

## АСТМАТИЧЕСКИЙ СТАТУС У ПОДРОСТКА С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 1: КЛИНИКО- МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Л. Кузьменко<sup>1</sup>, доктор медицинских наук,  
Т. Оболадзе<sup>1</sup>, кандидат медицинских наук,  
М. Халед<sup>1,2</sup>, И. Рыбкина<sup>2</sup>, И. Гаряева<sup>2</sup>, Т. Парсегова<sup>2</sup>,  
Е. Петрайкина<sup>2</sup>, доктор медицинских наук,  
Д. Овсянников<sup>1,2</sup>, доктор медицинских наук

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов

<sup>2</sup>Морозовская детская городская клиническая больница,  
Москва

E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Представлено клиническое наблюдение астматического статуса (АС) у девочки-подростка с сахарным диабетом типа 1 (СД1), одновременно страдавшей бронхиальной астмой. АС закончился летальным исходом, приведены морфологические данные. Клиническим наблюдением иллюстрируются данные о том, что СД1 является предиктором АС у детей.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, астматический статус, сахарный диабет типа 1, дети, патологическая анатомия.

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают рост заболеваемости детей и взрослых сахарным диабетом типа 1 (СД1) и бронхиальной астмой (БА) [1]. С позиций иммунопатогенеза сочетание указанных заболеваний представляется необычным, так как за развитие БА и СД1 ответственны разные субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-хелперов (Th) – соответственно Th2 и Th1 [2]. Большинство сравнительных исследований, посвященных эпидемиологии БА и СД1, подтверждена Th1/Th2-концепция развития этих заболеваний – у пациентов с СД1 частота БА ниже, чем в группе контроля (не страдающих СД1) [3]. Дополнительным объяснением отрицательной связи между данными заболеваниями и относительной рефрактерности пациентов с СД1 к БА может быть повышение у них уровня глюкокортикостероидов, оказывающих противовоспалительное действие [4]. Сопоставление данных об иммунопатогенезе и эпидемиологии atopических заболеваний у детей позволяет сделать вывод, что наличие СД1 снижает риск манифестации atopических заболеваний.

Собственное ретроспективное когортное несравнительное исследование, посвященное изучению частоты БА у 7230 детей с СД1, госпитализированных в Морозовскую городскую детскую клиническую больницу (МГДКБ) в период с 2003 по 2012 г., показало, что она составила 0,86%. Этот показатель существенно ниже известных популяционных, что может быть косвенным подтверждением Th1/Th2-концепции иммунопатогенеза СД1 и atopических заболеваний. Среди 62 детей, страдавших БА и СД1, преобладали мальчики (41 ребенок), средний возраст больных составил 10 [6,75; 14,81] лет. У 23 (37%) больных СД1 был диагностирован впервые, остальным 39 (63%) диагноз СД1 был поставлен ранее, средний стаж заболевания составил 4,75 года. 12 (23%) пациентов были го-

спитализированы с приступом БА, при этом у 8 из них одновременно отмечалась декомпенсация СД1, в целом наблюдавшаяся у 3/4 детей при госпитализации.

Существует несколько терминов, описывающих тяжелое обострение БА. В русскоязычной медицинской литературе разнообразие по клиническим проявлениям тяжелые формы БА чаще всего объединяют термином «астматический статус» (АС). В англоязычной литературе тяжелые формы заболевания описывают как *acute severe asthma, status asthmaticus, brittle asthma, fatal asthma, chronic difficult asthma, sudden onset attacks, slow onset attacks* [5]. Многообразие терминов, используемых в мировой практике, обусловлено стремлением отразить гетерогенность проявлений тяжелых форм БА [6].

Традиционно под АС понимают эпизод тяжелого обострения БА, продолжающийся >24 ч [7]. По мнению И.И. Балаболкина (2003), лишь комплексная оценка состояния больного ребенка дает возможность диагностировать АС на ранней стадии его развития. Проведенный у детей анализ клинической картины АС позволяет считать характерными для него следующие признаки: 1) наличие некупируемого приступа БА длительностью ≥6 ч; 2) развитие резистентности к симпатомиметическим препаратам; 3) нарушение дренажной функции бронхов; 4) возникновение гипоксемии (P<sub>o2</sub> артериальной крови – <60 мм рт. ст.), гиперкапнии (P<sub>co2</sub> артериальной крови – >60 мм рт. ст.) [8].

Среди факторов, приводящих к развитию АС, выделяют: массивное воздействие аллергенов; бронхиальную инфекцию или синусит; ошибки в лечении; психоэмоциональные нагрузки (стрессы); неблагоприятные метеорологические влияния. Почти в половине случаев причину АС установить не удается. Более 50% случаев АС диагностируются у больных стероидзависимой астмой. Достаточно часто к летальному исходу приводят тактические ошибки врачей: позднее и в недостаточном объеме назначение кортикостероидных препаратов; передозировка теофиллина, сердечных гликозидов, адреномиметиков, седативных препаратов; избыточное введение жидкости; усиление бронхоспазма во время санационной бронхоскопии; прогрессирование бронхолегочной инфекции на фоне искусственной вентиляции легких. Случаи угрожающих жизни приступов БА часто описываются у подростков [9, 10].

При гистоморфологическом исследовании легких у больных, умерших во время приступа удушья, обнаруживают характерные для БА изменения: утолщение базальной мембраны слизистой оболочки бронхов; гипертрофию мышечных волокон; увеличение и огрубление аргирофильных волокон в легких; отложение коллагена в стенки бронхов и в межтоточную ткань; утолщение и рыхлую инфильтрацию альвеолярных перегородок; в ряде случаев – воспалительные изменения микробного происхождения в легких; значительную гипертрофию миокарда. Как следствие последнего приступа БА рассматриваются такие обнаруживаемые у умерших больных изменения в органах дыхания, как эмфизема легких, спазм бронхов, закупорка просвета бронхов клетками и пластами слущенного эпителия и мокротой; при этом просветы мелких и средних бронхов полностью или почти полностью обтурируются клеточными элементами, вязким тягучим секретом и плотными пробками. При гистоморфологическом исследовании обнаруживают признаки нарушения кровообращения в легких в виде расширения сосудов, повышения их проницаемости и развития периваскулярного и перибронхиального отека [11–13]. Таким образом, АС – тяжелая дыхательная недостаточность вследствие обострения БА, когда обструкция дыхательных путей обусловлена не только брон-

хиолоспазмом, но и воспалительными изменениями бронхов, нарушением эвакуации мокроты и экспираторным закрытием дыхательных путей [14].

Анализ факторов риска развития АС у детей по материалам отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) МГДКБ, показал, что СД1 предрасполагает к развитию АС. СД1 был выявлен у 2 из 47 детей с АС, прослеженных в катамнезе. Было установлено, что отягощенный семейный анамнез по СД 1-й и 2-й линии родства является фактором, предрасполагающим к развитию АС (относительный риск — 15,6) [15]. Приводим соответствующее наблюдение.

**Большая Р., 10 лет, поступила в ОРИТ МГДКБ с направительным диагнозом: СД1, БА, приступный перитонит.**

*Ребенок от 1-й беременности, протекавшей с артериальной гипертензией (АГ), 1-х срочных родов. Масса тела при рождении — 2630 г, длина тела — 47 см; диагностирована задержка внутриутробного развития плода. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов. На грудном вскармливании находилась до 2 нед, далее — на искусственном вскармливании. Проявлений атопического дерматита не отмечалось. Семейный анамнез: у матери — хронический гастрит, АГ; у бабушки по материнской линии — АГ; у двоюродного дедушки — нейродермит; сведений об отце нет, брак не зарегистрирован. Привита по возрасту. Из перенесенных заболеваний — повторная пневмония (1-й раз — в 1 год 6 мес), частые острые респираторные заболевания (>4 раз в год). БА диагностирована в возрасте 2 лет 6 мес, неоднократно госпитализировалась (6 раз) в ОРИТ разных детских больниц Москвы, в том числе — в МГДКБ, в связи с АС. В ряде случаев развитие приступов БА было связано с использованием в качестве жаропонижающего препарата ацетилсалициловой кислоты (аспирина). Базисную терапию не получала. В 7,5 года при очередном обострении БА впервые обнаружена гипергликемия (уровень сахара в крови — 15 ммоль/л), диагностирован СД1. Девочка прослежена в катамнезе.*

*Настоящее заболевание — с вечера 05.12, когда появились жалобы на боль в горле, экспираторная одышка, субфебрилитет. Госпитализирована в ОРИТ.*

*При поступлении состояние очень тяжело. В сознании. Одышка экспираторного характера с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. Навязчивый сухой кашель. В легких жесткое дыхание, большое количество сухих хрипов. Тоны сердца громкие, тахикардия. Живот мягкий, печень выступает на 4 см ниже края реберной дуги по срединно-ключичной линии. Клинический анализ крови от 06.12: Нв — 146 г/л, эр. —  $5,0 \cdot 10^{12}/л$ , тр. —  $196 \cdot 10^9/л$ , л. —  $9,3 \cdot 10^9/л$ , п — 9%, с. — 78%, лимф. — 7%, мон. — 6%, СОЭ — 1 мм/ч. Сахар крови — 16 ммоль/л (в динамике — 18,4; 17,3 ммоль/л), умеренный субкомпенсированный метаболический ацидоз. Ребенку с обострением БА, декомпенсацией СД начата инфузионная, антибактериальная, бронхолитическая терапия, инсулинотерапия. 06.12 к 12 ч явления ацидоза купированы, одышки в покое нет, дыхание в легких проводится с обеих сторон, жесткое, единичные сухие, свистящие хрипы. Ребенок в сознании, энтеральную нагрузку усваивает. В 12 ч 15 мин переведена в эндокринологическое отделение, где продолжалась терапия.*

*В 23 ч 00 мин — резкое ухудшение состояния, фебрильная лихорадка, резкое беспокойство, выраженная*

*экспираторная одышка, навязчивый непродуктивный кашель. Вынужденное положение — ортопноэ. В легких большое количество сухих, свистящих хрипов. После ингаляции беродуала, пульмикорта состояние с некоторой положительной динамикой. К 1 ч 00 мин 07.12 — резкое ухудшение состояния, нарастание ацидоза, преобладание дыхательного компонента. Ребенок переведен в ОРИТ. На рентгенограмме органов грудной клетки — усиление легочного рисунка, очаговоподобные тени за счет периваскулярных изменений. При поступлении в ОРИТ состояние агональное, без сознания, атония, арефлексия, артериальная гипотензия, тотальный цианоз, единичные вздохи. В легких дыхание практически не проводится, тоны сердца глухие, периферический пульс не определяется. Проводились реанимационные мероприятия. В 2 ч 10 мин произошла остановка сердца, реанимация в течение 1 ч 30 мин — без эффекта. Констатирована смерть.*

**Протокол вскрытия.** Макроскопия. Стекловидные слизистые пробки в просветах бронхиального дерева, эмфизема легких, «торчащие, как перья» бронхи, очаговые ателектазы в субплевральных отделах. Острое набухание вещества головного мозга. Миогенная дилатация полостей желудочков сердца. Острое венозное полнокровие. Темная жидкая кровь и свертки крови в полостях сердца и крупных сосудах. Отек и очаговые кровоизлияния в ткань легких. Очаги геморрагической инфильтрации мозговых оболочек, паранефральной клетчатки. Гиперплазия селезенки. Укорочение, деформация задней створки и очаговый склероз передней створки митрального клапана. Очаговый фиброэластоз пристеночного эндокарда в субаортальных отделах и в области межжелудочковой перегородки. Гипоплазия и микрогирия затылочных долей больших полушарий головного мозга. Нарушение лобуляции правого легкого (неполное разделение всех 3 долей). Острый катаральный трахеобронхит.

*Предварительное патологоанатомическое заключение. Смерть ребенка наступила от острой сердечной и дыхательной недостаточности при явлениях набухания вещества головного мозга. Можно предположить, что провоцирующим фактором приступа БА и манифестации СД (по лабораторным данным, гипергликемия — 17,3 ммоль/л) явилось острое респираторное заболевание.*

**Окончательное заключение после гистологического и вирусологического исследований.** Полипатия:

1. БА — продуктивный бронхит, перибронхит; секрет, обтурирующий просветы бронхов и бронхиол (рис. 1); эозинофильная инфильтрация стенок бронхиол (рис. 2); двукратное утолщение и гиалиноз базальной мембраны бронхов и бронхиол (рис. 3); преобладание в стенках бронхиол CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов (рис. 4). Острое вздутые альвеол, очаговый внутриальвеолярный отек, очаговые ателектазы.

2. СД1 (по данным гистологического и иммуногистохимического исследования): атрофия с истощением β-клеток эндокринных островков и инфильтрацией островков лимфоидными элементами (рис. 5). Перидуктальный фиброз. Диабетическая нефропатия, начальная стадия формирования (рис. 6).

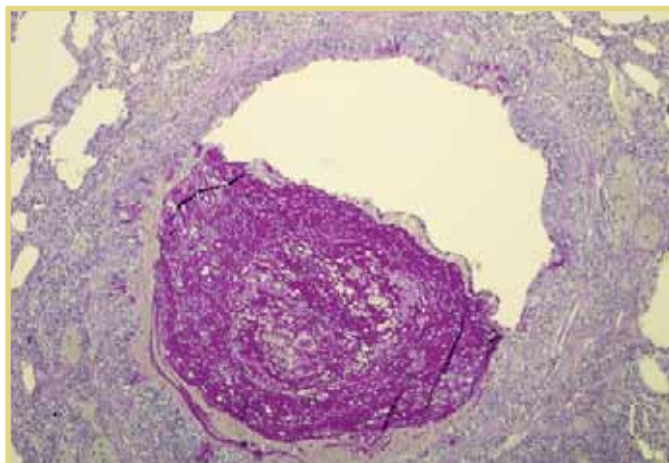
3. Генерализованная вирусная инфекция неидентифицированная: продуктивный интерстициальный миокар-



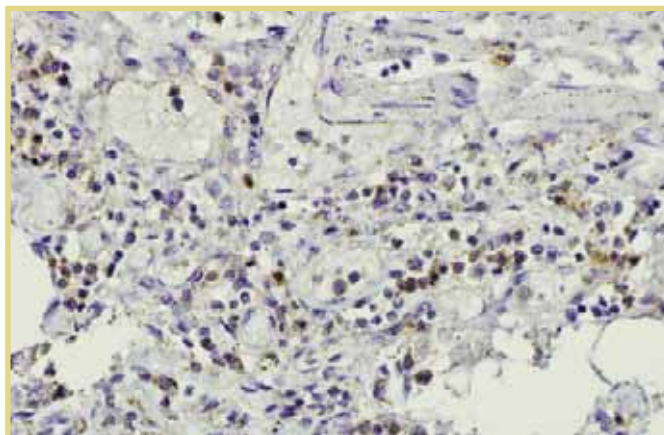
дит, менингит, портальный гепатит низкой степени гистологической активности.

4. Фетодисплазии: укорочение, деформация задней створки и очаговый склероз передней створки митрального клапана. Фибромиксоматоз клапанного эндокарда с новообразованием молодой соединительной ткани. Оча-

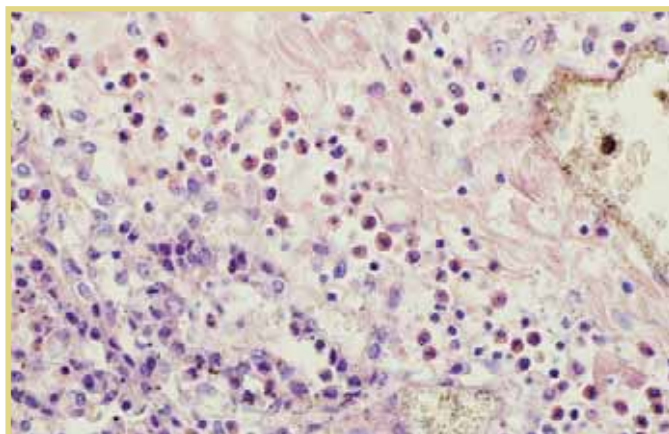
говый фиброэластоз пристеночного эндокарда в субаортальных отделах и в области межжелудочковой перегородки. Эластомиофиброз субэндокардиальных отделов миокарда. Гипоплазия и микрогирия замылочных долей больших полушарий головного мозга. Нарушение лобуляции правого легкого (неполное разделение всех 3 долей).



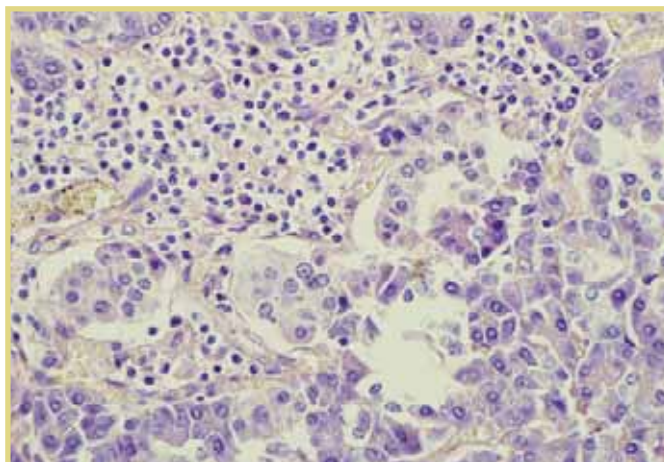
**Рис. 1.** Бронх со слизистой пробкой в просвете; окраска PAS,  $\times 100$



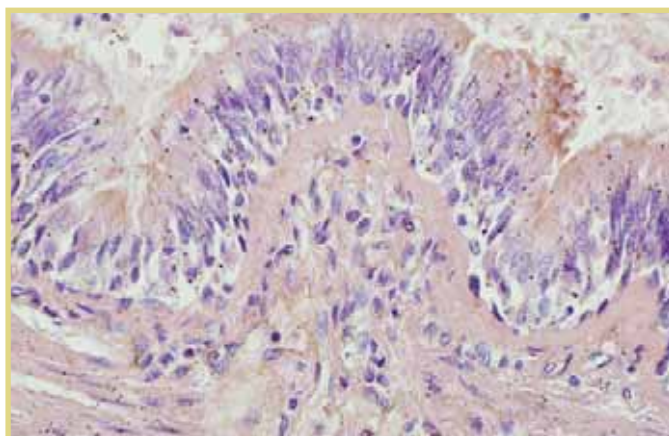
**Рис. 4.** Инфильтрация стенок бронхиол CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами; окраска гематоксилином и эозином, иммуногистохимия,  $\times 600$



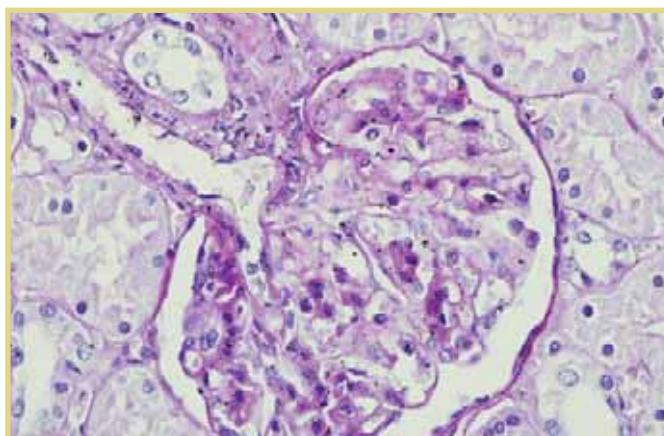
**Рис. 2.** Эозинофильный бронхиолит; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 600$



**Рис. 5.** Инсулит; окраска гематоксилином и эозином,  $\times 600$ .



**Рис. 3.** Утолщение и гиалиноз базальной мембраны бронха; окраска по Ван Гизону,  $\times 600$



**Рис. 6.** Утолщение базальных мембран капилляров клубочков, расширение мезангиума; окраска PAS,  $\times 600$

Таким образом, данное наблюдение иллюстрирует редкое сочетание 2 заболеваний, причем течение БА сопровождалось развитием АС и летальным исходом. В литературе имеются указания на более тяжелое и неконтролируемое течение у детей БА на фоне эндокринной патологии, в частности СД1 [8, 16, 17]. Морфологические изменения, свойственные АС, сочетались в данном наблюдении с изменениями, характерными для СД1. Изменения сердца и поджелудочной железы представляются взаимосвязанными в контексте выявленной генерализованной инфекции [18].

## Литература

1. Stene L., Nafstad P. Relation between occurrence of type 1 diabetes and asthma // *Lancet*. – 2001; 357: 607–8.
2. Kidd P. Th1/Th2 Balance: The Hypothesis, its Limitations, and Implications for Health and Disease // *Alternative Med. Rev.* – 2003; 8 (3): 223–46.
3. Овсянников Д.Ю., Халед М., Петряйкина Е.Е. Бронхиальная астма и сахарный диабет у детей: сложные взаимоотношения // *Педиатрия*. – 2013; 92 (3): 121–6.
4. Carvalho V., Barreto E., Cordeiro R. et al. Mast cell changes in experimental diabetes: focus on attenuation of allergic events // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. – 2005; 100 (1): 121–5.
5. Difficult asthma. Ed. by S.H. Dunitz / Marin Ltd., 1999; 567 p.
6. Огородова Л.М. Тяжелая бронхиальная астма у детей // *Consilium Medicum*. – 2001; (прил.): 25–33.
7. Neville E., Gribbin H., Harrison B. Acute severe asthma // *Respir. Med.* – 1991; 85: 463–74.
8. Балаболкин И.И. Бронхиальная астма у детей / М.: Медицина, 2003; 320 с.
9. Дон Х. Лечение астматического статуса. Бронхиальная астма. Под ред. М.Э. Гершвина / М.: Медицина, 1984; с. 381–403.
10. Коростовцев Д.С., Макарова И.В., Цинзерлинг А.В. и др. Смертность при бронхиальной астме у детей: материалы по Санкт-Петербургу за 24 года. Патологоанатомические данные и клиничко-анатомические параллели // *Аллергология*. – 1999; 2: 10–6.
11. Тюрин Н.А. Бронхиальная астма у детей / М.: Медицина, 1974; с. 161–85.
12. Есипова И.К. Патологическая анатомия легких / М.: Медицина, 1976; 183 с.
13. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких: Атлас. Под ред. А.Г. Чучалина / М.: Атмосфера, 2004; 112 с.
14. Зильбер Э.К. Неотложная пульмонология / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; 264 с.
15. Кузьменко Л.Г., Бычков В.А., Оболадзе Т.Б. и др. Факторы риска развития астматического статуса у детей на современном этапе // *Педиатрия*. – 2008; 87 (4): 41–5.
16. Юхтина Н.В. Изменение гормонального статуса у детей с бронхиальной астмой // *Рос. педиатр. журн.* – 2002; 6: 43–5.
17. Black M., Anderson A., Ronny A. et al. Prevalence of Asthma and Its Association With Glycemic Control Among Youth With Diabetes // *Pediatrics*. – 2011; 128 (4): 839–47.
18. Полилова Т.А., Савенкова М.С., Смирнов В.В. и др. Энтеровирусная инфекция у детей и риск развития сахарного диабета // *Лечащий врач*. – 2013; 10: 67–75.

## STATUS ASTHMATICUS IN CHILD WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1: CLINIC-MORPHOLOGIC COMPARISONS

*L. Kuzmenko*<sup>1</sup>, MD; *T. Oboladze*<sup>1</sup>, Candidate of Medical Sciences; *M. Khaled*<sup>1,2</sup>, *I. Ribkina*<sup>2</sup>, *I. Garjaeva*<sup>2</sup>, *T. Parsegova*<sup>2</sup>, *E. Petrjakina*<sup>2</sup>, MD, *D. Ovsjannikov*<sup>1,2</sup>, MD  
<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia,  
<sup>2</sup>Morozov City Children Hospital, Moscow

*This paper describes a clinical case of status asthmaticus in a girl adolescent with bronchial asthma. Status asthmaticus terminated in death. Morphologic data is present. This case is illustration of fact that diabetes mellitus type 1 is predictor of status asthmaticus in children.*

**Keywords:** bronchial asthma, status asthmaticus, diabetes mellitus type 1, children, pathologic anatomy.