

УДК [616.22-006+616.24-007.271-036.12]-06:616-002-053.88

DOI 10.24412/2312-2935-2022-4-11-25

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЕФИЦИТА И НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВИТАМИНА D В ПОДДЕРЖАНИИ СИСТЕМНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ПРИ РАКЕ ГОРТАНИ В СОЧЕТАНИИ С ХОБЛ

О.В. Великая^{1,2}, С.В. Недомолкин^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, г. Москва

³БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж

Введение. Ежегодно увеличивается число пациентов пожилого возраста, обращающихся к врачам с коморбидной патологией. Развитие и прогрессирование онкологических заболеваний и ХОБЛ связано с системным воспалением. Для составления алгоритмов лечения и профилактики необходимо знать механизмы поддержания системного хронического воспаления у пожилых пациентов.

Цель: изучение уровня витамина D и его влияния на маркеры системного воспаления у пожилых больных раком гортани в сочетании с ХОБЛ и при изолированном течении заболеваний.

Материалы и методы. Наблюдали 116 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет. Основная группа - 63 пациента с ХОБЛ II ст. и раком гортани 1-2 ст. Первая группа сравнения - 26 больных раком гортани без ХОБЛ, вторая – 27 пациентов с обострением ХОБЛ II ст. без рака гортани. Всем пациентам определяли уровни витамина D, ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α , СРБ и показатели свертывающей системы крови. Проведен корреляционный анализ между количеством витамина D и маркерами системного воспаления.

Результаты. Частота встречаемости дефицита/недостаточности витамина D у пожилых пациентов с раком гортани и ХОБЛ выше, чем у пациентов в первой и второй группах сравнения: 90,5 %; 88,5 % и 81,5 % соответственно. Средний уровень витамина D при коморбидной патологией составил $17,1 \pm 1,4$ нг/мл, у больных ХОБЛ - $23,4 \pm 1,6$ нг/мл, раком гортани - $20,1 \pm 0,5$ нг/мл. Дисбаланс цитокинового статуса достоверно были выше у пожилых лиц с раком гортани и ХОБЛ по сравнению с изолированной патологией. Получены достоверные корреляционные связи между уровнем витамина D и цитокиновым статусом, СРБ. У пациентов основной группы отмечалась высокая частота встречаемости лабораторного синдрома гиперкоагуляции - 76,2 % случаев по сравнению с группами сравнения. ПТИ достоверно отрицательно коррелировали с исследованием в уровнем витамина D.

Выводы. Дефицит/недостаточность витамина D имеет патогенетическую значимость в поддержании хронического воспаления у пациентов с коморбидной патологией (рак гортани и ХОБЛ). Материалы статьи будут полезны специалистам практического здравоохранения при составлении профилактических и реабилитационных программ у пожилых пациентов.

Ключевые слова: пожилые пациенты, витамин D, системное воспаление, рак гортани, ХОБЛ, коморбидность, цитокины

PATHOGENETIC SIGNIFICANCE OF VITAMIN D DEFICIENCY AND INSUFFICIENCY IN MAINTAINING SYSTEMIC CHRONIC INFLAMMATION IN ELDERLY PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER IN COMBINATION WITH COPD

O.V. Velikaia^{1,2}, S.V. Nedomolkin^{1,3}

¹ *Voronezh State Medical University. N. N. Burdenko, Voronezh*

² *National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation*

³ *Voronezh Regional Clinical Oncological Dispensary, Voronezh*

Introduction. Every year, the number of elderly patients turning to doctors with comorbid pathology increases. The development and progression of oncological diseases and COPD is associated with systemic inflammation. To develop treatment and prevention algorithms, it is necessary to know the mechanisms of maintaining systemic chronic inflammation in elderly patients.

Aim: to study the level of vitamin D and its effect on markers of systemic inflammation in elderly patients with laryngeal cancer in combination with COPD and in the isolated course of diseases.

Materials and methods. 116 patients aged 60 to 74 years were observed. The main group consisted of 63 patients with COPD II st. and laryngeal cancer 1-2 st. The first comparison group consisted of 26 patients with laryngeal cancer without COPD, the second - 27 patients with exacerbation of COPD II without laryngeal cancer. Levels of vitamin D, IL-4, IL-8, TNF- α , CRP and indicators of the blood coagulation system were determined in all patients. A correlation analysis was performed between the amount of vitamin D and markers of systemic inflammation.

Results. The incidence of vitamin D deficiency/insufficiency in elderly patients with laryngeal cancer and COPD is higher than in patients in the first and second comparison groups: 90.5%; 88.5% and 81.5%, respectively. The average vitamin D level in comorbid pathology was 17.1 ± 1.4 ng/ml, in COPD patients - 23.4 ± 1.6 ng/ml, laryngeal cancer - 20.1 ± 0.5 ng/ml. The cytokine status imbalance was significantly higher in elderly people with laryngeal cancer and COPD compared with isolated pathology. Reliable correlations were obtained between vitamin D levels and cytokine status, CRP. The patients of the main group had a high incidence of laboratory hypercoagulation syndrome - 76.2% of cases compared to the comparison groups. PTI was significantly negatively correlated with the study in vitamin D levels.

Conclusions. Vitamin D deficiency/insufficiency has pathogenetic significance in maintaining chronic inflammation in patients with comorbid pathology (laryngeal cancer and COPD). The materials of the article will be useful to practical healthcare professionals in the preparation of preventive and rehabilitation programs for elderly patients.

Key words: elderly patients, vitamin D, systemic inflammation, laryngeal cancer, COPD, comorbidity, cytokines

Введение. В Российской Федерации в последние годы наблюдается рост заболеваемости населения болезнями системы органов дыхания и онкологической патологией [1, 2]. Пик заболеваемости онкологией взрослого населения Воронежской области пришелся на 2011-2015 годы, показатель заболеваемости болезнями респираторного тракта равномерно увеличивался во всех федеральных округах Российской Федерации с 2012 года [3]. В

настоящее время в мире и нашей стране наблюдаются значительные демографические изменения, сопровождающиеся увеличением общей продолжительности жизни и ростом числа лиц пожилого и старческого возраста [4, 5]. Для организаторов здравоохранения и практических врачей повсеместно актуальной проблемой становится коморбидность пациентов старше 60 лет [6, 7]. Серьезные последствия для здоровья у лиц пожилого возраста представляет дефицит витамина D. У лиц в возрасте 65-84 лет частота встречаемости недостаточности витамина D наблюдается в 86,4 % случаев [8]. Дефицит и недостаточность витамина D представляют собой неинфекционную пандемию в основном у лиц старше 65 лет [9]. Низкий уровень витамина D связан с артериальной гипертензией, нарушением функции легких, саркопенией, ростом воспалительных инфекционных и неопластических заболеваний [10, 11]. Для пожилых людей характерно состояние системного хронического низкоградуированного воспаления, сопровождающееся дисбалансом цитокинового статуса и различными клиническими проявлениями [12]. Для организации профилактики заболеваний и реабилитации пожилых пациентов очень важно знать клинико-патогенетические параллели или пересечения и другие проявления коморбидных заболеваний. В литературе мало данных о коморбидных заболеваниях у онкологических больных. Отсутствуют данные об особенностях течения ХОБЛ при раке гортани, частоте встречаемости дефицита и недостаточности витамина D и активности цитокинов при данной коморбидной патологии. Отсутствие патогенетического обоснования сдерживает внедрение практических рекомендаций по ведению пациентов пожилого возраста.

Цель: изучение уровня витамина D и его влияния на маркеры системного воспаления у пожилых больных раком гортани в сочетании с ХОБЛ и при изолированном течении заболеваний.

Материалы и методы. Объектом клинического исследования были 116 пациентов в возрасте от 60 до 74 лет, которые находились на амбулаторном, либо стационарном лечении в радиотерапевтических БУЗ ВО «ВОКОД» или городских пульмонологических отделениях. В основную группу вошли 63 пациента с обострением ХОБЛ II ст. и раком гортани 1-2 ст. Групп сравнения было две: первая группа сравнения - 26 больных раком гортани 1-2 стадии без ХОБЛ, вторая – 27 пациентов с обострением ХОБЛ II ст. без рака гортани. Все пациенты были проинформированы о проведении необходимых диагностических и лечебных процедур и дали информированное согласие на участие в исследовании. В основной группе наблюдались 61

мужчина и 2 женщины, в первой группе сравнения - 25 мужчин и 1 женщина, во второй - 20 мужчин и 7 женщин.

Критерии включения: рак гортани 1-2 стадии, ХОБЛ II стадии, ДН 0-I.

Критерии исключения: острые воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей; туберкулез органов дыхания; другие заболевания респираторного тракта: бронхиальная астма, саркоидоз, пневмония; тяжелая патология сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, стабильная стенокардия III-IV ФК и ХСН III и IV ФК, острые нарушения мозгового кровообращения.

Все пациенты, которые принимали участие в исследовании, осматривались врачом и проходили клинико-лабораторные и инструментальные исследования при поступлении в стационар. Определение 25-гидроксивитамина D методом иммуноферментного анализа (ИФА) проводилось на аппарате SunRise Tecan набором реагентов (25-ОН Vitamin D ELISA). Витамин D более 30 нг/мл считался адекватным уровнем витамина D, от 20 до 30 нг/мл - недостаточностью, в то время как витамин D менее 20 нг/мл рассматривался как дефицит. Уровень интерлейкинов - 4 и 8 (ИЛ-4, ИЛ-8) и фактора некроза опухоли - α (ФНО- α) определяли в иммунологической лаборатории путем исследования сыворотки крови. Определение количества цитокинов проводилось методом ИФА с использованием набора реагентов «Вектор-Бест» (Новосибирск) по инструкции производителя. Количественное содержание С-реактивного белка (СРБ) исследовали в плазме крови на автоматическом анализаторе "Agay" (США). Из показателей свертывающей системы крови определяли фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс. Забор крови осуществлялся натощак в утренние часы.

Всем пациентам для верификации рака гортани и исключения другой патологии были проведены фиброларингоскопия с морфологическим исследованием, рентгенография/КТ органов грудной клетки. Диагноз ХОБЛ был подтвержден при проведении спирометрии с тестом на бронхолитик.

За условно – нормальные показатели исследований цитокинового статуса и уровня витамина D принимали результаты, полученные при исследовании относительно здоровых лиц, у которых при обследовании в клинике данные заболевания не подтвердились. Эту группу составили 25 человек: 22 мужчин и 3 женщины в возрасте от 62 до 74 лет.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере с операционной системой Windows 10 с использованием программных пакетов

Microsoft® (USA): Microsoft office 2010; Exel 2010; статистической многофункциональной программы Statistica V.6.0. при помощи основных методов параметрической и непараметрической статистики. Для оценки достоверности выявленных различий применялся t- критерий Стьюдента со статистически значимой границей $p < 0,05$. Степень взаимосвязей параметров анализировалась по критерию корреляционных связей Пирсона.

Результаты. Пациенты основной группы при поступлении в стационар предъявляли жалобы на общую слабость, осиплость голоса, периодический кашель, наличие мокроты (скудной или обильной, гнойной или слизистой), чувство заложенности груди, дыхательный дискомфорт, одышку при физической нагрузке. Основными жалобами больных хронической обструктивной болезнью легких II ст. были общая слабость, заложенность в груди, кашель и одышка. У пациентов основной группы по отношению к больным группы сравнения 2 достоверно чаще встречались жалобы на одышку в покое. Преобладающими жалобами у пациентов раком гортани в сочетании с ХОБЛ были осиплость голоса, боли в горле, чувство «инородного тела» в горле. Во 2-й группе сравнения (изолированная ХОБЛ) пациенты чаще жаловались на повышение температуры тела, кашель и одышку при физической нагрузке.

У пациентов основной группы по отношению к 2-й группе сравнения чаще при исследовании общего анализа крови выявлялись нормохромная анемия – 19 % и 11,1% случаев соответственно и ускорение СОЭ. При сравнении с показателями пациентов с изолированным раком гортани были выявлены достоверные различия по количеству лейкоцитов. У больных с коморбидной патологией чаще наблюдались лабораторные синдромы анемии и воспаления - лейкоцитоз и ускорение СОЭ (таблица 1).

Таблица 1

Показатели общего анализа крови у исследуемых пациентов

| Показатели | Группы пациентов | | |
|--|----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | Основная, <i>n</i> = 63 | Группа сравнения 1, <i>n</i> = 31 | Группа сравнения 2, <i>n</i> = 32 |
| Гемоглобин, г/л | 121,81 ± 2,11* | 119,67 ± 2,35 г/л | 131,28 ± 2,96* |
| Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$ | 3,96 ± 0,11* | 4,21 ± 0,1* | 4,4 ± 0,12* |
| Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$ | 8,97 ± 0,46* | 5,82 ± 0,46* | 8,52 ± 0,54 |
| СОЭ, мм/ч | 17,92 ± 1,15* | 17,2 ± 1,23 | 10,83 ± 0,97* |

Примечания: *- статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения, $p < 0,05$.

Уровень СРБ у пациентов с ХОБЛ II стадии и раком гортани составил $5,3 \pm 0,1$ мг/л, что достоверно выше по сравнению с уровнем данного маркера воспаления у больных с изолированной ХОБЛ – $2,3 \pm 0,1$ мг/л ($p < 0,01$), и приблизительно равен данному показателю у пациентов раком гортани – $4,9 \pm 0,1$ мг/л ($p = 0,058$) (рисунок 1).

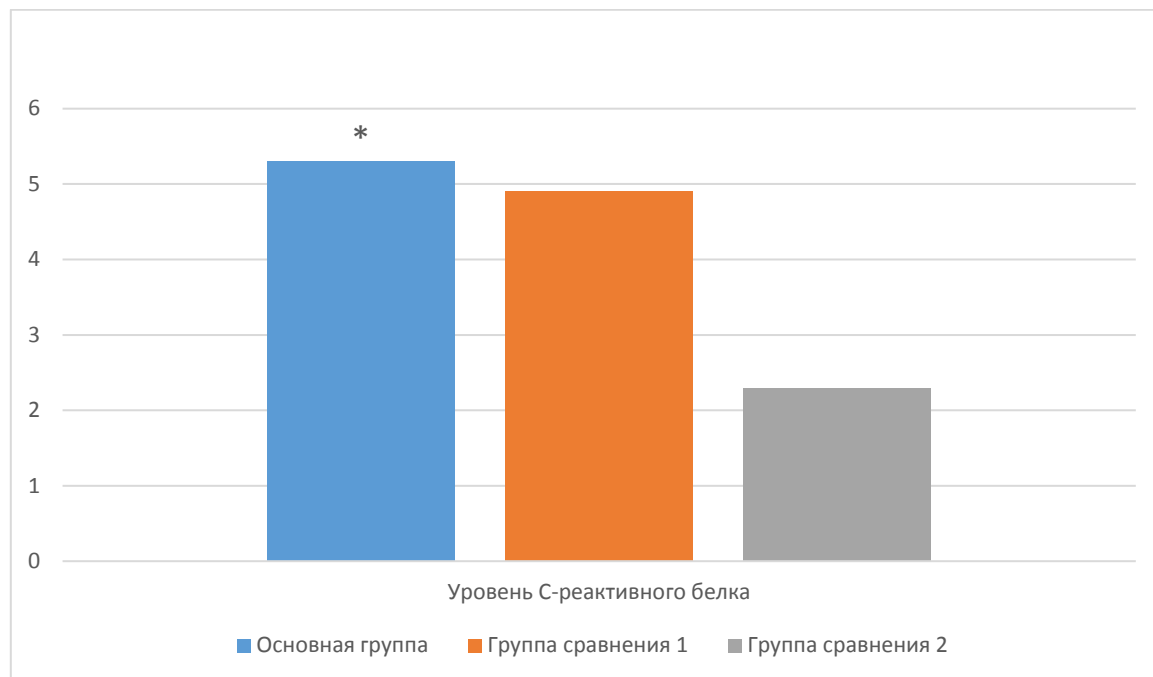


Рисунок 1. Сравнение уровней С-реактивного белка у пациентов исследуемых групп

*Примечание: * - различия достоверны по отношению к группе сравнения 2, $p < 0,05$.*

При исследовании показателей свертывающей системы крови были выявлены достоверные различия между основной группой и группой сравнения 2, с 1-ой группой сравнения различий не наблюдалось: фибриноген - $12,25 \pm 0,29$ мкмоль/л, $12,19 \pm 0,27$ мкмоль/л ($p = 0,88$) и $12,16 \pm 0,25$ мкмоль/л ($p=0,81$); ПТИ - $130,45 \pm 2,1$ %, $129,37 \pm 3,2$ % ($p = 0,78$) и $128,65 \pm 4,3\%$ ($p = 0,7$); АЧТВ – $29,5 \pm 0,45$ сек., $26,3 \pm 0,87$ сек. ($p = 0,0015$) и $28,9 \pm 1,3$ сек. ($p = 0,66$) соответственно.

Определение частоты встречаемости лабораторного симптома гиперкоагуляции показало, что он наблюдался у 76,2% пациентов с ХОБЛ и раком гортани, у 73,1 % - раком гортани, у больных с изолированной ХОБЛ – в 51,9 % случаев.

У пациентов с ХОБЛ и раком гортани достоверно чаще отмечалось увеличение активности провоспалительных цитокинов сыворотки крови (ИЛ-8, ФНО- α) по сравнению с группой здоровых и с группами сравнения ($p < 0,05$). У пациентов с коморбидной патологией уровень ИЛ-8 был в 2 раза выше по сравнению с показателем активности данного цитокина у

больных с изолированным раком гортани и 1,8 раза выше, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ. По сравнению с группой относительно здоровых у больных основной группы активность ИЛ-8 превышала в 5,6 раз. Уровень ФНО- α у пациентов с ХОБЛ и раком гортани достиг $1,3 \pm 0,05$ пг/мг, что достоверно отличается от показателей ФНО- α больных с изолированным ХОБЛ ($1,15 \pm 0,05$ пг/мл) и пациентов с изолированным раком гортани ($1,1 \pm 0,05$ пг/мл), $p < 0,05$. У больных основной группы одновременно отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-4, обладающего противовоспалительной активностью, до $0,98 \pm 0,06$ пг/мл по отношению к пациентам группы сравнения 1 и 2, у которых снижение достоверно не отличалось от группы здоровых ($1,94 \pm 0,08$ пг/мл и $1,77 \pm 0,02$ пг/мл соответственно).

Системное воспаление при раке гортани в сочетании с ХОБЛ связано с изменением активности провоспалительных (ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов (таблица 2).

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса у наблюдаемых пациентов

| Цитокины | Основная группа (n = 63) | Группа сравнения 1 (n = 26) | Группа сравнения 2 (n = 27) | Группа здоровых (n = 25) |
|--|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| интерлейкин-4, пг/мл | $0,98 \pm 0,06^{*\wedge\#}$ | $1,94 \pm 0,08^{\wedge}$ | $1,77 \pm 0,02^{\#}$ | $2,28 \pm 0,54$ |
| интерлейкин-8, пг/мл | $12,85 \pm 2,3^{*\wedge\#}$ | $6,5 \pm 1,4^{\wedge}$ | $7,2 \pm 0,5^{*\#}$ | $2,3 \pm 0,15$ |
| фактор некроза опухоли- α , пг/мл | $1,3 \pm 0,05^{*\wedge\#}$ | $1,1 \pm 0,05^{*\wedge}$ | $1,15 \pm 0,05^{*\#}$ | $0,45 \pm 0,03$ |

Примечание: * - статистически значимые различия с группой здоровых, \wedge - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 1, # - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения 2, $p < 0,05$.

Уровень витамина D в сыворотке крови измерялся у пациентов всех исследуемых групп. У пациентов основной группы достоверно чаще встречался дефицит витамина D по сравнению с изолированными ХОБЛ и раком гортани (рисунок 2).

У 6 (9,5 %) пациентов основной группы отмечался нормальный уровень витамина D. Дефицит витамина D был обнаружен у 44 (69,9 %) больных, а недостаточность - у 13 (20,6 %). В первой группе сравнения адекватный уровень витамина D был у 3 (11,5 %) пациентов. Недостаточность витамина выявлена у 6 (23,1 %) больных, дефицит - у 17 (65,4 %). Во второй группе сравнения нормальный уровень витамина D был у 5 (18,5 %) человек. Недостаточность витамина D отмечалась у 5 (18,5%) пациентов и дефицит - у 17 (63,0 %). Средний уровень

витамина D у больных ХОБЛ и раком гортани составил $17,1 \pm 1,4$ нг/мл. Средний уровень витамина D у больных ХОБЛ составил $23,4 \pm 1,6$ нг/мл ($p = 0,004$). Средний уровень витамина D у больных раком гортани составил $20,1 \pm 0,5$ нг/мл ($p < 0,05$).

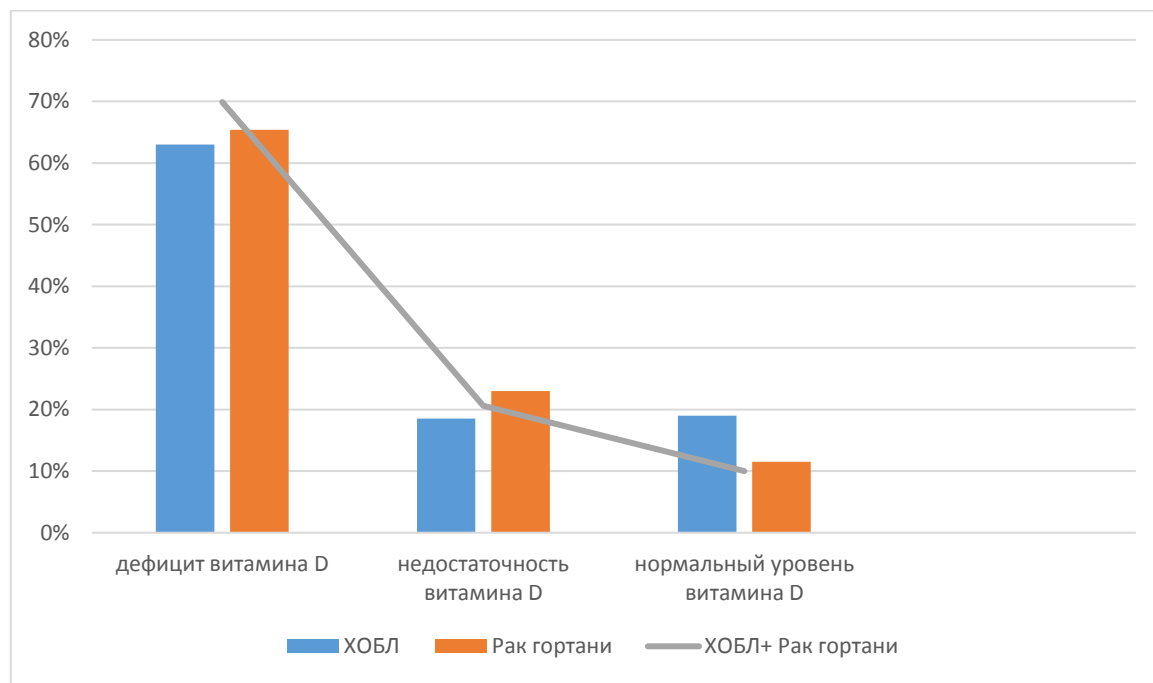


Рисунок 2. Частота встречаемости дефицита витамина D у больных с ХОБЛ и раком гортани (в %)

У пациентов пожилого возраста с коморбидной патологией - рак гортани и ХОБЛ была изучена корреляция между уровнем витамина D и маркерами системного воспаления (С-реактивный белок), концентрацией цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- α), параметрами свертывающей системы крови - фибриноген, ПТИ, АЧТВ (таблица 3).

Таблица 3

Корреляция уровня витамина D с показателями свертывающей системы крови и системного воспаления у пациентов пожилого возраста с раком гортани и ХОБЛ

| Показатели | Уровень витамина D |
|--------------------|--------------------|
| С-реактивный белок | - 0,33* |
| ИЛ-4 | 0,42* |
| ИЛ-8 | - 0,29* |
| ФНО- α | - 0,15* |
| Фибриноген | - 0,51* |
| ПТИ | - 0,22* |
| АЧТВ | 0,02 |

Примечание: * выделены статистически достоверные значения коэффициентов корреляции в соответствии с общепринятой классификацией Э.В. Ивантера, А.В. Коросова ($p < 0,05$).

У пациентов пожилого возраста при наличии рака гортани и ХОБЛ отмечалась отрицательная корреляция между уровнем витамина D и данными маркеров воспаления - С-реактивного белка, провоспалительных цитокинов. Отрицательная корреляция наблюдалась и между низкими значениями витамина D и показателями протромбинового индекса. Достоверная положительная корреляция отмечена между уровнем витамина D и уровнем ИЛ-4.

Обсуждения. Рак гортани является одной из наиболее часто встречающихся форм онкопатологии головы и шеи. Ежегодно в Российской Федерации около 7000 человек болеет раком гортани, наиболее часто - мужчины [12]. В нашем исследовании рак гортани в сочетании с ХОБЛ у пациентов пожилого возраста также чаще наблюдался у мужчин - в 96,8 % случаев.

Частота встречаемости дефицита и недостаточности витамина D у пожилых пациентов с коморбидной патологией - рак гортани и ХОБЛ выше, чем у пациентов с изолированной патологией - рак гортани; ХОБЛ: 90,5 %; 88,5 % и 81,5 % соответственно. При этом средний уровень витамина D также был достоверно ниже при наличии коморбидной патологии. Полученные данные сопоставимы с исследованием, проведенным в Санкт-Петербурге, которое показало, что 86,4 % людей пожилого и старческого возраста имели дефицит и недостаток витамина D [5]. Авторы также продемонстрировали увеличение риска дефицита витамина D у пациентов с артериальной гипертензией, ожирением и возраст-ассоциированной саркопенией, отметили тенденцию к развитию дефицита витамина D при онкологических заболеваниях в анамнезе.

Цитокины обладают полифункциональным действием, формируя регуляторную сеть. Гипотеза о связи рака и воспаления появилась в 1863 году. Интенсивность воспаления усиливается с возрастом, который также является одним из факторов риска возникновения онкологических заболеваний. Уровень ИЛ-6 в организме часто коррелирует не только со степенью воспалительных заболеваний, но и ожирением, инсулиновой резистентностью [13]. ИЛ-6 может действовать локально и системно на другие клетки организма. Раковые клетки напрямую могут продуцировать ИЛ-1 или могут стимулировать клетки из окружения опухоли для его продукции. ИЛ-1 активизирует продукцию других провоспалительных цитокинов и стимулирует фагоциты и другие клетки к выработке потенциально токсических веществ. ИЛ-1 и ИЛ-6 принимают участие во всех стадиях онкогенеза, а также усиливают местный воспалительный ответ [14]. У больных ХОБЛ и раком легкого отмечены более высокие уровни ИЛ-6, чем у здоровых людей. Активация ИЛ-6 – сигнального пути является механизмом,

который связывает хроническое воспаление и рак. При воспалении ИЛ-6 блокирует апоптоз и активирует факторы, которые регулируют экспрессию генов, запускающих механизмы опухолевой промоции, ангиогенеза и метастазирования [15]. Это объясняет полученные нами данные - наличие дисбаланса цитокинового статуса, который достоверно преобладает у пожилых лиц с коморбидной патологией раком гортани и ХОБЛ по сравнению с изолированной патологией. Маркер системного воспаления С-реактивный белок был также достоверно выше в группе пожилых пациентов с ХОБЛ и раком гортани, но при этом не было отмечено достоверных отличий его уровня от уровня в группе пациентов с изолированным раком гортани. Получены достоверные корреляционные связи между уровнем витамина D и цитокиновым статусом и СРБ. Чем ниже уровень витамина D, тем более высоким будет значение СРБ и выраженнее дисбаланс в системе цитокинов у пожилых пациентов с раком гортани и ХОБЛ, сопровождающийся повышением провоспалительных цитокинов ИЛ-8 и ФНО- α и снижением противовоспалительных - ИЛ-4. Одновременно у пожилых пациентов с коморбидной патологией отмечается высокая частота встречаемости лабораторного синдрома гиперкоагуляции - 76,2 % случаев по сравнению с изолированной патологией. Показатели свертывающей системы крови (ПТИ) достоверно отрицательно коррелировали с исследованием уровня витамина D. Это может создать риск развития тромбозов у пожилых пациентов. Поэтому в обследование и динамическое наблюдение пожилых пациентов с коморбидной патологией необходимо включать исследование уровня витамина D, маркеров воспаления и свертывающей системы крови, а в профилактике - уделить внимание коррекции недостаточности и дефицита витамина D.

Выводы:

1. У пожилых пациентов наличие коморбидной патологии (рак гортани и ХОБЛ) сопровождается высокой частотой встречаемости недостаточности и дефицита витамина D - 90,5 %; наличием достоверно более выраженного дефицита витамина D, чем у пациентов с изолированными заболеваниями. Это необходимо учитывать при организации оказания медицинской помощи лицам пожилого возраста.

2. Повышение уровней маркеров системного воспаления и дисбаланс в цитокиновой системе у пожилых пациентов с коморбидной патологией (рак гортани и ХОБЛ) коррелируют с дефицитом/недостаточностью витамина D, что подтверждает его патогенетическую значимость в поддержании хронического воспаления.

3. Отмечена наличие корреляционной связи между дефицитом витамина D и лабораторным синдромом гиперкоагуляции, что необходимо учитывать при составлении профилактических и реабилитационных программ у пожилых пациентов.

Список литературы

1. Полторацкий А.Н., Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Рыжак Г.А., Чаплыгина М.А., Люцко В.В. Терапия рака легкого в пожилом и старческом возрасте и проблемы лечения сопутствующей соматической патологии. Фундаментальные исследования. 2012; 8(2):392-395.
2. Яровой С.К., Шикина И.Б. Фармакоэкономическая эффективность химиотерапии злокачественных новообразований бронхов и легкого. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020;13(1):13-22. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.13-22>
3. Савина А.А., Фейгинова С.И., Сон И.М., Вайсман Д.Ш. Динамика показателей первичной заболеваемости взрослого населения Российской Федерации в период реализации государственных программ. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2021;29(1):52-58 <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-1-52-58>
4. Дорофеев А.Л., Ступак В.С., Люцко В.В., Лемещенко О.В. Особенности медико-демографических показателей Еврейской автономной области. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30(1):102-106 <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-1-102-106>
5. Шикина И.Б. Обеспечение безопасности пациентов пожилого и старческого возраста в условиях стационара. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2007; 6: 44-45.
6. Садовская О.Г., Гавриленко Л.Н. Полифармакотерапия у пожилых пациентов с коморбидностью: повышение комплаентности и безопасности лечения (обзор литературы). Вопросы организации и информатизации здравоохранения. 2019;98(1):120-134 https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37790429_46575906.pdf
7. Шикина И.Б., Вардосанидзе С.Л., Сорокина Н.В., Эккерт Н.В. Проблемы лечения пациентов пожилого и старческого возраста в многопрофильном стационаре. Проблемы управления здравоохранением. – 2006; 6 (31): 61-64.

8. Сафонова Ю.А., Торопцева Н.В. Дефицит и недостаточность витамина D, факторы риска и его коррекция у людей пожилого возраста. Русский медицинский журнал. 2021;29(6):96-100
https://www.rmj.ru/articles/geriatriya/Deficit_i_nedostatochnosty_vitamina_D_faktery_riska_i_ego_korrekcija_u_lyudey_poghilogo_vozrasta/
9. Сафонова Ю.А., Зоткин Е.Г., Глазунова Г.М., Струков Е.Л. Анализ обеспеченности витамином D людей пожилого и старческого возраста. Успехи геронтологии. 2018;31(2):184-190 https://www.elibrary.ru/download/elibrary_35001437_42711465.pdf
10. Великая О.В., Васильева Л.В., Недомолкина С.А., Недомолкин С.В. Взаимосвязь бронхолегочных заболеваний с уровнем витамина D. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(11):57-64 [HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-11-57-64](http://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-11-57-64)
11. Filippova Yu.Yu., Kholodilina M.E., Burmistrova A.L. Cytokines and brain-derived neurotrophic factor in context of cognitive impairment in the elderly. Medical academic journal. 2019;19(S):18-19 <http://doi.org/10.17816/MAJ191S118-19>
12. Кожанов Л.Г., Кожанов А.Л., Романова Е.С. Современные аспекты диагностики и лечения аденокистозного рака трахеи и гортани: обзор литературы. Опухоли головы и шеи. 2022;12(1):99-106 https://www.elibrary.ru/download/elibrary_48285660_58475472.pdf
13. Young-Sung Suh, In-Kyu Lee, Dae-Hyun Kim. Proinflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Nonobese Women with High Body Fat and Low Fat Free Mass. Diabetes Obesity & Metabolism. 2007;31(2):136-143 <https://doi.org/10.4093/jkda.2007.31.2.136>
14. Дмитриева О.С., Шиловский И.П., Хаитов М.Р., Гривенников С.И. Интерлейкин 1 и интерлейкин 6 как главные медиаторы воспаления при развитии рака (обзор). Биохимия. 2016;81(2):166-178 https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26006127_50039346.pdf
15. Гордеева Л.А., Мун С.А., Воронина Е.Н., Поленок Е.Г., Магатица А.Д. и др. Ассоциация полиморфизма в генах цитокинов с риском плоскоклеточного рака легкого у мужчин в зависимости от длительности курения. Экологическая генетика. 2018;16(1):60-69 https://www.elibrary.ru/download/elibrary_34857137_54567086.pdf

References

1. Poltoratsky A.N., Proshaev K.I., Initsky A.N., Ryzhak G.A., Chaplygina M.A., Lyutskov V.V. Terapiya raka legkogo v pozhilom i starcheskom vozraste i problemy lecheniya soputstvuyushchej somaticheskoy patologii. [Therapy of lung cancer in the elderly and senile age and

problems of treatment of concomitant somatic pathology]. Fundamental'nye issledovaniya. [Fundamental research]. 2012; 8(2):392-395. (In Russian).

2. Yarovoy S.K., Shikina I.B. Farmakoeconomicheskaya effektivnost' himioterapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy bronhov i legkogo. [The pharmacoeconomic efficacy of chemotherapy for malignant neoplasms of the bronchus and lung]. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya. [Farmakoeconomika. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology]. 2020;13(1):13-22. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.13-22>

3. Savina A.A., Feiginova S.I., Son I.M., Vaisman D.Sh. Dinamika pokazatelei pervichnoi zabolevaemosti vzroslogo naseleniya Rossiiskoi Federatsii v period realizatsii gosudarstvennykh program [Dynamics of indicators of primary morbidity of the adult population of the Russian Federation during the implementation of state programs]. Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny [Problems of social hygiene, health care and the history of medicine]. 2021;29(1):52-58 (In Russian) <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2021-29-1-52-58>

4. Dorofeev A.L., Stupak V.S., Liutsko V.V., Lemeshchenko O.V. Osobennosti mediko-demograficheskikh pokazatelei Evreiskoi avtonomnoi oblasti [Features of medical and demographic indicators of the Jewish Autonomous Region]. Problemy sotsial'noi gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny [Problems of social hygiene, health care and the history of medicine]. 2022;30(1):102-106 (In Russian) <https://doi.org/10.32687/0869-866X-2022-30-1-102-106>

5. Shikina I.B. Ensuring the safety of elderly and senile patients in hospital conditions. [Obespechenie bezopasnosti pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta v usloviyah stacionara]. Problemy social'noj gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny [Problems of social hygiene, health care and the history of medicine]. 2007; 6: 44-45 (In Russian)

6. Sadovskaya O.G., Gavrilenko L.N. Polifarmakoterapiya u pozhilykh patsientov s komorbidnost'yu: povyshenie komplaentnosti i bezopasnosti lecheniya (obzor literatury) [Polypharmacotherapy in elderly patients with comorbidity: improving compliance and safety of treatment (literature review)]. Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya [Issues of organization and informatization of healthcare]. 2019;98(1):120-134 (In Russian) https://www.elibrary.ru/download/elibrary_37790429_46575906.pdf

7. Shikina I.B., Vardosanidze S.L., Sorokina N.V., Ekkert N.V. Problemy lecheniya pacientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta v mnogoprofil'nom stacionare. [Problems of treatment

of elderly and senile patients in a multidisciplinary hospital]. Problemy upravleniya zdavoohraneniem. [Health management issues]. 2006; 6 (31): 61-64.

8. Safonova Yu. A., Toroptseva N.V. Defitsit i nedostatochnost' vitamina D, factory riska I ego korrektsiya u lyudei pozhilogo vozrasta [Vitamin D deficiency and insufficiency, risk factors and its correction in elderly people]. Russkii meditsinskii zhurnal [Russian Medical Journal]. 2021;29(6):96-100 (In Russian) https://www.rmj.ru/articles/geriatriya/Deficit_i_nedostatochnosty_vitamina_D_factory_riska_i_ego_korrekc_iya_u_lyudey_poghilogo_vozrasta/

9. Safonova Yu. A., Zotkin E.G., Glazunova G.M., Strukov E.L. Analiz obespechennosti vitaminom D lyudei pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Analysis of vitamin D availability in elderly and senile people]. Uspekhi gerontologii [Successes of gerontology]. 2018;31(2):184-190 (In Russian) https://www.elibrary.ru/download/elibrary_35001437_42711465.pdf

10. Velikaya O.V., Vasil'eva L.V., Nedomolkina S.A., Nedomolkin S.V. Vzaimosvyaz' bronkholegochnykh zabolevanii s urovntm vitamin D [The relationship of bronchopulmonary diseases with vitamin D levels]. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]. 2020;98(11):57-64 (In Russian) <HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-11-57-64>

11. Filippova Yu.Yu., Kholodilina M.E., Burmistrova A.L. Cytokines and brain-derived neurotrophic factor in context of cognitive impairment in the elderly. Medical academic journal. 2019;19(S):18-19 <http://doi.org/10.17816/MAJ191S118-19>

12. Kozhanov L.G., Kozhanov A.L., Romanova E.S. Sovremennye asptkty diagnostiki i lecheniya adenokistoznogo raka trakhei i gortani: obzor literatury [Modern aspects of diagnosis and treatment of adenocystic cancer of the trachea and larynx: literature review]. Opukholi golovy i shei [Tumors of the head and neck]. 2022;12(1):99-106 (In Russian) https://www.elibrary.ru/download/elibrary_48285660_58475472.pdf

13. Young-Sung Suh, In-Kyu Lee, Dae-Hyun Kim. Proinflammatory Cytokines and Insulin Resistance in Nonobese Women with High Body Fat and Low Fat Free Mass. Diabetes Obesity & Metabolism. 2007;31(2):136-143 <https://doi.org/10.4093/jkda.2007.31.2.136>

14. Dmitrieva O.S., Shilovskii I.P., Khaitov M.R., Grivennikov S.I. Interleikin 1 i interleikin 6 kak glavnye mediatory vospaleniya pri razvitii raka (obzor) [Interleukin 1 and interleukin 6 as the main mediators of inflammation in the development of cancer (review)]. Biokhimiya [Biochemistry]. 2016;81(2):166-178 (In Russian) https://www.elibrary.ru/download/elibrary_26006127_50039346.pdf

15. Gordeeva L.A., Mun S.A., Voronina E.N, Polenok E.G., Magatina A.D. i dr. Assotsiatsiya polimorfizma v genakh tsitokinov s riskom ploskokletochnogo raka u muzhchin v

zavisimosti ot dlitel'nosti kureniya [Association of polymorphism in cytokine genes with the risk of squamous cell lung cancer in men, depending on the duration of smoking]. *Ekologicheskaya genetika* [Ecological genetics]. 2018;16(1):60-69 (In Russian)
https://www.elibrary.ru/download/elibrary_34857137_54567086.pdf

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acknowledgments. The study did not have sponsorship.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах

Великая Ольга Викторовна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерство здравоохранения Российской Федерации, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10; специалист центра социально-значимых инфекций ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, 127473, г. Москва, ул. Достоевского, 4, к.2, e-mail: vgma-velikaya@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0769-8427 SPIN: 2976-9572

Недомолкин Сергей Викторович - врач Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области "Воронежский областной клинический онкологический диспансер", 394000, Россия, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4; ассистент кафедры фтизиатрии Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерство здравоохранения Российской Федерации, 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10, e-mail: s-nedomolkin@mail.ru

About the authors

Velikaya Olga V. - Grand PhD in medical sciences, Associate Professor, Head of Phthiology Department in Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya Street, 394036 Voronezh, Russian Federation; Specialist of the center for socially significant infections in National Medical Research Center for Phthiopulmonology and Infectious Diseases, Russia, 127473, Moscow, st. Dostoevsky, d. 4, building. 2, e-mail: vgma-velikaya@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0769-8427 SPIN: 2976-9572

Nedomolkin Sergei V. - Doctor in Voronezh regional clinical oncological dispensary, 4 Vaitsekhovskiy Street, 394000 Voronezh, Russian Federation; assistant of Phthiology Department in Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, 10 Studencheskaya Street, 394036 Voronezh, Russian Federation, e-mail: s-nedomolkin@mail.ru

Статья получена: 28.06.2022 г.

Принята к публикации: 29.09.2022 г.