CC BY 4.0

Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), вызванная сульфасалазином: описание случая и обзор литературы

Федоров А.С.[1], Савельева Ю.О.[1], Грабовецкая Ю.Ю.[1], Рудюк Л.А.[1,2], Кучинская Е.М.[3], Костик М.М.[4]

[1]ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград; [2]ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта», Калининград; [3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург; [4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

[1]Россия, 236016, Калининград, ул. Клиническая, 74; [2]Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, 14; [3]Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; [4]Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Синдром лекарственной гиперчувствительности (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS), или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), представляет собой редкую потенциально фатальную системную реакцию, характеризующуюся мультиорганным поражением с вовлечением печени, кроветворной системы и кожи, гетерогенными проявлениями с развитием лихорадки, сыпи, лимфаденопатии и эозинофилии с непредсказуемым течением.

Описана 41-летняя пациентка, у которой синдром DRESS возник после приема сульфасалазина, назначенного по поводу нерентгенологического аксиального спондилоартрита. Лечение внутривенными, а затем пероральными глюкокортикоидами было эффективным. Представлен обзор литературы по данной проблеме.

Ключевые слова: *синдром лекарственной гиперчувствительности (DIHS); лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).*

Контакты: *Александр Станиславович Федоров;* ***fedorowww@list.ru***

Для ссылки: *Федоров АС, Савельева ЮО, Грабовецкая ЮЮ, Рудюк ЛА, Кучинская ЕМ, Костик ММ. Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), вызванная сульфасалазином: описание случая и обзор литературы. Современная ревматология. 2024;18(2):81–87.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-2-81-87*

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) caused by sulfasalazine: a case report and literature review

Fedorov A.S.[1], Savelyeva Yu.O.[1], Grabovetskaya Yu.Yu.[1], Rudyuk L.A.[1,2], Kuchinskaya E.M.[3], Kostik M.M.[4]

[1]Regional Clinical Hospital of Kaliningrad Region, Kaliningrad; [2]Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad; [3]V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; [4]Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

[1]74, Klinicheskaya Street, Kaliningrad 236016, Russia; [2]14, Alexandra Nevskogo Street, Kaliningrad 236041, Russia; [3]2, Akkuratov Street, Saint Petersburg 197341, Russia; [4]2, Litovskaya Street, Saint Petersburg 194100, Russia

Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare, potentially fatal systemic reaction characterized by multiorgan damage involving the liver, hematopoietic system and skin, and heterogeneous manifestations of fever, rash, lymphadenopathy and eosinophilia with unpredictable course.

We describe a 41-year-old female patient who developed DRESS syndrome after taking sulfasalazine prescribed for non-radiographic axial spondyloarthritis. Treatment with intravenous and then oral glucocorticoids was effective. A review of the literature on this topic is presented.

Keywords: *drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS); drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).*

Contact: *Alexander Stanislavovich Fedorov;* ***fedorowww@list.ru***

For reference: *Fedorov AS, Savelyeva YuO, Grabovetskaya YuYu, Rudyuk LA, Kuchinskaya EM, Kostik MM. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) caused by sulfasalazine: a case report and literature review. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2024;18(2):81–87.* ***DOI:*** *10.14412/1996-7012-2024-2-81-87*

Синдром лекарственной гиперчувствительности (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS), или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), представляет собой системное воспалительное состояние, характеризующееся мультиорганным поражением с вовлечением печени, кроветворных органов и кожи, гетерогенными проявлениями с развитием лихорадки, сыпи, лимфаденопатии и эозинофилии с непредсказуемым течением. Синдром DRESS входит в группу тяжелых кожных неблагоприятных реакций (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), включающую DRESS, синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Это имеющие некоторые общие механизмы патогенеза редкие, но потенциально фатальные, тяжело протекающие синдромы с кожными и системными проявлениями, вызванные реакциями гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ, реакции гиперчувствительности IV типа) к ряду лекарственных средств (ЛС) [1].

Этиология и патогенез

Патофизиология синдрома DRESS изучена недостаточно, по имеющимся данным, является многофакторной и включает воздействие ЛС, генетическую предрасположенность, реализующуюся через специфические аллели человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) [1, 2], дефекты метаболизма ЛС (полиморфизм генов цитохрома P450 и N-ацетилтрансферазы – NAT1, NAT2, – участвующих в метаболизме ароматических противосудорожных средств) [2], иммунную дисрегуляцию и реактивацию вирусов, преимущественно вируса герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа [2, 3].

Иммуннный ответ, направленный против вируса и/или вызывающего заболевание ЛС, включает активацию CD4+ и CD8+ Т-клеток, в большом количестве представленных в пораженной коже. Через презентацию антигена лекарственно-специфические Т-клетки активируются и продуцируют ассоциированные с Т-хелперами типа 2 (Th2) цитокины, включая интерлейкин (ИЛ) 5, ИЛ4, ИЛ13 и эотаксин 1 [1, 3] (рис. 1).

Также в ряде случаев наблюдается повышенная экспрессия ассоциированных с Т-хелперами типа 1 (Th1) цитокинов и хемокинов: интерферона γ (ИФНγ), фактора некроза опухоли α (ФНОα) и хемокина CXCL10 [3]. Кроме того, дермальные дендритные клетки, эндотелиальные клетки и мономиелоциты секретируют тимус-ассоциированный регуляторный хемокин (TARC/CCL17), ИЛ33, тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) и эотаксин 1 [4]. С помощью ИЛ33 и TSLP происходит активация врожденных лимфоидных клеток типа 2 (ILC2), являющихся врожденными аналогами CD4 + Т-эффекторных клеток типа Th2 [2, 3]. Высвобождающиеся хемокины в синергии с ИЛ5 способствуют развитию эозинофильного воспаления и высвобождению содержимого гранул эозинофилов, которые содержат четыре основных белка: MBP (major basic protein) – главный основной белок эозинофилов; EPX (eosinophil peroxidase) – пероксидаза эозинофилов; EDN (eosinophil-derived neurotoxin) – эозинофильный нейротоксин; ECP (eosinophil cationic protein) – эозинофильный катионный белок, а также цитокины, ферменты и факторы роста [5], что служит ключевым фактором повреждения тканей основных органов-мишеней при DRESS [1].

Патология печени является наиболее частым вариантом повреждения внутренних органов и обнаруживается у большинства пациентов, преимущественно встречается ее холестатический тип. Поражение почек у пациентов с DRESS развивается в основном как острый интерстициальный нефрит и чаще всего ассоциировано с аллопуринолом. Поражение легких при DRESS может сопровождаться нарушением их функции, интерстициальным пневмонитом, плевритом и острым респираторным дистресс-синдромом. Вовлечение сердца (эозинофильный миокардит или перикардит) может быть потенциально фатальным [1, 2, 6].

Изменения, которые наблюдаются при морфологическом исследовании биоптата кожи при DRESS, не являются патогномоничными и могут включать гиперкератоз, дискератоз, лимфоцитарный экзоцитоз и спонгиоз. Эозинофильная дермальная инфильтрация может присутствовать или отсут-

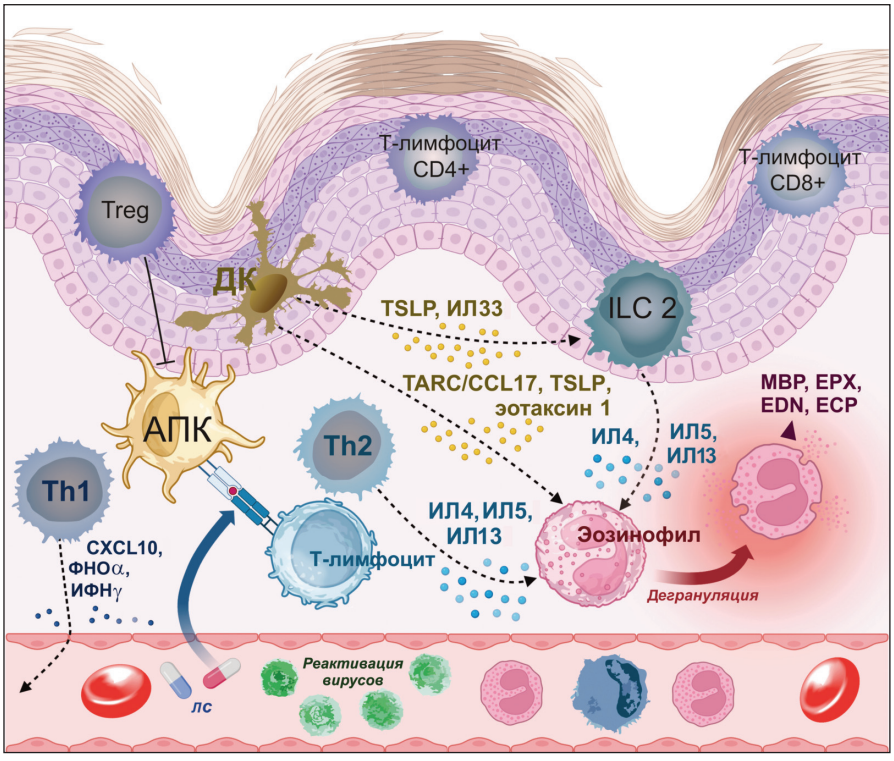

Рис. 1. *Патогенез DRESS (адаптировано из [3], [4]).*
T-reg – Т-регуляторные клетки; ДК – дендритная клетка; АПК – антигенпрезентирующая клетка; ILC2 (innate lymphoid cell 2) – врожденные лимфоидные клетки типа 2; CXCL10 (C-X-C motif chemokine ligand 10) – C-X-C-хемокин 10 (протеин 10, индуцируемый интерфероном γ). Остальные обозначения приведены в тексте
Fig. 1. *Pathogenesis of DRESS (adapted from [3], [4]).*
T-reg – T-regulatory cells; DC – dendritic cell; APC – antigen presenting cell; ILC2 – innate lymphoid cells type 2; CXCL10 – C-X-C motif chemokine ligand 10 (interferon γ-inducible protein 10). Other designations are given in the text

ствовать [2, 7–11]. Учитывая вариабельность гистологических данных, биопсия кожи для подтверждения диагноза DRESS не рекомендована, она проводится преимущественно для исключения альтернативных диагнозов.

Смертность от DRESS оценивается в 10%, но в недавних исследованиях приводятся более низкие показатели [11].

По крайней мере 44 ЛС были связаны с DRESS. Чаще всего это ароматические противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал); производные амида сульфаниловой кислоты (сульфаметоксазол, сульфасалазин – ССЗ); сульфоны (дапсон); нестероидные противовоспалительные препараты (пироксикам, ибупрофен и диклофенак); β-лактамные антибиотики, ванкомицин, аллопуринол; миноциклин и антиретровирусные препараты [2, 11, 12], в 10–20% случаев триггер не может быть идентифицирован.

Диагностика DRESS

Общепринятых критериев диагностики DRESS не существует, и могут быть использованы критерии Bocquet [13], RegiSCAR [11] или J-SCAR [12] (см. таблицу). Для критериев RegiSCAR была предложена система оценки с присвоением баллов [11].

Подробный анамнез (включая семейный анамнез SCAR) является важным первым шагом к точной диагностике DRESS [11].

После появления HLA-типирования на основе секвенирования ДНК были сделаны убедительные открытия связи между аллелями HLA и ГЧЗТ IV типа с развитием синдромов из группы SCAR к конкретным ЛС [2, 3]. На сегодняшний день в клинической практике нашли применение выявленная связь между HLA-B*57:01 и ГЧЗТ к абакавиру со 100% отрицательной и 55% положительной прогностической ценностью [11, 14, 15], связь между HLA-B*15:02 с развитием синдромов группы SCAR в этнических популяциях Юго-Восточной Азии и связь между HLA-B*58:01 с развитием индуцированной аллопуринолом DRESS (в популяциях Юго-Восточной Азии, но не в популяциях европейского и африканского происхождения) [2, 15].

Для диагностики реакций лекарственной ГЧЗТ IV типа *in vivo* используются патч-тесты и внутрикожное тестирование, они обладают высокой специфичностью при реакциях ГЧЗТ группы SCAR, но их чувствительность значительно различается в зависимости как от ЛС, так и от нозологической формы [11, 14, 15].

В настоящее время лабораторная диагностика реакций ГЧЗТ *in vitro* и *ex vivo* включает тест трансформации лимфоцитов (ТТЛ), иммуноферментный анализ ImmunoSpot (ELISpot) и проточную цитометрию. Они недоступны в качестве рутинных методов диагностики в большинстве центров и по-прежнему используются в основном только в исследовательских целях. Для ТТЛ и ELISpot необходимы хорошо сохранившиеся Т-лимфоциты пациента, эти анализы связаны со сложными манипуляциями, при которых зависимая от оператора вариабельность может повлиять на их результаты [11, 14, 15].

Доказательная база всех указанных выше специфических тестов для диагностики реакций ГЧЗТ IV типа как *in vivo*,

Критерии диагностики синдрома DRESS
Diagnostic criteria of DRESS syndrome

Bocquet	RegiSCAR	J-SCAR
1. Кожные высыпания, связанные с приемом ЛС 2. Эозинофилия (>1500/мкл) или атипичный лимфоцитоз 3. ≥1 нарушение из перечисленных: лимфаденопатия (размер лимфатических узлов ≥2 см); гепатит с уровнем трансаминаз печени, превышающим норму ≥2 раза; интерстициальный нефрит; интерстициальный пневмонит; кардит	1. Лихорадка ≥38,5 °C: нет = -1 балл; да = 0 баллов 2. Лимфаденопатия (размер лимфатических узлов >1 см, как минимум две локализации): да = +1 балл 3. Эозинофилия 700–1499/мкл (10–19,9%, если лейкоциты <4000/мкл): да = +1 балл; ≥1500/мкл (≥20%, если лейкоциты <4000/мкл): да = +2 балла 4. Атипичные лимфоциты: да = +1 балл 5. Кожные проявления. Степень распространенности кожной сыпи >50% кожного покрова: да = +1 балл. ≥2 из следующих признаков: отек, инфильтрация, пурпура, десквамация: да = +1 балл, неизвестно = 0 баллов, нет = -1 балл. Биопсия предполагает DRESS: нет = -1 балл; да = 0 баллов 6. Поражение органов. Поражение 1 внутреннего органа: да = +1 балл; поражение ≥2 внутренних органов: да = +2 балла 7. Разрешение симптомов более чем за 15 дней: нет = -1 балл 8. Альтернативные диагнозы исключены (по данным ≥3 биологических исследований: серология ВИЧ/вирусные гепатиты B и C; посев крови; АНА; хламидии/микоплазма): да = +1 балл	1. Макулопапулезная сыпь, развивающаяся более чем через 3 нед после начала приема подозреваемого препарата 2. Симптомы сохраняются ≥2 нед после отмены препарата 3. Лихорадка >38 °C 4. Повышение уровня ферментов печени (АЛТ >100 ЕД/л) 5. Одно из следующих гематологических нарушений: лейкоцитоз (>11 000/мкл); атипичные лимфоциты (>5%); эозинофилия (>1500/мкл) 6. Лимфаденопатия 7. Реактивация ВПГ 6-го типа
Для установления диагноза нужны все три критерия	Система оценок: определенный диагноз (>5 баллов), вероятный (4–5 баллов), возможный (2–3 балла) и диагноз исключен (<2 баллов)	Типичный синдром DRESS: для установления диагноза требуются все 7 критериев Атипичный синдром DRESS: для установления диагноза требуются все критерии, за исключением реактивации ВПГ 6-го типа

Рис. 2. *Кожные высыпания у пациентки А. на 5-й день после отмены (35-й день с момента начала приема) ССЗ. Видны множественные сливающиеся макулопапулезные высыпания, местами на фоне выраженной отечности*
Fig. 2. *Skin rashes in patient A. on the 5th day after discontinuation of sulfasalazine (35th day after starting treatment). Multiple confluent maculopapular elements are visible, in some places on a background of severe swelling*

так и *ex vivo/in vitro* отсутствует, но они могут предоставить полезную дополнительную информацию в чрезвычайно сложных случаях [11].

Лечение

Сегодня нет общепринятых международных рекомендаций по лечению DRESS. «Золотым стандартом» лечения является идентификация причинного ЛС и его отмена с поддерживающей терапией [11, 12].

Системные глюкокортикоиды (ГК) обычно применяются в качестве средств первой линии в дозе от умеренной до высокой (0,5–1 мг/кг/сут в пересчете на преднизолон) для уменьшения клинических симптомов и нормализации лабораторных показателей. Системные ГК рекомендуются в качестве терапии первой линии у пациентов с тяжелым поражением органов (нефрит, гепатит и пневмонит), если нет противопоказаний [2, 3].

Сообщалось также о других терапевтических агентах (циклоспорин, внутривенный иммуноглобулин, микофенолата мофетил, циклофосфамид, ритуксимаб и плазмаферез), но данные получены из небольших серий случаев или сообщений об отдельных случаях [2, 3, 11].

Учитывая, что ИЛ5 является одним из ключевых патогенных цитокинов при DRESS, новым многообещающим направлением в лечении пациентов с резистентной DRESS является терапия генно-инженерными биологическими препаратами, блокирующими ИЛ5 или его рецептор (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб) [4]. Также перспективной, может быть таргетная терапия, нацеленная на сигнальный путь JAK-STAT, отвечающий за передачу сигнала для многих цитокинов, включая ИЛ4, ИЛ5 и ИЛ13, которые участвуют в патогенезе DRESS. Опубликованы сообщения о 2 клинических случаях успешного лечения тяжелой DRESS тофацитинибом [3].

Приводим наше клиническое наблюдение. Пациентка дала согласие на публикацию ее данных.

Клиническое наблюдение

Пациентка А.*, 41 года, поступила в ревматологическое отделение Калининградской областной клинической больницы 01.06.2023 с лихорадкой выше 39 °С, генерализованной макулопапулезной сыпью, отеками лица, кистей и стоп (рис. 2). За месяц до этого обследовалась амбулаторно по поводу боли в спине смешанного ритма (воспалительного и механического) с иррадиацией в левую нижнюю конечность, была выявлена радикулопатия L_V–S_I и заподозрен нерентгенологический аксиальный спондилоартрит на основании классификационных критериев ASAS (Assessment of SpondyloArthritis International Society) 2009 г., назначены габапентин в дозе 900 мг/сут (с 24.04.2023) и ССЗ с постепенным повышением дозы с 500 до 2000 мг/сут (с 01.05.2023). На 21-й день после начала приема ССЗ появились слабость, лихорадка до 40 °С, частый жидкий стул (до 10 раз в сутки), прогрессирующие кожные проявления, в связи с чем 27.05.2023 была госпитализирована в Областную инфекционную больницу Калининградской области. Результаты обследования на ВИЧ, вирусные гепатиты, кишечные инфекции, сифилис были отрицательными, посев крови на стерильность без роста микрофлоры, выявлено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 317 Ед/л (норма – 0–41 Ед/л), СРБ до 67,9 мг/л (норма – 0–5 мг/л). Пациентка была переведена в ревматологическое отделение Областной клинической больницы Калининградской области с подозрением на лекарственно-индуцированный геморрагический васкулит с поражением кожи и печени. ССЗ был отменен на 30-й день приема, габапентин – на 37-й день, после их отмены симптомы сохранялись. При мультиспиральной компьютерной томографии выявлены гепатоспленомегалия и лимфаденопатия брюшной полости. Отмечались эозинофилия до 2,87 тыс/мкл/15,3% (норма – 0,05–0,47 тыс/мкл/0,5 – 5%) и наличие атипичных лимфоцитов в клиническом анализе крови, повышение уровня АЛТ до 1374,9 Ед/л, антинуклеарные антитела (АНА-иммуноблот); антитела к двуспиральной ДНК, к миелопероксидазе и протеиназе 3 не обнаружены, при исследовании крови на ДНК ВГЧ 6-го типа получен отрицательный результат. При гистологическом исследовании биоптата кожи наблюдались очаговая атрофия эпидермиса, отек и лимфоцитарные инфильтраты в сосочковом слое дермы, реактивные изменения в виде клеточного полиморфизма и дистрофии клеток преимущественно шиповатого слоя, периваскулярные умеренно выраженные полиморфноклеточные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов в дерме (рис. 3).*

Пациентка получала преднизолон внутривенно (в/в) с 1.06.2023 по 90 мг/сут в течение 7 дней, затем по 60 мг/сут в/в 7 дней и далее по по10 мг/сут внутрь на протяжении месяца. На фоне терапии генерализованная сыпь и лихорадка исчезли в течение недели, все лабораторные показатели нормализовались полностью через 7 нед после отмены ССЗ и габапентина. Остаточные кожные проявления (шелушение, сухость и зуд) сохранялись до 9 нед с момента отмены ССЗ и габапентина.

Обзор литературы

Синдром DRESS, индуцированный ССЗ, известен как «3-недельный сульфасалазиновый синдром», первые его симптомы чаще всего появляются на 3-й неделе, как это

имело место в представленном выше клиническом случае.

Был проведен поиск статей в базах MEDLINE/PubMed, Scopus и Web of Science, опубликованных с момента их создания до июня 2023 г., с использованием поискового запроса: «Синдром лекарственной гиперчувствительности» И «сульфасалазин», ИЛИ «лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами» И «сульфасалазин», ИЛИ «DIHS» И «сульфасалазин», ИЛИ «DRESS» И «сульфасалазин», ИЛИ «гиперчувствительность» И «сульфасалазин». Всего было выявлено 896 публикаций: 203 – в MEDLINE, 203 – в PubMed, 326 – в Scopus и 164 – в Web of Science. Были исключены обзоры, комментарии, редакционные статьи и другие виды исследований без клинических данных отдельных пациентов; после этого также были исключены случаи изолированного поражения кожи без каких-либо системных симптомов. Все найденные описания отдельных клинических случаев были разделены на две группы: возраст больных от 0 до 18 лет включительно [13] и от 19 лет и старше [6, 9, 16–49]. В нашем литературном обзоре выявлено 16 случаев DRESS, вызванной ССЗ, у детей в возрасте 10–18 лет и 36 случаев у взрослых.

ССЗ применяли у 9 детей с воспалительными заболеваниями кишечника (у 3 с болезнью Крона, у 5 с язвенным колитом и у 1 с неуточненным колитом), у 5 с ювенильным идиопатическим артритом, у 1 с псориазом и у 1 с токсоплазменным ретинохондроидитом [13]. Взрослым ССЗ назначался для лечения ревматоидного артрита (n=17), язвенного колита (n=8), серонегативного спондилоартрита (n=4), неуточненного полиартрита (n=4), гипер-IgD-синдрома (n=1), мигрирующего полиартрита (n=1), хондромаляции надколенника (n=1).

Время от начала терапии ССЗ до возникновения DRESS обычно варьируется от 2 до 8 нед. У детей оно составляло в среднем 18 дней (от 5 до 28 дней), у взрослых – 29 дней (от 12 до 56 дней).

Сыпь и лихорадка присутствовали во всех случаях (как у детей, так и у взрослых).

Предполагается, что эозинофилия является частым проявлением DRESS и одним из его диагностических критериев, но наборы критериев требуют разного количества эозинофилов (>1500/мкл для критериев Bocquet и J-SCAR, >10%, или 700/мкл, для критериев RegiSCAR). В 9 (56,25%) из 16 случаев в группе детей сообщалось о количестве эозинофилов, и оно было >1500/мкл у 6 и >700/мкл у 8 пациентов. В группе взрослых в 31 (86,1%) из 36 случаев указывалось количество эозинофилов, оно составляло >1500 /мкл у 17 и >700/мкл у 26 пациентов.

Лимфаденопатия в группе детей упоминалась в 87,5%, у взрослых – в 86,1% случаев.

У всех детей и взрослых наблюдалось поражение печени. Уровень АЛТ в группе детей варьировался от 135 до 3830 ЕД/л, в группе взрослых – от 74 до 6745 ЕД/л. В группе детей 1 пациенту потребовалась экстренная трансплантация печени (умер от сепсиса в послеоперационном периоде), еще 1 пациент умер от печеночной недостаточности [13]. В группе взрослых 2 пациентам проведена экстренная трансплантация печени (оба умерли: один от кровотечения в послеоперационном периоде [44], другой – от развившейся полиорганной недостаточности [30]).

Поражение других внутренних органов у детей не описано, в группе взрослых оно наблюдалось в 5 случаях и было представлено миокардитом (пациент с поражением сердца умер от кардиогенного шока [6]), пневмонитом [27], пневмонитом в сочетании с колитом [33], поражением почек [26], подострым тиреоидитом [46]. Один пациент в группе взрослых умер от желудочно-кишечного кровотечения на фоне развившегося вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [41].

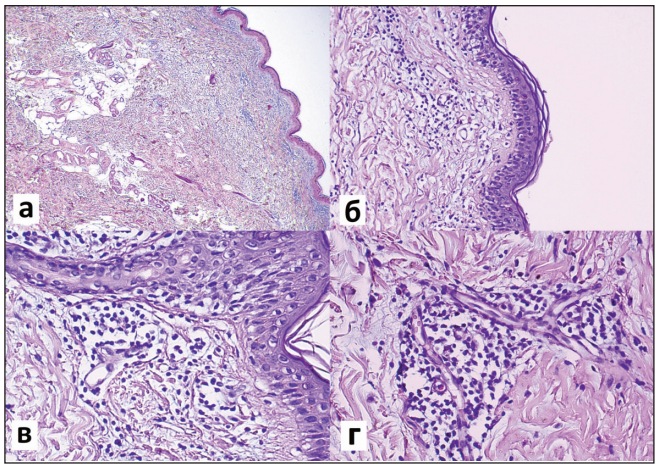

Рис. 3. *Морфологическое исследование кожи пациентки А. с синдромом DRESS, индуцированным ССЗ: а – общий вид кожи. Умеренный отек дермы, поверхностные воспалительные инфильтраты. Окраска гематоксилином и эозином, ×40; б – очаговая атрофия эпидермиса. Отек и лимфоцитарные инфильтраты в сосочковом слое дермы. Окраска гематоксилином и эозином, ×200; в – в покровном многослойном плоском эпителии видны реактивные изменения в виде клеточного полиморфизма и дистрофии клеток преимущественно шиповатого слоя. Здесь и на рис. г: окраска гематоксилином и эозином, ×400; г – периваскулярные умеренно выраженные полиморфноклеточные инфильтраты с преобладанием лимфоцитов в дерме*

Fig. 3. *Results of pathological examination of the skin of patient A. with DRESS syndrome induced by sulfasalazine: a – general appearance of the skin. Moderate swelling of the dermis, superficial inflammatory infiltrates. Hematoxylin and eosin staining, ×40 magnification; б – focal atrophy of the epidermis. Oedema and lymphocytic infiltrates in the papillary dermis. Hematoxylin and eosin staining, ×200 magnification; в – in the stratified squamous epithelium of the skin, reactive changes in the form of cellular polymorphism and degeneration of cells, especially in the stratum spinosim. Here and in Fig. г: hematoxylin and eosin staining, ×400 magnification; г – perivascular, moderate polymorphic cellular infiltrates with a predominance of lymphocytes in the dermis*

Все дети и 34 из 36 взрослых получали пероральные и/или внутривенные ГК; менялся режим их дозирования и продолжительность курса. В группе взрослых в 1 случае упоминается о применении эмолентов без системных ГК [23], еще в 1 случае данные о терапии отсутствуют [43]. Смертность в группе детей составила 12,5% (n=2), в группе взрослых – 11,1% (n=4).

Обсуждение. Все клинические случаи были рассмотрены с точки зрения соответствия диагностическим критериям DRESS. В группе детей в общей сложности 37,5% (n=6) имели определенный и 56,3% (n=9) – вероятный диагноз DRESS по критериям RegiSCAR, 87,5% (n=14) – соответствовали критериям Bocquet, 12,5% (n=2) – критериям типичной и 25% (n=4) – атипичной DRESS японской группы J-SCAR. 63,8% (n=23) взрослых соответствовали определен-

ному диагнозу DRESS и 36,1% – (n=13) вероятному диагнозу DRESS по критериям RegiSCAR, 83,3% (n=30) – критериям Bocquet, 33,3% (n=12) имели типичную DRESS и 44,4% (n=16) – атипичную DRESS по критериям J-SCAR. Наша пациентка соответствовала критериям Bocquet, определенному диагнозу DRESS (7 баллов) по критериям RegiSCAR и атипичной DRESS по критериям J-SCAR.

Набор критериев Bocquet представляется наиболее подходящим для клинической практики, но при этом целесообразно использовать все три набора критериев одновременно. Лихорадка, являющаяся важным и стабильным симптомом DRESS, не входит в критерии Bocquet, а изменения крови чрезвычайно вариабельны и не ограничиваются только эозинофилией и атипичным лимфоцитозом.

Случаи DRESS, вызванные габапентином, который не относится к ароматическим антиконвульсантам, зарегистрированы, но они крайне редки. В пострегистрационном исследовании с использованием электронной базы данных VigiBase среди 22 млн отчетов о неблагоприятных реакциях (НР) ЛС найдено 694 811 НР, развившихся при назначении антиконвульсантов, в том числе 122 885 (17,6%) случаев SCAR (ССД + ТЭН + DRESS). Наиболее часто SCAR вызывали карбамазепин (31,6%), фенитоин (29,6), ламотриджин (24,3%). Общее число случаев DRESS, спровоцированной антиконвульсантами, составило 5106. Общее число всех SCAR для габапентина – 234 за весь период наблюдения (конкретного разделения по нозологиям в рамках SCAR не приводится) [50]. В нашем клиническом случае более вероятной является взаимосвязь DRESS с ССЗ. Возможным вариантом диагностики для определения точной причинно-следственной связи должен быть ТТЛ или ELISpot с ССЗ и габапентином, без этих исследований дальнейшее назначение данных ЛС пациентке противопоказано.

Заключение. Ревматологи должны знать о DRESS, так как она имеет сходство с некоторыми системными воспалительными синдромами, встречающимися в ревматологической практике (особенно с системным ювенильным идиопатическим артритом, синдромом активации макрофагов и вторичным гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом). Эти состояния характеризуются общими клиническими признаками: лихорадка, сыпь, лимфаденопатия, поражение внутренних органов и цитопения (или лейкоцитоз в случае с ювенильным идиопатическим артритом). DRESS может быть вызвана не только ССЗ, но и такими часто использующимися для лечения ревматических заболеваний ЛС, как нестероидные противовоспалительные препараты, аллопуринол, ингибиторы ИЛ1 (анакинра, канакинумаб), ингибиторы ИЛ6 (тоцилизумаб) и др. [2, 3].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Musette P, Janela B. New Insights into Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)*. 2017 Dec 4;4:179. doi: 10.3389/fmed.2017.00179.
2. Ramirez GA, Ripa M, Burastero S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. *Microorganisms*. 2023 Jan 30;11(2):346. doi: 10.3390/microorganisms11020346.
3. Chen CB, Hung WK, Wang CW, et al. Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 29;10:1187937. doi: 10.3389/fmed.2023.1187937.
4. Rubin L, Talmon A, Ribak Y, et al. Novel targeted inhibition of the IL-5 axis for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Front Immunol.* 2023 Apr 28;14:1134178. doi: 10.3389/fimmu.2023.1134178.
5. Rosenberg HF, Dyer KD, Foster PS. Eosinophils: changing perspectives in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2013 Jan;13(1):9-22. doi: 10.1038/nri3341. Epub 2012 Nov 16.
6. Jeremic I, Vujasinovic-Stupar N, Terzic T, et al. Fatal sulfasalazine-induced eosinophilic myocarditis in a patient with periodic fever syndrome. *Med Princ Pract.* 2015;24(2):195-7. doi: 10.1159/000369584. Epub 2014 Dec 16.
7. Queyrel V, Catteau B, Michon-Pasturel U, et al. DRESS syndrome a la sulfasalazine et a la carbamazйpine: a propos de deux cas. *Rev Med Interne*. 2001 Jun;22(6):582-6. doi: 10.1016/s0248-8663(01)00391-5.
8. Rosenbaum J, Alex G, Roberts H, Orchard D. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms secondary to sulfasalazine. *J Paediatr Child Health*. 2010 Apr;46(4):193-6. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01660.x.
9. Kunisaki Y, Goto H, Kitagawa K, Nagano M. Salazosulfapyridine induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of humanherpes virus 6. *Intern Med.* 2003 Feb;42(2):203-7. doi: 10.2169/internalmedicine.42.203.
10. Ferrero NA, Pearson KC, Zedek DC, Morrell DS. Case report of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms demonstrating human herpesvirus-6 reactivation. *Pediatr Dermatol.* 2013 Sep-Oct;30(5):608-13. doi: 10.1111/pde.12204.
11. Cabanas R, Ramirez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-253. doi: 10.18176/jiaci.0480. Epub 2020 Jan 14.
12. Ильина ЮВ, Федорова ТА, Тазина СЯ и др. DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай. Сеченовский вестник. 2022;13(1):34-42.
[Ilina YuV, Fedorova TA, Tazina SYa, et al. DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case. *Sechenovskii vestnik*. 2022;13(1):34-42. (In Russ.)].
13. Kuchinskaya EM, Chikova IA, Kostik MM. Case report: Sulfasalazine-induced hypersensitivity. *Front Med (Lausanne)*. 2023 May 24;10:1140339. doi: 10.3389/fmed.2023.1140339.
14. Lehloenya RJ, Peter JG, Copascu A, et al. Delabeling Delayed Drug Hypersensitivity: How Far Can You Safely Go? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020 Oct;8(9):2878-2895.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2020.07.005.
15. Copaescu AM, Ben-Shoshan M, Trubiano JA. Tools to improve the diagnosis and management of T-cell mediated adverse drug reactions. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Oct 13;9:923991. doi: 10.3389/fmed.2022.92399.
16. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2005 Jan;72(1):82-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2004.06.002.
17. Oliveira AM, Carvalho R, Martins A, Reis J. Acute Hepatitis in the DRESS Syndrome. *GE Port J Gastroenterol.* 2016 Aug 12;23(6):304-308. doi: 10.1016/j.jpge.2016.06.001.
18. Itoi-Ochi S, Nakagawa Y, Tanemura A, et al. A Case of Salazosulfapyridine-Induced Hypersensitivity Syndrome in a Rheumatoid Arthritis Patient with Relapse of Skin Erythema. *Case Rep Dermatol.* 2019 Dec 17;11(3):334-337. doi: 10.1159/000504644.
19. Phatharacharukul P, Klaewsongkram J. A case of sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome confirmed by enzyme-linked immunospot assay. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013 Nov;5(6):415-7. doi: 10.4168/aair.2013.5.6.415. Epub 2013 Jul 2.
20. Brooks H, Taylor HG, Nichol FE. The three week sulphasalazine syndrome. *Clin Rheumatol.* 1992 Dec;11(4):566-8. doi: 10.1007/BF02283121.
21. Lens S, Crespo G, Carriyn JA, et al. Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: Report of two cases. *Ann Hepatol.* 2010 Apr-Jun;9(2):198-201.
22. Van de Pette JE, Cunnah DT, Shallcross TM. Bone marrow necrosis after treatment with sulphasalazine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984

Sep 29;289(6448):798. doi: 10.1136/bmj.289.6448.798.
23. Jennings PE, Blandford RL, Rosenthal FD. Acute sulphasalazine hepatotoxicity. *Postgrad Med J*. 1986 Apr;62(726):305-6. doi: 10.1136/pgmj.62.726.305.
24. Bejia I, Ben Hammouda S, Riahi K, et al. DRESS syndrome induced by sulphasalazine in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec;73(6):764-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.006. Epub 2006 Mar 20.
25. Descloux E, Argaud L, Dumortier J, et al. Favourable issue of a fulminant hepatitis associated with sulfasalazine DRESS syndrome without liver transplantation. *Intensive Care Med*. 2005 Dec;31(12):1727-8. doi: 10.1007/s00134-005-2846-3. Epub 2005 Nov 10.
26. Gutierrez M, Filippucci E, Bugatti L, et al. Grave sindrome da ipersensibilita a farmaci indotta da sulfasalazina in paziente con artrite reumatoide. *Reumatismo*. 2009 Jan-Mar;61(1):65-8. doi: 10.4081/reumatismo.2009.65.
27. Yesilova Z, Kantarcio lu M, Ercin CN, et al. Sulfasalazine-induced hypersensitivity: a case report of DRESS syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2009 Dec;20(4):298-9. doi: 10.4318/tjg.2009.0032.
28. Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, et al. A New Case of DRESS Syndrome Induced by Sulfasalazine and Triggered by Amoxicillin. *Case Rep Rheumatol*. 2013;2013:409152. doi: 10.1155/2013/409152. Epub 2013 Jul 10.
29. Teo L, Tan E. Sulphasalazine-induced DRESS. *Singapore Med J*. 2006 Mar;47(3):237-9.
30. Short K, Syn WK, Haydon G. Sulphasalazine-induced hypersensitivity syndrome: a relapsing disorder and the role of human herpes virus-6. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Feb;19(2):181-2. doi: 10.1097/01.meg.0000252631.03668.26.
31. Tung Y, Escutia B, Blanes M, et al. Sindrome de hipersensibilidad inducido por sulfasalazina asociado a reactivaciyn de VHH-6 e inducciyn de sindrome antifosfolipido. *Actas Dermosifiliogr*. 2011 Sep;102(7):537-40. doi: 10.1016/j.ad.2010.12.010. Epub 2011 Mar 23.
32. Lian BS, Busmanis I, Lee HY. Relapsing Course of Sulfasalazine-Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Complicated by Alopecia Universalis and Vitiligo. *Ann Acad Med Singap*. 2018 Nov;47(11):492-493.
33. Descamps V, Gautheret-Dejean A, Pelletier AL, et al. Chronic persistent HHV-6B infection after sulfasalazine-induced DRESS with demonstration of HHV-6 encoded small noncoding RNAs (sncRNAs) in Crohn's-like colitis: Case report. *Clin Case Rep*. 2020 Dec 18;9(2):841-844. doi: 10.1002/ccr3.3680.
34. Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, de Freitas TH. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J*. 2008 Jul;126(4):225-6. doi: 10.1590/s1516-31802008000400006.
35. Chen DH, Zhou HR, Zhang YG, et al. Drug hypersensitivity syndrome induced by sulfasalazine: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Aug 19;101(33):e30060. doi: 10.1097/MD.0000000000030060.
36. Chebbi W, Souissi J, Chelli J, et al. DRESS syndrome: a propos de trois observations. *Pan Afr Med J*. 2014 Oct 17;19:166. doi: 10.11604/pamj.2014.19.166.4648.
37. Jeimy S, McRae K, Pattani R. A 63-year-old returned traveller with fever, rash, hepatitis and eosinophilia. *CMAJ*. 2018 Jul 9;190(27):E831-E835. doi: 10.1503/cmaj.171134.
38. Girijala RL, Ramamurthi A, Wright D, et al. DRESS syndrome associated with influenza virus. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2019 Mar 28;32(2):277-278. doi: 10.1080/08998280.2019.1576094.
39. Miyazaki M, Tanaka M, Ueda A, et al. Acute liver failure caused by drug-induced hypersensitivity syndrome associated with hyperferritinemia. *World J Gastroenterol*. 2011 Nov 28;17(44):4928-31. doi: 10.3748/wjg.v17.i44.4928.
40. Kampmann P, Højlyng N, Pedersen M. Livstruende leversvigt og svaere dyskrasier i blod og lymfeknuder forersaget af sulfasalazin. *Ugeskr Laeger*. 2006 Sep 25;168(39):3331-3.
41. Ammar H, Azouzi A, Fathallah N, et al. Fatal sulfasalazine-induced DRESS complicated by HHV-6 reactivation and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Mar;76(3):467-468. doi: 10.1007/s00228-019-02809-8. Epub 2019 Dec 18.
42. Bourguignon R, Pierrard-Franchimont C, Paquet P, Pierard GE. Syndrome dress a la sulfasalazine. *Rev Med Liege*. 2006 Sep;61(9):643-8.
43. Arce E, Quera R, Flores L, Blamey R. Sindrome de DRESS inducido por sulfasalazina. Consideramos esta reaccion adversa grave al indicar el farmaco? Caso clinico. *Rev Med Chil*. 2020 Aug;148(8):1213-1218. doi: 10.4067/S0034-98872020000801213.
44. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009 Sep;9(9):2197-202. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02788.x.
45. Famularo G, Bravi MC, Gasbarrone L, Minisola G. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an atypical case during treatment with sulfasalazine. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2):326-7. Epub 2013 Feb 13.
46. Sato M, Mizuno Y, Matsuyama K, et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Followed by Subacute Thyroiditis. *Case Rep Dermatol*. 2015 Jul 24;7(2):161-5. doi: 10.1159/000437251.
47. Orita M, Katakura Y, Kobayashi M, et al. A case of salazosulfapyridine induced hypersensitivity syndrome. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi*. 2005 May;102(5):600-4.
48. Van der Mark SC, Segers D, Bakker RC, van Wijngaarden P. Het DRESS-syndroom bij gebruik van sulfasalazine. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2010;154(18):A2161.
49. Демко ИВ, Собко ЕА, Ищенко ОП и др. DRESS/DIHS-синдром, индуцированный приемом сульфасалазина. Пульмонология. 2021;31(6):822-826.
[Demko IV, Sobko EA, Ischenko OP, et al. DRESS/DIHS syndrome induced by sulfasalazine. *Pul'monologiya*. 2021;31(6):822-826. (In Russ.)].
50. Yang CY, Dao RL, Lee TJ, et al. Severe cutaneous adverse reactions to antiepileptic drugs in Asians. *Neurology*. 2011 Dec 6;77(23):2025-33. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823b478c. Epub 2011 Nov 23.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.11.2023/31.01.2024/3.02.2024

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Федоров А.С. https://orcid.org/0009-0000-8790-5088
Савельева Ю.О. https://orcid.org/0009-0004-3770-6522
Грабовецкая Ю.Ю. https://orcid.org/0000-0003-1758-3065
Рудюк Л.А. https://orcid.org/0000-0003-4396-6043
Кучинская Е.М. https://orcid.org/0000-0002-1383-3373
Костик М.М. https://orcid.org/0000-0002-1180-8086