

10. *Anenden V., Egemba G., Kessel B. et al.* Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge. *Eur. Respir. J.* 1998; 12: 157s.
11. *Tan K.S., Grove A., McLean A. et al.* Systemic corticosteroid rapidly reverses bronchodilator subselectivity induced by formoterol in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 28–35.
12. *Bouquet J., Jeffery P.K., Busse W.W. et al.* Asthma from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1720–1745.
13. *Collins S., Caron M.G., Lefkowitz R.J.* β -Adrenergic receptors in hamster smooth muscle cells are transcriptionally regulated by glucocorticoids. *J. Biol. Chem.* 1988; 263: 9067.
14. *Barnes P.J.* Inhaled glucocorticoids: new developments relevant to updating the Asthma Management Guidelines. *Respir. Med.* 1996; 90: 379–384.
15. *Dahl R., Lundback B., Malo J.L. et al.* A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. *Chest* 1993; 104: 1352–1358.
16. *Greening A.P., Ind P.W., Northfield M.* Addend salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids. *Lancet* 1994; 344: 219–224.
17. *Newman S.P.* Deposition and effects of inhalation aerosol (thesis). Lund: Rahms Trycken; 1983.
18. *Dolovich M., Ruffino R.E., Roberts R. et al.* Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981; 80 (suppl. 65): 911–915.
19. *O'Callaghan C., Barry P.* Delivering inhaled corticosteroids to patients. *Br. Med. J.* 1999; 318: 410–411.
20. *Brocklebank D., Wright J., Cates C.* Systematic review of clinical effectiveness of pressurized metered dose inhalers versus other hand held inhaler devices for delivering corticosteroids in asthma. *Br. Med. J.* 2001; 323: 896.
21. *Williams J.* Efficacy and ease of use of the fluticasone propionate multi-dose powder inhaler compared with the budesonide reservoir powder device in asthmatic children. *Eur. Respir. J.* 1995; 8 (suppl. 19): 469s.

Поступила 01.11.04

© ЛИВЕРКО И.В., УБАЙДУЛЛАЕВ А.М., 2004

УДК 616.248-07:616-008.934.5-074

И.В.Ливерко, А.М.Убайдуллаев

НАРУШЕНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ, ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ, ФАКТОРЫ РИСКА

НИИ фтизиатрии и пульмонологии МЗ РУз, г. Ташкент

DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA:
INCIDENCE, DIAGNOSIS, RISK FACTORS

I.V.Liverko, A.M.Ubaydullaev

Summary

We interviewed 312 patients with diabetes mellitus and 545 patients with bronchial asthma to determine association frequency of asthma and diabetes mellitus in probands. The peak flowmetry monitoring was performed in the diabetes patients to assess daily bronchial lability, and the glycosylated protein level and the glucose tolerability test were made in the asthma patients. The results of the investigations did not show negative correlation between these two multifactorial diseases. The genetic predisposition to diabetes or metabolic syndrome in families appears to be a resolving factor for carbohydrate metabolic disorders developing in bronchial asthma patients.

Резюме

С целью выявления частоты сочетаемости бронхиальной астмы (БА) и сахарного диабета (СД) у пробандов и установления наличия между ними корреляционных взаимоотношений были опрошены 312 больных СД и 545 больных БА. Больным СД также проводилось пикфлоуметрическое мониторирование с оценкой суточной лабильности бронхов, больным БА — исследование уровня гликолизированных белков, тест толерантности к глюкозе. Результатами исследования не установлено отрицательной корреляции между этими 2 мультифакториальными заболеваниями, и, вопреки существующему мнению о том, что диабетики не болеют астмой, а астматики не болеют диабетом, выяснилось, что пробанды-диабетики и пробанды-астматики болеют, и не реже, чем в общей популяции. Разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА, получающих стероидную терапию, является генетическая отягощенность в семьях либо по СД, либо по метаболическому синдрому.

Бронхиальная астма (БА) и сахарный диабет (СД), являясь по своей природе мультифакториальными заболеваниями (МФЗ), представляют серьезную проблему современной медицины. Неуклонное увеличение числа больных БА (по оценке экспертов ВОЗ, 100–150 млн в 1998 г. при приросте в 1–2 % от всего населения в каждом последующем десятилетии) и больных СД (по оценке экспертов ВОЗ, около 100 млн в 2000 г.) указывает на рассмотрение СД и БА не только как медицинской, но и социально-экономической проблемы, представляющей реальную угрозу экономике многих стран мира. СД — заболевание, по мнению некоторых авторов, крайне редко (от 0,6 % до 2,1 %) встречающееся у больных БА [1, 2]. Другие исследователи отмечают, что пробанды-диабетики болеют астмой, а пробанды-астматики — диабетом не реже, чем в общей популяции [3, 4], отмечая частоту сопряженных состояний до 8,9 % [5, 6]. Хорошо известная современная концепция о взаимном антагонизме, препятствующем одновременному появлению этих двух мультифакториальных заболеваний, объясняется изменением сродства инсулиновых рецепторов в результате изменения липидного состава мембран и жидкостности липидной фазы, повышением их аффинности [7, 8]. Однако нарушения углеводного обмена различной степени тяжести и СД часто наблюдаются при стероидной терапии эндокринных заболеваний, в том числе и при БА. Высокие дозы ингаляционных β_2 -агонистов также могут быть причиной развития системных метаболических эффектов [9, 10]. Причины нарушения углеводного обмена у больных БА остаются недостаточно изученными, а вопрос о корреляционных взаимоотношениях между двумя мультифакториальными заболеваниями — БА и СД — спорным, требующим серьезного научного осмысления.

Целью исследования явилось изучение частоты сочетаемости БА и СД у пробандов и установление наличия между ними корреляционных взаимоотношений.

Материал и методы

Методом случайной выборки, по специально разработанной анкете были опрошены 312 больных СД (СД I — 63 человека и СД II — 249 человек), проживающих в разных районах г. Ташкента, на наличие у них БА или каких-либо проявлений атопии. Лицам, ответившим положительно на 1 и более вопросов, проводилось пикфлоуметрическое мониторирование с оценкой суточной бронхиальной вариабельности. У 545 больных астматиков, наблюдавшихся в пульмонологическом отделении НИИ ФМП МЗ РУз, выяснялось наличие в анамнезе СД, случаев повышения сахара в крови, ожирения, гипертензии, таких симптомов нарушенного углеводного обмена как жажда, сухость во рту, полиурия, полидипсия, проводилось исследование уровня гликолизированных белков (гликолизированный гемоглобин HbA_{1c} по методу *R.Fluckiger* в модификации *E.Abraham* (1978) и гликолизированный ке-

ратин волос по методу *R.Paisey* (1984) в модификации *Г.Н.Рахимовой*, 1996). При необходимости проводился тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы, что подтверждало или исключало наличие патологии углеводного обмена у больного БА. В своей работе мы пользовались критериями, предложенными Комитетом ВОЗ по СД (1999) и Европейского соглашения общества диабетологов — *EASD* (1999).

Результаты исследования

Результаты популяционно-генетического исследования лиц, страдающих СД, показали, что 28 из 312 опрошенных больных СД ($8,97 \pm 1,6$ %) имеют ранее установленный диагноз БА. Сочетание СД II с БА установлено в $10 \pm 1,9$ % случаев (25 больных), а сочетание СД I с БА — в $4,8 \pm 2,7$ % (3 больных) ($p < 0,1$). Сопоставление длительности заболевания БА и СД II выявило, что у 57,1 % опрошенных больных БА предшествовала развитию СД, у 32,1 % больных БА сформировалась на фоне СД и 10,8 % больных отмечали одновременное развитие этих заболеваний. Среди больных СД I БА в 66,7 % случаев развилась на фоне имеющегося заболевания.

У 13,5 % опрошенных больных СД отмечался кашель, свистящие хрипы в груди и одышка сезонно или при встрече с триггерами (животными, табачным дымом, парфюмерией и др.), у 3,5 % больных — кашель, свистящие хрипы в груди в ночное время, у 3,2 % больных — кашель, свисты в груди ранним утром. 7,1 % больных СД для "облегчения дыхания" использовали бронхолитические препараты: Эуфиллин, Теофедрин. Пикфлоуметрическое мониторирование позволило у 15 % опрошенных больных СД выявить суточное колебание показателя пиковой скорости выдоха (ПСВ), превышающее 20 %. Эти данные позволили заподозрить у 15 % больных СД наличие БА.

Наличие внелегочных аллергических заболеваний отмечено у 28,8 % опрошенных больных СД, с достоверной разницей в частоте встречаемости среди больных СД II, по сравнению с больными СД I, — $30,5 \pm 0,9$ % и $22,2 \pm 5,2$ % соответственно. В структуре внелегочных аллергических заболеваний больные СД наиболее часто отмечали наличие крапивницы (61,1 %), аллергического ринита (14,4 %), анафилактических реакций (13,3 %) и экземы (2,2 %). Среди опрошенных больных СД высок процент лекарственной (55,6 %) и пищевой (5,5 %) аллергии. 9,3 % опрошенных больных СД отмечали наследственную отягощенность по БА среди кровных родственников.

Сравнив полученные нами показатели частоты встречаемости БА у больных СД с частотой встречаемости БА в некоторых популяциях [11, 12], мы выяснили, что пробанды-диабетики имеют проявления неспецифической гиперреактивности, внелегочные аллергические заболевания и астму не реже, чем в общей популяции.

Сочетаемость БА с СД при анкетировании 545 больных астматиков отмечена в $2,6 \pm 0,7$ % (у 14 из 545 больных БА). У 10 больных из 14 СД развился на фоне имеющейся БА, у 2 больных БА развилось на фоне СД, и 2 больных отмечали их одновременное развитие. Анализ клинико-анамнестических данных больных БА позволил выделить 154 случая нарушений углеводного обмена, что составило 28,3 %. Причем клинические проявления (жажда, сухость, полиурия, полидипсия) отмечали только 56 % больных БА. Установлено, что 1 симптом нарушенного углеводного обмена имели 18,6 % астматиков, 2 симптома — 15,8 %, 3 симптома — 11 %, 4 симптома — 10,6 % больных БА. Необходимо отметить, что диагностическая ценность клинических проявлений повышается от их сочетаемости — с увеличением количества сочетаемых симптомов увеличивается вероятность выявления нарушения углеводного обмена (НУО). Так, наличие 1 клинического симптома, жажды или полидипсии, повышает вероятность выявления НУО в 1,5 и 1,75 раз соответственно; сочетание 2 клинических симптомов (сухость—полидипсия и сухость—полиурия) — в 2,5 раза; сочетание 3 клинических симптомов (сухость, полидипсия и полиурия) — в 5 раз, а наличие 4 клинических симптомов — в 2,7 раз.

Выявлено, что 15,8 % больных БА имели избыточное неферментативное гликозилирование гемоглобина, являющееся ретроспективным интегральным показателем гипергликемии в течение последних 2 мес., 12 % больных БА — высокий уровень гликозилированного кератина волос, свидетельствующий о нарушениях углеводного обмена за период до 12 мес. Проведение глюкозотолерантного теста позволило у 30,1 % больных БА диагностировать НУО, из них 4,6 % составили больные БА с впервые выявленным СД, 8,9 % — с нарушенной толерантностью к глюкозе и 16,6 % — с нарушением гликемии натощак. Необходимо отметить, что процессы избыточного неферментативного гликозилирования белков выявлялись у больных данных групп с частотой 50, 23,8 и 28,2 % соответственно, что отражало состояние напряженности компенсации углеводных нарушений. Установлено, что в 100 % случаев больные БА имели СД II типа, т. е. инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД).

Сравнение полученных нами результатов с последними популяционными данными по Узбекистану [13] выявило, что больные астматики страдают диабетом даже несколько чаще, чем в общей популяции.

Нашими исследованиями отмечено, что отягощенную наследственность в семьях у родственников I и II степени родства имели 15,2 % больных БА по ИНСД и 37,6 % больных БА по метаболическому синдрому (МС) (гипертоническая болезнь, ожирение). Установлено, что наличие у больных БА наследственной отягощенности по СД, по линии матери или по линии обоих родителей, увеличивает риск формирования НУО в 2–2,3 раза, по метаболическому синдрому, при наследовании по матери, повышает риск формирования НУО в 1,4 раза. У астматиков

с СД, возникшим до начала БА, в семье встречались повторные случаи диабета с той же частотой, что и у астматиков с СД, развившимся после развития БА.

Анализ зависимости развития НУО у больных БА от проводимой базисной терапии выявил, что постоянный совместный прием системных глюкокортикоидов (сГК) и ингаляционных симпатомиметиков увеличивает риск формирования углеводных нарушений в 1,8 раз. Риск формирования НУО увеличивается в 4 раза при стаже постоянного приема сГК более 15 лет вне зависимости от поддерживающих доз. Применение сГК только в период обострения БА более 10 лет в дозах, превышающих 60 мг/сут. увеличивает риск формирования нарушений углеводного обмена в 3,0 раза. Прием ингаляционных β -агонистов более 5 лет в дозах, превышающих 800 мкг/сут., увеличивает риск формирования НУО в 2,1 раза.

Результатами исследования также установлено, что больные БА, имеющие СД, возникший до ее начала, и больные БА, имеющие СД, возникший на ее фоне, имели практически одинаковую наследственную отягощенность по ИНСД. У больных, не имеющих наследственной отягощенности по СД, у которых БА предшествовала СД, как правило, выявлялась наследственная отягощенность по метаболическому синдрому — предшественнику ИНСД. Эти данные позволили нам предположить, что разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА является генетическая отягощенность в семьях либо по СД, либо по метаболическому синдрому. Установлена положительная корреляция ($r = 0,84$) между отягощенностью по СД в семье и развитием углеводных нарушений и диабета у больных БА.

Выводы

1. Не установлено отрицательной корреляции между двумя мультифакториальными заболеваниями, и, вопреки существующему мнению о том, что диабетики не болеют астмой, а астматики не болеют диабетом, пробанды-диабетики и пробанды-астматики болеют и не реже, чем в общей популяции.
2. Разрешающим фактором развития углеводных нарушений у больных БА, длительно и в больших дозах получающих симпатомиметики и сГК, является генетическая отягощенность в семьях либо по СД, либо по метаболическому синдрому.
3. При выявлении у больных БА, длительно и в больших дозах получающих симпатомиметики и сГК, клинических проявлений НУО (жажда, сухость, полиурия, полидипсия) необходимо их углубленное обследование на наличие углеводных нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милева Ж., Димитров В., Герзилова С. Частота и характер на протичането на захарния диабет при болните от бронхиална астма. Вътрешни бол. 1989; 28 (4): 67–70.

2. Щербак А.В. Патология органов и систем при сахарном диабете. Киев: Здоровья; 1989.
3. Бабаджанова Г.Ю. Популяционно-генетический подход к прогнозированию развития сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 4: 80–82.
4. Нагорный А.Б., Бабаджанова Г.Ю., Царевский О.В., Чучалин А.Г. Особенности нарушения углеводного обмена у больных бронхиальной астмой. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2003; XII 2, 110.
5. Гагарин В.И., Дордина С.Г., Кожевников А.А. Болезни органов дыхания у больных сахарным диабетом. В кн.: 12-й Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2002; IV 6, 25.
6. Колычев А.П., Минеев В.Н., Булатова Н.Ю., Федосеев Г.Б. Особенности инсулин-рецепторных взаимодействий при бронхиальной астме. Пульмонология 1994; 2: 48–51.
7. Вытрищак В.В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 1993.
8. Клестер Е.Б., Трубников Г.В., Козлов Б.И. Бронхиальная астма у больных при условии множественности заболеваний. В кн.: 13-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 2003; V 10, 37.
9. Burgess C., Ayson M., Rajasingham S., Crane J. The cardiovascular and metabolic effects of increasing doses of formoterol in patients with asthma. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): P0937, 204.
10. Man C.Y., Palmer H.E., Squassante L.S., Ventresca G.P. Tachyphylaxis to the metabolic systemic effects of inhaled salmeterol in healthy subjects. Eur. Respir. J. 1994; 7 (suppl. 18): P0572, 114.
11. Аралов Н.Р. Распространенность болезней органов дыхания в табачководческом Ургутском районе республики Узбекистан. Вестн. Ассоц. Пульмонол. Центр. Азии 2000; 4: 15–19.
12. Убайдуллаева К.М., Якимова М.А. Распространенность и особенности течения бронхиальной астмы у молодых. В кн.: Актуальные вопросы фтизиатрии и пульмонологии в Узбекистане. Ташкент; 2001. 89–91.
13. Шагазатова Б.Х., Акбаров З.С., Исмаилов С.И. Организационные вопросы профилактики сахарного диабета в Узбекистане. Мед. журн. Узбекистана 2001; 1: 93–94.

Поступила 17.08.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК [616.248-02:615.212.4]-085.27

*Н.А.Дидковский, А.В.Караулов, В.К.Трескунов, О.Б.Святкина,
Н.Н.Погомий, А.М.Вахнин, Н.И.Сухова*

ВЛИЯНИЕ АКОЛАТА НА ПРОДУКЦИЮ ЛЕЙКОТРИЕНОВ У БОЛЬНЫХ АСПИРИНОВОЙ АСТМОЙ

НИИ ФХМ МЗ России, Москва; ММА им. И.М.Сеченова;
НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ России, Москва

INFLUENCE OF ACCOLATE ON LEUKOTRIENE PRODUCTION IN PATIENTS
WITH ASPIRIN-INDUCED ASTHMA

*N.A.Didkovsky, A.V.Karaulov, V.K.Treskunov, O.B.Svyatkina,
N.N.Pogomiy, A.M.Vakhnin, N.I.Sukhova*

Summary

We studied preventive effect of leukotriene receptors' antagonist Accolate on aspirin-induced bronchoconstriction in 18 patients with aspirin-induced asthma (AA) proved by a challenge test. The drug prevented the aspirin-induced bronchospasm in 14 patients and was ineffective in 4 ones having severe course of the disease including 2 of them with combination of AA and atopic asthma. Clinical efficacy of 4-week therapy with Accolate correlated with the test results: 4 patients had not experienced the preventive effect of the drug did not show positive shifts in their asthma course. The asthma attack rate significantly reduced in 14 patients, need in sympathomimetics dropped in 1.5 times. These findings allowed the predictive test to select patients for long-term therapy with Accolate. A significant increase in the supernatant C4, E4, and B4 leukotrienes outbreak was shown in all the AA patients after incubation of the leukocytes with aspirin initially and in 1 hour after taking Accolate.

Резюме

Исследовали профилактическое действие антагониста лейкотриеновых рецепторов препарата Аколлат на аспирин-индуцированный бронхоспазм при проведении теста *in vivo* у 18 больных с аспириновой формой бронхиальной астмы (АА), подтвержденной провокационным тестом. У 14 пациентов Аколлат предотвратил развитие аспирин-индуцированного бронхоспазма, у 4 больных эффект не был выраженным (у всех 4 имело место тяжелое течение заболевания; у 2 из них АА сочеталась с atopической