

Я.Н.Шойхет, Е.А.Титова, Л.Г.Дуков, Т.А.Корнилова, В.В.Тимофеев, Л.В.Гранитова

Влияние фенотерола и гистамина на показатели функции внешнего дыхания у больных сахарным диабетом

ГОУ ВПО "Алтайский государственный медицинский университет Росздрава", г. Барнаул

Y.N.Shoykhet, E.A.Titova, L.G.Dukov, T.A.Kornilova, V.V.Timofeev, L.V.Granitova

Effects of phenoterol and histamine on lung function in patients with diabetes mellitus

Summary

The purpose of the study was to investigate airway reactivity in patients with diabetes mellitus. We examined 68 patients with diabetes mellitus of 16 to 66 years of age. Of them, 29 patients (20 with diabetes mellitus type 1 and 9 with diabetes mellitus type 2) were tested with phenoterol (the 1st group). The 2nd group patients (12 with diabetes mellitus type 1 and 27 with diabetes mellitus type 2) were examined with histamine challenge test. Bronchodilator test ($\Delta FEV_1 > 200$ ml or $> 12\%$ of the baseline value) was positive in 6 (20.7 %) patients, five of them had diabetes type 1. The histamine challenge test was positive in 9 patients with diabetes type 2 (23.1 %). This was an evidence of significant bronchial hyperreactivity. A qualitative analysis using Fisher's discriminant criterion revealed the following correlations: 1) between bronchial hyperreactivity and a type of diabetes mellitus; 2) between bronchial hyperreactivity and administration of oral antidiabetic drugs. Correlations between bronchial hyperreactivity, body mass index, duration of the disease and late complications of diabetes mellitus were not revealed. In conclusion, the positive bronchodilator test predominated in patients with diabetes mellitus type 1 and bronchial hyperreactivity for histamine was mainly detected in patients with diabetes mellitus type 2. This could be considered as an evidence of different mechanisms of bronchoconstriction in patients with diabetes mellitus types 1 and 2. Generally, susceptibility to bronchoconstriction may be an unfavorable factor for occurrence of nonspecific lung disease in patients with diabetes mellitus.

Резюме

Целью исследования стало изучение реактивности дыхательных путей у больных сахарным диабетом (СД). Обследовано 68 больных СД в возрасте 16–66 лет. Из них 29 пациентам (СД 1-го типа — 20, СД 2-го типа — 9 чел.) проводили пробу с фенотеролом. Во 2-й группе, состоящей из 39 больных СД (СД 1-го типа — 12, СД 2-го типа — 27 чел.), проводили тест с гистамином. Положительная бронходилатационная проба ($\Delta O_{FV_1} > 200$ мл или $> 12\%$ от должного значения) была получена у 6 (20,7 %) больных, 5 из них страдали СД 1-го типа. Тест с гистамином был положительным у 9 больных СД 2-го типа (23,1 %), что свидетельствует о выраженной (сильной) гиперреактивности бронхов. Качественный анализ с использованием точного критерия Фишера выявил связи между: 1) гиперреактивностью бронхов и типом диабета; 2) гиперреактивностью бронхов и приемом таблетированных сахаропонижающих препаратов. Связь между гиперреактивностью бронхов, индексом массы тела, длительностью СД и его поздними осложнениями не выявлена. Таким образом, положительная бронходилатационная проба выявлена в основном у больных СД 1-го типа, а бронхиальная гиперреактивность в ответ на гистамин — у пациентов с СД 2-го типа. Это свидетельствует о различных механизмах развития бронхоспазма у больных СД 1-го и 2-го типов. В целом склонность к бронхоспазму может играть неблагоприятную роль в развитии и течении неспецифических заболеваний легких у больных СД.

Сахарный диабет (СД) — распространенное заболевание, приводящее к поражению различных органов на фоне нарушения углеводного обмена: нефропатии, ретинопатии, гангрене стопы и ишемической болезни сердца [1]. Современные рекомендации по пневмонии и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) выделяют СД как один из ведущих факторов риска тяжелого течения этих заболеваний [2]. Больные СД в 4–11 раз чаще подвержены туберкулезу легких [3]. Механизмы усугубляющего влияния СД на течение болезней легких мало исследованы.

Целью работы было изучение реактивности дыхательных путей у больных СД. Нами исследованы изменения функции внешнего дыхания (ФВД) под влиянием фенотерола и гистамина у пациентов с СД.

Материалы и методы

Обследованы 68 больных СД. Группу больных, которым проводили бронходилатационный тест, составили 29 пациентов с СД в возрасте 16–66 лет (из них 16 женщин и 13 мужчин). Из них СД 1-го типа отмечался у 20, а СД 2-го типа — у 9 чел. Легкой степенью тяжести СД страдал 1 пациент, средней — 14, тяжелой — 14 больных. Вторую группу, в которой проводился провокационный тест с гистамином, составили 39 больных СД в возрасте 18–66 лет (23 женщины и 18 мужчин). СД 1-го типа был у 12, СД 2-го типа — у 27 чел. Легкая степень тяжести отмечалась у 1 больного, средняя — у 28, тяжелая — у 10 пациентов. Диабетическая нейропатия выявлена у 21, ретинопатия — у 10, нефропатия — у 5 пациентов. У пациентов 2-й группы длительность диабета < 10 лет

Таблица 1
Изменение показателей ФВД у больных СД под влиянием фенотерола

Показатель	СД, $M \pm m$	СД 1-го типа, $M \pm m$	СД 2-го типа, $M \pm m$
ОС, % _{долж.}	99,4 ± 7,11 / 80,3 ± 6,90*	94,6 ± 5,44 / 80,9 ± 6,41*	109,0 ± 18,22 / 80,4 ± 14,16**
ОЕЛ, % _{долж.}	98,9 ± 2,99 / 93,6 ± 4,60	96,9 ± 2,92 / 91,1 ± 4,96	93,5 ± 1,18 / 96,1 ± 2,26
ВОГ, % _{долж.}	97,9 ± 4,22 / 98,3 ± 4,92	96,5 ± 4,72 / 96,5 ± 5,67	84,0 ± 3,44 / 84,3 ± 4,59
ООЛ, % _{долж.}	87,0 ± 6,63 / 82,5 ± 6,36	84,4 ± 6,87 / 78,4 ± 6,97	85,2 ± 5,00 / 91,9 ± 5,00
ООЛ / ОЕЛ, % _{долж.}	90,5 ± 4,57 / 88,6 ± 3,99	90,5 ± 5,0 / 87,0 ± 4,24	88,4 ± 5,19 / 91,9 ± 4,39
ФЖЕЛ, % _{долж.}	104,9 ± 2,99 / 106,5 ± 3,04*	102,0 ± 2,99 / 104,2 ± 3,12*	106,8 ± 5,04 / 107,5 ± 4,39
ОФВ ₁ , % _{долж.}	108,3 ± 3,35 / 111,1 ± 3,50*	105,8 ± 3,41 / 108,9 ± 3,37*	109,9 ± 5,46 / 111,6 ± 5,76
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	87,3 ± 1,19 / 88,7 ± 1,28*	88,1 ± 1,17 / 89,7 ± 1,21*	85,1 ± 1,12 / 85,7 ± 1,53
СОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	103,6 ± 4,51 / 114,4 ± 6,09*	103,7 ± 4,82 / 114,9 ± 5,82*	104,2 ± 8,62 / 109,8 ± 11,55

Примечание: в числителе указан исходный показатель, в знаменателе — значение после ингаляции фенотерола. * — $p < 0,05$ (разностный метод); ** — $p < 0,05$ (критерий Т Вилкоксона).

была у 21, > 10 лет — у 18 чел. Индекс массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² отмечен у 13 пациентов, 25–29,9 кг/м² — у 10, > 30 кг/м² — у 16 больных этой группы. Число пациентов 2-й группы, получавших таблетированные сахаропонижающие препараты (ТСП) было 13, инсулин — 14, ТСП + инсулин — 25. Все пациенты СД находились в состоянии субкомпенсации и получали лечение согласно Российским стандартам ведения больных СД 2002 г. [4].

Биомеханику дыхания изучали с помощью аппарата *Masterlab (Erich Jaeger, Германия)*. Измеряли следующие показатели: общее бронхиальное сопротивление легких (ОС, кПас/л), общую емкость легких (ОЕЛ, л), внутригрудной объем газа (ВОГ, л), остаточный объем легких (ООЛ, л), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ, л), объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁, л), среднюю объемную скорость в интервале от 25 % до 75 % ФЖЕЛ (СОС₂₅₋₇₅, л/с), рассчитывали отношение ООЛ к ОЕЛ (ООЛ / ОЕЛ, %) и ОФВ₁ к ФЖЕЛ (ОФВ₁ / ФЖЕЛ, %).

Для бронходилатационной пробы использовали фенотерол в дозе 400 мкг. Проба считалась положительной при повышении ОФВ₁ более 200 мл или 12 % от должного значения [5]. Провокационная проба

с гистамином проводилась по методике *Р.Ф.Клемент и др.* Проба считалась положительной при снижении ОФВ₁ более чем на 8 % [6].

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ *Microsoft Excel, Biostat*. Для определения достоверности различий вычислялся t-критерий Стьюдента, критерий Т Вилкоксона, точный критерий Фишера, при парных измерениях использовался разностный метод.

Результаты

Влияние фенотерола на показатели ФВД у больных СД

В целом у больных СД под влиянием фенотерола улучшилась бронхиальная проходимость: уменьшилось ОС и увеличились ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁ / ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅ (табл. 1). У больных СД 1-го типа под воздействием фенотерола улучшилась бронхиальная проходимость: уменьшилось ОС и повысились показатели ФЖЕЛ, ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, СОС₂₅₋₇₅. У пациентов с СД 2-го типа снизилось только бронхиальное сопротивление. Положительная бронходилатационная проба получена у 6 больных СД (20,7 %). Из них 5 пациентов страдали СД 1-го типа, у 1 больного был СД 2-го типа.

Таблица 2
Изменение показателей ФВД у больных СД под влиянием гистамина

Показатель	СД, $M \pm m$	СД 1-го типа, $M \pm m$	СД 2-го типа, $M \pm m$
ОС, % _{долж.}	99,8 ± 6,88 / 115,3 ± 8,67	84,6 ± 9,48 / 90,1 ± 9,22	106,5 ± 8,79 / 126,4 ± 11,27
ОЕЛ, % _{долж.}	94,2 ± 1,92 / 95,5 ± 1,78	88,6 ± 3,21 / 93,3 ± 2,96	96,6 ± 2,26 / 96,3 ± 2,22
ВОГ, % _{долж.}	86,7 ± 3,04 / 98,1 ± 3,16*	90,1 ± 6,08 / 104,1 ± 3,58	85,2 ± 3,49 / 95,4 ± 4,21*
ООЛ, % _{долж.}	85,2 ± 4,13 / 93,5 ± 5,51*	85,7 ± 6,65 / 99,8 ± 9,57	84,9 ± 5,16 / 91,1 ± 6,71
ООЛ / ОЕЛ, % _{долж.}	87,3 ± 3,36 / 94,5 ± 4,73*	91,8 ± 6,74 / 101,7 ± 6,89	85,6 ± 3,90 / 91,76 ± 5,94
ФЖЕЛ, % _{долж.}	104,9 ± 2,44 / 102,1 ± 2,58*	95,5 ± 3,11 / 98,7 ± 3,34	109,0 ± 2,94 / 104,7 ± 3,33*
ОФВ ₁ , % _{долж.}	111,6 ± 2,55 / 107,7 ± 2,70*	102,1 ± 3,18 / 102,6 ± 3,40	115,8 ± 3,09 / 109,9 ± 3,54*
ОФВ ₁ / ФЖЕЛ, %	89,3 ± 0,96 / 88,9 ± 1,1	90,5 ± 1,76 / 90,5 ± 1,66	88,9 ± 1,16 / 88,2 ± 1,41
СОС ₂₅₋₇₅ , % _{долж.}	121,8 ± 5,49 / 115,1 ± 5,73*	112,1 ± 7,16 / 109,8 ± 7,79	126,1 ± 7,19 / 117,4 ± 7,57*

Примечание: в числителе указаны исходные показатели, в знаменателе — значения после гистамина. * — $p < 0,05$, разностный метод.

Таблица 3
Связь между ГБ и типом СД, длительностью СД, ИМТ, видом лечения и наличием поздних осложнений СД

Показатель	ГБ присутствует, n	ГБ отсутствует, n	p
СД 1-го типа	0	12	
СД 2-го типа	9	18	0,036*
СД более 10 лет	5	13	
СД менее 10 лет	4	17	0,706
ИМТ < 25 кг/м ²	1	12	
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	6	10	0,093
ТСП	7	7	
Инсулин	1	13	0,033*
Ретинопатия	3	7	
Нет ретинопатии	6	23	0,669
Нейропатия	4	17	
Нет нейропатии	5	13	0,706
Нефропатия	1	4	
Нет нефропатии	8	26	1,0

Примечание: * — $p < 0,05$ (точный критерий Фишера); ГБ — гиперреактивность бронхов; ИМТ — индекс массы тела; ТСП — таблетированные сахаропонижающие препараты.

Влияние гистамина на показатели ФВД у больных СД

В целом у больных СД под влиянием гистамина ухудшилась бронхиальная проходимость: увеличились ВОГ, ООЛ, ООЛ / ОЕЛ и снизились ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75} (табл. 2). У больных СД 1-го типа изменения показателей ФВД не выявлены. У пациентов с СД 2-го типа под воздействием гистамина ухудшилась бронхиальная проходимость: увеличился ВОГ и уменьшились ФЖЕЛ, ОФВ₁, СОС_{25–75}. Положительная проба с гистамином отмечена у 9 больных СД 2-го типа (23,1 %), что свидетельствует о выраженной гиперреактивности бронхов (ГБ) у этих пациентов [6].

Анализ изменений бронхиальной проходимости под влиянием гистамина в зависимости от клинических особенностей больных СД

ИМТ

У пациентов с ИМТ менее 25 кг/м² изменения показателей ФВД после теста с гистамином не выявлены. В группе больных с показателями ИМТ 25–29,9 кг/м² после ингаляции гистамина отмечено увеличение ОС с $87,2 \pm 7,02$ до $119,3 \pm 16,9$ % ($p < 0,05$), ВОГ — с $88,9 \pm 7,03$ до $105,3 \pm 6,52$ % ($p < 0,05$). Ухудшение бронхиальной проходимости после гистамина обнаружено и у лиц с СД с ИМТ > 30 кг/м². У них увеличился ВОГ с $77,8 \pm 3,45$ до $90,2 \pm 3,45$ % л ($p < 0,05$), уменьшились ОФВ₁ с $113,4 \pm 4,22$ до $108,5 \pm 4,55$ % ($p < 0,05$) и СОС_{25–75} с $123,6 \pm 10,01$ до $113,7 \pm 9,76$ % ($p < 0,05$). Однако достоверная связь между ГБ и ИМТ (точный критерий Фишера) не установлена (табл. 3).

Длительность болезни

Ухудшение бронхиальной проходимости после гистамина наблюдалось у больных СД с длительностью заболевания менее 10 лет. У них увеличились показате-

тели ВОГ с $85,7 \pm 3,34$ до $97,2 \pm 3,85$ % ($p < 0,05$) и ООЛ / ОЕЛ с $85,4 \pm 5,32$ до $95,8 \pm 6,35$ % ($p < 0,05$). При этом у больных СД с длительностью заболевания более 10 лет изменения показателей ФВД после гистамина не выявлены. В ходе анализа качественных признаков с использованием точного критерия Фишера связь между ГБ и длительностью диабета не обнаружена (табл. 3).

Сахароснижающая терапия

У пациентов, получавших ТСП, после гистамина ухудшалась бронхиальная проходимость. Так, у этих больных увеличились показатели ВОГ с $82,4 \pm 2,69$ до $93,4 \pm 3,75$ % ($p < 0,05$), ООЛ / ОЕЛ с $82,4 \pm 4,21$ до $95,4 \pm 8,36$ % ($p < 0,05$), снизились значения ОФВ₁ с $117,7 \pm 4,33$ до $109,4 \pm 6,34$ % ($p < 0,05$), СОС_{25–75} с $126,5 \pm 10,37$ до $115,1 \pm 12,91$ % ($p < 0,05$). У пациентов, получавших инсулин, увеличился только ВОГ с $94,1 \pm 5,96$ до $107,5 \pm 4,74$ % ($p < 0,05$). Выявлено достоверное различие частоты ГБ у больных, получавших разное лечение (табл. 3). У пациентов, принимавших ТСП, чаще обнаруживалась ГБ.

Тип СД

Качественный анализ признаков выявил различие в частоте ГБ в зависимости от типа СД (табл. 3). Так, ГБ определялась только у больных СД 2-го типа.

Поздние осложнения СД

В ходе исследования связь между ГБ и поздними осложнениями СД не установлена (табл. 3).

Обсуждение

Хорошо известны своеобразные морфологические изменения легочных сосудов у больных СД, такие как утолщение базальной мембраны капилляров легких, липогранулемы в стенке артерий, особенно среднего и мелкого калибра [7]. В патогенезе легочной ангиопатии при СД важное значение придается эндотелиальной дисфункции. С другой стороны, в легких при СД развивается периферическая нейропатия, способствующая бронхоконстрикции и гиперинфляции. Имеются данные о высокой центральной инспираторной активности и нейроventиляционной диссоциации у больных СД [8].

В настоящее время изучается связь между бронхиальной гиперреактивностью и инсулинорезистентностью. Так, Г.Ю. Бабаджанова и др. отмечают, что инсулин в дозах, превышающих физиологические, увеличивает концентрацию лептина в плазме. Однако у больных атопической бронхиальной астмой (БА) с низким ИМТ уровень лептина был самым низким [9]. В работах, посвященных изучению связи между БА и СД, указывается, что распространенность БА среди лиц, страдающих СД, не отличается от популяционной [10, 11].

В нашем исследовании выявлена склонность к бронхоспазму у пациентов с СД. Положительный

бронходилатационный ответ наблюдался у 20,7 % больных СД, преимущественно СД 1-го типа. Положительная проба с гистамином выявлена у 23,1 % больных СД, среди которых были только пациенты с СД 2-го типа. Эти данные свидетельствуют о различных механизмах бронхоконстрикции у больных СД 1-го и 2-го типов, причем выраженная (сильная) ГБ отмечена только у пациентов с СД 2-го типа.

Изучая крыс со стрептозотоцин-индуцированным диабетом, *К.Е. Belmonte et al.* выявили гипореактивность бронхов и активизацию функции М₂-мускариновых рецепторов, которые ослабляют действие ацетилхолина парасимпатических нервов. После введения инсулина у животных восстанавливалась бронхиальная гиперреактивность и эозинофилия после антигенной стимуляции. Авторы делают вывод о провоспалительном действии инсулина [8]. Показана связь бронхоторного ответа со снижением нейропептидов у крыс, больных диабетом. Введение инсулина восстанавливает высвобождение субстанции Р и тахикининов [12]. Следовательно, у пациентов с СД 1-го типа изначально снижена реактивность бронхов, а инсулинотерапия ее восстанавливает.

Нами получены данные о ГБ у пациентов с СД 2-го типа, принимающих ТСП. Выявлено отсутствие связи ГБ с ИМТ, длительностью СД и его поздними осложнениями. У женщин не установлено влияние снижения массы тела на ГБ [13]. С другой стороны, высокая масса тела ассоциируется с ГБ у девочек [14]. Изменения специфического сопротивления дыхательных путей в пробе с холодным воздухом у пациентов с СД и автономной нейропатией не было [15].

Заключение

Таким образом, выявленная ГБ у больных СД 2-го типа без клинических проявлений БА может быть связана с генетической особенностью или специфическим поражением легких при СД 2-го типа. Механизм развития специфической ГБ при СД остается неясным. Не исключена роль инсулинорезистентности и вторичной гиперинсулинемии в развитии ГБ у этих больных. В целом наклонность к бронхоспазму и гиперреактивности бронхов может играть неблагоприятную роль в течении НЗЛ у больных СД и должна учитываться в их лечении.

Литература

1. Балаболкин М.И., Креминская В.М. Патогенез и профилактика сосудистых осложнений сахарного диабета. Тер. арх. 1999; 10: 12–17.
2. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2003; 3: 198–224.
3. Терещенко И.В. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом. Клин. мед. 2002; 12: 11–18.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Максимова М.А. (ред.). Федеральная целевая программа "Сахарный диабет". М.: Медиа Сфера; 2002.
5. Кванвер Ф., Таммелинг Дж., Коутс Дж. и др. Легочные объемы и форсированные вентиляционные потоки. Доклад рабочей группы по стандартизации легочных функциональных тестов ЕССУ. Пульмонология 1993; прил.
6. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Функционально — диагностические исследования в пульмонологии. Метод. рекомендации. СПб.; 1993.
7. Колодова И.М., Лысенко Л.В., Салтыков Б.Б. Изменение в легких при сахарном диабете. Арх. пат. 1982; 7: 35–40.
8. Титова Е.А. Сахарный диабет и болезни органов дыхания. Пульмонология 2003; 3: 101–104.
9. Бабаджанова Г.Ю., Нагорный А.Б., Лебедин Ю.С., Чучалин А.Г. Содержание лептина у больных бронхиальной астмой и сахарным диабетом. Тер. арх. 2003; 3: 18–20.
10. Бабаджанова Г.Ю. Популяционно-генетический подход к прогнозированию сахарного диабета у больных бронхиальной астмой. Пульмонология 2000; 3: 80–82.
11. Glick J., Rogala B. Coexistence of bronchial asthma and diabetes mellitus type 2 — retrospective analysis. Pol. Arch. Med. Wewnet. 1999; 101 (1): 39–43.
12. Szilvassy J., Sziklai I., Horvath P. et al. Feeble bronchomotor response in diabetic rats in association with decreased sensory neuropeptide release. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2002; 282: 1023–1030.
13. Aaron S.D., Fergusson D., Dent R. et al. Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women. Chest 2004; 125: 2046–2052.
14. Schachter L.M., Peat J.K., Salome C.M. Asthma and atopy in overweight children 2003; 58: 1031–1035.
15. Heaton R.W., Guy R.J., Gray B.J., Watkins P.J. et al. Diminished bronchial reactivity to cold air in diabetic patients with autonomic neuropathy. Br. Med. J. 1984; 289 (6438): 149–151.

Поступила 23.01.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.379-008.64-07:616.24-008.4-07