



## DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай

Ю.В. Ильина<sup>1,✉</sup>, Т.А. Фёдорова<sup>1</sup>, С.Я. Тазина<sup>1</sup>, Т.И. Сотникова<sup>1</sup>, Н.А. Семенов<sup>1</sup>,  
Н.В. Лошиц<sup>2</sup>, С.А. Большаков<sup>2</sup>, Н.В. Киселева<sup>1</sup>, Ч.С. Павлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина

Департамента здравоохранения г. Москвы»

2-й Боткинский проезд, д. 5, г. Москва, 125284, Россия

### Аннотация

DRESS синдром – жизнеугрожающее осложнение, редко встречающееся в клинической практике. Постановку правильного диагноза затрудняет схожесть клинических проявлений с рядом других состояний, а также отсроченная во времени от начала приема «причинного» препарата клиническая манифестация. Наряду с этим своевременные диагностика и раннее начало лечения снижают риск тяжелого течения и осложнений синдрома.

**Описание случая.** Пациентка 29 лет госпитализирована по поводу генерализованных макуло-папулезных высыпаний, лихорадки, генерализованной лимфаденопатии, слабости, спленомегалии, появившихся на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином. В анализах крови обнаружен лейкоцитоз –  $33,6 \times 10^9/\text{л}$ , гиперэозинофилия –  $7,9 \times 10^9/\text{л}$ , повышение печеночных трансаминаз. После исключения аутоиммунных, инфекционных и онкогематологических заболеваний установлен DRESS синдром. На фоне терапии метилпреднизолоном в дозе 1 мг/кг веса отмечена быстрая нормализация температуры тела, исчезновение сыпи, уменьшение эозинофилов.

**Обсуждение.** Особенностью данного клинического случая является развитие DRESS синдрома на фоне присоединения антибиотика к противосудорожному препарату (с которым наиболее часто ассоциируется этот синдром), что затруднило диагностику. Повышение информированности врачей о возможности развития такой нежелательной реакции вследствие антибиотикотерапии представляется крайне важным для улучшения прогноза данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** DRESS синдром; карбамазепин; меропенем; лекарственная аллергия; герпесвирусная инфекция

### Рубрики MeSH:

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРСЕНСИБИЛИЗАЦИИ СИНДРОМ – ДИАГНОСТИКА

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРСЕНСИБИЛИЗАЦИИ СИНДРОМ – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРСЕНСИБИЛИЗАЦИИ СИНДРОМ – ЭТИОЛОГИЯ

КАРБАМАЗЕПИН – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

МЕРОПЕНЕМ – ВРЕДНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ – ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

**Для цитирования:** Ильина Ю.В., Фёдорова Т.А., Тазина С.Я., Сотникова Т.И., Семенов Н.А., Лошиц Н.В., Большаков С.А., Киселева Н.В., Павлов Ч.С. DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай. Сеченовский вестник. 2022; 13(1): 34–42. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.407.09>

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Ильина Юлия Валентиновна**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

**Адрес:** ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

**Тел.:** +7 (495) 623-13-76

**E-mail:** [ilinayuli@yandex.ru](mailto:ilinayuli@yandex.ru)

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки (собственные ресурсы).

**Поступила:** 19.04.2022

**Принята:** 20.05.2022

**Дата публикации онлайн:** 20.06.2022

**Дата печати:** 23.06.2022

## **DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case**

**Yulia V. Ilina<sup>1,✉</sup>, Tatiana A. Fedorova<sup>1</sup>, Serafima Y. Tazina<sup>1</sup>, Tatiana I. Sotnikova<sup>1</sup>,  
Natalya A. Semenenko<sup>1</sup>, Natalia V. Loshchits<sup>2</sup>, Stepan A. Bolshakov<sup>2</sup>, Nataliia V. Kiseleva<sup>1</sup>,  
Chavdar S. Pavlov<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia*

<sup>2</sup> *City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department  
5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia*

### **Abstract**

DRESS syndrome is a life-threatening complication rarely encountered in clinical practice. Making a correct diagnosis is complicated not only by the similarity of the clinical manifestation with several other conditions but also delayed in time onset of the first symptoms from the “causative” drug. Along with that, timely diagnosis and early treatment reduce the risk of severe course and complications of the syndrome.

**Clinical case.** A 29-year-old female patient was admitted to the hospital due to generalized maculopapular rash, fever, generalized lymphadenopathy, fatigue, splenomegaly appeared after adding meropenem to carbamazepine therapy. Blood tests showed leukocytosis –  $33.6 \times 10^9/l$ , hypereosinophilia –  $7.9 \times 10^9/l$ , elevated liver transaminases. After exclusion of autoimmune, infectious and oncohematological diseases the diagnose of DRESS syndrome was established. On the background of methylprednisolone therapy at the dose of 1 mg/kg fast normalization of body temperature, disappearance of rash, decrease in eosinophils were observed.

**Discussion.** The specific feature of this clinical case is the development of DRESS syndrome after adding antibiotic to anticonvulsant drug (with which this syndrome is commonly associated). This fact complicated the diagnosis. Raising doctors' awareness about the possibility of developing such an adverse reaction to antibiotic therapy seems to be extremely important to improve the prognosis of this group of patients.

**Keywords:** DRESS syndrome; carbamazepine; meropenem; drug allergy; herpes virus infection

#### **MeSH terms:**

HYPERSENSITIVITY SYNDROME – DIAGNOSIS  
HYPERSENSITIVITY SYNDROME – DRUG THERAPY  
HYPERSENSITIVITY SYNDROME – ETIOLOGY  
CARBAMAZEPINE – ADVERSE EFFECTS  
MEROPENEM – ADVERSE EFFECTS  
GLUCOCORTICOIDS – THERAPEUTIC USE

**For citation:** Ilina Y.V., Fedorova T.A., Tazina S.Y., Sotnikova T.I., Semenenko N.A., Loshchits N.V., Bolshakov S.A., Kiseleva N.V., Pavlov Ch.S. DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case. *Sechenov Medical Journal*. 2022; 13(1): 34–42. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2022.407.09>

#### **CONTACT INFORMATION:**

**Yulia V. Ilina**, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

**Address:** 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

**Tel.:** +7 (495) 623-13-76

**E-mail:** [ilinayuli@yandex.ru](mailto:ilinayuli@yandex.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interests.

**Financial support.** The study was not sponsored (own resources).

**Received:** 19.04.2022

**Accepted:** 20.05.2022

**Published Online:** 20.06.2022

**Date of publication:** 23.06.2022

#### Список сокращений:

DIHS – drug-induced hypersensitivity syndrome, лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности

DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, реакция на лекарственный препарат с развитием эозинофилии и системных симптомов

RegiSCAR – European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions, Европейский регистр тяжелых кожных побочных реакций

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспаратаминотрансфераза

ВПГ – вирус простого герпеса

ЦМВ – цитомегаловирус

Тяжелым нежелательным явлением на лекарственные препараты является реакция гиперчувствительности с развитием эозинофилии и системных проявлений – DRESS синдром (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) [1] или «синдром гиперчувствительности» – DIHS (drug-induced hypersensitivity syndrome) [2]. Частота встречаемости DIHS/DRESS синдрома находится в интервале от 1:1000 до 1:10 000 в различных популяциях [3, 4], летальность составляет около 10% [5].

По классификации Джелла и Кумбса, DIHS/DRESS синдром относится к иммуноопосредованным реакциям IVb типа. Данная реакция характеризуется преобладанием Т-хелперов 2-го типа и наличием эозинофилии на ранней стадии, когда развиваются кожные поражения, а на поздней стадии важнейшую роль играют Т-хелперы 1-го типа и цитотоксические Т-клетки, участвующие в повреждении внутренних органов.

Впервые DRESS синдром описан в 1938 г. у больных, получавших противосудорожные препараты [6]. Наиболее часто развитие DIHS/DRESS синдрома описано на фоне приема карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, дапсона, мексилетина, миноциклина, аллопуринола. Исследователи считают, что DIHS/DRESS синдром – мультифакторное заболевание, развитие которого обусловлено генетической предрасположенностью, лекарственными взаимодействиями, активацией вируса простого герпеса (ВПГ) 6-го типа [4, 7].

Клинические проявления DIHS/DRESS синдрома характеризуются распространенными высыпаниями на коже, лихорадкой, поражением внутренних органов: все эти симптомы имеют связь с приемом провоцирующего препарата. Диагноз может быть затруднен вследствие разнообразного характера кожных высыпаний и системности вовлечения внутренних органов, что требует проведения дифференциального диагноза с другими заболеваниями. Японской

консенсусной группой и Европейским регистром тяжелых кожных побочных реакций (European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions, RegiSCAR) предложены критерии DIHS/DRESS синдрома [8, 9] (табл.).

Лечение включает в себя отмену препарата, вызвавшего DIHS/DRESS синдром. Однако это может не приводить к быстрому положительному клиническому эффекту, так как в основе синдрома лежит клеточная иммунная реакция. Препаратами выбора в терапии являются глюкокортикоиды [10]. Начальная доза преднизолона составляет 0,5–1,0 мг/кг веса с постепенным снижением дозы в течение 2–3 месяцев [11]. В литературе имеются данные об эффективности плазмафереза в лечении данной группы пациентов. Так, М. Higuchi и соавт. [12] продемонстрировали эффективность применения плазмафереза у пациента с DIHS. Данные клинических работ по применению внутривенного иммуноглобулина (immunoglobulin) противоречивы и сообщают как об успехе данной терапии [13–15], так и об отсутствии положительного эффекта и развитии серьезных побочных эффектов [16].

Диагноз DIHS/DRESS синдрома в условиях реальной клинической практики ставится крайне редко, отчасти это связано с низкой информированностью врачей о возможности развития такого осложнения лекарственной терапии и объяснением симптоматики другими заболеваниями. Широкое применение антибактериальной терапии ассоциировано не только с антибиотикорезистентностью, но и с развитием редких осложнений, таких как DIHS/DRESS синдром, что демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

#### ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациентка 29 лет бригадой скорой медицинской помощи доставлена 01.11.2020 в Городскую клиническую больницу им. С.П. Боткина с жалобами

**Таблица. Диагностические критерии DiHS/DRESS синдрома**  
**Table. Diagnostic criteria of DiHS/DRESS syndrome**

Диагностические критерии DRESS от RegiSCAR / Diagnostic criteria for DRESS by the RegiSCAR [8]	Диагностические критерии DiHS, установленные японской консенсусной группой / Diagnostic criteria for DiHS established by a Japanese consensus group [9]
1. Острая сыпь / Acute rash	1. Макуло-папулезная сыпь, развивающаяся более чем через 3 недели после начала приема лекарств, наиболее часто ассоциированных с синдромом / Maculopapular rash developing > 3 weeks after starting therapy with a limited number of drugs
2. Реакция обусловлена приемом лекарств / Drug-related reaction	2. Сохранение симптомов в течение 2 недель после отмены лекарственного средства, являющегося причиной реакции / Prolonged clinical symptoms 2 weeks after discontinuation of the causative drug
3. Лихорадка > 38 °C / Fever > 38 °C	3. Лихорадка > 38 °C / Fever > 38 °C
4. Вовлечение более 1 внутреннего органа / Involvement of more than 1 organ	4. Поражение печени (АЛТ > 100 Ед/л), (может быть поражение другого органа, например почек) / Liver injury (ALT > 100 U/L) or other organ dysfunction, for example kidney injury
5. Изменения в общем анализе крови (минимум присутствует 1 признак) / Laboratory abnormalities (at least 1 present): а. лимфоциты выше или ниже нормы / lymphocyte above or below normal б. тромбоцитопения / low platelet в. эозинофилия / eosinophilia	5. Изменения лейкоцитов (минимум присутствует 1 признак) / Leucocyte abnormalities (at least one present): а. лейкоцитоз > 11×10 <sup>9</sup> /л / leukocytosis (>11×10 <sup>9</sup> /L) б. атипичный лимфоцитоз > 5% / atypical lymphocytosis > 5% в. эозинофилия > 1,5×10 <sup>9</sup> /л / eosinophilia > 1,5×10 <sup>9</sup> /L
6. Увеличенные лимфатические узлы более чем в 2 группах / Enlarged lymph nodes > 2 sites	6. Лимфаденопатия / Lymphadenopathy
7. Госпитализация / Hospitalization	7. Реактивация ВПГ-6 / HHV-6 reactivation

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, ВПГ – вирус простого герпеса.

DiHS – drug-induced hypersensitivity syndrome, лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности. RegiSCAR – European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions, Европейский регистр тяжелых кожных побочных реакций.

Note: ALT – alanine aminotransferase, HSV – herpes simplex virus.

на высыпания по всему телу, увеличение шейных лимфоузлов, лихорадку до 38,5 °C, общую слабость.

Из анамнеза известно, что в июне 2020 года впервые возникло субъективное ощущение «онемения» правой половины лица, по поводу чего выполнена магнитно-резонансная томография головного мозга. Обнаружено объемное образование в области центральной борозды с выраженным перифокальным отеком.

С начала сентября появились фокальные немоторные эпилептические приступы (гемипарестезии в правых конечностях с постприступной слабостью в них) без нарушения осознанности, с целью контроля над которыми назначен карбамазепин 100 мг в сутки.

В конце сентября 2020 года отметила увеличение шейных лимфоузлов.

В октябре 2020 года выполнена парциальная биопсия объемного образования: выявлены «некротические изменения, хроническое неактивное воспаление с макрофагально-гистиоцитарной реакцией». С учетом патоморфологического заключения в послеоперационном периоде назначен меропенем в суточной дозе 6 г (2 г 3 раза в день внутривенно) с рекомендациями продолжить введение в амбулаторных условиях.

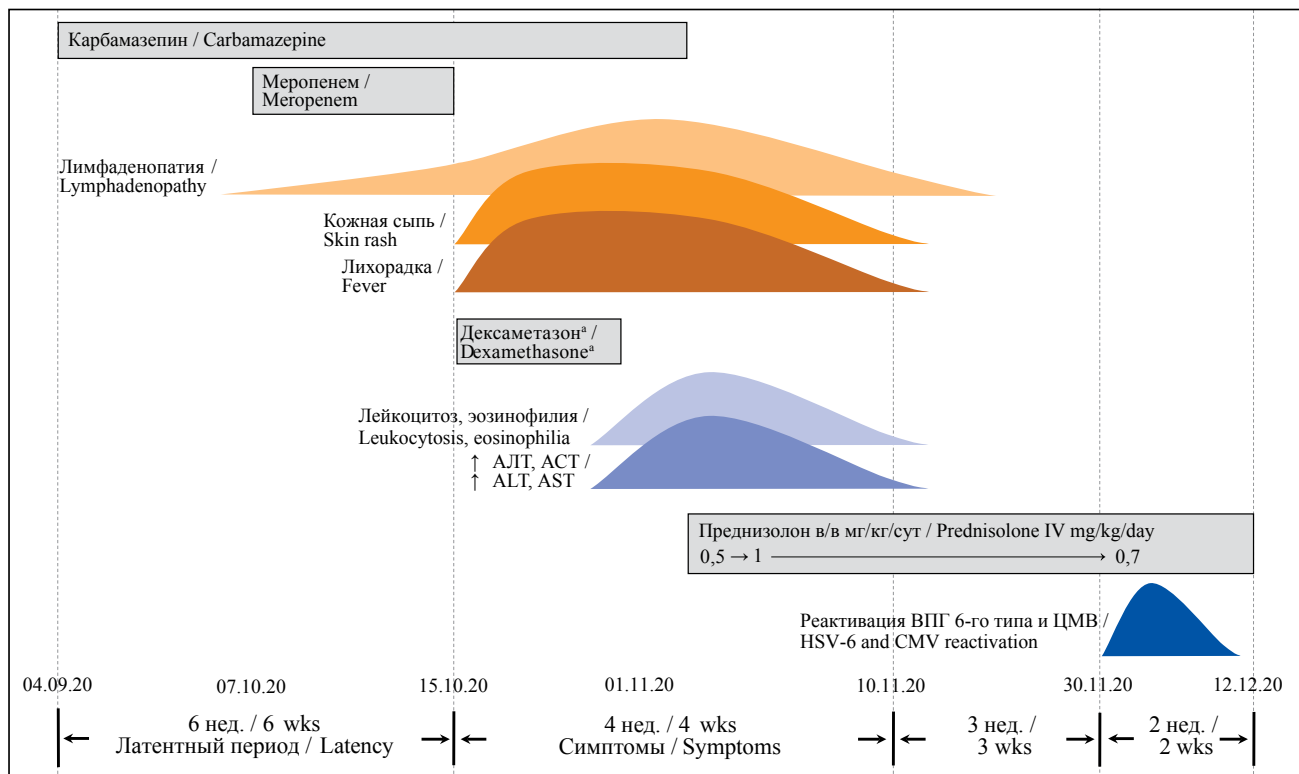
Спустя 8 дней от начала антибиотикотерапии появилась зудящая сыпь на лице, которая затем

распространилась на туловище и конечности, повысилась температура до 38,5 °C (рис. 1). Консультирована аллергологом, состояние расценено как острая крапивница, обусловленная применением меропенема. Антибиотик отменен, назначенная терапия: полисорб (6 г в день перорально), дексаметазон (8 мг утром внутримышечно), тиосульфат натрия (3 г утром внутривенно) – оказалась неэффективной.

Семейный анамнез: мать и отец здоровы, замужем, работает менеджером по подбору персонала. Эпидемиологический анамнез: за 2 месяца до заболевания за пределы РФ не выезжала, контакт с инфекционными больными отрицает.

При поступлении: состояние средней тяжести. Температура тела 37,8 °C. Рост 167 см, вес 60 кг (индекс массы тела – 21,2 кг/м<sup>2</sup>). Очаговой неврологической и менингеальной симптоматики нет. На лице и по всему телу макуло-папулезная, местами сливная сыпь (рис. 2). Пальпировались значительно увеличенные множественные плотные безболезненные не спаянные с окружающей тканью подчелюстные и паховые лимфоузлы до 2 см. Частота сердечных сокращений 92 уд. в мин., артериальное давление 120/80 мм рт. ст. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, безболезненная при пальпации.

В отделении сформулирован предварительный диагноз: токсидермия, обусловленная приемом



**РИС. 1.** Течение DRESS синдрома у женщины 29 лет.  
**FIG. 1.** The course of DRESS syndrome in a 29-year-old woman.

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, в/в – внутривенно, ВПГ – вирус простого герпеса, ЦМВ – цитомегаловирус.

<sup>a</sup> однократно внутримышечно 8 мг.

Через 6 недель от начала приема карбамазепина и неделю приема меропенема появились: кожная сыпь на лице, которая быстро распространилась по всему телу; генерализованная лимфаденопатия; лихорадка. Однократное введение дексаметазона не имело клинического эффекта. В анализах крови выявлен лейкоцитоз и гиперэозинофилия, двенадцатикратное повышение печеночных аминотрансфераз. Симптомы быстро регрессировали после назначения преднизолона в дозе 1 мг/кг/сут. Через 3 недели отмечена реактивация ВПГ и ЦМВ.

Note: ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, IV – intravenously, HSV – herpes simplex virus, CMV – cytomegalovirus.

<sup>a</sup> single dose 8 mg intramuscularly.

After 6 weeks from the beginning of taking carbamazepine and after the week of starting to take meropenem appeared following symptoms: rash on the face, which quickly spread throughout the body; generalized lymphadenopathy; fever. A single administration of dexamethasone had no clinical effect. Blood tests revealed leukocytosis and hyper eosinophilia, elevation of hepatic aminotransferases up to 12 norms. Symptoms quickly regressed after prescribing prednisone at a dose of 1 mg / kg / day. After 3 weeks the reactivation of HSV and CMV was noted.

меропенема (L27.9). Назначен метилпреднизолон 32 мг/сутки внутривенно (0,5 мг/кг веса).

01.11.2020 г. в клиническом анализе крови выявлен лейкоцитоз –  $33,6 \times 10^9/\text{л}$ , гиперэозинофилия – 23,7% (абсолютное число –  $7,9 \times 10^9/\text{л}$ ). В биохимическом анализе крови обнаружено повышение активности аланиновой трансаминазы (АЛТ) – 186 Ед/л (норма <50 Ед/л), аспарагиновой трансаминазы (АСТ) – 114 Ед/л (<32 Ед/л), С-реактивный белок – 33,8 мг/л (норма 0–2).

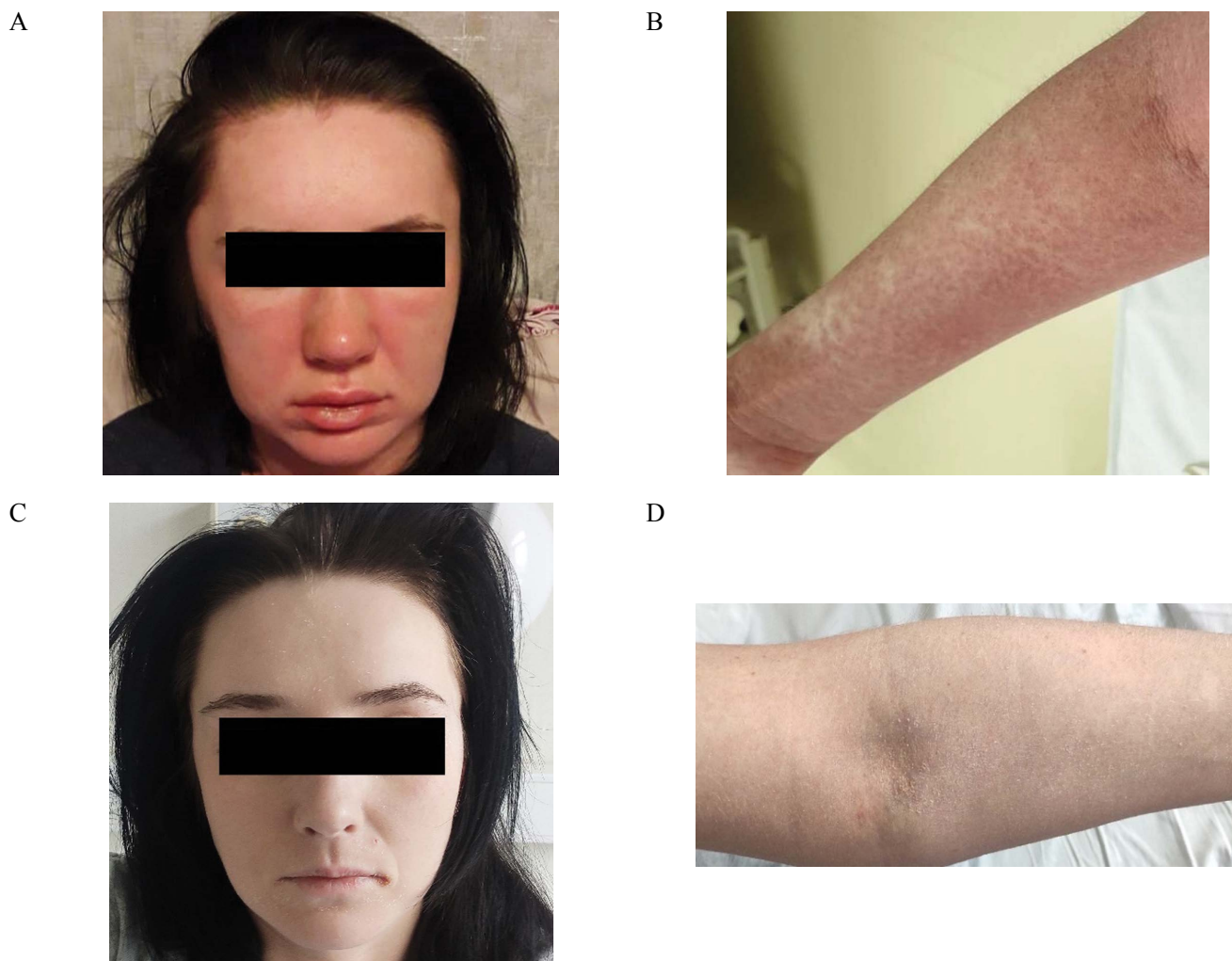
Скрининг-маркеры вирусных гепатитов А, В и С отрицательные.

Рентгенография органов грудной клетки патологии не выявила. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек обнаружило умеренную спленомегалию.

Наличие выраженной эозинофилии, синдрома цитолиза, лимфаденопатии и спленомегалии, связь указанных симптомов с приемом карбамазепина свидетельствовали о возможном развитии DIHS/DRESS синдрома (карбамазепин отменен), а также требовали дальнейшего обследования для исключения системной красной волчанки, сепсиса, инфекционных, паразитарных и онкогематологических заболеваний.

05.11.2020 отмечено дальнейшее увеличение печеночных трансаминаз: АЛТ до 495 Ед/л, АСТ до 491 Ед/л, повышение щелочной фосфатазы – 231 Ед/л (норма 35–105), прокальцитонин – 0,01 (норма <0,1 нг/мл) (рис. 1). Антитела к нативной дезоксирибонуклеиновой кислоте и LE-клетки не выявлены.

Выявлены IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов и цитомегаловирусу (ЦМВ). IgM



**РИС. 2.** Кожные высыпания при поступлении (А, В) и через 5 дней после назначения метилпреднизолона в дозе 60 мг в сутки (С, D).

**FIG. 2.** Skin rashes at admission (A, B) and 5 days after administration of methylprednisolone at a dose of 60 mg per day (C, D).

к этим вирусам и вирусу кори, к бактерии *Borrelia burgdorferi* не обнаружены. Скрининговое обследование на гельминтозы (IgG к *Opisthorchis*, *Trichinella*, *Echinococcus*) и лямблиоз (IgG к *Lambliа intestinalis*, *Giardia Lamblia*) патологии не выявило.

Электрофорез белков патологических градиентов не обнаружил, секрети парпротеина не выявлено. Морфологическое и цитогенетическое исследование трепанобиоптата не выявило первичного поражения костного мозга и перестроек локусов (4q12) (FIP1L1, CHIC2, PDFGRA), (5q32) (PDGFRB).

06.11.2020 проведен консилиум, на котором сформулирован клинический диагноз: DIHS/DRESS синдром (наличие всех 7 критериев по RegiSCAR) и скорректировано лечение: доза метилпреднизолона увеличена до 60 мг/сутки (1 мг/кг веса). Через 5 дней отмечена нормализация температуры тела, исчезновение сыпи (рис. 2), уменьшение количества лейкоцитов до  $5,9 \times 10^9/\text{л}$  и эозинофилов до 2,7% (абсолютное число –  $0,16 \times 10^9/\text{л}$ ).

Выписана домой с рекомендациями дальнейшего приема метилпреднизолона со снижением дозы в течение 3 месяцев.

В конце ноября развилась герпетическая инфекция слизистых носа и губ. Объективный статус – без особенностей. По данным полимеразной цепной реакции в крови выявлен ВПГ 6-го типа и ЦМВ. В клиническом и биохимическом анализах крови патологических изменений не выявлено (АЛТ 23 Ед/л, АСТ 12 Ед/л). К лечению добавлен валацикловир 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней, продолжено лечение метилпреднизолоном со снижением дозы.

### ОБСУЖДЕНИЕ

DRESS синдром является редким, но тяжелым осложнением лекарственной терапии, которое имеет особенности клинического течения, затрудняющие своевременную диагностику.

Представленный клинический пример соответствует всем критериям DIHS/DRESS синдрома:

макуло-папулезная сыпь, лихорадка выше 38 °С, наличие увеличенных лимфатических узлов в 2-х областях (шейные и паховые), повышение печеночных трансаминаз и эозинофилия, прием карбамазепина и меропенема в анамнезе. Пациентка получала карбамазепин за 6 недель и антибиотик карбапенемового ряда за 8 дней перед развитием кожной сыпи и лихорадки – первых симптомов DIHS/DRESS синдрома.

Несмотря на наличие всех критериев, диагноз DIHS/DRESS синдрома был поставлен только после обширного обследования, что обусловлено рядом причин: макуло-папулезная сыпь может встречаться при других лекарственных реакциях, а также при инфекционных заболеваниях; изменения в лабораторных анализах и поражения внутренних органов схожи с гематологическими, инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, что требует проведения дифференциального диагноза. Кроме того, следует отметить, что токсидермии в клинической практике регистрируются чаще (3 случая на 1000), чем DIHS/DRESS синдром, что, безусловно, стало причиной для установления данного диагноза на первом этапе.

Особенностью нашего случая является дебют DIHS/DRESS синдрома с шейной лимфаденопатией через 3 недели от начала приема карбамазепина и появление развернутой клинико-лабораторной картины синдрома спустя еще 3 недели на фоне добавления к терапии меропенема. Нам представляется возможным, что именно сочетание этих препаратов обусловило бурное развитие симптомов. В литературе DIHS/DRESS синдром часто ассоциируют с карбамазепином как «причинным» препаратом. В базе данных Medline нам встретилось 3 случая данного осложнения на фоне приема меропенема, во всех случаях зарегистрировано поражение печени, отмечен короткий латентный период от начала применения препарата до появления симптомов [17]. Описаний развития DIHS/DRESS синдрома при сочетанном приеме карбамазепина и меропенема не найдено.

Представляет интерес вопрос о причине появления герпетических высыпаний у нашей пациентки. Предложено множество механизмов для объяснения того, почему вирусная реактивация происходит при DIHS/DRESS синдроме. В острой фазе наблюдается относительно ослабленный иммунитет

### ВКЛАД АВТОРОВ

Ю.В. Ильина внесла основной вклад в разработку концепции статьи, подготовила текст и согласна принять на себя ответственность за все аспекты клинического наблюдения. Ч.С. Павлов, Т.А. Федорова, Н.А. Семененко, Т.И. Сотникова, С.Я. Тазина участвовали в разработке концепции статьи и подготовке текста. С.А. Большаков, Н.В. Киселева, Н.В. Лошиц принимали активное участие в лечении пациентки, подготовке материалов и описании клинического наблюдения. Все авторы одобрили окончательную версию публикации.

с быстрым увеличением иммуносупрессивных Т-регуляторных клеток и сопутствующим снижением уровня иммуноглобулинов и периферических В-клеток [18, 19]. Быстрый рост уровня иммуносупрессивных клеток приводит к снижению функции противовирусных Т-лимфоцитов, способствуя реактивации вируса. Y. Ushigome и соавт. предполагают, что реактивация вируса может быть вызвана иммуносупрессией в результате лечения кортикостероидами [20]. Однако М. Tohyama и соавт. показали, что реактивация ВПГ-6 происходила чаще у пациентов, не получавших стероиды, по сравнению с группами, получавшими высокие дозы стероидов [21].

Прогноз при DIHS/DRESS синдроме определить сложно. Есть сообщения о том, что клинические проявления болезни могут рецидивировать даже через несколько месяцев. Сообщается о развитии аутоиммунных заболеваний после перенесенного DIHS/DRESS синдрома: болезни Грейвса, болезни Хашимото, аутоиммунного тиреоидита, сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, алопеции, витилиго. У пациентов с предрасполагающей почечной дисфункцией DIHS/DRESS в ряде случаев приводил к прогрессированию почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа [16].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика DIHS/DRESS синдрома, несмотря на наличие четких критериев, в реальной клинической практике представляет определенные трудности, что обусловлено в первую очередь наличием схожей симптоматики с рядом других заболеваний (гепатитом, системной красной волчанкой, сепсисом, инфекционными и онкогематологическими заболеваниями) и требует дифференциальной диагностики для их исключения.

Своевременная диагностика и лечение DIHS/DRESS синдрома позволяют добиться выздоровления пациентов. Однако, учитывая имеющиеся сообщения об отсроченном развитии аутоиммунных заболеваний после перенесенного DRESS синдрома, вопросы диспансерного наблюдения в отношении этой группы больных требуют дальнейшего изучения.

### AUTHORS CONTRIBUTIONS

Yulia V. Pina developed the main concept of the article, wrote the text, approved the final version, and agreed to take responsibility for all aspects of the article. Chavdar S. Pavlov, Tatiana A. Fedorova, Natalya A. Semenenko, Tatiana I. Sotnikova, Serafima Y. Tazina participated in the development of the concept of the article and the preparation of the text. Stepan A. Bolshakov, Nataliia V. Kiseleva, Natalia V. Loschits took an active part in the treatment of the patient, preparation of materials and description of clinical case. All authors approved the final version of the publication.

**Соблюдение этических норм**

Заявление о согласии. Пациентка дала согласие на публикацию представленной выше статьи «DRESS синдром на фоне добавления меропенема к терапии карбамазепином: клинический случай» в журнале «Сеченовский вестник».

**Compliance with ethical standards**

Consent statement. The patient has consented to the submission of this “DRESS syndrome on the background of adding meropenem to carbamazepine therapy: a clinical case” to the Sechenov Medical Journal.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- 1 Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019 Jul; 68(3): 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.03.006>. Epub 2019 Apr 16. PMID: 31000444.
- 2 Wolfson A.R., Zhou L., Li Y., et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb; 7(2): 633–640. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.013>. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30176295.
- 3 Hiransuthikul A., Rattananupong T., Klaewsongkram J., et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS): 11 years retrospective study in Thailand. *Allergol Int.* 2016 Oct; 65(4): 432–438. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2016.04.001>. Epub 2016 Apr 28. PMID: 27134114.
- 4 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 Jun 9; 18(6): 1243. <https://doi.org/10.3390/ijms18061243>. PMID: 28598363.
- 5 Merritt H.H., Putnam T.J. Landmark article Sept 17., 1938: Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. By H. Houston Merritt and Tracy J. Putnam. *JAMA.* 1984 Feb 24; 251(8): 1062–1067. <https://doi.org/10.1001/jama.251.8.1062>. PMID: 6363736.
- 6 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 Sep; 134(9): 1108–1112. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.9.1108>. PMID: 9762023.
- 7 Tohyama M., Yahata Y., Yasukawa M., et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol.* 1998 Sep; 134(9): 1113–1117. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.9.1113>. PMID: 9762024.
- 8 Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B., et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 15; 102(11): 4134–4139. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409500102>. Epub 2005 Mar 2. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Apr 26; 102(17): 6237. PMID: 15743917.
- 9 Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int.* 2006 Mar; 55(1): 1–8. <https://doi.org/10.2332/allergolint.55.1>. PMID: 17075280.
- 10 Cabañas R., Ramírez 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. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0480>. Epub 2020 Jan 14. PMID: 31932268.
- 11 Mizukawa Y., Hirahara K., Kano Y., Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Mar; 80(3): 670–678.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.052>. Epub 2018 Sep 18. PMID: 30240780.
- 12 Higuchi M., Agatsuma T., Iizima M., et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ involvement treated with plasma exchange. *Ther Apher Dial.* 2005 Oct; 9(5): 412–416. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2005.00320.x>. PMID: 16202017.
- 13 Husain Z., Reddy B.Y., Schwartz R.A. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May; 68(5): 709.e1–9; quiz 718–20. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.032>. PMID: 23602183.
- 14 Scheuerman O., Nofech-Moses Y., Rachmel A., Ashkenazi S. Successful treatment of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome with intravenous immune globulin. *Pediatrics.* 2001 Jan; 107(1): E14. <https://doi.org/10.1542/peds.107.1.e14>. PMID: 11134478.
- 15 Fields K.S., Petersen M.J., Chiao E., Tristani-Firouzi P. Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIg). *J Drugs Dermatol.* 2005 Jul-Aug; 4(4): 510–513. PMID: 16004028.
- 16 Joly P., Janela B., Tetart F., et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol.* 2012 Apr; 148(4): 543–544. <https://doi.org/10.1001/archderm.148.4.dlt120002-c>. PMID: 22508885.
- 17 Sharifzadeh S., Mohammadpour A.H., Tavaneae A., Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021 Mar; 77(3): 275–289. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03005-9>. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025080.
- 18 Kano Y., Hiraharas K., Sakuma K., Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2006 Aug; 155(2): 301–306. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07238.x>. PMID: 16882166.
- 19 Takahashi R., Kano Y., Yamazaki Y., et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol.* 2009 Jun 15; 182(12): 8071–8079. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804002>. PMID: 19494333.
- 20 Ushigome Y., Kano Y., Ishida T., et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol.* 2013 May; 68(5): 721–728. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.017>. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23182063.
- 21 Tohyama M., Hashimoto K., Oda F., et al. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Dermatol.* 2020 May; 47(5): 476–482. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15294>. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32162382.



## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Ильина Юлия Валентиновна**✉, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-2455-2304>

**Федорова Татьяна Алексеевна**, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-1762-6934>

**Тазина Серафима Яковлевна**, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0001-5369-987X>

**Сотникова Татьяна Ивановна**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-4118-4646>

**Семененко Наталья Александровна**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0002-7884-8955>

**Лощиц Наталья Вячеславовна**, заведующая терапевтическим отделением № 2 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ».

ORCID: <https://orcid/0000-0002-9481-2346>

**Большаков Степан Алексеевич**, врач терапевтического отделения № 2 ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ».

ORCID: <https://orcid/0000-0002-4556-6740>

**Киселева Наталия Владимировна**, клинический ординатор кафедры терапии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-1872>

**Павлов Чавдар Савов**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой терапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет).

ORCID: <https://orcid/0000-0001-5031-9798>

**Yulia V. Ilina**✉, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-2455-2304>

**Tatiana A. Fedorova**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-1762-6934>

**Serafima Y. Tazina**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0001-5369-987X>

**Tatiana I. Sotnikova**, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0003-4118-4646>

**Natalya A. Semenenko**, Cand. of Sci. (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid/0000-0002-7884-8955>

**Natalia V. Loshchits**, Head of Therapy Department No. 2, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department.

ORCID: <https://orcid/0000-0002-9481-2346>

**Stepan A. Bolshakov**, doctor at Therapy Department No. 2, City Clinical Hospital named after S.P. Botkin of the Moscow Healthcare Department.

ORCID: <https://orcid/0000-0002-4556-6740>

**Nataliia V. Kiseleva**, clinical resident, Therapy Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9575-1872>

**Chavdar S. Pavlov**, Dr. of Sci. (Medicine), Professor, Head of Therapy Department, Institute of Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

✉ Автор, ответственный за переписку / Corresponding author