

DRESS-синдром: етіологія, патогенез, лікування (клінічна лекція)

Галникіна С. О.

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України»

Узагальнено наявну на сьогодні інформацію про DRESS-синдром. Висвітлено теорії щодо етіології цієї патології, клінічні прояви, які її супроводжують. Перераховано комплекс досліджень, які необхідно виконати для діагностування DRESS-синдрому, та описано принципи лікування цього тяжкого захворювання.

Ключові слова: DRESS-синдром, алергія на лікарські препарати, синдром медикаментозної гіперчутливості, еозинофілія, еритродермія, гіперчутливість до фенітоїну, тяжке медикаментозне висипання, токсичний епідермальний некроліз.

Вступ. Синдром гіперчутливості до ліків (DRESS-синдром – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) є рідкісною, потенційно загрозливою для життя побічною реакцією на лікарський препарат. Це захворювання трапляється і у дорослих, і у дітей. Вперше воно було описане на початку 1930-х рр. як виявлене у пацієнтів, що приймали протисудомні препарати. Впродовж довгого часу виникнення цього захворювання пов'язували з прийомом фенітоїну, який якраз тоді став широко доступним, і пояснювали гіперчутливістю до цього препарату. У 1950 р. Chaiken *et al* повідомили про випадок лихоманки, гепатиту і ексфолювативного дерматиту у пацієнта, який приймав фенітоїн; цей випадок вони охарактеризували як гіперчутливість до препарату *Dilantin* (дифенілгідантоїн). З того часу для опису DRESS-синдрому використовували багато клінічних термінів, у тому числі синдром гіперчутливості та мононуклеоз. У всіх назвах згадувався препарат-збудник захворювання. У 1996 р. Vosquet *et al* запропонували термін DRESS-синдром «для зменшення неоднозначності найменування «синдром гіперчутливості» і для того, щоб більш точно описати це клінічне явище.

Етіологія. Кількість потенційних збудників DRESS-синдрому є значною, але найчастіше його провокує карбамазепін. DRESS-синдром зазвичай починається протягом двох місяців після початку прийому препарату, найчастіше від 2 до 6 тижнів після його першого застосування.

Етіологія DRESS-синдрому, як правило, розглядається як серйозна гіперчутливість до ліків і їх реактивних метаболітів, яка може бути пов'язана з ферментативними дефектами в метаболізмі препаратів. Імуносупресія може спровокувати схильність пацієнта до розвитку цього стану, особливо

якщо супроводжується наявністю вірусу герпесу людини 6 типу або реактивованого вірусу герпесу. Якщо препарат, який провокує захворювання, неможливо розпізнати з-поміж кількох інших препаратів, важливо визначити зв'язок між часом прийому препарату та появою симптомів, а також з'ясувати, чи має конкретний препарат здатність викликати таку реакцію. DRESS-синдром може завдавати суттєвих полісистемних ушкоджень, включаючи гематологічні, печінкові, ниркові, легеневі, серцеві, неврологічні, шлунково-кишкові та ендокринні порушення. Рівень смертності при цьому синдромі становить 10 %; найчастіше причиною летального кінця є блискавичний гепатит з некрозом печінки.

Патогенез. Точний патогенез DRESS-синдрому залишається невизначеним. Механізми, які пов'язані із виникненням синдрому, включають:

- порушення структури ферментів, які беруть участь у деактивації лікарських препаратів;
- накопичення реактивних метаболітів препарату;
- послідовну реактивацію герпесвірусів людини, таких як цитомегаловірус, вірус Епштейна–Барр, вірус герпесу людини 6 і 7 типів;
- генетичну схильність, пов'язану з певними алелями лейкоцитарних антигенів.

Запропоновано кілька гіпотез патогенезу DRESS-синдрому. Згідно з однією з них, люди, які несуть специфічні мутації в генах, котрі кодують ферменти, необхідні для деактивації ліків, мають вищий ризик розвитку DRESS-синдрому. Ці генетичні поліморфізми, очевидно, успадковуються за аутосомно-домінантним типом, чим пояснюється поширеність захворювання в межах однієї сім'ї та схильність до нього у межах раси

(багато випадків зафіксовано серед темношкірого населення). Люди з особливими гаплотипами людського лейкоцитарного антигену (ЛЛА) схильні до розвитку DRESS-синдрому при впливі провокуючого препарату. Вважають, що препарат взаємодіє з певним ЛЛА і утворює комплексний гаптен, який передається до простих *T*-клітин через *T*-клітинний рецептор. У результаті цього запускаються різні імунні реакції, залежно від ЛЛА, котрий передається на клітину, що переносить антиген, і від середовища цитокінів.

Мутації генів, які кодують ферменти деактивації препарату, призводять до накопичення його реактивних метаболітів, які можуть біохімічно взаємодіяти з клітинними білками та їх модифікувати, викликати аутоімунні реакції проти шкіри або клітин печінки, змінювати імунну реакцію і викликати реактивацію вірусних інфекцій. Це добре описано у випадку DRESS-синдрому, викликаного протисудомними препаратами.

Існує думка, що в основі виникнення DRESS-синдрому лежать імунологічні механізми. Є кілька характеристик цього стану, які аргументують імунологічну модель виникнення захворювання, включаючи той факт, що воно настає лише в обмеженого числа пацієнтів і супроводжується еозинofilією та модифікаціями лімфоцитарної системи. Часто DRESS-синдром супроводжується імуносупресією. Дослідження показують зниження загальної кількості *B*-лімфоцитів і рівня сироваткових імуноглобулінів, у тому числі *IgG*, *IgA*, *IgM* на початку хвороби, демонструючи пригнічення імунітету, що може сприяти частій реактивації вірусу герпесу, що й спостерігається при DRESS-синдромі. Окрім цього, відбувається збільшення кількості *T*-клітин, які перехресно взаємодіють і з препаратом, і з вірусом. Зростає кількість деяких цитокінів, зокрема фактора некрозу пухлин та інтерлейкіну-6, які мають запальний ефект. Під час вірусної реактивації стимулюються циркулюючі *CD8* + *T*-клітини. Кількість регуляторних *T*-клітин у крові та шкірі спочатку зростає, а потім знижується, паралельно з погіршенням функціонування різних органів і систем. Шкірні запальні процеси, які спостерігаються при висипаннях при DRESS-синдромі, також можуть сприяти імуносупресії.

Реактивація герпесвірусу 6 типу, як було доведено, також відіграє роль в патогенезі DRESS-синдрому; цитомегаловірус (ЦМВ), вірус Епштейна-Барр і герпесвірус 7 типу пов'язані із розвитком захворювання меншою мірою. Існує складний взаємозв'язок між вірусами герпесу,

протівірусними імунними реакціями та імунними реакціями на лікарські препарати, які спостерігаються при цьому стані. Дослідження полімеразної ланцюгової реакції продемонстрували послідовну реактивацію вірусу герпесу при DRESS-синдромі, аналогічну тій, яка спостерігається при реакції організму на трансплантати.

Прояви DRESS-синдрому. При DRESS-синдромі може уражатися багато систем органів. Найзагальніші системні порушення пов'язані з лімфатичною, гематологічною, печінковою системами, а також з нирковими, легеневими та серцевими проявами. Серйозні атипові випадки DRESS-синдрому можуть характеризуватися неврологічними, шлунково-кишковими, ендокринними дисфункціями.

Найчастішим дерматологічним проявом DRESS-синдрому є еритематозне короподібне висипання. У класичних випадках уражається шкіра обличчя, верхньої частини тулуба, верхніх і нижніх кінцівок, але може бути ураженою вся поверхня шкіри. DRESS-синдром часто починається з продромальних симптомів свербіжжю та лихоманки. Лихоманка з температурою від 38 до 40°C зазвичай впродовж кількох днів передують шкірним висипанням і може тривати протягом декількох тижнів. Хоча можливі й інші шкірні прояви, короподібне висипання є найпоширенішим і характеризується дифузною сверблячою, а іноді і еритродермальною екзантемою. Зазвичай воно охоплює обличчя, верхні частини тулуба, верхні кінцівки, а пізніше поширюється на нижні кінцівки, набуваючи інфільтративних і сталих ознак із супутнім набряком.

Потенційно ліки можуть вплинути на будь-яку із систем організму, деякі препарати мають властивість уражати конкретні органи. Частою ознакою DRESS-синдрому є збільшення лімфатичних вузлів, його виявляють у майже 75 % випадків. Пацієнти можуть мати незначне ураження лімфатичних вузлів або генералізовану лімфаденопатію з локалізованою чутливістю шийних, пахвових і пахових лімфатичних вузлів.

З усіх внутрішніх органів при DRESS-синдромі найчастіше зазнає уражень печінка; часто розвиваються гепатити різного ступеня тяжкості. Найнебезпечнішим є некроз печінки, який може бути обширним і призвести до печінкової недостатності, коагулопатії і сепсису. Ця патологія є основною причиною смертності при DRESS-синдромі. Трансплантація печінки може бути єдиним ефективним методом лікування у випадках блискавичного гепатиту, спри-

чиненого DRESS-синдромом.

Нирки також часто зазнають уражень при DRESS-синдромі. Серед препаратів, які призводять до ушкодження нирок, найпоширенішими є алопуринол, карбамазепін і дапсон. Клінічні симптоми зазвичай відсутні, але пацієнти можуть скаржитися на незначну гематурію і протеїнурію; лабораторні дані свідчать про порушення функції нирок і включають підвищення азоту сечовини крові і креатиніну в крові, а також низький кліренс креатиніну.

Легеневі прояви DRESS-синдрому найчастіше провокує міноциклін. Зафіксовані легеневі ускладнення включають:

- гострий інтерстиціальний пневмоніт;
- лімфоцитарну інтерстиціальну пневмонію;
- плеврит;
- гострий респіраторний дистрес-синдром.

У пацієнтів можуть бути задишка і непродуктивний кашель, але зазвичай їх стан покращується без пошкодження легень. Проте не слід забувати, що розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому може бути небезпечним для життя і вимагає негайної інтубації та вентиляції.

Функція серця також може порушуватися при DRESS-синдромі, що, як правило, проявляється міокардитом; найчастіше його провокують ампіцилін і міноциклін. Міокардит, викликаний DRESS-синдромом, є потенційно смертельним і може турбувати пацієнта впродовж місяців після відміни препарату і зникнення клінічних та лабораторних розладів. Пацієнти скаржаться на біль у грудях, тахікардію, задишку, гіпотонію. Первинні лабораторні дослідження можуть виявити кардіомегалію і плевральний випіт, сегменти *ST* і *T* хвилі змінюються, електрокардіограма виявляє синусову тахікардію та аритмію. При DRESS-синдромі можливі дві форми міокардиту: гіперчутливість і гострий некротичний еозинофільний міокардит. Останній, як правило, минає без лікування і є чутливим до імунотерапії. Гострий некротичний еозинофільний міокардит має більш виражений характер і пов'язаний з понад 50-відсотковою смертністю та медіаною виживання від 3 до 4 днів.

Неврологічні прояви DRESS-синдрому зустрічаються нечасто. Вони включають менінгіт та енцефаліт, які розвиваються від 2 до 4 тижнів після початку розвитку DRESS-синдрому. Клінічні симптоми включають:

- головний біль;
- напади;
- кому;

- порушення мови;
- параліч черепних нервів;
- м'язову втому.

Електроенцефалограма може показати повільні дифузні хвилі з рідкісними поодинокими сплесками в лобних і скроневих частках. Магнітнорезонансна томографія мозку виявляє двостороннє ураження мигдаликів мозочка, медіальної скроневої частки, острівців головного мозку, поясної звивини.

Шлунково-кишковий тракт також зазнає уражень при DRESS-синдромі; найпоширенішими проявами є гастроентерит і зневоднення. Для більш ретельної діагностики аномалій шлунково-кишкового тракту часто потрібні езофагогастродуоденоскопія і колоноскопія. Цитомегаловірусні виразки можуть сприяти розвитку гострої шлунково-кишкової кровотечі. У деяких пацієнтів спостерігаються хронічна ентеропатія, коліт та панкреатит.

Ендокринні порушення спостерігаються рідко і зазвичай належать до довгострокових наслідків захворювання. Найчастіше уражається щитоподібна залоза, в результаті чого розвиваються тиреоїдит або еутиреоїдний патологічний синдром. У пацієнтів, які одужують після DRESS-синдрому, слід ретельно контролювати функціонування щитоподібної залози впродовж мінімум двох років.

Також при DRESS-синдромі можуть розвиватися захворювання підшлункової залози, у тому числі панкреатит або цукровий діабет 1 типу (ЦД 1 типу), двосторонній набряк та інфільтрація слинних залоз з ксеростомією. Безсимптомний період між очевидним одужанням та виникненням цих аутоімунних станів коливається від декількох місяців до декількох років. Блискавичний ЦД 1 типу може розвиватися від 3 тижнів до 10 місяців після початку DRESS-синдрому і характеризується швидким розвитком з відсутністю пов'язаних з діабетом аутоантитіл.

Гістопатологічні дані. Гістопатологічний аналіз зразків шкіри та вісцеральних органів може підтвердити діагноз DRESS-синдрому. Біопсія зразків уражених ділянок шкіри зазвичай дозволяє виявити в сосочковому шарі дерми периваскулярний лімфоцитарний інфільтрат з еозинофілами, атиповими лімфоцитами. Цей інфільтрат, як правило, є щільнішим, ніж при реакціях на інші препарати.

Можуть бути наявними еозинофіли, які завдають прямого токсичного ушкодження тканинам, як і при інших патологічних станах з еозино-

філією. Атипові лімфоцити також можуть бути присутніми і можуть продукувати ліхеноїдний інфільтрат з епідермотропізмом, який нагадує грибоподібний мікоз. При поверхневому дерматиті інколи можуть спостерігатися гранульоми.

Гістологічний аналіз уражених лімфатичних вузлів при DRESS-синдромі може виявити доброякісну лімфоїдну гіперплазію або псевдолімфому, яку необхідно відрізнити від лімфоми.

Гістологічне дослідження внутрішніх органів також може бути неспецифічним, хоча пошкоджені тканини часто містять накопичення еозинофілів. Зразки біопсії, взяті з печінки, виявляють еозинофільний інфільтрат, гранульоми із супутнім некрозом гепатоцитів і холестазом. Ендоміокардіальна біопсія демонструє еозинофільний і змішаний лімфогістіоцитарний інфільтрат при гіперчутливому міокардиті і гострому некротичному еозинофільному міокардиті; некроз міоцитів і фіброз є ознаками, характерними тільки для гострого некротичного еозинофільного міокардиту. Біопсія нирки може показати інтерстиціальну інфільтрацію лімфоцитів, гістіоцитів і еозинофілів. Легені можуть мати альвеолярний та інтерстиціальний інфільтрат з лімфоцитами і еозинофілами.

Діагностичні критерії. На сьогодні немає надійних стандартів для діагностики DRESS-синдрому. Запропоновані діагностичні критерії базуються на клінічних та лабораторних дослідженнях. Біопсія може бути корисною, але не завжди дає конкретні результати. Восquet *et al* запропонували три оригінальні критерії для встановлення діагнозу DRESS-синдрому, які включають:

- шкірне висипання як реакція на препарат;
- гематологічні порушення (наприклад, еозинофілія більше $1,5 \times 10^9/\text{л}$ та наявність атипових лімфоцитів);

- системні прояви:

- 1) лімфаденопатія з лімфатичними вузлами більше 2 см;
- 2) гепатит з рівнем трансамінази удвічі вищим норми;
- 3) інтерстиціальний нефрит;
- 4) пневмоніт;
- 5) кардит.

Дослідницька група Європейського реєстру тяжких шкірних побічних реакцій розширила діагностичні критерії, запропоновані Восquet *et al*; вони розглядають 7 критеріїв. Перші 3 критерії необхідні для діагностики і включають:

- сильне висипання;
- підозру на реакцію, викликану вживанням ліків;

- госпіталізацію.

Для встановлення діагнозу у пацієнта також мають спостерігатися три з чотирьох наступних системних ознак:

- лихоманка вище 38°C ;
- лімфаденопатія з ураженням принаймні 2 місяці;
- ураження щонайменше одного внутрішнього органа (наприклад, печінки, нирок, серця, підшлункової залози або інших органів);
- гематологічні порушення, у тому числі:
 - 1) рівень лімфоцитів вище або нижче норми;
 - 2) рівень еозинофілів вищий лабораторних меж;
 - 3) рівень тромбоцитів нижчий лабораторної межі.

Японський комітет з дослідження тяжких шкірних побічних реакцій запропонував використовувати 7 критеріїв:

- макулопапульозне висипання, яке розвивається через 3 тижні після початку лікування засобом, який провокує захворювання;
- тривалі клінічні симптоми після відміни препарату;
- температура вище 38°C ;
- розлади печінки (аланінамінотрансфераза більше 100 ОД / л) або іншого органа;
- лейкоцитарні аномалії – принаймні, один з таких варіантів:

- 1) лейкоцитоз більше $11 \times 10^9/\text{л}$;
- 2) атипові лімфоцити більше 5 %;
- 3) еозинофілія більше $1,5 \times 10^9/\text{л}$;

- лімфаденопатія;
- реактивація герпесвірусу людини 6 типу.

Якщо всі 7 критеріїв присутні, у пацієнта діагностують типовий синдром медикаментозної гіперчутливості, якщо тільки перші 5 вище перерахованих критеріїв – діагностують атиповий синдром медикаментозної гіперчутливості.

Диференційна діагностика. DRESS-синдром зазвичай можна легко відрізнити від інших тяжких дерматологічних станів, спричинених прийомом лікарських препаратів, таких як:

- синдром Стівенса–Джонсона / токсичний епідермальний некроліз;
 - гострий генералізований екзантематозний пустульоз;
 - еритродермія, –
- завдяки характерним шкірним ознакам, появі симптомів і наявності уражень внутрішніх органів.

З клінічної точки зору, висипання при синдромі Стівенса–Джонсона / токсичному епідер-

мальному некролізі, гострому генералізованому екзантематозному пустульозі і еритродермії з'являється раніше і минає швидше, ніж при DRESS-синдромі. З гістологічної точки зору, при синдромі Стівенса–Джонсона / токсичному епідермальному некролізі виникають епідермальний некроліз, а при гострому генералізованому екзантематозному пустульозі – субкорнеальні пустули, тоді як при DRESS-синдромі переважно виявляється лімфоцитарний інфільтрат.

Гострий генералізований екзантематозний пустульоз є найочевиднішим, оскільки набрякла еритема в складках тіла і обличчя перед поширенням по тілу розповсюджує нефолікулярні стерильні пустули. Смертність при гострому генералізованому екзантематозному пустульозі (5 %) найчастіше пов'язана з вторинною інфекцією.

Еритродермія (також відома, як генералізований ексfolіативний дерматит) є потенційно небезпечним для життя захворюванням, яке характеризується еритемою і лущенням більше 90 % площі поверхні тіла. Вона буває різної етіології, залежно від чинників, які її викликають:

- спалах вже існуючого захворювання шкіри, такого як псоріаз або atopічний дерматит;
- шкірна реакція на прийом препарату;
- лімфома / лейкоз (такі як грибоподібний мікоз);
- невідомого походження.

Прийом алопуринолу є однією з найпоширеніших причин медикаментозної еритродермії. Насамперед, вона проявляється еритематозними плямами, які поширюються і зливаються, утворюючи великі ділянки еритеми, потім уражаючи більшість поверхні шкіри.

Інколи у випадках DRESS-синдрому може розвиватися мультиформна еритема, яка являє собою мішенеподібні ураження шкіри. Ознаки DRESS-синдрому можуть також нагадувати ознаки гострих вірусних інфекцій:

- первинний ВІЛ;
- вірус герпесу людини 6 типу;
- вірус Епштейна–Барр;
- цитомегаловірус;
- вірус гепатитів А, В;
- грип.

При диференційній діагностиці DRESS-синдрому необхідно також враховувати гематологічні та лімфоцитарні порушення. Ангіоімунобластна лімфаденопатія має багато клінічних ознак, схожих з ознаками DRESS-синдрому. Її вважають підтипом периферійної лімфоми Т-клітин з гіпергаммаглобулінемією і Кумбс-позитивною гемолітичною анемією. Проте,

вона відрізняється від DRESS-синдрому гістологічними порушеннями у лімфатичних вузлах і відсутністю еозинофілії. Інші стани, які варто брати до уваги:

- лімфома;
- псевдолімфома;
- ідіопатичний гіпереозинофільний синдром.

Шкірні висипання, пов'язані з поліорганним ураженням, яке супроводжується еозинофілією, також виникають при васкулітах, таких як вузликотий поліартеріїт, гранулематоз Вегенера й, особливо, синдром Чарга–Стросса.

Системний червоний вовчак також спричиняє різноманітні шкірні системні симптоми.

Хвороба Кавасакі і стафілококовий синдром опшареної шкіри також мають схожі клінічні ознаки із тими, які демонструє DRESS-синдром.

Лікування пацієнтів з DRESS-синдромом.

У зв'язку з високою захворюваністю і смертністю, викликаними DRESS-синдромом, належне лікування цього захворювання має першочергове значення. Після діагностування DRESS-синдрому наступним кроком є негайне припинення застосування препарату, який спричинив захворювання. Можна також використовувати шкірну алергічну пробу (патч-тест) чи реакцію бласттрансформації лімфоцитів для точнішого дослідження, проте позитивні результати цих тестів є більш інформативними, ніж негативні. Жоден з них не має широкого застосування. Рекомендують наступні лабораторні тести при госпіталізації пацієнта:

- загальний аналіз крові;
- визначення рівнів:
 - 1) аланінамінотрансферази;
 - 2) аспаратамінотрансферази;
 - 3) загального білірубину;
 - 4) гамма-глутамілтрансферази;
 - 5) лужної фосфатази;
 - 6) натрію, калію;
 - 7) креатиніну та кліренсу креатиніну;
 - 8) білків 24-годинного концентрату сечі і кількості еозинофілів у сечі;
 - 9) креатинфосфокінази;
 - 10) лактатдегідрогенази;
 - 11) феритину;
 - 12) тригліцеридів;
 - 13) кальцію;
 - 14) паратиреоїдного і тиреотропного гормонів;
 - 15) глюкози крові;
 - 16) протромбінового часу і часткового тромбoplastинового часу;

17) ліпази;

18) С-реактивного білка.

Лікування пацієнтів із DRESS-синдромом повинне здійснюватися у відділенні інтенсивної терапії чи в опіковому відділенні для належного догляду та контролю за інфекцією. Окрім цього, залежно від того, яка система органів уражена, необхідна консультація відповідного фахівця. Більшість пацієнтів одужують повністю після відміни препарату і відповідної терапії. Однак деякі пацієнти із DRESS-синдромом страждають від хронічних ускладнень, і близько 10 % помирають, в основному через припинення функціонування одного із внутрішніх органів.

Системна кортикостероїдна терапія при DRESS-синдромі на сьогодні є найбільш визнаною і широко застосованою. Впродовж кількох днів після її початку часто спостерігається значне покращення клінічних симптомів і результатів лабораторних досліджень. Раннє призначення системних стероїдів зазвичай рекомендується для всіх випадків DRESS-синдрому. Місцеві кортикостероїди можна наносити на уражені ділянки шкіри для полегшення симптомів. Системну стероїдну терапію слід починати з мінімальної дози 1,0 мг/кг/добу преднізолону або аналогічного препарату. Можливе також призначення імпульсного метилпреднізолону, 30 мг/кг внутрішньовенно протягом 3 днів. Упродовж цього періоду необхідно ретельно контролювати загальний аналіз крові, печінкові проби, стан лімфатичних вузлів та інших внутрішніх органів; відповідно до цих аналізів слід коригувати дози стероїдних препаратів. Після випадкового припинення або швидкого зниження дози кортикостероїдів спостерігалися значні

шкірні та системні симптоми. Хоча стероїдна терапія, як правило, є ефективною на гострій стадії захворювання, її вплив на довгостроковий перебіг захворювання невідомий, оскільки досі немає контрольованих клінічних досліджень.

Плазмаферез та імуносупресивні препарати, такі як:

- циклофосфамід;
- циклоспорин;
- інтерферони;
- муромонаб-CD3;
- мікофенолатмофетіл;
- ритуксимаб, –

також можуть бути ефективними при лікуванні DRESS-синдрому. Існує зафіксований випадок п'ятиденного курсу лікування циклоспорином DRESS-синдрому, спричиненого ванкоміцином, що супроводжувався гепатитом і інтерстиціальним нефритом, після того, як відмова від ванкоміцину і вживання стероїдних препаратів не принесли результату. Laban *et al* повідомили про випадок DRESS-синдрому, стійкого до кортикостероїдної терапії, з гострим інтерстиціальним нефритом й ураженням очей, який лікувався впродовж 6 місяців циклофосфамідом перорально; результатом було повне зникнення симптомів. Використання *N*-ацетилцистеїну, особливо при DRESS-синдромі, спричиненому протисудомними препаратами, може сприяти деактивації лікарських препаратів та знизити рівень реактивних метаболітів. Moling *et al* запропонували нову схему лікування шляхом поєднання преднізону, *N*-ацетилцистеїну і валганцикловіру для лікування DRESS-синдрому; при цьому кожен лікарський препарат спрямований на різні патогенні механізми.

Висновки

DRESS-синдром є потенційно смертельною шкірною реакцією на лікарські препарати з рівнем смертності 10 %. Обов'язковою умовою для оперативного діагностування є використання клінічних критеріїв, лабораторних показників, гістопатології та діагностичного тестування.

Застосування препарату, який спровокував захворювання, повинне бути негайно припинено, пацієнту слід забезпечити підтримувальну терапію в стаціонарних умовах для мінімізації усклад-

нень. Тяжкі випадки DRESS-синдрому вимагають системного кортикостероїдного або іншого імунотерапевтичного лікування. Надзвичайно важливим є регулярний контроль за пацієнтами при поліорганній дисфункції. Особливу увагу слід звертати на терапію внутрішніх органів і проведення відповідних лабораторних досліджень.

Необхідними є планування і проведення подальших контрольованих системних досліджень ефективності кортикостероїдної терапії та імунотерапії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Seth D. *et al*. DRESS syndrome: A practical approach for primary care practitioners // *Clinical Paediatrics*. – 2008. – Vol. 47, No 9. – P. 947-950.
2. Kardun S. H. *et al*. Variability in the clinical

pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 156, No 3. – P. 609-611.

3. *Shiohara T.* The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations // *Br. J. Dermatol.* – Vol. 156, No 3. – P. 1045-1092.
4. *Tas S et al.* Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): An update // *Dermatology.* – 2003. – Vol. 206. – P. 353-356.
5. *Markel A.* Allopurinol-induced DRESS syndrome // *IMAJ.* – 2005. – Vol.7. – P. 656-660.
6. *Husain Z., Reddy B., Schwartz R.* DRESS syndrome. Part I. Clinical perspectives // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – P. 693-705.
7. *Husain Z., Reddy B., Schwartz R.* DRESS syndrome. Part II. Management and therapeutics // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2013. – Vol. 68. – P. 709-717.
8. *Wolf R., Davidovici B., Matz H., Mahlab K., Orion E., Sthoeger Z. M.* Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms versus Stevens–Johnson syndrome – a case that indicates a stumbling block in the current classification // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2006. – Vol. 141. – P. 308-310.
9. *Kosseifi S. G., Guha B., Nassour D. N., Chi D. S., Krishnaswamy G.* The dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multi-system disorder with prominent hepatopulmonary manifestations // *J. Occup. Med. Toxicol.* – 2006. – Vol. 1. – P. 9.
10. *Norgard N., Wall G. C.* Possible drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome after exposure to epoetin alfa // *Am. J. Health. Syst. Pharm.* – 2005. – Vol. 62. – P. 2524-2526.
11. *Bachmeyer C., Assier H., Roujeau J. C., Blum L.* Probable drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome related to tetrazepam // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 887-889.
12. *White J. M., Smith C. H., Robson A., Ash G., Barke J. N.* DRESS syndrome caused by efalizumab // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 50-52.
13. *Volpe A., Marchetta A., Caramaschi P., Biasi D., Bambara L. M., Arcaro G.* Hydroxychloroquine-induced DRESS syndrome // *Clin. Rheumatol.* – 2008. – Vol. 27. – P. 537-539.
14. *Caruso A., Vecchio R., Patti F., Neri S.* Drug rash with eosinophilia and systemic signs syndrome in a patient with multiple sclerosis // *Clin. Ther.* – 2009. – Vol. 31. – P. 580-584.
15. *Augusto J. F., Sayegh J., Simon A., Croue A., Chennebault J. M., Cousin M. et al.* A case of sulfasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 2940-2942.
16. *Smith E. V., Shipley D. R.* Severe exfoliative dermatitis caused by strontium ranelate: two cases of a new drug reaction // *Age Ageing.* – 2010. – Vol. 39. – P. 401-403.
17. *Savard S., Desmeules S., Riope, J., Agharazii M.* Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2009. – Vol. 54. – P. e17-e20.
18. *Shaughnessy K. K., Bouchard S. M., Mohr M. R., Herre J. M., Salkey K. S.* Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 315-318.
19. *Lee J. H., Park H. K., Heo J., Kim T. O. Kim G. H. Kang D. H. et al.* Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs // *J. Korean. Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23. – P. 521-525.
20. *Ghislain P. D., Bodarwe A. D., Vanderdonckt O., Tennstedt D., Marot L., Lachapelle J. M.* Drug-induced eosinophilia and multisystemic failure with positive patch-test reaction to spironolactone: DRESS syndrome // *Acta Derm. Venereol.* – 2004. – Vol. 84. – P. 65-68.
21. *Chiou C. C., Yang L. C., Hung S. I., Chang Y. C., Kuo T. T., Ho H. C. et al.* Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1044-1049.
22. *Tas S., Simonart T.* Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update // *Dermatology.* – 2003. – Vol. 206. – P. 353-356.
23. *Jeung Y. J., Lee J. Y., Oh M. J., Choi D. C., Lee B. J.* Comparison of the causes and clinical features of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and stevens-johnson syndrome // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2010. – Vol. 2. – P. 123-126.
24. *Begon E., Roujeau J. C.* Drug hypersensitivity syndrome: DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) // *Ann. Dermatol. Venereol.* – 2004. – Vol. 131. – P. 293-297.
25. *Peyrière H., Dereure O., Breton H., Demoly P., Cociglio M., Blayac J. P. et al.* Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of

- drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? // *Br. J. Dermatol.* – 2006. – Vol. 155. – P. 422-428.
26. *Natkunarahaj J., Watson K., Diaz-Cano S., Mufti G., du Vivier A., Creamer D.* Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and graft-versus-host disease developing sequentially in a patient // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol. 34. – P. 199-201.
27. *Piñana E., Lei S. H., Merino R., Melgosa M., De La Vega R., Gonzales-Obeso E. et al.* DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in an 11-year-old Caucasian boy // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2010. – Vol. 35. – P. 365-370.
28. *Cacoub P., Musette P., Descamps V., Meyer O., Speirs C., Finzi L. et al.* The DRESS syndrome: a literature review // *Am. J. Med.* – 2011. – Vol. 124. – P. 588-597.
29. *Jurado-Palomo J., Cabañas R., Prior N., Bobolea I. D., Fiandor-Román A. M., López-Serrano M. C. et al.* Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports // *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 20. – P. 433-436.
30. *Tohyama M., Hashimoto K.* New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome // *J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 222-228.
31. *Aihara M.* Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions // *J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 38. – P. 246-254.
32. *Criado P. R., Criado R. F., Avancini Jde M., Santi C. G.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts // *An. Bras. Dermatol.* – 2012. – Vol. 87. – P. 435-449.
33. *Fujino Y., Nakajima M., Inoue H., Kusuvara T., Yamada T.* Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome // *Ann. Neurol.* – 2002. – Vol. 51. – P. 771-774.
34. *Sakuma K., Kano Y., Fukuhara M., Shiohara T.* Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2008. – Vol. 33. – P. 287-290.
35. *Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z., Hashimoto K.* The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations // *Br. J. Dermatol.* – 2007. – Vol. 156. – P. 1083-1084.

DRESS-СИНДРОМ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ЛЕЧЕНИЕ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ) Галныкина С. А.

ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»

Обобщена имеющаяся на сегодня информация о DRESS-синдроме. Освещены теории относительно этиологии этой патологии, клинические проявления, которые ее сопровождают. Перечислен комплекс исследований, которые необходимо выполнить для диагностирования DRESS-синдрома, и описаны принципы лечения этого тяжелого заболевания.

Ключевые слова: DRESS-синдром, аллергия на лекарственные препараты, синдром медикаментозной гиперчувствительности, эозинофилия, эритродермия, гиперчувствительность к фенитоину, тяжелое медикаментозное высыпание, токсический эпидермальный некролиз.

DRESS-SYNDROME: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, TREATMENT (A CLINICAL LECTURE) Halnykina S. O.

“I. Ya. Gorbachevskiy Ternopil State Medical University” of Ministry of Health of Ukraine” SHEE

All available to date information on DRESS-syndrome has been integrated. The known theories on the etiology of the disease, clinical signs accompanying it have been covered. The set of studies to be performed for the diagnosis of DRESS-syndrome has been listed and the principles of treatment of this serious disease have been described.

Key words: DRESS-syndrome, allergies to medications, drug hypersensitivity syndrome, eosinophilia, erythroderma, hypersensitivity to phenytoin, hard drug eruption, toxic epidermal necrolysis.

Галныкина Светлана Александровна – д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями ГБУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского МОЗ Украины»
skinbluz@mail.ru