**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ РОЗВИТКУ DRESS-СИНДРОМУ
Лисак Д.Д., Сафаргаліна-Корнілова Н.А.***Харківський національний медичний університет,**м. Харків, Україна*
lysak.darya@ukr.net

Синдром гіперчутливості до ліків (DRESS-синдром – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; або DIHS-синдром - drug-induced hypersensitivity syndrome) є рідкісною, потенційно загрожуючою для життя побічною реакцією на ліки, яка може виникнути у будь-якій віковій категорії людей. У сучасній медицині актуальність DRESS-синдрому визначається як «рідкісна» патологія, тому часто недооцінюють своєчасну диференційну діагностику синдрому з-поміж інших патологічних станів та індивідуальну важкість перебігу, що може призвести до незворотних та небезпечних наслідків для пацієнта.

Вперше термін «синдром гіперчутливості» був запропонований у 1988 р., проте перший випадок був зафіксований та описаний ще на початку 1930-х рр., виявлений у пацієнтів, які приймали протисудомні препарати.

DRESS-синдром – це гостра генералізована реакція на лікарські препарати, яка розвивається в середньому через 2-6 тижнів після першого прийому медикаментів та має такі клінічні прояви, як: лихоманка, шкірні ураження (еритродермія, поверхневий гранулематозний дерматит, мультиморфна еритема), лімфаденопатії, зміни з боку системи крові (еозинофілія, лейкоцитоз, атипічні лімфоцити), ураження систем органів (гепатит, енцефалопатія, нефрит, панкреатит тощо). Синдром гіперчутливості виникає, як побічна реакція, більш ніж на 50 рецептурних препаратів, таких як: фенобарбітал, ібупрофен, ламотриджин, фенітоїн, карбамазепін, алопуринол, антибіотики, які містять бета-лактамне кільце (цефтріаксон, амоксіцилін тощо).

Точний патогенез DRESS-синдрому досі невідомий, проте існує декілька описаних механізмів, які пов’язані з виникненням синдрому:

1. Дефект структури ферментів, які приймають участь у дезактивації лікарських препаратів та, як наслідок, відбувається накопичення реактивних метаболітів препарату або неможливість усунення проміжних продуктів розпаду ліків.
2. Послідовна реактивація герпесвірусів людини, таких як цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барр, вірус герпесу людини 6 і 7 типів.
3. Генетичний компонент, обумовлений специфічною імунною реакцією та певними алелями лейкоцитарних антигенів.

Згідно з однією з гіпотез патогенезу синдрому гіперчутливості люди, у яких пристутня мутація в генах, які кодують ферменти, необхідні для дезактивації ліків, а також люди з особливими гаплотипами людського лейкоцитарного антигену (ЛЛА) при впливі провокуючого препарату мають вищий ризик розвитку DRESS-синдрому. Таким чином, препарат взаємодіє з ЛЛА, утворюючи комплексний гаптен, який взаємодіє з Т-лімфоцитами через Т-клітинний рецептор, у результаті чого запускаються імунні реакції, які призводять до розвитку еритематозного короподібного сипу, лихоманки, поліорганних патологій.

Згідно з вірусною теорією розвитку синдрому, прийом лікарьских препаратів відіграє імуносупресивну дію, а клінічні прояви з’являються внаслідок прямого цитотоксичного противірусного імунітета у тканинах організму. Дослідження показують зниження загальної кількості B-лімфоцитів та рівня сироваткових імуноглобулінів (IgA, IgG, IgM) напочатку хвороби, що свідчить про імуносупресивний стан організму та сприяє реактивації герпесвірусу. Відбувається збільшення кількості T-клітин, які перехресно взаємодіють і з препаратом, і з вірусом, зростає кількість деяких цитокінів (фактор некрозу пухлин, ІЛ-6), які мають запальний ефект. Зокрема, тісно з розвитком синдрому пов’язаний герпесвірус людини 6 типу, який можно описати у вигляді схеми: прийом медикаментів >реактивація латентних герпесвірусів >супресія Т-лімфоцитів>стимуляція противірусного імунітету>цитокіновий шторм.

Прояви DRESS-синдрому неспецифічні та характеризуються довгим латентним періодом (2-6 тижнів): лихоманка 38-39°С, короподібний висип (найчастіше обличчя, верхня частина тулуба, верхні кінцівки), потенційно DRESS-синдром вражає печінку (розвиваються гепатити різної тяжкості,блискавичний гепатит, некроз печінки, печінкова недостатність), легені (плеврит, гострий респіраторний дистрес-синдром, лімфоцитарна інтерстіціальна пневмонія тощо).

Таким чином, DRESS-синдром є небезпечною та потенційно смертельною реакцією організму на лікарські препарати з рівнем смертності 10%, який потребує ретельного моніторингу серед пацієнтів та найшвидшого виявлення даного захворювання задля попередження летальних наслідків. Застосування препаратів, які спровокували розвиток синдрому, повинні негайно виключити задля мінімізації ускладнень.