

D-гиповитаминоз у пациентов с заболеваниями органов дыхания в трудоспособном возрасте: риски и профилактика

Л.К.Ибраева, Д.Х.Рыбалкина ✉, О.А.Евменова, Ф.М.Турдалы, Ж.Т.Ибрагим

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»: 110000, Казахстан, Караганда, ул. Гоголя, 40

Резюме

D-гиповитаминоз у трудоспособного населения — довольно частое явление в промышленно развитых странах, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями, в т. ч. болезнями органов дыхания (БОД). Роль витамина D в кальциевом и костном гомеостазе хорошо известна. В последние годы признано, что помимо классической функции, витамин D модулирует множество процессов и регуляторных систем, участвуя в иммунном ответе и репаративных процессах. **Целью** работы явилось исследование распространенности D-гиповитаминоза у трудоспособного населения с БОД. Для этого проведен аналитический обзор научной литературы баз данных *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *clinicaltrials.gov* за 2014–2019 гг. **Результаты.** По данным эпидемиологических и экспериментальных исследований показано, что низкий уровень сывороточного витамина D связан с нарушением функции легких, увеличением частоты воспалительных, инфекционных или опухолевых заболеваний, среди которых — бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких и рак. **Заключение.** Знания о прямых патогенетических связях между уровнем витамина D и болезнями легких в настоящее время ограничены, однако в ряде исследований подчеркивается актуальность этой связи. При этом данные о роли уровня витамина D в патогенезе БОД и необходимости его включения в основную терапию для повышения эффективности лечения и точности прогноза противоречивы и требуется дальнейшее их изучение, хотя масштабные скрининговые исследования уровня витамина D с целью его коррекции являются затратными даже с однократным мониторингом его уровня.

Ключевые слова: дефицит витамина D, факторы риска, трудоспособное население, болезни органов дыхания.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Ибраева Л.К. и соавт., 2022

Для цитирования: Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х., Евменова О.А., Турдалы Ф.М., Ибрагим Ж.Т. D-гиповитаминоз у пациентов с заболеваниями органов дыхания в трудоспособном возрасте: риски и профилактика. *Пульмонология*. 2022; 32 (6): 891–898. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-891-898

D-hypovitaminosis in working age patients with diseases of the respiratory organs: the risks and prevention

Lyazat K. Ibrayeva, Dina Kh. Rybalkina ✉, Olga A. Evmenova, Farida M. Turdaly, Zhahangir T. Ibragim

Karaganda Medical University: ul. Gogolya 40, Karaganda, 110000, Kazakhstan

Abstract

D-hypovitaminosis in the working-age population is quite common in industrialized countries, especially when it comes to patients with chronic diseases, including respiratory ones. The role of vitamin D in calcium and bone homeostasis is well known. In recent years, vitamin D has been recognized to modulate many processes and regulatory systems involved in the immune response and reparative processes, in addition to the classic function of this vitamin. **Aim.** A review of the prevalence of D-hypovitaminosis in the working-age population with respiratory diseases was conducted using the *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus*, *clinicaltrials.gov* databases for 2014 – 2019. **Results.** Epidemiological and experimental studies have shown that low serum vitamin D is associated with impaired lung function, an increase in the incidence of inflammatory, infectious, or neoplastic diseases, which include asthma, COPD, and cancer. **Conclusion.** Knowledge of direct pathogenetic relationships between vitamin D levels and lung diseases is currently limited, although there is a number of studies that highlight the relevance of this relationship. A number of studies are contradictory in their results, which requires further study of the role of vitamin D levels in the pathogenesis of respiratory diseases and the need for its inclusion in the essential therapy to improve the effectiveness of treatment and accuracy of the prognosis. However, large-scale screening studies of vitamin D level for the purpose of its correction are costly, even with a single measurement.

Key words: vitamin D deficiency, risk factors, working-age population, respiratory diseases.

Conflict of interests. There is no conflict of interest.

Funding. This study was not supported financially.

© Ibrayeva L.K. et al., 2022

For citation: Ibrayeva L.K., Rybalkina D.Kh., Evmenova O.A., Turdaly F.M., Ibragim Zh.T. D-hypovitaminosis in working age patients with diseases of the respiratory organs: the risks and prevention. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (6): 891–898 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-6-891-898

Дефицит витамина D в настоящее время является глобальной проблемой, в т. ч. в Казахстане, при этом отмечается увеличение его распространенно-

сти в динамике. Недостаточность витамина D, определяемая уровнем 25(ОН)D в сыворотке крови < 30 и < 20 нг / мл, у женщин в постменопаузе составля-

ет 50 % в Таиланде и Малазии, 75 % — в США, 74–83,2 % — в России, 90 % — в Японии и Южной Корее. Выраженный дефицит витамина D очень распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, где средний уровень колеблется от 4 до 12 нг / мл [1].

По результатам скрининга у подростков (Алматы, Казахстан) распространенность гиповитаминоза витамина D составила 68 % при уровне $15,2 \pm 1,9$ нг / мл и 31,5 % — при уровне $4,2 \pm 2,8$ нг / мл [2].

Факторами риска для развития гиповитаминоза могут быть длительное пребывание в помещениях в дневное время (снижается уровень инсоляции, что характерно для трудоспособного населения), регион проживания, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение, новообразования, системные заболевания, иммунные нарушения.

Доказано, что пороговый уровень содержания витамина D < 11 нг / мл имеет выраженную взаимосвязь между кардиометаболическими маркерами (артериальное давление, уровень глюкозы, триглицеридов, инсулинорезистентность, уровень С-реактивного белка) у здоровых людей [3].

При обследовании рабочих из Южной Кореи, занятых в сфере производства электроники (с наличием стрессовой нагрузки в работе), у 24,8 % мужчин и 47,6 % женщин обнаружен выраженный дефицит (< 10 нг / мл) витамина D в сыворотке крови [4]. Учеными Италии в когортной группе работников 18–69 лет (индекс массы тела > 25 кг / м) выявлены 89,09 % лиц с гиповитаминозом, из них у 17,40 % отмечен выраженный уровень дефицита [5]. При определении уровня витамина D у солдат США выявлено недостаточное его содержание при избыточной массе тела и ожирении [6].

Для израильских врачей переменные, которые в значительной степени были связаны с низким и средним уровнем витамина D в сыворотке крови, были следующими:

- возраст;
- ночные смены;
- стационарная или амбулаторная практика (15 ± 6 нг / мл vs $19,7 \pm 6$ нг / мл; $p < 0,001$);
- этническое происхождение (уровень витамина D ниже у арабов по сравнению с евреями; $p = 0,04$) [7].

У работников энергетического предприятия Самары содержание витамина D₃ в сыворотке крови составляло 13,6–57,4 нг / мл при норме 30–100 нг / мл, при этом доля лиц со сниженной обеспеченностью витамином D составила 63,1 % [8]. При сравнении обеспеченности рациона питания витаминами и макронутриентами для рабочих и лиц, не занятых на производстве, обращает на себя внимание достоверно более выраженный дефицит потребления витамина D. Все это может служить обоснованием для масштабного скрининга на гиповитаминоз витамина D у трудоспособного населения и проведения в дальнейшем корректирующих мероприятий.

В структуре заболеваемости трудоспособного населения доля болезней органов дыхания (БОД) значительна, как и хронической обструктивной болезни

легких (ХОБЛ) — в структуре преждевременной смертности населения, при этом интересна роль витамина D (потребность и дефицит) в патогенетических процессах иммунных реакций, воспаления, пролиферации соединительной, гладкомышечной тканей.

Для оценки уровня витамина D в сыворотке крови используются следующие методы:

- иммуноферментный анализ;
- хемилюминесцентный иммунологический анализ;
- жидкостная хроматография;
- спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях;
- фотоэлектроколориметрия.

Дефицит витамина D определяется при его уровне < 20 нг / мл, тогда как значения 25(ОН)D в пределах 20–30 нг / мл расцениваются как недостаточность, концентрация 25(ОН)D < 10 нг / мл интерпретируется как выраженный дефицит витамина D [9].

В некоторых исследованиях оценка уровня 25(ОН)D проводилась в бронхоальвеолярном лаваже (предел обнаружения составлял 5–7 нмоль / л) [10]. Потребление витамина D с пищей приводило к повышению уровня циркулирующего 25(ОН)D, но не в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Помимо непосредственного измерения концентрации 25(ОН)D в сыворотке крови, по данным ряда исследований оценивались и косвенные маркеры его активности, среди которых — витамин D-связывающий белок (*GC-globulin*), который выполняет роль белка-переносчика витамина D и его метаболитов в плазме крови (уровень GC-глобулина у здоровых лиц составляет 176–623 мг / л вне зависимости от возраста).

Выделяются 3 основных электрофоретических варианта *GC-globulin* — Gc1F, Gc1S и Gc2, из которых 2 первых белка обладают большим сродством к 25(ОН)D. *GC-globulin* играет важную роль в предохранении организма от интоксикации свободным витамином D или служит своеобразным источником циркулирующего 25(ОН)-vitamin D₃ [11]. Низкий уровень GC-глобулина плазмы или сыворотки также связан с остеопорозом, болезнью Грейвса, тиреоидитом Хашимото, сахарным диабетом, ХОБЛ, синдромом приобретенного иммунодефицита, рассеянным склерозом, саркоидозом и ревматической лихорадкой.

Делеция гена рецептора витамина (*VDR*) приводила к хроническому воспалению и нарушению работы иммунной системы, что в конечном итоге способствовало развитию ХОБЛ в эксперименте [12]. Кроме того, сообщалось, что при других полиморфизмах белка, связывающего витамин D, снижался риск развития ХОБЛ или оказывалось влияние на частоту обострений этого заболевания. По данным некоторых исследований, напротив, никакой связи между полиморфизмом *VDR* и риском развития респираторных инфекций у пациентов с ХОБЛ не обнаружено [9].

Доказана роль витамина D в иммунной защите, которая при нарушении, в свою очередь, способна оказывать влияние на развитие БОД. Следует отметить, что почти все клетки, опосредующие адаптивный и врожденный иммунный ответ, включая активированные CD4- и CD8-лимфоциты, В-лимфоциты,

нейтрофилы и антиген-презентирующие клетки, такие как макрофаги и дендритные клетки, имеют рецепторы к витамину D, которые действуют как мощные иммуномодуляторы [10]. Иммуномодулирующее действие витамина D хорошо изучено на экспериментальной модели бронхиальной астмы (БА) аллергического генеза. Дефицит витамина D оказывает влияние на лимфодренаж и способен приводить к увеличению секреции Th2-цитокинов, выполняющих роль провоспалительных медиаторов [12].

Показано также, что 1,25-дигидрокси-витамин D ингибирует высвобождение эозинофилов и лимфоцитов в просвет дыхательных путей, снижает выработку интерлейкина (IL)-4, нарушает миграцию клеток, тем самым ослабляя воспалительный ответ [13]. 1,25(OH)D выступает мощным ингибитором созревания дендритных клеток, снижая экспрессию молекул класса II основного комплекса гистосовместимости и костимуляции, тем самым снижая выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-2, -12, -23 и интерферон- γ [9]. Установлено, что при включении в терапию 1,25-дигидрокси-витамина D на раннем этапе развития патологического процесса повышается уровень Th2-цитокинов (IL-4 и IL-13) и иммуноглобулина E, однако когда он назначается на более поздней стадии, то подавляется выброс IL-5 и эозинофилов. Показано, что дефицит витамина D сопряжен с повышением уровня эозинофилов и нейтрофилов, а при добавлении витамина D эти эффекты снижались.

При таких заболеваниях, как ХОБЛ и БА при помощи витамина D могут регулироваться синтез и деградация простагландина E_2 (PGE $_2$). С помощью этого механизма витамин D может модулировать функцию восстановления тканей, опосредованную фибробластами [14]. Ингибирующее действие витамина D и его метаболитов – 25(OH)D и 1,25(OH) $_2$ D на PGE $_2$ зависело от его концентрации.

Помимо этого, установлено, что витамин D может выступать как адъювант при других методах лечения. При добавлении витамина D и дексаметазона в CD4 $^+$ -регуляторные культуры Т-клеток от резистентных к глюкокортикостероидам (ГКС) пациентов с БА синтез IL-10 усиливался до уровня, сопоставимого с таковым у чувствительных к ГКС пациентов, получавших только дексаметазон [15].

При оценке антимикробной активности установлено, что витамин D может индуцировать экспрессию антимикробных пептидов и белков, таких как кателицидины (LL-37) и β -дефенсины (hBDs), которые вырабатываются моноцитами, макрофагами и эпителиальными клетками кожи и легких [10]. Антимикробные пептиды выступают в качестве первой линии защиты [16]. Повышенный уровень антимикробного мышинового β -дефенсина-2 обнаружен в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у мышей мужского и женского пола, получавших пищу, содержащую витамин D [10].

Действие витамина D $_3$ на антимикробную активность дыхательных путей человека оценивалось по данным исследования G.Luis et al. При воздействии витамина D $_3$ значительно увеличилась проти-

вомикробная активность дыхательных путей у некурящих лиц, тогда как антимикробная активность у курильщиков в ответ на прием витамина D $_3$ не изменялась [16]. Предполагается, что способность эпителия дыхательных путей активировать витамин D $_3$ у курильщиков может изменяться. При воздействии экстракта сигаретного дыма на эпителий дыхательных путей человека нарушается экспрессия гена CYP27B1 (α -гидроксилаза), ответственного за активацию 25(OH)D [16].

Гиповитаминоз D способен воздействовать на гладкую мускулатуру дыхательных путей и приводить к ремоделированию легких, оказывая влияние на пролиферацию фибробластов, синтез коллагена и модуляцию уровней матричной металлопротеиназы [9]. По данным исследования *in vitro* с использованием клеток гладкой мускулатуры бронхов человека продемонстрировано, что 1,25-дигидрокси-витамин D ингибирует пролиферацию клеток гладкой мускулатуры бронхов, оказывая тормозящее влияние на клеточный цикл. Эти данные подтверждены по результатам исследования A.Gupta et al. — отмечено увеличение массы гладкой мускулатуры бронхов у детей с дефицитом витамина D, страдающих БА [12].

Участие витамина D в фибропролиферации в ответ на воспаление и повреждение бронхиального эпителия обусловило появление гипотезы о том, что он играет роль в развитии интерстициальных заболеваний легких [9]. По данным исследования Xiangde Liu et al. установлено, что 25(OH)D и 1,25(OH) $_2$ D усиливают опосредованное фибробластами сокращение коллагенового геля. Способность витамина D ингибировать выработку PGE $_2$ может составлять часть усиленного сокращения коллагенового геля. Сокращение наблюдалось также в присутствии индометацина, который блокирует синтез PGE $_2$. Это говорит о том, что при помощи витамина D может усиливаться сокращение коллагенового геля с помощью PGE $_2$ -зависимых механизмов [14].

Несоответствие результатов по взаимосвязи между уровнями 25(OH)D в сыворотке и функцией легких у пациентов с ХОБЛ обусловило появление гипотезы о том, что существуют подгруппы пациентов с ХОБЛ с различной генетической предрасположенностью к развитию дефицита витамина D. Связь между уровнями витамина D в сыворотке и тяжестью ХОБЛ была описана как особозначимая у лиц с определенными вариантами генов транспортного белка витамина D, что, в свою очередь, независимо связано с повышенным риском развития ХОБЛ [9].

Выявлена взаимосвязь между экспрессией полиморфизмов гена VDR, таких как Fok-I и Taq-I, и повышенным риском инфекций дыхательных путей. Несмотря на то, что в исследовании NHANES-III (National Health And Nutrition Examination Survey) наблюдалась связь между уровнем витамина D и частотой инфекций верхних дыхательных путей у пациентов с диагнозом ХОБЛ и / или БА, по данным исследования VIDARIS (Vitamin D and Acute Respiratory Infection Study) сделан вывод о том, что при добавлении витамина D $_3$ не снижается частота инфекций

верхних дыхательных путей. Тем не менее следует отметить, что у участников данного исследования изначально не отмечалось дефицита витамина D (средний исходный уровень витамина D составлял 29 нг / мл), что, возможно, повлияло на результаты исследования. По данным исследования *M. Moberg et al.*, целью которого являлась оценка связи между уровнем витамина D и фенотипами ХОБЛ, сделано заключение об отсутствии корреляции между концентрацией витамина D и фенотипами ХОБЛ [17]. Наличие гена *VDBP rs 7041* предрасполагает к дефициту витамина D, что, в свою очередь, связано со снижением функции легких [12]. При генетической восприимчивости к ХОБЛ с вариантами генов *VDBP* требуется дальнейшее изучение функциональных механизмов *VDBP*.

В бронхиальном дереве здоровых легких человека содержится приблизительно 2 000 различных бактериальных геномов на 1 см². Существуют разнообразные микробные сообщества, среди которых выделяются *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Firmicutes*. Точно так же в здоровом микробиоме легких мышей преобладают виды этих типов, а также *актинобактерии* и *цианобактерии*. Микробиом легкого изменяется от младенчества до взрослого возраста, причем соотношение *Bacteroidetes: Firmicutes / Gammaproteobacteria* увеличивается с возрастом у мышей без специфических патогенов. У мышей, на протяжении всей жизни которых в рационе питания присутствовал витамин D, наблюдалась гендерное различие в микробиоте легких, с повышенными уровнями операционной таксономической единицы (OTU) *Acinetobacter* у самок. Этот эффект не отмечался у мышей с дефицитом витамина D или дефицитом витамина D, приобретенном в раннем взрослом возрасте. Кроме того, отмечается обратная корреляция уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови с общими бактериальными OTU и *Pseudomonas* OTU в легких.

M. Roggenbuck et al. выявлена отрицательная связь между циркулирующим 25(ОН)D и OTU невыявленного *Pseudomonas*, что может быть наиболее клинически значимым для пациентов, у которых *Pseudomonas* играет центральную роль в прогрессировании заболевания, например при муковисцидозе или ХОБЛ. Предполагается, что статус витамина D (или циркулирующий 25(ОН)D) может снижаться при наличии патобионтов в легких. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования, чтобы подтвердить доклинические результаты [10].

По данным крупного популяционного исследования показана корреляция между уровнем витамина D и функцией легких [12], что также было зафиксировано на экспериментальной модели у мышей с дефицитом витамина D. Продемонстрирована положительная связь между потреблением пищи, богатой витамином D, и такими показателями функции внешнего дыхания, как объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), соотношение показателей ОФВ₁ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), а также отрицательная связь с заболеваемостью ХОБЛ. По данным того же исследования, концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови

была положительно связана с распространенностью ХОБЛ, но не с уровнем ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Эти данные позволили также сделать вывод о том, что наличие витамина D в рационе питания не является идеальным показателем статуса витамина D.

По данным проспективного когортного исследования взаимосвязи между исходным уровнем витамина D в сыворотке крови и смертностью в группе пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени не выявлено. Однако *L. Janssens et al.* обнаружено, что уровень 25(ОН)D в сыворотке достоверно коррелировал с показателем ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ по сравнению с курящими людьми без ХОБЛ [9]. Ограничением указанных исследований является то, что сезонные колебания и широта, при которых изменяется воздействие солнечного света и, следовательно, уровень витамина D, не были приняты во внимание.

По данным исследования *C. Trevisan et al.* установлено, что минеральная плотность кости у пожилых пациентов с ХОБЛ коррелирует с тестами функции легких, в частности, степенью ограничения воздушного потока — патофизиологическим признаком ХОБЛ [18]. По данным исследования *S. Mulrennan et al.* продемонстрировано, что низкий уровень витамина D является фактором риска развития бронхита и симптомов стеснения в груди после адаптации к хроническому заболеванию. Более высокие уровни витамина D коррелируют с лучшей функцией легких [19].

При изучении влияния витамина D на скелетные мышцы сделано предположение о том, что его дефицит способствует слабости дыхательных мышц, которая наблюдается на поздних стадиях ХОБЛ [9]. По данным исследования *M. Hornikx et al.* выявлено значительное увеличение силы дыхательной мускулатуры на фоне приема витамина D. Однако по данным еще одного пилотного исследования эффект витамина D при ХОБЛ на фоне умеренной физической нагрузки не показан. При этом данные работы не располагали большим объемом выборки и были непродолжительны, что указывает на необходимость проведения более масштабных исследований с более длительным периодом наблюдения.

Выдвинут ряд гипотез, объясняющих связь между ХОБЛ и остеопенией. Во-первых, сообщалось, что при более высоком уровне цитокинов, связанном с обструкцией дыхательных путей, наблюдается синергичный эффект с белковой триадой, включающей остеопротегерин, рецепторный активатор ядерного фактора κ B и рецепторный активатор ядерного фактора каппа-B-лиганда, стимулирующие резорбцию костной ткани у пациентов с эмфиземой [20]. Однако при ХОБЛ существенной корреляции между уровнями сывороточного C-реактивного белка, IL-1, IL-6 и минеральной плотностью кости также не обнаружено [17]. Во-вторых, сывороточный витамин D — известный фактор, оказывающий влияние на костный метаболизм — часто снижался у пациентов с ХОБЛ, что приводило к повышению риска остеопороза [21].

При проведении анализа рандомизированных клинических исследований по влиянию витамина D на течение БОД, зарегистрированных на сайте

<https://clinicaltrials.gov>, выявлено, что 28 исследований выполнены в США, 14 — в Европе, по 7 — в странах Средней и Южной Азии. Исследовались как острые, так и хронические БОД (острые инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, пневмонии, ХОБЛ, туберкулез, БА, муковисцидоз). Канадскими учеными при проведении рандомизированного контролируемого исследования выявлено, что потребление витамина D₃ студентами (в сравнении с плацебо) в осенний период было связано со значительно более низким риском лабораторно подтвержденных инфекций верхних дыхательных путей (относительный риск (ОР) — 0,54; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) — 0,34–0,84; $p = 0,007$) и значительно меньшей средней вирусной нагрузкой, что свидетельствует о том, что добавки витамина D₃ являются перспективным вмешательством для профилактики инфекций верхних дыхательных путей [22].

У страдающих аллергическим ринитом детей, проживающих в Астане (Казахстан), также показана эффективность применения витамина D в дополнение к симптоматической терапии при острых респираторных инфекциях и уменьшение катарального периода в 1,43 раза ($p < 0,01$), фебрильного периода и средней продолжительности симптоматики ($5,3 \pm 1,1$ дня vs $9,1 \pm 1,4$ дня в группе контроля; $p < 0,05$) [23]. Исследователями из США установлено преимущество ежемесячного приема витамина D в высоких дозах в сравнении со стандартными дозами у пожилых людей (в возрасте ≥ 60 лет) — отмечено снижение частоты возникновения острых респираторных инфекций (коэффициент заболеваемости (*Incidence Rate Ratio* — IRR) — 0,60; 95%-ный ДИ — 0,38–0,94; $p = 0,02$) без риска гиперкальциемии или камнеобразования в почках [24].

Бельгийскими учеными по данным одноцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования выявлено, что при высоких дозах витамина D в выборке пациентов с ХОБЛ частота обострений не снижалась. Но у участников с выраженным дефицитом витамина D (< 10 нг / мл) в начале приема добавки могут понизиться тяжесть обострения (соотношение показателей с группой приема плацебо — 0,57; 95%-ный ДИ — 0,33–0,98; $p = 0,042$) [25]. По данным многоцентрового исследования, проведенного в Великобритании, также не показано влияния витамина D₃ на развитие обострений ХОБЛ, но установлено протективное действие на степень тяжести обострения при изначальном уровне $25(\text{ОН})\text{D} < 50$ нмоль / л [26].

Учеными из США отмечено, что при добавлении высоких доз витамина D₃ у больных, получающих искусственную вентиляцию легких в отделении интенсивной терапии, безопасно увеличилась концентрация $25(\text{ОН})\text{D}$ в плазме до нормальных значений, что было связано с уменьшением продолжительности пребывания в стационаре без изменения других клинических исходов [27]. Выявлено, что недостаточность витамина D связана с изменением состава микробиоты, которое может способствовать развитию воспалительных процессов у больных муковисцидо-

зом [28]. При обследовании больных БА выявлено, что при добавлении к терапии витамина D₃ частота обострений у взрослых не снижалась [29]. При описании клинического случая показано, что дефицит витамина D и кальция может способствовать развитию спазма гортани, имитирующего БА [30].

Учитывая ряд эффектов, вызываемых витамином D, воздействие на пролиферацию и активность иммунных клеток, экспрессию ангиотензинпревращающего фермента-2 в легочной артерии, снижение поверхностного натяжения в альвеолах, а также безопасность и простоту введения, следует рассмотреть возможность добавки витамина D в качестве адъюванта при профилактике и лечении COVID-19 [31].

В настоящее время с целью снижения риска заражения лицам из группы риска заражения гриппом и / или COVID-19 рекомендуется рассмотреть возможность приема 10 000 МЕ в сутки витамина D в течение нескольких недель для более быстрого повышения концентрации $25(\text{ОН})\text{D}$ в организме, а затем — 5 000 МЕ в сутки. Целевой уровень $25(\text{ОН})\text{D}$ должен составлять > 40 – 60 нг / мл (100 – 150 нмоль / л). Для лечения COVID-19 могут быть полезны более высокие дозы витамина D₃ [32].

При проведении метаанализа 16 исследований выявлена обратная корреляция увеличения потребления витамина D с риском развития рака легких (ОР — 0,854; 95%-ный ДИ — 0,741–0,984). При построении линейной модели анализа доза-ответ показано, что с увеличением потребления витамина D на 100 МЕ в день риск рака легких снижался на 2,4 % (ОР — 0,976; 95%-ный ДИ — 0,957–0,995; $p = 0,018$) [33]. У пациентов с немелкоклеточным раком легкого (наиболее распространенного рака легких) с выраженным дефицитом $25(\text{ОН})\text{D}$ при добавлении к терапии витамина D при ранней стадии аденокарциномы легкого в течение 1 года после операции улучшается выживаемость. Кроме того, обнаружено, что полиморфизм белка, связывающего витамин D, также оказывает влияние на выживаемость [34].

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, препаратами для профилактики дефицита витамина D являются колекальциферол (D₃) и эргокальциферол (D₂), для лечения — колекальциферол. Лицам в возрасте 18–50 лет для профилактики дефицита витамина D рекомендуется ≥ 600 – 800 МЕ витамина D в сутки, старше 50 лет — ≥ 800 – $1\,000$ МЕ. Лечение дефицита витамина D у взрослых рекомендуется начинать с суммарной насыщающей дозы под контролем врача, по схемам, с учетом выявленного уровня и сопутствующей патологии, с дальнейшим переходом на поддерживающие дозы [1].

Согласно европейским рекомендациям, потребление витамина D для взрослых старше 18 лет с сентября по апрель составляет 800–2 000 МЕ (20,0–50,0 мкг) в сутки в зависимости от массы тела; лицам с ожирением, входящим в группу риска (индекс массы тела — 30 кг / м²), — 1 600–4 000 МЕ (40–100 мкг) в сутки в течение 1 года; лицам, работающим в ночные смены, и взрослым представителями негроидной

расы — 1 000–2 000 МЕ (25–50 мкг) в сутки на протяжении 1 года. Терапевтическая доза при выраженном дефиците должна составлять 1 000–10 000 МЕ в сутки в течение 1–3 мес. при контроле уровня 1 раз в полгода. При заболеваниях в отсутствие лечения при дефиците витамина D может значительно снизиться эффективность базисной терапии или измениться развитие болезни [35]. Возможным затруднением для проведения масштабных скрининговых исследований уровня витамина D является затратность определения его уровня даже с однократным мониторингом при его коррекции.

Заключение

Роль витамина D в кальциевом и костном гомеостазе хорошо известна. В последние годы признано, что, помимо этой классической функции, витамин D модулирует множество процессов и регуляторных систем, участвуя в иммунном ответе и репаративных процессах. Гиповитаминоз D — довольно частое явление у лиц трудоспособного возраста в промышленно развитых странах, в т. ч. у пациентов с БОД. Согласно эпидемиологическим данным, низкий уровень сывороточного витамина D связан с нарушением функции легких, увеличением частоты воспалительных, инфекционных или опухолевых заболеваний, среди которых можно выделить БА, ХОБЛ и рак. Хотя знания о прямых патогенетических связях между уровнем витамина D и болезнями легких в настоящее время ограничены, имеется ряд эпидемиологических и экспериментальных исследований, по данным которых подчеркивается актуальность этой связи.

Таким образом, при дальнейшем изучении этих процессов должным образом будет оценена роль витамина D в патогенезе БОД и при этом, возможно, повысится эффективность лечения и точность прогноза при включении в терапию и коррекции его уровня.

Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика: клинические рекомендации. М.; 2015. Доступно на: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/D%2019042014.pdf>
2. Пушкарев К.А., Каусова Г.К., Берлизова Ю.А. и др. Дефицит витамина D как фактор снижения работоспособности у подростков. *Медицина* (Алматы). 2018; 2 (188): 34–38. Доступно на: <https://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2018/2018-2/34-38.pdf>
3. Tepper S., Shahar D.R., Geva D. et al. Identifying the threshold for vitamin D insufficiency in relation to cardiometabolic markers. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24 (5): 489–494. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.10.025.
4. Jung Y.S., Chae C.H., Kim Y.O. et al. The relationship between serum vitamin D levels and sleep quality in fixed day indoor field workers in the electronics manufacturing industry in Korea. *Ann. Occup. Environ. Med.* 2017; 29: 25. DOI: 10.1186/s40557-017-0187-7.
5. Vigna L., Cassinelli L., Tirelli A.S. et al. 25(OH)D levels in relation to gender, overweight, insulin resistance, and inflammation in a cross-sectional cohort of northern Italian workers: evidence in support of preventive health care programs. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017; 36 (4): 253–260. DOI: 10.1080/07315724.2016.1264280.
6. McCarthy M.S., Elshaw E.B., Szekely B.M., Pflugeisen B. Health promotion research in active duty army soldiers: The road to a fit and ready force. *Nurs. Outlook.* 2017; 65 (5, Suppl.): S6–16. DOI: 10.1016/j.outlook.2017.06.009.
7. Munter G., Levi-Vineberg T., Sylvestsky N. Vitamin D deficiency among physicians: a comparison between hospitalists and community-based physicians. *Osteoporos. Int.* 2015; 26 (6): 1673–1676. DOI: 10.1007/s00198-015-3028-y.
8. Горбачев Д.О., Сучков В.В., Сазонова О.В. и др. Анализ содержания витаминов в крови и моче у работников топливно-энергетического предприятия. *Современные проблемы науки и образования.* 2016; (6). Доступно на: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25474>
9. García de Tena J., El Hachem Debek A., Hernández Gutiérrez C. et al. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 5 (50): 179–184. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.023.
10. Roggenbuck M., Anderson D., Klingenberg K.B. et al. Vitamin D and allergic airway disease shape the murine lung microbiome in a sex-specific manner. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 116. DOI: 10.1186/s12931-016-0435-3.
11. Авербах М.М., Панова Л.В., Губкина М.Ф. и др. Содержание витамин-D-связывающего протеина в плазме крови у детей и подростков, больных различными формами туберкулеза органов дыхания. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2018; (4): 43–47. DOI: 10.17513/mjpf.12180.
12. Bakera K.E., Bonvinia S.J., Donovan C. et al. Novel drug targets for asthma and COPD: Lessons learned from *in vitro* and *in vivo* models. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (2): 181–198. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.008.
13. Topilski I., Flaishon L., Naveh Y. et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Th2 cells *in vivo* are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34 (4): 1068–1076. DOI: 10.1002/eji.200324532.
14. Liu X., Nelson A., Wang X. et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (1): 40–50. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0211oc.
15. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (1): 146–155. DOI: 10.1172/JCI21759.
16. Buonfiglio V.L.G., Cano M., Pezzulo A.A. et al. Effect of vitamin D₃ on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled doubleblind trial. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 1 (4): e000211. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000211.
17. Moberg M., Ringbaek T., Bazeghi N.R. et al. Association between vitamin D status and COPD phenotypes. *Lung.* 2014; 4 (192): 493–497. DOI: 10.1007/s00408-014-9582-9.
18. Trevisan C., Vianello A., Veronese N. et al. The association between bone mineral density and airflow limitation in a cohort of fit elderly women. *Lung.* 2016; 6 (194): 897–904. DOI: 10.1007/s00408-016-9948-2.
19. Mulrennan S., Hunter M., Hui J. et al. Vitamin D and respiratory health in the Busselton healthy ageing study. *Eur. Respir. J.* 2016; 60 (48): PA1137. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1137.
20. Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 157. DOI: 10.1186/1465-9921-12-157.
21. Persson L.J.P., Aanerud M., Hiemstra P.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One.* 2012; 7 (6): e38934. DOI: 10.1371/journal.pone.0038934.
22. Goodall E.C., Granados A.C., Luinstra K. et al. Vitamin D₃ and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 273. DOI: 10.1186/1471-2334-14-273.
23. Жумамбаева С.М., Розенсон Р.И., Моренко М.А. Эффективность применения витамина D при острых респираторных инфекциях у детей, страдающих аллергическим ринитом. *Клиническая медицина Казахстана.* 2013; (2 (28)): 76. Доступно

на: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-vitamina-d-pri-ostroyh-respiratornykh-infektsiyah-u-detey-stradayushchih-allergicheskimi-rinitom/viewer>

24. Ginde A.A., Blatchford P., Breese K. et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65 (3): 496–503. DOI: 10.1111/jgs.14679.
 25. Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (2): 105–114. DOI: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004.
 26. Martineau A.R., James W.Y., Hooper R.L. et al. Vitamin D₃ supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 120–130. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70255-3.
 27. Han J.E., Jones J.L., Tangpricha V. et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 4: 59–65. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.04.004.
 28. Kanhere M., He J., Chassaing B. et al. Bolus weekly vitamin D₃ supplementation impacts gut and airway microbiota in adults with cystic fibrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (2): 564–574. DOI: 10.1210/je.2017-01983.
 29. Castro M., King T.S., Kunselman S.J. et al. Effect of vitamin D₃ on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311 (20): 2083–2091. DOI: 10.1001/jama.2014.5052.
 30. Masoero M., Bellocchia M., Ciuffreda A. et al. Laryngeal spasm mimicking asthma and vitamin d deficiency. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (3): 267–269. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.3.267.
 31. Ebadi M., Montano-Loza A.J. Perspective: Improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74 (6): 856–859. DOI: 10.1038/s41430-020-0661-0.
 32. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 988. DOI: 10.3390/nu12040988.
 33. Wei H., Jing H., Wei Q. et al. Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: a dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (37): e12282. DOI: 10.1097/MD.00000000000012282.
 34. Akiba T., Morikawa T., Odaka M. et al. Vitamin D supplementation and survival of patients with non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (17): 4089–4097. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0483.
 35. Плудовски П., Карчмаревич Э., Байер М. Практические рекомендации по поступлению витамина D и лечению его дефицита в центральной Европе – рекомендуемое потребление витамина D среди населения в целом и в группах риска по дефициту витамина D. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2014; (2): 109–118. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-rekomendatsii-po-postupleniyu-vitamina-d-i-lecheniyu-ego-defitsita-v-tsentralnoy-evrope-rekomenduemoe-potrebleniye/viewer>
- Поступила: 17.01.20**
Принята к печати: 04.10.22

References

1. Ministry of Health of the Russian Federation. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E. et al. [Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention: Clinical recommendations]. Moscow; 2015. Available at: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoy-pomoshchi/D%2019042014.pdf> (in Russian).
2. Pushkarev K.A., Kausova G.K., Berlizeva Y.A. et al. [Vitamin D deficiency as a factor in the deterioration of working capacity in adolescents]. *Meditsina (Almaty).* 2018; (2 (188)): 34–38. Available at: <https://www.medzdrav.kz/images/magazine/medecine/2018/2018-2/34-38.pdf> (in Russian).
3. Tepper S., Shahar D.R., Geva D. et al. Identifying the threshold for vitamin D insufficiency in relation to cardiometabolic markers. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2014; 24 (5): 489–494. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.10.025.
4. Jung Y.S., Chae C.H., Kim Y.O. et al. The relationship between serum vitamin D levels and sleep quality in fixed day indoor field workers in the electronics manufacturing industry in Korea. *Ann. Occup. Environ. Med.* 2017; 29: 25. DOI: 10.1186/s40557-017-0187-7.
5. Vigna L., Cassinelli L., Tirelli A.S. et al. 25(OH)D levels in relation to gender, overweight, insulin resistance, and inflammation in a cross-sectional cohort of northern Italian workers: evidence in support of preventive health care programs. *J. Am. Coll. Nutr.* 2017; 36 (4): 253–260. DOI: 10.1080/07315724.2016.1264280.
6. McCarthy M.S., Elshaw E.B., Szekely B.M., Pflugeisen B. Health promotion research in active duty army soldiers: The road to a fit and ready force. *Nurs. Outlook.* 2017; 65 (5, Suppl.): S6–16. DOI: 10.1016/j.outlook.2017.06.009.
7. Munter G., Levi-Vineberg T., Sylvestry N. Vitamin D deficiency among physicians: a comparison between hospitalists and community-based physicians. *Osteoporos. Int.* 2015; 26 (6): 1673–1676. DOI: 10.1007/s00198-015-3028-y.
8. Gorbachev D.O., Suchkov V.V., Sazonova O.V. et al. Analysis of the content of vitamins in the blood and urine of workers of the fuel and energy enterprises. *Sovrenennyye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; (6): 1–8. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25474> (in Russian).
9. García de Tena J., El Hachem Debek A., Hernández Gutiérrez C. et al. The role of vitamin D in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and other respiratory diseases. papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch. Bronconeumol.* 2014; 50 (5): 179–184. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.023.
10. Roggenbuck M., Anderson D., Klingenberg K.B. et al. Vitamin D and allergic airway disease shape the murine lung microbiome in a sex-specific manner. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 116. DOI: 10.1186/s12931-016-0435-3.
11. Averbakh M.M., Panova L.V., Gubkina M.F. et al. [Blood plasma vitamin-D binding protein content in children and adolescents, patients with various forms of lung tuberculosis]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2018; (4): 43–47. DOI: 10.17513/mjpf.12180 (in Russian).
12. Bakera K.E., Bonvinia S.J., Donovan C. et al. Novel drug targets for asthma and COPD: Lessons learned from *in vitro* and *in vivo* models. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 29 (2): 181–198. DOI: 10.1016/j.pupt.2014.05.008.
13. Topilski I., Flaishon L., Naveh Y. et al. The anti-inflammatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on Th2 cells *in vivo* are due in part to the control of integrin-mediated T lymphocyte homing. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34 (4): 1068–1076. DOI: 10.1002/eji.200324532.
14. Liu X., Nelson A., Wang X. et al. Vitamin D modulates prostaglandin E2 synthesis and degradation in human lung fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (1): 40–50. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0211oc.
15. Xystrakis E., Kusumakar S., Boswell S. et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (1): 146–155. DOI: 10.1172/JCI21759.
16. Buonfiglio V.L.G., Cano M., Pezzulo A.A. et al. Effect of vitamin D₃ on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled doubleblind trial. *BMJ Open Respir. Res.* 2017; 1 (4): e000211. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000211.
17. Moberg M., Ringbaek T., Bazeghi N.R. et al. Association between vitamin D status and COPD phenotypes. *Lung.* 2014; 4 (192): 493–497. DOI: 10.1007/s00408-014-9582-9.
18. Trevisan C., Vianello A., Veronese N. et al. The association between bone mineral density and airflow limitation in a cohort of fit elderly women. *Lung.* 2016; 6 (194): 897–904. DOI: 10.1007/s00408-016-9948-2.
19. Mulrennan S., Hunter M., Hui J. et al. Vitamin D and respiratory health in the Busselton healthy ageing study. *Eur. Respir. J.* 2016; 60 (48): PA1137. DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA1137.
20. Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG/RANK/RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011; 12 (1): 157. DOI: 10.1186/1465-9921-12-157.

21. Persson L.J.P., Aanerud M., Hiemstra P.S. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. *PLoS One*. 2012; 7 (6): e38934. DOI: 10.1371/journal.pone.0038934.
22. Goodall E.C., Granados A.C., Luinstra K. et al. Vitamin D₃ and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect. Dis.* 2014; 14: 273. DOI: 10.1186/1471-2334-14-273.
23. Zhumambayeva S.M., Rozenson R.I., Morenko M.A. [The effectiveness of vitamin D in acute respiratory infections in children suffering from allergic rhinitis]. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana*. 2013; (2 (28)): 76. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-primeneniya-vitamina-d-pri-ostryh-respiratornyh-infektsiyah-u-detey-stradayushih-allergicheskimi-rinitom/viewer> (in Russian).
24. Ginde A.A., Blatchford P., Breese K. et al. High-dose monthly vitamin D for prevention of acute respiratory infection in older long-term care residents: a randomized clinical trial. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2017; 65 (3): 496–503. DOI: 10.1111/jgs.14679.
25. Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2012; 156 (2): 105–114. DOI: 10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00004.
26. Martineau A.R., James W.Y., Hooper R.L. et al. Vitamin D₃ supplementation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ViDiCO): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (2): 120–130. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70255-3.
27. Han J.E., Jones J.L., Tangpricha V. et al. High dose vitamin D administration in ventilated intensive care unit patients: a pilot double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016; 4: 59–65. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.04.004.
28. Kanhere M., He J., Chassaing B. et al. Bolus weekly vitamin D₃ supplementation impacts gut and airway microbiota in adults with cystic fibrosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018; 103 (2): 564–574. DOI: 10.1210/je.2017-01983.
29. Castro M., King T.S., Kunselman S.J. et al. Effect of vitamin D₃ on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311 (20): 2083–2091. DOI: 10.1001/jama.2014.5052.
30. Masoero M., Bellocchia M., Ciuffreda A. et al. Laryngeal spasm mimicking asthma and vitamin d deficiency. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2014; 6 (3): 267–269. DOI: 10.4168/aaair.2014.6.3.267.
31. Ebadi M., Montano-Loza A.J. Perspective: Improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020; 74 (6): 856–859. DOI: 10.1038/s41430-020-0661-0.
32. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 988. DOI: 10.3390/nu12040988.
33. Wei H., Jing H., Wei Q. et al. Associations of the risk of lung cancer with serum 25-hydroxyvitamin D level and dietary vitamin D intake: a dose-response PRISMA meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (37): e12282. DOI: 10.1097/MD.00000000000012282.
34. Akiba T., Morikawa T., Odaka M. et al. Vitamin D supplementation and survival of patients with non-small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24 (17): 4089–4097. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0483.
35. Pludowski P., Karchmarevich E., Bayer M. [Practical guidelines for the supplementation of vitamin d and the treatment of deficits in central Europe – recommended vitamin d intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2014; (2): 109–118. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prakticheskie-rekomendatsii-po-postupleniyu-vitamina-d-i-lecheniyu-ego-defitsita-v-tsentralnoy-evrope-rekomenduemo-potreblenie/viewer> (in Russian).

Received: January 17, 2020

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Ибраева Лязат Катаевна — д. м. н., заведующая кафедрой внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды», тел.: (747) 151-63-04; e-mail: libraeva@qmu.kz (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-0258>)

Lyazat K. Ibrayeva, MD, Karaganda Medical University, Head of the Department of Internal Medicine No.3, tel.: (747) 151-63-04; e-mail: libraeva@qmu.kz (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-0258>)

Рыбалкина Дина Хабибуллаевна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 3 Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды», тел.: (747) 387-82-99; e-mail: yast666@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2041-1259>)

Dina Kh. Rybalkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Internal Medicine No.3, Karaganda Medical University; tel.: (747) 387-82-99; e-mail: yast666@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2041-1259>)

Евменова Ольга Анатольевна — резидент II курса по специальности «Пульмонология, в том числе детская» Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды»; тел.: (771) 129-62-41; e-mail: Evmenova@kgmu.kz

Olga A. Evmenova, 2nd year Resident, specialty “Pulmonology, including pediatric”, Karaganda Medical University; tel.: (771) 129-62-41; e-mail: Evmenova@kgmu.kz

Турдалы Фариза Манарбекқызы — резидент II курса по специальности «Пульмонология, в том числе детская» Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды»; тел.: (7775) 627-86-69; e-mail: lab_epid_karaganda@mail.ru

Fariza M. Turdaly, 2nd year resident in the specialty “Pulmonology, including pediatric” Karaganda Medical University; tel.: (7775) 627-86-69; e-mail: lab_epid_karaganda@mail.ru

Ибрагим Жахангир Тажимуратович — резидент II курса по специальности «Пульмонология, в том числе детская» Некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды»; тел.: (7775) 627-86-69; e-mail: Ibragim@kgmu.kz

Zhahangir T. Ibragim, 2nd year resident in the specialty “Pulmonology, including pediatric” Karaganda Medical University; tel.: (7775) 627-86-69; e-mail: Ibragim@kgmu.kz

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.