

РЕАКЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ С ЭОЗИНОФИЛИЕЙ И СИСТЕМНЫМИ СИМПТОМАМИ (DRESS-СИНДРОМ) НА КАРБАМАЗЕПИН.

Клинический случай и обзор литературы

ДЕЛЯН ВИКТОРИЯ ЮРЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0001-6816-4253, SPIN-код: 5562-4056, канд. мед. наук, руководитель городского центра аллергологии и иммунологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; доцент кафедры аллергологии и иммунологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 36, e-mail: viktorija_delyan@mail.ru

КЛЮЧАРОВА АЛИЯ РАФАИЛОВНА, ORCID ID: 0000-0001-9045-5831; канд. мед. наук, аллерголог-иммунолог городского центра аллергологии и иммунологии Государственного автономного учреждения здравоохранения «Городской клинической больницы №7 имени М.Н. Садыкова», Россия, 420103, Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54; доцент кафедры внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Россия, 420012, Россия, Казань, ул. Карла Маркса, 74; e-mail: alilua@yandex.ru

Реферат. Введение. Реакция лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами – это редкая, потенциально опасная для жизни реакция, опосредованная Т-клетками, характеризующаяся гетерогенными клиническими проявлениями, вариабельным и непредсказуемым течением. Ее диагностика затруднена, что обусловлено длительным латентным периодом между стартом терапии новым лекарственным средством и появлением симптоматики, отсутствием патогномичных проявлений. **Цель.** Представить алгоритм диагностики и лечения реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами на примере собственного клинического наблюдения. **Материал и методы.** Пациентка Х, 70 лет, госпитализирована в отделение аллергологии и иммунологии с жалобами на генерализованную зудящую сыпь в области лица, туловища и конечностей, отек лица и кистей рук, повышение температуры тела до 37,5-38°C. Проведены общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. **Результаты и обсуждение.** При осмотре и обследовании выявлена генерализованная макуло-папулезная сыпь, повышение уровня печеночных трансаминаз, достигающее критериев лекарственно-индуцированного поражения печени легкой степени, эозинофилия периферической крови 25% (4260 клеток в 1 мкл). Использование шкалы RegiSCAR помогло выставить диагноз реакция лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами, а применение алгоритма оценки причинно-следственной связи между лекарственным средством и развитием симптомов позволило рассматривать карбамазепин как возможную причину развития данной реакции. Пациентка получила лечение системными и местными глюкокортикостероидами с хорошей положительной динамикой. **Выводы.** Использование шкалы RegiSCAR, разработанной группой международных экспертов, облегчает постановку диагноза реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами. Выявление и незамедлительная отмена лекарственного препарата, виновного в развитии данной реакции, является обязательным условием успешного ведения пациентов. Системные и местные глюкокортикостероиды являются препаратами выбора для лечения реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами.

Ключевые слова: лекарственная гиперчувствительность, реакция гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами, DRESS-синдром, макуло-папулезная сыпь, шкала RegiSCAR.

Для ссылки: Делян В.И., Ключарова А.Р. Реакция лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) на карбамазепин. Клинический случай и обзор литературы // Вестник современной клинической медицины. – 2023. – Т.16, прил. 1. – С. 20-33. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.1).20-33.

CARBAMAZEPINE HYPERSENSITIVITY REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS (DRESS SYNDROME).

Case report and literature review

DELIAN VICTORIA Y., ORCID ID: 0000-0001-6816-4253, SPIN-code: 5562-4056, Cand. sc. med., Head of the City Center for Allergology and Immunology, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia; Associate Professor at the Department of Allergology and Immunology, Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 36 Butlerova str., 420012 Kazan, Russia. Tel. +7-960-038-49-09. E-mail: viktorija_delyan@mail.ru

KLYUCHAROVA ALIYA R., ORCID ID: 0000-0001-9045-5831; Cand. sc. med., Allergologist and Immunologist at the City Center for Allergology and Immunology, City Clinical Hospital 7 named after M.N. Sadykov, 54 Chuikov str., 420103 Kazan, Russia; Associate Professor at the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University, 74 Karl Marx str., 420112 Kazan, Russia. E-mail: alilua@yandex.ru

Abstract. Introduction. A drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare, potentially life-threatening T-cell mediated reaction characterized by heterogeneous clinical manifestations and by a variable and

unpredictable course. It is difficult to diagnose this reaction due to the long latent period between the start of therapy with a new drug and onset of symptoms, as well as due to no pathognomonic manifestations. **Aim.** Providing physicians with an algorithm for the diagnosis and treatment of DRESS syndrome exemplified by our own clinical observation.

Materials and Methods. A 70-year-old female patient was hospitalized in the Department of Allergology and Immunology, complaining of generalized itchy rash on the face, body, and extremities, swelling of face and hands, and temperature rise to 37.5-38 °C. She was examined using general clinical, laboratory and instrumental methods. **Results and Discussion.** On examination, we found generalized maculopapular rash, increased levels of hepatic transaminases, reaching the criteria for mild drug-induced liver damage, and peripheral blood eosinophilia 25% (4,260 cells in 1 µl). Using the RegiSCAR scoring system helped to diagnose drug hypersensitivity reaction with eosinophilia and systemic symptoms, while utilizing the algorithm for assessing the causal relationship between the drug and the development of symptoms allowed considering carbamazepine as a possible cause of this reaction. The patient was treated with systemic and topical glucocorticosteroids with positive changes. **Conclusions.** Using the RegiSCAR scoring system developed by a team of international experts facilitates diagnosing the DRESS syndrome. Identifying and withdrawing the culprit drug is an essential condition of successfully managing patients. Systemic and topical glucocorticosteroids are the drugs of choice for the treatment of drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms.

Keywords: drug hypersensitivity, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS syndrome, maculopapular rash, RegiSCAR scoring system.

For reference: Delian VI, Klyucharova AR. Carbamazepine hypersensitivity reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome). Case report and literature review. The bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2023; 16 (suppl.1): 20-33. DOI: 10.20969/VSKM.2023.16(suppl.1).20-33.

Введение. Реакция лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome, DReSS) представляет собой редкую, сложную, потенциально опасную для жизни, лекарственно-индуцированную реакцию гиперчувствительности, опосредованную Т-клетками, характеризующуюся различными сочетаниями кожной сыпи, гематологических нарушений (эозинофилии, атипичного лимфоцитоза), лимфаденопатии и поражения внутренних органов [1, 2]. DReSS наряду с синдромом Стивенса-Джонсона (Stevens-Johnson syndrome, SJS), токсическим эпидермальным некролизом (Toxic epidermal necrolysis, TEN) и острым генерализованным экзантематозным пустулезом (Acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP) входит в группу тяжелых побочных реакций на лекарственные препараты (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR), однако в отличие от них имеет более разнообразную клинику, что значительно затрудняет его диагностику [3].

Первые описания триады, включающей лекарственную лихорадку, сыпь и эозинофилию появились в 1930-х годах [4]. Долгое время для описания данного симптомокомплекса использовали различные термины, такие как синдром гиперчувствительности к противосудорожным препаратам, псевдолимфома, индуцированная лекарственными препаратами, синдром гиперчувствительности, индуцированный лекарственными препаратами, пока в 1996 г. Восquet и соавт. не предложили термин Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome, DReSS (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами), чтобы охватить эти сходные реакции и дифференцировать их от других тяжелых лекарственных реакций, протекающих без эозинофилии [1, 4]. Впоследствии слово «rash, сыпь» в DReSS было заменено на слово «reaction, реакция», что было обусловлено значительным разнообразием кожных проявлений при данном синдроме. Следует отметить, что в термине DReSS часто используется строчная буква e, для обозначения факта, что эозинофилия присутствует

не всегда и могут наблюдаться другие гематологические нарушения [4]. Термин DReSS получил международное признание и приобрел популярность во многих странах, хотя он используется не везде [5, 6]. Совсем недавно появились предложения пересмотреть в DReSS слово «drugs, лекарство», поскольку было показано, что вакцины и биологические препараты также могут вызывать DReSS [7-9].

В настоящее время эпидемиологические данные о DReSS ограничены, что связано с разнообразной клинической картиной и сложной номенклатурой данной реакции. Показатели заболеваемости колеблются от 3,89 на 10 000 стационарных пациентов в Испании до 0,9 на 100 000 человек в популяции Вест-Индии [10]. Оценки распространенности включают 2,18 случая на 100 000 в США и 9,63 случая на 100 000 стационарных пациентов в Таиланде [11, 12, 13]. Хотя DReSS может встречаться у детей, однако преимущественно он наблюдается у взрослых пациентов со средним возрастом начала от 40 до 60 лет, причем в исследованиях не было показано значительной разницы в распространенности DReSS у мужчин и женщин [14, 15].

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями при DReSS являются ВИЧ-инфекция (28,8%) [16], атопия (21,9%) [17] и эпилепсия (20%) [18].

Большинство пациентов с DReSS-синдромом полностью выздоравливают, однако в 11,5% случаев развиваются долгосрочные последствия, такие как аутоиммунные заболевания или стойкая недостаточность органов-мишеней [15, 18].

Согласно ретроспективным исследованиям, уровень смертности от DReSS составил от 3,8% [17] до 10% [19, 20], но в многоцентровом проспективном исследовании с использованием международного регистра тяжелых кожных реакций, индуцированных лекарственными препаратами (RegiSCAR), смертность от DReSS была зафиксирована на уровне 1,7% [15].

Наиболее распространенными лекарствами, индуцирующими DReSS, являются противосудорожные препараты, аллопуринол, сульфаниламиды и антибиотики [13, 15]. В исследовании RegiSCAR

на долю ароматических противоэпилептических препаратов пришлось 35% всех случаев DReSS, при этом карбамазепин был самой частой причиной DReSS как в целом, так и в группе противосудорожных средств [15, 21, 22, 23]. Аллопуринол стал причиной 11–18% случаев DReSS [15, 21]. С сульфонидами было связано примерно 12% случаев DReSS, при этом более половины всех этих случаев были связаны с сульфосалазином [15, 21]. Систематический обзор Sharifzadeh S. и соавт. [21] показал, что противотуберкулезные препараты составляют 42% всех случаев DReSS, связанных с антибиотиками, причем лидирующая роль принадлежала рифампицину. Ванкомицин был вторым наиболее распространенным антибиотиком, на долю которого пришлось 18% случаев DReSS, связанных с антибиотиками [21]. В педиатрической популяции наиболее распространенными препаратами являются противоэпилептические средства и антимикробные препараты (ванкомицин, за которым следует триметоприм-СМХ) [24]. Полный список лекарств, связанных с DReSS, приведен в *табл. 1*.

Кроме лекарственных триггеров большое значение для реализации DReSS имеет наличие у пациента определенных условий, повышающих вероятность его развития, таких как вирусная инфекция, присутствие определенных аллелей HLA, а также мутации в некоторых ферментах, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов.

Одним из наиболее важных факторов риска в развитии DReSS является генетическая предрасположенность, которая реализуется через наличие определенных аллелей HLA. Важно отметить, что определенные аллели высокого риска развития DReSS присутствуют в одних этнических группах больше, чем в других [26]. Наиболее ранним при-

мером наличия ассоциации HLA с лекарственной гиперчувствительностью было исследование, проведенное Hetherington et al. в 2002 году, в ходе которого была обнаружена связь между синдромом гиперчувствительности, вызванным абакавиром, и аллелем HLA-B*57:01 [27, 28]. Исследование Hung S., в котором изучались пациенты ханьско-китайского происхождения, выявило сильную связь аллопуринол-индуцированного DReSS и аллеля HLA-B*58:01, присутствовавшего у 100% обследованных пациентов [29]. Аналогичным образом, многочисленные исследования показали связь между HLA-A*31:01 и индуцированным карбамазепином DReSS с частотой положительных результатов от 37 до 67% среди разных этнических групп [30, 31, 32]. Несмотря на то, что связь между A*31:01 и карбамазепин-индуцированным DReSS не является такой сильной, как в других рассмотренных примерах, это один из наиболее распространенных аллелей HLA в большинстве изученных популяций, что делает его важным инструментом скрининга для предотвращения DReSS [31]. Полная таблица известных в настоящее время ассоциаций лекарственного средства и HLA для DReSS приведена в *табл. 2*. Ожидается, что в связи с бурным ростом исследований по этой теме в ближайшие годы список ассоциаций ЛС и HLA, связанных с DReSS будет расти, что будет основой персонализированного выбора определенных категорий ЛС у пациентов.

Как было указано выше, полиморфизм генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме лекарственных препаратов, также был связан с развитием DReSS. Так, Shear и Spielberg [33] показали, что у пациентов с DReSS, индуцированных противосудорожными препаратами [34] имеет место дефицит эпиксидгидролазы – фермента, который наряду с глю-

Таблица 1

Лекарственные средства, наиболее частот вызывающие DReSS

Table 1

Drugs associated with DReSS

Группа ЛС	Лекарственные препараты
Противосудорожные препараты	Карбамазепин*, ламотриджин*, фенобарбитал*, леветирацетам*, вальпроат, фениитоин*, окскарбазепин, этосуксимид, зонисамид, габапентин
Противоинфекционные препараты	Ванкомицин*, миноциклин*, ампициллин/амоксциллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин-клавулановая кислота, цефадроксил, цефепим, цефиксим, цефотаксим, цефтазидим, имипенем, меропенем, пиперациллин/ тазобактам* метронидазол, линезолид, азитромицин, левофлоксацин, бензнидазол*, клиндамицин, гидроксихлорохин, тейкопланин, вориконазол
Противотуберкулезные препараты	Рифампицин*, изониазид, пиразинамид, стрептомицин, этамбутол
Противовирусные препараты	Абакавир*, невирапин*, боцепревир, телапревир и зальцитабин
Антидепрессанты и нейролептики	Бупропион, флуоксетин, оланзапин, амитриптилин, кломипрамин
Сульфонидами	Триметоприм-сульфаметоксазол*, дапсон*, сульфасалазин*, салазосульфиапириндин*, фуросемид
Противоопухолевые и иммуномодуляторы	Сорафениб, висмодегиб, вемурафениб, эфализумаб и иматиниб, азатиоприн, хлорамбуцил, лефлуномид, леналидомид
Антигипертензивные препараты	Амлодипин, каптоприл, дилтиазем, спиронолактон
Аналгетики	Диклофенак, целекоксиб, ибупрофен, аспирин, метамизол, фенилбутазон, декскетопрофен, кодеина фосфат
Различные средства	Аллопуринол*, аторвастатин, хинин, мексилетин, омепразол, эзомепразол, стронция ранелат, эпозтин альфа, ранитидин, тиамин, цианамида, витамин B12, ситаглиптин, трибенозид, йодсодержащий рентгеноконтрастные вещества, ривароксабан

*ЛС, чаще всего связанные с DReSS. Модифицировано из Martinez SA et al. [6], Cabañas R et al. [18], James, J et al. [25], Stirton H et al. [7].

DReSS-ассоциированные аллели человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) в зависимости от препарата и этнической принадлежности

DReSS-associated human leukocyte antigen (HLA) alleles according to drug and ethnicity

ЛС	HLA аллель	Этнос
Аллопуринол	B*58:01	Китайские ханьцы, корейцы, тайваньцы, тайцы
Карбамазепин	A*31:01	Европейцы, китайцы, корейцы, японцы
Дапсон	B*13:01	Китайцы, тайваньцы, тайцы
Салазосульфапиридин	B*13:01	Китайские ханьцы
Фенитоин	A*24:02	Европейцы (испанцы)
	B*15:13	Малазийцы
	B*51:01	Тайцы
	C*14:02	Тайцы
Ламотриджин	B*51:01 и A*24:02	Европейцы (испанцы)
Пиперацillin /тазабактам	B*62	Европейцы (британцы)
Ванкомицин	A*32:01	Североамериканцы
Абакавир	B*57:01	Европейцы, африканцы, североамериканцы
	Cw*8/Cw*08-B*14	Итальянцы, японцы
Невирапин	B*35:05	Тайцы
	B*35:01	Австралийцы
	DRB*01:01	Австралийцы
	B*53:01	Африканцы, Испанцы
Ралтегравир	B*53:01	Африканцы, Испанцы

Модифицировано из Stirton H et al. [8].

татионтрансферазой метаболизирует ароматические противосудорожные препараты до неактивных метаболитов. У пациентов с DReSS, связанном с сульфаниламидами, была обнаружена высокая частота медленного процесса N-ацетилирования [33]. В следствие относительного дефицита N-ацетилтрансферазы метаболизм сульфаниламидов осуществляется по окислительному пути CYP-450, что приводит к токсическим уровням метаболитов гидросиламина, способных вызывать повреждение клеток и активацию иммунной системы [33].

Связь между DReSS и реактивацией вирусов широко изучалась [35]. Однако несмотря на обилие исследований, посвященных этой теме, по-прежнему остается неясно является ли реактивация вируса причинным фактором развития DReSS или ее следует рассматривать как осложнение данной реакции лекарственной гиперчувствительности. Наиболее частым вирусом, ассоциированным с DReSS, был вирус герпеса человека-6 (ВГЧ-6) [36], хотя сообщалось о реактивации и других вирусов, таких как вирус герпеса человека-7 (ВГЧ-7) [37], цитомегаловирус (ЦМВ), вирус Эпштейна-Барра (ВЭБ) и вирус простого герпеса. ВПГ [19, 20]. Частота реактивации ВГЧ-6 сильно различалась в разных исследованиях: от 36% в многонациональном исследовании RegiSCAR до 62% в японской популяции [15, 38, 39]. Вирусная реактивация обычно происходит через 2–4 недели после появления симптомов DReSS и связана с большей продолжительностью заболевания, частыми рецидивами симптомов на фоне снижения дозы

глюкокортикостероидов и более тяжелыми исходами [40, 41, 42, 43, 44].

Исследователями было предложено несколько механизмов для объяснения реактивации вируса при DReSS. Согласно одной из точек зрения, в острой фазе DReSS имеет место быстрая экспансия иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток (в частности, CD4+CD25+FoxP3+), которая приводит к снижению функции противовирусных Т-лимфоцитов с последующей реактивации вируса [42, 45, 46]. Другие ученые предполагают, что реактивация вируса может быть связана с иммуносупрессией на фоне лечения кортикостероидами [44]. Однако Тохяма и соавт. показали, что реактивация HHV-6 чаще происходила у пациента, не получавших стероиды, по сравнению с группами, получавшими высокие дозы стероидов [40]. Недавно появилось мнение, что лекарственно-реактивные DReSS-индуцирующие Т-клетки являются вирус-специфическими Т-клетками памяти. Другими словами, Т-клетки, ранее вовлеченные в иммунный ответ на вирусную инфекцию, при формировании комплексов HLA-лекарство ошибочно стимулируются и реактивируются, запуская развитие DReSS. Это подтверждается данными Picard et al., которые продемонстрировали увеличение числа CD8+ Т-лимфоцитов, специфичных к вирусу Эпштейна-Барра в крови, коже, печени и легких у пациентов с DReSS [45]. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что ВИЧ-специфические Т-клетки перекрестно реагируют с HLA-B*57:01-позитивными клетками в присутствии абакавира [47].

Считается, что DReSS является результатом сложного взаимодействия между лекарственными средствами (или вакцинами, или биологическими препаратами), генетической предрасположенностью и реактивацией вируса [5, 47], в ходе которого развивается тяжелая, идиосинкразическая, опосредованная Т-клетками (профиль TH2), отсроченная реакция лекарственной гиперчувствительности IVb и иногда IVc типа. Th2-клетки посредством высвобождения специфических цитокинов и хемокинов, таких как IL-4, IL-5 и IL-13, преимущественно активируют и рекрутируют эозинофилы [48, 49]. В этой иммунной реакции TH2 важную роль играют тимус и активацией регулируемый хемокин (Thymus and activation regulated chemokine, TARC/CCL17), который привлекает TH2-поляризованные Т-лимфоциты в локальные участки воспаления [50, 51], причем его уровень в сыворотке крови коррелирует с активностью заболевания [52]. Кроме этого, IL-33, продуцируемый у пациентов с DRESS-синдромом кожными макрофагами, в дополнение к стимуляции эозинофилии, привлекает в кожу врожденные лимфоциты 2 типа [53].

Клиническая картина DReSS характеризуется различными сочетаниями кожных симптомов, поражений паренхиматозных органов и гематологических отклонений. Клинические проявления обычно появляются через 2-8 недель после начала лечения, хотя во многом эти сроки зависят от лекарственного препарата [15]. Например, для противозепитических средств и аллопуринола характерен более длительный латентный период, тогда как при использовании антибиотиков или рентгеноконтрастных средств, симптомы DReSS могут появиться уже через несколько дней [54, 55]. В исследовании была показана корреляция между более длительным латентным периодом и тяжелыми симптомами заболевания [56]. Чаще всего DReSS начинается с гриппоподобного продромального периода, для которого характерны недомогание, лихорадка и лимфаденопатия [26]. Лихорадка наблюдается более чем у 90% пациентов, достигает значительных цифр ($>38^{\circ}\text{C}$) и предшествует кожным высыпаниям за несколько дней [1, 56].

Поражения кожи при DReSS-синдроме обычно затрагивает более 50% площади поверхности тела [57]. Кожные проявления обычно начинаются с умеренно зудящей кореподобной сыпи, которая прогрессирует до диффузной, сливной и инфильтрированной эритемы. Кроме того, у пациентов могут наблюдаться геморрагические высыпания, пустулы и даже в некоторых случаях везикулы или буллы [7, 18]. В случае продолжения приема лекарственного препарата сыпь может прогрессировать до эритродермии или эксфолиативного дерматита. В одном из исследований, объединяющем 27 случаев DReSS, в качестве кожных поражений была описана многоформная эритема с атипичными мишеневидными поражениями, которая коррелировала с более тяжелым поражением печени [58]. Элементы сыпи у пациентов с DReSS расположены симметрично, обычно появляются сначала на лице, верхней части туловища и верхних конечностях, а затем распро-

страняются на нижние конечности [58]. Также для DReSS характерен симметричный отек в периорбитальной области и средней части лица (отмечается в 76% случаев), который носит стойкий характер [56, 58, 14, 15]. У 56% пациентов имеет место поражение слизистых оболочек, однако обычно оно носит легкий характер и затрагивает один участок, чаще всего рот или глотку [14, 15].

При DReSS наблюдается ряд гематологических нарушений, из которых гиперэозинофилия с уровнем эозинофилов >1500 клеток в 1 мкл, присутствует более чем у 80% пациентов [7, 13–15, 18, 22]. Следующим по распространенности является лейкоцитоз с ранней нейтрофилией и поздним моноцитозом, за которым следует атипичный лимфоцитоз (встречается у 27–67% пациентов) [6, 59]. К другим, менее часто встречающимся гематологическим проявлениям DReSS относятся лимфопения, лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения, которые связаны с более тяжелым прогнозом [7, 14, 15, 18].

Наиболее частым висцеральным проявлением DReSS является повреждение печени, которое наблюдается в 97% случаев [7, 15, 18, 60]. У пациентов может иметь место гепатоспленомегалия, хотя чаще поражение печени протекает бессимптомно и выявляется при рутинных функциональных печеночных тестах. Повышение уровня печеночных ферментов носит обратимый характер, однако полная нормализация их уровня может потребовать несколько месяцев [18]. В ряде случаев возможно развитие некроза печени, который может стать причиной острой печеночной недостаточности. Поражение печени является основной причиной смертности от DReSS-синдрома [60, 61].

Поражение почек регистрируется в 10-30% случаев DReSS и чаще всего возникает при применении аллопуринола, карбамазепина и дапсона [1, 15, 62]. Степень поражения почек может варьировать в широких пределах – от легкого острого повреждения до тяжелого интерстициального нефрита, иногда приводящего к необратимой терминальной стадии почечной недостаточности. Пожилые пациенты и пациенты с ранее существовавшим заболеванием почек имеют наибольший риск развития почечной недостаточности [7, 18].

Поражения легких выявляются у 5-25% пациентов с DReSS, при этом наиболее часто они протекают по типу острого интерстициального пневмонита, лимфоцитарной интерстициальной пневмонии, плеврита и острого респираторного дистресс-синдрома. Наиболее распространенным препаратом, вызывающим легочные проявления является моноциклин [7, 18, 62].

Поражение сердца могут протекать в виде эозинофильного миокардита или перикардита, при этом наиболее частыми причинно-значимыми лекарственными препаратами являются миноциклин и ампициллин [2]. Миокардит может появиться через несколько месяцев после разрешения клинических проявлений DReSS и нормализации лабораторных отклонений и является потенциально смертельным осложнением. Наиболее распространенными симптомами, позволяющими заподозрить вовлечение в

процесс сердца являются боль в груди, тахикардия, одышка и гипотензия [63].

Эндокринные расстройства выступают как отдаленные последствия DReSS и обусловлены, как правило, вовлечением щитовидной и поджелудочной желез. Поражение поджелудочной железы варьирует от умеренно выраженного панкреатита до сахарного диабета 1 типа, а поражения щитовидной железы протекают в виде аутоиммунного тиреоидита [2, 7, 15, 18].

Исход DRESS часто непредсказуем. Симптомы DReSS могут сохраняться в течение 6–9 недель после отмены препарата-виновника. Во многих исследованиях сообщалось о развитии у пациентов после DReSS различных аутоиммунных осложнений, таких как, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, фульминантный диабет 1 типа, системная красная волчанка, очаговая алопеция, витилиго, аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и ревматоидный артрит [45, 64–66]. Chen YC с соавт. обнаружили, что кумулятивная частота отдаленных последствий, как иммунных, так и не иммунных составляет 11,5% [66]. Наиболее распространенными аутоиммунными последствиями является тиреоидит Хашимото и фульминантный диабет 1 типа, которые обычно начинаются через 2–4 месяца после разрешения симптомов DReSS [65, 66, 67]. К долгосрочным последствиям неиммунного характера относится терминальная стадия почечной недостаточности, требующая гемодиализа [7, 18]. Недавно Jörg L. с соавт. сообщили о возможности развития после DReSS синдрома множественной лекарственной гиперчувствительности, который определяется как иммуноопосредованная реакция гиперчувствительности на два или более неродственных препарата, подтвержденная при кожном тестировании или в ходе обследования *in vitro* [68].

Считается, что смертность при DReSS составляет около 10% [2, 3, 7, 18]. Наиболее частыми причинами смерти являются острая печеночная недостаточность, полиорганная недостаточность и сепсис [1–3]. Факторами неблагоприятного прогноза

DReSS являются панцитопения, пожилой возраст пациента, реактивация цитомегаловирусной инфекции, применение аллопуринола или миноциклина, а также выраженное поражение почек и печени [1–3, 58]. В недавних обзорах было показано, что развитие миокардита также является прогностически неблагоприятным фактором и связано с более высокими показателями смертности, до 45% [59, 69]. Для оценки степени тяжести DReSS и прогнозирования его возможных исходов Mizukawa Y с соавт. [22] разработали комбинированную шкалу, которая включала в себя такие факторы как возраст, воздействие аллопуринола, потребность в пульс-терапии преднизолоном, продолжительность воздействия препарата после появления симптомов, продолжительность лихорадки, поражение печени, почечную дисфункцию и уровень С-реактивного белка. Они обнаружили, что оценка состояния пациента на 4 и более балла была связана с реактивацией ЦМВ и осложнениями, обусловленными ей, потребностью в более высоких дозах стероидов, более длительной госпитализации и более высокими показателями смертности, в то время как у пациентов с оценкой ниже 4 баллов осложнений не было.

Диагностика DReSS является сложной задачей, что обусловлено длительным латентным периодом между стартом терапии новым ЛС и появлением симптомов, поэтапным развитием поражения внутренних органов и разнообразием клинических проявлений. В 2006 г. японские исследователи впервые представили систему оценки для диагностики DReSS (таблица 3), а в 2007 г. группа международных экспертов RegiSCAR предложила свои критерии для DReSS (таблица 4) [5, 23]. Важным отличием в подходе японских экспертов является необходимость для постановки диагноза DReSS наличия реактивации вируса герпеса 6 типа. Однако, в исследованиях, проводимых за пределами Японии, гораздо реже сообщается о связи между DReSS и вирусной реактивации, в связи с чем некоторые исследователи предполагают, что клиническая значимость реактивации вируса преувеличена и является результатом выбора методов тестирования. В насто-

Таблица 3

Диагностические критерии DiHS, установленные японской консенсусной группой

Table 3

Diagnostic criteria for DiHS established by Japanese consensus group [70]

№ п/п	Диагностические критерии
1.	Макулопапулезная сыпь, появляющаяся через 3 и более недель после начала приема ограниченного количества лекарств
2.	Продолжительные клинические симптомы после отмены причинно-значимого ЛС
3.	Лихорадка (>38°C)
4.	Аномалии печени (АЛТ> 100 ЕД/л) или поражение других органов.
5.	Аномалии лейкоцитов (по крайней мере, одна): - Лейкоцитоз (>11 × 10 ⁹ /л) - Атипичный лимфоцитоз (>5%) - Эозинофилия (>1,5 × 10 ⁹ /л)
6.	Лимфаденопатия
7.	Реактивация ВГЧ-6
<p>Диагноз подтверждается наличием всех семи вышеперечисленных критериев (типичный DiHS) или пяти из семи критериев (атипичный DiHS).</p>	

Шкала RegiSCAR для оценки синдрома DRESS

RegiSCAR Validation Score for DRESS Syndrome 2007 [71]

Признак	Баллы					
	-1	0	1	2	Min	Max
Лихорадка $\geq 38,5$ (тела) или $>38,0^{\circ}\text{C}$ (подмышечная)	Нет	Да			-1	0
Увеличение лимфатических узлов (> 1 см, по крайней мере, 2 локализации)		Нет/ Неизвестно	Да		0	1
Эозинофилия		Нет/ Неизвестно	700-1499 кл/ мкл 10-19,9%	>1500 кл/ мкл $>20\%$	0	2
Атипичные лимфоциты		Нет/ Неизвестно	Да		0	1
Площадь распространения сыпи		Нет/ Неизвестно	$>50\%$		-2	2
Сыпь, позволяющая предположить DRESS (наличие более 2 симптомов: отек, пурпура, инфильтрация, десквамация)	Нет	Неизвестно	Да			
Биопсия кожи, позволяющая предположить DRESS	Нет	Да/ Неизвестно				
Вовлечение внутренних органов (печень/почки/легкие/мышцы/сердце/поджелудочная железа/другое)		Нет/ Неизвестно	Да (1 орган)	Да (2 и более)	0	2
Разрешение симптомов >15 дней	Нет	Да			-1	0
Оценка возможных других причин: серология на HAV/HBV/HCV, посев крови АНА; Chlamydia, Mycoplasma Если ни одного положительного и ≥ 3 отрицательных		Да			0	1
Общий балл					-4	9

<2 исключено; 2-3 балла - возможно; 4-5 баллов - вероятно; >5 – определено.

ящее время шкала RegiSCAR используется гораздо чаще, особенно в Северной Америке и Европе.

В последнее время имеет место тенденция к дифференциации DReSS по степени тяжести, в связи с чем некоторые исследователи предложили выделить два фенотипа DReSS - DReSS малой степени и «большой DReSS» [14, 56, 72]. Согласно мнению Momen SE et al. большой DReSS – это реакция лекарственной гиперчувствительности, которую можно оценить по шкале RegiSCAR на 4 и более баллов, тогда как для малого DReSS характерна оценка 1–3 балла [56]. Кроме того, они пришли к выводу, что отек лица может помочь разграничить большие и малые формы заболевания.

Цель исследования. Информирование врачей о редко встречающемся проявлении реакции лекарственной гиперчувствительности и принципах его диагностики и лечения на примере клинического случая.

Материал и методы. В отделение аллергологии и иммунологии Городского центра аллергологии и иммунологии ГАУЗ «Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова» госпитализирована пациентка X, 70 лет, с жалобами на обильную зудящую сыпь в области лица, туловища и конечностей, отек лица и кистей рук, повышение температуры тела до $37,5-38^{\circ}\text{C}$.

Результаты.

Из анамнеза известно, что пациентка больна в течение 8 дней, заболевание началось с лихорадки,

сопровождающейся ознобом. Через 6 дней от начала заболевания появились зудящие высыпания, по поводу которых принимала Супрастин по 1 таб. 2 раза в день, Зостерин-Ультра 60% по 1 грамму 2 раза в день, местно мазь Акридерм 2 раза в день. Однако, на фоне проводимой терапии отмечалось прогрессирование кожных высыпаний, в связи с чем пациентка была доставлена бригадой скорой медицинской помощи в клинику экстренной медицины. Из беседы с пациенткой стало известно, что она в течение последних 5 недель принимает карбамазепин по 200 мг 2 р/день в связи с судорогами в левой руке и левой половине лица. При обследовании (МРТ головного мозга) был выявлен парасагитальная кистозная менигиома в заднем отделе правой лобной доли, по поводу которой было проведено хирургическое лечение. На фоне оперативного лечения пациентка продолжала прием назначенного ранее карбамазепина. Кроме этого, в период оперативного лечения пациентка дополнительно получала дексаметазон 4 мг в течение 5 дней, кетопрофен 50 мг 2 р/день 7 дней, омепразол 200 мг 1 р/день 7 дней, лизипрекс 2,5 мг 1 р/день. Все указанные ЛС, кроме карбамазепина были отменены за 9 дней до появления зудящих кожных высыпаний. Из анамнеза также известно, что ранее реакций лекарственной гиперчувствительности не наблюдалось, все ЛС переносила хорошо, аллергическими заболеваниями не страдает, семейный аллергологический анамнез не отягощен. Из



Рис. 1. и Рис. 2. Генерализованная инфильтрированная макуло-папулезная сыпь, отек кожи.

Fig. 1. and Fig. 2. Generalized infiltrated maculo-papular rash, skin edema.



Рис. 3. и Рис. 4. Генерализованные атипичные элементы сыпи – ярко-розовый центр и бледный наружный слой (венчик).

Fig. 3. and Fig. 4. Generalized atypical elements of the rash - a bright pink center and a pale outer layer (corolla).

сопутствующих хронических заболеваний страдает Гипертонической болезнью с преимущественным поражением сердца без застойной сердечной недостаточности 2 степени. Риск 3. Целевой уровень АД менее 130/80 мм. рт. ст. Терапию по поводу сопутствующего заболевания не получала.

От пациентки было получено письменное информированное согласие на публикацию.

При объективном осмотре состояние пациентки средней степени тяжести за счет выраженного кожного процесса, сознание ясное, поведение адекватное обстановке. Температура тела 37,5°C. На коже лица, шеи, туловища и конечностей определяется генерализованная инфильтрированная макуло-папулезная экзантема, в области спины и поясницы сливного характера, в области предплечий и ладонной поверхности кистей обеих рук присутствуют атипичные мишеневидные элементы, которые имеют ярко-розовый с цианотичным оттенком центр и более светлый венчик. При осмотре

выявляется выраженный отек лица в области щек и губ. Поражений слизистых оболочек нет. Пальпируются поднижнечелюстные, подмышечные, паховые лимфоузлы, размером 0,5×0,6 см, все пальпируемые лимфоузлы мягко-эластичной консистенции, безболезненные, подвижные, не спаяны между собой и с окружающими тканями. ЧД 16 в минуту. Перкуторный звук легочной. Дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов нет. Границы сердца не изменены, тоны сердца ясные, сердцебиение ритмичное, PS 72 в минуту, АД 110/60 мм.рт. ст. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень и селезенка не увеличены, при пальпации также безболезненны. Мочевыделение и стул в норме.

Пациентке были выполнены общий и биохимический анализы крови, их результаты представлены в *таблицах 5, 6* соответственно. Также был выполнен общий анализ мочи в динамике, каких-либо отклонений выявлено не было.

Таблица 5

Общий анализ крови в динамике

Table 5

General blood test in dynamics

Показатели ОАК	Дни госпитализации			
	В приемном покое	5-ый день	10-й день	15-й день
RBC, ×10 ¹² /L	4,11	4,09	3,92	4,02
HGB, g/L	117	117	110	112
PLT, ×10 ⁹ /L	240	256	243	252
WBC, ×10 ⁹ /L	8,3	16,80	17,03	16,9
LYM, %	4	5	6	10
MON, %	2	9	6	6
EOS, %	2	8	25	20
NEUT, %	92	76	63	64
LYM, ×10 ⁹ /L	0,34	1,34	1,02	1,69
MON, ×10 ⁹ /L	0,17	1,16	1,02	1,014
EOS, 10 ⁹ /L	0,17	1,13	4,26	3,38
NEUT, 10 ⁹ /L	7,63	13,2	10,73	10,816

RBC – эритроциты, HGB – гемоглобин, PLT – тромбоциты, WBC – лейкоциты, LYM – лимфоциты, MON – моноциты, EOS- эозинофилы, NEUT-нейтрофилы.

Some indicators of a biochemical blood test in dynamics

Показатели	Дни госпитализации			
	В приемном покое	5-ый день	10-й день	15-й день
Белок общий, г/л	62,8	52,7	50,7	55,2
Билирубин общий, мкмоль/л	25,6	21,9	13,9	7,7
АЛТ, Ед/л	172,6↑	123,7↑	99,4	72,5
АСТ, Ед/л	139,6↑	104,6↑	57,4	34,9
Креатинин	108↑	102↑	96	88
ЛДГ	421,7↑	381,4↑	331,8	278,4

Был выполнен ряд инструментальных методов обследования: рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковые исследования гепатобилиарной системы, почек, ЭКГ, эхокардиография сердца, гистологическое исследование кожи.

Рентгенография органов грудной клетки: на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции легочной рисунок усилен и деформирован в прикорневых и медиабазальных отделах обоих легких. Корни легких мало-структурные, уплотнены, не расширены. Куполы диафрагмы с четкими контурами. Костно-диафрагмальные синусы свободные. Границы сердца не расширены. Аорта с уплотненными и частично кальцинированными стенками.

ЭКГ. Заключение: ритм синусовый с ЧСС 80 ударов/минут. Электрическая ось сердца тип SI-SII-SII. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

УЗИ печени: печень с четкими, ровными контурами. Правая доля – 119 мм, левая – 55 мм. Паренхима средней эхогенности, неоднородная, с явлениями умеренного диффузного стеатоза. Во II сегменте атипичная гемангиома 22×17 мм. Портальная вена – 12 мм. Желчный пузырь – 79×32 мм, стенки гиперэхогенные, не утолщены, содержимое неомогенное, в просвете конкремент 21 мм, холедох – 5 мм. Поджелудочная железа имеет ровные контуры, четкие границы, однородную изоэхогенную структуру, размер в области головки – 19 мм, тела – 7 мм, хвоста – 21 мм. Вирсунгов проток не расширен. Селезенка не увеличена, контуры ровные, четкие. Структура однородная, изоэхогенная, V.lienalіs – 5 мм. Брюшной отдел аорты на всем протяжении до 14 мм, ЦДК равномерно окрашивается, просвет проходим, кровоток магистральный. Заключение: Эхографические признаки гемангиомы печени, холецистолитиаза.

УЗИ почки: почки имеют ровные контуры, четкие границы. Дифференциация слоев паренхимы не нарушена, эхогенность не изменена. ЧЛС: слева чашечки расширены до 5 мм, лоханка расширена до 11 мм, справа чашечки расширены до 7 мм, лоханка расширена до 10 мм. эхогенность неравномерно повышена, определяют гиперэхогенные включения до 3-4 мм (вероятно кристаллы солей). Конкременты не визуализируются. Надпочечники не визуализируются, объемно-полостных образований на момент осмотра не выявлено.

При проведении эхокардиографии выявлено уплотнение аорты, аортального, митрального кла-

панов, незначительная митральная, трехстворчатая, легочная регургитация.

Пациентка осмотрена неврологом. Неврологический статус: ориентирована во времени, пространстве, личности. Зрачки D=S, 3 мм. Фотореакции живые, равные. Глазодвижения в полном объеме. Ниstagм мелкий горизонтальный, затухающий, больше влево. Чувствительность на лице не нарушена. Лицо ассиметричное: незначительная сглаженность левой носогубной складки. Язык – легкая девиация влево. Поверхностная чувствительность: легкая гипостезия в правой верхней конечности. Мышечная сила в правой руке, правой ноге 5 баллов, в левой ноге и левой руке 4 балла. Проприорефлексы живые, равные. Тонус мышц физиологичный. Патологических рефлексов нет. Пальценокосовую и пяточно-коленную пробу выполняет удовлетворительно. Функция тазовых органов сохранена. Менингеальные симптомы отсутствуют. Вертебральный статус без особенностей. Согласована замена карбамазепина на вальпроевую кислоту (Депакин хроно 300 мг/сутки).

Протокол прижизненного патологоанатомического исследования биопсийного материала (кожа): в дерме выраженный отек с участками лизиса вокруг папиллярных сосочков. Периваскулярно обнаруживается смешанный клеточный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, макрофагов, плазматических клеток, нейтрофилов и эозинофилов, часть из которых разрушена. Воспалительный инфильтрат проникает в эпидермис и на некоторых участках достигает рогового слоя. Кератиноциты отекающие, некоторые повреждены, в ряде случаев отмечается их гибель, преимущественно в базальном слое. Граница между эпидермисом и дермой размыта. В поверхностных слоях эпидермиса обнаруживаются единичные пустулы.

Проведено исследование на ВИЧ, гепатит В, гепатит С – антител к ВИЧ, Гепатиту С не обнаружено, антигена вируса гепатита В (HbsAg) в сыворотке крови не обнаружено.

Учитывая генерализованные высыпания на коже, появившиеся на фоне приема карбамазепина в сочетании с гиперэозинофилией и признаками поражения печени и почек было сделано предположение о наличии у пациентки реакции лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и поражением внутренних органов, DReSS-синдрома.

Обсуждение. При оценке показателей ОАК обращает на себя внимание лейкоцитоз, нарастающий ко второй неделе заболевания и эозинофилия, которая

также развивалась постепенно и составила к 10 дню госпитализации 25%/ 4260 клеток в 1 мкл крови. В биохимических анализах крови на фоне нормально-го уровня билирубина были значительно повышены уровни АЛТ и АСТ, при этом концентрация АЛТ в 4,9 раз, АСТ в 4 раза превышали верхнюю границу нормы данных показателей, что соответствует критериям лекарственно-индуцированного поражения печени (Drug-induced Liver Injury, DILI) легкой степени [74]. Также имело место умеренное увеличение в сыворотке крови креатинина, которое, однако, не соответствовало критериям острого поражения почек и быстро купировалось [75].

Что касается оценки биопсийного материала, то следует отметить, что нет какого-либо патогномичного признака DReSS и гистопатология кожи сильно варьирует. В нашем клиническом случае можно выделить следующие воспалительные паттерны: отек, смешанный инфильтрат, включающий лимфоциты, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и плазматические клетки, а также гибель клеток как кератиноцитов, так и клеток, составляющих воспалительный инфильтрат, причем данные паттерны поражения кожи определяются как в дерме, так и в эпидермисе. Следует отметить, что подобные же гистопатологические изменения были описаны и другими исследователями [57, 75, 76].

Изменения, зафиксированные на обзорной рентгенограмме, мы расценили как клинически незначимые, так как у пациентки не было каких-либо респираторных симптомов.

Для верификации диагноза DReSS нами была использована шкала RegiSCAR (таблица 4), при этом суммарная оценка симптомов, имеющихся у пациентки, составила 5 баллов (эозинофилия – 2 балла, площадь распространения сыпи >50% – 1 балл, морфология сыпи, позволяющая предположить DReSS – 1 балл, вовлечение в процесс 1 внутреннего органа (печень) – 1 балл). Согласно мнению международных экспертов RegiSCAR оценка пациента на 5 и более баллов определённо свидетельствует о наличии DReSS-синдрома.

Основой лечения пациентов с DReSS-синдромом является выявление и немедленная отмена виновного ЛС. При более раннем прекращении применения причинно-значимого ЛС прогноз значительно лучше, а в некоторых случаях этого может быть достаточно для купирования симптомов DReSS [2, 77]. Для оценки причинно-следственной связи между нежелательным явлением и виновным ЛС было предложено множество методов, однако мы посчитали, что алгоритм Испанской системы фармаконадзора [18] является простым, понятным и удобным в использовании в рутинной клинической практике, поэтому в нашем клиническом случае мы использовали именно его (таблица 7).

Международные эксперты RegiSCAR рекомендуют проводить оценку причинно-следственной связи всех ЛС, прием которых начат менее, чем за 6 месяцев и прекращен менее чем за 14 дней до индексного дня. Индексным днем считается день, когда впервые появились продромальные симптомы, или, при их отсутствии, день начала сыпи [15, 17,

18]. Исходя из этого, в нашем клиническом случае ЛС, которые могли бы привести к развитию DReSS были карбамазепин, дексаметазон, кетопрофен и омепразол. На основании указанного алгоритма, была проведена оценка причинно-следственной связи каждого из данных препаратов с развитием реакции, которая составила для карбамазепина 5 баллов, дексаметазона и кетопрофена 0 баллов, омепразола – 5 баллов, что позволило рассматривать карбамазепин как возможную причину развития DReSS-синдрома. Данный препарат был незамедлительно отменен при поступлении в клинику, общая продолжительность его приема от момента появления симптомов до отмены составил 9 дней.

Системные кортикостероиды в настоящее время являются препаратами выбора для лечения DReSS [58], хотя не существует согласованного алгоритма их дозирования. В нашем случае пациентка получала в/в метилпреднизолон в дозе 1 мг/кг/сутки, что составило 60 мг/сутки в течение 7 дней с момента госпитализации, после чего его доза была уменьшена на 10 мг и составила 50 мг, которые пациентка получала следующие 7 дней, после чего доза стероидов вновь была уменьшена на 10 мг. Кроме системных стероидов были назначены местные глюкокортикостероиды высокой активности - бетаметазона пропионат 0,05%×2 раза в сутки. Для профилактики симптомов гастрита пациентка получала омепразол 20 мг/сутки. Также, в течение 10 дней проводилась инфузионная терапия в объеме 400 мл/сутки с использованием 0,9% раствора натрия хлорида и Ацесоль. На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде снижения концентрации АЛТ, АСТ, креатинина и ЛДГ, причем к моменту выписки из стационара уровни АСТ и креатинина нормализовались, тогда как концентрация АЛТ и ЛДГ еще оставались умеренно повышенными. Что касается кожного синдрома, то сыпь практически разрешилась к 10 дню госпитализации, оставив за собой выраженное крупнопластинчатое шелушение (рисунки 5 и 6). При появлении шелушения кожи была назначена интенсивная увлажняющая терапия с использованием эмолентов.

Учитывая хорошую положительную динамику, а также тот факт, что изменения концентрации печеночных трансаминаз могут сохраняться длительное время, на 16 день от момента госпитализации, пациентка была выписана под наблюдение участкового терапевта. К моменту выписки из стационара доза системных глюкокортикостероидов составила 40 мг/сутки. При выписки пациентке были даны рекомендации уменьшать дозу стероидов на 10 мг каждые 7 дней до их полной отмены, продолжить смягчающую терапию эмолентами, а также контролировать уровень печеночных трансаминаз до их полной нормализации. Пациентка проинформирована, что она перенесла потенциально опасную для жизни реакцию лекарственной гиперчувствительности, причиной которой стал, с высокой долей вероятности, карбамазепин, рекомендовано избегать прием данного препарата в будущем, а также обратиться на прием к врачу аллергологу-иммунологу в Городской центра аллергологии и иммунологии ГАУЗ

Алгоритм оценки причинно-следственной связи между ЛС и развитием DRESS-синдрома, предложенной испанской системой фармаконадзора

Algorithm of the Spanish Pharmacovigilance System

Признаки	Баллы
Интервал между последним приемом подозреваемого ЛС и развитием симптомов	
Совместимая хронология	+2
Не полностью совместимая хронология	+1
Нет информации	0
Несовместимая хронология	-1
Случай синдрома отмены ЛС	+2
Определение степени изученности взаимосвязи между ЛС и эффектом (по данным медицинской литературы)	
Указание в инструкции к ЛС, что побочная реакция препарата была обнаружена в клинических испытаниях, либо в когортных исследованиях или в исследованиях случай-контроль.	+2
Встречается только в опубликованных отчетах о случаях	+1
Не известно	0
Наличие смешанных факторов риска: имеются дополнительные переменные, которые также являются факторами риска для развития DRESS и искажают оценку меры связи между воздействием ЛС и состоянием здоровья	-1
Оценка отмены подозреваемого ЛС	
Улучшение в результате отмены ЛС	+2
Нет улучшения в результате отмены ЛС	-2
ЛС не отменено, нет улучшения состояния	+1
ЛС не отменено, улучшение состояния	-2
Нет информации	0
Смерть или необратимый эффект	0
ЛС не отменено, но есть эффект толерантности	+1
ЛС не отменено, но состояние улучшается при симптоматическом лечении	+1
Эффект повторного назначения ЛС	
Повторное появление симптомов, после положительного эффекта отмены	+3
Симптомы не появились	-1
ЛС повторно не вводилось или нет информации	0
Смерть или необратимый эффект	0
Повторное появление симптомов при назначении ЛС с тем же активным ингредиентом	+1
Возможные альтернативные причины симптомов	
Есть другие заболевания, принимал другие ЛС	-3
Есть вероятность развития подобных симптомов при другом заболевании или приеме других ЛС	-1
Нет информации	0
Нет альтернативных причин	+1

Подсчет баллов: <0 – Маловероятно, 1-3 – связь условна, 4-5 – связь возможна, 6-7 – связь - вероятна.



Рис. 5. и Рис. 6. Крупнопластинчатая десквамация эпидермиса на 12 день госпитализации (на 14-ый день от момента появления сыпи)

Fig. 4. and Fig. 5. Macrolaminar desquamation of the epidermis on the 12th day of hospitalization (on the 14th day from the onset of the rash)

ГКБ№7 через 6-8 недель после прекращения приема системных стероидов для проведения кожного тестирования с подозреваемым ЛС (карбамазепином).

Выводы:

1. Реакция лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами является редкой, сложной для диагностики, потенциально опасной для жизни, лекарственно-индуцированной реакцией гиперчувствительности, опосредованной Т-клетками, характеризующаяся гетерогенными клиническими проявлениями, вариабельным и непредсказуемым течением.

2. Пациенты с генерализованной макуло-папулезной сыпью, развившейся менее, чем через 6 месяцев после старта терапии новым ЛС должны быть тщательно обследованы для исключения поражения внутренних органов.

3. Шкала RegiSCAR, разработанная группой международных экспертов, помогает верифицировать наличие DReSS-синдрома у пациента.

4. Алгоритм оценки причинно-следственной связи между приемом ЛС и развитием DReSS-синдрома, предложенный Испанской системой фармаконадзора, является простым и удобным в рутинной клинической практике инструментом поиска наиболее вероятного виновника развития DReSS-синдрома.

5. Как можно более ранняя отмена виновного ЛС является важным условием выздоровления, а системные и местные глюкокортикостероиды выступают препаратами выбора медикаментозной терапии пациентов с DReSS.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996 Dec; 15 (4): 250-7. DOI: 10.1016/s1085-5629(96)80038-1
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May; 68 (5): 693.e1-14; quiz 706-8. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.033
3. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May; 68 (5): 709.e1-9; quiz 718-20. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.01.032
4. Roujeau JC, Haddad C, Paulmann M, et al. Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014 Aug; 34 (3):473-87, vii. DOI: 10.1016/j.iac.2014.04.012
5. Shear, NH.; Dodiuk-Gad R. *Advances in Diagnosis and Management of Cutaneous Adverse Drug Reactions: Current and Future Trends*; Shear, N., Dodiuk-Gad, R., Eds.; Springer Nature Singapore Pte Ltd.: Singapore, 2019; pp. 87–104. DOI: 10.1007/978-981-13-1489-6
6. Martínez-Cabrales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS): How Far Have We Come? *Am J Clin Dermatol.* 2019 Apr; 20 (2): 217-236. DOI: 10.1007/s40257-018-00416-4
7. Stirton H, Shear NH, Dodiuk-Gad RP. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)-Readdressing the DReSS. *Biomedicines.* 2022 Apr 26; 10 (5): 999. DOI: 10.3390/biomedicines10050999
8. Griffin DW, Martin GE, McLean C, Cheng AC, Giles ML. A case of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) without a typical precipitant. *Med J Aust.* 2020 Apr; 212 (7): 300-301.e1. DOI: 10.5694/mja2.50519
9. Lospinoso K, Nichols CS, Malachowski SJ, et al. A case of severe cutaneous adverse reaction following administration of the Janssen Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine. *JAAD Case Rep.* 2021 Jul; 13: 134-137. DOI: 10.1016/j.jdc.2021.05.010
10. Di Palma-Grisi JC, Vijayagopal K, Muslimani MA. Case Reports of DRESS Syndrome and Symptoms Consistent with DRESS Syndrome Following Treatment with Recently Marketed Monoclonal Antibodies. *Autoimmune Dis.* 2019 Jun 9; 2019: 7595706. DOI: 10.1155/2019/7595706
11. Ramírez E, Medrano-Casique N, Tong HY, et al. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Feb; 83 (2): 400-415. DOI: 10.1111/bcp.13096
12. Hiransuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int.* 2016 Oct; 65 (4): 432-438. DOI: 10.1016/j.alit.2016.04.001
13. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb; 7 (2): 633-640. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.013
14. Pinto Gouveia M, Gameiro A, Coutinho I, et al. Overlap between maculopapular exanthema and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms among cutaneous adverse drug reactions in a dermatology ward. *Br J Dermatol.* 2016 Dec; 175 (6): 1274-1283. DOI: 10.1111/bjd.14704
15. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al.; RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013 Nov; 169 (5): 1071-80. DOI: 10.1111/bjd.12501
16. Hiransuthikul A, Rattananupong T, Klaewsongkram J, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int.* 2016 Oct; 65 (4): 432-438. DOI: 10.1016/j.alit.2016.04.001
17. Ramírez E, Medrano-Casique N, Tong HY, et al. Eosinophilic drug reactions detected by a prospective pharmacovigilance programme in a tertiary hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2017 Feb; 83 (2): 400-415. DOI: 10.1111/bcp.13096
18. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2020; 30 (4): 229-253. DOI: 10.18176/jiaci.0480
19. Chen YC, Chang CY, Cho YT, et al. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Mar; 68 (3): 459-65. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.08.009
20. Kano Y, Tohyama M, Aihara M, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol.* 2015 Mar; 42 (3): 276-82. DOI: 10.1111/1346-8138.12770
21. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavaneae A, et al. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Mar; 77 (3): 275-289. DOI: 10.1007/s00228-020-03005-9
22. Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Mar; 80 (3): 670-678.e2. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.052

23. Bommersbach TJ, Lapid MI, Leung JG, et al. Management of Psychotropic Drug-Induced DRESS Syndrome: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc.* 2016 Jun; 91 (6): 787-801. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.006
24. Metterle L, Hatch L, Seminario-Vidal L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2020 Jan; 37 (1): 124-129. doi: 10.1111/pde.14044
25. James J, Sammour YM, Virata AR, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Secondary to Furosemide: Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep.* 2018 Feb 14; 19: 163-170. doi: 10.12659/ajcr.907464
26. Deshpande P, Hertzman RJ, Palubinsky AM, et al. Immunopharmacogenomics: Mechanisms of HLA-Associated Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Sep; 110 (3): 607-615. doi: 10.1002/cpt.2343
27. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet.* 2002 Mar 30; 359 (9312): 1121-2. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08158-8
28. Saag M, Balu R, Phillips E, et al.; Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 1; 46 (7): 1111-8. doi: 10.1086/529382
29. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 15; 102 (11): 4134-9. doi: 10.1073/pnas.0409500102
30. Ponzio MG, Miliszewski M, Kirchhof MG, et al. *HLA-B*58:01* Genotyping to Prevent Cases of DRESS and SJS/TEN in East Asians Treated with Allopurinol-A Canadian Missed Opportunity [Formula: see text]. *J Cutan Med Surg.* 2019 Nov/Dec; 23 (6): 595-601. doi: 10.1177/1203475419867599
31. Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2014 Jun; 14 (3): 281-8. doi: 10.1038/tpj.2013.40
32. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, et al.; CPNDS clinical recommendation group. Recommendations for HLA-B*15:02 and HLA-A*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia.* 2014 Apr; 55 (4): 496-506. doi: 10.1111/epi.12564
33. Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med.* 1986 Aug; 105 (2): 179-84. doi: 10.7326/0003-4819-105-2-179
34. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988 Dec; 82 (6): 1826-32. doi: 10.1172/JCI113798
35. Miyagawa F, Asada H. Current Perspective Regarding the Immunopathogenesis of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS). *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 21; 22 (4): 2147. doi: 10.3390/ijms22042147
36. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, et al. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2006 Aug; 155 (2): 344-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07332.x
37. Drago F, Cogorno L, Broccolo F, et al. A fatal case of DRESS induced by strontium ranelate associated with HHV-7 reactivation. *Osteoporos Int.* 2016 Mar; 27 (3): 1261-1264. doi: 10.1007/s00198-015-3384-7
38. Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 2007 Nov; 157 (5): 934-40. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08167.x
39. Descamps V, Brunet-Possenti F. Human Herpesvirus 6 Reactivation in DRESS With Acute Liver Failure: A Missing Key Factor. *Transplantation.* 2017 Jul; 101 (7): e224-e225. doi: 10.1097/TP.0000000000001768
40. Tohyama M, Hashimoto K, Oda F, et al. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Dermatol.* 2020 May; 47 (5): 476-482. doi: 10.1111/1346-8138.15294
41. Descamps V, Brunet-Possenti F. Monitoring of human herpesvirus 6 infection in the management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Clin Exp Dermatol.* 2021 Mar; 46 (2): 351-352. doi: 10.1111/ced.14362
42. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009 Jun 15; 182 (12): 8071-9. doi: 10.4049/jimmunol.0804002
43. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May; 68 (5): 721-8. doi: 10.1016/j.jaad.2012.10.017
44. Schunkert EM, Divito SJ. Updates and Insights in the Diagnosis and Management of DRESS Syndrome. *Curr Dermatol Rep.* 2021; 10 (4): 192-204. doi: 10.1007/s13671-021-00348-z
45. Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med.* 2010 Aug 25; 2 (46): 46ra62. doi: 10.1126/scitranslmed.3001116
46. Almeida CA, van Miert P, O'Driscoll K, et al. Virus-specific T-cell clonotypes might contribute to drug hypersensitivity reactions through heterologous immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Aug; 144 (2): 608-611.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2019.05.009
47. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, et al. Fever, rash, and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014 Jan-Feb; 2 (1): 21-33. doi: 10.1016/j.jaip.2013.11.005
48. Hansel K, Bellini V, Bianchi L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms from ceftriaxone confirmed by positive patch test: An immunohistochemical study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 May-Jun; 5 (3): 808-810. doi: 10.1016/j.jaip.2016.10.009
49. Kang SY, Kim J, Ham J, et al. Altered T cell and monocyte subsets in prolonged immune reconstitution inflammatory syndrome related with DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). *Asia Pac Allergy.* 2020 Jan 17; 10 (1): e2. doi: 10.5415/apallergy.2020.10.e2
50. Komatsu-Fujii T, Ohta M, Niihara H, et al. Usefulness of rapid measurement of serum thymus and activation-regulated chemokine level in diagnosing drug-induced hypersensitivity syndrome. *Allergol Int.* 2015 Oct; 64 (4): 388-9. doi: 10.1016/j.alit.2015.06.007
51. Komatsu-Fujii T, Kaneko S, Chinuki Y, et al. Serum TARC levels are strongly correlated with blood eosinophil count in patients with drug eruptions. *Allergol Int.* 2017 Jan; 66 (1): 116-122. doi: 10.1016/j.alit.2016.06.003
52. Ogawa K, Morito H, Hasegawa A, et al. Identification of thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) as a potential marker for early indication of disease and prediction of disease activity in drug-induced hypersen-

- sitivity syndrome (DIHS)/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*. 2013 Jan; 69 (1): 38-43. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.10.002
53. Tsai YG, Liou JH, Hung SI, et al. Increased Type 2 Innate Lymphoid Cells in Patients with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome. *J Invest Dermatol*. 2019 Aug; 139 (8): 1722-1731. doi: 10.1016/j.jid.2018.10.048
 54. Soria A, Bernier C, Veyrac G, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar; 82 (3): 606-611. doi: 10.1016/j.jaad.2019.09.036
 55. Soria A, Amsler E, Bernier C, et al.; FISARD group. DRESS and AGEF Reactions to Iodinated Contrast Media: A French Case Series. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Aug; 9 (8): 3041-3050. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.060
 56. Momen SE, Diaz-Cano S, Walsh S, et al. Discriminating minor and major forms of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Facial edema aligns to the severe phenotype. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Sep; 85 (3): 645-652. doi: 10.1016/j.jaad.2021.04.020
 57. Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol*. 2013 Feb; 168 (2): 391-401. doi: 10.1111/bjd.12081
 58. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int*. 2019 Jul; 68 (3): 301-308. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006
 59. Radovanovic M, Jevtic D, Calvin AD, et al. "Heart in DRESS": Cardiac Manifestations, Treatment and Outcome of Patients with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 Jan 28; 11 (3): 704. doi: 10.3390/jcm11030704
 60. Lin IC, Yang HC, Strong C, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun; 72 (6): 984-91. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1130
 61. Lee T, Lee YS, Yoon SY, et al. Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Sep; 69 (3): 407-15. doi: 10.1016/j.jaad.2013.03.024
 62. Taweeseedt PT, Nordstrom CW, Stoeckel J, et al. Pulmonary Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2019 Sep 24; 2019: 7863815. doi: 10.1155/2019/7863815
 63. Thongsri T, Chularojanamontri L, Pichler WJ. Cardiac involvement in DRESS syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2017 Mar; 35 (1): 3-10. doi: 10.12932/AP0847
 64. Matta JM, Flores SM, Cherit JD. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and its relation with autoimmunity in a reference center in Mexico. *An Bras Dermatol*. 2017 Jan-Feb; 92 (1): 30-33. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175190
 65. Deng M, Wu H, Yu M, et al. Co-Occurrence of Multiple Endocrine Abnormalities Induced by the DIHS/DRESS. *Int J Endocrinol*. 2019 Oct 3; 2019: 7959615. doi: 10.1155/2019/7959615
 66. Chen YC, Chang CY, Cho YT, et al. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Mar; 68 (3): 459-65. doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.009
 67. Tempark T, Deekajorndech T, Chatproedprai S, et al. Late sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) cause thyroid dysfunction and thyroiditis: review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022 Feb 4; 35(5):567-575. doi: 10.1515/jpem-2021-0685
 68. Jörg L, Helbling A, Yerly D, et al. Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Clin Transl Allergy*. 2020 Nov 23; 10 (1): 52. doi: 10.1186/s13601-020-00359-2
 69. Intarasupht J, Kanchanomai A, Leelasattakul W, et al. Prevalence, risk factors, and mortality outcome in the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms patients with cardiac involvement. *Int J Dermatol*. 2018 Oct; 57 (10): 1187-1191. doi: 10.1111/ijd.14174. Epub 2018 Aug 11
 70. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*. 2007 May; 156 (5): 1083-4. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x
 71. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, 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*. 2007 Mar; 156 (3): 609-11. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x
 72. Skowron F, Bensaid B, Balme B, et al. Comparative histological analysis of drug-induced maculopapular exanthema and DRESS. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Dec; 30 (12): 2085-2090. doi: 10.1111/jdv.13832. Epub 2016 Jul 16
 73. Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ, et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jun; 89 (6): 806-15. doi: 10.1038/clpt.2011.58
 74. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789
 75. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*. 2015 Jul; 173 (1): 50-8. doi: 10.1111/bjd.13683
 76. Chi MH, Hui RC, Yang CH, et al. Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol*. 2014 Apr; 170 (4): 866-73. doi: 10.1111/bjd.12783
 77. Bommersbach TJ, Lapid MI, Leung JG, et al. Management of Psychotropic Drug-Induced DRESS Syndrome: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc*. 2016 Jun; 91 (6): 787-801. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.006