1	93,9
Примечание: ПЦПР-прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР-прогностическая ценность отрицательного результата.				

Для дальнейшего поиска дополнительных предикторов неблагоприятных исходов заболевания мы провели анализ дополнительных лабораторных показателей, представленных в таблице 10. Анализ был проведён на выборке из 112 пациентов, для которых была полноценно собрана информация как о клинических, так и о лабораторных параметрах в течение первых суток госпитализации.

Процедура выбора прогностически значимых переменных включала метод пошагового включения и исключения, который применялся к исходным данным, собранным на момент поступления в стационар. Этот подход позволил систематически определить те показатели, которые наилучшим образом характеризуют риск неблагоприятного исхода заболевания. Важнейшими критериями отбора стали показатели, продемонстрировавшие статистически значимые различия между группами пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом заболевания (таблица 11).

Каждый из выбранных лабораторных показателей был проанализирован с учётом его способности предсказывать развитие осложнений или ухудшение состояния пациентов в дальнейшем. Это позволило не только выделить наиболее

значимые параметры для прогноза, но и оценить их клиническую значимость. Для повышения точности и надёжности прогноза, были использованы различные статистические методы, что обеспечило достоверность полученных результатов.

Таблица 10 – Характеристика признаков, использованных для функции пошагового включения и исключения

Показатели	Исход госпитализации		P , χ^2 Пирсона
	Благоприятный (n=87; 77,7%)	Летальный (n=25; 22,3%)	
Возраст, Ме [Q1; Q3]	48 [28; 62]	69 [60; 75]	< 0,001
Ожирение, абс. (%)	16 (18,6%)	11 (44,0%)	0,016
Коморбидность (Кардиология), абс. (%)	36 (41,9%)	22 (88,0%)	<0,001
Коморбидность (Нефрология), абс. (%)	5 (5,8%)	9 (36,0%)	<0,001
Лимфопения, абс. (%)	20 (23,3%)	11 (44,0%)	0,042
Гипоальбуминемия, абс. (%)	26 (30,2%)	24 (96,0%)	<0,001
Повышение маркеров СВР, абс. (%)	41 (47,7%)	21 (84,0%)	0,001
Электролитные нарушения, абс. (%)	24 (27,9%)	15 (60,0%)	0,004
Бикарбонат сыворотки <20, абс. (%)	6 (7,0%)	10 (40,0%)	<0,001
Поражение почек, абс. (%)	3 (3,5%)	6 (24,0%)	0,004
Поражение НДП, абс. (%)	1 (1,2%)	3 (12,0%)	0,035
Примечание: СВР-системный воспалительный ответ, НДП - Нижние дыхательные пути			

С целью выявления новых факторов риска, способствующих неблагоприятному исходу, признаки, входящие в шкалу SCORTEN, были исключены из анализа, за исключением параметра «снижение уровня бикарбоната <20 ммоль/л», который оставался в модели ввиду его высокой корреляции с электролитными нарушениями. В итоговую модель были включены только статистически достоверные переменные (таблица 11). Построенная логистическая регрессионная модель оказалась значимой с точки зрения статистики (LLR p < 0,001). Значение коэффициента детерминации Найджелкерка (Nagelkerke R^2) составило 0,618, что свидетельствует о том, что модель объясняет 61,8% изменчивости исхода. Характеристика модели представлена в таблице 12.

Таблица 11 – Связь предикторов модели PROTECT-TEN/SJS с вероятностью развития летального исхода

Предиктор	Многофакторный анализ		
	СК; 95% ДИ	ОШ; 95% ДИ	<i>P</i> value
Бикарбонат сыворотки <20	3,28; 1,01-5,55	26,5; 2,74–256,72	0,005
Повышение маркеров СВР	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: СВР-системный воспалительный ответ, НДП- Нижние дыхательные пути; ДИ-доверительный интервал; ОШ-отношение шансов; СК-стандартизованный коэффициент

Таблица 12 – Характеристика модели

Критерий	Число итераций	R ²	AIC	BIC	LL	LL-Null	LLR p value
MLE	9	0.618	68.9	79.8	-30.5	-59.5	<0,001

Примечание: AIC-критерий Акаике; BIC-критерий Байеса; LL-логарифмическая вероятность; LL-Null-логарифмическая вероятность модели, которая не имеет независимой переменной; LLR-отношение логарифмической вероятности; MLE-максимальное правдоподобие

По результатам ROC-анализа, площадь под кривой (AUC) составила $0,923 \pm 0,038$ при 95% доверительном интервале от 0,848 до 0,997, что подтверждает высокую точность модели в различении исходов. Оптимальное пороговое значение прогноза, равное 0,22, обеспечивало чувствительность 92% и специфичность 81,6%. В процессе стратифицированной кросс-валидации была получена усреднённая ROC-кривая (рисунок 8А), значение AUC составило $0,92 \pm 0,05$. При этом чувствительность достигала 41%, а специфичность-94,3%. Средняя площадь под PR-кривой (рисунок 8Б) составила $0,81 \pm 0,13$.

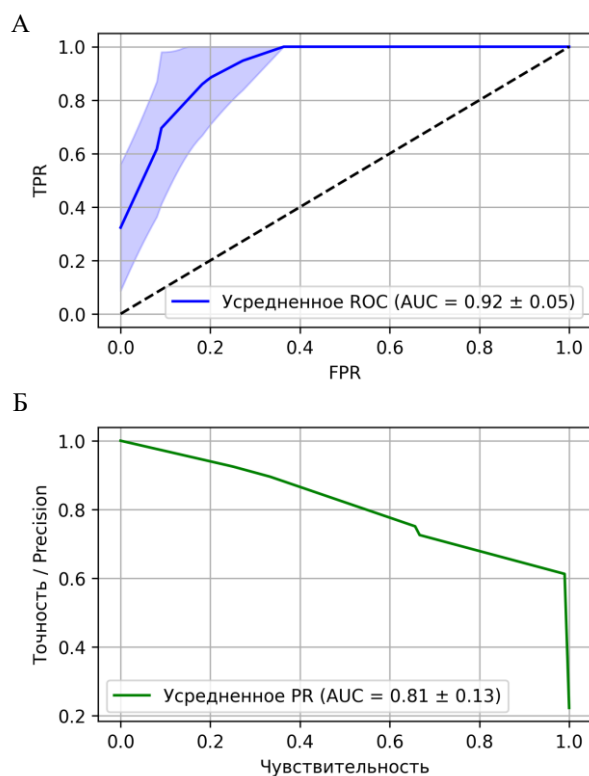


Рисунок 8 – ROC (А)- и PR (Б)-кривые на кросс-валидационных выборках

Сравнение разработанной модели с прогностической шкалой SCORTEN (порог >3 баллов) по основным показателям качества (таблица 13) показало, что SCORTEN превосходит регрессионную модель по общей доле правильных классификаций на 6% ($p = 0,240$; z-критерий), а также на 25,2% эффективнее в предсказании положительного исхода ($p = 0,055$). В то же время, способность шкалы выявлять пациентов с низким риском смерти была на 7% ниже ($p = 0,075$), чем у предложенной модели.

Кроме того, по чувствительности к летальному исходу модель продемонстрировала преимущество в 28% ($p = 0,017$), показывая меньшую долю ложноотрицательных результатов. Однако специфичность модели оказалась на 15% ниже, чем у SCORTEN ($p = 0,002$). Соответствующие данные кросс-табуляции визуализированы на рисунке 9.

Таблица 13 – 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

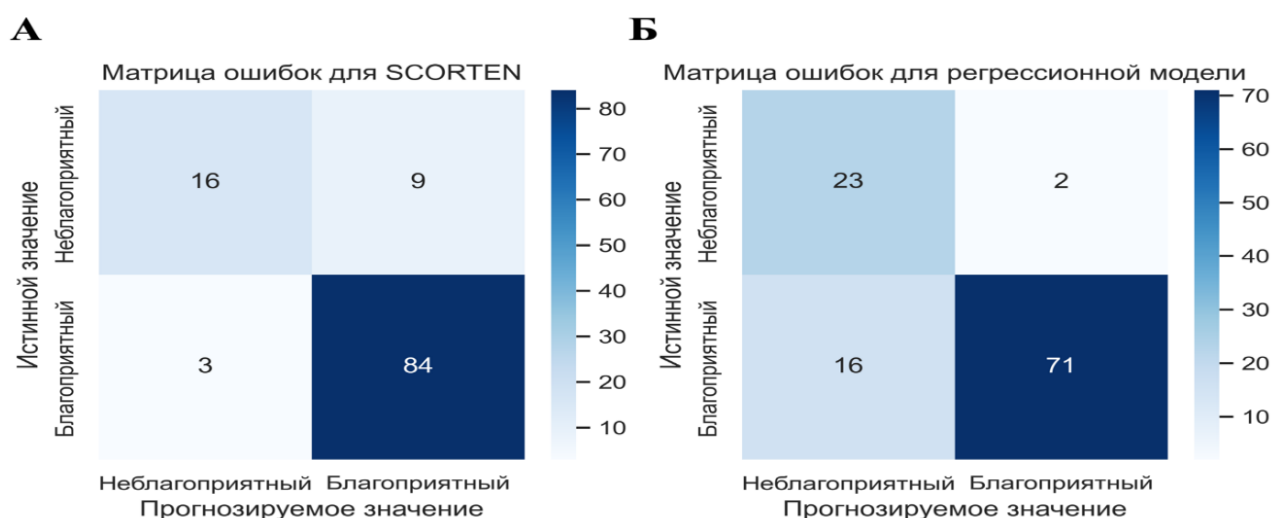


Рисунок 9 – Матрица кросс-табуляции для шкалы SCORTEN и регрессионной модели PROTECT-TEN/SJS

В результате проведенного анализа дополнительных лабораторных показателей было выявлено несколько значимых факторов, которые могут служить прогностическими маркерами неблагоприятного исхода заболевания. Применение метода пошагового включения и исключения позволило отобрать те параметры, которые демонстрируют статистически значимые различия между пациентами с различными исходами заболевания. Эти результаты подчеркивают важность комплексного подхода к оценке клинично-лабораторных данных на ранних этапах госпитализации, что может значительно улучшить прогнозирование и индивидуализацию лечения. Полученные данные полезны для разработки более

точных методов раннего выявления пациентов, находящихся в группе высокого риска, и для своевременного вмешательства в лечебный процесс, что, в свою очередь, способствует улучшению клинических результатов.

3.7. Генетические предикторы развития Синдрома Стивенса-Джонсона/Токсического эпидермального некролиза

В дальнейшем, в соответствии с дизайном исследования, нами был проведён анализ генетических предикторов развития ССД/ТЭН, ассоциированных с приёмом противоэпилептических препаратов (ламотриджин, карбамазепин) и антиурикемического средства (аллопуринол) (см. таблицу 15). Сравнительный анализ проводился между основной группой пациентов, у которых развился ССД/ТЭН, и группой пациентов (группа сравнения), получавших те же препараты без развития нежелательных лекарственных реакций в течение минимум 3-х месяцев динамического наблюдения. Подробное описание групп представлено в главе 2 (2.2 участники исследования).

В подгруппе пациентов, принимавших противоэпилептические препараты (ламотриджин и карбамазепин), была выявлена выраженная ассоциация между определёнными HLA-аллелями и риском развития ССД/ТЭН. Наиболее значимые результаты продемонстрировали следующие аллели:

- HLA A*32:01-встречалась у 47,1 % пациентов основной группы и отсутствовала в группе сравнения (0 %); рассчитанное отношение шансов (ОШ) составило 45,5 (95 % ДИ: 2,6–807,5; $p < 0,001$), что подтверждает крайне высокую степень риска развития ССД/ТЭН при наличии данного аллеля;
- HLA B*38:01-зарегистрирована у 29,4 % пациентов основной группы и лишь у 4,0 % в группе сравнения (ОРШ: 10; 95 % ДИ: 1,2–84,3; $p = 0,017$);
- HLA C*04:01-выявлена у 17,6 % пациентов с ССД/ТЭН и отсутствовала в группе сравнения; ассоциация оказалась статистически значимой (ОШ: 11,6; 95 % ДИ: 0,6–216,9; $p = 0,034$);

- HLA B*15:01-имела тенденцию к ассоциации (23,5 % против 4,0 %; $p = 0,065$), однако статистическая значимость не достигла порогового уровня, что требует дальнейшего анализа на расширенной выборке.

При проведении стратифицированного анализа среди пациентов, принимавших карбамазепин, удалось выделить два HLA-аллеля, демонстрирующих значимую или пограничную ассоциацию с развитием ССД/ТЭН:

- HLA A*32:01-41,2 % в основной группе против 0 % в сравнительной (ОШ: 19,3; 95 % ДИ: 1,0–377,5; $p = 0,010$), что согласуется с данными международных исследований, указывающих на участие данного аллеля в иммунопатогенезе реакций замедленного типа;

- HLA B*15:02-обнаружен у 29,4 % больных с ССД/ТЭН и отсутствовал в группе сравнения ($p = 0,052$). Хотя уровень статистической значимости не достиг порогового, выявленная тенденция полностью совпадает с азиатскими данными о связи HLA B*15:02 с карбамазепин-индуцированным ССД/ТЭН, что подчёркивает потенциальную клиническую значимость данного маркера для европейско-азиатской популяции.

В подгруппе пациентов, получавших ламотриджин, была выявлена также статистически значимая связь между определёнными HLA-аллелями и риском развития ССД/ТЭН:

- HLA A*32:01-52,9 % в основной группе против 0 % в группе сравнения (ОШ: 27,9; 95 % ДИ: 1,4–547; $p = 0,003$);

- HLA B*38:01-47,1 % против 0 % соответственно (ОШ: 22,4; 95 % ДИ: 1,1–437,9; $p = 0,009$);

- HLA C*12:03-встречался у 47,1 % пациентов с ССД/ТЭН и лишь у 8,3 % сравнительных (ОШ: 9,8; 95 % ДИ: 1–93,5; $p = 0,043$);

В группе пациентов, получавших аллопуринол, несмотря на относительно небольшое количество наблюдений, была выявлена исключительно сильная и достоверная связь с развитием ССД/ТЭН: HLA B*58:01-присутствовал у 100 % пациентов основной группы и отсутствовал в сравнительной (ОШ: 121; 95 % ДИ:

2–7259,2; $p = 0,008$). Данный результат полностью соответствует международным данным (в частности, исследованиям в азиатской и европейской популяциях), где HLA B*58:01 признан ключевым фактором риска для аллопуринол-индуцированных SCAR.

Суммарная информация генетических предикторов развития ССД/ТЭН представлена в таблице 14.

Таблица 14 – Генетические предикторы развития ССД/ТЭН

	Сравниваемые группы		<i>P</i>
	Основная группа (n=39)	Группа сравнения (n=30)	
Противоэпилептические препараты	ССД/ТЭН (n=34)	Отсутствие НЛР (n=25)	
HLA A*32:01	16 (47,1%)	0 (0,0%)	<0,001
HLA B*15:01	8 (23,5%)	1 (4,0%)	0,065
HLA B*38:01	10 (29,4%)	1 (4,0%)	0,017
HLA C*01:02	0 (0,0%)	3 (12,0%)	0,071
HLA C*04:01	6 (17,6%)	0 (0,0%)	0,034
Карбамазепин	ССД/ТЭН	Группа сравнения (n=13)	
HLA A*32:01	7 (41,2%)	0 (0,0%)	0,01
HLA B*15:02	5 (29,4%)	0 (0,0%)	0,052
Ламотриджин	ССД/ТЭН (n=17)	Группа сравнения (n=12)	
HLA A*32:01	9 (52,9%)	0 (0,0%)	0,003
HLA B*38:01	8 (47,1%)	0 (0,0%)	0,009
HLA C*12:03	8 (47,1%)	1 (8,3%)	0,043
Аллопуринол	ССД/ТЭН (n=5)	Группа сравнения (n=5)	
HLA B*58:01	5 (100,0%)	0 (0,0%)	0,008
Примечание: НЛР-нежелательные лекарственные реакции			

Полученные результаты анализа подтверждают существование чёткой генетической предрасположенности к развитию ССД/ТЭН, зависящей как от конкретного лекарственного средства, так и от индивидуальных особенностей HLA-аллелей. В исследуемой когорте пациентов из московского региона были выявлены ряд аллелей (HLA A32:01, HLA B38:01, HLA C12:03, HLA B58:01),

достоверно ассоциированных с повышенным риском развития ССД/ТЭН при приёме препаратов из групп противоэпилептических и антиурикемических средств. На основании полученных данных разработан алгоритм назначения препаратов (противоэпилептические и аллопуринол (рисунок 10)). Эти данные подтверждают важность внедрения генетического скрининга перед назначением препаратов высокого риска (в частности, карбамазепина, ламотриджина и аллопуринола) в клиническую практику.



Рисунок 10 – Алгоритм назначения препаратов, входящих в группы высокого риска

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной диссертационной работе, в соответствии с поставленными целью и задачами, на первом этапе исследования был проведен всесторонний клинико-лабораторный анализ, который позволил получить понимание эпидемиологических характеристик и основных причинно-значимых триггеров, способствующих развитию синдрома ССД/ТЭН. В рамках этого этапа было проанализировано большое количество клинических и лабораторных данных, что в свою очередь позволило выявить дополнительные параметры, имеющие прогностическое значение и которые были использованы для формирования прогностической модели, предназначенной для оценки вероятности летального исхода. Таким образом, на основании полученных результатов удалось определить ключевые маркеры и факторы риска, которые могут служить основой для разработки более точных методов прогнозирования.

Перспективная часть исследования оказалась не менее важной, так как она дала возможность составить ландшафт HLA-аллелей, ассоциированных с развитием ССД/ТЭН. Используя данные о HLA-генотипах пациентов, полученные на фоне применения основных препаратов, занимающих лидирующие позиции среди этиологических факторов рассматриваемых патологий, удалось установить корреляции между определенными аллелями HLA и риском развития ССД/ТЭН. Это, в свою очередь, открывает возможности для дальнейшей разработки фармакогенетического скрининга, который позволит прогнозировать развитие ССД/ТЭН у пациентов, находящихся в группе риска, и, соответственно, проводить персонализированный подбор необходимой терапии лечение, особенно при назначении препаратов, относящихся к группе «высокого риска». Такой подход значительно повысит безопасность лечения и минимизирует риск возникновения жизнеугрожающих состояний, связанных с НЛР.

Анализ эпидемиологии и этиологии заболевания в исследуемой когорте пациентов показал, что основным этиологическим фактором развития ССД/ТЭН в

большинстве случаев были ЛС. Это подтверждает данные международных исследований, в которых также указывается на высокую частоту лекарственной этиологии среди пациентов с синдромами ССД и ТЭН [4; 138–142]. В нашем исследовании удалось выделить несколько препаратов, которые значительно чаще всего становились причиной развития этих заболеваний у пациентов, получавших стационарное лечение в медицинских учреждениях города Москвы.

Среди ЛС, наиболее часто ассоциированных с развитием ССД/ТЭН, мы выделили противоэпилептические средства, которые составили 56,9% всех случаев. Противоэпилептические препараты давно известны как одни из ведущих триггеров для возникновения ССД/ТЭН, что также подтверждается мировыми данными. На втором месте по частоте идут нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС)-14,6%. Следующим по частоте препаратом был аллопуринол, который стал причиной развития синдрома в 10,4% случаев, что соответствует данным других крупных исследований [138–142]. Также в некоторых случаях ССД/ТЭН развивались на фоне применения антибиотиков, что встречается реже, но тем не менее также является частью этиологической картины (8,4%).

Интересным и важным результатом нашего исследования стало выявление случаев развития ССД, ассоциированных с инфекцией, вызванной микоплазменной инфекцией. В исследуемой когорте было зафиксировано 6 таких случаев (4%), что подтверждает важность оценки инфекционных факторов в патогенезе ССД/ТЭН. Эта связь, хотя и имеет меньшую частоту, подчеркивает необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению этих синдромов, с учетом возможных инфекционных триггеров.

ССД и ТЭН являются острыми и крайне опасными для жизни состояниями, которые требуют незамедлительного медицинского вмешательства. Поскольку эти синдромы могут развиваться стремительно, их диагностика и лечение играют ключевую роль в определении прогноза для пациентов. Общая смертность в исследуемой когорте пациентов составила 18,7%, что соответствует данным, описанным в многочисленных международных исследованиях и клинических отчетах [1-3]. Эти данные подчеркивают чрезвычайно высокую летальность при

этих заболеваниях, что делает своевременную диагностику и назначение адекватного лечения особенно важным.

Стоит отметить, что ретроспективная часть исследования включала в себя крупную выборку пациентов (150 человек), что позволило обеспечить необходимую статистическую мощность для анализа и сделать выводы, которые могут быть обоснованными с научной точки зрения. Важно, что уровень смертности в когорте оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения.

Таким образом, результаты исследования показывают, что ЛС остаются основным этиологическим фактором развития ССД и ТЭН, с наиболее частыми триггерами, такими как противосудорожные препараты, НПВС, аллопуринол и антибиотики. Наряду с этим, инфекционные агенты, такие как *Mycoplasma spp.*, также могут играть роль в развитии этих синдромов, несмотря на их более низкую частоту. Кроме того, установленные в ходе исследования эпидемиологические данные позволяют рекомендовать создание фармакогенетического скрининга, который может значительно улучшить прогноз и безопасность лечения пациентов, особенно при применении препаратов, относящихся к группе «высокого риска».

В данном исследовании проанализирован вклад различных клинико-лабораторных характеристик в прогноз летального исхода у пациентов с ССД/ТЭН. Несколько факторов, включая наличие злокачественных новообразований и уровень мочевины крови, имеют выраженное влияние на исход заболевания. Особое внимание стоит уделить тому, что наличие злокачественных опухолей является одним из самых сильных прогностических факторов, предсказывающих неблагоприятный исход.

Результаты нашего исследования подтверждают положение системы SCORTEN, согласно которой злокачественные новообразования считаются значимым фактором риска смертности при ССД/ТЭН. Это соответствует выводам предыдущих исследований, которые продемонстрировали, что среди пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой и колоректальным раком смертность при ТЭН значительно выше, чем среди пациентов без онкологических заболеваний. Так,

наличие злокачественных новообразований было связано с ухудшением прогноза и повышением смертности [159]. Важным дополнением к этому является тот факт, что химиотерапия, проведенная в течение трех месяцев до появления симптомов ССД/ТЭН, также была связана с худшими результатами и более низкой выживаемостью [159]. Это может быть связано с тем, что интенсивная терапия, направленная на лечение онкологического процесса, ослабляет иммунный ответ организма и увеличивает восприимчивость к развитию осложнений.

Кроме того, как показало наше исследование, повышенный уровень мочевины является независимым предиктором летального исхода у пациентов с ТЭН. Высокие уровни мочевины свидетельствуют о нарушении функции почек и служат важным индикатором в критических состояниях. Подобные результаты подтверждаются множеством других исследований, где увеличение уровня мочевины у критически больных пациентов ассоциировалось с повышенной смертностью [160, 161]. В контексте ТЭН-это значение имеет дополнительное значение, так как мочевина не только отражает функцию почек, но и служит индикатором активности нейрогуморальных механизмов, регулирующих водно-электролитный баланс организма. Эти изменения особенно важны в условиях, когда пациенты сталкиваются с такими серьёзными состояниями, как ССД/ТЭН.

Патогенез ТЭН включает инфильтрацию дермы цитотоксическими Т-лимфоцитами, что вызывает апоптоз кератиноцитов и развитие местного воспаления [1-6]. Этот иммуноопосредованный процесс нарушает нормальную структуру кожи, создавая субэпидермальные буллы или эпидермальный некролиз. Важно отметить, что повреждение дермы в этих случаях не всегда происходит, что сохраняет относительно неизменной её структуру. Тем не менее, разрушение эпидермального барьера вызывает потерю жидкости и электролитов, что, в свою очередь, способствует развитию гиповолемии и распределительного шока-патологического состояния, аналогичного ожоговому шоку. Это осложнение приводит к снижению объема циркулирующей крови, нарушению микроциркуляции и ухудшению обмена веществ, что может существенно повлиять на функцию почек.

При тяжёлых ожогах, когда площадь поражения кожи превышает 20%, острое повреждение почек становится частым и серьёзным осложнением [162]. При ТЭН нарушение почечной функции может развиваться не только из-за гиповолемии, но и вследствие активации циркулирующих провоспалительных цитокинов, а также через активацию комплемента, что усугубляет повреждение почечных канальцев и эпителиоцитов почек [1–6]. Таким образом, патогенетические механизмы ТЭН могут активировать каскады воспаления, которые влияют не только на эпидермис, но и на почки, а также на другие жизненно важные органы.

Особенно важно отметить, что наличие острой почечной недостаточности, которая требует проведение заместительной почечной терапии, предсказывает высокую смертность среди пациентов с ТЭН. Это положение поддерживается в рамках прогностической шкалы ABCD-10, где почечная недостаточность до появления клинических симптомов ТЭН была определена как один из самых сильных предикторов смертности [14, 15]. Следовательно, раннее выявление и мониторинг функции почек у пациентов с риском развития ТЭН являются необходимыми для предотвращения летальных исходов. Таким образом, данные нашего исследования подтверждают важность злокачественных новообразований и биохимических показателей (например, уровень мочевины) в прогнозировании исходов заболевания, таких как ТЭН и ССД. Эти результаты могут быть использованы для дальнейшего совершенствования методов прогнозирования и лечения пациентов с ТЭН, что поможет значительно улучшить клинические исходы и выживаемость. В частности, необходимо усовершенствовать методы мониторинга и повышение информированности медицинских специалистов о влиянии сопутствующих заболеваний на исход ТЭН, а также о важности раннего вмешательства и коррекции почечной функции.

Возраст пациента является одним из наиболее признанных и широко изученных факторов риска летального исхода при ССД/ТЭН. В оригинальном исследовании, послужившем основой построения прогностической системы SCORTEN, средний возраст включённых пациентов составлял 42,3 года, и именно

возрастной порог старше 40 лет был определён как независимый и статистически значимый предиктор смертности [19]. Аналогичный подход реализован в модели ABCD-10, где пороговый возраст 50 лет используется как ключевой показатель, ассоциированный с повышением риска летального исхода [14–15]. Таким образом, возраст рассматривается не только как отражение физиологического состояния организма, но и как интегральный маркер сниженной способности к регенерации эпидермиса, ухудшенной иммунной реактивности и накопления хронических заболеваний, которые могут утяжелять течение ССД/ТЭН.

Тем не менее, литературные данные о роли возраста неоднозначны. Несмотря на общепринятое мнение о его прогностической значимости, некоторые исследования не подтвердили достоверной связи между возрастом и выживаемостью пациентов. В частности, в исследовании Thakur и др. было показано, что возраст не являлся статистически значимым предиктором смертности у пациентов с ССД/ТЭН или ТЭН [163]. Аналогичные наблюдения были получены и в нашем исследовании, где возрастная структура пациентов не демонстрировала достоверной ассоциации с летальным исходом. Возможным объяснением данного феномена может служить повышение эффективности современной интенсивной терапии, более ранняя диагностика и внедрение мультидисциплинарных протоколов ведения, что нивелирует влияние возраста как самостоятельного фактора риска. Кроме того, стоит учитывать, что возраст сам по себе не является причинным фактором, а лишь коррелирует с другими показателями-такими как наличие сопутствующих заболеваний, функциональный резерв органов и исходный уровень альбумина.

Особое внимание в нашем исследовании уделено уровню бикарбоната сыворотки крови, который признан ценным прогностическим биомаркером у критически больных пациентов. Гипобикарбонатемия традиционно рассматривается как отражение метаболического ацидоза, развивающегося на фоне тканевой гипоперфузии и гипоксии, что делает этот показатель чувствительным индикатором системных нарушений обмена. В клинических условиях низкий уровень бикарбоната тесно связан с повышенным риском ранней смертности и

острого повреждения почек, что особенно актуально для больных ССД/ТЭН, у которых нарушение кожного барьера и массивная потеря жидкости приводят к глубоким электролитным дисбалансам.

В оригинальном исследовании SCORTEN именно бикарбонат <20 ммоль/л был определён как один из наиболее сильных предикторов летального исхода [19]. Однако результаты нашего анализа не выявили статистически значимой связи между снижением концентрации бикарбоната и смертностью. Возможным объяснением может быть совершенствование терапевтических стратегий, в частности ранняя коррекция метаболического ацидоза, активное восполнение потерь жидкости и использование альбуминосодержащих растворов, что уменьшает влияние данного фактора на исход заболевания. Кроме того, у части пациентов по данным лабораторного контроля отмечалось быстрое восстановление кислотно-основного равновесия после поступления, что также могло нивелировать связь между этим параметром и летальностью.

Несмотря на широкое использование, система SCORTEN не лишена ограничений. Основные претензии связаны с вариабельностью точности прогнозирования и недостаточной универсальностью при применении в разных популяциях. Ряд исследований показал, что SCORTEN может как переоценивать, так и недооценивать риск внутрибольничной смертности, особенно у пациентов с сопутствующими хроническими заболеваниями или иммунодефицитом [16–20]. Это послужило основанием для предложения пересмотренной версии шкалы-Re-SCORTEN, которая учитывает дополнительные биомаркеры и клинические параметры [164].

В ответ на эти ограничения была разработана модель ABCD-10, предназначенная для более точного прогнозирования внутрибольничной смертности при ССД/ТЭН [14-15]. Эта шкала включает в себя показатели альбумина, бикарбоната, онкологического статуса и возраста, а также учитывает динамические изменения в клиническом состоянии пациента, что делает её более гибким инструментом по сравнению с классической шкалой SCORTEN. Однако для окончательной валидации обеих моделей требуются дополнительные

многоцентровые исследования, которые позволят определить их воспроизводимость и применимость в различных клинических условиях.

Проводимое исследование подтвердило высокую прогностическую значимость ключевых параметров SCORTEN, включая гиперазотемию, тахикардию и наличие злокачественных новообразований. Дополнительно был выявлен новый маркер, усиливающий точность прогноза-соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), отражающее уровень системного воспаления. Уже с первого дня госпитализации повышенный NLR достоверно коррелировал с повышенным риском летального исхода, и различия между пациентами с благоприятным и неблагоприятным исходом сохранялись на всех этапах наблюдения.

Построенная логистическая регрессионная модель PROTECT-TEN/SJS, включающая три параметра из SCORTEN и NLR, продемонстрировала высокую дискриминационную способность ($AUC = 0,885$), что позволяет рассматривать её как перспективный инструмент стратификации риска. При этом установленный оптимальный порог вероятности ($p=0,071$) обеспечивал чувствительность 89,3% и специфичность 73,8%, что делает данную модель полезной для клинического применения и оценки необходимости более интенсивного наблюдения или перевода пациента в отделение реанимации.

Важно отметить, что у пациентов с $SCORTEN \geq 3$ значения NLR были значительно выше, чем у пациентов с $SCORTEN < 3$, что подчёркивает тесную связь воспалительного ответа с тяжестью заболевания. Это позволяет рассматривать NLR как дополнительный количественный компонент, усиливающий прогностическую точность существующих шкал. Вместе с тем, полученные данные указывают, что самостоятельное использование NLR вне контекста валидированных шкал (таких как SCORTEN) имеет ограниченную клиническую ценность. Однако при комбинированной оценке этот показатель способен существенно повысить точность прогнозирования, отражая системную воспалительную реакцию организма и выраженность иммунопатологических процессов.

Таким образом, результаты исследования не только подтверждают устойчивость и клиническую значимость ключевых параметров SCORTEN, но и демонстрируют потенциал её усовершенствования за счёт интеграции современных биомаркеров воспаления, таких как NLR. Это направление представляется перспективным для создания гибридных прогностических систем, способных обеспечивать более точную стратификацию риска, индивидуализацию терапии и повышение выживаемости пациентов с ССД/ТЭН.

Включение NLR в разработанную регрессионную модель PROTECT-TEN/SJS представляется патофизиологически оправданным и клинически целесообразным. Этот показатель отражает два ключевых патофизиологических процесса, определяющих течение синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза:

1. Нейтрофилия, указывающая на выраженную острую воспалительную реакцию в ответ на массовую гибель кератиноцитов;
2. Лимфоцитопения, отражающая стресс-индуцированную иммуносупрессию, которая ослабляет адаптивный иммунный ответ и повышает восприимчивость пациента к вторичным инфекциям.

Такой дисбаланс между компонентами врождённого и адаптивного иммунитета не только усиливает повреждение тканей, но и задерживает процессы регенерации эпидермиса, поддерживая хроническое воспаление и системный воспалительный ответ. Следовательно, NLR можно рассматривать как интегральный маркер воспаления и иммунной дисрегуляции, отражающий степень тяжести системного воспалительного ответа и нарушение иммунного гомеостаза при ССД/ТЭН.

С патофизиологической точки зрения, повышение NLR связано с гиперактивностью нейтрофилов, продуцирующих провоспалительные цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и активные формы кислорода, что ведёт к апоптозу кератиноцитов и прогрессированию некролиза. Одновременно снижение лимфоцитов указывает на угнетение клеточного звена иммунитета, ограничивающее способность организма к эффективной иммунорегуляции. Таким

образом, NLR является биохимическим индикатором дисбаланса между воспалением и иммунной защитой, отражающим патогенетическую суть синдрома [165-167].

В клиническом контексте NLR имеет ряд существенных преимуществ: он рассчитывается на основе рутинного общего анализа крови, не требует дополнительных затрат и доступен в любом стационаре, что делает его привлекательным инструментом для быстрой стратификации риска. Однако при интерпретации этого показателя необходимо учитывать, что увеличение NLR может быть обусловлено не только тяжестью ССД/ТЭН, но и вторичными инфекционными осложнениями, нередко развивающимися у пациентов на поздних этапах болезни. Это ограничивает возможность самостоятельного использования NLR в качестве единственного критерия прогноза, но при сочетании с валидированными шкалами, такими как SCORTEN, он значительно усиливает точность прогнозирования.

Результаты проведенного исследования показали, что регрессионная модель PROTECT-TEN/SJS, включающая три ключевых параметра шкалы SCORTEN (злокачественные новообразования, гиперазотемия и тахикардию) и показатель NLR, характеризуется высокой чувствительностью (92%) и отрицательной прогностической ценностью (97,3%), что делает её эффективным инструментом для раннего выявления пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. Такой подход особенно важен в условиях интенсивной терапии, где своевременное определение группы риска позволяет оптимизировать объём наблюдения, коррекцию терапии и ресурсоёмкость лечения.

Однако при всей высокой чувствительности модель демонстрирует относительно низкое значение положительной прогностической ценности (59%), что указывает на возможное увеличение числа ложноположительных результатов. Это, в свою очередь, может приводить к избыточной диагностике и ненужным терапевтическим вмешательствам.

В противоположность этому, шкала SCORTEN, несмотря на несколько меньшую чувствительность (64%), обладает высокой общей точностью (89,3%) и

высокой положительной прогностической ценностью (84,2%), что делает её более надёжной при подтверждении риска летального исхода. Тем не менее, низкая чувствительность SCORTEN может приводить к пропуску части пациентов, находящихся в состоянии скрытого клинического ухудшения и требующих немедленной интенсивной терапии.

Исходя из этого, оптимальной стратегией прогнозирования может стать комбинированный подход, предусматривающий совместное использование регрессионной модели (для выявления максимального числа пациентов с риском неблагоприятного исхода) и шкалы SCORTEN (для уточнения прогноза и снижения числа ложноположительных результатов). Такая интеграция позволит достичь баланса между чувствительностью и специфичностью, обеспечивая клиническую точность и оперативность принятия решений.

Возможное развитие комбинированных шкал, объединяющих классические клиничко-биохимические параметры SCORTEN с современными показателями воспаления, открывает путь к созданию новой генерации прогностических алгоритмов, способных более точно оценивать состояние пациента в динамике и определять оптимальную тактику лечения.

Подводя итог проведённому исследованию, направленному на выявление генетической предрасположенности к развитию синдрома ССД/ТЭН, можно сделать вывод, что определённые фенотипы HLA играют не только роль генетического маркера восприимчивости, но и выполняют функциональную роль в патогенезе данных состояний. Наличие специфических аллелей HLA может обуславливать повышенную реактивность иммунной системы на лекарственные антигены, приводя к массивному цитотоксическому ответу, апоптозу кератиноцитов и последующему развитию эпидермального некролиза [105-112].

Полученные в настоящем исследовании результаты создают фундамент для разработки персонализированных профилактических стратегий, основанных на генетическом тестировании пациентов до начала терапии препаратами группы высокого риска. Разработка практических клинических рекомендаций, учитывающих индивидуальный HLA-генотип и особенности воспалительного

ответа, может стать шагом к вторичной профилактике ССД/ТЭН, что позволит предотвращать развитие этих жизнеугрожающих состояний.

В перспективе интеграция генетических, иммунологических и клинико-биохимических данных в единую прогностическую систему откроет новые возможности для персонализированной медицины при ССД/ТЭН, обеспечивая как снижение смертности, так и повышение безопасности фармакотерапии.

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.

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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результаты, полученные в рамках проведенного исследования, могут являться основой для продолжения изучения проблем высокой летальности и профилактики развития ССД/ТЭН. Актуальные направления для дальнейшего изучения:

1. Разработка и обоснование эффективности терапевтических схем, используемых при лечении пациентов с ССД/ТЭН на основании прогностических шкал.

2. Исследование кофакторов развития ССД/ТЭН при наличии генетической предрасположенности к развитию реакций лекарственной гиперчувствительности замедленного типа.

3. Исследование эффективности и безопасности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ССД/ТЭН, разработка портретов пациентов, требующих назначения данной терапии. к кластерному фенотипированию, разработка предикторов и прогностических моделей.

4. Создание клинических рекомендаций по лечению пациентов с ССД/ТЭН на основании крупных когортных исследований.

5. Продолжение поиска аллелей HLA, ассоциированных с развитием ССД/ТЭН при использовании НПВС и других препаратов, замеченных в развитии данных патологий.

6. Исследование возможности протеомной и транскриптомной кластеризации в группах пациентов для выявления дополнительных факторов фенотипического различия пациентов со сходными HLA-аллелями.

7. Разработка и обоснование эффективности терапевтических схем, используемых при лечении пациентов с ССД/ТЭН на основании прогностических шкал.

8. Исследование кофакторов развития ССД/ТЭН при наличии генетической предрасположенности к развитию реакций лекарственной гиперчувствительности замедленного типа.

9. Исследование эффективности и безопасности генно-инженерной биологической терапии у пациентов с ССД/ТЭН, разработка портретов пациентов, требующих назначения данной терапии. к кластерному фенотипированию, разработка предикторов и прогностических моделей.

10. Создание клинических рекомендаций по лечению пациентов с ССД/ТЭН на основании крупных когортных исследований.

11. Продолжение поиска аллелей HLA, ассоциированных с развитием ССД/ТЭН при использовании НПВС и др препаратов, замеченных в развитии данных патологий.

12. Исследование возможности протеомной и транскриптомной кластеризации в группах пациентов для выявления дополнительных факторов фенотипического различия пациентов со сходными HLA-аллелями.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПК - антигенпрезентирующей клетки

ЕМИАС - единая медицинская информационно-аналитическая система

ИВЛ - искусственной вентиляции лёгких

ЛС - лекарственные средства

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

РФ - Российская Федерация

СВР - системная воспалительная реакция

СРБ - С-реактивный белок

ССД - синдром Стивенса-Джонсона

ТКР - Т-клеточный рецептор

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

SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions) - тяжёлые кожные лекарственные реакции

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла у взрослых / М. А. Лысенко, Д. С. Фомина, Д. Н. Проценко [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа «ГЭОТАР–Медиа», 2023. – С. 96. – DOI: 10.33029/9704-7663-5-STI-2022-1-96.
2. Clinical, pathological and immunological features of toxic–epidermal necrolysis like lupus erythematosus: A systematic review and proposal for diagnostic criteria/ S. Subhadarshani, T. Griffith, Z. Thornton, [et al.] // *Lupus*. – 2025 – P. 1221-1229. – DOI: 10.1177/09612033251371801.
3. Evaluation of the factors influencing mortality in patients with Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A Multicenter Study of 166 Patients / F. Erduran, F. Erduran, E. Adışen [et al.] // *Dermatology and Therapy*. – 2024. – Vol. 14. – № 6. – P. 1547-1560.
4. Updates in SJS/TEN: collaboration, innovation, and community / M.E. Marks, R.K. Botta, R.Abe R [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. – 2023. – DOI:10.3389/fmed.2023.1213889.
5. Morbidity and mortality of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults / D.Y. Hsu, J. Brieva, N. B. Silverberg [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2016. – Vol. 136. – № 7. – P. 1387-1397.
6. Синдром Стивенса-Джонсона/Лайелла у взрослых: диагностика, маршрутизация, правила ведения, лечения, реабилитация: методические рекомендации / Д. С. Фомина, Д. Н. Проценко, Н. Ф. Плавунов [и др.]. – 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.
7. Трудный диагноз в аллергологии-иммунологии: / Э. А. Абашидзе, А. А. Алексеева, А. Д. Алексеева [и др.]. – Москва: ПедиатрЪ. – 2025 – 248 С.– ISBN 978-5-605-05256-2. – EDN CGEDQS.

8. 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 [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2025. – Т. 22. – № 3. – С. 233-247. – DOI: 10.36691/RJA16995.

9. Relationship between the HLA-B* 1502 allele and carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis / W. Tangamornsuksan, N. Chaiyakunapruk, R. Somkrua [et al.] // JAMA dermatology. – 2013. – Vol. 149. – № 9. – P. – 1025-1032. – DOI:10.1001/jamadermatol.2013.4114.

10. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990–1992): structure and results of a population-based registry / B. Rzany, M. Mockenhaupt, S. Baur [et al.] // Journal of clinical epidemiology. – 1996. – Vol. 49.–№ 7.–P. 769-773. – DOI:10.1016/0895-4356(96)00035-2.

11. The incidence of erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: a population–based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients / H. L. Chan, R. S. Stern, K. A. Arndt [et al.] // Archives of dermatology. – 1990. – Vol. 126. – № 1.–P. 43–47.

12. Латышева, Т.В., Острые токсико-аллергические реакции на медикаменты (клинико-иммунологические и аллергологические характеристики, лечение и профилактика): специальность 14.03.09 «Клиническая иммунология, аллергология»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: / Латышева Татьяна Васильевна // Москва – 1990. – С. 8-13.

13. Paulmann, M. Severe skin reactions: clinical picture, epidemiology, etiology, pathogenesis, and treatment / M. Paulmann, M. Mockenhaupt // Allergo Journal International. – 2019 – Vol. 28. – № 8. – P. 311-326.

14. Koh, H. K. Assessment and comparison of performance of ABCD – 10 and SCORTEN in prognostication of epidermal necrolysis / H. K. Koh, S. Fook Chong, H. Y.

Lee // JAMA dermatology. – 2020. – Vol. 156. – № 12. – P. 1294-1299. – DOI:10.1001/jamadermatol.2020.3654.

15. Development and validation of a risk prediction model for in-hospital mortality among patients with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-ABCD – 10 / M. H. Noe, M. Rosenbach, R. A. Hubbard [et al.] // JAMA dermatology. – 2019. – Vol. 155. – № 4. – P. 448-454. – DOI:10.1001/jamadermatol.2018.5605.

16. Clinico-therapeutic study of Stevens Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis and prognostic significance of SCORTEN in Indian patients / N. C. Jangid, A. N. Choudhary, B.J. Shah [et al.] // Indian Journal of Dermatology. – 2024. – Vol. 69. – № 1. – P. 24-31. – DOI:10.4103/ijd.ijd_612_23.

17. Clinicoetiological Study of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis spectrum and the correlation of SCORTEN with prognosis / A. Kanagarajan A.B. Murthy, P.K. Moni [et al.] // Indian journal of dermatology. – 2023. – Vol. 68. – № 1. – P. 25-33. – DOI:10.4103/ijd.ijd_783_22.

18. SCORTEN: a severity- of-illness score for toxic epidermal necrolysis / S. Bastuji – Garin, N. Fouchard, M. Bertocchi [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2000. – Vol.115. – №2. – P.149-153. – DOI:10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.

19. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / J. Gueudry, J.C. Roujeau, M. Binaghi [et al.] // Archives of dermatology. – 2009. – Vol.145. – №2 – P.57-162. – DOI:10.1001/archdermatol.2009.540.

20. Vulvovaginal involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: management and techniques used to reduce gynecologic sequelae / C. A. Crowder, S. E. S Jeney, C.N. Kraus [et al.] // International Journal of Dermatology. – 2022. – Vol. 61. – № 2. – P. 158-163. – DOI:10.1111/ijd.15676.

21. Herndon, D. N. Mediators of metabolism / D.N. Herndon // Journal of Trauma. – 1981. – Vol. 21. – P.701-705.

22. Herndon, D. N. Support of the metabolic response to burn injury / D. N. Herndon, R. G. Tompkins // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 1895-1902. – DOI:10.1016/S0140-6736(04)16360-5.
23. Arnold, M. Wound healing in the long – term acute care setting using an air fluidized therapy/continuous low – pressure therapeutic bed: A multiple case series / M. Arnold, C. Yanez, B. Yanez // *Journal of Wound Ostomy & Continence Nursing*. – 2020. – Vol. 47. – № 3. – P. 284-290. – DOI:10.1097/WON.0000000000000646.
24. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study / J. Schneck, J.P. Fagot, P. Sekula [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology* . – 2008. – Vol. 58. – № 1. – P. 33-40. – DOI:10.1016/j.jaad.2007.08.039.
25. Kardaun, S. H. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / S. H. Kardaun, M. F. Jonkman // *Acta dermatovenereologica*. – 2007. – Vol.87. – №. 2. – P. 144-148. – DOI:10.2340/00015555-0214.
26. Cyclosporin A blocks the expression of lymphotoxin α , but not lymphotoxin β , in human peripheral blood mononuclear cells / D. V. Kuprash, V. E. Boitchenko, F.O. Yarovsky [et al.] // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2002. – Vol. 100. – № 5. – P. 1721-1727.
27. Positive experience with TNF- α inhibitor in toxic epidermal necrolysis resistant to high-dose systemic corticosteroids / E. A. Nikitina, D. S. Fomina, U. A. Markina [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2023. – DOI:10.3389/fmed.2023.1210026.
28. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized center / H. Y. Lee, Y.L. Lim, T. Thirumoorthy [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – Vol. 169. – № 6. – P. 1304-1309. – DOI:10.1111/bjd.12607.
29. 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 [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2025. – Т. 22. – № 3. – С. 233-247. – DOI:10.36691/RJA16995.

30. Association of carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with the HLA-B75 serotype or HLA-B* 15: 21 allele in Filipino patients / F. Capule, P. Tragulpiankit, S. Mahasirimongkol [et al.] // The pharmacogenomics journal. – 2020. – Vol. 20. – № 3. – P. 533-541. – DOI:10.1038/s41397-019-0143-8.

31. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity / A. Alfircic, A.L. Jorgensen, P. R. Williamson [et al.] // Pharmacogenomics. – 2006. – Vol. 7. – № 6. – P. 813-818. – DOI:10.2217/14622416.7.6.813.

32. Specific HLA types are associated with antiepileptic drug-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese subjects / N. Kaniwa E. Sugiyama, Y. Saito [et al.] // Pharmacogenomics. – 2013. – Vol. 14. – № 15. – P. 1821-1831. – DOI:10.2217/pgs.13.180.

33. Генетические предикторы лекарственной гиперчувствительности замедленного типа / Д. С. Фомина, Е. А. Никитина, У. А. Маркина [и др.] // Московская медицина. – 2025 – № 1 (65). – С. 86–89. – EDN AMHDXG.

34. Usage pattern of carbamazepine and associated severe cutaneous adverse reactions in Singapore following implementation of HLA-B*15: 02 genotyping as standard – of – care / C. Sung, L. Tan, M. Limenta [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2020. – Vol. 11. – P. 527. – DOI: 10.3389/fphar.2020.00527.

35. Review and consensus on pharmacogenomic testing in psychiatry / C. A. Bousman, S. A. Bengesser, K. J. Aitchison [et al.] // Pharmacopsychiatry. – 2021. – Vol. 54. – № 01. – P. 5-17. – DOI:10.1055/a-1288-1061.

36. Evaluation of prospective HLA – B* 13: 01 screening to prevent dapsone hypersensitivity syndrome in patients with leprosy / H. Liu, Z. Wang, F. Bao [et al.] // JAMA dermatology. – 2019. – Vol. 155. – № 6. – P. 666-672. – DOI:10.1001/jamadermatol.2018.5360.

37. HLA Alleles and CYP 2C9* 3 as predictors of phenytoin hypersensitivity in East Asians / S. C. Su, C.B. Chen, W.C. Chang [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 105. – № 2. – P. 476-485. – DOI:10.1002/cpt.1190.
38. Shared genetic risk factors across carbamazepine-induced hypersensitivity reactions / P. Nicoletti, S. Barrett, L. McEvoy [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2019. – Vol. 106. – № 5. – P. 1028-1036. – DOI:10.1002/cpt.1493.
39. Phillips, E.J. HLA-B*1502 screening and toxic effects of carbamazepine. / E.J. Phillips, S.A. Mallal // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 365. – №. 7. – P. 672-673. – DOI:10.1056/NEJMc1105467
40. Chen, Z. Effects of a HLA-B* 15: 02 screening policy on antiepileptic drug use and severe skin reactions / Z. Chen, D. Liew, P. Kwan // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83. – № 22. – P. 2077-2084. – DOI: 10.1212/WNL.0000000000001034.
41. Association between HLA alleles and lamotrigine-induced cutaneous adverse drug reactions in Asian populations: a meta-analysis / Y. Deng, S. Li, L. Zhang [et al.] // *Seizure*. – 2018. – T. 60. – C. 163-171. – DOI: 10.1016/j.seizure.2018.06.024.
42. Workplace violence against healthcare professionals in a multiethnic area: a cross – sectional study in southwest China / H. Jia, H. Fang, R. Chen [et al.] // *BMJ open*. – 2020. – T. 10. – № 9. – C.e037464. – DOI:10.1136/bmjopen-2020-037464.
43. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: update data from 1999–2014 / X. Wang, X.Q. Wang, B. Lv, [et al.] // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2015. – Vol. 22. – № 6. – P. 1005-1011. – DOI:10.1016/j.jocn.2015.01.016.
44. Alfirevic, A. Genomics of adverse drug reactions / A. Alfirevic, M. Pirmohamed // *Trends in pharmacological sciences*. – 2017. – Vol. 38. – № 1. – P. 100-109. – DOI: 10.1016/j.tips.2016.11.003.
45. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children / A. H. Guberman, F. M. Besag, M.J. Brodie [et al.] // *Epilepsia*. – 1999. – Vol. 40. – № 7. – P. 985-991. – DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb00807.x.
46. Mockenhaupt, M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions / M. Mockenhaupt // *Allergologie select*. – 2017. – Vol. 1. – № 1. – P. 96. – DOI:10.5414/ALX01508E

47. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity / C. B. Chen, R. Abe, R.Y. Pan [et al.] // *Journal of immunology research*. – 2018. – Vol. 2018. – № 1. – P. 6431694. – DOI:10.1155/2018/6431694

48. 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: заявл. 10.02.2025: опубл. 24.02.2025 / Д. С. Фомина, Е. А. Никитина, У. А. Маркина [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 3. – EDN:TBHYND.

49. 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»: заявл. 16.06.2025: опубл. 14.07.2025 / Д. С. Фомина, Е. А. Никитина, А. А. Чернов, М. А. Лысенко; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 7. – EDN: JNAOQA.

50. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2025687843 Российская Федерация. Protect – ten/SJS: заявл. 03.10.2025: опубл. 15.10.2025 / Е. А. Никитина, А. П. Федоровский, Д. С. Фомина [и др.]; заявитель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно – исследовательский центр Больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы» // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 10. – EDN: MVKAIC.

51. Huang, Y.C. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis / Y.C. Huang, Y.C.

Li, T.J. Chen // *British Journal of Dermatology*. – 2012. – Vol. 167, № 2. – P. 424-432. – DOI:10.1111/j.1365 – 2133.2012.10939.x.

52. Jafri, H. Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update / H. Jafri, C. del Rio // *Current Opinion in Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 36, № 4. – P. 201-208. – DOI:10.1097/QCO.0000000000000931.

53. HLA-associated drug-induced skin reactions among Thai epileptic patients in a university hospital / K. Kulkantrakorn, W. Tassaneeyakul, S. Tiamkao [et al.] // *Journal of Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2017. – Vol. 13. – P. 2145-2151. – DOI:10.2147/NDT.S145119.

54. Association of HLA genotypes with cutaneous drugs allergy in Thais / W. Manuyakorn, W. Lapisatepun, S. Wattanapokayakit [et al.] // *Asia Pacific Allergy*. – 2016. – Vol. 6, №1. – P. 17-26. – DOI: 10.5415/apallergy.2016.6.1.17.

55. Incorporation of pharmacogenomics into routine clinical practice: the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline development process / K. E. Caudle, T. E. Klein, J. M. Hoffman [et al.] // *Current Drug Metabolism*. – 2014. – Vol. 15, № 2. – P. 209-217. – DOI:10.2174/1389200215666140130123207.

56. Application of MHC class I-binding algorithms for pharmacogenetic testing of HLA risk alleles associated with drug hypersensitivity / D. Musib, E. Castillo-Pino, A. Thiagarajan [et al.] // *Pharmacogenomics*. – 2017. – Vol. 18, № 16. – P. 1503-1515. – DOI:10.2217/pgs-2017-0090.

57. Дюбкова, Т. П. Дифференциальный диагноз синдрома Стивенса-Джонсона/токсического эпидермального некролиза и многоформной эксудативной эритемы у детей / Т. П. Дюбкова, В. Ф. Жерносек // *Медицинские новости*. – 2014. – №2 (233). Электрон. версия. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/differentsialnyy-diagnoz-sindroma-ctivensa-dzhonsona-toksicheskogo-epidermalnogo-nekroliza-i-mnogofornnoy-ekssudativnoy-eritemy-u> (дата обращения: 06.04.2025).

58. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans / M. McCormack, A. Alfirevic, S. Bourgeois [et al.] // *New England Journal*

of Medicine. – 2011. – Vol. 364, – № 12. – P. 1134-1143. – DOI:10.1056/NEJMoa1013297.

59. Allele frequency net database (AFND) 2020 update: gold – standard data classification, open access genotype data and new query tools / F.F. González-Galarza, A. McCabe, E.J. Santos [et al.] // *Nucleic Acids Research*. – 2020. – Vol. 48. – P. D783–D788. – DOI:10.1093/nar/gkz1029.

60. Miller, S. A. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells / S. A. Miller, D. D. Dykes, H. F. Polesky // *Nucleic Acids Research*. – 1988. – Vol. 16. – № 3. – P. 1215. – DOI:10.1093/nar/16.3.1215.

61. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. / J. Haber, W. Hopman, M. Gomez [et al.] // *J Burn Care Rehabil*. – 2005 – Vol 26 – №1. – P. 33-41. – DOI:10.1097/01.bcr.0000150215.78220.79.

62. Severe physical complications among survivors of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / C. Olteanu, N. H. Shear, H. F. Chew [et al.] // *Drug Safety*. – 2018. – Vol. 41, № 3. – P. 277-284. – DOI:10.1007/s40264-017-0608-0.

63. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients / J. Revuz, D. Penso, J. C. Roujeau [et al.] // *Archives of Dermatology*. – 1987. – Vol. 123. – № 9. – P. 1160-1165. – DOI:10.1001/archderm.123.9.1160.

64. Multidisciplinary care in Stevens–Johnson syndrome / S. S. Shanbhag, J. Chodosh, C. Fathy [et al.] // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. – 2020. – Vol. 11. – Article 2040622319894469. – DOI:10.1177/2040622319894469.

65. Хаитов, Р.М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина // Москва: Фармарус. – 2009 г.

66. Sjögren-like syndrome after drug-induced toxic epidermal necrolysis / J. C. Roujeau, C. Phlippoteau, M. Koso [et al.] // *Lancet*. – 1985. – Vol. 1(8429). – P. 609-611. – DOI: 10.1016/S0140-6736(85)92146-4.

67. Ophthalmic aspects of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a narrative review / G. Tóth, A. Lukács, F. Schirra [et al.] // *Ophthalmology*

and Therapy. – 2023. – Vol. 12, № 4. – P. 1795–1811. – DOI: 10.1007/s40123-023-00725-w.

68. Clinical aspects of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications in Brazil / T. H. Wakamatsu, M. S. Dos Santos [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Article 649369. – DOI:10.3389/fmed.2021.649369.

69. Vulvovaginal and ocular involvement and treatment in female patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review / M. T. Magone, M. Maiberger, J. Clayton [et al.] // *International Journal of Women’s Dermatology*. – 2021. – Vol. 7(5, Part A). – P. 520–528. – DOI: 10.1016/j.ijwd.2021.08.012.

70. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series / L. W. Yip, B. Y. Thong, J. Lim [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62, № 5. – P. 527-531. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01295.x.

71. Chang, V.S. Chronic ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: the role of systemic immunomodulatory therapy / V. S. Chang, J. Chodosh, G. N. Papaliadis // *Seminars in Ophthalmology*. – 2016. – Vol. 31, № 1-2. – P. 178-187. – DOI:10.3109/08820538.2015.1114841.

72. Long-term sequelae of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / C. W. Yang, Y. T. Cho, K. L. Chen [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2016. – Vol. 96, № 4. – P. 525-529. – DOI:10.2340/00015555-2295.

73. New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome / C. Sotozono, L. P. Ang, N. Koizumi [et al.] // *Ophthalmology*. – 2007. – Vol. 114. – № 7. – P. 1294-1302. – DOI:10.1016/j.optha.2006.10.029.

74. Multistep grading system for evaluation of chronic ocular sequelae in patients with Stevens-Johnson syndrome / N. Sharma, R. Venugopal, P. K. Maharana [et al.] // *American Journal of Ophthalmology*. – 2019. – Vol. 203. – P. 69-77. – DOI:10.1016/j.ajo.2019.01.028.

75. Chronopoulos, A. Ocular involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / A. Chronopoulos, M. Mockenhaupt, U. Pleyer // *Der Ophthalmologe*. – 2021. – Vol. 118, № 5. – P. 519-532. – DOI:10.1007/s00347-021-01351-2.

76. Clinical aspects of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications in South Korea / M. K. Kim, K. C. Yoon, S. H. Yoon [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – Article 640360. – DOI:10.3389/fmed.2021.640360.

77. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: ENT description at acute stage and after remission / E. Bequignon, T. A. Duong, E. Sbidian [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2015. – Vol. 151, № 3. – P. 302-307. – DOI:10.1001/jamadermatol.2014.4844.

78. Barrera, J. E. Hypopharyngeal stenosis and dysphagia complicating toxic epidermal necrolysis / J. E. Barrera, A. D. Meyers, E. C. Hartford // *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. – 1998. – Vol. 124. – № 12. – P. 1375-1376.

79. Toxic epidermal necrolysis. A step forward in treatment / D. M. Heimbach, L. H. Engrav, J. A. Marvin [et al.] // *JAMA*. – 1987. – Vol. 257. – № 17. – P. 2171-2175.

80. Hotaling, J. M. Otolologic complications of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / J. M. Hotaling, A. J. Hotaling // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2014. – Vol. 78, № 9. – P. 1408-1409. – DOI:10.1016/j.ijporl.2014.05.024.

81. Urogynecologic complications in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: case report and recommendations for management / T. A. Petukhova, E. Maverakis, B. Ho [et al.] // *JAAD Case Reports*. – 2016. – Vol. 2, № 3. – P. 202-205. – DOI:10.1016/j.jdcrr.2016.03.006.

82. Genitourinary involvement and management in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / J .P. Van Batavia, D. I. Chu, C. J. Long, M. Jen [et al.] // *Journal of Pediatric Urology*. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 490.e1-490.e7. – DOI:10.1016/j.jpuro.2017.01.018.

83. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases / E. Meneux, P. Wolkenstein, B. Haddad [et al.] // *Obstetrics & Gynecology*. – 1998. – Vol. 91. – № 2. – P. 283-287. – DOI:10.1016/s0029-7844(97)00596-6.

84. 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 [et al.] // *Frontiers in Medicine*. – 2025. – DOI:10.3389/fmed.2025.1735242.

85. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study / F. Lebagry, P. Wolkenstein, M. Gisselbrecht [et al.] // *Intensive Care Medicine*. – 1997. – Vol. 23. – № 12. – P. 1237-1244. – DOI:10.1007/s001340050492.

86. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: case report and review of the literature / N. Kamada, K. Kinoshita, Y. Togawa [et al.] // *Journal of Dermatology*. – 2006. – Vol. 33. – № 9. – P. 616-622. – DOI:10.1111/j.1346-8138.2006.00142.x.

87. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: follow-up of pulmonary function after remission / T. A. Duong, N. de Prost, S. Ingen-Housz-Oro [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2015. – Vol. 172, № 2. – P. 400-405. – DOI:10.1111/bjd.13505.

88. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis / L. Blum, O. Chosidow, G. Rostoker [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 1996. – Vol. 34, № 6. – P. 1088-1090. – DOI:10.1016/s0190-9622(96)90297-2.

89. Acute renal failure and its risk factors in Stevens—Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / C. C. Hung, W. C. Liu, M. C. Kuo [et al.] // *American Journal of Nephrology*. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 633-638. – DOI:10.1159/000195632.

90. Not all drugs are created equal: the importance of causative agent in toxic epidermal necrolysis / R. Cooney, A. Beck, B. Gonzalez [et al.] // *Journal of Burn Care & Research*. – 2016. – Vol. 37. – №1. – P.e69-e78. – DOI:10.1097/BCR.0000000000000328.

91. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin / W. H. Chung, W. C. Chang, S. L. Stocker [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2015. – Vol. 74. – № 12. – P. 2157-2164. – DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205577.

92. Intestinal involvement in drug-induced toxic epidermal necrolysis / O. Chosidow, J. C. Delchier, M. T. Chaumette [et al.] // *Lancet*. – 1991. – Vol. 337. – № 8746. – P. 928. – DOI: 10.1016/0140-6736(91)90273-R.

93. Intestinal involvement in toxic epidermal necrolysis. A case report and review of literature / P. Fava, C. Astrua, G. Cavaliere [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2015. – Vol. 29, – № 9. – P. 1843-1845. – DOI:10.1111/jdv.12535.

94. Oesophageal stricturing secondary to adult Stevens-Johnson syndrome: similarities in presentation and management to corrosive injury / A. Agrawal, M. G. Bramble, S. Shehade [et al.] // *Endoscopy*. – 2003. – Vol. 35, № 5. – P. 454-457. – DOI: 10.1055/s-2003-38765.

95. Tan, Y.M., Esophageal stricture as a late complication of Stevens-Johnson syndrome / Y. M. Tan, K. L. Goh // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 1999. – Vol. 50. – № 4. – P. 566-568. – DOI:10.1016/S0016-5107(99)70086-6.

96. Misra, S.P. Esophageal stricture as a late sequel of Stevens–Johnson syndrome in adults: incidental detection because of foreign body impaction / S. P. Misra, M. Dwivedi, V. Misra // *Gastrointestinal Endoscopy*. – 2004. – Vol. 59. – № 3. – P. 437-440. – DOI:10.1016/S0016-5107(03)02710-X.

97. Morelli, M.S. Stevens-Johnson syndrome and cholestatic hepatitis / M. S. Morelli, F. X. O'Brien // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2001. – Vol. 46. – № 11. – P. 2385-2388. – DOI:10.1023/A:1012351231143.

98. Vanishing bile duct syndrome in a child with toxic epidermal necrolysis: an interplay of unbalanced immune regulatory mechanisms/ W. Karnsakul, T. Arkachaisri, K. Atisook [et al.] // *Annals of Hepatology*. – 2006. – Vol. 5. – P. 116-119.

99. Rare Stevens-Johnson syndrome and vanishing bile duct syndrome induced by acetaminophen requiring liver transplantation / N. Harimoto, H. Wang, T. Ikegami [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – Vol. 30, № 4. – P. 656. – DOI: 10.1111/jgh.12849.
100. Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions / T. Lee, Y. S. Lee, S. Y. Yoon [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2013. – Vol. 69, № 3. – P. 407-415. – DOI:10.1016/j.jaad.2013.03.024.
101. Nutrition requirements in patients with toxic epidermal necrolysis / J. A. Coss-Bu, L. S. Jefferson, M. L. Levy [et al.] // *Nutrition in Clinical Practice*. – 1997. – Vol. 12. – № 2. – P. 81-84. – DOI:10.1177/011542659701200281.
102. Clayton, N.A. Management of dysphagia in toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens–Johnson syndrome (SJS) / N. A. Clayton, P. J. Kennedy // *Dysphagia*. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 187-192. – DOI: 10.1007/s00455-006-9071-2.
103. Rehabilitative considerations for patients with severe Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis: a case report / K. McDonald, B. Johnson, J. K. Prasad [et al.] // *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. – 1989. – Vol. 10, № 2. – P. 167-171. – DOI: 10.1097/00004630-198903000-00012.
104. Gell, P.G. The histology of the tuberculin reaction and its modification by cortisone / P. G. Gell, I. T. Hinde // *British Journal of Experimental Pathology*. – 1951. – Vol. 32. – № 6. – P. 516-529.
105. Coombs, P.R. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease / P. R. Coombs, P. G. Gell // In: *Clinical Aspects of Immunology*. Oxford: Oxford University Press, – 1968. – P. 575–596.
106. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to modern needs. EAACI position paper / M. Jutel, I. Agache, M. Zemelka-Wiacek [et al.] // *Allergy*. – 2023. – Vol. 78. – №. 11. – P. 2851–2874. – DOI:10.1111/all.15889.
107. Schunkert, E.M. Skin resident memory T cells may play critical role in delayed-type drug hypersensitivity reactions / E. M. Schunkert, P. N. Shah, S. J. Divito // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Article 654190.– DOI:10.3389/fimmu.2021.654190.

108. Updates in the pathogenesis of SJS/TEN / J. Justice, E. Mukherjee, M. Martin-Pozo [et al.] // *Allergology International*. – 2025. – Article S1323-8930(25)00052-8. – DOI:10.1016/j.alit.2025.05.002.

109. Pavlos, R. HLA and pharmacogenetics of drug hypersensitivity / R. Pavlos, S. Mallal, E. Phillips // *Pharmacogenomics*. – 2012. – Vol. 13. – № 11. – P. 1285-1306. – DOI:10.2217/pgs.12.108.

110. Hypersensitivity reactions to β -lactams: relevance of hapten-protein conjugates / A. Ariza, C. Mayorga, T. D. Fernandez [et al.] // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 25. – № 1. – P. 12-25.

111. T-cell-mediated drug hypersensitivity: immune mechanisms and their clinical relevance / J. Yun, F. Cai, F. J. Lee [et al.] // *Asia Pacific Allergy*. – 2016. – Vol. 6. – № 2. – P. 77-89. – DOI:10.5415/apallergy.2016.6.2.77.

112. HLA-B*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine – induced Stevens–Johnson syndrome / C. W. Yang, S. I. Hung, C. G. Juo [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2007. – Vol. 120. – № 4. – P. 870-877. – DOI:10.1016/j.jaci.2007.06.017.

113. Oxypurinol directly and immediately activates drug-specific T cells via preferential use of HLA-B*58:01 / J. Yun, M. J. Marcaida, K. K. Eriksson [et al.] // *Journal of Immunology*. – 2014. – Vol. 192. – № 7. – P. 2984-2993. – DOI:10.4049/jimmunol.1302306.

114. Watanabe, Y. Recent advances in the diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / Y. Watanabe, N. Hama // *Allergology International*. – 2025. – Article S1323-8930(25)00058-9. – DOI:10.1016/j.alit.2025.05.008.

115. Annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions / N. Saito, H. Qiao, T. Yanagi [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2014. – Vol. 6. – № 245. – Article 245ra95. – DOI:10.1126/scitranslmed.3008227.

116. Drug-specific cytotoxic T-cells in skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis / A. Nassif, A. Bensussan, G. Dorothée [et al.] // *Journal of*

Investigative Dermatology. – 2002. – Vol. 118. – № 4. – P. 728-733. – DOI:10.1046/j.1523-1747.2002.01622.x.

117. TNF- α -mediated keratinocyte expression and release of matrix metalloproteinase-9 in pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis / A. Olsson – Brown, V. Yip, E. D. Ogiji [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2023. – Vol. 143. – № 6. – P. 1023-1030.e7. – DOI:10.1016/j.jid.2022.11.024.

118. Neutrophils initiate and exacerbate Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / M. K. Nshita, Y. Ogawa, N. Hama [et al.] // Science Translational Medicine. – 2021. – Vol. 13. – №600. – Article eaax2398. – DOI:10.1126/scitranslmed.aax2398.

119. Nagata, S. Apoptosis by death factor / S. Nagata // Cell. – 1997. – Vol. 88 – № 3. – P. 355-365. – DOI:10.1016/S0092-8674(00)81874- 7.

120. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand / R. Abe, T. Shimizu, A. Shibaki [et al.] // American Journal of Pathology. – 2003. – Vol. 162, № 5. – P. 1515-1520. – DOI:10.1016/S00029440(10)64284-8.

121. Abe, R. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases / R. Abe // Allergology International. – 2025. – Article S1323-8930(25)00055-3. – DOI:10.1016/j.alit.2025.05.005.

122. Apoptosis as a mechanism of epidermal damage in toxic epidermal necrolysis / C. Paul, P. Wolkenstein, H. Adle [et al.] // British Journal of Dermatology. 1996. – Vol. 134. – № 4. – P. 710-714. – DOI:10.1111/j.1365-2133.1996.tb06981.x.

123. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / W. H. Chung, S. I. Hung, J. Y. Yang [et al.] // Nature Medicine. – 2008. – Vol. 14. – № 12. – P. 1343-1350. – DOI:10.1038/nm.1884.

124. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome / R. Abe, N. Yoshioka, J. Murata [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2009. – Vol. 151. – № 7. – P. 514-515. – DOI:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00019.

125. Lerch, M. The immunological and clinical spectrum of delayed drug hypersensitivity reactions / M. Lerch, W. J. Pichler // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – № 12. – P. 1580-1591. – DOI: 10.1111/all.12504.

126. Risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case–control study / B. Rzany, O. Correia, J. P. Kelly [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – № 9171. – P. 2190-2194. – DOI: 10.1016/S0140-6736(98)12371-X.

127. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan / P. Chen, J. J. Lin, C. S. Lu [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364. – № 12. – P. 1126-1133. – DOI: 10.1056/NEJMoa1009717.

128. Uetrecht, J. Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future / J. Uetrecht // *Chemical Research in Toxicology*. – 2008. – Vol. 21. – № 1. – P. 84-92. – DOI:10.1021/tx700186p.

129. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study / M. Mockenhaupt, C. Viboud, A. Dunant [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2008. – Vol. 128, № 1. – P. 35-44. – DOI: 10.1038/sj.jid.5701033.

130. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case–control analysis / B. Sassolas, C. Haddad, M. Mockenhaupt [et al.] // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. – 2010. – Vol. 88. – № 1. – P. 60-68. – DOI: 10.1038/clpt.2009.252.

131. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a retrospective review of 33 cases in a Colombian hospital / L. C. Zarate-Correa, J. L. Camargo-Saa, O. Borrero-Rozo [et al.] // *Allergologia et Immunopathologia*. – 2015. – Vol. 43. – № 4. – P. 356-362. – DOI:10.1016/j.aller.2014.04.007.

132. Hasegawa, A. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / A. Hasegawa, R. Abe //

F1000Research – 2020. – Vol. 9. – Article F1000 Faculty Rev-612. – DOI:10.12688/f1000research.23538.1.

133. Evaluation of SCORTEN score for predicting mortality in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis / P. Sekula, U. Hacker, Y. Liss [et al.] // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15. – № 6. – P. R260. – DOI:10.1186/cc10572.

134. Романова, О. Л. Лекарственная токсикодермия как проявление лекарственной болезни / О. Л. Романова // *Ученые записки СПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова*. – 2015. – Т. 22. – № 3. – С. 14-16.

135. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature / E. Letko, D. N. Papaliadis, G. Papaliadis [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2005. – Vol. 94. – № 4. – P. 419-436. – DOI: 10.1016/S1081 – 1206(10)60996-2.

136. Harr, T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome / T. Harr, L. E. French // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2010. – Vol. 5. – Article 39. – DOI:10.1186/1750-1172-5-39.

137. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 / D. Creamer, S. A. Walsh, P. Dziewulski [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2016. – Vol. 174. – № 6. – P. 1194–1227. – DOI:10.1111/bjd.14637.

138. Pehr, K. The EuroSCAR study: cannot agree with the conclusions/ K. Pehr// *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008. – Vol. 59 (5) – P. 898-900. – DOI: 10.1016/j.jaad.2007.08.039.

139. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis / S. Zimmermann, P. Sekula, M. Venhoff [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2017. – Vol. 153, № 6. – P. 514-522. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.0074.

140. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with supportive care only / M. G. Kirchhof, M. A. Miliszewski, S. Sikora [et al.] // *Journal of the American Academy*

of Dermatology. – 2014. – Vol. 71. – № 5. – P. 941-947. – DOI:10.1016/j.jaad.2014.06.037.

141. High-dose intravenous immunoglobulin therapy on toxic epidermal necrolysis: a retrospective study based on a Chinese population / L. P. Ye, C. Zhang, Q. X. Zhu [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. 2017. – Vol. 28 – № 3. – P. 264-269. – DOI: 10.1080/09546634.2016.1241832.

142. Солошенко, Э. Н. Лекарственная болезнь в проблеме побочного действия лекарственных средств: современное состояние. Дискуссионные вопросы диагностики и лечения / Э. Н. Солошенко // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 80-88.

143. Early treatment with TNF- α inhibitors is effective in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis / A. Krajewski, A. Bodnar – Bogaczewicz, M. Sobieszczanska [et al.] // Journal of Dermatological Treatment. – 2023. – Vol. 34, № 1. – DOI:10.1080/09546634.2023.2200588.

144. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in treatment of toxic epidermal necrolysis / C. W. Wang, L. Y. Yang, C. B. Chen [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2018. – Vol. 138 – № 8. – P. 1652-1660. – DOI:10.1016/j.jid.2018.03.1513.

145. Etanercept therapy in two patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis / A. Paradisi, D. Abeni, F. Bergamo [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2014. – Vol. 71, № 1. – P. e44-e45. – DOI:10.1016/j.jaad.2014.01.893.

146. Lee, H. Y. Evaluation of etanercept in the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review / H. Y. Lee, S. A. Walsh, D. Creamer // Clinical and Experimental Dermatology. – 2021. – Vol. 46. – № 7. – P. 1211-1222. – DOI: 10.1111/ced.14737.

147. Treatment options in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an evidence-based review / B. F. Firoz, J. S. Henning, L. A. Zarzabal

[et al.] // *Current Treatment Options in Allergy*. – 2012. Vol. 1. – № 1. – P. 88-103. – DOI:10.1007/s40521-012-0008-4.

148. Barron, S. J. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis / S. J. Barron, M. T. Del Vecchio, S. C. Aronoff // *Journal of Burn Care & Research*. – 2020. – Vol. 41. – № 6. – P. 1123-1132. – DOI:10.1093/jbcr/iraa140.

149. Файзуллина, Е. В. Лекарственная токсикодермия: лечение и профилактика / Е. В. Файзуллина, Ю. В. Давыдов // *Практическая медицина*. – 2013. – № 1. – С. 9-12.

150. Ramirez, J. Ciclosporin: a review in TEN/SJS management / J. Ramirez, K. P. Garnock-Jones // *Drugs*. – 2020. – Vol. 80, №. 10. – P. 1039-1050. – DOI:10.1007/s40265-020-01330-0.

151. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis / K. S. Houshyar, B. S. Kim, A. Momeni [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2021. – Vol. 35. – № 8. – P. 1581-1590. – DOI:10.1111/jdv.17259.

152. Efficacy of ciclosporin A in the treatment of SJS/TEN: a meta-analysis / Y. Chen, C.Y. Hsu, Y.N. Chien [et al.] // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2023. – Vol. 34. – № 1. – P. 131-137. – DOI:10.1016/j.dsi.2017.04.004.

153. Combined therapy with cyclosporine and IVIG in SJS/TEN: outcomes and safety / M. Yuksel, Y. Yildiz, F. E. Can [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2022. – Vol. 61. – № 9. – P. 1161-1167. – DOI:10.1111/ijd.16139.

154. Современное состояние проблемы побочного действия лекарственных средств в медицине / М. В. Ширикина, О. Ю. Оболонская, В. А. Линник [и др.] // *Дерматовенерология. Косметология. Сексология*. – 2016. – № 1-4. – С. 277-281.

155. Harr, T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: update on pathogenesis and emerging therapies / T. Harr, L. E. French // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2010. – Vol. 11. – № 5. – P. 319-328. – DOI: 10.2165/11319340-000000000-00000.

156. Ramien, M. Pediatric SJS-TEN: Where are we now? / M. Ramien, J.L. Goldman // *F1000Research*. – 2020. – DOI:10.12688/f1000research.20419.1.
157. Sheridan, R. L Treatment of TEN with early excision and grafting / R. L. Sheridan// *Journal of Burn Care & Research*. –1994. – Vol. 15. – P. 210-214.
158. Schneider, J.A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a concise review with a comprehensive summary of therapeutic interventions emphasizing supportive measures / J. A. Schneider, P. R. Cohen // *Advances in Therapy*. – 2017. – Vol. 34. – № 6. – P. 1235-1244. – DOI:10.1007/s12325-017-0530-y.
159. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management / A. Downey, C. Jackson, N. Harun [et al.]// *Journal of the Intensive Care Society*. – 2012. – Vol. 13. – № 4. – P. 273-285. – DOI:10.1177/175114371201300406.
160. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century / T. L. Palmieri, D. G. Greenhalgh, J. R. Saffle [et al.] // *Journal of Burn Care & Rehabilitation*. – 2002. – Vol. 23. – № 2. – P. 87-96. – DOI:10.1097/00004630-200203000-00001.
161. Trent, J.T. Cytotoxic T lymphocytes and keratinocytes in TEN: insights into pathogenesis / J. T. Trent, R. S. Kirsner // *Dermatology*. – 2004. – Vol. 209. – № 3. – P. 193-199. – DOI:10.1159/000079599.
162. Becker, D. S. Toxic epidermal necrolysis / D. S. Becker // *Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – № 9113. – P. 1417-1420. – DOI:10.1016/S0140-6736(97)09362-3.
163. Creamer, D. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, and management / D. Creamer, S. A. Walsh, M. M. Black // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2008. – Vol. 22. – № 4. – P. 439-448. – DOI:10.1111/j.1468-3083.2007.02503.x.
164. French, L.E. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding / L. E. French // *Allergology International*. – 2006. – Vol. 55. – № 1. – P. 9-16. – DOI:10.2332/allergolint.55.9.
165. Lerch, M. Epidemiology, clinical patterns and outcomes of SJS/TEN / M. Lerch, M. Mockenhaupt // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. – 2010. – Vol. 29. – № 3. – P. 204-210. – DOI:10.1016/j.sder.2010.08.007.

166. Ruiz-Maldonado, R. Toxic epidermal necrolysis / R. Ruiz-Maldonado // Journal of the American Academy of Dermatology. – 1990. – Vol. 23, № 3. – P. 519-522. – DOI:10.1016/0190-9622(90)70251-I.

167. Wolkenstein, P. Drug-induced severe skin reactions / P. Wolkenstein, J. Revuz // Clinics in Dermatology. – 1998. – Vol. 16. – № 3. – P. 399-408. – DOI:10.1016/S0738-081X (98)00013-X.