

*О.В. Великая¹, С.А. Недомолкина², С.В. Недомолкин¹,
О.А. Нестерова¹, О.С. Мартышова¹, А.В. Великий³*
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ
УРОВНЯ ВИТАМИНА D И УРОВНЯ ЦИНКА У ПАЦИЕНТОВ
С ИЗОЛИРОВАННЫМ И СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,

каф. фтизиатрии, каф. поликлинической терапии; ²ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Воронеж

Резюме. Изучены вопросы сравнительной характеристики состояния уровня цинка и витамина D у пациентов с ХОБЛ изолированного течения и в сочетании с другими заболеваниями (хроническим ларингитом и остаточными фиброзными изменениями в легких после клинически излеченного туберкулеза легких). Коморбидность является актуальной проблемой современной медицины. Многие заболевания имеют общие факторы риска и механизмы развития. В настоящее время уже не оспаривается факт наличия континуума респираторной системы, поэтому факторы риска и механизмы развития коморбидности хронической обструктивной болезни легких и других заболеваний респираторной системы (верхних дыхательных путей и нижних дыхательных путей) могут быть идентичны и требуют детального изучения. Цель исследования состояла в сравнении уровней витамина D и сывороточного уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких с хроническими заболеваниями респираторной системы. Материалы и методы исследования. Авторы проанализировали показатели концентрации цинка и витамина D в 3-х группах: 1 - с изолированной ХОБЛ, 2 - ХОБЛ в сочетании с хроническим ларингитом и 3 - ХОБЛ в сочетании с остаточными фиброзными изменениями после клинически излеченного туберкулеза легких. Результаты исследования свидетельствуют о наличии дефицита микроэлемента цинка и витамина D, что является особенностью проявления коморбидности хронической обструктивной болезни легких. **Выводы.** У больных как с сочетанным течением ХОБЛ и хроническим ларингитом, так и с изолированным ХОБЛ имеется дефицит цинка и витамина D. У пациентов с ХОБЛ и остаточными изменениями в легких в виде фиброза после излеченного туберкулеза легких также определяется дефицит витамина D и цинка. Уровни сывороточного цинка и витамина D достоверно ниже при коморбидной патологии по сравнению с изолированной ХОБЛ, что отражает взаимное их влияние и повышает риск обострения заболеваний. Обратная зависимость уровней цинка и витамина D от значений ОФВ1 требует дальнейших исследований: изучение зависимости от частоты обострений ХОБЛ, индекса курьшика и других показателей.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидность, уровень цинка, уровень витамина D, хронический ларингит, туберкулез легких.

Актуальность. Благодаря достижениям современной медицины и улучшения социальных условий жизни в настоящее время во всем мире наблюдается увеличение продолжительности жизни населения. Увеличение доли пожилого населения способствовало актуализации проблемы роста сочетанной (коморбидной) терапевтической патологии [6, 7]. В первые два десятилетия XXI века хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) стала занимать ведущие позиции по распространенности и увеличения случаев инвалидизации населения. Согласно данным литературы, сочетание хронической патологии верхних дыхательных путей и ХОБЛ обнаруживаются не менее чем у 40% пациентов [7]. Сочетание ХОБЛ и

туберкулеза легких выявляется более 30 % больных [3]. Основными клиническими проявлениями хронической обструктивной болезни легких являются кашель с выделением мокроты или без нее, прогрессирующая одышка, степень проявления которых зависит от тяжести течения заболевания и фазы процесса. Данные симптомы могут наблюдаться и при других заболеваниях, что порой затрудняет своевременную диагностику ХОБЛ у данных пациентов. Сочетание ХОБЛ с другими заболеваниями затрудняет также и лечение данной патологии.

Известно, что микроэлементы и витамин D играют важную роль в патогенезе многих заболеваний. В настоящее время известно, что витамин D помимо участия в гомеостазе кальциево-фосфорного обмена еще и регулирует различные процессы и системы, включая воспаление и иммунитет. В исследованиях было выявлено, что витамин D влияет на функцию воспалительных и структурных клеток, включая дендритные клетки, лимфоциты, моноциты и эпителиальные клетки. Рецепторы к витамину D (VDR) были обнаружены в моноцитах, макрофагах, мышечных клетках. С момента открытия VDR в различных клетках иммунной системы, таких как В- и Т-лимфоциты, появились многочисленные сообщения об иммуномодулирующей активности витамина D: влиянии на активность и пролиферацию Т-хелперов, дифференцировку В-клеток-предшественников в плазматические клетки, подавление продукции Th1-ассоциированных цитокинов и стимуляция выработки Th2-ассоциированных цитокинов и др. [4]. В последние годы все активнее изучается уровень витамина D и его патогенетическое значение при ХОБЛ и коморбидной патологии.

Цинк является микроэлементом, который обеспечивает основные биологические процессы не только на молекулярном, но и на генном уровне. Цинк является неотъемлемой составляющей активных центров почти 200 ферментов. Он связан с состоянием окислительного стресса, поскольку входит в активный центр важнейшего антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы. В патогенезе ХОБЛ ключевую роль играют матриксные металлопротеиназы (MMPs), в состав которых входит цинк [8]. MMPs относятся к семейству цинкозависимых эндопептидаз. Дисбаланс протеазно-антипротеазной системы является ведущим механизмом развития ХОБЛ. Нарушение баланса между количеством матриксных металлопротеиназ и уровнем их эндогенных ингибиторов называется протеазно-антипротеазным дисбалансом [8]. В исследованиях было показано, что низкий уровень цинка уменьшает синтез матриксных металлопротеиназ и приводит к протеазно-антипротеазному дисбалансу. В связи с этим исследование уровня цинка и витамина D в сыворотке крови больных с изолированным и сочетанным течением ХОБЛ с различными заболеваниями представляет большой интерес.

Цель исследования: сравнить уровни витамина D и сывороточного уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких с хроническими заболеваниями респираторной системы.

Материал и методы исследования. Исследование было проспективным, нерандомизированным. Тип дизайна — сравнение результатов в параллельных группах. Исследование проводилось на различных клинических базах Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко. Проведение исследования одобрено этическим комитетом данного вуза.

В исследование были включены 194 человека в возрасте от 35 до 85 лет, которые были разделены на три группы сравнения: 1-я группа – больные с ХОБЛ I–III стадий (GOLD, 2017) – 68 пациентов (15 женщин и 53 мужчины), средний возраст составил 55,5 года; 2-я группа – больные с ХОБЛ I–III стадий (GOLD, 2017) в сочетании с хроническим ларингитом (ХЛ) – 69 человек (13 женщин и 56 мужчин), средний возраст составил 54,2 года; 3-я группа – больные с сочетанным течением ХОБЛ I–III стадии (GOLD, 2017) и остаточными изменениями в легких после клинического излечения от туберкулеза легких (ТЛ) – 57 пациентов (16 женщин и 41 мужчин), средний возраст составил 51,2 года.

В исследование не были включены : пациенты моложе 35 лет и старше 85 лет; в фазе обострения сопутствующих заболеваний; больные с ХОБЛ крайне тяжелой степени; тяжелыми сопутствующими заболеваниями, приобретенными и врожденными иммунодефицитами; психическими расстройствами, заболеваниями соединительной ткани; ХБП V стадии; печеночной недостаточностью тяжелой степени; анемией с показателями гемоглобина меньше 90 г/л; острыми инфекционными заболеваниями, а также беременные и кормящие грудью женщины. Критерием исключения из исследования явилось также участие пациента в каких-либо клинических исследованиях в течение последнего месяца или на момент осмотра, отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза заболевания; стандартное физикальное обследование. Диагноз ХОБЛ был подтвержден при исследовании показателей функции внешнего дыхания (ФВД) с проведением бронхолитической пробы. Всем пациентам была проведена рентгенография органов грудной клетки, по показаниям - КТ ОГК. Уровень цинка в сыворотке крови определяли биохимическим методом с использованием наборов фирмы Audit Diagnostics (Ирландия). Определение 25-гидроксивитамина D методом иммуноферментного анализа (25-ОН Vitamin D ELISA) проводилось на аппарате SunRise Tecan набором реагентов in vitro для определения 25-ОН витамина D, номер по каталогу: EQ 6411 – 9601.

Статистический анализ проводился с использованием стандартного пакета программ. Параметрические переменные сравнивались с использованием критерия Стьюдента для нормально распределенных данных и теста Манна–Уитни для ненормально распределенных данных. Бивариальные ассоциации переменных оценивались с использованием коэффициентов корреляции Пирсона. При значениях $p < 0,05$ различия между выборками считали статистически значимыми.

Полученные результаты и их обсуждение. Анализ уровня цинка в сыворотке крови больных сравнимых групп показал, что данный микроэлемент находился на уровне нижней границы референсных значений. В то же время у пациентов с ХОБЛ и коморбидными заболеваниями (хронический ларингит, остаточные изменения после клинически излеченного туберкулеза) наблюдались более низкие показатели по сравнению с больными с изолированным течением ХОБЛ (таблица 1).

Таблица 1

Концентрация цинка и витамина D в сыворотке крови в сравниваемых группах

Группы наблюдения	Уровень цинка, мкмоль/л	Уровень витамина D, нг/мл
1-я группа (ХОБЛ), n = 68	15,4 ± 0,4	23,4 ± 1,6
2-я группа (ХОБЛ + ХЛ), n=69	14,2 ± 0,3*	17,1 ± 1,4*
3-я группа (ХОБЛ + ТЛ), n=57	14,1 ± 0,2*	18,2 ± 1,5*

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателем 1-ой группы, p < 0,05.

Анализ уровня витамина D в сыворотке крови больных сравнимых групп показал, что во всех группах наблюдения его концентрация в сыворотке крови была меньше референсных значений. В то же время у пациентов с ХОБЛ и коморбидными заболеваниями (хронический ларингит, остаточные изменения после клинически излеченного туберкулеза) наблюдались достоверно более значимые низкие показатели по сравнению с больными с изолированным течением ХОБЛ (таблица 1).

В группах наблюдения пациентов с коморбидной патологией между показателями уровней цинка и витамина D достоверных различий соответственно не наблюдалось.

В каждой группе был проведен анализ изменений данных показателей в зависимости от тяжести течения ХОБЛ. Было выявлено статистически значимое изменение уровня цинка при более тяжелых стадиях ХОБЛ как при сочетанной патологии, так и при изолированном течении заболевания. Параллельно с исследованием уровня цинка в каждой группе был проведен анализ изменений концентрации витамина D в зависимости от тяжести течения ХОБЛ. Было выявлено статистически значимое изменение концентрации витамина D при более тяжелых стадиях ХОБЛ как при сочетанной патологии, так и при изолированном течении заболевания (таблица 2).

Таблица 2.

Уровень цинка и витамина D в зависимости от степени тяжести ХОБЛ (GOLD)

Группа наблюдения	Метаболит	стадия ХОБЛ		
		GOLD 1	GOLD 2	GOLD 3
1-я	Цинк, мкмоль/л	16,5 ± 0,5	15,6 ± 0,3	13,8 ± 0,2*#
	Вит. D, нг/мл	28,5 ± 1,5	24,6 ± 0,9*	19,8 ± 1,2*#
2-я	Цинк, мкмоль/л	14,8 ± 0,2	14,1 ± 0,4	13,6 ± 0,3*
	Вит. D, нг/мл	22,6 ± 1,2	15,8 ± 1,8*	14,1 ± 1,3*
3-я	Цинк, мкмоль/л	14,7 ± 0,3	14,2 ± 0,3	13,6 ± 0,4*
	Вит. D, нг/мл	22,3 ± 1,6	18,6 ± 1,5	14,2 ± 1,7*

Примечание: различия достоверны по сравнению с показателем –* 1-ой группы; # - 2-ой группы, p < 0,05.

Таким образом, с увеличением тяжести ХОБЛ наблюдается уменьшение концентрации как сывороточного цинка, так и витамина D. Данные изменения характерны как в группах наблюдения с изолированной ХОБЛ, так и в группах с коморбидной патологией.

В доступной научно-медицинской литературе мы встретили исследование уровня цинка у пациентов с ХОБЛ и ХСН: Халецкая А.И. и соавт. получили данные о том, что у больных с коморбидной патологией уровень цинка достоверно ниже по отношению к изолированному течению заболеваний, при этом они установили обратную зависимость уровня цинка в сыворотке крови от функционального класса ХСН [8]. Шевцовой В.И. и соавт. было показано, что уровень цинка и его фракций может быть использован в качестве показателя, отражающего состояние антиоксидантной системы у курящих лиц при скрининговых исследованиях [5].

В исследованиях Болотовой Е.В. и соавт. была отмечена возможность использования витамина D в лечении депрессивных расстройств при ХОБЛ [2]. В 2019 году Болотовой Е.В. с соавторами были выявлены факторы, вносящие достоверный вклад в формирование уровня витамина D у пациентов с ХОБЛ в сочетании с ранними стадиями дисфункции почек - это частота обострений ХОБЛ в течение последнего года, индекс курящего человека, уровень фибриногена, скорость клубочковой фильтрации, инсоляция. Однако в данном исследовании уровень витамина D не зависел от значений ОФВ1, отражающего тяжесть течения ХОБЛ у больных с данной патологией [1].

В результате проведенного исследования было установлено, что у пациентов с различной коморбидной патологией (ХОБЛ+ХЛ и ХОБЛ+ТЛ) имеется более выраженный дефицит цинка и витамина D, чем у пациентов с изолированной ХОБЛ, при этом выраженность дефицита была более значимой при тяжелом течении ХОБЛ во всех исследуемых группах. В данном случае мы делаем предварительные выводы, так как, учитывая данные литературы, необходимо проанализировать взаимосвязь других факторов, влияющих на уровень цинка и витамина D при коморбидной патологией и ХОБЛ.

Выводы. У больных как с сочетанным течением ХОБЛ и хроническим ларингитом, так и с изолированным ХОБЛ имеется дефицит цинка и витамина D. У пациентов с ХОБЛ и остаточными изменениями в легких в виде фиброза после излеченного туберкулеза легких также определяется дефицит витамина D и цинка. Уровни сывороточного цинка и витамина D достоверно ниже при коморбидной патологии по сравнению с изолированной ХОБЛ, что отражает взаимное их влияние и повышает риск обострения заболеваний. Обратная зависимость уровней цинка и витамина D от значений ОФВ1 требует дальнейших исследований: изучение зависимости от частоты обострений ХОБЛ, индекса курильщика и других показателей.

Литература.

1. Болотова Е.В., Являнская В.В., Дудникова А.В. Факторы, ассоциированные с уровнем витамина D у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с дисфункцией

почек / Успехи геронтологии. 2019. Т. 32, № 1-2. С. 102-107.

2. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Трембач В.В. Возможности коррекции депрессивных расстройств у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Альманах клинической медицины. 2020. Т.48, №5. С.299-306.

3. Великая О.В., Руснак А.С. Скрининговое исследование функции внешнего дыхания у больных туберкулезом легких / Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2012. Т.11, №2. С. 455-458.

4. Взаимосвязь бронхолегочных заболеваний с уровнем витамина D / Великая О.В., Васильева Л.В., [и др.] // Туберкулез и болезни легких. 2019. Т. 98, № 11. С. 57-64.

5. Верификация роли цинка в патофизиологии хронической обструктивной болезни легких / Шевцова В.И., Зуйкова А.А., [и др.] // Терапевтический архив. 2018. Т.90, №3, С. 33-37.

6. Гайнитдинова В.В., Бурдунина А.А., Авдеев С.Н. Вопросы сочетания хронической обструктивной болезни легких и остеопороза (обзор) / Медицинский совет. 2019. №15. С. 11-16.

7. Недомолкин С.В., Великая О.В., Недомолкина С.А. Коморбидность хронической обструктивной болезни легких и рака гортани: медико-социальные факторы риска развития заболеваний / Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №6. Публикация 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/1-11.pdf> (дата обращения: 21.12.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16780*

8. Сравнительная характеристика состояния перекисного окисления липидов и уровня цинка у больных с изолированным и сочетанным течением хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности / Халецкая А.И., Кузнецов А.Н., [и др.] // Медицинский альманах. 2018. № 5. С. 225-229.

Abstract.

*O.V. Velikaya¹, S.A. Nedomolkina², S.V. Nedomolkin¹, O.A. Nesterova¹,
O.S. Martyshova¹, A.V. Velikiy³*

VITAMIN D AND ZINC LEVELS COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ISOLATED AND COMBINED CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

*Voronezh State Medical University, Dep. Phthisiology¹, Dep. Polyclinic Therapy²
The PHCI "Clinical Hospital "RRM" in Voronezh", Endocrinological/Therapeutic department³*

The article is devoted to comparative characteristics of the zinc and vitamin D levels state issues in patients with isolated COPD and in combination with other diseases (chronic laryngitis and residual fibrous changes in the lungs after clinically cured pulmonary tuberculosis). Comorbidity is an urgent problem of modern medicine. Many diseases have common risk factors and mechanisms of development. Currently, the presence fact of a respiratory system continuum is no longer disputed, therefore, risk factors and mechanisms for the development of chronic obstructive pulmonary disease comorbidity and other diseases of the respiratory system (upper respiratory tract and lower respiratory tract) may be identical and require detailed study. The aim of the study was to compare vitamin D levels and serum zinc levels in patients with isolated and combined course of chronic obstructive pulmonary disease with chronic diseases of the respiratory system. Materials and methods of research. The authors analyzed the zinc and vitamin D concentration in 3 groups: 1 - with isolated COPD, 2 - COPD in combination with chronic laryngitis and 3 - COPD in combination with residual fibrous changes after clinically cured pulmonary tuberculosis. The results of the study indicate the presence of the trace element zinc and vitamin D deficiency, which is a feature of the comorbidity manifestation of chronic obstructive pulmonary disease. Conclusions. Patients with both combined COPD and chronic laryngitis and isolated COPD have zinc and vitamin D deficiency. In patients with COPD and residual changes in the lungs in the form of fibrosis after cured pulmonary tuberculosis, vitamin D and zinc deficiency is also determined. Serum zinc and vitamin D levels are significantly lower in comorbid pathology compared to isolated COPD, which reflects their mutual influence and increases the risk of exacerbation of diseases. The inverse dependence of zinc and vitamin D levels on the values of FEV1 requires further research: the dependence study on the frequency of exacerbations of COPD, the smoker's index and other indicators.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, comorbidity, zinc level, vitamin D level, chronic laryngitis, pulmonary tuberculosis.

References.

1. Bolotova E.V., Yavlyanskaya V.V., Dudnikova A.V. Faktory, associirovannye s urovnem vitamina D u bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih v sochetanii s disfunkciej poчек / Uspekhi gerontologii. 2019;32 (1-2):102-107. Russian.
2. Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Trembach V.V. Vozmozhnosti korrekcii depressivnyh rasstrojstv u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj boleznyu legkih / Al'manah klinicheskoy mediciny. 2020;48 (5):299-306. Russian.
3. Velikaya O.V., Rusnak A.S. Skringovoe issledovanie funkcii vneshnego dyhaniya u bol'nyh tuberkulezom legkih / Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah. 2012; 11(2):455-458. Russian.
4. Vzaimosvyaz' bronholegochnykh zaboлеvanij s urovnem vitamina D / Velikaya O.V., Vasil'eva L.V., [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkih. 2019;98(11):57-64. Russian.
5. Verifikaciya roli cinka v patofiziologii hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih / Shevcova V.I., Zujkova A.A., [i dr.] // Terapevticheskij arhiv. 2018; 90(3):33-37. Russian.
6. Gajnitdinova V.V., Burdunina A.A., Avdeev S.N. Voprosy sochetaniya hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i osteoporoza (obzor) / Medicinskij sovet. 2019; 15:11-16. Russian.
7. Nedomolkin S.V., Velikaya O.V., Nedomolkina S.A. Komorbidnost' hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i raka gortani: mediko-social'nye faktory riska razvitiya zaboлеvanij / Vestnik novykh medicinskih tekhnologij. Elektronnoe periodicheskoe izdanie. 202;6. Publikaciya 1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/1-11.pdf> (data obrashcheniya: 21.12.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16780*
8. Sravnitel'naya harakteristika sostoyaniya perekisnogo okisleniya lipidov i urovnya cinka u bol'nyh s izolirovannym i sochetannym techeniem hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih i hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti / Haleckaya A.I., Kuznecov A.N., [i dr.] // Medicinskij al'manah. 2018; 5:225-229.

Сведения об авторах: Великая Ольга Викторовна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, E-mail: vgma-velikaya@yandex.ru; Недомолкина Светлана Александровна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, E-mail: svetavel@mail.ru; Недомолкин Сергей Викторович – аспирант кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, врач - онколог Воронежского областного клинического онкологического диспансера, E-mail: s-nedomolkin@mail.ru; Нестерова Олеся Александровна - аспирант кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, врач - фтизиатр КУЗ ВО ВОКПТД им. Н.С. Похвисневой, E-mail: 79507664795@yandex.ru; Мартышова Ольга Сергеевна - к.м.н., доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, E-mail: martyshovaolga@mail.ru; Великий Александр Викторович - к.м.н., заведующий эндокринологическим/терапевтическим отделением ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г.Воронеж, E-mail -alexvel@rambler.ru.