

Тяжелый облитерирующий бронхоbronхиолит, ассоциированный с синдромом Стивенса–Джонсона

И.К.Ашерова¹, С.Д.Попов², М.А.Мягкова³, Н.А.Ильина⁴, В.В.Тараканова¹, А.В.Выборнов¹, А.В.Власова⁵

1 – ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1": 150003, Ярославль, пр. Ленина, 12 / 76;

2 – Институт исследования рака, Лондон: 123, Олд-Бромптон-роуд, Лондон, SW7 3RP;

3 – ГБОУ ВПО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России: 150000, Ярославль, ул. Революционная 5;

4 – ГБОУ ВПО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова" Минздрава России: 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

5 – ГБУЗ ЯО "Областная детская клиническая больница": 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, 27

Резюме

Легочные осложнения при синдроме Стивенса–Джонсона (ССД) или токсическом эпидермальном некролизе (ТЭН) являются редкостью, представлены в основном облитерирующим бронхитом или бронхиолитом; прогноз при их развитии неблагоприятен. В настоящее время эффективной терапии этих состояний при ССД / ТЭН не существует. Представлен случай развития ССД у мальчика 4,5 лет. Несмотря на интенсивное лечение облитерирующего бронхиолита, ребенок погиб вследствие прогрессирующей гиперкапнической дыхательной недостаточности. Показано, что вопрос о легочной трансплантации должен быть рассмотрен уже на ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: синдром Стивенса–Джонсона, облитерирующий бронхиолит.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-497-500

Severe broncho-bronchiolitis obliterans associated with Stevens–Johnson syndrome

I.K.Asherova¹, S.D.Popov², M.A.Myagkova³, N.A.Ilina⁴, V.V.Tarakanova⁵, A.V.Vybornov¹, A.V.Vlasova⁵

1 – State Clinical Children's Hospital N1: 12 / 76, Lenina av., Yaroslavl', 150003, Russia;

2 – Institute of Cancer Research: 123, Old Brompton Road, London, SW7 3RP, United Kingdom;

3 – Yaroslavl' State Medical University; Healthcare Ministry of Russia: 5, Revolyutsionnaya, str., Yaroslavl', 150000, Russia;

4 – I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 41, Kirochnaya str., Saint-Petersburg, 191015, Russia;

5 – State Regional Clinical Children's Hospital: 27, Tutaevskoe shosse, Yaroslavl', 150042, Russia

Summary

Pulmonary complications in Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare and mostly manifest as broncho-bronchiolitis obliterans with poor prognosis. Recently, there is no effective therapy for this condition in patients with SJS / TEN. We described a case of SJS with progressive hypercapnic respiratory failure in 4.5-year boy who died despite an intensive treatment. Therefore, lung transplantation should be considered at the early stage of this disease.

Key words: Stevens–Johnson syndrome, bronchiolitis obliterans.

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) или токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) представляет собой редкое, тяжелое, жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся отслойкой эпидермиса и поражением слизистых оболочек [1, 2]. Ранее считалось, что ССД / ТЭН – тяжелейшее проявление лекарственной аллергии. В то же время помимо медикаментозных, этиологическими факторами могут являться инфекция, вакцинация, системные заболевания.

ССД впервые описан в 1922 г. Проявления ТЭН впервые представлены в работе *A.Lyell* (1956) [3], в связи с этим заболевание получило название синдрома Лайелла. В настоящее время ССД и ТЭН рассматриваются как разные по тяжести варианты единого патологического процесса и объединены термином ССД / ТЭН [1, 2]. При ТЭН как более тя-

желом проявлении заболевания отслойка эпидермиса составляет > 30 % поверхности тела. Летальность при ССД составляет 1–5 %, при ТЭН – 10–40 %. Манифестация клинических проявлений ССД / ТЭН сопровождается фебрильной лихорадкой в сочетании с эритематозными пятнами и мишеневидными элементами с последующей отслойкой эпидермиса (симптом Никольского) [1–3]. В процесс вовлекаются слизистые оболочки полости рта, глаз, урогенитального тракта.

Патогенез ССД / ТЭН не совсем ясен, хотя хорошо известно, что поражение эпидермиса и слизистых оболочек является результатом массивного апоптоза. Нередко заболевание сопровождается висцеральными повреждениями, включая легочные осложнения, гепатиты, гломерулонефриты, желудочно-кишечные кровотечения. В случае поражения

легких при ССД / ТЭН в острую фазу развивается интерстициальная пневмония, в хроническую — облитерирующий бронхит или бронхиолит. Вовлечение в процесс нижних дыхательных путей при ССД / ТЭН — явление редкое [2].

Далее представлен случай тяжелого облитерирующего бронхиолита у ребенка с ССД, погибшего от гиперкапнической дыхательной недостаточности.

Мальчик 4,5 лет поступил в пульмонологическое отделение из отделения реанимации ГБУЗ ЯО "Областная детская клиническая больница", где находился в течение 1,5 мес. с диагнозами ССД, тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС) и вентилятор-ассоциированная пневмония.

Отмечено отсутствие семейного и собственного атопического анамнеза. С рождения мальчик развивался в соответствии с возрастом, болел нетяжелыми респираторными инфекциями, перенес ветряную оспу.

Настоящее заболевание началось с лихорадки, симптомов банальной острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей. Получал жаропонижающие средства (парацетамол, ибупрофен). На этом фоне появилась эритематозная сыпь на лице, которая постепенно распространилась на шею, конечности, грудную клетку. С диагнозом корь ребенок госпитализирован в инфекционное отделение центральной районной больницы, где продолжал получать жаропонижающие средства. Состояние прогрессивно ухудшалось, нарастала площадь кожного поражения в виде эритематозных и геморрагических пятен, эрозий, появились изменения на слизистой глаз, полости рта, половом члене, сохранялась высокая лихорадка. На 4-е сутки заболевания при появлении распространенного эпидермолиза и острых дыхательных расстройств был установлен диагноз ССД и ребенок в крайне тяжелом состоянии с клинической картиной РДС доставлен в отделение реанимации. В течение 31 суток проводилась традиционная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с использованием жестких режимов. Отмечался синдром утечки воздуха: интерстициальная эмфизема, пневмоторакс, пневмомедиастинум (рис. 1А). Была выполнена трахеостомия.

После восстановления спонтанного дыхания ребенок был переведен в пульмонологическое отделение, где отмечалось выраженное диспноэ с втяжением уступчивых мест грудной клетки (частота дыхания — 36 в минуту), диффузными крепитирующими хрипами, активным выдохом. Сатурация крови кислородом (SatO_2) составила 86 % при дыхании атмосферным воздухом, гиперкапния — 77 мм рт. ст.

Лабораторные тесты соответствовали референсным значениям за исключением повышенной скорости оседания эритроцитов (≤ 25 мм / ч), незначительного повышения трансаминаз, а также уровня общего иммуноглобулина (Ig) E (270,33 МЕ / мл) и циркулирующих иммунных комплексов (68 ед. опт. плотн.).

При бактериологическом исследовании мокроты получен высеv метициллинчувствительного *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Серологические тесты на хламидийную и другие респираторные вирусные инфекции, а также вирус иммунодефицита чело-

века — отрицательно. Качественная реакция на наличие IgM к *Mycoplasma pneumoniae* — положительная, в связи с чем не исключалась роль микоплазменной инфекции в патогенезе заболевания.

Результаты КТ при переводе ребенка в пульмонологическое отделение трактовались как последствия ИВЛ с посттравматическими кистами в легких, расширением просвета бронхов и пневмомедиастинумом с проявлениями интерстициального отека (см. рис. 1В).

Мальчик получал увлажненный кислород 2 л / мин через концентратор с учетом длительной ИВЛ, трахеостомы, высева синегнойной палочки и наличия невентилируемых зон на КТ легких, подозрительных в отношении некротической пневмонии, внутривенно был назначен меропенем в комбинации с тобрамицином и последующим курсом ципрофлоксацина *per os* в течение 2 нед. Ингаляционно мальчик получал бронхолитические препараты с будесонидом в дозе 1 000 мкг в сутки в течение 2 последующих недель. Однако желаемый эффект не получен. С диагностической целью проведена бронхоскопия под общей анестезией. Обнаружены цилиндрические бронхоэктазы справа В8-10, диффузная гиперемия слизистой и отек, секрет слизистого характера; гнойного отделяемого не выявлено. Высева флоры из бронхиального аспирата не получено. *Ex juvantibus* назначен 10-дневный курс системных глюкокортикостероидов (ГКС). Единственным признаком эффективности явилась возможность снижения потока кислородной смеси до 1,5 л / мин при сохранении SatO_2 на уровне 96 %. Отказ от длительного назначения метилпреднизолона был обусловлен риском развития стероидной миопатии.

Через 1 мес. (рис. 2) по результатам КТ выявлены изменения легочной ткани нижних долей обоих легких в виде выраженного вздутия и снижения пневматизации по типу "матового стекла", обеднение сосудистого рисунка в базальных сегментах обоих легких, цилиндрические и мешотчатые бронхоэктазы. Отмечены уменьшение объема средней доли и язычковых сегментов, плевродиафрагмальные спайки.

Вследствие дыхательной недостаточности состояние мальчика оставалось тяжелым, но стабильным. Одышка сохранялась на уровне 28—32 в минуту при потоке кислорода 1,5 л / мин.

С диагнозом тяжелый хронический облитерирующий бронхоbronхиолит, осложненный смешанными бронхоэктазами нижних долей обоих легких на фоне ССД, мальчик был выписан под амбулаторное наблюдение пульмонолога.

Ребенок был обеспечен концентратором кислорода, рекомендована постоянная дотация кислорода с подачей через назальные канюли 1,5—2 л / мин, высококалорийное питание с использованием гиперкалорийных смесей "Ликвиджен" (*Nutricia*, Нидерланды), метилпреднизолон в дозе 0,85 мг / кг в сутки, с противовоспалительной целью назначены азитромицин интермиттирующим курсом, верапамил, CaD3 Никомед, аспаркам.

Через 2 нед. в связи с нарастанием дыхательной недостаточности, появлением мучительного кашля с гноевидной мокротой пациент был вновь госпитализирован. Состояние тяжелое, диспноэ с ретракцией грудной клетки, тахикардия, диффузные сухие свистящие хрипы, мелкопузырчатые в базальных отделах легких, гипоксемия. SatO_2 — 83 %.

Газы крови указывают на наличие гипоксемии с гиперкапнией (pCO_2 — 71 мм рт. ст., pO_2 — 56 мм рт. ст., pH — 7,38). В гемо-

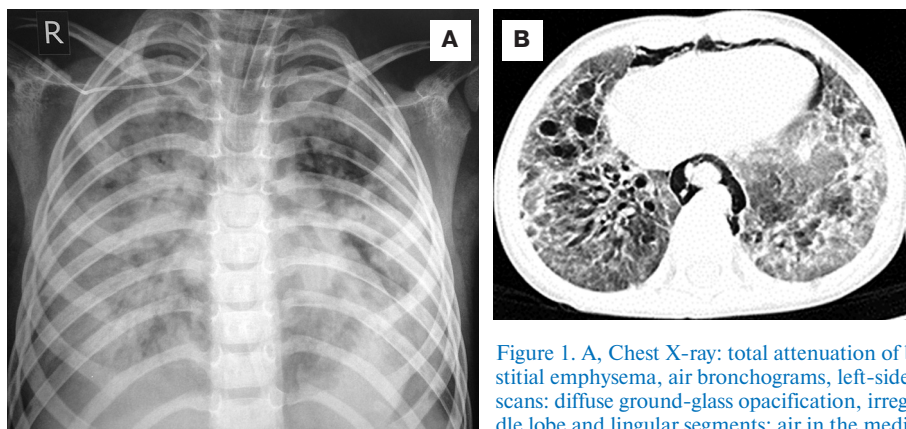


Figure 1. A, Chest X-ray: total attenuation of both the lungs with local inflation and interstitial emphysema, air bronchograms, left-side pneumomediastinum; B, pulmonary CT scans: diffuse ground-glass opacification, irregular bronchial dilation, air cysts in the middle lobe and lingular segments; air in the mediastinum

Рис. 1: А — рентгенограмма грудной клетки: тотальное снижение пневматизации обоих легких с наличием участков вздутия и интерстициальной эмфиземы, "воздушные бронхограммы", пневмомедиастинум слева; В — компьютерная томограмма (КТ) легких: диффузное снижение пневматизации по типу "матового стекла", неравномерно расширенные просветы бронхов; в средней доле и язычковых сегментах — воздушные кисты; воздух в средостении

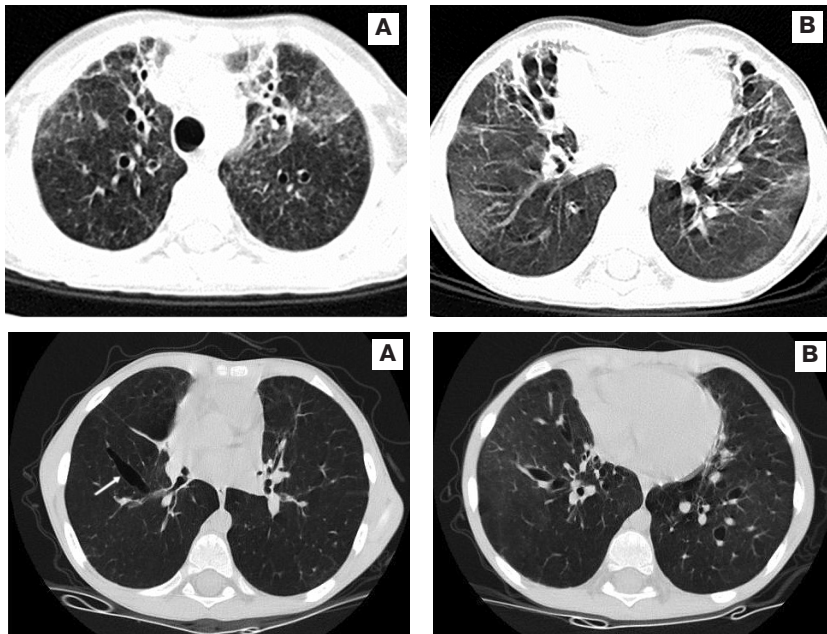


Рис. 2. КТ легких: А — вздутие задних сегментов с наличием зон снижения пневматизации по типу "матового стекла"; В — уменьшение диаметра сосудов, расширение просветов бронхов на этом фоне. Объем средней доли и язычковых сегментов уменьшен, просветы бронхов расширены, парамедиастинальная плевра утолщена

Figure 2, A, B. Pulmonary CT scans: Hyperinflation of posterior lung segments and ground-glass opacification areas, vascular narrowing, bronchial dilation. Volume of the middle lobe and lingular segments is diminished, bronchi are dilated, mediastinal pleura is thickened

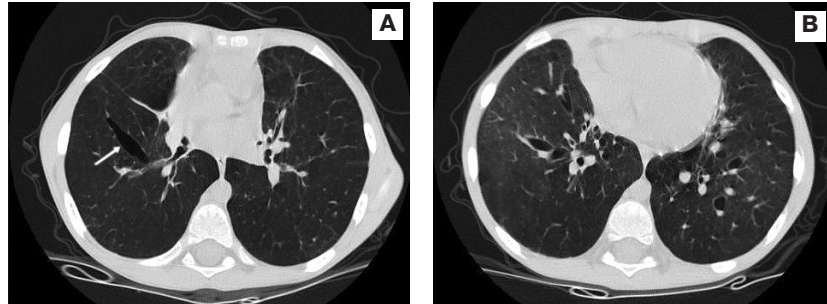


Рис. 3. КТ легких: А — выраженное вздутие обоих легких; В — резкое уменьшение диаметра сосудов, двусторонние бронхоэктазы. Линейной формы воздух в интерстициальном пространстве (стрелка). Плевромедиастинальные сращения с обеих сторон

Figure 3, A, B. Pulmonary CT scans: significant hyperinflation of the lungs, marked vascular constriction, bilateral bronchiectasis; linear air accumulation in the interstitial space (arrow); bilateral pleural adhesion

грамме отмечены умеренный нейтрофильный лейкоцитоз — $14,6 \times 10^9 / \text{л}$, повышение скорости оседания эритроцитов до $20 \text{ мм} / \text{ч}$ и уровня С-реактивного белка до $12,5 \text{ мг} / \text{л}$.

Для исключения стеноза трахеи (после трахеостомы) выполнена фибробронхоскопия без использования миореалаксантов. Обнаружена выраженная трахеобронхиальная дискинезия (смыкание стенок трахеи на $3/4$ при кашле), диффузная гиперемия слизистой. Данных за рубцовую деформацию трахеи не получено.

По результатам КТ легких (рис. 3) в динамике отмечены нарастание вздутия легочной ткани с обеднением сосудистого рисунка (сужение сосудов), уменьшение инфильтративных изменений, двусторонние бронхоэктазы.

Была предпринята попытка проведения пульс-терапии ГКС. Однако на фоне 2-го введения метилпреднизолонa отмечалось нарастание одышки, десатурация, в связи с чем принято решение от 3-го введения отказаться.

Терапия цитостатическими препаратами (гидроксихлороквин) также была безуспешной из-за реакции непереносимости в виде многократной рвоты.

В связи с нарастанием гиперкапнии многократно осуществлялись попытки наладить вспомогательную вентиляцию в режиме PSV (pressure support ventilation), однако адаптировать ребенка к аппарату не удалось. Нарастало утомление дыхательной мускулатуры, появились признаки перегрузки правых отделов сердца. На фоне легочно-сердечной декомпенсации наступил летальный исход.

На аутопсии выявлены мозаичные изменения легочной паренхимы. При гистологическом исследовании установлены поражение бронхиол в виде утолщения стенок респираторных бронхиол, склерозирование с частичной потерей эпителиальной выстилки, расширение просвета с формированием бронхиолоэктазов. Выстилка большинства крупных бронхов была полностью

утрачена, встречались участки метаплазированного эпителия, отмечен отек подслизистого слоя. Склеротические изменения сопровождалось выраженным уменьшением количества слизистых желез и обеднением сосудистого русла. У ряда бронхов просвет был облитерирован. Участки острого эмфизематозного вздутия чередовались с зонами ателектазов. Сохранившиеся альвеолы были перерастянуты, в просвете определялись эритроциты и гемосидерин. Выявлялись небольшие воспалительные клеточные инфильтраты (рис. 4).

Мальчик погиб от тяжелой дыхательной недостаточности, обусловленной облитерирующим бронхоиолитом, связанным с ССД.

В данном случае основной причиной ССД, вероятней всего, явились жаропонижающие средства, хотя инфекционный фактор, а именно — роль микоплазменной инфекции полностью исключить не представляется возможным. Повышение уровня специфических IgM к *Mycoplasma pneumoniae* свидетельствует об активности инфекционного процесса, а следовательно, и вероятной этиологической значимости этого патогена в формировании иммунопатологического ответа. Следует также признать роль острого легочного повреждения (РДС) на высоте тяжести состояния и длительной ИВЛ с использованием жестких режимов. Роль вторичной инфекции, хотя она и контролировалась антибактериальной терапией, также полностью отрицать невозможно.

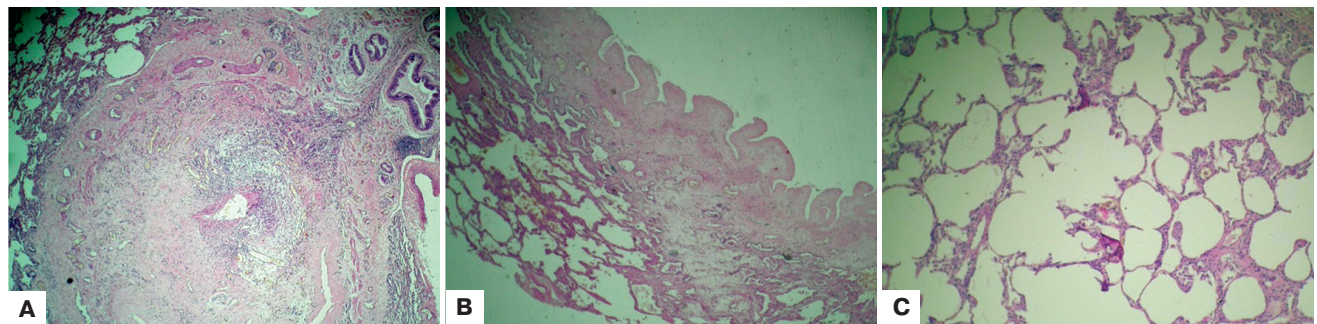


Рис. 4. Гистологические изменения: А — облитерированный бронх; В — стенка бронха, лишенная эпителиальной выстилки; С — перерастянутые альвеолы

Figure 4. Histological findings: A, obstructive bronchus; B, bronchial wall without epithelium lining; C, hyperinflated alveoli

Ремоделирование слизистой оболочки бронхов с утратой эпителиальной выстилки, формированием фиброза, бронхиолоэктазов, вторичной бронхомаляции является результатом тяжелого воспалительного процесса вследствие ССД и обуславливает необратимые обструктивные изменения.

С ССД наиболее часто ассоциируется прием лекарственных препаратов — антиконвульсантов, сульфаниламидов, антибактериальных, нестероидных противовоспалительных препаратов. В литературе есть указания на возможную связь ССД с миоплазменной инфекцией, вирусом простого герпеса [4, 5]. *Y. Finkelstein et al.* из университета Торонто обобщены исходы ССД / ТЭН у детей ($n = 55$). Отдаленные последствия касаются прежде всего поражения кожи и глаз. Лишь у 1 (2 %) больного сформировался облитерирующий бронхиолит [5]. Заинтересованность дистальных отделов респираторного тракта всегда ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

В кратком обзоре 14 публикаций (2011) сообщается о случаях облитерирующего бронхиолита, ассоциированного с ССД [2]. Больные погибли в сроки от 2 мес. до 1,5 года от начала ССД ($n = 6$); 1 пациенту была выполнена трансплантация легких, у остальных наблюдалось длительное хроническое заболевание легких. Из пациентов, которым потребовалась ИВЛ, ни один не выжил.

В развитии ССД предполагается участие иммунокомплексных реакций гиперчувствительности 3-го типа [1, 2]. Считается также, что в развитии ССД / ТЭН определенную роль играют иммуноопосредованные цитотоксические реакции, направленные на разрушение кератиноцитов, экспрессирующих чужеродный антиген. При ТЭН в эпидермисе повышена экспрессия фактора некроза опухоли, стимулирующего апоптоз клеток эпидермиса напрямую или опосредованно — через стимуляцию цитотоксических Т-лимфоцитов. В инициации апоптоза кератиноцитов придается значение разрушению *Fas*-рецептора и его лиганда — *FasL*. Апоптоз кератиноцитов приводит к отслойке эпидермиса от дермы [2, 3], чем обусловлены клинические проявления и тяжесть патологического процесса. Эффективной медикаментозной терапии сформировавшегося облитерирующего бронхиолита не существует. В случае применения системных ГКС уменьшается отек, временно смягчаются симптомы, как в данном случае, но течение заболевания не модифицируется. Иммуносупрессанты также используются при облитерирующем бронхиолите, но эффект их не доказан. Единственной возможностью излечения является трансплантация легких.

Заключение

Таким образом, хронические осложнения ССД со стороны респираторного тракта являются редкостью, но прогноз при их развитии крайне неблагоприятен.

При появлении характерной для этих состояний симптоматики на ранних стадиях формирования хронического облитерирующего бронхиолита требуется трансплантация легких.

Литература / References

1. Letko E., Papaliadis D., Papaliadis G. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 419–436.
2. Woo T., Saito H., Yamakawa Y. et al. Severe obliterative bronchitis associated with Stevens-Johnson syndrome. *Intern. Med.* 2011; 50: 2823–2827.
3. Parrilo S. Medicine World Med Library. <http://www.emedicine.com/EMERG/topic 555.htm>
4. Edwards C., Penny M., Newman J. Mycoplasma pneumoniae, Stevens-Johnson syndrome, and chronic obliterative bronchitis. *Thorax.* 1983; 38: 867–869.
5. Finkelstein Y., Soon G., Acuna P. et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2011; 128: 723–728.

Поступила 28.01.15

УДК 616.235-002.18-06:616.511.4-008.6

Received January 28, 2015

UDC 616.235-002.18-06:616.511.4-008.6

Информация об авторах

Ашерова Ирина Карловна — д. м. н., зав. отделением пульмонологии ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1"; тел.: (903) 638-28-87; e-mail: irina_asheroval@mail.ru

Попов Сергей Дмитриевич — к. м. н., врач-патологоанатом отдела молекулярной патологии и терапии рака Институт исследования рака, Лондон; тел.: (44 774) 858-62-47; e-mail: Sergey.Popov@icr.ac.uk
Мягкова Марина Александровна — к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (905) 646-57-00; e-mail: korhome@mail.ru

Ильина Наталья Александровна — к. м. н., доцент кафедры лучевой диагностики ГБОУ ВПО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова" Минздрава России; тел.: (921) 323-27-63; e-mail: ilyina-natal@mail.ru

Тараканова Валентина Викторовна — врач-пульмонолог отделения пульмонологии ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1"; тел.: (906) 633-37-79; e-mail: tarakanova_58@list.ru

Выборнов Андрей Владимирович — врач-эндоскопист отделения пульмонологии ГУЗ ЯО "Детская клиническая больница № 1"; тел.: (903) 825-13-36; e-mail: docandrey59@mail.ru

Власова Анна Викторовна — к. м. н., зам. главного врача по лечебной работе, клинический фармаколог, пульмонолог ГБУЗ ЯО "Областная детская клиническая больница"; тел.: (905) 132-56-29; e-mail: annavlasova75@mail.ru

Authors information

Asheroval Irina Karlovna, MD, Head of Department of Pulmonology at State Clinical Children's Hospital N1; tel.: (903) 638-28-87; e-mail: irina_asheroval@mail.ru

Popov Sergey Dmitrievich, PhD, pathologist at Division of Molecular Pathology and Therapy of Cancer, Institute of Cancer Research, London, Great Britain; tel.: (44 774) 858-62-47; e-mail: Sergey.Popov@icr.ac.uk

Myagkova Marina Aleksandrovna, PhD, Associate Professor at Department of Pathology, Yaroslavl' State Medical University; tel.: (905) 646-57-00; e-mail: korhome@mail.ru

Ilyina Natal'ya Aleksandrovna, PhD, Associate Professor at Department of Radiology, I.I.Mechnikov State North-West Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (921) 323-27-63; e-mail: ilyina-natal@mail.ru

Tarakanova Valentina Viktorovna, pulmonologist at Department of Pulmonology, State Clinical Children's Hospital N1; tel.: (906) 633-37-79; e-mail: tarakanova_58@list.ru

Vybornov Andrey Vladimirovich, endoscopist at State Clinical Children's Hospital N1; tel.: (903) 825-13-36; e-mail: docandrey59@mail.ru

Vlasova Anna Viktorovna, PhD, Deputy Chief Medical Officer, clinical pharmacologist, pulmonologist at State Regional Clinical Children's Hospital; tel.: (905) 132-56-29; e-mail: annavlasova75@mail.ru