

Генетические предикторы лекарственной гиперчувствительности замедленного типа



Д. С. Фомина, Е. А. Никитина, У. А. Маркина, Ю. В. Стрельцов, А. Д. Душкин, А. В. Караулов



Городская клиническая больница № 52



Фото: НИИОЗММ



Фото: НИИОЗММ

Технология

Выявление генетических предикторов развития тяжелых форм лекарственной гиперчувствительности замедленного типа (синдром Стивенса–Джонсона / токсический эпидермальный некролиз).

Актуальность

Синдром Стивенса – Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) являются редкими, опасными для жизни состояниями, характеризующимися массивным поражением кожи и слизистых оболочек. В соответствии с существующей классификацией данные заболевания представляют собой одну нозологию и дифференцируются по площади поражения кожи. При ССД объем поражения составляет менее 10 %, при перекрытии ССД/ТЭН в патологический процесс вовлечено 10–30 %, а при ТЭН – >30 %.

Неутешительным остается высокий уровень летальности, который составляет 4,8–9 % для ССД и, по некоторым данным,

достигает 48 % при развитии ТЭН. Более того, даже после выздоровления у пациентов могут развиваться осложнения, требующие не только длительной реабилитации, но и в некоторых случаях приводящие к инвалидизации.

Необходимо понимать, что лечение пациентов с ССД/ТЭН является большим экономическим бременем для всей системы здравоохранения.

Актуальной проблемой является разработка профилактических алгоритмов, позволяющих упреждать развитие данных состояний.

В настоящее время ведутся активные исследования, направленные на выявление генетических предикторов развития тяжелых лекарственных реакций гиперчувствительности замедленного типа, к которым относятся и ССД/ТЭН. Было показано, что полиморфизм генов человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) может быть вовлечен в патогенез ССД/ТЭН.

Связь между развитием лекарственной гиперчувствительности замедленного типа и аллелями HLA стала важной областью исследований в первую очередь из-за возможной разработки профилактических алгоритмов. Медицинские центры по всему >>>



Рисунок 1. Алгоритм поддержки принятия врачебных решений на упреждение развития тяжелых реакций на лекарства высокого риска

миру внедряют скрининг HLA с целью профилактики развития ССД/ТЭН. Предварительные результаты крупномасштабных проспективных фармакогенетических исследований, проведенных в Юго-Восточной Азии, показали существенное снижение заболеваемости ССД/ТЭН. Было обнаружено, что генотипирование HLA-B*15:02 перед назначением карбамазепина 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. В связи с чем требуется проведение дальнейших исследований на крупных многонациональных когортах.

Новизна и уникальность

Впервые проведено исследование, направленное на выявление предикторов развития

лекарственной гиперчувствительности замедленного типа на когорте пациентов Российской Федерации. Стоит отметить, что в существующие в настоящее время федеральные клинические рекомендации не внедрены терапевтические и упреждающие алгоритмы. Поскольку тренд современной медицины направлен не на борьбу с уже развившимися заболеваниями и их осложнениями, а на профилактику, внедрение упреждающих алгоритмов на основании выявления генетической предрасположенности позволит реализовать персонализированный подход к назначению препаратов и способствовать улучшению профиля безопасности рекомендованного лечения определенными лекарственными средствами, входящими в группу высокого риска, в частности некоторыми противосудорожными, противоподагрическими препаратами.

Полученные нами результаты открывают возможность использовать в дальнейшем метод HLA-типирования в качестве скрининга перед назначением лекарственных препаратов высокого риска. На основе анализа полученных данных были сформулированы основные выводы.



1. Установлена ассоциация между наличием у пациента аллели HLA-B38:01 и развитием тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности замедленного типа (ССД/ТЭН) при использовании ламотриджина ($p = 0,009$).
2. Выявление аллели HLA-C 12:03 имеет достоверную связь с развитием лекарственной гиперчувствительности замедленного типа (ССД/ТЭН) при применении ламотриджина ($p = 0,043$).
3. Наличие у пациента аллели HLA-A 32:01 ассоциировано с развитием ССД/ТЭН при приеме как ламотриджина, так и карбамазепина ($p = 0,003$; $p = 0,010$ соответственно).
4. Аллель HLA-B 58:01 ассоциирована с развитием токсического эпидермального некролиза у пациентов, принимающих аллопуринол ($p=0,008$).

На основании полученных результатов нами был разработан алгоритм поддержки принятия врачебных решений для врачей-терапевтов, психиатров, неврологов, ревматологов, направленный на упреждение развития тяжелых реакций лекарственной гиперчувствительности замедленного типа при использовании препаратов, входящих в группу высокого риска (рис. 1).

Масштабирование опыта

Опубликовано первое отечественное учебно-методическое пособие «Синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла у взрослых», методические рекомендации внедрены в работу отделений аллергологии и иммунологии и реанимации и интенсивной терапии Городской клинической больницы № 52. Уникальные клинические и лабораторно-инструментальные данные структурировано оформлены (заявка на регистрацию базы данных «Данные многоцентрового исследования

пациентов с синдромом Стивенса–Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом, получавших стационарное лечение в медицинских организациях города Москвы» № 2024623506/69 от 12.08.2024). Эти данные доступны для всех профильных и смежных специалистов.

Результаты внедрения

Внедрение в клиническую практику разработанного алгоритма поддержки принятия врачебных решений может привести к снижению числа случаев синдрома Стивенса – Джонсона / токсического эпидермального некролиза, тем самым снижая частоту случаев госпитализации в стационары города Москвы, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии.

Ведение данных пациентов является дорогостоящим, трудозатратным в связи с необходимостью создания определенных условий (специально оборудованные боксированные палаты, противопролежневые матрасы, специализированные многофункциональные кровати, определенный микроклимат), использования в терапии большого количества групп лекарственных средств для поддерживающей и таргетной терапии, направленной на блокирование молекул воспалительного каскада.

Необходимо учитывать, что у пациентов, перенесших ССД/ТЭН, возникают отсроченные осложнения. Поэтому профилактика развития данных синдромов позволит значительно снизить:

- 1) медицинские расходы на введение данных пациентов в острый период;
- 2) трудозатраты медицинских работников;
- 3) медицинские расходы на реабилитацию и дальнейшее лечение пациентов с развившимися отсроченными осложнениями. 