КАРБАМАЗЕПИНЭЭР ӨДӨӨГДСӨН АРЬСНЫ ЭМГЭГТ *HLA-B*1502* АЛЛЕЛЬ ХАМААРАХ НЬ

С.Сарнай[1], Я.Энхтөр[2], Ж.Сарантуяа[3], Д.Нарантунгалаг[1]

[1]Эм судлалын тэнхим, Био-АС, АШУҮИС,
[2]Арьс судлалын тэнхим, АУС, АШУҮИС,
[3]Молекул Биологи, удамзүйн тэнхим, Био-АС, АШУҮИС

Түлхүүр үг:
Эмийн гаж нөлөө,
арьсны эмгэг, HLA-B

Товч утга: Эмийн гаж нөлөөний олон хэлбэр дундаас ноцтой хүндрэл өгч, зовиур шаналгаа үүсгэн урт хугацааны эмчилгээ шаарддагддаг нэг хэлбэр нь Стивен-Жонсоны хам шинж (SJS), эпидермийн хорт үхжил (TEN) юм. Эмийн хэрэглээнээс үүдэн гарах арьсны хэлбэрийн гаж нөлөө үүсч буйг аллельтай холбон судалсан судалгаа манай улсад хийгдэж байгаагүй нь уг судалгааг хийх үндэслэл болсон.

Арьсны хүнд хэлбэрийн гаж нөлөө үүсгэдэг эмийн хэрэглээ болон HLA-B*1502 аллелийг холбон судлах зорилготой. Ретроспектив агшингийн судалгааны загвараар уналт таталтын эсрэг эмийн шалтгаант арьсны эмгэг (ЭШАЭ) үүссэн (n=4), мөн одоо ууж байгаа хэдий ч гаж нөлөө илрээгүй (n=7), эрүүл (n=3) оролцогчдыг гурван бүлэгт хуваан хамруулсан. HLA-B*1502 аллелийг өвөрмөц кит ашиглан тодорхойлсон. Судалгаанд (n=14, эр 5, эм 9), дундаж наслалт 42.25±13.67 бүхий эмчлүүлэгчдийг хамруулж цусны дээжнээс геномын ДНХ ялгаад HLA-B*1502 илрүүлэх 4 хос праймер болон эерэг контролын 2 хос праймертайгаар мултиплекс ПГУ явуулав. Судлагаанд оролцогчдын цусны дээжнээс ДНХ ялганHLA-B*1502 илрүүлэх 4 хос праймер болон эерэг контролын 2 хос праймертайгаар мултиплекс ПГУ явуулав. ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг 1.5% агароз гельд гүйлгэж шалгахад гурван бүлгийн бүх дээжид 2 эерэг контрол ба 1500 bp орчимд өвөрмөц бус бүтээгдэхүүн үүссэн. Эмийн шалтгаант арьсны хүнд хэлбэрийн эмгэг үүсэлтэнд гол нөлөөлөх хүчин зүйлийн нэг болох HLA-B*1502 аллель тодорхойлогдоогүй.

Үндэслэл: Ховор боловч хүнд хэлбэрийн арьсны гаж нөлөө (SJS, TEN) үүсгэдэг эмүүдийн дийлэнхи хувийг уналт таталтын эсрэг эм эзэлдэг. Эмийн шалтгаант арьсны эмгэг хүнд хэлбэрээр илэрсэн үед эмчлүүлэгчдийн 30% хүртэлх нь үжил болон амьсгалын дистрессийн улмаас нас бардаг[1]. Уг гаж нөлөөний урвалууд ихэвчлэн идиосинкрази байдлаар, тун хамааралгүй, таамаглах боломжгүйгээр илэрдэг[2]. Иймээс уг гаж нөлөөг таамаглах боломжийг судлаачид эрэлхийлсэний дүнд зарим аллелиуд эмийн гаж нөлөөтэй багаас хүчтэй хүртэл хамааралтай эсэхийг судалж байна. Тэдгээр аллель дунд HLA-B*1502 аллель нь уналт таталтын эсрэг эмтэй хамааралтайг тогтоож зарим улс орон ард иргэддээ эм хэрэглээний өмнө уг аллелийг шинжилж байна. Ази гаралтай эмчлүүлэгчдэд HLA-B*1502-ийн фармакогенетикийн туршилтыг карбамазепины эмчилгээг эхлэхийн өмнө зөвлөдөг. Манай оронд сүүлийн жилүүдэд амьсгал, сэтгэцийн эмгэгүүд их болсонтой холбоотой хүн амын дунд эмийн зохисгүй хэрэглээ ихэссэнээр жил бүр АӨСҮТ-д хүргэгдэх SJS, TEN үүсэлтийн тоо нэмэгдэж байна. Монгол улсын хэмжээнд хэрэглэх “Зайлшгүй шаардлагатай эмийн жагсаалт”-нд карбамазепин багтсан байдаг нь энэхүү эмийг хэрэглэхэд үүсэх эмийн гаж нөлөөний асуудлыг судлах үндэслэл болж байна.

Зорилго: Арьсны хүнд хэлбэрийн гаж нөлөө үүсгэдэг эмийн хэрэглээ болон HLA-B*1502 аллелийг холбон судлах зорилготой.

Судалгааны арга аргачлал: Судалгааны ажлыг ретроспектив агшингийн судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэсэн.

I. бүлэг: Карбамазепин хэрэглээд арьсны урвал илэрсэн (n=4)
II. бүлэг: Карбамазепин хэрэглэж байгаа (n=7)
III. бүлэг: Эрүүл (n=3)

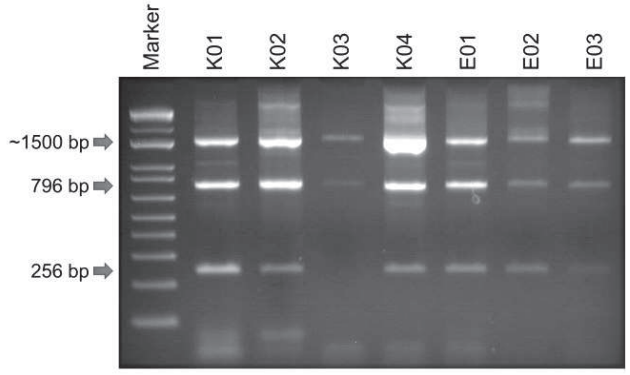
Хяналтын бүлэгт карбамазепин эм хэрэглэсэн бөгөөд арьсны эмгэг илрээгүй болон карбамазепин эм хэрэглээгүй эрүүл хүмүүсийг сайн дурын үндсэн дээр хамруулав. Халдвар хамгааллын дүрмийг баримтлан судалгаанд оролцогчдоос 3-4 мл цус хуруу шилэнд

авсан. Сорьцыг -20^{0}C хэмд хадгалсан. Судалгаанд оролцогчдын сорьц бүрээс MagneGene ДНХ ялгах кит ашиглан үйлдвэрлэгчийн стандарт протоколын дагуу геномын ДНХ-ийг ялгав.

ПГУ-ыг Ex Taq Hot start kit (Takara, Japan) ашиглан явуулсан.

ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг 0.5х TBE буффер, 1.5% агароз гельд 100В хүчдэлд 30 минут гүйлгэж шалгасан. Анагаахын шинжлэх ухааны үндэсний их сургуулийн судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны хурлаар судалгааны ажлыг эхлүүлэх ёс зүйн зөвшөөрөл авсан болно.

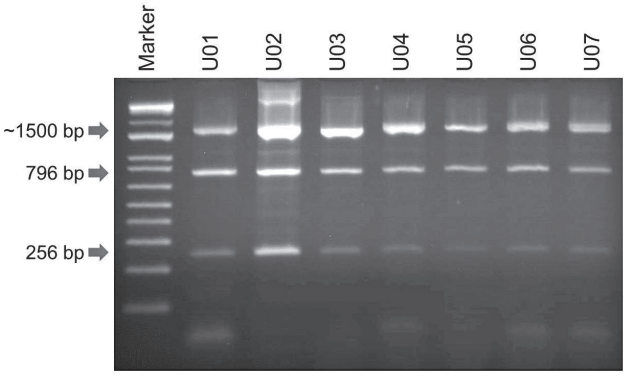
Үр дүн: Судалгаанд (n=14, эр 5, эм 9), дундаж наслалт 42.25±13.67 бүхий эмчлүүлэгчдийг хамруулж цусны дээжнээс геномын ДНХ ялгаад HLA-B*1502 илрүүлэх 4 хос праймер болон эерэг контролын 2 хос праймертайгаар мултиплекс ПГУ явуулав. Карбамазепин эмийг уугаад SJS/TEN илэрч байгаа нь HLA- B*1502 алелльтай холбоотой эсэхийг судлах зорилгоор судлагаанд оролцогчдын цусны дээжнээс геномын ДНХ ялгаад HLA-B*1502 илрүүлэх 4 хос праймер болон эерэг контролын 2 хос праймертайгаар мултиплекс ПГУ явуулав. ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг 1.5% агароз гельд гүйлгэж шалгахад гурван бүлгийн бүх дээжид 2 эерэг контрол ба 1500 bp орчимд өвөрмөц бус бүтээгдэхүүн үүссэн. Урвалын дүнд эерэг контролууд үүссэн нь мултиплекс ПГУ амжилттай явагдсаныг харуулж байна. Эдгээр 14 хүнд HLA-B*1502 аллельилэрсэнгүй.Зураг 1, 2д судалгааны бүлгүүдээр нэгтгэн харуулав. Зураг 1. HLA-B*1502 аллелд өвөрмөц ПГУ-н бүтээгдэхүүн



Зураг 1. Зургийн тайлбар: ПГУ-н бүтээгдэхүүнийг 1.5% агарозын гельд 100 вольт хүчдэлд 30 минутын турш гүйлгэн, бромт этидийн уусмалд 30 минут будаж гель электрофорезын транссилюминатор ашиглан зураг авсан.

ПГУ-ын бүтээгдэхүүнийг 1.5% агароз гельд гүйлгэж шалгахад хоёр бүлгийн К03, Е02, Е03-аас бусад дээжид 796bp (HLA-DRB1-R1), 256bp (APC-RC2) 2 эерэг контрол ба 1500 bp орчимд өвөрмөц бус бүтээгдэхүүн үүссэн. К01-К04: 1-р бүлэг, Е01-Е03: 3-р бүлэг

Зураг 2. HLA-B*1502аллель тодорхойлсон дүн



Зураг 2. Зургийн тайлбар: Урвалын дүнд эерэг контролууд үүссэн нь мултиплекс ПГУ амжилттай явагдсаныг харуулж байна. U02 дээжид 796bp (HLA-DRB1-R1), 256bp (APC-RC2) 2 эерэг контрол, ба U01, U03-07 дээжинд 256 bp илрээгүй бол 1500 bp орчимд өвөрмөц бус бүтээгдэхүүн үүссэн. U01-U07: 2-р бүлэг

Судалгааны анхан шатны боловсруулалтыг Microsoft Excel 2016 программыг, харин үр дүн, статистик боловсруулалт хийхдээ SSPS 24 программыг ашиглав.

Хэлцэмж: Бидний судалгааны үр дүн гадаадын зарим судлаачдын үр дүнтэй статистикийн хувьд ялгаагүй байв. Карбамазепинээр (CBZ) өдөөгдсөн SJS/TEN нь амь насанд аюул учруулж болохуйц арьс салстын харшлын урвал юм. Wang Qнарын HLA-B аллель болон карбамазепинаар өдөөгдсөн SJS/TEN хоорондын холбоог Азийн хүн амд судалсан судалгаагаар HLA-B*4001, HLA-B*4601, HLA-B*5801 нь карбамазепинаар өдөөгдсөн SJS/TEN - ээс хамгаалах хүчин зүйл байсан бол HLA-B*1511 болон HLAB*1502 аллель нь эрсдэлт хүчин зүйл болохыг харуулсан[5]. Эдгээр үр дүнг баталгаажуулахын тулд илүү олон судалгаа шаардагдах боловч CBZ эмчилгээг эхлэхээс өмнө эрсдэлтэй аллелийн илрүүлэлтийг Ази эмчлүүлэгчдэд туршиж үзэх хэрэгтэй. Laura Dean-ны хийсэн карбамазепины эмчилгээ ба HLA генотип судалгаагаар HLA-B*1502 аллель ба SJS/TEN хоорондын холбоо анх Хятадын хан үндэстэнд илэрсэн[7]. Уг аллелийг судлаж эхэлсэн эхний судалгаануудын нэгэндHLA-B*1502 аллель агуулсан SJS/TEN бүхий эмчлүүлэгч бүр карбамазепинаас харшилтай (44/44, 100%) байсан бол аллель нь карбамазепинд тэсвэртэй оролцогчдод хамаагүй бага байжээ (3/101, 3%)[8]. Тайвань, Хятад, Энэтхэг, Малайз болон Хятад-Америкчуудад HLA*1502 аллель нь карбамазепинаар өдөөгдсөн SJS/TEN -тэй холбоотой байсан боловч Кавказ, Японы иргэдэд хамааралгүй байсан. HLA-B*1502 аллель нь Япон, Солонгос эсвэл Ази гаралтай биш бол ховор тохиолддог (давтамж 1% -иас бага).

Судалгааны хязгаарлагдмал тал нь шалгуурын дагуу хамруулах хүний тоо цөөнтэй холбоотой харьцангуй цөөн өвчтөн хамрагдсан байж болох юм.

Энэ бүгдээс үзэхэд бидний судалгааны үр дүн болон бусад судалгааны үр дүн нь голчлон Хятадын Хан үндэстэн, Тайван, Малайз, Энэтхэг зэрэг Зүүн өмнөд азийн улсуудын хүн амд HLA-B*1502 аллель карбамазепинаар өдөөгдсөн SJS/TEN -ийн шалтгаан болж байгаа бол Солонгос, Япон, Европчууд, Испаничууд, Африкчууд, Африк гаралтай Америкчууд, уугуул Америкчуудад болон бидний судалгаанд хамрагдсан оролцогчдын хувьд HLA-B*1502 аллель нь карбамазепинаар өдөөгдсөн SJS/TEN -ийн шалтгаан болж чадахгүй байна. Иймээс карбамазепинаар өдөөгдсөн SJS/TEN нь улс үндэстэн бүрд өөр өөр HLA-B-ын аллелиар үүсгэгддэг байх хандлагатай байна.

Дүгнэлт: Эмийн шалтгаант арьсны хүнд хэлбэрийн эмгэг үүсэлтэнд гол нөлөөлөх хүчин зүйлийн нэг болох HLA-B*1502 аллель тодорхойлогдоогүй.

Ном зүй:

1. *Svensson CK, Cowen EW, Gasparii AA. Cutaneous drug reactions. Pharmacology, Rev 2001: 53;357-379*
2. *Yang CY, Dao RL, Lee TJ et all. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. Neurology. 2011: 77;2025-2033*
3. *US FDA: 2007 Safety Alerts for Drugs, Biologics, Medical Devices, and Dietary Supplements (2008) www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#carbamazepine*
4. *Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. P Brent Ferell Jr and Howard L McLeod. Pharmacogenomics, 2008 October; 9 (10); 1543-1546*
5. *Qianyu Wang, Shusen Sun, Meng Xie et all. Association Between the HLA-B Alleles and Carbamazepine-Induced SJS/TEN: A Meta-Analysis. Epilepsy Res. 2017;135:19-28.*
6. *Laura Dean, MD. Carbamazepine Therapy and HLA Genotype. Medical Genetics Summaries [Internet].https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321445/#carbamazepine.*
7. *Wen-Hung Chung [1], Shuen-Iu Hung, Hong-Shang Honget all. Medical Genetics: A Marker for Stevens-Johnson Syndrome. Nature. 2004 Apr 1;428(6982):486.*

RELATION OF HLA-B * 1502 ALLELE TO CARBAMAZEPINE-INDUCED SKIN DISORDERS

Sarnai .S[1], Enkhtur.Ya[2], Sarantuya.J[3], Narantungalag.D[1]

[1]Department of Pharmacology, School of Bio-Medicine;
[2]Department of Dermatology, School of Medicine;
[3]Department of Molecular Biology and Genetics, School of Bio-Medicine.

Recent studies have shown that with the HLA-B * 1502 allele, the use of certain groups of drugs may indicate severe skin diseases, such as Stevens-Johnson syndrome and epidermal necrosis so that in our research we identify this specific allele in Mongolian population, the need to address issues such as a focus on prevention and prediction of drug use.
The aim of the study is to identify the clinical specificity of drug-induced skin disorders and prevent the development of drug side effects. The study was performed using descriptive and instantaneous research international classifications of patients with L27, L50-52, or dermatological disorders (n = 14). The sample was taken from the blood of the study participants, where they extracted genomic DNA and identified the HLA-B * 1502 allele by PCR.

Conclusion: The HLA-B * 1502 allele was not detected in a total of 14 individuals with Stevens-Johnson Syndrome (n = 4), carbamazepine (n = 7), and healthy individuals (n = 3) of the Mongolian population. Based on this, regardless of the HLA-B * 1502 allele, a carbamazepine drug-induced skin allergic reaction, Steven-Johnson syndrome, and epidermal toxic necrosis could occur in the Mongolian population

Key words: adverse effect, skin disorders