

УДК 612.017.3

**DRESS- СИНДРОМ (DIHS-СИНДРОМ):
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, СИМПТОМЫ****Савочкина Д.И.***ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России,
Пермь, e-mail: DSavochkina@yandex.ru*

Синдром гиперчувствительности к лекарственному препарату является редкой, потенциально угрожающей для жизни побочной реакцией на препарат. Это заболевание проявляется как у взрослых, так и у детей. Впервые было описано в начале 1930-х гг. у пациентов, которые принимали противосудорожные препараты. На протяжении долгого времени возникновение этого заболевания связывали с приемом фенибута, который в то время стал легко доступным. После были описаны случаи, связанные с применениями других препаратов. В данной статье рассмотрены причины появления DRESS-синдрома, основные теории развития, а также клинические проявления, как местные, так и системные. Этот синдром является важным, так как от наличия или его отсутствия зависит назначение лечения пациенту и его выздоровление.

Ключевые слова: аллергические реакции, медикаменты, эозинофилия, герпесвирус.

**DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS
OR DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY SYNDROME****Savochkina D.I.***«Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner» of the Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Perm, e-mail: DSavochkina@yandex.ru*

The Syndrome of hypersensitivity to the drug is a rare, potentially life threatening for adverse reactions to the drug. This disease is manifested in both adults and children. It was first described in the early 1930s, the patients who took anticonvulsant drugs. For a long time the occurrence of this disease associated with taking Phenibut, which at that time was readily available. After the cases have been described associated with the use of other drugs. This article discusses the causes of DRESS syndrome, the main theories of development and clinical manifestations of both local and systemic. This syndrome is important because the presence or lack thereof depends on the purpose of treatment to the patient and his recovery.

Keywords: allergic reactions, medications, eosinophilia, herpesvirus.

Впервые термин «синдром гиперчувствительности» был предложен в 1988 г. (drug-induced hypersensitivity syndrome – DIHS). Другие ученые предложили иное название этому синдрому – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms – DRESS синдром) [8].

DIHS-синдром рассматривается как острая генерализованная реакция на медикаменты, которая возникает в среднем через 2-8 недель после начала терапии, и проявляется в виде кожных поражений (мультиформная эритема, эритродерма, поверхностный гранулематозный дерматит), лихорадки, лимфаденопатии, изменении со стороны крови (лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилия, наличие атипичных мононуклеаров), системных поражений в виде гепатита, нефрита, энцефалопатии, панкреатита и др [1]. DRESS-синдром является одной из нескольких серьезных побочных реакций на лекарства, которые могут возникнуть в результате одного из более чем 50 рецептурных препаратов. Это опасное состояние, которое требует быстрой диагно-

стики и тщательного мониторинга. В настоящее время эта болезнь считается «редкой»; она недооценивается, поэтому может встречаться намного чаще, чем считается.

Встречаемость заболевания колеблется между 1человек на 3000 и 1человек на 10 000 (это зависит от группы препарата). Смертность составляет 10-20%, чаще болеют взрослые [8]. Главной причиной смерти является печеночная недостаточность (80%), на втором месте стоит почечная недостаточность (40%) [7].

Наличие атипичных лимфоцитов в крови занимает первое место по гематологическим аномалиям (63%) [7]. Эозинофилия и лимфоцитопения составляют 52% и 45% соответственно.

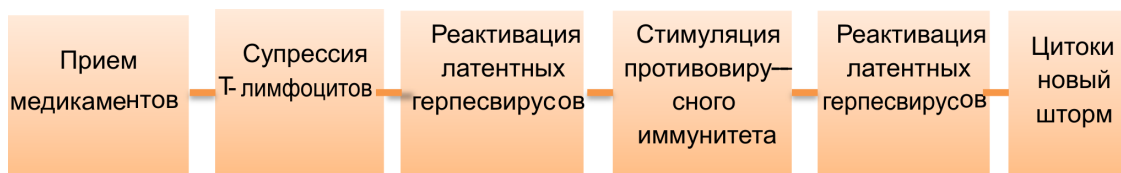
Синдром возникает при применении различных лекарственных препаратов. К таким препаратам относятся: фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин [3], ламотриджин, сульфасалазин, ибупрофен, аллопуринол, а также антимикробные препараты, в частности – антибактериальные средства, содержащие бета – лактамное кольцо (амокциллин, цефтриаксон) [4].

Точный патогенез DИHS – синдрома неизвестен. Выделяют 3 наиболее вероятных компонента развития синдрома [8]:

- генетический компонент, который участвует в иммунном ответе;
- триггерный компонент, который является спусковым крючком; в основном это вирусная инфекция;
- дефект в метаболизме лекарственных препаратов, который приводит к невозможности устранить промежуточные продукты.

Исходя из этого, можно выделить три теории развития. Вирусная теория рассматривает клинические проявления синдрома как результат прямого цитотоксического противовирусного иммунного ответа в тканях, а медикамент играет лишь роль иммуносупрессивного фактора. Исследования,

проведенные в 2006 г. показали, что вирус герпеса тесно взаимосвязан с DRESS- синдромом, особенно – герпесвирус 6 типа [6]. Было показано, что Т-лимфоциты у пациентов реагируют на эпитоп герперсвирусов, а не на медикаменты. В этой теории медикаменты являются иммуносупрессорами. Они способствуют реактивации оппортунистических герперсвирусов (герпес, папиллома). Так, описана пусковая роль вируса герпеса 6 типа и вируса Эпштейна-Барра в развитии рассеянного склероза у людей. Также показано, что вирус простого герпеса 1 типа является причиной срыва иммунной толерантности при ревматоидном артрите. Эта теория сходна с реакцией трансплантата против хозяина [1]. Данную теорию можно представить в виде схемы:



В основе аутоиммунной теории лежит молекулярная мимикрия между двумя комплексами. Первый комплекс представляет собой взаимосвязанные медикамент и носитель, а второй комплекс – это антигенные структуры герпес вирусов, особенно HHV – 6. Это приводит к формированию, как специфических Т-лимфоцитов с перекрестно – реагирующими антиген-распознающими рецепторами, так и перекрестно-реагирующих антител [1,8]. Также одним из доказательств этой теории является ассоциация этого синдрома с некоторыми аллелями гистосовместимости (HLA) [2].

Синтетическая теория предполагает, что DRESS-синдром возникает в результате взаимного модулирования двух процессов: аутоиммунная реакция, вызванная лекарством и противовирусный иммунный ответ на антигена микроорганизма. Причиной является идентичный механизм реакции [8]. Эта теория является симбиозом предыдущих двух: действует и аутоиммунные реакции, и противовирусный иммунный ответ.

Особенностью этого заболевания является то, что клинические признаки могут проявляться через 2-6 недели после начала приема лекарственных препаратов, а также через некоторое время после прекращения приема лекарств, либо же в самом начале применения. Первыми симптомами явля-

ются лихорадка и сыпь. Температура колеблется в пределах от 38С° до 40С°, что также проявляется при инфекционных заболеваниях. Температура может сохраняться в течение нескольких недель, даже после прекращения употребления медикаментов. Первоначально сыпь имеет характер экзантемы, с течением времени становится более яркой, нарастает отечность, отдельные элементы сыпи сливаются друг с другом. Сыпь может переходить в другие формы: в везикулы, пузыри или пурпуру, может развиваться токсический эпидермальный некролиз. Сыпь сначала появляется на лице, шее, верхних конечностях, затем прогрессирует в нижние конечности. Часто наблюдается шейная лимфаденопатия [8].

Проявлениями этого синдрома являются системные заболевания. Среди таких заболеваний наиболее часто встречаются поражения печени. Они проявляются в виде гепатомегалии, трансамината (повышение уровня трансаминазы), гепатита или печеночной недостаточности. Почечные нарушения чаще всего связаны с применением аллопуринола. Возможно увеличение мочевины или креатинина, появление альбумина в моче, реже можно встретить эозинофилы в моче. Различные легочные аномалии, встречающиеся реже при этом синдроме, включают острый интерстициальный пневмонит,

лимфоцитарная интерстициальная пневмония и респираторный дистресс-синдром взрослых, а также может быть пневмоторакс и спонтанная эмфизема средостения [5].

Нарушения со стороны нервной системы включают менингит, отек мозга, параличи черепно-мозговых нервов, а также судороги. Со стороны сердечно-сосудистой системы, очень быстро может развиваться миокардит, лейкоцитоз, эозинофилия, а также наличие атипичных лимфоцитов в крови. Резко снижается уровень Ig G, Ig A, Ig M в начале приема лекарства, самый низкий уровень наблюдается после отмены препаратов.

Так как это заболевание острое, следует быстро сделать необходимые лабораторные исследования, для того чтобы поставить диагноз. Помимо лабораторной диагностики существует два набора диагностических критериев для того, чтобы поставить диагноз «DRESS – синдром». Первый – шкала RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions) – включается в себя 7 критериев: лихорадка (> 38.5 °C), кореподобная сыпь, лимфаденопатия, эозинофилия, лейкоцитоз и атипичные лимфоциты, отек лица и пурпура, поражение печени и другие системные поражения. Кроме этого, проводятся серологические (вирусного гепатита, антиядерные антитела, культура крови). Если признак присутствует у пациента, то ставится 1 балл, а если отсутствует – 0 баллов. Если сумма баллов >5 – у пациента DRESS – синдром, если < 2 – синдром отрицается [8].

Японскими учеными был предложен второй набор критериев для установки диагноза, который называется «SCAR-J диагностические критерии для DRESS/DIHS – синдрома» [8]. Этот набор включает следующие критерии:

- макулопапулезная сыпь;
- лимфаденопатия;
- Лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$);
- Гепатит
- Реактивация герпес-вирусов 6 типа (подтвержденная в ПЦР или методом парных сывороток);
- Лейкоцитоз

Диагноз ставится при наличии хотя бы 5 из 6 данных критериев.

Лабораторная диагностика включается в себя три метода:

- Патч-тест (*Patch – test, аппликационная проба*) с медикаментами. Цель этого теста – проверка реакции замедленного типа в течение нескольких дней. Этот тест позволяет установить причину развития аллергической реакции, то есть установить лекарство, кото-

рое вызвало ответ. Проводится тест на коже спины: накладывают пластыри, которые содержат различные медикаменты, оставляют на 96 часов. Фиксируют результаты через 48,72,96 часов после начала теста;

- тест трансформации лимфоцитов – классический метод, который основан на способности сенсibilизированных лимфоцитов вступать в митоз, образовывать лимфоцитарные бласты под влиянием соответствующих лекарственных препаратов. Это говорит об иммунном ответе на данный препарат;

- определение активности олигонуклеотидсинтетазы лимфоцитов, которая показывает активность синтеза интерферона – важного компонента, как клеточных иммунопатологических реакций, так и противовирусного иммунитета [1].

DRESS-синдром можно рассматривать, как мультифакторное заболевание человека. К факторам относятся: медикаменты, которые обладают иммуносупрессивным действием, герпесвирусные инфекции в реактивном состоянии, а также генетическая предрасположенность макроорганизма (наличие определенных аллелей HLA). В результате действия всех факторов появляются симптомы гиперчувствительности (поражение кожи, эозинофилия, системные симптомы – гепатит, нефрит, энцефалопатия и др.) и симптомы вирусной инфекции, в частности лимбический энцефалит, синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона и др. [1].

Список литературы

1. Мальцев Д.В., Казмирчук В.Е., Царик В.В. Трансформация современных представлений о природе гиперчувствительности к медикаментам: от аллергии к вирус-опосредованному аутоиммунитету. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011. №3. С.87-100.
2. Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. Пермь: Перм. гос. нац. исслед. ун-т, 2014. 324 с.
3. Allam, JP; Paus T; Reichel C; et al. (Sep–Oct 2004). «DRESS syndrome associated with carbamazepine and phenytoin». *European Journal of Dermatology*. 14 (5): 339–342.
4. «Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms». Wikipedia. Wikipedia Foundation, Inc. 4.01.2018. Web. https://en.wikipedia.org/wiki/Drug_reaction_with_eosinophilia_and_systemic_symptoms (дата обращения: 27.01.2018).
5. Eliseeva T.I., Balabolkin I.I. Drug allergic reactions: current views (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016. 8(1). P.159–171.
6. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y (2006) Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and anti-drug immune responses. *Allergol Int* 55: 1-8.)
7. Walsh SA, Creamer D (January 2011). «Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking». *Clinical and Experimental Dermatology*. 36 (1): 6–11.)
8. Waseem D, Latief M, Sofi N, Dar I, Khan Q, et al. Dress Syndrome: A Review and Update. *Skin Dis Skin Care*. 2016. 1: 1.