

# КЛІНІЧНІ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ РЕАКЦІЇ НА ЛІКИ З ЕОЗИНОФІЛІЄЮ Й СИСТЕМНИМИ СИМПТОМАМИ В ДІТЕЙ: РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД ПОЗИЦІЙНОГО ДОКУМЕНТА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ АЛЕРГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

## Частина 1

*Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королук*

Реакція на ліки з еозинофілією та системними симптомами, відома як DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), є рідкісною, але тяжкою шкірною побічною реакцією на ліки зі шкірними й системними симптомами та значним рівнем смертності.

Сучасні діагностичні критерії та підходи до лікування DRESS у дітей значною мірою базуються на дослідженнях за участю дорослих, хоча перебіг у дітей зазвичай легший, а показники смертності – нижчі. З огляду на обмежені докази щодо діагностики й методів лікування DRESS у дітей робоча група Європейської академії алергії та клінічної імунології створила рекомендації, що ґрунтуються на оцінюванні нечисленних педіатричних даних, порівнянні клінічних особливостей у дорослих і дітей, думках експертів і клінічній практиці. Запропоновані принципи діагностики та раціональний ефективний алгоритм лікування мають на меті зменшити ймовірність ускладнень і мінімізувати ризики, пов'язані з недостатнім або надмірним лікуванням.

Патофізіологія DRESS недостатньо вивчена. Це алергічна реакція сповільненого типу, яка передбачає змінений метаболізм лікарського засобу, взаємодії препарату та/або його метаболітів з імунною системою, що призводять до активації Т-клітин, тимчасового пригнічення імунітету, дефіциту регуляторних шляхів з реактивацією латентних герпесвірусних інфекцій, і генетичну схильність, пов'язану з певними гаплотипами людського лейкоцитарного антигена (HLA). Через мінливий і непередбачуваний клінічний перебіг, який часто імітує низку інших захворювань, DRESS називають «хамелеоном» реакцій гіперчутливості до ліків. У дітей диференціація ще складніша через значну поширеність інфекцій і певних клінічних станів, зокрема хвороби Кавасакі.

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ФАКТОРИ РИЗИКУ

Рідкісність DRESS обмежує можливість проведення масштабних популяційних досліджень. Дані описів випадків або серій випадків і записів фармаконагляду недооцінюють справжні показники поширеності та захворюваності. Орієнтовна частота коливається від 1:1000 до 1:10 000 випадків впливу різних ліків; серед госпіталізованих пацієнтів вона становить 2,18-40 на 100 000. Дослідження, проведене в Іспанії (2012-2015 роки) в межах Програми фармаконагляду за лабораторними сигналами, повідомляє про розрахований рівень захворюваності 3,89 випадку на 10 000 пацієнтів загалом і 2,88 випадку на 10 000 педіатричних пацієнтів; це спростовує загальне уявлення про те, що частота DRESS у дітей нижча, ніж у дорослих. Деякі дослідження в дорослих повідомляли про вищу частоту DRESS у жінок, але педіатричні дослідження не виявили значних гендерних відмінностей.

Найчастішими тригерами DRESS у дітей є протисудомні засоби й антибіотики. У дорослих до вказаних класів додаються нестероїдні протизапальні засоби, алопуринол й антиретровірусні препарати. Серед антибіотиків DRESS найчастіше спричиняють сульфаніламід, ванкоміцин і β-лактами, а серед протисудомних засобів – ароматичні препарати, зокрема карбамазепін. Нещодавно встановлено зв'язок між DRESS і препаратами різних класів, що містять ароматичне кільце.

Генетичні чинники ризику DRESS варіабельні в різних етнічних групах. У китайських популяціях хань виявлено значний зв'язок між DRESS, індукованою алопуринолом, і алелем HLA-B\*58:01. У європейсько-кавказьких, японських і китайських популяціях виявлено кореляцію між генотипом HLA-A\*31:01 і DRESS, індукованою карбамазепіном. Існує зв'язок між генотипами HLA-B\*51:01, HLA-C\*14:02 та DRESS, індукованою фенітоїном, у тайських дітей. Генотипи HLA-A\*31:01 і HLA-B\*15:02 асоціювалися з тяжкими шкірними алергічними реакціями, індукованими карбамазепіном, у кавказьких дітей.

### КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ Й УСКЛАДНЕННЯ

Основними клінічними проявами DRESS є поява лихоманки, висипу на шкірі й ураження органів. DRESS може виникати в будь-якому віці, але середній вік початку хвороби в дітей становить 8-10 років. Латентний період у дорослих і дітей схожий: у середньому 3-4 тижні від початку приймання препарату, хоча можливі довші періоди для протисудомних засобів і коротші (кілька днів) – для антибіотиків.

Серед уражень шкіри найчастіше описуються макулопапульозний висип, еритродермія та набряк обличчя. У дітей частіше спостерігається ураження шкіри >50% площі поверхні тіла. Ураження слизових оболонок (порожнини рота та/або очей) спостерігається майже у чверті випадків. Найпоширенішими системними ознаками є лихоманка, ураження печінки, лімфаденопатія й еозинофілія; проте в 10-30% випадків системні прояви відсутні. Порівняно з дорослими в дітей частіше уражаються більш ніж 2 системи органів. Серед печінкових ускладнень переважають гепатит або холестаза. Про легеневі прояви (кашель, задишка, інтерстиційна пневмонія та/або плевральний випіт) повідомляли у 20% педіатричних серій, у дорослих відсоток трохи нижчий. Ураження нирок (гостре пошкодження нирок, ниркова недостатність та/або протеїнурія) частіше виникали в дорослих; частота уражень травного тракту (блювання, діарея, біль у животі, коліт, езофагіт, панкреатит) і серця (тахікардія, електрокардіографічні порушення, міокардит, кардіогенний шок) у дітей і дорослих приблизно однакова. Ураження серця зазвичай асоціюється зі значною смертністю. Неврологічні симптоми (сплутаність свідомості, судоми, дратівливість) частіше відзначалися в дітей віком до 6 років, особливо за наявності попередніх судомних розладів. Є повідомлення про менінгіт, енцефаліт і периферичну нейропатію. Іноді симптоми ураження важливих органів ледь помітні, що потребує високої пильності та проведення відповідних лабораторних тестів (амілаза, ліпаза,

тропонін), електрокардіографії, рентгенографії грудної клітки, комп'ютерної та/або магнітно-резонансної томографії.

Характерною рисою, що виникає через кілька тижнів після початку лікування та відіграє вирішальну роль у розвитку та/або прогресуванні ускладнень, є реактивація вірусів герпесу, особливо вірусу герпесу-6 (HHV-6), цитомегаловірусу (CMV) та вірусу Епштейна – Барр (EBV). Реактивація CMV може асоціюватися з пневмонією, перитонітом, сепсисом, колітом, кишковою кровотечею, фульмінантним перебігом хвороби та смертю. Тривала реактивація EBV та HHV-6 може асоціюватися з подальшим виникненням аутоімунної хвороби. Показники реактивації HHV-6 майже однакові в дорослих і дітей; реактивація CMV та EBV у дітей рідкісна, а її вплив на прогноз невідомий.

Тривалість перебігу DRESS до одужання зазвичай становить 2-6 тижнів зі значною варіабельністю залежно від тяжкості, відповіді на лікування й ускладнень. Гострі ускладнення охоплюють тяжкі інфекції, побічні ефекти стероїдів, поліорганну недостатність і потребу інтенсивної терапії. Для перебігу DRESS притаманні різні епізоди повних або часткових загострень і рецидивів, незважаючи на скасування препарату, що спричинив хворобу. Причини загострень охоплюють: швидке зниження дози кортикостероїдів; введення нових препаратів або підвищення дози препарату, який раніше толерувався; реактивація вірусу; спонтанні форми без очевидної причини. Загострення, або спалахи, визначаються як повторна поява чи погіршення симптомів під час одужання, трапляються в 1,5-6,8% дітей, переважно під час скасування стероїдів. Рецидив визначається як новий епізод DRESS після цілковитого одужання внаслідок повторного впливу препарату, який спричинив DRESS, або іншого препарату; частота рецидивів у дітей становить 2,5%. Рецидиви частіше трапляються в дорослих, що пов'язано з вищими показниками реактивації вірусу. У дітей із загостреннями чи рецидивами зазвичай спостерігаються більше супутніх захворювань, частіші ураження органів і тяжчий перебіг.

Хоча загалом очікується повне одужання, можливі довгострокові (місяці – роки) ускладнення. Часто це аутоімунні хвороби (цукровий діабет 1-го типу, захворювання щитоподібної залози, алопеція, вітиліго, системний червоний вовчак, недостатність надниркових, аутоімунна гемолітична анемія та полігландулярний аутоімунний синдром 3-го типу), а також хронічні хвороби внутрішніх органів, рецидивні реактивації герпесвірусу, опортуністичні інфекції, побічні ефекти стероїдів, гіперчутливість до багатьох препаратів і психічні розлади. Систематичні огляди вказують на майже однакові показники ускладнень у дорослих і дітей (3-10%).

| Клінічні й лабораторні показники                                       | Бали | -1   | 0     | 1            | 2                |
|--|------|------|-------|--------------|------------------|
| Температура $\geq 38,5$ °C   |      | ні/? | так   |              |                  |
| Збільшення лімфатичних вузлів  |      |      | ні/?  | так          |                  |
| Еозинофілія  |      |      | ні/?  |              | 2                |
| Кількість еозинофілів  |      |      |       | 700-1499/мкл | $\geq 1500$ /мкл |
| Кількість еозинофілів за умови лейкопенії (<4000)                      |      |      |       | 10-19%       | $\geq 20\%$      |
| Атипові лімфоцити  |      |      | ні/?  | так          |                  |
| Ураження шкіри   |      |      |       |              | 2                |
| Висип >50% площі поверхні тіла   |      |      | ні/?  | так          |                  |
| Висип, що нагадує DRESS  |      |      | ?     | так          |                  |
| Біопсія, що вказує на DRESS  |      |      | так/? |              |                  |
| Ураження органів*  |      |      | жоден | 1 орган      | $\geq 2$ органи  |
| Печінка  |      |      | ні/?  | так          |                  |
| Нирки  |      |      | ні/?  | так          |                  |
| Легені   |      |      | ні/?  | так          |                  |
| М'язи/серце  |      |      | ні/?  | так          |                  |
| Підшлункова залоза   |      |      | ні/?  | так          |                  |
| Інші органи  |      |      | ні/?  | так          |                  |
| Одужання $\geq 15$ днів  |      | ні/? | так   |              |                  |
| Оцінювання інших можливих причин                                       |      |      | 0     | 1            |                  |
| Антинуклеарні антитіла (ANA)   |      |      |       |              |                  |
| Гемокультура (посів крові)   |      |      |       |              |                  |
| Серологічні тести на HAV/HBV/HCV                                       |      |      |       |              |                  |
| Позитивна серологія на <i>Chlamydia</i> / <i>Mycoplasma pneumoniae</i> |      |      |       |              |                  |
| Позитивні інші серологічні тести або полімеразна ланцюгова реакція     |      |      |       |              |                  |
| Жоден з тестів не є позитивним і $\geq 3$ – негативні                  |      |      |       | так          |                  |
| <b>СУМА БАЛІВ</b>  |      | -4   |       |              | 9                |

Рис. 1. Критерії RegiSCAR для DRESS

Примітки: ? – невідомо; \* за відсутності іншого пояснення. Інтерпретація результатів: сума балів <2 – відсутня DRESS; 2-3 – можлива DRESS; 4-5 – імовірна DRESS; >5 – достовірна DRESS.

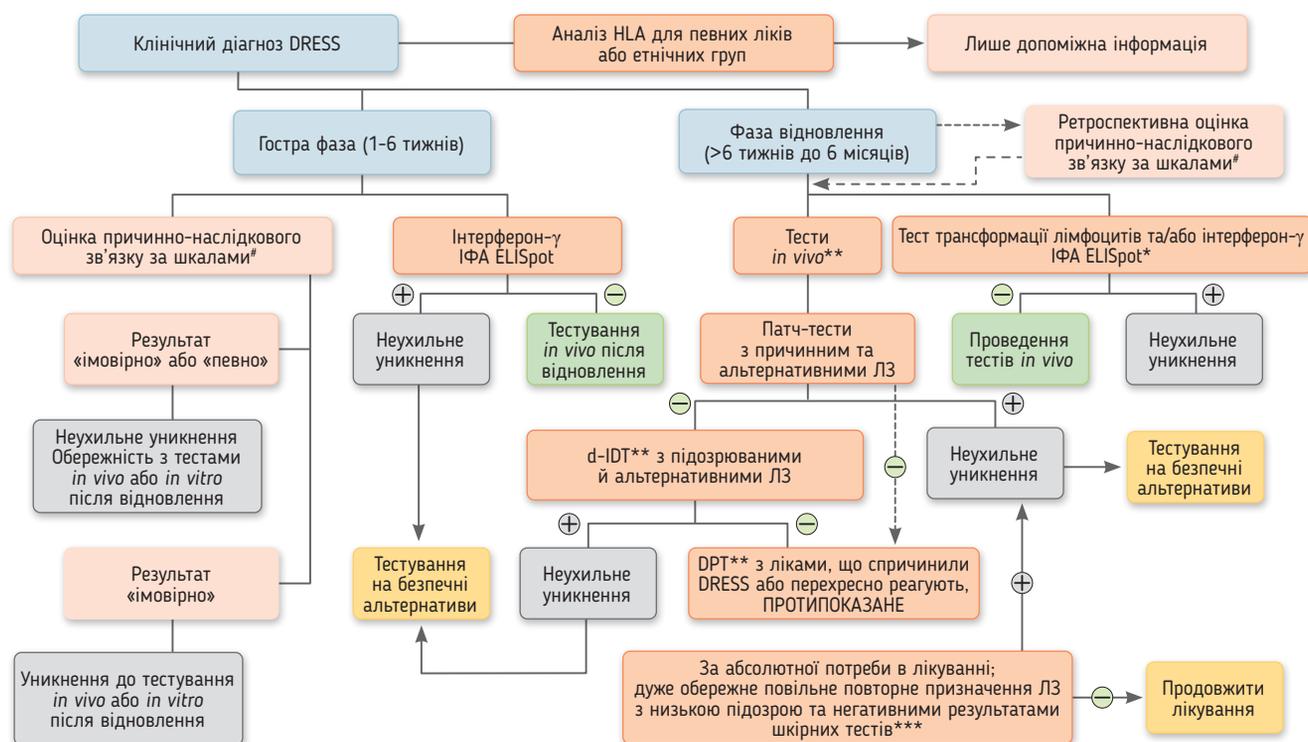


Рис. 2. Запропоновані методи обстеження для ідентифікації препарату, що спричинив DRESS, у дітей

Примітки: d-IDT – внутрішньошкірний тест з відкладеним зчитуванням; DPT – провокаційний тест на препарат; ІФА – імуноферментний аналіз.

# Шкали оцінювання причинно-наслідкового зв'язку Всесвітньої організації охорони здоров'я – Упсальського центру моніторингу (WHO-UMC) або Наранхо.

\* Для тестів *in vitro*: через  $\geq 4$  тижні після припинення приймання стероїдів; для тестів *in vivo*: через 3-6 місяців після одужання.

\*\* Немовлятам і маленьким дітям рекомендується проводити IDT лише за потреби після ретельного розгляду кожного випадку.

\*\*\* Процедуру можна виконувати лише у високоспеціалізованих центрах через високий ризик рецидиву.



Рис. 3. Загальний підхід до ведення DRESS у дітей

| ТАБЛИЦЯ 1. Рекомендації щодо діагностики та визначення причини DRESS у дітей  |
|---|
| <b>Рекомендація (сила рекомендації)</b>   |
| <b>Діагноз і диференційний діагноз</b>  |
| 1. Для діагностики DRESS у дітей <b>рекомендується</b> використовувати критерії RegiSCAR, доки не будуть розроблені спеціальні критерії для цієї вікової групи, але варто враховувати обмеження для педіатричних пацієнтів  |
| а. Дітей з балом RegiSCAR $\geq 4$ рекомендується вважати пацієнтами з DRESS і класифікувати за ступенем тяжкості 1, 2 чи 3 (табл. 3)   |
| б. Дітей з балом RegiSCAR 2-3 рекомендується вважати пацієнтами з невизначеною формою між системною макулопапульозною екзантемою та DRESS – неоднозначна DRESS (табл. 3) – і включати до протоколу оцінювання й ведення з ретельним подальшим спостереженням ( <i>сильна</i> )  |
| 2. <b>Рекомендується</b> провести детальне дослідження для диференційної діагностики інфекційних захворювань (включно з первинними інфекціями, спричиненими вірусом герпесу, що дуже поширені серед дітей) та інших станів: ревматологічні хвороби, синдроми цитокинового шторму, злоякісні новоутворення або інші шкірні побічні реакції на ліки ( <i>сильна</i> ) |
| <b>Оцінювання причинно-наслідкового зв'язку</b>   |
| 1. <b>Рекомендується</b> використовувати шкалу Наранхо та/або шкалу Всесвітньої організації охорони здоров'я – Упсальського центру моніторингу (WHO-UMC) для оцінювання причинно-наслідкового зв'язку в гострій стадії (або під час ретроспективного оцінювання) із застереженнями щодо їхньої низької чутливості та певних недоліків ( <i>сильна</i> )             |
| <b>Ідентифікація причини DRESS</b>  |
| 1. <b>Рекомендується</b> проводити шкірні проби <i>in vivo</i> для ідентифікації препарату, що спричинив хворобу, косенсibilізації або неосенсibilізації та пошуку безпечних альтернатив  |
| а. Тестування треба проводити щонайменше через 3-6 місяців після одужання від DRESS 1-3-го ступенів, щоб уникнути рецидиву та/або хибнонегативних результатів від тривалого застосування кортикостероїдів   |
| б. За потреби тести можна провести раніше, але ризик рецидиву зростає   |
| в. У неоднозначних випадках DRESS зі швидким одужанням тести <i>in vivo</i> можна провести через 6 тижнів ( <i>сильна</i> )   |
| 2. <b>Рекомендується</b> провести перші патч-тести з усіма підозрюваними препаратами та для вибору альтернатив  |
| а. Діти з ВІЛ-інфекцією можуть мати вищий ризик рецидиву під час патч-тестів ( <i>сильна</i> )  |
| 3. <b>Пропонується</b> провести внутрішньошкірні тести з відкладеним зчитуванням (d-IDT) з підозрюваним ЛЗ, особливо антибіотиками, в разі негативних патч-тестів ( <i>умовна</i> )   |
| 4. <b>Рекомендується</b> провести d-IDT з ЛЗ з низькою підозрою бути причиною DRESS та/або альтернативними ЛЗ, особливо антибіотиками, в разі негативних патч-тестів ( <i>сильна</i> )  |
| 5. <b>Пропонується</b> провести тести <i>in vitro</i> , особливо тест трансформації лімфоцитів під час фази одужання й аналіз ELISpot під час гострої фази або фази одужання, для визначення ЛЗ, що спричинив хворобу, за технічної можливості ( <i>умовна</i> )  |
| 6. <b>Рекомендується</b> не проводити провокаційних тестів з ліками (DPT), які сильно підозрюються як причина DRESS, або з перехресно реактивними ЛЗ ( <i>сильна</i> )  |
| 7. <b>Пропонується</b> , щоб дуже потрібні ліки (особливо протитуберкульозні) з низькою підозрою бути причиною DRESS і негативними шкірними тестами призначалися повторно в спеціалізованих центрах за дуже обережним протоколом повторного введення після зважування переваг і ризику рецидиву ( <i>умовна</i> )   |
| 8. <b>Рекомендується</b> провести повне діагностичне обстеження, включно з патч-тестами, d-IDT та тестами <i>in vitro</i> , в дітей з неоднозначним DRESS, які швидко одужали без прогресування та/або ускладнень. Обережний провокаційний тест можна провести з підозрюваним ЛЗ за умови негативних результатів зазначених тестів ( <i>сильна</i> )                |
| 9. Пропонується провести тестування HLA для окремих етнічних груп для ліків з високим ризиком – карбамазепін, алопуринол і дапсон – як допоміжний, а не діагностичний тест ( <i>умовна</i> )  |

## ДІАГНОСТИКА

### ■ *Клінічний діагноз і диференційна діагностика*

Діагноз DRESS установлюється за характерними клінічними ознаками, лабораторними даними або діагностичними шкалами. Для виключення інших діагнозів використовується гістопатологія шкіри. Широко визнаними є діагностичні критерії DRESS Європейського реєстру тяжких шкірних побічних реакцій RegiSCAR і японські J-SCAR. Найчастіше використовуються критерії RegiSCAR (рис. 1); сумарна оцінка 2-3 означає «можлива DRESS», 4-5 – «імовірна DRESS», >5 – «достовірна DRESS». Така система оцінювання відображає тяжкість DRESS, «імовірні» та «достовірні» випадки представляють повний клінічний спектр хвороби. Настанови для дорослих і систематичні огляди педіатричних випадків як діагностичну для DRESS вважають суму балів  $\geq 4$ .

Критерії RegiSCAR, хоча й рекомендовані для тимчасового використання в дітей, не були валідовані для педіатричної практики та мають обмеження через

значні клінічні відмінності між дітьми й дорослими. Часті вірусні інфекції в дітей і схожість симптомів DRESS з іншими станами ускладнюють діагностику та ставлять під сумнів ефективність наявних критеріїв. Відсутність систематичних лабораторних тестів для виключення альтернативних діагнозів також обмежує достовірність діагностичних підходів.

### ОЦІНЮВАННЯ ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВОГО ЗВ'ЯЗКУ, ІДЕНТИФІКАЦІЯ ПРИЧИНИ DRESS

Оцінювання причинно-наслідкового зв'язку важливе через високий ризик небезпечних для життя реакцій у разі повторного впливу лікарського засобу (ЛЗ), що спричинив реакцію, або перехресно реактивних ЛЗ. Ґрунтуючись на сучасних даних, робоча група розробила алгоритми для ідентифікації причини (рис. 2) та загального ведення DRESS у дітей (рис. 3), а також запропонувала відповідні рекомендації щодо діагностики та визначення причини DRESS (табл. 1).

## Література

Kuyucu S., Blanca-Lopez N., Caubet J.C., Moral L., Sousa-Pinto B., et al. Clinical diagnosis and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in children: an EAACI position paper. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2025 Jul; 36 (7): e70103. doi: 10.1111/pai.70103.