

## О. І. Лемко, Н. В. Вантюх, Д. В. Решетар

### МОЖЛИВОСТІ ГАЛОАЕРОЗОЛЬТЕРАПІЇ ЯК РЕСПІРАТОРНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ В КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України»

#### МОЖЛИВОСТІ ГАЛОАЕРОЗОЛЬТЕРАПІЇ ЯК РЕСПІРАТОРНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ В КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

О. І. Лемко, Н. В. Вантюх, Д. В. Решетар

Резюме

Коморбідність при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ) в значній мірі визначає як прогноз патологічного процесу в цілому, так і його соціально-економічні наслідки, що вимагає ґрунтовного дослідження цього питання.

**Мета роботи:** дослідити можливості корекції інсулінорезистентності (ІР) як коморбідного стану у хворих на ХОЗЛ під впливом відновлювального немедикаментозного лікування з використанням галоаерозольтерапії (ГАТ).

**Матеріали і методи.** Комплексні клініко-функціональні та лабораторні обстеження проведені у 32 хворих на ХОЗЛ II–III ступенів тяжкості поза гострим періодом. Середній вік пацієнтів становив  $(60,3 \pm 1,71)$  років, а середня тривалість захворювання —  $(14,2 \pm 0,89)$  років. Контрольна група практично здорових включала 24 особи. Враховували дані тесту оцінки ХОЗЛ, результати проби з шести хвилинною ходьбою, стан показників вентиляції. Оцінювали вираженість оксидантного стресу (ОС), активність системного запального процесу. Вуглеводний обмін вивчали за даними рівню глюкози в крові, інсуліну, С-пептиду, розраховували індекс НОМА-ІР.

Основою відновлювального лікування була ГАТ із заданими параметрами концентрації та дисперсності.

**Результати.** Виявлено, що, не дивлячись на період поза загостренням, у хворих зберігаються певні клініко-функціональні зміни, які вказують на схильність до прогресування процесу, що підтверджується вираженістю ОС, ендогенної інтоксикації та активністю запального процесу. Ці зміни є патогенетичною основою ІР і відповідних метаболічних та клінічних наслідків. Зокрема, виявлені сильні прямі кореляційні зв'язки між вмістом основ Шиффа та рівнем інсуліну ( $r = 0,71$ ), величиною, індексу НОМА-ІР ( $r = 0,76$ ), вмістом С-пептиду ( $r = 0,67$ ) та кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем фактору некрозу пухлин- $\alpha$  та інсуліном ( $r = 0,52$ ).

Після проведеного реабілітаційного лікування з використанням ГАТ спостерігалась позитивна динаміка досліджуваних показників, яка супроводжувалась зменшенням проявів ІР, однак рівню контролю досягнути не вдалось.

**Висновки.** 1. Хронічна бронхообструкція та інсулінорезистентність — це взаємообтяжуючі патологічні процеси, пов'язані спільною патогенетичною ланкою — наявністю ОС, ендогенної інтоксикації та системного хронічного запального процесу низької інтенсивності, що визначає необхідність розробки комплексних довгострокових програм ведення хворих на ХОЗЛ з урахуванням як респіраторних порушень, так і ймовірності розвитку ІР, цукрового діабету 2-го типу та його ускладнень.

2. Під впливом ГАТ як немедикаментозного методу респіраторної реабілітації, відповідно до покращення клінічних проявів ХОЗЛ, показників вентиляції, зниження інтенсивності ОС та активності системного запального процесу відбувається зменшення проявів ІР, але певний її рівень зберігається і після завершення курсу відновлювального лікування, що вказує на вагому патогенетичну роль цих метаболічних порушень і визначає необхідність внесення відповідних змін у комплексні програми довготривалого ведення хворих.

**Ключові слова:** ХОЗЛ, інсулінорезистентність, метаболічні порушення, галоаерозольтерапія.

#### POSSIBILITIES OF HALOAEROSOL THERAPY AS RESPIRATORY REHABILITATION IN THE CORRECTION OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O. I. Lemko, N. V. Vantiukh, D. V. Reshetar

Abstract

Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) considerably determines both the prognosis and social-economic outcomes and requires thorough evaluation.

**The aim** of the study was to investigate the possibilities of insulin resistance (IR) correction, as the basis for comorbidity, in COPD patients under the influence of renewal non-pharmacological treatment using haloaerosol therapy (HAT).

**Materials and methods.** Complex clinical, functional and laboratory examinations were carried out in 32 patients with COPD (GOLD II-III) beyond the acute period. The average age of patients was  $60.3 \pm 1.71$  years, and duration of the disease —  $(14.2 \pm 0.89)$  years. The control group of apparently healthy subjects included 24 persons. Data of the COPD Assessment Test, results of the six-minute walk test, and lung function data were analysed. The severity of oxidant stress (OS), activity of systemic inflammatory process were evaluated. Carbohydrate metabolism was studied according to the data of glucose, insulin, C-peptide levels in the blood and the HOMA-IR index was calculated.

The basis for renewal treatment was HAT with certain parameters of concentration and dispersion.

**Results.** It was found that, regardless of the remission, certain clinical and functional changes were persistent, which indicated a tendency to the progression of disease, which is confirmed by the OS severity, endogenous intoxication presence and the inflammatory process activity. These changes were the pathogenetic basis for IR and the corresponding metabolic and clinical consequences. In particular, strong direct correlations were found between the content of Schiff bases and the level of insulin ( $r = 0.71$ ), HOMA-IR index value ( $r = 0.76$ ), the content of C-peptide ( $r = 0.67$ ) and a correlation of medium strength between the level of tumor necrosis factor- $\alpha$  and insulin ( $r = 0.52$ ).

After renewal treatment with the use of HAT, positive change of the studied indices were observed, which was accompanied by a decrease in the manifestations of IR, but not reaching the level of the control group.

**Conclusions.** 1. Chronic bronchial obstruction and insulin resistance are mutually aggravating pathological processes, connected by a common pathogenetic link — the presence of OS, endogenous intoxication and systemic chronic inflammation of low intensity. This determines the necessity to develop complex long-term management programs for patients with COPD, taking into account both respiratory disorders, as well as probability of IR, type 2 diabetes development and its complications.

2. Under the influence of HAT as a non-pharmacological method of respiratory rehabilitation, in accordance with the improvement of clinical manifestations of COPD, ventilation function, reduction in OS intensity and systemic inflammation activity, there is a decrease in the IR manifestations, but a certain level of it remains even after the renewal treatment course, which indicates a significant pathogenetic role of these metabolic disorders and determines the necessity for appropriate corrections in the complex programs of patients long-term management.

**Key words:** COPD, insulin resistance, metabolic disorders, haloaerosol therapy.

Лемко Ольга Іванівна  
ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»  
Головний науковий співробітник  
Доктор мед. наук, професор  
88000, вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгород, Закарпатська обл.  
Тел./факс 0312658220, тел. моб. +38 050 9509596  
o.i.lemko@gmail.com

Olha I. Lemko  
GI «The Scientific-Practical Medical Centre  
«Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»  
Chief researcher  
Doctor of medical science, professor  
Velykokamyana str., 10, Uzhgorod, Ukraine, 88000  
Tel./fax: + 38 (0312) 658220, +38 (050) 9509596.  
o.i.lemko@gmail.com

## Вступ

Значні соціальні проблеми та економічні збитки, зумовлені хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), пояснюються, насамперед, незворотним або малозворотним обмеженням прохідності бронхів запального ґенезу з подальшим прогресуванням змін як в бронхо-легеневій системі, так і розвитком позалегенових системних проявів, що значно ускладнює перебіг патологічного процесу в цілому [1, 2]. Провідною патогенетичною основою позалегенових (коморбідних) проявів при ХОЗЛ є системний хронічний запальний процес низької інтенсивності, який призводить до розвитку метаболічного синдрому і раннього атеросклерозу, які, в свою чергу, сприяють формуванню екстрапульмональних уражень, різноманітних за локалізацією, але спільних за патогенетичною складовою [3, 4]. І саме приєднання до ХОЗЛ коморбідної патології зумовлює їх взаємообтяження, залучення в патологічний процес інших систем організму, збільшення обсягів необхідного фармакологічного супроводу, і в підсумку — зниження якості життя таких хворих [1, 2, 5].

Зв'язуючою ланкою між коморбідними станами при ХОЗЛ вважають саме метаболічний синдром (МС) — сукупність системних метаболічних порушень, в основі яких лежить інсулінорезистентність (ІР) та компенсаторна гіперінсулінемія, спричинені як хронічним запаленням низької інтенсивності, так і збільшенням вісцеральної жирової тканини та деякими іншими факторами [4–7]. Зокрема, доведено, що наростання ІР тісно пов'язане зі зниженням об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ<sub>1</sub>) як інтегральним показником прохідності бронхів, інтенсивністю клінічних проявів ХОЗЛ, оцінених за Тестом оцінки ХОЗЛ (ТОХ) та прямо корелює з рівнем прозапального інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) [8].

Внаслідок поступового приєднання до ХОЗЛ коморбідних станів, серед яких провідні позиції займають захворювання серцево-судинної системи, ІР та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, постає необхідність пошуку ефективних засобів і методів лікування, які, покращуючи прохідність бронхів, не поглиблювали б водночас тяжкість екстрапульмональних проявів. Тому, на сучасному етапі, поряд з фармакотерапією згідно із затвердженими протоколами лікування, значна увага в лікуванні ХОЗЛ повинна приділятися й немедикаментозним методам реабілітаційного лікування з індивідуальним підходом та врахуванням наявного спектру коморбідності.

Одним з найбільш ефективних немедикаментозних методів відновлювального лікування хворих на ХОЗЛ є галоаерозольтерапія (ГАТ), яка, на відміну від різнома-

нітних спра-процедур типу «соляні кімнати», передбачає використання сухих аерозольних середовищ кам'яної солі певної концентрації та дисперсності, що створюються за відповідною технологією. Механізми впливу ГАТ на певні патологічні процеси організму хворих (стан бронхіальної прохідності, активність запального процесу, імунні порушення) доволі ґрунтовно вивчені [9, 10]. Водночас, цікавим також є вивчення можливості опосередкованого впливу ГАТ на показники вуглеводного обміну та вираженості ІР у хворих на ХОЗЛ.

Мета роботи: дослідити можливості корекції ІР як коморбідного стану у хворих на ХОЗЛ під впливом відновлювального немедикаментозного лікування з використанням ГАТ.

## Матеріали та методи

В межах виконання НДР обстежено 32 хворих на ХОЗЛ II–III ступенів тяжкості, які проходили курс відновлювального лікування в ДУ НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України. Комплексні клініко-функціональні і лабораторні дослідження проводились до і після лікування. Серед обстежених переважали чоловіки — 62,5 % (20 осіб), а жінки склали 37,5 % (12 осіб), середній вік пацієнтів становив  $(60,3 \pm 1,71)$  років, а середня тривалість захворювання —  $(14,2 \pm 0,89)$  років. Всі хворі знаходились поза гострим періодом ХОЗЛ.

Крім того, обстежено 24 практично здорові особи в якості контролю лабораторних показників активності запального процесу та 12 практично здорових осіб в якості контролю для лабораторних досліджень вуглеводного обміну.

Діагноз ґрунтувався згідно рекомендацій GOLD на відповідних клініко-анамнестичних даних (з використанням анкети оцінки вираженості клінічних проявів ХОЗЛ за ТОХ) та обстеженнях функції зовнішнього дихання (ФЗД) на мікропроцесорній системі «Кардіо+» (Україна) з проведенням фармакологічних проб на зворотність бронхообструкції за стандартною методикою. Аналізувались наступні показники: форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), ОФВ<sub>1</sub>, співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ, що є одним із основних критеріїв постановки діагнозу, пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ<sub>вид</sub>), максимальна об'ємна швидкість видиху в точках 25 % ФЖЄЛ (МОШ<sub>25</sub>), 50 % ФЖЄЛ (МОШ<sub>50</sub>) та 75 % ФЖЄЛ (МОШ<sub>75</sub>), які характеризують прохідність бронхів на різних рівнях бронхіального дерева. Отримані функціональні показники вимірювались у відсотках до належних величин. Ступінь вираженості обмеження повітряного потоку оцінювали за GOLD [1]. Зворотність чи незворотність

бронхообструкції оцінювали за реакцією на два основні за механізмом дії бронхолітики (сальбутамол та іпратропійум бромід) згідно міжнародних рекомендацій [1].

Важливою характеристикою змін функціонального стану організму хворого в цілому є проба із шестихвилинною ходьбою, яку проводили до і після лікування. При цьому до і після проби оцінювали вираженість задишки за шкалою Борга, підраховували частоту серцевих скорочень та реєстрували рівень сатурації крові ( $SpO_2$ ) за допомогою пульсоксиметра.

Метаболічні порушення в системі перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) — антиоксидантний захист (АОЗ) до і після лікування вивчали на основі дослідження кінцевих продуктів ПОЛ в крові (основ Шиффа — ОШ) за методикою Овсянникової Л. М і співавторів [11] та одного з основних ферментів АОЗ — каталази в крові за методом Галактіонової Л. П. і співавторів [12]. Для кількісної оцінки вираженості дисбалансу в системі ПОЛ–АОЗ розраховували коефіцієнт вираженості оксидантного стресу (КВОС) за наступною формулою:  $(ОШ/Н)/(Кат/Н)$ , де ОШ — основи Шиффа, Кат — каталаза, Н — нормальні рівні цих показників. Велике значення в розвитку метаболічних порушень та коморбідних станів має також ендогенна інтоксикація (ЕІ), яку оцінювали на основі визначення в сироватці крові молекул середньої маси (МСМ) спектрофотометричним методом за Габрієлян Н. І. та співавторами [13].

Для дослідження особливостей і активності запального процесу оцінювали цитокиновий статус організму шляхом визначення рівню прозапальних (фактору некрозу пухлин альфа — ФНП $\alpha$ , ІЛ-8) та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-4, ІЛ-10) імуноферментним методом за допомогою тест-систем ЗАТ «Вектор-Бест» згідно інструкцій виробника з подальшим розрахунком співвідношення про- і протизапальних цитокинів:  $(ФНП\alpha+ІЛ-8)/(ІЛ-4+ІЛ-10)$ .

Для оцінки ІР визначали рівень глюкози крові за загальноприйнятною методикою та вміст інсуліну з використанням імуноферментного аналізу з подальшим розрахунком індексу НОМА-ІР (Homeostasis Assessment of Insulin Resistance). Крім того, визначали рівень С-пептиду, який найбільш точно характеризує рівень ендогенного інсуліну. Дослідження рівнів інсуліну та С-пептиду проводили на імуноферментному аналізаторі «LabLine - 022».

Комплексне лікування включало щадний режим, проведення ЛФК, дієтичне харчування з урахуванням переносимості продуктів, необхідну базову бронхолітичну і протизапальну терапію відповідно до важкості перебігу хвороби та ГАТ. Для створення лікувальних галоаерозольних середовищ (сухих аерозолів кам'яної солі) заданої концентрації та дисперсності застосовували галогенератори нового типу, у яких механічне подрібнення кам'яної солі поєднується з одночасною сепарацією отриманих частинок. Це дає можливість генерувати галоаерозолі різної дисперсності і досягати їх концентрацій до 40–50 мг/м<sup>3</sup> і більше.

Курс ГАТ включав період адаптації до лікувального галоаерозолу — 2–3 дні, протягом яких щоденно відбувалося поступове наростання тривалості процедур від

15 до 60 хвилин (15 хв., 30 хв., 45 хв., 60 хв.) та основний лікувальний період, що включав щоденні, крім неділі, сеанси ГАТ тривалістю 60 хвилин кожен. В цілому курс лікування складався з 18–20 сеансів ГАТ. Початкова концентрація галоаерозолу під час сеансу ГАТ знаходилась на рівні 40–50 мг/м<sup>3</sup>, аерозольні частинки розміром до 6 мкм складали більше 70–75 %. Контроль концентрації та дисперсності галоаерозолу здійснювався за допомогою спеціальної лазерно-оптичної системи.

Статистичне опрацювання всіх функціональних і лабораторних досліджень проводили за допомогою стандартного пакету програм „Statistica 6.0 for Windows” з визначенням середніх величин (М) та їх похибок (m). За мінімальний критерій достовірності різниці показників приймали значення  $p < 0,05$ .

### Результати та їх обговорення

До курсу реабілітаційного лікування всі обстежені хворі на ХОЗЛ були поза гострим періодом, однак мали певні клінічні прояви, які підтверджували коректність виставлених діагнозів та відображали особливості перебігу хвороби. До лікування майже всі пацієнти (93,8%) мали скарги на кашель, переважно вологий (62,5 %), сума балів за ТОХ становила  $(17,0 \pm 1,29)$  бала, а середня вираженість задишки в спокої за шкалою Борга склала  $(2,48 \pm 0,07)$  бали, що вказує на суттєву вираженість захворювання і можливу схильність до прогресування патологічного процесу. Слід відмітити, що після проведення проби з 6-хвилинною ходьбою вираженість задишки достовірно зростала, досягаючи  $(3,37 \pm 0,12)$  бали ( $p < 0,001$ ), що підтверджує значиме зниження толерантності до фізичного навантаження.

При дослідженні ФЗД виявлені порушення вентиляції за змішаним типом зі значним переважанням бронхообструкції на всіх рівнях бронхіального дерева, а величина  $ОФV_1$  сягала  $(49,2 \pm 2,46)$  %, що відповідає ІІІ ст. тяжкості за GOLD (табл. 1).

Характерним для обстежених хворих на ХОЗЛ, не дивлячись на період поза загостренням, є збереження оксидантного стресу (ОС) і ендогенної інтоксикації, що сприяє підтриманню клітинних ушкоджень і системного запального процесу та розвитку коморбідної патології. Дані зміни проявлялись підвищенням рівню в крові ОШ у 1,3 рази порівняно з контролем, яке проходило на тлі зниження активності каталази, як однієї із провідних ланок АОЗ також в 1,3 рази (табл. 2). Ці зміни супроводжувались достовірним зростанням КВОС в 1,8 рази. Наростання ендотоксемії у обстежених хворих проявлялось суттєвим збільшенням кількості МСМ в 1,24 рази як одного з інтегральних показників метаболічних порушень, в тому числі, можливого розвитку ІР. Взаємозалежність даних факторів підтверджується сильними прямими кореляційними зв'язками між ОШ як кінцевого продукту ПОЛ та рівнем інсуліну ( $r = 0,71$ ), величиною індексу НОМА-ІР ( $r = 0,76$ ) та вмістом С-пептиду ( $r = 0,67$ ).

Не менше значення для розвитку метаболічних порушень, ІР та коморбідності в цілому, має активність запального процесу, яку оцінювали за рівнями про- і протизапальних цитокинів. Ці дослідження слід вважати важливим компонентом в оцінці можливих механізмів

Таблиця 1

## Динаміка деяких клінічних даних та показників ФЗД у обстежених хворих на ХОЗЛ під впливом ГАТ

Показники, одиниці виміру	Показники хворих (n=32)		p
	до лікування	після лікування	
ТОХ, бали	17,0 ± 1,29	10,4 ± 0,78	< 0,001
Шкала Борга до проби, бали	2,43 ± 0,10	2,00 ± 0,14	< 0,02
б-хвилинна ходьба, м	437,6 ± 8,04	459,0 ± 8,01	> 0,05
Шкала Борга після проби, бали	3,37 ± 0,12	2,72 ± 0,16	< 0,01
SpO <sub>2</sub> , % (до проби)	96,3 ± 0,28	97,2 ± 0,21	< 0,05
ФЖЄЛ, %	67,0 ± 2,18	74,7 ± 1,96	< 0,02
ОФВ <sub>1</sub> , %	49,2 ± 2,46	56,4 ± 2,55	< 0,05
ПОШ <sub>видиху</sub> , %	60,1 ± 2,54	69,2 ± 2,90	< 0,005
МОШ <sub>25'</sub> , %	36,2 ± 2,55	44,6 ± 2,90	< 0,05
МОШ <sub>50'</sub> , %	30,0 ± 2,23	37,0 ± 2,62	< 0,05
МОШ <sub>75'</sub> , %	26,1 ± 1,87	32,8 ± 2,32	< 0,05

впливу на ІР та ефективність лікування в цілому.

До лікування у обстежених хворих встановлено підвищення рівню ФНПа у 1,57 рази порівняно з контролем (табл. 2). Саме цей цитокін є маркером тканинних ушкоджень, активує макрофаги і нейтрофіли та зумовлює гіперпродукцію ІЛ-8, який забезпечує міграцію активованих фагоцитів і Т-лімфоцитів у вогнище запалення і, таким чином, посилює активність запального процесу. Окрім того, ФНПа сприяє розвитку ІР, знижуючи передачу інформаційного сигналу біологічної дії інсуліну (надає своєрідну «десенситизувальну» дію, пов'язану із тирозинкіназою та комплексом IRS (insulin receptor substrate)), що перешкоджає поглинанню глюкози і вільних жирних кислот жировою тканиною та зумовлює відповідні прояви ІР як у печінці, так і у м'язах [6]. Зокрема, спостерігається прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ФНПа та рівнем інсуліну ( $r = 0,52$ ). Слід зазначити, що рівень ІЛ-8 в обстежених хворих зростає ще більш виражено, ніж ФНПа (у 1,83 рази), що також підтверджує активність запального процесу.

Підвищення прозапальних цитокінів проходило на фоні значного зниження протизапальних ІЛ-4 (в 2,24 рази) та ІЛ-10 (в 2,47 рази), що зумовило дисбаланс та

зростання співвідношення про- і протизапальних цитокінів у 2,85 рази. Дисбаланс про- і протизапальних цитокінів забезпечує персистенцію активного запального процесу, а відповідно може стимулювати запальні та аутоімунні процеси в підшлунковій залозі, зумовлюючи розвиток як ІР, так і ЦД 2-го типу.

На тлі описаних вище клінічних, функціональних та лабораторних змін, що підтверджують суттєву активність багатогранного патологічного процесу при ХОЗЛ, навіть поза періодом загострення, спостерігають також зміни вуглеводного обміну, які підтверджують наявність ІР як основи метаболічних порушень, які, в свою чергу, є підґрунтям розвитку коморбідних станів.

У обстежених хворих на ХОЗЛ до відновлювального лікування середні значення глюкози крові знаходились в межах референтної норми (табл. 3). Водночас, рівень інсуліну був підвищеним у 2,4 рази ( $p < 0,001$ ). Тобто, нормальний рівень глюкози натще забезпечувався компенсаторним зростанням продукції інсуліну, додатковим підтвердженням чого також було збільшення індексу НОМА-ІР (у 2,8 рази) та С-пептиду у (2 рази). Окрім того, виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між індексом НОМА-ІР та співвідношенням про- і проти-

Таблиця 2

## Зміни системи ПОЛ-АОЗ та цитокінового статусу у хворих на ХОЗЛ під впливом ГАТ

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 24)	Показники хворих (n = 32)		p
		до лікування	після лікування	
ОШ, од.оп.г./мл	0,30 ± 0,01	0,40 ± 0,01*	0,32 ± 0,01	< 0,001
Каталаза, %	68,6 ± 0,83	52,1 ± 1,13*	59,7 ± 1,15*	< 0,001
КВОС, ум.од (ОШ/N/Кат/N)	0,99 ± 0,07	1,79 ± 0,04*	1,24 ± 0,03*	< 0,001
Σ МСМ, ум.од	0,50 ± 0,01	0,67 ± 0,01*	0,53 ± 0,01*	< 0,001
ФНПа, пг/мл	6,15 ± 1,20	9,64 ± 0,80*	6,10 ± 0,84	< 0,01
ІЛ-8, пг/мл	15,7 ± 2,00	28,7 ± 2,34*	18,1 ± 1,46	< 0,001
ІЛ-4, пг/мл	16,1 ± 1,13	7,18 ± 0,50*	12,4 ± 1,25*	< 0,001
ІЛ-10, пг/мл	36,6 ± 1,96	14,8 ± 0,94*	20,0 ± 1,27*	< 0,01
ФНПа+ІЛ-8 ІЛ-4+ІЛ-10	0,65 ± 0,04	1,85 ± 0,16*	0,78 ± 0,06	< 0,001

Примітка тут і далі: \* — достовірна різниця показників порівняно з контролем.

запальних цитокинів ( $r = 0,58$ ) дає можливість розглядати цитокиновий дисбаланс, який відображає активність запального процесу, як потенційний опосередкований маркер ІР.

Після проведеного курсу реабілітаційного лікування з використанням ГАТ, яка забезпечує як прямий місцевий сануючий та протизапальний ефекти на дихальні шляхи, так і справляє опосередкований загальний вплив на організм пацієнта [10] спостерігались певні зміни досліджуваних показників, які підтверджували саногенний ефект ГАТ при ХОЗЛ. Зокрема, сума балів ТОХ достовірно зменшувалась до ( $10,4 \pm 0,78$ ) балів ( $p < 0,001$ ), що свідчить про стабілізацію клінічного перебігу хвороби (табл.1). Це підтверджувалось також достовірним зменшенням задишки за шкалою Борга як до проби з 6-ти хвилинною ходьбою ( $p < 0,02$ ), так і після неї ( $p < 0,01$ ), яке супроводжувалось зростанням відстані, пройденої за шість хвилин на ( $21,5 \pm 4,19$ ) м. Це збільшення носило тільки характер тенденції, однак, слід враховувати, що обстеження проводилось з інтервалом 20 днів, а це дуже малий термін для досягнення достовірних змін цього показника. Вже поява тенденції до зростання в такі короткі строки є доказом ефективності лікування і в поєднанні зі зменшенням вираженості задишки свідчить про підвищення толерантності до фізичного навантаження.

Підтвердженням позитивного впливу відновлювального лікування на перебіг патологічного процесу в організмі є достовірне покращення сатурації крові ( $p < 0,05$ ), хоча коливання відбувались в межах нормальних величин (табл.1).

Результати клінічних спостережень підтвердженні також змінами показників вентиляції, які достовірно зростали під кінець лікування (табл.1). Зокрема, ОФВ<sub>1</sub> зріс від ( $49,2 \pm 2,46$ ) % до ( $56,4 \pm 2,55$ ) % ( $p < 0,05$ ). Таке помірне покращення бронхіальної прохідності відмічалось на всіх рівнях бронхіального дерева без додаткового розширення базової терапії. Це дає підставу вважати, що основою позитивних змін перебігу хвороби є саме місцеві сануючі і протизапальні ефекти ГАТ.

Зміни клініко-функціональних показників супроводжувались також біохімічними зрушеннями в системі ПОЛ-АОЗ та цитокиновому статусі, що підтверджує загальний вплив реабілітаційного лікування на організм пацієнта, тобто певну перебудову метаболічних та імунних процесів, що і забезпечує збереження досягнутих позитивних ефектів у віддаленому періоді. Так, спостерігалось зниження інтенсивності ПОЛ, що підтверджувалось достовірним зменшенням рівню його кінцевих продуктів (ОШ) до ( $0,32 \pm 0,01$ ) од.оп.г./мл ( $p < 0,001$ ),

який майже наближався до значень контролю — ( $0,30 \pm 0,01$ ) од.оп.г./мл (табл.2). Однак підвищення активності каталази було менш вираженим хоч і достовірним — до ( $59,7 \pm 1,15$ ) % ( $p < 0,001$ ) проти ( $68,6 \pm 0,83$ ) % в контролі. Ці зміни призводили до достовірного зменшення КВОС ( $p < 0,001$ ), але під кінець лікування цей інтегральний показник вираженості ОС залишався вищим за значення контролю — ( $1,24 \pm 0,03$ ) ум.од. проти ( $0,99 \pm 0,07$ ) ум.од. в контролі, що підтверджує збереження проявів ОС у хворих з хронічною бронхообструкцією навіть при стабілізації клінічного перебігу ХОЗЛ.

Вміст МСМ, не дивлячись на достовірне зниження в 1,3 рази ( $p < 0,001$ ), також залишався вище рівню контролю, що, з однієї сторони, вказує на певну ефективність застосованого лікування, а з іншої — диктує необхідність розробки довготривалих програм комплексного відновлювального лікування спрямованого на ці важливі патогенетичні механізми розвитку метаболічних порушень і коморбідних ефектів при ХОЗЛ.

Водночас вплив ГАТ на активність запального процесу був більш вираженим. Спостерігалось достовірне зниження прозапальних цитокинів ФНПа та ІЛ-8 до показників контролю (табл. 2). Однак, протизапальні цитокини ІЛ-4 та ІЛ-10 хоча і зростали порівно з їх вихідним рівнем ( $p < 0,001$  та  $p < 0,01$  відповідно), але нормальних величин не досягали. Такі зміни цитокинового профілю зумовили достовірне зменшення співвідношення про- і протизапальних цитокинів до ( $0,78 \pm 0,06$ ), хоча під кінець лікування воно залишалось дещо підвищеним порівняно з контролем ( $0,65 \pm 0,04$ ). Даний факт підтверджує суттєве гальмування активності системного запального процесу під впливом ГАТ, що сприяє пригніченню аутоімунних механізмів та пов'язаних з ними метаболічних порушень.

Відповідно до зниження інтенсивності ОС та гальмування активності системного запального процесу, які є універсальними патогенетичними механізмами цілого ряду патологічних процесів в організмі, в тому числі і метаболічних змін, спостерігались позитивні зрушення вуглеводного обміну. Рівень глюкози крові коливався в межах референтних величин, але вміст інсуліну достовірно знижувався у 1,62 рази ( $p < 0,02$ ), хоча рівню контролю не досяг, що вказує на певне відновлення чутливості тканин до нього, а, отже, і зниження ІР. Це підтверджувалось зменшенням індексу НОМА-ІР у 1,74 рази ( $p < 0,05$ ) та продукції С-пептиду у 1,39 рази ( $p < 0,01$ ), однак в обох випадках ці показники рівню контролю не досягли, що підтверджує важливість і патогенетичну значимість ІР у розвитку коморбідної патології при ХОЗЛ. Проведений кореляційний аналіз між індексом НОМА-ІР, який є загаль-

Таблиця 3

Зміни показників вуглеводного обміну у хворих на ХОЗЛ під впливом ГАТ

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n=12)	Показники хворих (n=32)		p
		до лікування	після лікування	
Глюкоза, ммоль/л	$4,61 \pm 0,12$	$5,06 \pm 0,21$	$4,93 \pm 0,14$	–
Інсулін, мМО/л	$1,88 \pm 0,12$	$4,57 \pm 0,59^*$	$2,82 \pm 0,41^*$	$< 0,02$
Індекс НОМА-ІР, ум.од.	$0,39 \pm 0,03$	$1,13 \pm 0,19^*$	$0,65 \pm 0,11^*$	$< 0,05$
С-пептид, пмоль/л	$30,9 \pm 2,12$	$63,7 \pm 3,69^*$	$45,8 \pm 4,16^*$	$< 0,01$

новизнаним критерієм ІР та цитокіновим співвідношенням як показником системного запального процесу, довів пряму залежність між цими величинами ( $r = 0,34$ ).

Отже, ГАТ за рахунок місцевих і загальних саногенетичних механізмів впливу на хворих з ХОЗЛ зумовлює не лише суттєві позитивні зміни в бронхо-легеневій системі, але й опосередковано сприяє певній корекції метаболічних порушень, зокрема, зменшенню ІР та спрямуванню вуглеводного обміну у нормальне русло.

### Висновки

1. Хронічна бронхообструкція та інсулінорезистентність — це взаємообтяжуючі патологічні процеси пов'язані спільною патогенетичною ланкою — наявністю оксидантного стресу, ендогенної інтоксикації та системного хронічного запального процесу низької інтенсив-

ності, що визначає необхідність розробки комплексних довгострокових програм ведення хворих на ХОЗЛ з урахуванням як респіраторних порушень, так і ймовірності розвитку інсулінорезистентності, цукрового діабету 2-го типу та його ускладнень.

2. Під впливом ГАТ як немедикаментозного методу респіраторної реабілітації, відповідно до покращення клінічних проявів ХОЗЛ, показників вентиляції, зниження інтенсивності оксидантного стресу та активності системного запального процесу відбувається зменшення проявів інсулінорезистентності, але певний її рівень зберігається і після завершення курсу відновлювального лікування, що вказує на вагомий патогенетичну роль цих метаболічних порушень і визначає необхідність внесення відповідних змін у комплексні програми довготривалого ведення хворих.

### ЛІТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). Режим доступу: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf)
- Щещенко ЮІ, Гаврисюк ВК, Дзюблик ОЯ, та ін. Адаптована клінічна настанова: хронічне обструктивне захворювання легень. Укр. пульмонолог. журн. 2020;(3):5–36. doi:10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36
- Obling N, Backer V, Hurst JR, et al. Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Medicine*. 2022;195:106774. 6 p. doi: 10.1016/j.med.2022.106774
- Sahoo KC, Subhankar S, Mohanta PC, et al. Prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with severity of disease. *J Family Med. Prim. Care*. 2022;11(5):2094–2098. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1640\_21
- Hughes MJ, McGettrick HM, Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur. Respir. Rev*. 2020;29:190102. doi:10.1183/16000617.0102-2019
- Журавльова ЛВ, Олійник МО. Роль прозапальних цитокінів у розвитку остеоартрозу та цукрового діабету 2-го типу. Укр. ревматологічний журнал. 2015;2(60):31–35.
- Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, et al. Mechanisms Linking COPD to Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: Is There a Relationship between Diabetes and COPD? *Medicina*. 2022;58(8):1030. doi:<https://doi.org/10.3390/medicina58081030>
- Лемко ОІ, Вантюк НВ. Деякі аспекти формування інсулінорезистентності при хронічному обструктивному захворюванні легень. Проблеми ендокринної патології. 2022;(1):51–56. doi:10.21856/j-PEP.2022.1.07
- Лемко ОІ, Решетар ДВ, Вантюк НВ, та ін. Галоаерозолтерапія при хронічному обструктивному захворюванні легень: особливості лікувального впливу. Спелеотерапія та її штучні аналоги в Україні: становлення та перспективи: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Астма та алергія. 2018;(2):34–36.
- Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: Mechanisms of Curative Effect and Place in the Respiratory Rehabilitation. *Balneo and PRM Research Journal*. 2021;12(4):365–375. doi:10.12680/balneo.2021.464
- Овсяннікова ЛМ, Альохіна СМ, Дробінська ОВ, та ін. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: методичні рекомендації. Київ. 1999;18 с.
- Галактионова ЛП, Молчанова АВ, Ельчанинова СА, та ін. Состояние перекисного окисления липидов у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки. Клиническая лабораторная диагностика. 1998;(6):10–14.
- Габриэлян НИ, Липатова ВИ. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. *Лабораторное дело*. 1984;(3):138–140.

### REFERENCES

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf)
- Feshchenko Yul, Havrysyuk VK, Dzyublyk OYA, et al. *Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen* (Adapted clinical guidelines: chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2020;(3):5–36. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36
- Obling N, Backer V, Hurst JR, et al. Nasal and systemic inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respiratory Medicine*. 2022;195:106774. doi: 10.1016/j.med.2022.106774
- Sahoo KC, Subhankar S, Mohanta PC, et al. Prevalence of metabolic syndrome in chronic obstructive pulmonary disease and its correlation with severity of disease. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2022;11(5):2094–2098. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1640\_21
- Hughes MJ, McGettrick HM, Sapey E. Shared mechanisms of multimorbidity in COPD, atherosclerosis and type-2 diabetes: the neutrophil as a potential inflammatory target. *Eur. Respir. Rev*. 2020;29:190102. doi:10.1183/16000617.0102-2019
- Zhuravlyova LV, Oliinyk MO. *Rol prozapalnykh tsytokiniv u rozvytku osteoartrozu ta tsukrovogo diabetu 2-ho typu* (The role of inflammatory cytokines in the development of osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus). *Ukrainskyi revmatologichnyi zhurnal*. 2015;2(60):31–35.
- Park SS, Perez Perez JL, Perez Gandara B, et al. Mechanisms Linking COPD to Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: Is There a Relationship between Diabetes and COPD? *Medicina*. 2022;58:1030. doi: 10.3390/medicina58081030
- Lemko OI, Vantiukh NV. *Deiaki aspekty formuvannya insulinoresystentnosti pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legen* (Some aspects of insulin resistance formation in chronic obstructive pulmonary disease). *Problems of Endocrine Pathology*. 2022;(1):51–56. doi: 10.21856/j-PEP.2022.1.07
- Lemko OI, Reshetar DV, Vantiukh NV, et al. *Haloaerazolterapiya pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni legen: osoblyvosti likuvalnogo vplyvu* (Haloaerosoltherapy on Chronic Obstructive Pulmonary Disease: the peculiarities of therapeutic influence). *Speleoterapiya ta yiyi shtuchni analogi v Ukraini: stanovlennya ta perspektyvy: materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu. Astma ta allergiya*. 2018;(2):34–36.
- Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: Mechanisms of Curative Effect and Place in the Respiratory Rehabilitation. *Balneo and PRM Research Journal*. 2021;12(4):365–375. doi: 10.12680/balneo.2021.464
- Ovsiannikova LM, Alokchina SM, Drobinska OV, et al. *Biokhimichni ta biofizichni metody otsinky porushen oksylyuvalnogo gomeostazu v osob, shcho zaznali radiatsiynogo vplyvu vnaslidok avarii na ChAES: metodychni rekomendatsii* (Biochemical and biophysical methods of assessment of oxidative homeostasis disorders in persons exposed to radiation as a result of the accident at the Chernobyl nuclear power plant: methodological recommendations). Kyiv. 1999;18 s.
- Galaktionova LP, Molchanova AV, Yelchaninova SA, et al. *Sostoyanie perekisnogo oksileniya lipidov u bolnikh yazvennoi boleznyu zheludka i 12-perstnoi kishki* (The state of lipid peroxidation in patients with gastric and duodenal ulcer). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1998;(6):10–14.
- Gabrielyan NI, Lipatova VI. *Opit ispolzovaniya pokazatelya srednikh molekul v krvi dlya diagnostiki nefrologicheskikh zabolevaniy u detei* (The experience in using the indicator of average blood molecules for diagnosing nephrological diseases in children). *Laboratornoe delo*. 1984;(3):138–140.