Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова

Поражение печени при DRESS-синдроме, индуцированном карбамазепином: трудности своевременной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы)

Е.В. Винницкая, д.м.н., Е.С. Сбикина, к.м.н., Ю.Г. Сандлер, к.м.н., А.В. Анисонян, к.м.н., Т.Ю. Хайменова, к.м.н., А.Э. Шетманюк, С.Н. Бацких, д.м.н.

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, VinnitskayaEV@zdrav.mos.ru

Для цитирования: Винницкая Е.В., Сбикина Е.С., Сандлер Ю.Г. и др. Поражение печени при DRESS-синдроме, индуцированном карбамазепином: трудности своевременной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы). Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (28): 102–111.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-28-102-111

DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) представляет собой редкую, потенциально жизнеугрожающую реакцию лекарственной гиперчувствительности, обусловленную идиосинкразическим иммунным ответом на лекарственный препарат. Заболевание характеризуется длительным латентным периодом после начала приема препарата, лихорадкой, кожной сыпью, гематологическими нарушениями и полиорганным поражением. Наиболее частыми триггерами являются ароматические противосудорожные препараты, включая карбамазепин, а также некоторые антибактериальные средства. Поражение печени является одним из наиболее частых висцеральных проявлений DRESS-синдрома и основной причиной летальных исходов. Вследствие клинического полиморфизма DRESS-синдром нередко остается нераспознанным, а поражение печени ошибочно интерпретируется как изолированное лекарственное поражение печени (ЛПП) без учета системного характера заболевания либо как проявление инфекционного процесса. Это приводит к задержке установления диагноза и начала адекватной терапии.

***Цель** – представить клиническое наблюдение DRESS-синдрома, индуцированного карбамазепином, с акцентом на диагностические сложности его распознавания у пациента с ЛПП, а также обобщить современные данные литературы по вопросам патогенеза, диагностики и лечения данного синдрома.*

***Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинического наблюдения пациента 55 лет с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических данных. Диагноз DRESS-синдрома верифицирован по шкале Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR). Дополнительно выполнен обзор современной литературы, посвященной эпидемиологии, патогенетическим механизмам, диагностическим критериям и современным подходам к терапии DRESS-синдрома.*

***Результаты.** У пациента, получавшего карбамазепин по поводу невралгии тройничного нерва, через четыре недели после начала терапии развились лихорадка, распространенная эритематозная сыпь, эозинофилия и выраженное лекарственно-индуцированное поражение печени с преобладанием цитолитического синдрома. На первоначальном этапе заболевание было расценено как ЛПП. После проведения пульс-терапии метилпреднизолоном отмечалось кратковременное клиническое улучшение, однако последующее рецидивирование симптомов сопровождалось прогрессированием печеночно-клеточной недостаточности и поражением почек. Оценка по шкале RegiSCAR составила 8 баллов, что соответствовало достоверному диагнозу DRESS-синдрома. Назначение системной глюкокортикоидной терапии привело к регрессу клинических проявлений и нормализации*

лабораторных показателей. Проведенный обзор литературы подтвердил, что ведущими причинами поздней диагностики DRESS-синдрома остаются длительный латентный период, вариабельность клинической картины и отсутствие настороженности врачей в отношении данного синдрома у пациентов с ЛПП.
Заключение. *Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что DRESS-синдром следует рассматривать как одну из возможных причин ЛПП, особенно при наличии кожных проявлений, эозинофилии, полиорганного поражения и характерного латентного периода после начала приема лекарственного препарата. Для своевременной диагностики необходимо использование диагностических критериев RegiSCAR, исключение альтернативных причин поражения печени и активный поиск реактивации герпесвирусных инфекций. Своевременная отмена препарата-триггера и раннее назначение системных глюкокортикоидов остаются основой успешного лечения.*

Ключевые слова: *DRESS-синдром, карбамазепин, лекарственная гиперчувствительность, лекарственное поражение печени (ЛПП), RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions), полиорганное поражение, клиническое наблюдение*

Введение

DRESS-синдром (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) представляет собой одну из наиболее тяжелых и жизнеугрожающих форм нежелательных лекарственных реакций, обусловленных гиперчувствительностью замедленного типа. Заболевание характеризуется длительным латентным периодом (две – восемь недель от начала приема препарата-триггера), высокой лихорадкой, генерализованной экзантемой, лимфаденопатией, гематологическими изменениями (эозинофилией и атипичным лимфоцитозом), а также висцеральными поражениями, среди которых наиболее часто встречается лекарственное поражение печени (ЛПП), нередко протекающее по типу тяжелого гепатита с массивным некрозом гепатоцитов; реже вовлекаются миокард, интерстициальная ткань почек и легкие [1, 2]. Спектр клинических вариантов широк: от относительно легких форм, регрессирующих после отмены препарата-виновника, до быстро прогрессирующих с полиорганной недостаточностью. Летальность при указанном заболевании достигает 10% [2, 3].

В основе патогенеза DRESS-синдрома лежит сложное взаимодействие генетических, иммунологических факторов и вирусных агентов. В исследованиях было показано, что наличие аллели HLA-A*31:01 связано с реакциями гиперчувствительности, вызванными карбамазепином, у лиц североевропейского происхождения. Наличие этой аллели повышало риск с 5,0 до 26,0%, а ее отсутствие снижало риск с 5,0 до 3,8% [4, 5]. Доказана также ключевая роль реактивации герпесвирусов – вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ-1/2), вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), цитомегаловируса (ЦМВ), – которая не только участвует в инициации воспалительного каскада, но и определяет характерное двухфазное течение синдрома – рецидив или усиление симптоматики через две – четыре недели после острой фазы [1, 3, 6].

Долгое время DRESS-синдром оставался малоизвестным, однако в последние десятилетия представления о его механизмах значительно расширились. Первые описания сходных реакций относятся к 1930-м годам у пациентов, принимавших фенитоин [7]. В 1950 г. был зарегистрирован случай лихорадки, эксфолиативного дерматита и гепатита, названный «гиперчувствительностью к дилантину» [8]. В дальнейшем аналогичные реакции описывали при применении карбамазепина, фенобарбитала, ламотриджина и других препаратов под множеством терминов – псевдолимфома, антиконвульсантная гиперчувствительность и др. В 1996 г. H. Bocquet и соавт. предложили универсальное название – Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS-синдром) [9].

Накопленный к началу XXI в. клинический материал подтвердил высокую частоту поражения печени и гематологических нарушений, однако механизмы отсроченного и двухфазного течения оставались неясными. Ключевой прорыв произошел в 1998 г., когда Y. Suzuki и соавт. выявили реактивацию ВГЧ-6 у пациентов с DRESS-синдромом [10], что впоследствии было подтверждено для других герпесвирусов и легло в основу современной модели патогенеза. Позднее были установлены генетические предикторы – ассоциации с аллелями HLA, что открыло перспективы для персонализированного подхода к профилактике тяжелых реакций гиперчувствительности [4, 5, 11].

В настоящей работе представлен обзор современных данных об этиопатогенезе, клинических проявлениях и подходах к ведению пациентов с DRESS-синдромом, а также описание собственного клинического наблюдения, демонстрирующего трудности дифференциальной диагностики и значимость мультидисциплинарного подхода.

Эпидемиология и прогноз

Точная частота DRESS-синдрома в популяции остается неизвестной. По данным литературы, популяционный риск варьирует от 1 : 1000 до 1 : 10 000 случаев на число применений лекарственных препаратов [2, 12]; заболеваемость оценивается на уровне 0,9 на 100 тысяч населения в год, а среди госпитали-

зированных пациентов этот показатель колеблется от 2,18 до 40 на 100 тысяч населения в год [12]. Столь значительная вариабельность данных может быть обусловлена отсутствием унифицированных регистров и низкой выявляемостью (вследствие полиморфизма клинических проявлений). Прогноз при DRESS-синдроме определяется прежде всего тяжестью висцеральных поражений, причем ведущей причиной летальных исходов служит поражение печени, нередко протекающее с массивным некрозом гепатоцитов и острой печеночной недостаточностью.

Согласно результатам крупного проспективного исследования RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions – регистр тяжелых кожных нежелательных реакций), летальность в исходе DRESS-синдрома составляет 1,7% [13], однако, по результатам ряда других работ, этот показатель достигает 10% [2, 9], что, вероятно, связано с различиями в дизайне исследований, критериях включения и генетических особенностях популяций.

Помимо печеночной недостаточности, в структуру осложнений, потенциально ухудшающих прогноз, входят миокардит с риском развития сердечной недостаточности и фатальных аритмий, интерстициальный нефрит с исходом в острое почечное повреждение, а также тяжелый пневмонит. К более редким, но клинически значимым осложнениям относят перикардит и менингоэнцефалит, которые могут существенно затруднять дифференциальную диагностику и требовать дополнительных инструментальных и лабораторных методов верификации.

В клинической практике DRESS-синдром нередко остается нераспознанным на ранних этапах, что обусловлено широким спектром проявлений, отсутствием патогномоничных симптомов, сходством с инфекционными и аутоиммунными заболеваниями. Это диктует необходимость формирования у врачей различных специальностей четких представлений о клинической картине, ключевых патогенетических механизмах и факторах риска развития синдрома как необходимого условия для своевременной диагностики, отмены препарата-триггера и назначения адекватной терапии, что в конечном счете определяет благоприятный исход заболевания.

Этиопатогенез DRESS-синдрома

Триггерные препараты и факторы риска

DRESS-синдром может развиваться на фоне приема различных лекарственных средств. Наиболее частыми триггерами выступают антибактериальные средства, ароматические противосудорожные препараты (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал), противотуберкулезные и антиретровирусные препараты, аллопуринол, а также нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [2, 13]. Следует отметить, что в 10–20% случаев идентифицировать конкретный препарат-триггер не представляется возможным, что обусловлено полипрагмазией, стертой клинической картиной или недостаточной осведомленностью врачей об этом синдроме [13, 14]. По данным систематического обзора 2023 г. [13], среди наиболее часто вовлеченных в DRESS-синдром классов препаратов лидировали антибиотики – пиперациллин/тазобактам (7%) – и противоэпилептические средства – карбамазепин (8%) (рис. 1).



Рис. 1. Распределение зарегистрированных случаев DRESS-синдрома по классам препаратов, абс. (по [13])

Важно подчеркнуть, что не все лекарственные средства обладают равным потенциалом к индукции DRESS-синдрома. Наибольший риск связан с препаратами, метаболизирующимися с образованием реактивных промежуточных соединений, способных ковалентно связываться с белками и выступать в роли гаптенов, запуская каскад иммунных реакций. К числу таких препаратов относятся ароматические антиконвульсанты (фенитоин, карбамазепин) и аллопуринол, которые рассматриваются в качестве классических «высокорисковых» триггеров. Вместе с тем в последние годы опубликованы сообщения о развитии DRESS-синдрома на фоне приема относительно новых классов лекарственных средств, включая ингибиторы протонной помпы, блокаторы рецепторов ангиотензина II и биологические препараты, что существенно расширяет спектр потенциальных этиологических факторов и требует от клиницистов постоянной настороженности [13, 14].

Генетическая предрасположенность

Значительную роль в реализации лекарственной гиперчувствительности играют генетические факторы. Установлено, что носительство определенных аллелей HLA достоверно повышает риск развития реакции. Для карбамазепина ассоциированными являются HLA-B*15:02 (преимущественно у лиц юго-восточноазиатского происхождения) и HLA-A*31:01 (у европеоидов и японцев), для аллопуринола – HLA-B*58:01 [4–6]. Данные находки не только подтверждают иммунологическую природу синдрома, но и открывают возможности для превентивного генетического скрининга в группах высокого риска. Наряду с этим полиморфизм генов ферментов детоксикации ксенобиотиков (эпоксидгидролазы и глутатион-S-трансферазы) также влияет на индивидуальную восприимчивость к развитию DRESS-синдрома, способствуя внутриклеточному накоплению реактивных промежуточных метаболитов [12].

Помимо генетической предрасположенности, в качестве факторов риска рассматриваются женский

пол, пожилой возраст, наличие аутоиммунных заболеваний, а также в некоторых случаях определенные дозозависимые эффекты, однако эти ассоциации остаются дискутабельными и требуют дальнейшего изучения [12].

Молекулярные модели Т-клеточного распознавания

В отношении молекулярных механизмов распознавания низкомолекулярных лекарственных соединений Т-клеточными рецепторами с последующей активацией иммунного ответа предложен ряд концептуальных моделей. В настоящее время наиболее широкое обсуждение в литературе получили три основные гипотезы: гаптеновая/прогаптеновая модель, модель фармакологического взаимодействия и модель измененного пептидного репертуара [3, 15].

Гаптеновая модель. Классический гаптеновый (метаболический) путь преимущественно описан для ароматических антиконвульсантов (фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, окскарбазепин, ламотриджин). Согласно этой концепции, низкомолекулярные соединения (молекулярная масса < 1000 Да) сами по себе не обладают иммуногенностью; их аллергенный потенциал реализуется либо через ковалентное связывание с белками-носителями (гаптены), либо посредством метаболической активации до реактивных интермедиатов (прогаптены). Образующийся гаптен-белковый конъюгат активирует факторы врожденного иммунитета (в том числе через Toll-подобные рецепторы 7 и 8), подвергается процессингу и презентируется в комплексе с молекулами HLA, что индуцирует Т-клеточный ответ и, потенциально, стимуляцию В-клеток. Кроме того, дефицит ферментов детоксикации способствует накоплению реактивных эпоксидов, которые генерируют сигналы опасности и ковалентно модифицируют пептиды, формируя неоантигены, презентируемые в контексте HLA, с последующей инициацией Т-клеточного ответа [3, 14]. Данная модель объясняет иммуногенность многих лекарственных средств, однако неприменима к химически инертным соединениям, для которых предложена альтернативная концепция прямого фармакологического взаимодействия (p-i).

Концепция p-i. Наряду с гаптеновым путем для ряда препаратов, индуцирующих DRESS-синдром (включая карбамазепин и аллопуринол), предложена гипотеза фармакологического взаимодействия с иммунными рецепторами (p-i – pharmacological interaction with immune receptors) [16]. В рамках этой модели лекарственное средство связывается с иммунным (Т-клеточным) рецептором посредством нековалентных связей без участия пептида, генерируя первичный сигнал, который в большинстве случаев недостаточен для полноценной активации Т-клеток с последующим синтезом цитокинов и пролиферацией. Усиление сигнала происходит за счет дополнительного взаимодействия с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Совокупное связывание с препаратом и HLA стимулирует Т-клетки. Поскольку данный механизм активации отклоняется от канонических правил развития физиологического иммунного ответа, последующие эффекты проявляются хаотично и нескоординированно (как *in vivo*, так и *in vitro*). В отличие от гаптеновой модели, p-i предполагает прямое обратимое связывание лекарства или его метаболита с Т-клеточным рецептором и/или HLA-молекулой без обязательной ковалентной модификации пептида. Эта концепция позволяет объяснить отсроченный характер реакции (требуется время для накопления p-i-реактивных Т-клеток), двухфазность течения, а также феномен множественной лекарственной гиперчувствительности. Таким образом, в зависимости от химической структуры препарата инициация Т-клеточного ответа может реализоваться по p-i пути (прямое связывание), по гаптеновому пути (через реактивные метаболиты) или комбинированно [16].

Согласно *модели измененного пептидного репертуара*, препарат нековалентно «встраивается» в связывающем кармане (или карманах) HLA, изменяет ее конформацию, что заставляет ее представлять иммунной системе совершенно иные аутоантигены (пептиды), которые в норме с ней не ассоциированы. Поскольку такие пептиды не встречались в тимусе в период формирования Т-клеточной толерантности, у носителей HLA они распознаются активированными $CD8^+$ Т-лимфоцитами как чужеродные, что запускает массивный иммунный ответ с лихорадкой, сыпью и поражением внутренних органов [3, 15].

Все три модели в итоге приводят к Т-клеточной активации, которая индуцирует цитокиновый шторм и транзиторную иммуносупрессию, облегчающую реактивацию латентных герпесвирусов, особенно ВГЧ-6.

Реактивация герпесвирусов и Т-клеточный дисбаланс

Активированные Т-лимфоциты секретируют провоспалительные цитокины – фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 6 и интерферон гамма (ИФН-γ) [17, 18]. Эти медиаторы, с одной стороны, поддерживают системное воспаление, с другой – создают состояние транзиторной иммуносупрессии, достаточной для реактивации герпесвирусов, персистирующих в латентной форме в Т-лимфоцитах и моноцитах, в первую очередь ВГЧ-6. Реактивация ВГЧ-6 подтверждается у большинства пациентов с DRESS-синдромом нарастанием титра специфических иммуноглобулинов (Ig) G и выявлением вирусной ДНК; реже реактивируются ВЭБ, ЦМВ и ВГЧ-7. Длительный латентный период между началом приема препарата и развернутой клинической картиной отражает время, необходимое для накопления реактивных Т-клеток и последующей амплификации вирусной репликации [17, 18]. Ключевым звеном, определяющим тяжесть и двухфазность DRESS-синдрома, служит дисбаланс регуляторных Т-клеток (Treg). В острую фазу (0–11 дней) цитокины, особенно ИЛ-6, стимулируют экспансию Treg, которые обладают высокой чувствительностью к инфицированию ВГЧ-6: вирус проникает в них, и их чрезмерная пролиферация сопровождается утратой супрессорной функции. Вследствие этого Treg

вместо подавления иммунного ответа теряют способность эффективно контролировать воспаление, и иммунная реакция, направленная против лекарства и вируса, не сдерживается, а усиливается. В подострой стадии (11–36 дней) высокий уровень ИЛ-6 способствует переключению Treg-клеток на Th17-фенотип. Th17-лимфоциты, в свою очередь, продуцируют дополнительные провоспалительные цитокины (ИЛ-17, ИЛ-22), потенцируя системное воспаление и полиорганное поражение [17]. Данный трехфазный каскад: лекарственная активация → реактивация ВГЧ-6 → дисфункция Treg и сдвиг в Th17 – объясняет как характерную двухфазную динамику клинических симптомов, так и высокий риск тяжелых висцеральных осложнений при DRESS-синдроме [17].

Таким образом, патогенез DRESS-синдрома представляет собой последовательный каскад, запускаемый лекарственным препаратом (через p-i или гаптеновый путь) и ведущий к Т-клеточной активации, цитокиновому шторму и транзиторной иммуносупрессии. Это создает условия для реактивации вирусов (ВЭБ, ВПГ-1/2, ВГЧ-6, ЦМВ), которые, инфицируя регуляторные Т-клетки, лишают их супрессорной функции и индуцируют переключение на Th17-фенотип. Замыкающийся порочный круг воспаления объясняет отсроченный дебют, двухфазность и полиорганное поражение, что обосновывает терапию, направленную на иммуносупрессию и контроль вирусной реактивации.

Диагностические критерии

Первые диагностические критерии DRESS-синдрома были предложены H. Bocquet и соавт. в 1996 г. и включали три обязательных признака: обширные кожные высыпания, эозинофилию > 1,5 × 10^9/л или наличие атипичных лимфоцитов, а также поражение как минимум одного внутреннего органа [9]. Однако в последующем было установлено, что чувствительность и специфичность данных критериев недостаточны для клинического применения, что послужило основанием для разработки двух современных диагностических систем – шкалы RegiSCAR (2007) и критериев J-SCAR (Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions – японский исследовательский комитет по тяжелым кожным нежелательным реакциям) (2006) [19, 20].

Шкала RegiSCAR представляет собой балльную систему, включающую оценку следующих параметров: лихорадка ≥ 38,5 °C, лимфаденопатия (поражение не менее двух групп лимфатических узлов), эозинофилия ≥ 0,7 × 10^9/л или > 10%, наличие атипичных лимфоцитов, кожная сыпь с отеком лица, поражение внутренних органов, а также затяжной регресс симптомов более 15 дней. Сумма набранных баллов позволяет классифицировать случай как определенный (≥ 6 баллов), вероятный (4–5 баллов), возможный (2–3 балла) или исключенный (< 2 баллов). Валидационные исследования продемонстрировали чувствительность шкалы на уровне 94,3% при специфичности 60% [1, 19].

Критерии J-SCAR, в свою очередь, отличаются включением реактивации ВГЧ-6 в качестве обязательного седьмого признака для верификации типичного случая [20]. Однако практическое применение данной системы ограничено необходимостью проведения специализированного вирусологического тестирования, что не всегда доступно в рутинной клинической практике. Сравнительные исследования выявили значительно более низкую чувствительность J-SCAR: в работе S. Sasidharanpillai и соавт. (2022) лишь 35,8% пациентов с подтвержденным по шкале RegiSCAR DRESS-синдромом соответствовали ее критериям; среди тяжелых случаев данный показатель составил 55,2 против 98,3% [21].

Таким образом, для применения в рутинной клинической практике и эпидемиологических исследованиях предпочтительной является шкала RegiSCAR, характеризующаяся высокой чувствительностью и отсутствием необходимости в специализированных вирусологических тестах. Критерии J-SCAR сохраняют свою ценность преимущественно для научных исследований, направленных на изучение патогенетической роли герпесвирусов в развитии DRESS-синдрома.

Клиническое наблюдение

Пациент, мужчина 55 лет, поступил в отделение заболеваний печени Московского клинического научно-практического центра им. А.С. Логинова 24 марта 2026 г. с жалобами на резкую слабость, снижение массы тела на 10 кг за последний месяц и интермиттирующий кожный зуд.

Анамнез жизни – без особенностей; алкоголь употреблял эпизодически, в умеренных дозах; сопутствующей патологии не выявлено; лекарственной и пищевой аллергии не отмечалось.

Анамнез заболевания: в начале января 2026 г. после экстракции зуба развилась невралгия второй ветви правого тройничного нерва, по поводу чего пациент получал кортексин, сермион, амитриптилин, эпизодически – кеторол, а также карбамазепин (200 мг/сут). Через четыре недели от начала терапии зафиксировано повышение температуры тела до 38,8–39 °C, а спустя еще два дня появилась распространенная пятнисто-папулезная сыпь на лице, шее, туловище и конечностях (без поражения слизистых оболочек). После полной отмены лекарственной терапии лихорадка и экзантема сохранялись.

С 9 марта в лабораторных анализах выявлены умеренное повышение трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ) 57,4 Ед/л, аспартатаминотрансфераза (АСТ) 78,3 Ед/л), билирубина (до 43,0 мкмоль/л) и эозинофилия периферической крови (10%, абс. 1,01 × 10^9/л). К 13 марта лабораторные показатели ухудшились: АЛТ – 542,6 Ед/л, АСТ – 215,0 Ед/л, общий билирубин – 53,2 мкмоль/л. Маркеры вирусных гепатитов (поверхностный антиген вирусного гепатита В, антитела к вирусу гепатита С) и антитела класса IgM к герпесвирусам (ВЭБ, ВПГ-1/2, ВГЧ-6, ЦМВ) не обнаружены. Одна-



Рис. 2. Кожные высыпания в стадии регресса: бледно-розовые папулы и пятна с отрубевидным шелушением, стойкие очаги поствоспалительной гиперпигментации у наблюдаемого пациента (фото от 24.03.2026 г.)

ко при исследовании IgG выявлены низкие титры к ВЭБ и ВПГ-1/2, а также титр 1 : 320 к ВГЧ-6; антитела класса G к ЦМВ не обнаружены.

Диагностирован лекарственный гепатит; проведен короткий курс дексаметазона (4 мг) и цефтриаксона без клинического эффекта.

При объективном осмотре у пациента отмечалась значительная гепатомегалия (край печени достигал гребня подвздошной кости), при ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости признаков портальной гипертензии не выявлено. С учетом нарастания проявлений цитолиза и холестаза с 16 по 19 марта проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (с временным улучшением), однако после ее окончания цитолиз и холестаз снова усилились, что потребовало госпитализации в специализированный центр.

Объективный статус при поступлении (24.03.2026 г.): состояние средней тяжести. Индекс массы тела 24 кг/м^2. Температура тела 36,7 °С. Сознание ясное. Кожные высыпания в стадии регресса: бледно-розовые элементы с отрубевидным шелушением, стойкие очаги поствоспалительной гиперпигментации (рис. 2). Сердечно-легочная система без патологии. Живот мягкий, безболезненный. Печень +5 см, плотноэластическая. Селезенка не пальпируется.

Лабораторные данные при поступлении (25.03.2026 г.): в анализах крови: лейкоцитоз – 10,02 × 10^9/л, эозинофилия – 6,8%, выраженный цитолиз (АЛТ/АСТ – 525,9/159,1 Ед/л) и холестаз (гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП) – 553,6 Ед/л, щелочная фосфатаза (ЩФ) 323,9 Ед/л). Коагулограмма: международное нормализованное отношение (МНО) – 1,44. Иммунограмма: гипергаммаглобулинемия (IgG 20,3 г/л), антинуклеарный фактор (АНФ) 1 : 160 (мелко-/крупнокрапчатое), антитела к гладкой мускулатуре (Anti-Smooth Muscle Antibody, ASMA) 1 : 80.

Инструментальные методы исследования: УЗИ органов брюшной полости – гепатомегалия (123/166 мм), лимфоаденопатия гепатодуоденальной зоны (17 × 8,20 × 8 мм) и парапанкреатической области (17 × 7 мм); диаметр воротной вены – 13 мм, селезенка обычных размеров. Признаков портальной гипертензии нет.

Компьютерная томограмма (КТ) органов грудной клетки и органов брюшной полости с контрастированием: без значимых патологических изменений. Отмечены стеатоз печени и поджелудочной железы; гепатомегалия (238 × 123 × 179 мм). Селезенка обычных размеров. При чреспищеводной эхокардиографии (ЧП-ЭхоКГ) вегетации на клапанах сердца не обнаружены.

Дифференциальный диагноз и течение: при поступлении в качестве ведущего диагноза рассматривался острый лекарственный гепатит, индуцированный карбамазепином (с возможным дополнительным вкладом амитриптилина и сермиона). Дифференциально исключалась бактериальная инфекция, связанная с недавней экстракцией зуба, а также лекарственно-индуцированный аутоиммуноподобный гепатит (на основании АНФ 1 : 160, ASMA 1 : 80, IgG 20,3 г/л). Лекарственный генез подтверждался: временной связью с карбамазепином (четыре недели), периферической эозинофилией, отсутствием маркеров вирусов гепатитов В и С и острой герпесвирусной инфекции (IgM к ВЭБ, ВПГ-1/2, ВГЧ-6, ЦМВ отрицательно). В то же время лихорадка, повышение С-реактивного белка (СРБ), ферритина (СРБ – 38,7 мг/л, ферритин – 1005 мкг/л) и недавняя экстракция зуба диктовали необходимость исключения инфекции; эмпирически назначен цефтриаксон с последующей заменой на резервные антибиотики и антимикотики, однако посевы крови стерильны.

После пульс-терапии метилпреднизолоном отмечено снижение трансаминаз, однако к 31 марта, несмотря на их дальнейшее падение, нарастали признаки печеночной недостаточности (альбумин – с 30,1 до 25,7 г/л, МНО – с 1,44 до 1,6) (рис. 3).

Нарастание печеночной недостаточности, нефритический синдром (протеинурия до 2,5 г/л, гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия с 31 марта) и резкий подъем СРБ позволили расценить клиническую картину как системное поражение, объединив разрозненные данные (отсроченный дебют после карбамазепина, экзантема, лихорадка, эозинофилия, лимфаденопатия, гепатит с холестазом, нефрит, двухфазное течение с рецидивом после пульс-терапии) в единый синдромальный комплекс. Был установлен диагноз DRESS-синдрома. Проведенный расчет по шкале RegiSCAR подтвердил предположение: сумма баллов составила 8, что соответствует достоверному (определенному) DRESS-синдрому (таблица).

Интерпретация баллов по шкале RegiSCAR [12] для DRESS-синдрома: < 2 – исключение, 2–3 – возможный, 4–5 – вероятный, ≥ 6 – достоверный.

У данного пациента по шкале RegiSCAR сумма баллов, равная 8, соответствует достоверному (определенному)

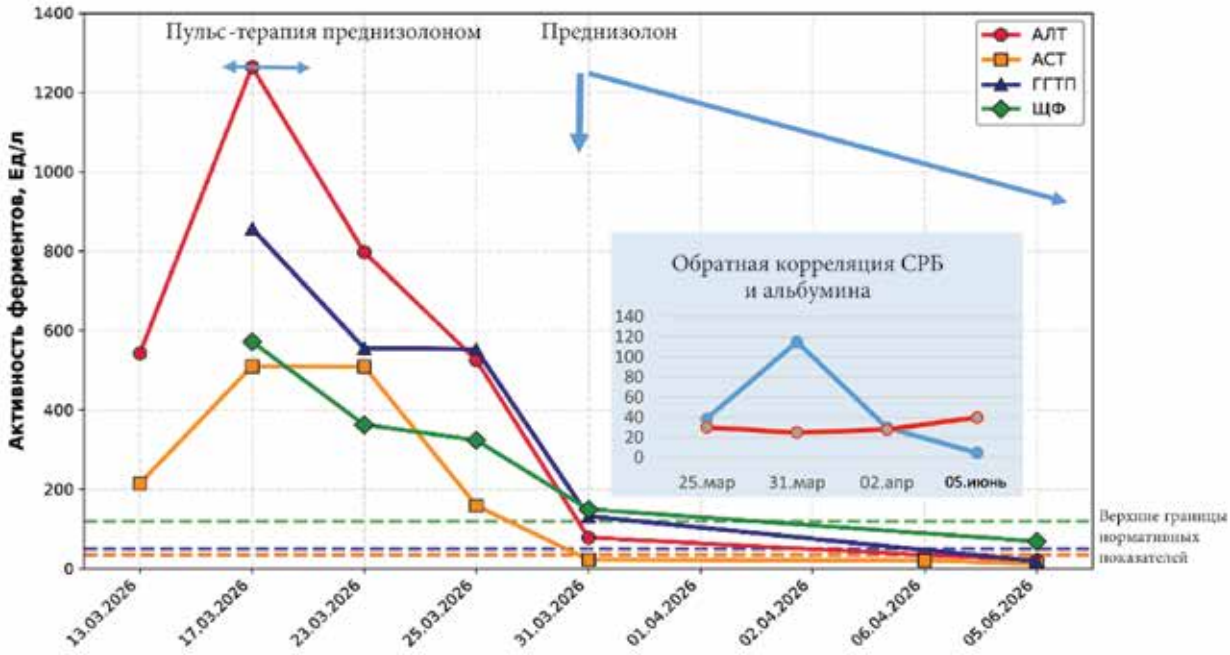


Рис. 3. Динамика основных лабораторных параметров в период с 13.03.2026 по 05.06.2026 г.

DRESS-синдрому (пороговое значение ≥ 6 баллов). Таким образом, диагноз DRESS-синдрома у пациента верифицирован на основании объективных критериев. Косвенным подтверждением служит выявление IgG-антител к ВГЧ-6 в титре 1 : 320 – серологического маркера, ассоциированного с DRESS-синдромом, однако этот показатель не оценивали в динамике, и он не входит в балльную систему RegiSCAR.

Лечение и исход

В связи с подтвержденным DRESS-синдромом и сохраняющейся полиорганной дисфункцией с 31 марта инициирована терапия системными глюкокортикоидами. Преднизолон назначали внутривенно в стартовой дозе 180 мг/сут (2 мг/кг/сут) с последующим переходом на пероральный прием (80 мг/сут) и медленным титрованием (по 10 мг каждые 5–7 дней) под контролем печеночных ферментов и СРБ. К 5 июня доза снижена до 40 мг/сут; дана рекомендация продолжать терапию не менее трех месяцев с последующей постепенной отменой, что соответствует современным рекомендациям для тяжелых форм с полиорганным поражением [1, 2]. Эксперты в целом сходятся во мнении, что после стабилизации клинических и лабораторных показателей целесообразно медленное снижение дозы в течение нескольких недель или месяцев с учетом склонности к рецидивам DRESS-синдрома [17, 22].

На фоне лечения к 4 апреля достигнута нормализация биохимических маркеров (АЛТ – 34,7 Ед/л, СРБ – 4,8 мг/л, альбумин – 40,5 г/л, МНО – 0,98) и полная редукция нефритического синдрома (протеинурия, гематурия, цилиндрурия – регресс).

Пациент выписан на 12-й день госпитализации в удовлетворительном состоянии с рекомендацией продолжить амбулаторный прием преднизолона по нисходящей схеме под контролем биохимических показателей и клинического анализа мочи, с мониторингом функции щитовидной железы и аутоантител в периоде реконвалесценции. Единых рекомендаций по частоте и продолжительности наблюдения не существует, однако ввиду возможных отдаленных последствий, проявляющихся в течение двух лет [23], целесообразно динамическое наблюдение в течение как минимум этого периода, а также скрининг психологических симптомов (депрессия, тревожность, фармакофобия) в первые 12 месяцев [1].

Обсуждение

Значимость представленного клинического наблюдения определяется не только редкостью DRESS-синдрома, но и сложностью его ранней верификации, а также недостаточной осведомленностью клиницистов относительно этого тяжелого, жизнеугрожающего осложнения лекарственной терапии.

Ретроспективный анализ данного клинического случая позволил определить несколько аспектов истории болезни, затруднивших диагностику и заслуживающих внимания врачей широкой практики.

Существенным препятствием для своевременной диагностики послужила неполноценная интерпретация ранних клинических данных. В дебюте заболевания лихорадка и макулопапулезная сыпь, развившиеся спустя четыре недели от начала приема карбамазепина, и неврологами, и терапевтами амбулаторного звена не были ассоциированы с лекарственно-индуцированным гиперчувствительным синдромом. Несмотря на то что карбамазепин относится к препаратам наиболее высокого риска DRESS-синдрома, состояние пациента рассматривалось как обычная аллергическая реакция на препарат без признаков системного поражения.

Результаты оценки диагностических критериев DRESS-синдрома по шкале RegiSCAR у наблюдаемого пациента

№	Критерий	Данные из истории болезни	Балл
1	Лихорадка ≥ 38,5 °C	Гипертермия до 39 °C	**+1**
2	Увеличение лимфоузлов ≥ 2 областей, > 1 см	УЗИ от 25.03.2026: л/у по ходу гепатодуоденальной связки 17 × 8 мм и 20 × 8 мм, парапанкреатический 17 × 7 мм (размеры > 1 см, две области)	**+1**
3	Эозинофилия	Абсолютная: макс 1,01 × 10^9/л (диапазон 0,7–1,5). Относительная: макс 10% (порог 10%). Атипичные лимфоциты не описаны	**+1**
4	Атипичные лимфоциты	В лейкоцитарных формулах не описаны (бласты 0, плазматические клетки 0)	**0**
5	Кожная сыпь	Поражение > 50% ППТ: множественные высыпания на туловище и конечностях, генерализованные – вероятно, да → +1 Характер сыпи (отечная/инфильтрированная) – нет (0) (в описанном случае отсутствуют четкие признаки)	**+1**
6	Биопсия кожи, характерная для DRESS-синдрома	Не проводилась → по шкале засчитывается как +0	**0**
7	Вовлечение внутренних органов	Печень: АЛТ до 1263 Ед/л, билирубин до 128 мкмоль/л, снижение альбумина, нарастание МНО – печеночная недостаточность. Почки: протеинурия до 1,46 г/сут, эритроцитурия, нефритический синдром. Заключение: два органа поражены	**+2**
8	Разрешение симптомов ≥ 15 дней	Препарат отменен 09–15.03, лихорадка и цитолоз сохранялись до 30.03, улучшение – с 31.03. Длительность > 15 дней	**+1**
9	Исключение альтернативных причин (≥ 3 видов обследований)	Отрицательные маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, anti HCV) и острой герпесвирусной инфекции (IgM к EBV, HSV-1/2, HHV-6, CMV) не обнаружены. АНФ 1 : 160 (неспецифич.), анти-LKM отр., посевы крови/мочи стерильны, ЧП-ЭхоКГ без вегетаций, КТ без очагов инфекции. Более трех видов	**+1**
	Суммарный балл		8

На втором этапе, после отмены препарата, на первый план вышел цитолитический синдром, что позволило расценить выявленные изменения как лекарственный гепатит.

Особого внимания в контексте диагностической гипотезы заслуживает гематологический паттерн, в частности степень выраженности эозинофилии. В представленном наблюдении абсолютное число эозинофилов 1,0 × 10^9/л (10%) формально соответствует критериям DRESS-синдрома, однако этот показатель был расценен как неспецифический и не повлиял на изменение диагностического алгоритма. Подобная интерпретация, к сожалению, не является исключением в рутинной практике: умеренная эозинофилия нередко воспринимается как сопутствующий, но не определяющий лабораторный феномен, особенно при отсутствии выраженной гиперэозинофилии, традиционно ассоциируемой с гиперчувствительными реакциями. Между тем, согласно данным исследований [23, 24], даже умеренная эозинофилия в сочетании с лихорадкой, сыпью и отсроченной манифестацией является значимым маркером DRESS-синдрома с необходимостью расширенного поиска.

Существенную роль в задержке диагностики сыграла маршрутизация пациента (амбулаторное звено → региональный стационар → специализированный центр), сопровождавшаяся фрагментацией и утратой клинической информации на каждом этапе, что сужало диагностический фокус до изолированного поражения доминирующего органа-мишени. Отсутствие интеграции разрозненных данных (лихорадки, экзантемы, лимфаденопатии, гепатита и эозинофилии) в единый синдромальный комплекс препятствовало ранней диагностике. Интервал между отменой карбамазепина, пульс-терапией метилпреднизолоном и рецидивом симптоматики превысил три недели; этот классический для двухфазного течения DRESS-синдрома временной паттерн был ошибочно расценен как резистентность к терапии или присоединение инфекции, что также отражает дефицит знаний о клинической динамике синдрома.

Серологическое обследование на герпесвирусы, включая ВГЧ-6, проводилось с целью исключения острой вирусной инфекции, однако гипотеза о DRESS-синдроме не рассматривалась, поэтому исследование ограничилось однократным определением антител без изучения динамики в парных сыворотках. Между тем нарастание титра IgG может свидетельствовать о герпесвирусной реактивации, которая, согласно имеющимся данным [8, 9], выявляется в 30–50% случаев DRESS-синдрома и сопряжена с неблагоприятным течением. Отсутствие целенаправленного мониторинга титров явилось закономерным следствием отсутствия клинической настороженности.

Отдельного обсуждения заслуживает фактор, направивший поиск по ложному пути, – выраженный системный воспалительный ответ, имитировавший бактериальную инфекцию. Высокие значения СРБ и гиперферритинемия на фоне стойкой гипертермии у пациента, перенесшего экстракцию зуба, формировали картину бактериального осложнения, что послужило основанием для эмпирической антибактериальной терапии и поиска источника инфекции. При этом важно подчеркнуть, что повышение СРБ при DRESS-синдроме обусловлено не инфекционной природой, а гиперпродукцией провоспалитель-

ных цитокинов, в первую очередь ИЛ-6, в рамках системного иммунного ответа на лекарственный триггер. Нормальный уровень прокальцитонина, отсутствие клинико-лабораторного ответа на антибиотики и очагов инфекции позволили отказаться от концепции инфекционного осложнения, однако данный дифференциально-диагностический этап существенно удлинил сроки верификации. Описанная в литературе маскировка DRESS-синдрома под инфекционную патологию признается одной из главных причин поздней диагностики, особенно при наличии интеркуррентных вмешательств [12].

Решающим аргументом, позволившим отвергнуть инфекционную природу заболевания и изолированный лекарственный гепатит, явилась клинико-лабораторная диссоциация: на фоне субъективного улучшения и быстрого снижения уровня трансаминаз отмечалось прогрессирующее ухудшение синтетической функции печени, что свидетельствовало о печеночно-клеточной недостаточности. Одновременное присоединение нефритического синдрома указывало на системный процесс. Именно эта диссоциация послужила основанием для пересмотра гипотезы в пользу DRESS-синдрома, что было подтверждено расчетом по шкале RegiSCAR (8 баллов, категория «определенный»). Полный регресс клинико-лабораторных проявлений на фоне назначения глюкокортикоидов подтверждает иммуноопосредованную природу процесса.

Заключение

Представленное исследование убедительно демонстрирует необходимость клинической настороженности в отношении DRESS-синдрома у пациентов с необъяснимой лихорадкой, экзантемой и вовлечением внутренних органов на фоне приема потенциально опасных лекарственных средств. Диагностический процесс должен основываться на активном мультидисциплинарном подходе, а терапевтическая стратегия – быть своевременной и адекватной тяжести органной дисфункции.

Литература

1. Schunkert E.M., Divito S.J. Updates and insights in the diagnosis and management of DRESS syndrome. Curr. Dermatol. Rep. 2021; 10 (4): 192–204.
2. Лекарственные поражения печени (ЛПП): клинические рекомендации (утв. Минздравом России). https://cr.minzdrav.gov.ru/
3. Hama N., Abe R., Gibson A., Phillips E.J. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2022; 10 (5): 1155–1167.e5.
4. McCormack M., Alfirevic A., Bourgeois S., et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N. Engl. J. Med. 2011; 364 (12): 1134–1143.
5. Simper G.S., Gräser L.S., Celik A.A., et al. The mechanistic differences in HLA-associated carbamazepine hypersensitivity. Pharmaceutics. 2019; 11 (10): 536.
6. Chiou C.C., Yang L.C., Hung S.I., et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2008; 22 (9): 1044–1049.
7. Merritt H.H., Putnam T.J. Sodium diphenylhydantoinate in treatment of convulsive disorders: toxic symptoms and their prevention. Arch. Neurol. Psych. 1939; 42: 1053–1058.
8. Chaiken B.H., Goldberg B.I., Segal J.P. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. N. Engl. J. Med. 1950; 242 (23): 897–8.
9. Bocquet H., Bagot M., Roujeau J.C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Semin. Cutan. Med. Surg. 1996; 15 (4): 250–257.
10. Suzuki Y., Inagi R., Aono T., et al. Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. Arch. Dermatol. 1998; 134 (9): 1108–1112.
11. Calle A.M., Aguirre N., Ardila J.C., Cardona Villa R. DRESS syndrome: a literature review and treatment algorithm. World Allergy Organ J. 2023; 16 (3): 100673.
12. Kardaun S.H., Sekula P., Valeyrie-Allanore L., et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br. J. Dermatol. 2013; 169 (5): 1071–1080.
13. Awad A., Goh M.S., Trubiano J.A. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a systematic review. J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2023; 11 (6): 1856–1868.
14. Cho Y.-T., Yang C.-W., Chu C.-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (6): 1243.
15. Pavlos R., Mallal S., Ostrov D., et al. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. Annu. Rev. Med. 2015; 66: 439–454.
16. Pichler W.J. The p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors. World Allergy Organ J. 2008; 1 (6): 96–102.
17. Shiohara T., Mizukawa Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An update in 2019. Allergol. Int. 2019; 68 (3): 301–308.
18. 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; 2 (46): 46ra62.

19. Kardaun S.H., 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; 156 (3): 609–611.
20. Shiohara T., Iijima M., Ikezawa Z., Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br. J. Dermatol. 2007; 156 (5): 1083–1084.
21. Sasidharanpillai S., Ajithkumar K., Jishna P., et al. RegiSCAR DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) validation scoring system and Japanese Consensus Group criteria for atypical Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS): a comparative analysis. Indian Dermatol. Online J. 2022; 13 (1): 40–45.
22. Husain Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. J. Am. Acad. Dermatol. 2013; 68 (5): 709 e1–9; quiz 18–20.
23. Alphonce B., Komanya F., Magitta N.F., et al. Amoxicillin-induced DRESS syndrome without eosinophilia. Clin. Case Rep. 2024; 12 (8): e9333.
24. Kroshinsky D., Cardones A.R.G., Blumenthal K.G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. N. Engl. J. Med. 2024; 391 (23): 2242–2254.

Liver Injury in Carbamazepine-Induced DRESS Syndrome: Challenges in Early Diagnosis (a Case Report and Literature Review)

E.V. Vinnitskaya, PhD, E.S. Sbikina, PhD, Yu.G. Sandler, PhD, A.V. Anisonyan, PhD, T.Yu. Khaimenova, PhD, A.E. Shetmayuk, S.N. Batskikh, PhD

A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center

Contact person: Elena V. Vinnitskaya, VinnitskayaEV@zdrav.mos.ru

DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a rare, potentially life-threatening drug hypersensitivity reaction caused by an idiosyncratic immune response to a medication. The syndrome is characterized by a prolonged latency period after drug exposure, fever, skin rash, hematologic abnormalities, and multiorgan involvement. Aromatic anticonvulsants, including carbamazepine, as well as certain antibiotics, are among the most common causative agents. Hepatic involvement is one of the most frequent visceral manifestations of DRESS syndrome and represents the leading cause of mortality. Owing to its marked clinical heterogeneity, DRESS syndrome often remains unrecognized, while liver injury is initially misinterpreted as isolated drug-induced liver injury (DILI) without considering the systemic nature of the disease or as an infectious process. This frequently results in delayed diagnosis and initiation of appropriate treatment.

***Aim** – to present a clinical case of carbamazepine-induced DRESS syndrome, highlighting the diagnostic challenges of recognizing the syndrome in a patient initially diagnosed with DILI, and to summarize current evidence regarding the pathogenesis, diagnosis, and management of DRESS syndrome.*

***Material and methods.** A retrospective analysis of the clinical course of a 55-year-old patient was performed using clinical, laboratory, imaging, and histopathological data. The diagnosis of DRESS syndrome was established according to the RegiSCAR scoring system. In addition, a narrative review of the current literature on the epidemiology, pathophysiological mechanisms, diagnostic criteria, and therapeutic approaches to DRESS syndrome was conducted.*

***Results.** Four weeks after initiation of carbamazepine therapy for trigeminal neuralgia, the patient developed fever, diffuse erythematous rash, eosinophilia, and severe DILI with a predominantly hepatocellular pattern. Initially, the condition was diagnosed as isolated DILI. Although pulse methylprednisolone therapy resulted in transient clinical improvement, subsequent relapse was accompanied by progressive hepatic dysfunction and acute kidney injury. The RegiSCAR score was 8, confirming a definite diagnosis of DRESS syndrome. Systemic glucocorticoid therapy resulted in complete resolution of clinical manifestations and normalization of laboratory parameters. The literature review confirmed that delayed diagnosis of DRESS syndrome is primarily related to its prolonged latency period, heterogeneous clinical presentation, and insufficient clinical awareness among physicians managing patients with DILI.*

***Conclusion.** DRESS syndrome should be considered in the differential diagnosis of DILI, particularly in patients presenting with cutaneous manifestations, eosinophilia, multiorgan involvement, and a characteristic latency period following drug exposure. Early recognition requires application of the RegiSCAR diagnostic criteria, exclusion of alternative causes of liver injury, and assessment for herpesvirus reactivation. Prompt withdrawal of the causative drug and early initiation of systemic glucocorticoid therapy remain the cornerstone of successful management.*

***Keywords:** DRESS syndrome, carbamazepine, drug hypersensitivity, drug-induced liver injury (DILI), RegiSCAR criteria, multiorgan involvement, case report*