

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

УДК 616.248–074:615.234

Поступила 4.10.2011 г.

В.А. Вахламов, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Г.Н. Варварина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней;
А.А. Ерискина, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней;
Ю.А. Орлова, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. В.Г. Вогралика

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучить нарушения углеводного обмена и выявить факторы риска этих нарушений у пациентов с бронхиальной астмой при различном характере базисной терапии глюкокортикостероидами (ГКС).

Материалы и методы. Обследовано 174 пациента с бронхиальной астмой. Больные 1-й группы (n=58) не получали базисной терапии, во 2-й группе (n=85) — получали базисную терапию ингаляционными ГКС, в 3-й группе (n=31) — получали таблетированные ГКС. Всем больным проводилось исследование функции внешнего дыхания, показателей углеводного обмена.

Результаты. Сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена встречаются у пациентов с бронхиальной астмой чаще, чем в общей популяции. Основными факторами риска нарушений углеводного обмена у таких больных являются базисная терапия ГКС и большая продолжительность заболевания. Базисная терапия высокими дозами ингаляционных ГКС также способствует развитию нарушений углеводного обмена, прежде всего гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и преддиабета.

Ключевые слова: бронхиальная астма, базисная терапия, ингаляционные глюкокортикостероиды, сахарный диабет.

English

Carbohydrate metabolism status in patients with bronchial asthma depending on the character of glucocorticosteroid baseline therapy

V.A. Vakhlamov, Tutor, the Department of Internal Diseases Propedeutics;
G.N. Varvarina, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Internal Diseases Propedeutics;
A.A. Eriskina, Tutor, the Department of Internal Diseases Propedeutics;
Yu.A. Orlova, PhD, Tutor, the Department of Hospital Therapy named after V.G. Vogralik

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

The aim of the investigation is to study carbohydrate metabolic disorders and reveal the risk factors of the disorders in patients with bronchial asthma in various baseline glucocorticosteroid (GCS) therapy.

Materials and methods. 174 patients with bronchial asthma were studied. The patients of the 1st group (n=58) had no baseline therapy, the 2nd group (n=85) had baseline therapy of inhalation GCS, and the 3rd group (n=31) received tableted GCS. All the patients underwent pulmonary function test, and carbohydrate metabolism indexes.

Results. Diabetes mellitus and other carbohydrate metabolic disorders in patients with bronchial asthma occur more frequently than in general population. The main risk factors of carbohydrate metabolic disorders are GCS baseline therapy, as well as long duration of the disease. Baseline therapy of high doses of inhalation GCS also contributes to carbohydrate metabolic disorders development, and foremost, hyperinsulinemia, insulin resistance and prediabetes.

Key words: bronchial asthma, baseline therapy, inhalation glucocorticosteroids, diabetes mellitus.

Сочетание бронхообструктивных и метаболических заболеваний вызывает большой интерес исследователей [1–7]. Сахарный диабет (СД) часто ассоциирует-

ся не только с абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, различными сердечно-сосудистыми заболеваниями, но и с редукцией легочной функции

Для контактов: Вахламов Владимир Алексеевич, тел. моб. +7 910-102-90-05; e-mail:vladimir180@mail.ru

и снижением объема форсированного выдоха (ОФВ1) [5]. Метаболический синдром и СД, с одной стороны, нарушение бронхиальной проходимости и снижение легочной функции с другой могут взаимно потенцировать друг друга [6]. Сочетание нарушений углеводного обмена и бронхиальной астмы (БА) может быть обусловлено как генетическими механизмами, развитием воспаления, формированием энергетического дефицита тканей, так и базисной терапией бронхообструктивного синдрома глюкокортикостероидами (ГКС) [2, 4]. Неблагоприятные метаболические последствия лечения ГКС обычно связывают с систематическим и длительным приемом таблетированных препаратов [8, 9]. Среди побочных эффектов ГКС заслуживают особого внимания нарушения углеводного обмена, поскольку у каждого третьего больного БА выявляется гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [3]. В последние годы опубликованы сведения о том, что длительное лечение высокими дозами ингаляционных ГКС также может способствовать развитию метаболических нарушений [1, 8–10]. Эти препараты составляют основу лечения БА, другой альтернативы не имеется [8, 9, 11]. Однако вероятность развития нарушений углеводного обмена на фоне их применения изучена недостаточно, не определены также другие факторы развития СД при БА.

Цель исследования — изучение нарушений углеводного обмена у пациентов с бронхиальной астмой при различном характере базисной терапии глюкокортикостероидами.

Материалы и методы. Обследовано 174 пациента с БА в Городской клинической больнице №10 Н. Новгорода. Выделено три группы. В 1-ю вошли 58 больных БА средней степени тяжести в возрасте от 38 до 73 лет ($53,14 \pm 10,27$), с длительностью заболевания 3,5 [1; 10,25] года. Индекс массы тела (ИМТ) составил $28,89 [24,69; 33,77]$ кг/м². По причине низкой комплаентности пациенты не выполняли рекомендации врачей и не получали базисной терапии ГКС. С целью купирования симптомов БА амбулаторно применялись β_2 -агонисты короткого действия и теофиллины. Следует заметить, что у основной части пациентов этой группы во время обострений заболевания 1–2 раза в год проводилось курсовое лечение системными ГКС.

2-ю группу составили 85 больных БА средней тяжести (46%) и тяжелого течения (54%) в возрасте от 39 до 72 лет ($54,08 \pm 9,42$), получавших базисную терапию ингаляционными ГКС в средних и высоких дозах. При этом медианы доз флутиказона пропионата и беклометазона дипропионата находились в диапазоне высоких (1000 [1000; 1500] и 1000 [1000; 1000] соответственно), а будесонида — в диапазоне средних значений (640 [640; 640]). Длительность БА составила от года до 40 лет (9 [4; 15]), продолжительность базисной терапии — от полугода до 10 лет (4 [2; 5]). ИМТ равнялся $31,68 [27,72; 36,85]$. Больных этой группы разделили на две подгруппы в зависимости от длительности постоянного лечения ингаляционными ГКС:

в подгруппу 2а вошли 15 пациентов в возрасте от 40 до 66 лет ($51,66 \pm 9,34$), базисная терапия которых про-

водилась от полугода до 1,5 года (1 [1; 1,5]). Длительность БА составила от 1 до 28 лет (3 [2; 10]);

в подгруппу 2б вошли 70 пациентов в возрасте от 39 до 72 лет ($54,61 \pm 9,54$), базисная терапия которых осуществлялась от 2 до 10 лет (4 [3; 6]). Длительность БА составила от 2 до 40 лет (10 [4,75; 15]).

3-ю группу составил 31 пациент с БА средней тяжести (40%) и тяжелого течения (60%) в возрасте $58,42 \pm 8,62$ года. В этой группе осуществлялось систематическое лечение таблетированными ГКС — преднизолоном или полькортолоном. Длительность БА колебалась от 4 до 51 года (25 [20; 33]), продолжительность базисной терапии системными ГКС — от 3 до 34 лет (18 [13; 23]). ИМТ составил $25,32 [22,91; 34,15]$.

Кроме общеклинического обследования у всех больных изучали особенности БА с помощью опросника по контролю симптомов астмы ACQ-5, а также исследовали функции внешнего дыхания (ФВД) на спирометре Shiller SPIROVIT SP-1 (Швейцария). Для оценки степени тяжести БА на фоне проводимого лечения использовали классификацию, приведенную в GINA 2002 г. [9] (в GINA пересмотра 2007 г. более современной альтернативы приведенной классификации не представлено).

У всех больных определяли ИМТ. Углеводный обмен оценивали по уровню глюкозы крови натощак и постпрандиальной гликемии в капиллярной крови [3, 7]. Кроме того, выполняли исследование гликозилированного гемоглобина (HbA1c), фруктозамина, иммунореактивного инсулина (ИРИ), подсчет индекса инсулинорезистентности CARO.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью программ Minitab 14.12 и BioStat 2009 Professional 5.8.4. В случае правильного распределения признака протяженные переменные представляли в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD), в случае неправильного распределения — в виде медианы (Me) и квартилей (Q1; Q3). Параметрическая статистика была представлена однофакторным дисперсионным анализом (ОДА), критериями однородности дисперсии, Т-тестом для двух несвязанных выборок (P_{T-EV} — Т-тест для выборок с равными дисперсиями). Из непараметрических критериев использовали ранговый дисперсионный анализ Крускала–Уоллиса (P_{KW}), медианный критерий (P_{MT}), критерий Манна–Уитни (P_{MW}). С целью сравнения частот использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Критерием достоверности считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. При обследовании больных выявлено, что средние показатели теста ACQ-5 находились в диапазоне значений неконтролируемой астмы ($\geq 1,5$ балла) (табл. 1). При этом статистически значимых различий между группами не установлено. У всех пациентов отмечали выраженные изменения ФВД. При этом показатели ОФВ1 в 3-й группе были статистически значимо ниже, чем в 1-й группе ($P_{T-EV} = 0,0343$).

Показатели углеводного обмена рассматривали у всех больных и отдельно у лиц без ранее выявленного СД. Число пациентов с ранее установленным СД составило 4 (7%), 7 (9%) и 6 (20%) в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. При обследовании больных без выявлен-

Таблица 1

Показатели теста ACQ-5 и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой в зависимости от характера базисной терапии

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	P _{ода}	P _{T-EV} *
Тест ACQ-5, баллы	3,4909±1,0686	3,7459±1,2829	3,6000±1,2961	0,7356	p ₁₋₂ =0,4363 p ₂₋₃ =0,7515 p ₁₋₃ =0,8039
ОФВ1, % от должного	64,019±17,505	59,979±16,978	52,973±12,477	0,1101	p ₁₋₂ =0,3107 p ₂₋₃ =0,1453 p ₁₋₃ =0,0343

*Для выбора правильного Т-теста использовали критерии однородности дисперсии.

Таблица 2

Показатели гликемии у больных бронхиальной астмой в зависимости от характера базисной терапии глюкокортикостероидами

Гликемия, ммоль/л	1-я группа	2-я группа	3-я группа	P _{кв} /P _{пт}	p ₁₋₂	p ₂₋₃	p ₁₋₃
Натощак	5,4 [4,8825; 6,4575]	6,21 [5,31; 7,56]	5,895 [5,625; 6,795]	0,098/0,083	0,0381	0,5325	0,2632
Постпрандиальная	6,57 [6,03; 8,235]	7,56 [6,12; 9,63]	7,11 [6,045; 9,3375]	0,391/0,383	0,053	0,7788	0,517

Таблица 3

Зависимость показателей иммунореактивного инсулина и индекса CARO от характера базисной терапии бронхиальной астмы

Показатель	1-я группа	Группа 2а	Группа 2б	3-я группа	P _{кв}	p _{1-2а}	p _{1-2б}	P _{2б-3}
ИРИ, мкМЕ/мл	16,21 [10,26; 25,205]	12,2 [9,21; 28,065]	20,98 [13,388; 28,843]	14,55 [9,14; 23,995]	0,1656	0,7189	0,1315	0,0518
CARO, усл. ед.	0,37 [0,18; 0,545]	0,27 [0,18; 0,83]	0,235 [0,1575; 0,3425]	0,34 [0,195; 0,57]	0,1003	0,9661	0,0359	0,0405

ных ранее нарушений углеводного обмена оказалось, что средние значения гликемии натощак во 2-й и 3-й группах были выше нормальных показателей (табл. 2). Во 2-й группе гликемия натощак была статистически значимо выше, чем в группе контроля.

Согласно современным представлениям [12, 13], показатель постпрандиальной гликемии считается более информативным для оценки потенциального риска ИБС, чем показатель уровня глюкозы натощак. Кроме того, постпрандиальная гипергликемия является предиктором повышенного сердечно-сосудистого риска у лиц с нормальным значением уровня глюкозы в крови натощак (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). При исследовании нами постпрандиальной гликемии у больных БА средние значения этого показателя также несколько нарастали на фоне базисной терапии ГКС (см. табл. 2). При этом имела место статистическая тенденция к повышению постпрандиальной гликемии у пациентов 2-й группы по сравнению с группой контроля. Таким образом, пациенты, получавшие ингаляционные ГКС, отличались менее благоприятным гликемическим профилем.

При исследовании частоты повышения уровня HbA1c у лиц без ранее выявленного СД отмечено его недостоверное нарастание в 3-й группе по сравнению с 1-й ($\chi^2=0,72$; $p=0,3957$). При этом в 3-й группе около трети больных (29%) характеризовались повышением данного критерия компенсации углеводного обмена (в 1-й — 12%, во 2-й — 17%). Хотя HbA1c не является общепризнанным критерием диагностики СД [14, 15], та-

кие результаты могут косвенно свидетельствовать, что пациенты, получающие базисную терапию ГКС, особенно системными препаратами, склонны к развитию нарушений углеводного обмена.

При исследовании ИРИ у больных БА установлено, что лица, длительно получавшие ингаляционные ГКС, были склонны к гиперинсулинемии (табл. 3). При этом наблюдалось статистически значимое повышение уровня ИРИ у пациентов, получавших средние и высокие дозы этих препаратов (группа 2б), по сравнению с гормонозависимыми больными ($P_{MW}=0,048$). Кроме того, при длительной терапии высокими и средними дозами ингаляционных ГКС развивалась инсулинорезистентность, определяемая по индексу CARO. Данный показатель был достоверно ниже в группе 2б по сравнению с 1-й и 3-й.

Результаты исследования показали, что большинство больных БА имеют те или иные нарушения углеводного обмена. Их распространенность нарастает на фоне базисной терапии ГКС. Чрезвычайно высокой была частота СД, которая в конечном итоге составила 20, 26 и 40% в 1, 2 и 3-й группах соответственно и значительно превышала данные в общей популяции. Частота нарушений толерантности к глюкозе и нарушений гликемии натощак также была более высокой на фоне систематического лечения ГКС (52 и 50% во 2-й и 3-й группах против 39% в 1-й группе). Нормальные показатели гликемии установлены лишь у 49% пациентов 1-й группы, а также у 22 и 10% больных 2-й и 3-й групп.

Таким образом, различные нарушения углеводного обмена у больных БА встречаются значительно чаще, чем в общей популяции, и представлены преимущественно нарушениями толерантности к глюкозе и СД. Их распространенность заметно возрастает на фоне базисной терапии ГКС, включая высокодозовое лечение ингаляционными ГКС.

Высокая частота нарушений углеводного обмена в 1-й группе пациентов, которые систематически не получали ГКС, возможно, связана с периодическим введением системных ГКС во время обострений заболевания при стационарном лечении.

Заключение. Сахарный диабет и другие нарушения углеводного обмена встречаются у пациентов с бронхиальной астмой чаще, чем в общей популяции. Одним из факторов риска нарушений углеводного обмена у таких больных является базисная терапия глюкокортикоидными. Это касается не только системной терапии пероральными ГКС. Базисная терапия высокими дозами ингаляционных ГКС также способствует развитию гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, нарушению толерантности к глюкозе и гликемии натощак. Всем пациентам с бронхиальной астмой, особенно получающим базисную терапию ГКС, требуется проводить регулярный скрининг нарушений углеводного обмена и их коррекцию.

Литература

1. Мачарадзе Д.Ш. Бронхиальная астма и остеопороз: некоторые аспекты современной терапии. *Лечащий врач* 2010; 6: 7–9.
2. Нагорный А.Б. Особенности нарушения углеводного обмена у больных бронхиальной астмой. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2004.
3. Яковлева О.А., Жамба А.О., Мазур Ю.В. Коморбидность бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии. *Рациональная фармакотерапия* 2008; 1(06): 64–67.
4. Урясьев О.М., Панфилов Ю.А. Бронхиальная астма и метаболический синдром: некоторые аспекты сочетанного течения. *Международный эндокринологический журнал* 2008; 3(15): 15–25.
5. Litonjua A.A., Lazarus R., Sparrow D. et al. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med* 2005; 99(12): 1583–1590.
6. Poulain M., Doucet M., Major G.C. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006; 174(9): 1293–1299.
7. Varner A.E. An immunologic mechanism for the association between obesity and asthma. *Arch Intern Med* 2000; 160(15): 2395–2396.
8. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Под ред. Чучалина А.Г. Москва: Издательский дом «Атмосфера»; 2007; 104 с.
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной

- ной астмы. Под ред. Чучалина А.Г. Москва: Издательский дом «Атмосфера»; 2002.
10. Смоленов И.В. Безопасность ингаляционных глюкокортикоидов: новые ответы на старые вопросы. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология* 2002; 3(6): 71–75.
11. Вознесенский Н.А. Влияние фармакологических характеристик ингаляционных глюкокортикоидов на их безопасность и эффективность. *РМЖ* 2008; 16(2): 65–68.
12. Митченко Е.И., Корпачев В.В. и др. Диагностика и лечение метаболического синдрома, сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний. *Методические рекомендации* 2008; 3(15).
13. Esposito K., Giugliano D., Nappo F. et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110(2): 214–219.
14. *Практическая эндокринология*. Под ред. Г.А. Мельниченко. Москва: Практическая медицина; 2009; 352 с.
15. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.Ф. *Эндокринология*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007; 432 с.

References

1. Macharadze D.Sh. *Lecasiy Vrach* 2010; 6: 11–15.
2. Nagornyy A.B. *Osobennosti narusheniya uglevodnogo obmena u bol'nykh bronkhial'noy astmoy*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk [The characteristics of carbohydrate metabolic imbalance in patients with bronchial asthma. Abstract of Dissertation for the degree of Candidate of Medical Science] Moscow; 2004; 111 p.
3. Yakovleva O.A., Zhamba A.O., Mazur Yu.V. *Racion Farmakoter* 2008(06): 64–67.
4. Uryas'ev O.M., Panfilov Yu.A. *Mezhdunar Endokrinol Z* 2008; 3(15): 15–25.
5. Litonjua A.A., Lazarus R., Sparrow D. et al. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. *Respir Med* 2005; 99(12): 1583–1590.
6. Poulain M., Doucet M., Major G.C. et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006; 174(9): 1293–1299.
7. Varner A.E. An immunologic mechanism for the association between obesity and asthma. *Arch Intern Med* 2000; 160(15): 2395–2396.
8. *Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy*. Pod red. Chuchalina A.G. [Global strategy of bronchial asthma treatment and prophylaxis]. Moscow: Izdatel'skiy dom "Atmosfera", 2007; 104 p.
9. *Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy*. Pod red. Chuchalina A.G. [Global strategy of bronchial asthma treatment and prophylaxis]. Moscow: Izdatel'skiy dom "Atmosfera", 2002.
10. Smolenov I.V. *Atmos, Pulmonol Allergol* 2002; 3(6): 71–75.
11. Voznesenskiy N.A. *Ross Med Z* 2008; 16(2): 65–68.
12. Mitchenko E.I., Korpachev V.V. et al. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskiy zhurnal* 2008; 3(15): 44–48.
13. Esposito K., Giugliano D., Nappo F. et al. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2004; 110(2): 214–219.
14. *Prakticheskaya endokrinologiya* [Practical Endocrinology]. Pod red. G.A. Mel'nichenko. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2009; 352 p.
15. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.F. *Endokrinologiya* [Endocrinology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2007; 432 p.