

## **ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И РАКОМ ГОРТАНИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВИТАМИНА D**

**Недомолкин С.В., Великая О.В., Недомолкина С.А.**

*ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, e-mail: s-nedomolkin@mail.ru*

Цель исследования - выявить клинические особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с раком гортани и их динамику при использовании в лечении витамина D в комплексной терапии. Было 2 этапа исследования. На первом этапе исследования изучали клинические особенности течения хронической обструктивной болезни легких у больных раком гортани. В основную группу вошли 59 пациентов с ХОБЛ и раком гортани. Группу сравнения составили 29 пациентов с изолированной ХОБЛ. На втором этапе изучали клинические проявления ХОБЛ у пациентов с раком гортани в динамике через 1 год: основную группу составили 30 больных ХОБЛ и раком гортани, которые в комплексном лечении получали витамин D (колекальциферол) 500 МЕ в сутки, группу сравнения - 29 пациентов, которые не принимали витамин D. Для больных ХОБЛ и раком гортани характерны: высокая частота встречаемости курения и коморбидных заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и патология желудочно-кишечного тракта), большее количество жалоб, связанных со специфическим процессом, и достоверно чаще выявление пневмофиброза при рентгенологическом исследовании по сравнению с изолированным течением ХОБЛ. У пациентов основной группы наблюдались достоверно более выраженные дисбаланс цитокинового статуса, частота встречаемости недостаточности и дефицита витамина D, анемии и лабораторного синдрома гиперкоагуляции и значимо высокие уровни С-реактивного белка, чем у пациентов группы сравнения. Применение витамина D в течение 1 года в комплексном лечении ХОБЛ и рака гортани не выявило нежелательных влияний препарата, способствовало снижению маркеров воспаления, уменьшению дисбаланса в системе цитокинов и повышению частоты встречаемости физиологической нормы витамина D.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак гортани, цитокины, витамин D.

## **DYNAMICS OF CLINICAL MANIFESTATIONS AND CYTOKINE STATUS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND LARYNX CANCER USING VITAMIN D**

**Nedomolkin S.V., Velikaya O.V., Nedomolkina S.A.**

*FGBOU VGMU them. N.N. Burdenko, Ministry of Health of Russia, Voronezh, e-mail: s-nedomolkin@mail.ru*

The study aim was to reveal the clinical features of the chronic obstructive pulmonary disease course in patients with laryngeal cancer and their dynamics when vitamin D used in the complex therapy treatment. There were 2 study stages. At the first stage, we studied the clinical features of chronic obstructive pulmonary disease course in patients with laryngeal cancer. The main group included 59 patients with COPD and laryngeal cancer. The comparison group consisted of 29 patients with isolated COPD. At stage 2, we studied the clinical manifestations of COPD in patients with laryngeal cancer in dynamics after 1 year: the main group consisted of 30 patients with COPD and laryngeal cancer who received vitamin D (Colecalciferol) 500 IU per day in complex treatment, the comparison group consisted of 29 patients who did not take vitamin D. Patients with COPD and laryngeal cancer are characterized by: a high incidence of smoking and comorbid diseases (ischemic heart disease, hypertension and pathology of the gastrointestinal tract), a greater number of complaints associated with a specific process, and significantly more frequent detection of pulmonary fibrosis in X-ray study compared with the isolated course of COPD. The main group patients had significantly more pronounced imbalance of the cytokine status, the incidence of vitamin D deficiency and deficiency, anemia and laboratory hypercoagulability syndrome, and significantly higher levels of C-reactive protein than the patients of the comparison group. The use of vitamin D for 1 year in the complex treatment of COPD and laryngeal cancer did not reveal any undesirable effects of the drug, contributed to a decrease in inflammation markers, a decrease in the cytokine system imbalance and an increase in the frequency of the vitamin D physiological norm occurrence.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), laryngeal cancer, cytokines, vitamin D.

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) продолжает оставаться одной из ведущих причин инвалидизации и смерти пациентов во всем мире. По прогнозам экспертов ВОЗ, в 2020 году она займет 5-е место по ущербу наносимому заболеванием и выйдет на 7-е место в мире в качестве причины потери трудоспособности [1]. Значительный вклад в прогрессирование ХОБЛ вносит коморбидная патология: заболевания сердца, сахарный диабет, ожирение и другие [1-3]. Среди патологий ЛОР-органов наиболее частыми являются заболевания гортани, которые наблюдаются более чем у 80% пациентов ХОБЛ [4]. У коморбидных пациентов достоверно выше отмечаются уровни маркеров воспаления и изменения цитокинового профиля [2; 5]. Дефицит и недостаточность витамина D ассоциируются с развитием метаболического синдрома и увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний, одним из факторов развития которых является системное воспаление [6]. При дефиците витамина D снижается функция легких (ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ), и, наоборот, высокие значения витамина D в сыворотке крови повышают у пациентов физическую выносливость и улучшают работу дыхательных мышц [7]. Выделение различных клинических фенотипов ХОБЛ может способствовать индивидуализации их лечения [8]. Применение витамина D в комплексном лечении больных ХОБЛ с коморбидной патологией в настоящее время является актуальным вопросом.

Цель исследования: выявить клинические особенности течения хронической обструктивной болезни легких у пациентов с раком гортани и их динамику при использовании витамина D в комплексной терапии.

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование проводилось с 2017 по 2020 г. и было проспективным с формированием группы сравнения. Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе изучали клинические особенности течения ХОБЛ у больных раком гортани. В основную группу вошли 59 пациентов с ХОБЛ и раком гортани. Группу сравнения составили 29 пациентов с изолированной ХОБЛ. Основная группа и группа сравнения соответствовали друг другу по тяжести ХОБЛ, возрасту и полу пациентов. Возраст пациентов основной группы колебался от 45 до 76 лет, средний возраст составил  $62,8 \pm 3,5$  года. Возраст пациентов с изолированной ХОБЛ был от 31 до 69 лет, средний –  $58,1 \pm 3,9$  года. Пациенты основной группы состояли на диспансерном учете в БУЗ ВО «ВОКОД». Пациенты группы сравнения по поводу ХОБЛ наблюдались по месту жительства. На втором этапе изучили клинические проявления ХОБЛ у пациентов с раком гортани в динамике через 1 год. Все пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 30 больных ХОБЛ и раком гортани, которые в комплексном лечении получали витамин D (колекальциферол) 500 МЕ в сутки. В группу сравнения вошли 29 пациентов, которые не принимали витамин D. Всем пациентам

на первом этапе проводились общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Общеклинические исследования включали общий анализ крови, мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмму (фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), частично активированное тромбиновое время (АЧТВ)). Инструментальные исследования включали проведение электрокардиографии, рентгенографии и/или компьютерной томографии органов грудной клетки, ларингоскопии с биопсией, фиброгастродуоденоскопии, спирографии, ультразвуковое исследование сердца. Определение метаболита витамина Д-25(ОН)D<sub>3</sub> в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с применением тест-системы Beckman Coulter согласно инструкции. Уровни провоспалительных (ИЛ-8, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-4) цитокинов изучались у всех пациентов. Результаты исследования цитокинового статуса были сравнены с аналогичными показателями в группе здоровых (n=27). Для оценки толерантности к физической нагрузке проводили тест с 6-минутной ходьбой (6-мх). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows 2010, t-критерия Стьюдента для несвязанных совокупностей при сравнении средних величин. Изменения считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При обращении к врачу в онкологический диспансер пациенты, страдающие ХОБЛ и раком гортани, предъявляли жалобы: общая слабость – 59 (100,0%), осиплость голоса – 59 (100,0%), боли при глотании – 17 (28,8%), чувство инородного тела в горле – 6 (10,2%), кашель – 20 (33,9%), одышка – 59 (100,0%). У больных группы сравнения достоверно чаще были жалобы на кашель – 29 (100,0%). Пациентов с изолированной ХОБЛ также беспокоила одышка – 29 (100,0%) и общая слабость – 29 (100,0%). Для больных ХОБЛ и раком гортани большее количество жалоб было связано с заболеванием гортани (осиплость голоса, боли при глотании, чувство инородного тела). При сочетании ХОБЛ с заболеваниями ЛОР-органов более 50% больных активно предъявляют жалобы на состояние ЛОР-органов, наиболее часто их беспокоят нарушения голосовой функции [4].

Пациенты с ХОБЛ и раком гортани чаще проживали в сельской местности – 34 (57,6%), тогда как в областном центре – 25 (42,4%). Больные с изолированной ХОБЛ преимущественно были жителями города – 21 (72,4%), в районах области – 8 (27,6%). Среди пациентов основной группы работающих было 18 (30,5%) пациентов, неработающих – 41 (69,5%); среди пациентов группы сравнения – 9 (31,0%) и 20 (69,0%) соответственно. У пациентов основной группы онкологический диагноз был верифицирован в онкологическом диспансере путем проведения ларингоскопии с биопсией. Диагноз ХОБЛ был поставлен всем пациентам амбулаторно с учетом данных спирометрии. Пациенты, вошедшие в

исследование, имели ХОБЛ средней степени тяжести. При сборе анамнеза было выявлено, что достоверно чаще курение табака отмечалось у пациентов основной группы – в 100,0% случаев, по отношению к больным группы сравнения – 55,2%. Стаж курения был различным в группах: от 10 до 19 лет - у 6 (10,2%) пациентов раком гортани и ХОБЛ, у 2 (6,1%) больных ХОБЛ; от 20 до 29 лет – 26 (44,0%) пациентов основной группы, 9 (31,0%) пациентов группы сравнения; от 30 до 39 лет – у 17 (28,8%) основной группы, у 3 (10,3%) больных группы сравнения; от 40 до 49 лет – у 6 (10,2%) больных ХОБЛ и раком гортани, у 2 (6,9%) пациентов с ХОБЛ; более 50 лет – у 4 (6,8%) пациентов основной группы и ни у одного пациента в группе сравнения ( $p < 0,01$ ). Более 20 сигарет в сутки в течение 12 месяцев курили в основной группе 59 (100,0%) человек, в группе сравнения – 16 (55,2%) ( $p < 0,01$ ). Индекс курильщика (более 20 пачка/лет) был зарегистрирован у больных ХОБЛ и раком гортани – у 59 (100,0%) пациентов, у больных ХОБЛ – у 16 (55,2%) пациентов ( $p < 0,01$ ). По данным литературы, у 57,6% пациентов ХОБЛ со стажем курения  $> 10$  пачка/лет не наблюдается частых обострений заболевания [8]. От курения смогли отказаться 5 (8,5%) пациентов основной группы, 9 (31,0%) группы сравнения. Злоупотребление алкоголем в группе с ХОБЛ и раком гортани отмечалось у 41 (69,5%) пациента, в группе с изолированной ХОБЛ - у 15 (51,7%) пациентов.

Анализ коморбидной патологии у пациентов основной группы выявил преобладание заболеваний желудочно-кишечного тракта, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца: у 46 (78,0%), у 28 (47,5%) и 37 (62,7%) соответственно. Также были выявлены сахарный диабет - у 6 (10,2%), хроническая сердечная недостаточность – у 4 (6,8%), вегетососудистая дистония – у 2 (3,4%), хронический пиелонефрит – у 3 (5,1%), атеросклероз периферических артерий – у 1 (1,7%), цереброваскулярная болезнь – у 4 (6,8%). У пациентов группы сравнения коморбидная патология наблюдалась реже по отношению к пациентам основной группы: заболевания желудочно-кишечного тракта – у 11 (38,0%), ишемическая болезнь сердца – у 8 (27,6%), цереброваскулярная болезнь – у 1 (3,4%). Достоверно чаще встречалась у пациентов данной группы гипертоническая болезнь – у 20 (69,0%). Хроническая сердечная недостаточность наблюдалась у 2 (6,9%) больных с изолированной ХОБЛ.

Анализ ЭКГ выявил следующие нарушения ритма у больных ХОБЛ и раком гортани и пациентов с изолированной ХОБЛ: синусовая брадикардия – 2 (3,4%) и 2 (6,9%); синусовая тахикардия – 8 (13,6%) и 5 (17,2%); наджелудочковые экстрасистолы – 10 (16,9%) и 2 (6,9%) соответственно. По данным ЭКГ, нарушения проводимости у больных основной группы и группы сравнения соответственно были следующие: блокада левой и правой ножки пучка Гиса – 4 (6,8%) и 1 (3,4%); блокада левой ножки пучка Гиса – 2 (3,4%) и 4 (13,8%); блокада

правой ножки пучка Гиса – 2 (3,4%) и 1 (3,4%); нарушения внутрижелудочковой проводимости – 4 (6,8%) и 2 (6,9%). При ХОБЛ наблюдается активация нейрогуморальной регуляции, что способствует нестабильности парасимпатической и симпатической систем, и может приводить к развитию у больных ХОБЛ различных нарушений ритма и проводимости, вплоть до внезапной смерти [1]. Также были зарегистрированы на ЭКГ у 6 (10,2%) пациентов с ХОБЛ и раком гортани и у 7 (24,1%) больных с ХОБЛ ишемические изменения миокарда левого желудочка. Достоверно чаще изменения реполяризации левого желудочка встречались на ЭКГ у пациентов основной группы по отношению к больным группы сравнения – 10 (17,0%) и 1 (1,9%) соответственно. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у больных основной группы достоверно чаще определяли очаговый и диффузный пневмофиброз (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика рентгенологических симптомов у пациентов с ХОБЛ

Рентгенологические признаки	Основная группа, n = 59		Группа сравнения, n = 29	
	Абс.	Отн., %	Абс.	Отн., %
Деформация легочного рисунка	19	32,2	9	31,0
Усиление легочного рисунка	19	32,2	10	34,5
Легочный рисунок не изменен	21	35,6	10	34,5
Очаговый пневмофиброз	26*	44,1	6	20,7
Диффузный пневмосклероз	17*	28,8	4	13,8
Эмфизема	2	3,4	1	3,4
Наличие кальцината	5	8,5	0	0

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

При ультразвуковом исследовании сердца у пациентов основной группы средняя фракция выброса составила  $62,0 \pm 0,9\%$ , что достоверно не отличалось от средних значений фракции выброса у пациентов группы сравнения –  $61,8 \pm 0,9\%$ . У 40 (67,8%) больных ХОБЛ и раком гортани наблюдались ультразвуковые признаки уплотнения стенок аорты, у 28 (47,5%) - уплотнение створок митрального клапана, у 38 (64,4%) - уплотнение створок аортального клапана, у 12 (20,3%) - уплотнение створок трикуспидального клапана. В 26 (44,1%) случаях этой группы отмечались митральная регургитация, в 14 (23,7%) – трикуспидальная регургитация, в 2 (3,4%) – аортальная регургитация. Диастолическая дисфункция левого желудочка была отмечена у 35 (59,3%) больных, расширение левого предсердия – у 5 (8,5%), признаки открытого овального окна с малым сбросом – у 2 (3,4%)

пациентов основной группы. Достоверно ультразвуковые признаки изменений сердца у пациентов ХОБЛ и раком гортани не отличались от изменений у больных с изолированной ХОБЛ. В группе сравнения наблюдались следующие изменения сердца при ультразвуковом исследовании: признаки уплотнения стенок аорты – у 20 (69,0%), у 14 (48,3%) - уплотнение створок митрального клапана, у 19 (65,5%) - уплотнение створок аортального клапана, у 6 (20,7%) - уплотнение створок трикуспидального клапана, у 12 (41,4%) - митральная регургитация, у 7 (24,13%) – трикуспидальная регургитация, у 1 (3,4%) – аортальная регургитация, диастолическая дисфункция левого желудочка - у 17 (58,2%), расширение левого предсердия – у 2 (6,9%). Уменьшение сердечного выброса у больных ХОБЛ способствует снижению кровотока к дыхательным мышцам и нарушению газообмена, так как является одним из факторов риска утомления дыхательной мускулатуры [1].

При оценке данных фиброгастродуоденоскопии у пациентов основной группы достоверно чаще были выявлены следующие изменения: гастрит – у 32 (54,2%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 21 (35,6%), бульбит – у 18 (30,5%), дуоденит – у 18 (30,5%) пациентов. В группе сравнения: гастрит – у 10 (34,5%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 13 (44,8%), бульбит – у 15 (51,7%), дуоденит – у 13 (44,8%) больных.

У пациентов основной группы по отношению к группе сравнения чаще при исследовании общего анализа крови выявлялась нормохромная анемия: 18,6% и 10,3% соответственно. При сравнении показателей общего анализа крови основной группы и группы сравнения: уровень гемоглобина составил  $121,81 \pm 2,11$  г/л и  $131,28 \pm 2,96$  г/л ( $p = 0,01$ ); количество эритроцитов -  $3,96 \pm 0,11 \times 10^{12}$  г/л и  $4,4 \pm 0,12 \times 10^{12}$  г/л ( $p < 0,01$ ); количество лейкоцитов -  $9,97 \pm 0,46 \times 10^9$  /л и  $8,52 \pm 0,54 \times 10^9$  /л ( $p = 0,04$ ); СОЭ -  $17,92 \pm 1,15$  мм/ч и  $10,83 \pm 0,97$  мм/ч ( $p < 0,01$ ) соответственно. Исследования общего анализа мочи между наблюдаемыми группами пациентов не выявили достоверных изменений.

Уровень С-реактивного белка 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 ( $p < 0,01$ ). У больных ХОБЛ отмечается повышение маркеров системного воспаления (С-реактивный белок) и дисбаланс цитокинового статуса (ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ ) [2]. При наличии коморбидной патологии (ожирение, сахарный диабет, хронические заболевания ЛОР-органов) системное воспаление выражено достоверно больше [2-4]. Потенциальными механизмами, связывающими ХОБЛ с сопутствующими заболеваниями и внелегочными проявлениями, являются системное воспаление и гипоксия [6].

При исследовании коагулограммы не было выявлено достоверных различий между основной группой и группой сравнения: фибриноген -  $12,25 \pm 0,29$  мкмоль/л и  $12,16 \pm 0,25$

мкмоль/л ( $p=0,81$ ); ПТИ -  $130,45 \pm 2,1\%$  и  $128,65 \pm 4,3\%$  ( $p=0,7$ ); АЧТВ –  $29,5 \pm 0,45$  сек. и  $28,9 \pm 1,3$  сек. ( $p= 0,66$ ) соответственно. При определении частоты встречаемости лабораторного симптома гиперкоагуляции было выявлено, что он наблюдался у 71,2% пациентов с ХОБЛ и раком гортани, у больных с изолированной ХОБЛ – в 51,7% случаев.

У пациентов с ХОБЛ и раком гортани достоверно чаще определяли высокую активность провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-8) по отношению к больным с изолированной ХОБЛ и группе здоровых ( $p < 0,01$ ). Установлена взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений ХОБЛ и дисбалансом цитокинового статуса, наблюдается увеличение провоспалительных цитокинов и снижение противовоспалительных цитокинов, дисбаланс сохраняется и в период ремиссии заболевания [5]. У больных основной группы наблюдали достоверное снижение активности ИЛ-4, что говорит о наличии более выраженного дисбаланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ХОБЛ и раком гортани (табл. 2).

Таблица 2

Показатели цитокинового статуса у больных ХОБЛ

Цитокины	Основная группа, n = 59	Группа сравнения, n = 29	Группа здоровых, n = 25
ИЛ-4, пг/мл	$0,99 \pm 0,05^{*^{\wedge}}$	$1,85 \pm 0,07^{\wedge}$	$2,28 \pm 0,54$
ИЛ-8, пг/мл	$15,89 \pm 2,3^{*^{\wedge}}$	$5,5 \pm 1,75^{\wedge}$	$2,3 \pm 0,15$
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	$1,5 \pm 0,03^{*^{\wedge}}$	$1,1 \pm 0,05^{*^{\wedge}}$	$0,45 \pm 0,03$

Примечание: \* - статистически значимые различия с группой здоровых;  $\wedge$  - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения.

При определении уровня витамина D выраженная недостаточность и дефицит достоверно чаще выявлялись в группе пациентов с ХОБЛ и раком гортани, чем в группе с изолированной ХОБЛ: выраженный дефицит – у 41 (69,5%) и 18 (62%), недостаточность – у 12 (20,3%) и 5 (17,2%), нормальный уровень – у 6 (10,2%) и 5 (17,2%) соответственно. Средний уровень витамина D в основной группе был достоверно ниже, чем в группе сравнения:  $30,86 \pm 1,39$  нг/мл и  $37,3 \pm 2,82$  нг/мл соответственно ( $p = 0,04$ ).

На втором этапе исследования через 1 год оценили эффективность применения витамина D в комплексной терапии у больных ХОБЛ и раком гортани. Ни у кого из больных, принимавших витамин D (колекальциферол) в течение 12 месяцев дозе 500 МЕ в сутки, нежелательных эффектов применения препарата не наблюдалось. У пациентов с ХОБЛ и раком гортани, принимавших витамин D, по отношению к группе больных ХОБЛ и раком гортани, не принимавших витамин D, наблюдалось меньшее количество обострений ХОБЛ:  $1,5 \pm 0,5$  и  $2,0 \pm 0,5$  раза в год соответственно. У пациентов основной группы не было достоверных отличий от группы сравнения по частоте встречаемости основных жалоб.

Клинически это отразилось в достоверном уменьшении степени одышки, улучшении показателей функции внешнего дыхания и в увеличении толерантности к физической нагрузке. Рентгенологический и ультразвуковой осмотр через 1 год пациентов исследуемых групп не выявил достоверных изменений по сравнению с предыдущим периодом обследования. Результаты исследования уровня цитокинов у больных ХОБЛ и раком гортани через 1 год представлены в таблице 3.

Таблица 3

Уровни цитокинов через 1 год у больных ХОБЛ и раком гортани

Показатели	На первом этапе исследования, n = 59	Через 12 месяцев	
		Основная группа, n = 30	Группа сравнения, n = 29
ИЛ-4, пг/мл	0,99 ± 0,05	1,92 ± 0,04*^	1,81 ± 0,03*^
ИЛ-8, пг/мл	15,89 ± 2,3	6,4 ± 0,37*^	7,3 ± 0,25*^
ФНО-α, пг/мл	1,5 ± 0,03	0,93 ± 0,04*^	1,16 ± 0,07*^

Примечания: \* - статистически значимые различия у пациентов через 12 месяцев наблюдения и при наблюдении на 1 этапе,  $p < 0,05$ ; ^ - статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения,  $p < 0,05$ .

У всех больных ХОБЛ и раком гортани через 1 год отмечалось достоверное изменение цитокинового статуса ( $p < 0,01$ ). Витамин D обладает иммуномодулирующими свойствами, что обеспечивает защитный эффект при системном воспалении [6]. Через 12 месяцев уровень С-реактивного белка достоверно снизился у пациентов, принимавших витамин D, по сравнению с данными до лечения и составил  $3,47 \pm 0,77$  мг/л ( $p = 0,02$ ) в основной группе и  $5,1 \pm 0,15$  мг/л в группе сравнения. У пациентов основной группы по отношению к группе сравнения после применения препаратов витамина D отмечалось достоверное увеличение концентрации ИЛ-4 ( $p = 0,03$ ) и уменьшение значений ИЛ-8 ( $p = 0,048$ ), ФНО-α ( $p < 0,01$ ) и С-реактивного белка ( $p = 0,02$ ).

У пациентов с ХОБЛ и раком гортани после приема витамина D наблюдали уменьшение проявлений лабораторного симптома гиперкоагуляции: фибриноген -  $11,56 \pm 0,25$ ; ПТИ -  $118,68 \pm 4,25\%$ ; АЧТВ –  $28,6 \pm 3,03$  сек. У пациентов группы сравнения через год наблюдалось увеличение частоты встречаемости дефицита витамина D, тогда как в основной группе достоверно чаще наблюдали физиологическую норму. Средние показатели через 12 месяцев витамина D составили:  $45,86 \pm 3,35$  нг/мл в основной группе и  $35,86 \pm 3,08$  нг/мл в группе сравнения ( $p = 0,03$ ).

У больных основной группы через 12 месяцев по отношению к группе сравнения были выявлены отличия по следующим спирометрическим показателям: ЖЕЛ - 69,4 и 65,7; ОФВ1 - 54,7 и 52,1; МОС 25 - 49,3 и 43,9% от должного соответственно.

Через 12 месяцев у 6 больных основной группы выявлено увеличение преодолеваемой дистанции по сравнению с первоначальными значениями у больных ХОБЛ и раком гортани:  $244,43 \pm 11,25$  м и  $176,07 \pm 10,21$  м соответственно ( $p < 0,01$ ). У витамина D отмечено свойство изменять сократительную способность гладкой мускулатуры и реактивности бронхов при ХОБЛ. Высокие значения витамина D повышали физическую выносливость пациентов и уменьшали симптомы ХОБЛ [7].

**Выводы.** Для больных ХОБЛ и раком гортани характерны: высокая частота встречаемости курения и коморбидных заболеваний (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и патология желудочно-кишечного тракта), большее количество жалоб, связанных со специфическим процессом, и достоверно чаще выявление пневмофиброза при рентгенологическом исследовании по сравнению с изолированным течением ХОБЛ.

У пациентов с ХОБЛ и раком гортани наблюдались достоверно более выраженные дисбаланс цитокинового статуса, частота встречаемости недостаточности и дефицита витамина D, нормохромной анемии и лабораторного синдрома гиперкоагуляции и значимо высокие уровни С-реактивного белка, чем у пациентов с ХОБЛ.

Применение витамина D (колекальциферола) в дозе 500 МЕ в сутки в течение 1 года в комплексном лечении ХОБЛ и рака гортани не выявило нежелательных влияний препарата, способствовало повышению толерантности к физической нагрузке, улучшению спирометрических показателей, снижению маркеров воспаления, уменьшению дисбаланса в системе цитокинов и повышению частоты встречаемости физиологической нормы витамина D.

### Список литературы

1. Авдеев С.Н. Патофизиология обострений хронической обструктивной болезни легких // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019. № 2. С. 75-82.
2. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В. Системное воспаление у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // Терапевтический архив. 2020. № 3. С. 13-18.
3. Недомолкина С.А., Великая О.В., Батищева Г.А., Великий А.В. Статины у больных хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2 типа // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2017. № 2. С. 248-253.

4. Павлуш Д.Г., Невзорова В.А., Гилицанов Е.А., Шуматов В.Б., Мартыненко И.М. Вопросы контроля над частотой обострений хронической обструктивной болезни легких при сочетании с патологией ЛОР-органов // Пульмонология. 2019. № 6. С. 716-724.
5. Недомолкина С.А., Великая О.В, Золоедов В.И. Цитокиновый статус у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сахарным диабетом 2-го типа // Казанский медицинский журнал. 2017. № 2. С. 222-226.
6. Климова О.Ю., Бердникова Н.Г., Казаков Р.Е. Плейотропные эффекты витамина D: необходимый элемент терапии при коморбидности // Consilium medicum. 2017. № 9. С. 114-121.
7. Аверина И.А., Сергиенко Д.Ф., Дугужева О.С., Гаджиев Р.М. Хронические заболевания легких в контексте иммуногенетического влияния витамина D // Успехи современной науки. 2017. № 4. С. 210-214.
8. Зыков К.А., Овчаренко С.И., Авдеев С.Н., Жестков А.В., Илькович М.М., Невзорова В.А., Фархутдинов У.Р., Хамитов Р.Ф., Рвачева А.В., Чучалин А.Г. Фенотипические характеристики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, имеющих стаж курения в Российской Федерации: данные исследования ROPE – SFUDY // Пульмонология. 2020. № 1. С. 42-52.