

ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ РЕАКЦИЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ (DRESS-СИНДРОМ), АССОЦИИРОВАННАЯ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Шамгунова Б.А.¹, Демидов А.А.¹, Заклякова Л.В.¹, Горбунова О.Е.¹, Касымова Е.Б.¹, Завьялова И.Н.²

¹ФГБОУ ВО Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru;

²Частное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть», Астрахань, e-mail: chuzmcsch@ru

DRESS-синдром – это редкий тяжелый лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности, потенциально угрожающий для жизни побочной реакцией на лекарственный препарат. Впервые DRESS-синдром был описан в начале 1930-х гг. у пациентов, которые принимали противосудорожные препараты. После были описаны случаи, связанные с применением и других лекарственных препаратов. Это заболевание проявляется как у взрослых, так и у детей. Частота возникновения DRESS-синдрома составляет от 1 на 1000 до 1 на 10 000 случаев. Характерными особенностями данного синдрома являются длительный интервал времени от первого воздействия препарата до появления симптомов и длительное течение, часто со вспышками, даже после отмены причинного препарата. Патофизиология синдрома DRESS остается не до конца понятной, но включает реактивацию вирусов герпеса (HHV-6, HHV-7, EBV и CMV), на которые организм вырабатывает сильный иммунный ответ. Серьезность данного синдрома связана с системными проявлениями, которые могут привести к полиорганной недостаточности организма. В данной статье представлен клинический случай атипичного течения DRESS-синдрома у 35-летней пациентки, возникшего на третий день приема ципрофлоксацина. У женщины присутствовали экзантема, лимфоаденопатия, лихорадка, поражение печени, гиперэозинофилия, активация цитомегаловирусной инфекции. Симптомы разрешились после прекращения приема ципрофлоксацина и лечения. Этот синдром является важным, так как от его наличия или отсутствия зависит назначение лечения пациенту и его выздоровление.

Ключевые слова: DRESS-синдром, ципрофлоксацин, герпесвирусная инфекция, лекарственная аллергия, цитомегаловирус.

DRUG-INDUCED HYPERSENSITIVITY REACTION (DRESS SYNDROME) ASSOCIATED WITH REACTIVATION OF HERPESVIRUS INFECTION (CLINICAL CASE)

Shamgunova B.A.¹, Demidov A.A.¹, Zaklyakova L.V.¹, Gorbunova O.E.¹, Kasymova E.B.¹, Zavyalova I.N.²

¹FGBOU VO «Astrakhan State Medical University Ministry of Health of Russia», Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru;

²Private Institution Health Unit Astrakhan, Astrakhan, e-mail: chuzmcsch@mail.ru

DRESS syndrome is a rare, severe, drug-induced hypersensitivity syndrome that is potentially life-threatening as an adverse reaction to a drug. DRESS syndrome was first described in the early 1930s. in patients who took anticonvulsants. Following have been described cases associated with the use of other drugs. This disease manifests itself in both adults and children. The incidence of DRESS syndrome is from 1/1000 to 1/10000 cases. A characteristic feature of this syndrome is a long time interval from the first exposure to the drug to the onset of symptoms and a prolonged course, often with outbreaks, even after discontinuation of the causative drug. The pathophysiology of DRESS syndrome is not fully understood, but includes the reactivation of herpes viruses (HHV-6, HHV-7, EBV and CMV), to which the body produces a strong immune response. The severity of this syndrome is associated with systemic manifestations that can lead to multiple organ failure. This article presents a clinical case of the atypical course of DRESS syndrome in a 35-year-old patient that occurred on the third day of ciprofloxacin. The woman had exanthema, lymphadenopathy, fever, liver damage, hypereosinophilia, activation of cytomegalovirus infection. Symptoms resolved after stopping ciprofloxacin and treatment. This syndrome is important, since the appointment or treatment of the patient and his recovery depend on the presence or absence thereof.

Keywords: DRESS syndrome; ciprofloxacin; herpesvirus infection, drug allergy, cytomegalovirus.

DRESS-синдром (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) – лекарственно-индуцированная реакция с эозинофилией и системными симптомами, сопровождается кожной сыпью, а также иммуноопосредованным повреждением внутренних органов [1, 2]. DRESS-синдром находится в одном ряду с другими клиническими формами кожной гиперчувствительности: синдромом Стивенса–Джонсона, токсическим эпидермальным некролизом, острым генерализованным экзантематозным пустулезом [3, 4].

Эпидемиология. Распространенность DRESS-синдрома составляет 1 случай на 1000/10000 населения [5]. Уровень смертности при нем достигает 10% [6]. Частота встречаемости зависит от «виновного» препарата. Многие лекарственные препараты способны быть причиной его возникновения (табл. 1) [7, 8]. Наиболее часто DRESS-синдром развивается на фоне приема антиконвульсантов [7, 9].

Таблица 1

Лекарственные препараты, являющиеся причиной развития DRESS-синдрома

Класс лекарственных средств	Лекарственные средства, часто являющиеся причиной DRESS-синдрома	Лекарственные средства, сравнительно редко являющиеся причиной DRESS-синдрома
Противосудорожные препараты (ароматические)	Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал	
Противосудорожные препараты (неароматические)	Зонисамид, ламотриджин	
Антимикробные препараты	Дапсон, триметоприм-сульфаметаксазол	Ципрофлоксацин, цефадроксил, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон, амикацин, линезолид, меропенем, тейкопланин, амоксициллин, ванкомицин, левофлоксацин, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам, азитромицин
Антиаритмические средства	Мексилетин	
Антиревматические препараты	Сульфасалазин, препараты золота	Лефлунамид, гидроксихлорохин
Противоподагрические препараты	Аллопуринол	Фебуксостат
Противоретровирусные препараты	Абакавир, невиварин	Цидофовир, тенофовир, ралтегравир

Патогенез. DRESS-синдром – это мультифакториальное заболевание, зависящее от тонкого взаимодействия между разнообразными факторами (такими как генетическая предрасположенность, реактивация вирусов герпесгруппы, аутоиммунные феномены, лекарственные взаимодействия). Возможно, каждый из перечисленных факторов является

ключевым в патогенезе заболевания. Большинство ученых считают, что DRESS-синдром развивается по механизму реакции замедленной гиперчувствительности IVB типа [3, 10].

Доказано, что DRESS-синдром ассоциирован с генами главного комплекса гистосовместимости человека (HLA). Среди генов-предикторов известны HLA-B1502, HLA-B1508, HLA-B5701, HLA-B5801 [11–13]. Локализованные на антиген-представляющих клетках продукты генов HLA играют главную роль в распознавании лекарственных гаптенов и представлении их наивным Т-лимфоцитам. Также доказано, что к развитию DRESS-синдрома предрасположены медленные ацетиляторы [7].

Ключевым фактором развития DRESS-синдрома является герпесвирусная инфекция. Последовательность вирусной реактивации, приводящей к DRESS-синдрому, достаточно хорошо изучена. Каскад активации герпесвирусов стартует с вируса Эпштейна-Барр или вируса герпеса 6-го типа, затем происходит реактивация вируса герпеса 7-го типа, заключительным звеном каскада является цитомегаловирус [14, 15]. По данным литературы, наиболее часто в крови пациентов с DRESS-синдромом типифицируется ДНК вируса герпеса 6-го типа [14]. Реактивация вируса герпеса 6-го типа является «золотым стандартом» диагностики DRESS-синдрома согласно некоторым классификационным критериям [8].

Существует мнение, что стартовым моментом DRESS-синдрома является вирусная реактивация, которая вызывает увеличение популяции Т-лимфоцитов путем перекрестного реагирования с лекарственным препаратом. В свою очередь активированные цитотоксические CD8⁺лимфоциты, направленные против вирусных антигенов, повреждают ткани у больных DRESS-синдромом [16, 17]. Однако, поскольку неактивные вирусы способны «укрываться» в Т-лимфоцитах, моноцитах/макрофагах, высвобождение вирусов можно считать ранним маркером стимуляции этих клеток, а не инициирующим событием в патогенезе DRESS-синдрома [18].

Также есть гипотеза, что «виновные» препараты могут вызывать реактивацию и антигенную презентацию капсульных форм вируса Эпштейна-Барр или других неактивных герпесвирусов В-лимфоцитам, что в свою очередь запускает мощный иммунный ответ, направленный против вирусов герпеса. Таким образом, не совсем понятно, что первично: реакция на лекарственный препарат или активация герпесвирусов.

Показано, что лекарственные взаимодействия также играют важную роль в развитии DRESS-синдрома. Например, одновременное использование ламотриджина и препарата вальпроевой кислоты приводит к конкуренции между этими двумя лекарствами при их метаболизме в печени, что удваивает период полураспада ламотриджина, это в свою очередь запускает развитие DRESS-синдрома [19].

Таким образом, DRESS-синдром – это прежде всего мощная лекарственно-индуцированная иммунная реакция, которая может последовательно стимулировать вирусную реактивацию, приводя к повреждению тканей и характерным симптомам. Тем не менее необходимы дополнительные исследования для выяснения роли вирусов и характера иммунного реагирования.

Клиника. DRESS-синдром имеет системные проявления. Заболевание обычно дебютирует в промежутке от 2 до 6 недель с момента начала лечения причинно-значимым препаратом [9]. Однако описаны случаи манифестации заболевания в промежутке от 3 до 105 дней с момента старта терапии [20]. В диапазон клинических проявлений DRESS-синдрома входят лихорадка, кожная сыпь, эозинофилия, лимфаденопатия, поражение внутренних органов (гепатит, нефрит, кардит и др.) [21].

Наиболее распространенным клиническим симптомом заболевания является лихорадка, которая обычно достигает 38–40°C [22]. Вторым наиболее распространенным признаком служит сыпь, которая вначале проявляется в виде макулопапулезной экзантемы с зудом или без него; обычно вовлекаются верхняя часть туловища и лицо; сыпь впоследствии прогрессирует и распространяется на нижние конечности [23]. Кожные проявления нередко полиморфны и могут быть представлены уртикариями, макулопапулезными элементами, везикулами, буллами, пустулами, пурпурой, мишеневидными элементами, эритродермией. Для данного заболевания характерен отек лица [24]. Лимфаденопатия является третьим наиболее распространенным проявлением синдрома, она наблюдается приблизительно у 70–75% пациентов [25]. Обычно поражаются несколько групп лимфатических узлов: они болезненные при пальпации и постепенно исчезают после отмены «виновного» препарата. Такие нарушения, как эозинофилия, лейкоцитоз, атипичный лимфоцитоз, рассматриваются как главные гематологические признаки DRESS-синдрома.

Из внутренних органов при DRESS-синдроме чаще всего поражается печень: гепатит обычно присутствует у 50–60% пациентов. Степень вовлеченности печени варьирует от умеренного повышения уровня печеночных ферментов до тяжелого фульминантного гепатита. Клинические признаки поражения почек представлены нефритом, может развиться острая почечная недостаточность [24]. У 6,7–10% пациентов происходит поражение легких в форме пневмонита, острого респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, описаны случаи DRESS-синдрома, сопровождавшегося миозитом, перикардитом, кардитом, панкреатитом, конъюнктивитом, ксеростомией, энцефалитом [7, 20]. Симптомы заболевания могут персистировать еще длительный период времени (недели, месяцы) после отмены причинно-значимого препарата, вызвавшего реакцию гиперчувствительности [3]. Некоторые

исследования свидетельствуют о риске развития аутоиммунных заболеваний после перенесенного DRESS-синдрома.

Парадоксальное ухудшение клинических симптомов может возникнуть через 3–4 дня после отмены «виновного» препарата, что лечащий врач может принять за тяжелую инфекцию. В связи с этим может быть необоснованно назначена терапия антибиотиками, что увеличивает риск развития дополнительных аллергических реакций [8].

Цель исследования: привести собственное клиническое наблюдение, иллюстрирующее атипичные варианты легочных проявлений DRESS-синдрома. Данный клинический случай иллюстрирует трудность диагностики DRESS-синдрома, который ввиду многочисленных клинических особенностей имитирует ряд серьезных системных нарушений и требует проведения дифференциального диагноза.

Больная Д., 35 лет, обратилась с жалобами на лихорадку до 40°C, распространенную кожную сыпь, увеличение нескольких групп периферических лимфатических узлов, боль в плечевых и коленных суставах, боль в мышцах.

История развития заболевания. В начале марта 2017 г. по поводу инфицированной раны стопы хирургом был назначен цiproфлоксацин перорально в дозе 2 г в сутки. Антимикробный препарат принимала в течение 10 дней. На 3-й день приема препарата отметила появление кожной сыпи и лихорадки до 38°C. По поводу «острой крапивницы» были назначены антигистаминные препараты и сеансы плазмафереза. После первого сеанса плазмафереза состояние ухудшилось: увеличилась площадь распространения кожной сыпи, появились боли в мышцах, в плечевых и коленных суставах, увеличились шейные, затылочные, подмышечные, паховые периферические лимфатические узлы. Со слов больной, была амбулаторно пролечена по поводу «реактивной артропатии» (цефтриаксон в/м), положительного эффекта от проведенной терапии не отмечено. С 22.03.2017 г. по 04.04.2017 г. пролечена в стационаре по месту жительства по поводу «медикаментозной токсикоаллергодермии, лихорадки неясного генеза» (преднизолон 30–60 мг/сут в/в коротким курсом, цефтазидим 2 г/сут в/в, найз, супрастин, тиосульфат натрия в/в). Выписана без улучшения.

История жизни. В анамнезе: ОРВИ. Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность не отягощена.

Данные объективного осмотра. Состояние средней тяжести. Температура тела 39°C. Кожные покровы бледные, влажные. Лицо и шея отечны. На лице, туловище, конечностях распространенная макулопапулезная сыпь, местами сливная с очагами шелушения и гиперпигментации. Видимые слизистые не изменены. Пальпируются группы увеличенных до 1,5–2,5 см шейных подчелюстных, околоушных, затылочных, надключичных,

подмышечных, паховых лимфатических узлов. Лимфатические узлы гиперемированные, подвижные, болезненные при пальпации, не спаяны с подлежащей тканью. Деформации суставов нет. Функция суставов не нарушена. SpO₂=98%. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 20 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные, PS=ЧСС=110 в минуту. АД на обеих руках 100/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный в эпигастрии и правом подреберье. Печень на 1,5 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка при пальпации не увеличена. Периферических отеков нет. Стул регулярный. Мочеиспускание безболезненное. Щитовидная железа не увеличена.

Данные лабораторного и инструментального обследования

Общий анализ крови от 24.03.2017 г.: эритроциты $4,3 \times 10^9$ /л, гемоглобин 129 г/л, тромбоциты 310×10^9 /л, лейкоциты $21,1 \times 10^9$ /л, сегментоядерные 55%, палочкоядерные 27%, эозинофилы 1%, базофилы 0%, моноциты 3%, лимфоциты 14%.

Общий анализ крови от 26.04.2017 г.: эритроциты $4,28 \times 10^9$ /л, гемоглобин 111 г/л, гематокрит 35,8%, MCV 83,6 фл, MCH 25,9 пг/кл, MCHC 31 г/дл, тромбоциты 275×10^9 /л, лейкоциты $8,02 \times 10^9$ /л, нейтрофилы 48,3%, эозинофилы 27,8% (абс. 3360 кл/мл), базофилы 0,2%, моноциты 7,6%, лимфоциты 16,1%, СОЭ 37 мм/ч.

Биохимическое исследование крови от 24.03.2017–26.04.2017 г.: общ IgE 87 МЕ/мл, общий белок 68 г/л, общий билирубин 13,0 мкмоль/л, АСТ 91 ЕД/л (N <32 ЕД/л), АЛТ 121 ЕД/л (N <33 ЕД/л), щелочная фосфатаза 145 МЕ/л, гамма-ГТ 52 МЕ/л, холестерин 4,3 ммоль/л, железо 5,9 мкмоль/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, мочевины 3,2 ммоль/л, креатинин 80 мкмоль/л, прокальцитонин – норма, СРБ 30 мг/л, мочевины 224,3 мкмоль/л.

Кровь на стерильность – рост микроорганизмов не обнаружен. Кал на яйца гельминтов и простейшие отр. Возбудители инфекционных заболеваний (лептоспироз, листериоз, иерсиниоз, бруцеллез, малярия) отр. Маркеры ВГВ, ВГС – отр. Антитела к ВИЧ отр.

Общий анализ мочи от 24.03.2017 г. – норма.

Иммунологические исследования крови от 24.03.2017 г.: АНФ (HEp2) отр., аутоантитела к двуспиральной ДНК отр., ANCA отр., АМА-M2 отр., РФ отр., АЦЦП отр., ПЦР (кровь) ЦМВ – обнаружен, ПЦР (кровь) ВЭБ – не обнаружен, IgG к ЦМВ >500 КП, авидность IgG к ЦМВ 90%, IgM к ЦМВ 5,0 КП, IgG к ВПГ 1-го и 2-го типов 5,13 КП, IgM к ВПГ 1-го и 2-го типов отр.

Иммунологические исследования крови от 26.04.2017 г.: IgG к ВЭБ 31,22 КП, IgM к ВЭБ отр., IgM к ЦМВ 0,33 КП, IgG к ЦМВ >250 КП, ПЦР (кровь) ЦМВ – не обнаружен.

Биопсия шейного лимфатического узла от 26.04.2017 г.: лимфоидные элементы в состоянии дистрофии. Биопсия кожи от 26.04.2017 г.: плоский эпителий с роговыми клетками; в дерме фиброз, очаги периваскулярного воспаления.

Рентгенография органов грудной клетки от 27.03.2017 г. без патологии. ЭХО-КС от 27.03.2017 г.: без патологии. УЗИ органов брюшной полости и почек 27.03.2017 г.: без патологии.

Диагноз. Синдром лекарственной гиперчувствительности к ципрофлоксацину (DRESS-синдром) с поражением кожи, лимфоаденопатией, лихорадкой, токсическим гепатитом, эозинофилией, артралгией. Хроническая цитомегаловирусная инфекция в стадии реактивации. Хроническая латентная инфекция вирус Эпштейна-Барр. Хроническая латентная инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов.

Обсуждение. Диагноз выставлен на основании диагностических критериев DRESS-синдрома (табл. 2) [5]. Представленный случай соответствует всем критериям Vosquet, всем критериям RegiSCAR, а также он может быть рассмотрен как атипичный DRESS-синдром по критериям Scar-J. В клинической практике чаще используются критерии RegiSCAR из-за их простоты [5].

Таблица 2

Диагностические критерии DRESS-синдрома

Критерии Vosquet	Критерии RegiSCAR	Критерии Scar-J
1. Кожная сыпь 2. Вовлечение внутренних органов: лимфаденопатия (>2 см в диаметре), гепатит (повышение трансаминаз >2 нормальных значений), интерстициальный нефрит, интерстициальная пневмония или кардит 3. Гематологические нарушения: количество эозинофилов >1,5×10 ³ /мкл или наличие атипичных лимфоцитов	1. Госпитализация 2. Предположительная связь реакции с лекарствами 3. Острая сыпь * 4. Лихорадка выше 38°C * 5. Лимфоаденопатия с вовлечением как минимум 2 групп лимфатических узлов 6. Вовлечение как минимум 1 внутреннего органа* 7. Изменения в общем анализе крови: <ul style="list-style-type: none"> • Лимфоцитоз или лимфопения * • Эозинофилия * • Тромбоцитопения * 	1. Макулопапулезная сыпь, появившаяся более чем через 3 недели после начала приема «виновного» препарата 2. Персистенция клинических симптомов, несмотря на отмену причинно-значимого препарата (более 2 недель после отмены). 3. Лихорадка выше 38°C 4. Уровень печеночных трансаминаз (ALT)>100 Ед/л или вовлечение других органов 5. Нарушения лейкоцитов (как минимум 1 вариант): лейкоцитоз (>11×10 ⁹ /л), атипичный лимфоцитоз (>5%), эозинофилия (1,5×10 ⁹ /л) 6. Лимфаденопатия 7. Реактивация вируса герпеса 6-го типа (HHV-6)

Все три критерия важны для постановки диагноза	Для постановки диагноза требуется >3 критериев	Типичный DRESS-синдром: для постановки диагноза требуются все 7 критериев Атипичный DRESS-синдром: для постановки диагноза требуются все критерии, за исключением реактивации HHV-6
--	--	--

Дифференциальную диагностику DRESS-синдрома проводят с вирусными инфекциями (такими как инфекционный мононуклеоз, парвовирус В19, корь и др.), реакцией «трансплантат против хозяина», болезнью Стилла у взрослых, онкологическими заболеваниями, сепсисом, бактериальным эндокардитом, другими лекарственно-индуцированными реакциями гиперчувствительности, синдромом токсического шока, болезнью Кавасаки, системным ювенильным воспалительным синдромом [8].

Особенностью описываемого случая является раннее развитие реакции гиперчувствительности: болезнь дебютировала на третий день приема цiproфлоксацина, что нехарактерно для классического DRESS-синдрома. В базе PubMed найдены описания только двух случаев DRESS-синдрома, вызванного цiproфлоксацином. Нужно отметить, что оба случая протекали атипично. В одном случае синдром развился у 47-летней женщины на второй день приема цiproфлоксацина по поводу мочевого инфекции [4]. Во втором случае DRESS-синдром дебютировал у 24-летней женщины также на второй день терапии цiproфлоксацином [2]. Очень трудно делать какие-либо выводы на основании трех случаев, но прослеживается определенная закономерность, предполагающая возможность наличия механизмов, приводящих к ранней манифестации DRESS-синдрома у пациентов, принимающих цiproфлоксацин. Другой особенностью представленного случая является его ассоциация с реактивацией цитомегаловирусной инфекции. Вероятно, момент проведения лабораторной диагностики совпал с периодом активности последнего звена «вирусного» каскада, о котором говорилось выше, – с активацией цитомегаловирусной инфекции.

Лечение DRESS-синдрома зависит от степени тяжести заболевания. Обычно используют системные глюкокортикостероиды длительным курсом в дозе 1 мг/кг/сутки (преднизолон или эквиваленты), причем терапия продолжается многие недели и месяцы с целью недопущения рецидива [24]. В случае жизнеугрожающих осложнений к лечению могут добавить внутривенные иммуноглобулины и противовирусные препараты, хотя, по некоторым данным, их эффективность сомнительна [8]. В нашем случае пациентке был назначен преднизолон перорально в дозе 60 мг в сутки на 3 месяца с постепенным снижением дозы до отмены. На фоне лечения симптомы полностью разрешились в течение 3

недель после старта терапии, за этот же период нормализовались лабораторные показатели. Наблюдение за пациенткой осуществлялось в последующие два года после перенесенной реакции: рецидива DRESS-синдрома не было.

Таким образом, DRESS-синдром – серьезная, угрожающая жизни реакция гиперчувствительности, ассоциированная с приемом лекарственных препаратов, генетической предрасположенностью, вирусами и иммунологическими феноменами. Клинические особенности могут различаться у разных пациентов. Поскольку ранняя диагностика и лечение значительно улучшают прогноз, медицинские работники должны иметь необходимые знания об этом редком заболевании.

Заключение

В основе патогенеза DRESS-синдрома лежит сложная взаимосвязь между иммунной системой, лекарственными средствами и вирусами. Диагностика и дифференциальная диагностика лекарственно-индуцированной реакции с эозинофилией и системными симптомами обычно вызывают трудности у практикующих врачей из-за редкости заболевания. На примере данного клинического случая были показаны трудности диагностики DRESS-синдрома. Рассмотренный нами клинический случай интересен быстрым развитием симптоматики, что затруднило своевременную диагностику и лечение заболевания.

Список литературы

1. Дедов А.В., Панов А.А. Сывороточные маркеры цитомегаловируса при остром коронарном синдроме и их клиническое значение // Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8. №4. С. 62-66.
2. Alkhateeb H., Said M., Cooper C.J., Gaur S., Porres–Aguilar M. DRESS syndrome following ciprofloxacin exposure: An unusual association. Am. J. Case Rep. 2013. Vol. 4, № 14. P. 526-528.
3. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей / Под редакцией Р.М. Хаитова. М.: Фармарус Принт, 2012. 72 с.
4. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug–induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Allergol Int. 2019. Vol.68, №3. P. 301–308.
5. Kano Y., Inaoka M., Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. Arch Dermatol. 2004. Vol.140, №2. P. 183–188.
6. Mustafa S.S., Ostrov D., Yerly D. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Presentation, Risk Factors, and Management. Current Allergy and Asthma Reports. 2018. Vol.18, №4. P. 26.

7. Behera S.K., Das S., Xavier A.S., Selvarajan S. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hospital Practice*. 2018. Vol. 46, №3. P. 152–162.
8. Shiohara T., Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2007. Vol.33, № 1-2. P. 124–133.
9. Choudhary S., McLeod M., Torchia D., Romanelli P.J. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Clin. Aesthetic Dermatol*. 2013. Vol.6, №6. P.31–37.
10. Nguyen D., Vidal C., Chu H., van Nunen S. Human leukocyte antigen–associated severe cutaneous adverse drug reactions: from bedside to bench and beyond. *Asia Pac Allergy*. 2019. Vol. 9, №3. P. 20.
11. Chung W-H., Hung M-I., Hong H-S., Hsieh M-S., Yang L-C., Ho H-C., Wu J-Y., Chen Y-T. Medical genetics: a marker for Stevens–Johnson syndrome. *Nature*. 2004. Vol.428, № 6982. P.486.
12. Hung S-I., Chung W-H., Jee S-H., Chen W-C., Chang Y-T., et al. Genetic susceptibility to carbamazepine–induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006. Vol.16, №4. P. 297-306.
13. Mallal S., Phillips E., Carosi G., Molina J-M., Workman C., Tomazic J., et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N. Engl. J. Med*. 2008. Vol.358, №6. P. 568–579.
14. Tohyama M., Hashimoto K., Yasukawa M., Kimura H., Horikawa T., Nakajima K. et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug– induced hypersensitivity syndrome. *Br. J. Dermatol*. 2007. Vol.157, №6. P. 934–940.
15. Касымова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Зулъкарнеев Р.Ш. Динамика герпесвирусных инфекций у детей Астраханской области по данным ПЦР-диагностики // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7. № 2. С. 116–119.
16. Kano Y., Shiohara T. The variable clinical picture of drug–induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin. North Am*. 2009. Vol.29, №3. P. 481–501.
17. Picard D., Janela B., Descamps V., D’Incan M., Courville P., Jacquot S. et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci. Transl. Med*. 2010. Vol. 2 ,№ 46. P. 46–62.
18. Roujeau J-C., Dupin N. Virus Reactivation in Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Dress) Results from a Strong Drug–Specific Immune Response. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol.5, №3. P. 811–812.
19. Bohan K.H., Mansuri T.F., Wilson N.M. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: implications for pharmaceutical care. *Pharmacotherapy*. 2007. Vol.27, № 10. P.1425–1439.

20. Um S.J., Lee S.K., Kim Y.H., Kim K.H., Son C.H., Roh M.S., Lee M.K. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J. Investig Allergol Clin. Immunol.* 2010. Vol.20, № 7. P. 556–562.
21. Criado P.R., Avancini J., Santi C.G., Medrado A.T.A., Rodrigues C.E., de Carvalho J.F. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr. Med. Assoc. J. IMAJ.* 2012. Vol.14, №9. P.577–582.
22. Sahnoun R., Aïdli S.El., Lakhoua G. DRESS syndrome induced by ciprofloxacin. *Nephrol. Ter.* 2015. Vol.11, №2. P.111–113.
23. Kumari R., Timshina D.K., Thappa D.M. Drug hypersensitivity syndrome. *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.* 2011. Vol.77, №1. P.7–15.
24. Corneli H.M. DRESS Syndrome: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Pediatrics Emergency Care.* 2017. Vol. 33, № 7. P. 499–502.
25. Wang L., Mei X-L. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Retrospective Analysis of 104 Cases over One Decade. *Chin. Med. J. (Engl).* 2017. Vol.130, №8. P. 943–949.