

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ*

Лемко О. І., Вантюх Н. В.

*ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України»,
м. Ужгород, Україна
o.i.lemko@gmail.com*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується поєднанням прогресуючого ураження бронхо-легеневої системи з системними ефектами, які проявляються формуванням коморбідної патології [1-3]. Системність уражень зумовлена наявністю субклінічного хронічного запалення навіть у фазі ремісії [2, 4], а тривала запальна відповідь зумовлює появу ендокринних порушень.

Метаболічний синдром (МС) — це патологічний процес, який включає порушення вуглеводного і ліпідного обміну та артеріальну гіпертензію [5]. У хворих на ХОЗЛ МС зустрічається близько в 60% випадків, що, в свою чергу, сприяє погіршенню перебігу основного захворювання з подальшим прогресуванням коморбідної патології та ранньою інвалідизацією пацієнтів [6, 7]. Основою патогенезу МС є інсулінорезистентність (ІР), яка полягає у зниженні

чутливості до метаболічної дії інсуліну та зменшенні поглинання глюкози периферичними тканинами внаслідок резистентності до дії цього гормону [6, 7]. Додатковим критерієм в діагностиці ІР є визначення рівню С-пептиду (connecting peptide), який з'єднує пептидні ланцюги в молекулі проінсуліну. Під час розщеплення останнього вивільняється саме та кількість С-пептиду, яка відповідає продукції ендогенного інсуліну. Крім того, концентрація С-пептиду не залежить від зміни рівня глюкози в крові і відносно постійна [8]. Тому С-пептид вважають найкращим критерієм продукції інсуліну, а зростання його рівня — свідченням гіперінсулінемії та додатковим маркером ІР [8].

Вченими досліджено, що у хворих на ХОЗЛ, порівняно зі здоровими особами групи контролю, достовірно підвищені рівні глюкози натще, індексу НОМА-ІР та

* Дослідження проведене в рамках науково-дослідної роботи «Деякі закономірності розвитку коморбідних станів у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та можливості їх немедикаментозної корекції» (державний реєстраційний № 0120U101711).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 17.08.2021.

С-пептиду [9], які зворотно пов'язані з величиною показників функції зовнішнього дихання, зокрема об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) [10, 11]. Однак, комплексних досліджень залежності рівня маркерів ІР від показників, які б характеризували важкість клінічної картини ХОЗЛ, вираженість запального процесу і ризик розвитку коморбідної патології, немає. Водночас, стандартом оцінки важкості ХОЗЛ в практичній медицині є саме комплекс клінічних ознак (частоти загострень і госпіталізацій, вираженості провідних клінічних симптомів), які відображаються у величині COPD Assessment Test (CAT) [1]. Обрахунок САТ є загальнодоступним і, вод-

ночас, обов'язковим критерієм в оцінці стану хворого на ХОЗЛ і прогнозу захворювання. Тому, важливим є питання, чи можна на основі САТ передбачити порушення вуглеводного обміну з метою вчасної корекції в довгострокових програмах ведення хворих.

Мета: дослідити ймовірні аспекти формування інсулінорезистентності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень шляхом комплексної оцінки залежності рівня показників вуглеводного обміну від параметрів функції зовнішнього дихання, інтенсивності клінічних проявів (на основі COPD Assessment Test), активності запального процесу та ступеня кардіо-васкулярного ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 73 хворих на ХОЗЛ II–III ступенів важкості у фазі ремісії, які проходили курс відновлювального лікування в ДУ НПМЦ «Реабілітація» у віці від 40 до 70 років, та 12 практично здорових осіб в якості контрольної групи для лабораторних досліджень.

Діагноз виставлявся згідно рекомендацій GOLD [1]. Наявність ІР діагностували за показниками глюкози, інсуліну, індексу НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) та С-пептиду. Рівень глюкози плазми крові визначали глюкозо-оксидазним методом, сироватковий вміст інсуліну й С-пептиду — з використанням імуноферментного аналізу (за допомогою тест-систем виробництва «Вектор-Бест») з подальшим розрахунком індексу НОМА-ІР. Інтенсивність клінічних проявів ХОЗЛ оцінювали за величиною САТ. Стабільний перебіг захворювання (САТ < 10 балів) відмічено у 9 пацієнтів, помірна вираженість симптомів (САТ 10–19 балів) мала місце у 48 хворих, а значна (САТ ≥ 20 балів) — у 16 пацієнтів. Дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводили на мікропроцесорній системі «Кардіо+» (Україна). Аналізувались: форсована життєва ємність легень, об'єм форсованого ви-

диху за першу секунду (ОФВ₁), який є інтегральним показником прохідності бронхів, а також інші показники та їх зворотність під впливом бронхолітиків. Відповідно до величини ОФВ₁ виділяли дві групи хворих: пацієнти з ОФВ₁ в межах 50–70% від належного (37 осіб) та в межах 30–49% (36 осіб).

Оскільки в основі ХОЗЛ лежить нейтрофільне запалення, активність запального процесу досліджували за рівнем прозапального інтерлейкіну 8 (ІЛ-8) в сироватці крові, який має суттєве значення в прогресуванні ХОЗЛ, посилюючи хемотаксис мікро- і макрофагів та пригнічуючи їх апоптоз. Рівень ІЛ-8 визначали імуноферментним методом (тест-система «Вектор-Бест»).

Оцінка кардіоваскулярного ризику (КВР) проводилась за загальноприйнятою методикою з урахуванням шкали SCORE, супутньої патології та даних ліпідного профілю. Було виділено дві групи хворих: пацієнти з низьким та помірним ризиком (31 особа) та хворі з високим і дуже високим ризиком (42 обстежених).

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили з використанням стандартного пакету програм «Statistica 6.0 for Windows». За мінімальний поріг достовірності приймали значення $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У обстежених хворих середні значення глюкози крові хоча і знаходились в межах

референтних норм, але були достовірно вищими, порівняно з контролем ($p < 0,01$)

Показники вуглеводного обміну
у хворих на ХОЗЛ залежно від ОФВ₁

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n = 12)	Хворі на ХОЗЛ (n = 73)	ОФВ ₁ , %	
			50–70 % (n = 37)	30–49 % (n = 36)
Глюкоза, ммоль/л p ₀	4,61 ± 0,12	5,17 ± 0,14 < 0,01	5,28 ± 0,22 < 0,02	5,09 ± 0,16 < 0,05
Інсулін, мМО/л p ₀	1,88 ± 0,12	4,54 ± 0,36 < 0,001	4,58 ± 0,51 < 0,001	4,65 ± 0,52 < 0,001
НОМА-IR, ум. од. p ₀	0,39 ± 0,03	1,08 ± 0,10 < 0,001	1,13 ± 0,15 < 0,001	1,07 ± 0,14 < 0,001
С-пептид, пмоль/л p ₀ p'	30,9 ± 2,12	65,5 ± 2,47 < 0,001	58,7 ± 3,04 < 0,001	74,0 ± 3,22 < 0,001 p < 0,01

Примітки:

p₀ — достовірність різниці показників хворих порівняно з контролем;

p' — достовірність різниці показників між групами хворих.

(табл. 1). 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-IR (у 2,8 рази) та С-пептиду (у 2,1 рази). Отже, в більшості обстежених хворих на ХОЗЛ має місце сформована резистентність до інсуліну, причому підвищення рівнів інсуліну та С-пептиду, ймовірно, пояснюється постійним подразненням острівцевого апарату підшлункової залози підвищеним рівнем глюкози, гіпоксемією, хронічним низькоінтенсивним запальним процесом тощо.

Це свідчить про наявність ІР і визначає необхідність корекції комплексного лікування для попередження МС та цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

Слід зауважити, що вже при помірному порушенні бронхіальної прохідності (ОФВ₁ 50–70%) всі досліджувані показники були достовірно вищими проти контролю, що вказує на ранне і стійке формування ІР. Водночас, зі зниженням ОФВ₁ достовірно зростав тільки вміст С-пептиду, хоча інші показники між групами не відрізнялись. Тобто, у хворих на ХОЗЛ ІР розвивається навіть при помірних порушеннях ФЗД, про що свідчить підвищення всіх досліджуваних показників, а гіперінсулінемія наростає

тає зі збільшенням бронхообструкції, на що вказує зростання рівню С-пептиду.

Певні особливості формування ІР відмічені при аналізі змін вуглеводного обміну у взаємозв'язку з інтенсивністю клініки ХОЗЛ за величиною САТ (табл. 2). Зокрема, при стабільному перебігу ХОЗЛ (САТ < 10 балів) рівень глюкози в крові пацієнтів відповідав такому в контролі. У пацієнтів з вираженими клінічними проявами хвороби (САТ ≥ 10 балів) спостерігалось достовірне зростання рівню глюкози порівняно з контролем (p < 0,05), хоча різниця між рівнями глюкози крові у групах залежно від величини САТ була недостовірною. Подібні зміни спостерігались і щодо рівню інсуліну та величини індексу НОМА-IR. При САТ < 10 балів ці показники мало відрізнялися від контролю, але при збільшенні САТ зростали, порівняно з контролем, достовірно (p < 0,001). Окрім того, відмічено зростання рівня інсуліну й індексу НОМА-IR при виразних клінічних проявах порівняно з групою зі стабільним перебігом ХОЗЛ (p < 0,01) (див. табл. 2).

Тобто, регуляція рівню глюкози крові у хворих на ХОЗЛ забезпечується гіперпродукцією інсуліну, яка асоціюється з інтенсивністю клінічних проявів хвороби. Слід підкреслити, що вміст С-пептиду, на відміну від попередніх показників, зростав достовірно порівняно з контролем

навіть при стабільному перебігу хвороби (САТ < 10 балів), що свідчить про ранні порушення вуглеводного обміну. Водночас, при САТ \geq 10 балів, ІР наявна у більшості хворих на ХОЗЛ: при САТ 10–19 балів — у 65% обстежених, а при САТ \geq 20 балів — у 100% випадків.

Визнаним є також факт, що інтенсивність клінічних проявів тісно пов'язана з активністю запального процесу. Збільшення активності запалення реалізується, зокрема, за рахунок зростання прозапального ІЛ-8. У обстежених хворих, незважаючи на стан поза загостренням, встановлено підвищення рівню ІЛ-8, порівняно з контролем в 1,8 рази ($28,8 \pm 1,46$ пг/мл проти $15,7 \pm 2,0$ пг/мл, $p < 0,001$). Причому, вміст ІЛ-8 у сироватці крові корелював з САТ ($r = 0,75$), зростав відповідно до його величини і становив при стабільному перебігу

хвороби (САТ < 10 балів) $22,1 \pm 2,17$ пг/мл ($p < 0,001$, порівняно з контролем), а при САТ \geq 10 балів збільшувався до $29,38 \pm 1,89$ пг/мл, що достовірно вище рівню попередньої групи ($p < 0,05$). Отже, у хворих на ХОЗЛ наростання ІР відповідно до величини САТ можна пояснити зростанням активності хронічного запального процесу, що відображається, зокрема, у підвищенні рівню прозапального ІЛ-8.

Ще більш виразні зміни вуглеводного обміну спостерігались у хворих на ХОЗЛ залежно від ступеню КВР (табл. 3). При низькому і помірному ризику рівень глюкози не відрізнявся від норми, але вміст інсуліну та індекс НОМА-ІР зростали в 2,2 та 2,3 рази відповідно, а С-пептиду — в 2 рази, порівняно з контролем, що підтверджує формування ІР навіть при низькому КВР. Водночас, за наявності високого КВР вміст

Таблиця 2

**Показники вуглеводного обміну
у хворих на ХОЗЛ залежно від величини САТ**

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n = 12)	САТ, бали		
		< 10 (n = 9)	10–19 (n = 48)	\geq 20 (n = 16)
Глюкоза, ммоль/л p_0	$4,61 \pm 0,12$	$4,99 \pm 0,33$ < 0,3	$5,10 \pm 0,16$ < 0,05	$5,48 \pm 0,35$ < 0,05
Інсулін, мМО/л p_0 p'	$1,88 \pm 0,12$	$2,64 \pm 0,44$ < 0,2 $p_{1-2} < 0,01$	$4,58 \pm 0,43$ < 0,001 $p_{2-3} < 0,2$	$5,91 \pm 0,90$ < 0,001 $p_{1-3} < 0,01$
НОМА-ІР, ум. од. p_0 p'	$0,39 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,09$ < 0,1 $p_{1-2} < 0,01$	$1,06 \pm 0,11$ < 0,001 $p_{2-3} < 0,2$	$1,54 \pm 0,33$ < 0,001 $p_{1-3} < 0,01$
С-пептид, пмоль/л p_0 p'	$30,88 \pm 2,12$	$49,9 \pm 3,69$ < 0,01 $p_{1-2} < 0,01$	$67,1 \pm 3,23$ < 0,001 $p_{2-3} < 0,3$	$73,0 \pm 3,95$ < 0,001 $p_{1-3} < 0,001$

Таблиця 3

**Деякі показники вуглеводного обміну
у хворих на ХОЗЛ залежно від ступеню кардіоваскулярного ризику**

Показник, одиниця виміру	Контрольна група (n = 12)	Кардіоваскулярний ризик		p'
		низький і помірний (n = 31)	високий (n = 42)	
Глюкоза, ммоль/л p_0	$4,61 \pm 0,12$	$4,80 \pm 0,14$ –	$5,45 \pm 0,21$ < 0,01	< 0,02
Інсулін, мМО/л p_0	$1,88 \pm 0,12$	$4,14 \pm 0,52$ < 0,001	$5,26 \pm 0,56$ < 0,001	< 0,2
НОМА-ІР, ум. од. p_0	$0,39 \pm 0,03$	$0,86 \pm 0,10$ < 0,001	$1,36 \pm 0,18$ < 0,001	< 0,02
С-пептид, пмоль/л p_0	$30,9 \pm 2,12$	$60,5 \pm 3,17$ < 0,001	$70,8 \pm 3,37$ < 0,001	< 0,05

глюкози, індекс НОМА-IR та С-пептид достовірно зростали як порівняно з контролем, так з групою низького ризику, що підтверджує роль IP та гіперінсулінемії як значимих факторів ураження судин.

Отже, для хворих на ХОЗЛ притаманний розвиток IP та гіперінсулінемії, що вказує на особливості метаболічних процесів

зі суттєвим прогресуванням ендокринних порушень і атеросклерозу, є провідним фактором можливого формування ЦД та вторинного ураження судин з розвитком коморбідної патології серцево-судинної системи, нирок тощо, що значно ускладнює перебіг хвороби.

ВИСНОВКИ

1. Хворі на хронічне обструктивне захворювання легень характеризуються розвитком інсулінорезистентності та гіперінсулінемії навіть при помірній бронхообструкції і низькому кардіоваскулярному ризику з наростанням цих проявів відповідно до інтенсивності клінічних симптомів захворювання, оцінених за COPD Assessment Test, та посиленням активності системного запалення, що визначає особливості метаболічних процесів і є суттєвим фактором вторинного ураження судин, що значно ускладнює перебіг хвороби та погіршує прогноз.
2. Хронічна бронхообструкція та інсулінорезистентність — це взаємообтяжуючі патологічні процеси в організмі, пов'язані спільною патогенетичною ланкою — наявністю хронічного запального процесу низької інтенсивності, що визначає необхідність розробки комплексних довгострокових програм ведення хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з урахуванням як респіраторних порушень, так і ймовірності розвитку цукрового діабету 2 типу та його ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2020. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
2. Lemko OI, Haysak MO, Reshetar DV. *Ukr Therapeutical J* 2021;1: 85-92. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-85>.
3. Naseem S, Baneen U. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(10): 3393-3398. http://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_482_19.
4. Zhou W, Li CL, Cao J, Feng J. *Clin Respir J* 2020;14(12): 1159-1165. <http://doi.org/10.1111/crj.13253>.
5. Ghatas T. *Egypt J Bronchol* 2017;11(1): 11-15. <http://doi.org/10.4103/1687-8426.198983>.
6. Lemko OI, Haysak MO, Reshetar DV. *Ukr Therapeutical J* 2021;2: 57-65. <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-57>.
7. Piazzolla G, Castrovilli A, Liotino V, et al. *PLoS ONE* 2017;12(10): e0186708. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186708>.
8. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. *Diabetes Ther* 2017;8(3): 475-487. <http://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>.
9. Kiran Z, Majeed N, Zuberi BF. *Pak J Med Sci* 2015;31(6): 1505-1510. <http://doi.org/10.12669/pjms.316.7983>.
10. Ishii M, Yamaguchi Ya, Hamaya H, et al. *Sci Rep* 2019; 9: 20206. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56759-3>.
11. Liotino V, Vulpi MR, Castrovilli A, et al. *Eur Respiratory J* 2018;52(62): PA3620. <http://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA3620>.

ДЕЯКІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

Лемко О. І., Вантюх Н. В.

ДУ «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України»,
м. Ужгород, Україна
o.i.lemko@gmail.com

Актуальність: Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) характеризується поєднанням прогресуючого ураження бронхо-легеневої системи з системними ефектами та формуванням коморбідної патології. **Мета:** дослідити ймовірні аспекти формування інсулінорезистентності (ІР) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень шляхом комплексної оцінки залежності рівня показників вуглеводного обміну від параметрів функції зовнішнього дихання (ФЗД), інтенсивності клінічних проявів (на основі COPD Assessment Test — САТ), активності запального процесу та ступеню кардіоваскулярного ризику (КВР).

Матеріали та методи. Проаналізовані дані 73 хворих на ХОЗЛ II-III ступенів важкості у фазі ремісії. Наявність ІР діагностували за показниками глюкози, інсуліну, індексу НОМА-ІР та С-пептиду.

Результати. У хворих на ХОЗЛ нормальний рівень глюкози натще забезпечується суттєвим зростанням, порівняно з контролем, продукції інсуліну ($p < 0,001$), підтвердженням чого є збільшення індексу НОМА-ІР (у 2,8 рази) та С-пептиду (у 2,1 рази). У більшості хворих на ХОЗЛ має місце ІР, наявна навіть при помірних порушеннях ФЗД. При аналізі змін вуглеводного обміну у взаємозв'язку з величиною САТ та активністю запалення встановлено, що навіть у пацієнтів зі стабільним перебігом хвороби (САТ < 10 балів) спостерігається достовірне збільшення рівню С-пептиду, хоча рівні глюкози, інсуліну та індекс НОМА-ІР суттєво не змінюються. При САТ ≥ 10 балів всі досліджувані показники достовірно зростають. Аналіз показників вуглеводного обміну залежно від ступеню КВР показав, що навіть при низькому ризику, незважаючи на нормальний рівень глюкози натще, має місце достовірне зростання інсуліну, індексу НОМА-ІР та С-пептиду. За високого КВР дані зміни посилюються.

Висновки. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень спостерігається розвиток інсулінорезистентності навіть при помірній бронхообструкції і низькому кардіоваскулярному ризику з наростанням цих проявів відповідно до тяжкості клінічного перебігу за COPD Assessment Test. Ці зміни є одним із провідних факторів вторинного ураження судин з розвитком коморбідної патології серцево-судинної системи, що значно ускладнює перебіг хвороби.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, метаболічний синдром, інсуліно-резистентність.

SOME ASPECTS OF INSULIN RESISTANCE FORMATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

O. I. Lemko, N. V. Vantuykh

GI «The Scientific-Practical Medical Center «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine»,
Uzhhorod, Ukraine
o.i.lemko@gmail.com

Background: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by a combination of progressive lesions of the broncho-pulmonary system with systemic effects and formation of comorbid pathology. The aim of the research was to investigate probable aspects of insulin resistance (IR) formation in patients with chronic obstructive pulmonary disease by comprehensive assessment of the dependence of carbohydrate metabolism on the pulmonary function tests (PFT), intensity of clinical manifestations (based on COPD Assessment Test — CAT), inflammation activity and cardiovascular risk (CVR).

Materials and Methods. Data of 73 patients with COPD of stage II-III at remission period were analyzed. The presence of IR was diagnosed by glucose, insulin, HOMA index and C-peptide levels.

Results: In COPD patients, normal fasting glucose levels were provided by a significant increase, compared to control, of insulin production, which is evidenced by an increase of HOMA-IR index (2,8-fold) and C-peptide (2,1-fold). In most the patients with COPD IR was present even at the moderate disorders of PFT. The analysis of carbohydrate metabolism in relation to the CAT value and inflammation activity revealed that even in patients with stable course of disease (CAT < 10 points) there is a significant increase in C-peptide, without changes of glucose, insulin and HOMA-IR index. At CAT ≥ 10 points, all studied indices significantly increased. Also, it was found that even at low CVR, despite normal fasting glucose levels, there is a significant increase in insulin, HOMA-IR index, and C-peptide. At high CVR, these changes were amplified.

Conclusions. In patients with chronic obstructive pulmonary disease the development of insulin resistance is observed even at moderate bronchial obstruction and low cardiovascular risk with an increase in these manifestations according to the elevation of COPD Assessment Test. These changes are one of the leading factors of secondary vascular damage with the development of comorbid pathology of the cardiovascular system, which significantly complicates the course of the disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, insulin resistance.