

А.Э. Макаревич

Белорусский государственный
медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь

ЭФФЕКТЫ ВИТАМИНА D₃ ПРИ ОБСТРУКТИВНЫХ БОЛЕЗНЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ (обзор литературы)

Резюме

В обзоре литературы освещается роль витамина D₃ (вD₃) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА). В нем суммированы новые функции вD₃, его молекулярные и клеточные механизмы действия, а также данные по взаимосвязи статуса вD₃ и ХОБЛ/БА. Дефицит вD₃ часто наблюдается у больных ХОБЛ/БА, возможная роль этой связи обсуждается. ХОБЛ/БА (имеющие воспалительную основу, дисбаланс во врожденном и приобретенном иммунитете) могут быть связаны с активностью вD₃. Так, у пациентов данного профиля тяжелый дефицит вD₃ коррелировал с более частыми обострениями и госпитализациями. Точный механизм действия вD₃ пока не совсем ясен. Его дефицит усиливал развитие характерных признаков ХОБЛ/БА, влияя на функцию воспалительных и структурных клеток, различные процессы и регуляторные системы, включая резистентность макроорганизма, воспаление, иммунитет, функционирование скелетных мышц, защиту против ремоделирования бронхов и ответ на терапию глюкокортикоидами. Включение в стандартные схемы лечения ХОБЛ/БА добавок вD₃ может дать определенную пользу у ряда пациентов и улучшить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, витамин D₃, обострение, инфекция, физическая нагрузка, иммуномодуляция, мышечная функция, системные проявления, восполнение.

Если роль витамина D₃ (вD₃) в гомеостазе кальция и костной ткани хорошо известна, то его активность при других физиологических и патологических процессах (в том числе и в развитии заболеваний органов дыхания) начинает изучаться только в последние годы. Анализ ряда исследований предполагает наличие связи между уровнем вD₃ и широким спектром патологии [1, 2]. Так, показано [3-6], что дефицит вD₃ — важный фактор, связанный с разной хронической патологией легких. Пока не ясно, является ли этот дефицит этиологическим фактором хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или он — просто проявление болезни? Также малоизучен и вопрос, в какой степени ведущие патофизиологические процессы при ХОБЛ (воспаление, оксидативный стресс и деструкция паренхимы), а также дефектный противобактериальный ответ могут быть уменьшены посредством действия активного метаболита вD₃ — 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриола).

Хотя курение — главный фактор риска развития ХОБЛ, все же она развивается почти у 30% лиц, которые никогда не курили. Это указывает на то, что и другие факторы (генетика, образ жизни, питание, схема изменения функции легких,

в том числе и дефицит вD₃) играют определенную роль. Обнаружено [2, 3, 7], что физиологическая концентрация вD₃ ассоциирована с различной экспрессией генов в легких человека; вD₃-чувствительные гены (связанные с функционированием легких) играют важную роль в процессах воспаления и моделирования дыхательных путей (ключевых аспектах патогенеза ХОБЛ). Вероятно, вD₃ влияет на экспрессию этих генов посредством изменения уровня активного кальцитриола в легочной ткани. Последний, связываясь со специфическими рецепторами ядра клетки (VDR), регулирует экспрессию генов, ответственных за многие структурно-функциональные изменения (включая воспаление, пролиферацию, смерть клеток и тканевое ремоделирование).

Ряд важных факторов, влияющих на результаты, часто не учитывались в дизайне проведенных исследований, к тому же во многих из них имелась разница в исходном уровне вD₃. Кроме того, большая часть экспериментальных работ сфокусирована на оценке эффектов активного 1,25(OH)₂D₃ в системной циркуляции, включая легкие. Не установлено также, как колеблется популяционный уровень первичного биомаркера вD₃ в организме — 25(OH)D₃ в сыворотке крови

© А.Э. Макаревич

и имеются ли *in vivo* у кальцитриола эффекты, наблюдаемые *in vitro*.

ХОБЛ — системная болезнь (имеющая воспалительную основу) со многими взаимно накладывающимися патофизиологическими нарушениями, способными влиять на многие этапы метаболического превращения VD_3 . Интерес к изучению его роли при ХОБЛ обусловлен наличием VDR в клетках гладких мышц и иммунной системы, стенке сосудов и легочной ткани; периферических гидроксилаз (влияющих на метаболизм VD_3) в альвеолярных клетках и иммунных, а также различного полиморфизма VD_3 -связывающего белка (VDBP), ассоциированного с частотой развития ХОБЛ [8]. Все время появляются доказательства, определенно указывающие на важную роль в патогенезе ХОБЛ дефицита VD_3 , благоприятствующего развитию патологических процессов в бронхолегочной ткани [1-3, 6].

Согласно американским данным [9], 1/3 их популяции находится в группе риска наличия дефицита или недостаточного уровня VD_3 (соответственно <20 и 20-30 нг/мл). Дефицит VD_3 часто выявляется при выраженной ХОБЛ (у 40-80% пациентов) по сравнению с общей популяцией [10-13]. Причем тяжелый дефицит VD_3 (<10 нг/мл) отмечался у 40% пациентов с ХОБЛ, тогда как нормальный уровень (>30 нг/мл) — только у отдельных больных. Отмечено [11], что в ходе нарастания тяжести ХОБЛ также увеличивалась частота этого дефицита (с 43 до 54% у пациентов с III и IV степенью тяжести ХОБЛ). Причем среди обследованных пациентов с ХОБЛ умеренный дефицит VD_3 отмечался у ~60%, а тяжелый — почти у 1/3. Больные ХОБЛ в группах C и D также имели более низкие концентрации VD_3 , чем остальные, менее тяжелые пациенты или здоровые курильщики. Возможно, уровень VD_3 может служить маркером тяжести ХОБЛ. Полученные результаты могли зависеть от оценки уровня VD_3 у пациентов в зимний период, когда его содержание на 1/3 ниже летнего.

Дефицит VD_3 коррелировал при ХОБЛ:

- с ее тяжестью (оцениваемой по снижению ОФВ₁) и быстрым снижением легочной функции [13-17];
- выраженностью эмфиземы легких (ЭЛ) и системного воспаления [18];
- вариациями VDBP [8];
- повышенной частотой респираторной инфекции, обострений и госпитализаций пациентов [12, 18, 19].

Более низкие значения VD_3 у пациентов, страдающих выраженной ХОБЛ, по сравнению с их здоровыми ровесниками, могут быть вследствие ряда причин. Например, из-за системного характера болезни (повышенного уровня системного воспаления и оксидативного стресса), влияющего

на синтез и метаболизм VD_3 . Эти пациенты также меньше находятся на открытом воздухе, (проводя больше времени в закрытых помещениях), меньше подвергаются солнечной инсоляции и выполняют физическую нагрузку вне дома. Они чаще курят, имеют плохой аппетит и низкую массу тела; у них снижены потребление VD_3 , мышечная масса и способность кожи к синтезу VD_3 на фоне частого приема лекарств, ускоряющих метаболизм VD_3 . На снижение уровня VD_3 при ХОБЛ также влияет пожилой возраст у большинства этих пациентов, при котором под действием солнечного облучения продуцируется только 1/4 VD_3 от уровня 20-летнего здорового человека.

В общей популяции отмечено [6, 20] наличие достоверной обратной связи между уровнем VD_3 и коморбидностью, летальностью (вызванной заболеваниями дыхательной и эндокринной системы), а также метаболической патологией. При ХОБЛ с дефицитом VD_3 наблюдался в 3 раза больший риск летальности вследствие наличия сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень VD_3 [21]. Общее число смертей в группе пациентов с очень низкими концентрациями VD_3 было во много раз выше, чем в группе пациентов с умеренно тяжелой ХОБЛ с нормальным уровнем VD_3 , а также у лиц с низким его содержанием, но не страдающих ХОБЛ. Эти данные наглядно связывают летальность, обусловленную сердечно-сосудистой патологией у больных ХОБЛ, с наличием дефицита VD_3 .

Вероятно, дефицит VD_3 играет важную роль в патогенезе ХОБЛ посредством своих многочисленных эффектов, усиливая воспаление в интерстиции легких и формирование ЭЛ, особенно на фоне длительного воздействия табачного дыма. Показано [22, 23], что VD_3 повышает продукцию IL-10, антибактериальных пептидов и регулирует активность внеклеточных матриксных металлопротеиназ (MMPs). В плазме VD_3 связан с глобулином, обладающим противовоспалительным и иммуномодулирующим потенциалом (влияющим на хемотаксис частиц к нейтрофилам и активацию макрофагов) и играющим существенную роль в развитии заболеваний воспалительного генеза, в том числе и ХОБЛ [8].

Выявлено [15, 16, 24] наличие зависимости между уровнем VD_3 и степенью обструкции бронхов у пациентов с ХОБЛ: чем меньше была величина ОФВ₁ и больше было ее ежегодное снижение, тем меньше был и уровень VD_3 . Так, в группе больных ХОБЛ с ОФВ₁ <50% только 1/3 имела нормальный уровень VD_3 . В других исследованиях [25-27] у пациентов с ХОБЛ (кроме корреляции между уровнем в сыворотке крови VD_3 и параметрами легочной вентиляции) также были выявлены доза-ответ взаимоотношения (что ука-

зывало на причинную связь данного дефицита со степенью бронхообструкции) и зависимость сатурации крови кислородом и минеральной плотности костной ткани от уровня vD_3 [16, 28]. В ряде работ не отмечено ассоциации уровня vD_3 с ОФВ_1 . Это, вероятно, было обусловлено небольшой выборкой пациентов. Продемонстрирована также важность мониторинга уровня vD_3 у больных ХОБЛ с риском быстрого снижения функции легких.

Ряд авторов [18] отметили низкую толерантность к физической нагрузке (ТФН) и худший ответ на реабилитационный тренинг у пациентов с тяжелой ХОБЛ на фоне дефицита vD_3 . Также показано [14], что у этих больных уменьшались не только параметры вентиляции, но и дистанция в тесте 6-минутной ходьбы по сравнению с пациентами, имевшими нормальный уровень vD_3 .

Имеющаяся дисфункция скелетных мышц у больных этого профиля также вносила определенный вклад в снижение ТФН и качества жизни, а также повышенную летальность. Выявлено [29-31], что дефицит vD_3 негативно влияет на силу скелетных мышц, как прямо (воздействуя на их сократимость через уровень кальция в крови), так и опосредованно (в большей мере) — через VDR, избыточно экспрессированные в скелетных мышцах [32]. Этот дефицит мог способствовать снижению синтеза белка, содержания актина и тропонина, худшему поглощению кальция в саркоплазме ретикулума и росту апоптоза [30, 33] — патологическим процессам, протекающим в скелетных мышцах пациентов, страдающих ХОБЛ [34-36]. Структура скелетных мышц этих пациентов характеризуется сдвигом дифференциации фибрилл в сторону профиля II типа, а тяжелый дефицит vD_3 способствует атрофии волокон II типа, инфильтрации межфибриллярных пространств жиром и гликогеном [33, 37].

Выявлено многофакторное участие vD_3 во многих патофизиологических процессах, способных ухудшать эволюцию ХОБЛ. Базовые механизмы такого влияния метаболизма vD_3 часто сложные и не вполне изученные. Предполагаемые механизмы связи дефицита vD_3 с прогрессированием ХОБЛ следующие:

1. Снижение функции легких может зависеть от дефицита vD_3 и его кальцемиического эффекта. Отмечено [38], что ЖЕЛ и ОЕЛ снижаются по мере роста числа переломов грудных позвонков (прямого следствия дефицита vD_3). Также показана связь между тяжестью ХОБЛ и переломами позвонков [39]. Кифоз (обусловленный остеопорозом) вызывал уменьшение подвижности ребер и функции дыхательных мышц вдоха, а также коррелировал со снижением ОФВ_1 и ФЖЕЛ [40]. Кроме того, патология грудного отдела позвоночника способ-

ствует недостаточному функционированию респираторных мышц.

2. ХОБЛ характеризуются ненормальным воспалительным ответом дыхательных путей на ряд внешних факторов. Вирусная и бактериальная инфекция — важные триггеры обострений, способствующих быстрому снижению ОФВ_1 и прогрессированию болезни. Дефицит vD_3 неблагоприятно влияет на клетки легких и иммунитет (опосредованно воздействуя на процессы воспаления, репарации и резистентность макроорганизма и др.), способствуя дефектной антибактериальной функции макрофагов, нарушению защиты легких с последующим ростом патологической респираторной инфекции (запускающей хроническое воспаление в дыхательных путях) и частыми обострениями ХОБЛ, а также худшим ее течением [41]. Кроме того, посредством VDR регулируются гены [42], кодирующие выработку кателицидина (антимикробного пептида). В свою очередь, физиологический уровень активного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ за счет своего иммуномодуляторного и противовоспалительного действия минимизирует воспаление. Кальцитриол способен оказывать плеiotропные эффекты на иммунные клетки: снижать пролиферацию активированных В-клеток (синтез Ig), Th-лимфоцитов и повышать антибактериальную защиту посредством усиления фагоцитоза, оксидативного «взрыва», хемотаксиса, образования противомикробных пептидов на фоне избыточной продукции воспалительных цитокинов в эпителиальных клетках дыхательных путей, моноцитах, макрофагах и др. клетках [6, 43-45]. Кальцитриол также способствует большей плотности прилегания клеток эпителия бронхов (за счет повышения синтеза липидов в них) и улучшает функцию этих клеток посредством активации их дифференцировки [2].

3. vD_3 влияет на гомеостаз внеклеточного матрикса в костной ткани и легких. Снижение минеральной плотности костной ткани и слабость скелетных мышц [46] при ХОБЛ также связаны с низкой концентрацией vD_3 . Показано [47], что он действует как гормональный регулятор превращений внеклеточного матрикса и высвобождения фактора роста, играющего важную роль в развитии ХОБЛ. vD_3 ингибирует экспрессию ряда MMPs, разрушающих паренхиму легких и вызывающих развитие ЭЛ [47], а его дефицит способствует росту активности MMPs. В экспериментальной модели [48] дефицит vD_3 усиливал характерные для ХОБЛ нарушения функции легких, инициировал воспаление дыхательных путей и паренхимы, а также снижал антибактери-

альную функцию альвеолярных макрофагов и синтез белка TMP-1. Недостаток последнего — причина высокой активности ферментов, разрушающих ткань легкого.

При тяжелой ХОБЛ два фактора играют главную роль в прогнозе: тяжелая бронхообструкция (ОФВ₁<50%) и частые обострения болезни, ухудшающие легочную функцию, качество жизни и прогноз (летальность становится похожей на таковую при раке легкого). Низкие уровни vD_3 в зимний период также благоприятствуют росту частоты обострений (и госпитализаций) пациентов, страдающих ХОБЛ.

Больные ХОБЛ и с дефицитом vD_3 в большей степени, чем здоровые, чувствительны к инфекции дыхательных путей (инициирующей частые обострения заболевания). Показано, что снижение уровня vD_3 связано с повышением частоты респираторных инфекций у пациентов с ХОБЛ [10, 19, 49, 50]. Выраженный дефицит vD_3 обычно определялся у больных с частыми обострениями ХОБЛ, а у пациентов с низким уровнем vD_3 (<30 нг/мл) была обнаружена дозозависимая связь с числом обострений. Тяжелый дефицит vD_3 был независимым признаком частых обострений ХОБЛ и более короткого периода до первого обострения (эта ассоциация не зависела от характеристики больного и его коморбидности), что было обусловлено вовлечением vD_3 в регуляцию врожденного и приобретенного иммунитета [2].

Предположительно, уровень vD_3 мог быть связан и с определенными клиническими фенотипами ХОБЛ. Но в исследовании ECLISE не обнаружено ассоциации между выбранными пятью фенотипами ХОБЛ и выраженностью дефицита vD_3 [51]. В других исследованиях не выявлена связь между исходным уровнем vD_3 и частотой обострений ХОБЛ, что могло зависеть от ряда причин. Возможно, что ряд пациентов периодически самостоятельно принимали добавки vD_3 (при ухудшении своего клинического состояния), что существенно не влияло на тяжесть ХОБЛ (хотя лица, принимавшие vD_3 , обычно исключались из исследования), или эти исследования имели недостаточную статистическую силу, чтобы оценить эффекты дефицита vD_3 . Все это предполагает, что он скорее следствие, чем причина ХОБЛ. Вероятно, курение в большей степени, чем этот дефицит, повышает риск инфекций *in vivo*, что и объясняет, почему в разных исследованиях у пациентов-курльщиков, страдающих ХОБЛ, не обнаружено связи между уровнем vD_3 и риском обострений заболевания.

Представленные выше негативные клинические последствия дефицита vD_3 при ХОБЛ требуют его коррекции, в ходе проведения которой должны учитываться степень тяжести болезни, воздействия солнечного облучения на пациента и выра-

женность этого дефицита. Наличие позитивного эффекта vD_3 на иммунную систему (снижение частоты обострений) и силу дыхательных мышц (улучшение параметров вентиляции и коррекция саркопении), а также торможение им ремоделирования дыхательных путей — атрактивные механизмы для его включения в схемы лечения ХОБЛ. Клинические эффекты коррекции при ней данного дефицита до сих пор дебатированы.

ХОБЛ — комплексная болезнь, имеющая легочные и внелегочные проявления. Среди ее системных последствий часто отмечается слабость скелетных мышц. Показано, что этим страдали больные ХОБЛ, имевшие дефицит vD_3 [30-33]. Эта категория пациентов — целевая популяция для комбинированной интервенции (добавок vD_3 и специальных дыхательных тренировок), способной улучшить их состояние. Мышцы (особенно респираторные) пациента с ХОБЛ — потенциальная мишень для действия vD_3 . Выявлено, что явные плюсы от добавок vD_3 выявляются только при его очень низком исходном уровне (<10 нг/мл). Назначение высоких доз vD_3 больным ХОБЛ также увеличивало функцию дыхательных мышц и их силу [30, 52-54] в ходе роста уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови. Продемонстрировано [19], что добавки vD_3 в ходе коррекции тяжелого дефицита vD_3 снизили (на ≈40%) частоту инфекционных обострений ХОБЛ, объем лечения и летальность [55], а также улучшили силу инспираторных дыхательных мышц и максимальное потребление O_2 [56].

Вероятно, высокие дозы vD_3 способны улучшить эффекты легочной реабилитации у тяжелых больных ХОБЛ с мышечной усталостью и сниженной ТФН. Так, показано [57], что эти пациенты, находившиеся на реабилитационной программе и получавшие добавки vD_3 , достигли более выраженного улучшения силы мышц вдоха и пика переносимости нагрузки (но не дистанции 6-минутной ходьбы). Отмечено [52], что прием в течение 1 года vD_3 (20 мкг/сут) у пациентов ≥65 лет, страдающих ХОБЛ, приводил к увеличению силы в нижних конечностях и улучшению поворотов туловища за счет стимулирования мышечной массы и силы мышц, пролиферации клеток мышц, повышения диаметра и процента мышечных волокон II типа. Возможно, геномные механизмы (за счет связывания vD_3 с VDR) также способствовали синтезу белка в мышечной ткани. Другие авторы не выявили эффекта добавок vD_3 на ТФН у больных ХОБЛ, вероятно, вследствие малого числа пациентов и короткого периода наблюдения (6 недель). Кроме того, обострение ХОБЛ может повысить потребность в vD_3 , поэтому в данном случае назначение его в стандартных дозах будет недостаточно, чтобы повысить уровень vD_3 >30 нг/мл [58, 59].

Пока не ясно, какой уровень vD_3 необходим для оптимизации мышечной функции у пациентов

с ХОБЛ [53]. Так, прием VD_3 (400 МЕ плюс 800 мг кальция два раза в неделю) и аэробные упражнения у пожилых пациентов не повышали мышечную массу или функцию по сравнению с таковыми, но получавшими только VD_3 или тренинг [60].

Известно, что больные ХОБЛ с нормальным уровнем VD_3 имеют меньшее число инфекционных (вирусных и бактериальных) обострений. Наличие VDR на иммунных клетках и высокая частота наличия дефицита VD_3 среди пациентов с ХОБЛ предполагают, что адекватный уровень VD_3 может предотвращать или уменьшать количество обострений заболевания. В связи с этим показано целевое назначение VD_3 всем больным ХОБЛ.

Исследования эффекта добавок высоких доз VD_3 с целью снижения частоты обострений ХОБЛ пока не дали однозначного результата. Так, ряд авторов [11, 49, 50, 61, 62] показали позитивное влияние (улучшение параметров вентиляции и снижение числа обострений) коррекции дефицита VD_3 при выраженной — тяжелой ХОБЛ. Такое восполнение его дефицита (в течение 6 месяцев) снижало (на 40%) риск обострений ХОБЛ. Причем после такой коррекции нормальный уровень VD_3 достигался практически у всех пациентов с ХОБЛ. Другие исследователи не отметили, что добавки VD_3 уменьшали число обострений в суммарной группе ХОБЛ. Однако детальный анализ в подгруппе с тяжелым дефицитом VD_3 выявил, что только у этих пациентов прием VD_3 достоверно снижал число обострений ХОБЛ (ко всей исследованной популяции больных это не относилось). Также было показано [63], что коррекция дефицита VD_3 у пациентов с ХОБЛ удлиняет период до наступления следующего обострения болезни и укорачивает время лечения в больнице.

Дополнительная польза от назначения VD_3 заключается в его синергичном действии с глюкокортикоидами [64]. В настоящее время проводится исследование PRECOVID [65], цель которого — детальная оценка эффекта добавок VD_3 (в еженедельной дозе 16 800 МЕ) в схемы лечения больных ХОБЛ с исходно низким (<20 нг/мл) его уровнем.

Таким образом, VD_3 имеет многонаправленное участие в патофизиологических процессах при ХОБЛ, а его низкие концентрации благоприятствуют процессам воспаления и ремоделирования в бронхолегочной ткани (модифицируя течение заболевания). Но чтобы говорить о реальном значении дефицита VD_3 как об этиологическом факторе ХОБЛ и об эффективности восполнения недостатка VD_3 у пациентов данного профиля, необходимы дальнейшие эпидемиологические, экспериментальные и когортные исследования.

На сегодняшний день зарегистрировано более 60 клинических исследований, касающихся ассоциации VD_3 и аллергических заболеваний орга-

нов дыхания (2/3 из них касаются бронхиальной астмы), в патогенезе которых важную роль играет активация Th_2 -лимфоцитов. Дефицит VD_3 ответственен (как одна из многих причин) за рост гиперчувствительности к ряду аллергенов и заболеваемости бронхиальной астмой (БА) [66-68]. Зависимость между ним и БА отмечена по разным патофизиологическим аспектам и клиническим моделям. Кроме того, диета с исключением молока в группе пациентов с пищевой аллергией может повысить риск развития дефицита VD_3 . Отмечена ассоциация между дефицитом VD_3 и восприимчивостью к рецидивирующей инфекции дыхательных путей — самой частой причины обострений БА, особенно у детей [3, 69-71].

В целом проведенные исследования, касающиеся оценки влияния недостатка VD_3 на развитие БА, пока не дали однозначных результатов, но показали, что как дефицит, так и избыток VD_3 могут быть связаны с повышенным риском развития аллергической БА (или другой аллергической патологии). Так, в ряде работ [3] показана зависимость между дефицитом VD_3 и повышенным риском развития аллергических заболеваний, в том числе и БА (с ее худшим контролем и большим числом обострений). Возможно, определенная низкая концентрация VD_3 позволяет выявить группу больных с неконтролируемым течением БА и частыми ее обострениями [72]. В других исследованиях этой ассоциации не выявлено, как и того, что содержание VD_3 в крови влияет *in vivo* на индуцированное воспаление (IgE-зависимое и независимое) в дыхательных путях.

Основные механизмы модуляции VD_3 патогенеза БА пока не ясны. Вероятно, VD_3 влияет на ряд патофизиологических аспектов БА сложным образом. В частности, он участвует в формировании приобретенного и врожденного иммунного ответа, моделируя иммунокомпетентные клетки (прежде всего T-reg лимфоциты), обуславливающие иммунный ответ и развитие аллергии, а также иммунную толерантность к собственным антигенам [73]. Дефицит VD_3 способен усиливать воспалительный процесс в дыхательных путях астматиков. Активный метаболит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, связываясь с VDR (широко представленным в многих клетках и тканях, включая Т-клетки и альвеолярные клетки легких), способен влиять на ряд патофизиологических процессов. Наоборот, нормальный уровень VD_3 ингибирует воспалительную реакцию (тормозит пролиферацию многих клеток воспаления) с участием Th_2 -лимфоцитов и препятствует обострениям БА вследствие его иммуносупрессивного влияния на T-reg лимфоциты, вызывая противоинфекционные и иммунорегулятивные эффекты: уменьшение синтеза провоспалительных цитокинов, интенсивности воспаления и развития эозинофильного инфильтрата в тканях-ми-

шениях, а также созревания и способности к иммуномодуляции дедритных клеток [74-76]. Все это улучшает функцию легких, ответ на лечение ГК и снижает гиперреактивность бронхов (ГРБ) [55]. VD_3 тормозит образование MMPs, синтез коллагена и ангиогенез, а также процесс ремоделирования бронхов (в ходе роста массы гладких мышц) при БА в ходе длительного воспалительного процесса в них посредством нарушения синтеза провоспалительных цитокинов, ограничения высвобождения коллагена и фибронектина из фибробластов. Имеется обратная корреляция уровня VD_3 с массой гладких мышц бронхов. Показано [77], что дети, страдавшие тяжелой и резистентной к лечению БА, имели значительно меньший уровень VD_3 в крови и большую гипертрофию гладких мышц бронхов. Также отмечены положительные связи изменений VDR с БА [78, 79].

Главная клиническая проблема, связанная с хроническим течением БА, — частые обострения, обусловленные вирусными (чаще) или бактериальными инфекциями. Хотя VD_3 и не влиял на репликацию вирусов, но ограничивал образование ряда провоспалительных цитокинов, усиливал синтез противомикробных пептидов (кателицидин и дефензины) в моноцитах и клетках эпителия дыхательных путей. Тем самым он угнетал вирусные инфекции в дыхательных путях, снижал активность фактора ядра NF- κ B и ограничивал воспаление в бронхолегочной ткани [74, 80]. Известно, что TNF- α ответственен за развитие тяжелой БА за счет усиления рекрутации нейтрофилов (формируется резистентность к глюкокортикоидам) и пролиферации фибробластов (приводящей к ремоделированию бронхов).

Часть обострений БА обусловлена IgE-зависимой дегрануляцией тучных клеток во время воздействия специфического аллергена. Высокие уровни VD_3 снижали активность дендритных клеток (и тем самым феномен «представления антигена») и образование плазматическими клетками IgE.

Факты свидетельствуют, что дефицит VD_3 — проблема для астматиков, даже в регионах с существенной солнечной инсоляцией. Так, почти у 30% детей, страдающих БА в Коста-Рике, выявлена недостаточная концентрация VD_3 [81]. У многих жителей Средиземноморского бассейна также выявлены признаки дефицита VD_3 и связанные с этим ухудшение функции легких (снижение величин ОФВ_1 и ФЖЕЛ) и постнагрузочный бронхоспазм. В других исследованиях [4, 55] также показано, что дети с дефицитом VD_3 имеют худшие параметры вентилиации. При оценке корреляций уровня VD_3 с параметрами вентилиации, интенсивностью противовоспалительного лечения и частотой госпитализаций выявлена только ассоциация уровней ОФВ_1 и VD_3 , но не отмечены корреляции между последним и числом эозинофилов в пери-

ферической крови, временем сохранения симптоматики, использованием противовоспалительных лекарственных средств и потребностью медицинского вмешательства в течение 12 месяцев наблюдения за пациентом.

Показано [82-84], что низкая концентрация VD_3 связана с повышенным риском заболеваемости БА и потребностью в ингаляционных глюкокортикоидах (ГК), худшим течением болезни и ответом на лечение, а также более частым развитием инфекции дыхательных путей, обострений заболевания и госпитализаций. Отмечена [3] обратная зависимость между уровнями VD_3 в крови и IgE, эозинофилов в крови и степенью ГРБ. Так, дефицит VD_3 отмечен у $\sim 1/2$ пациентов с неконтролируемым течением БА. Наоборот, высокий уровень VD_3 ассоциировался с лучшими функцией легких и ответом на ГК, меньшими количествами обострений болезни, визитов в приемный покой и госпитализаций, а также ГРБ [71, 85]. Показано [83], что у детей, которые периодически лечились по поводу рецидивирующего визинга в ходе инфекции, недостаток VD_3 в крови (<20 нг/мл) увеличивал (более чем на 50%) в последующем риск формирования БА, требующей приема системных ГК. У пациентов с дефицитом VD_3 часто наблюдался и более слабый ответ на лечение ГК в отличие от лиц с его нормальным уровнем.

Частый ($\sim 40\%$) дефицит VD_3 во время беременности (и вследствие этого недостаточное развитие T-reg лимфоцитов) может привести к неадекватному воспалительному ответу эпителия дыхательных путей у новорожденных в период инфекции [86], большей склонности к аллергии и развитию БА в последующем. Если у беременной женщины был дефицит VD_3 , то он был и у ее ребенка до 4 лет жизни. В ряде исследований [3, 4, 87, 88] также выявлено наличие повышенного риска развития визинга, БА и ее обострений (на фоне приема ГК) у детей в течение первых двух лет жизни, если в пуповинной крови матери был низкий уровень VD_3 . Последнее способствовало повышению экспрессии рецепторов для IgE на В-лимфоцитах и нарушению активности ферментов, регулирующих метаболизм VD_3 [89]. Также показано [90, 91], что если матерям в период беременности назначали VD_3 , то у их детей уменьшался риск развития визинга и БА. Также обнаружено защитное действие VD_3 при его приеме в осенне-зимний период [70, 71].

Но другие авторы [92, 93] не выявили какой-либо зависимости между уровнем VD_3 в период беременности и риском развития БА (или других аллергических заболеваний) в последующем у детей или наоборот, даже показали, что нормальные или высокие уровни VD_3 в крови у беременных повышали риск аллергических заболеваний (атопии, экземы и БА) у их детей по сравне-

нию с женщинами с низким уровнем vD_3 [94, 95]. Вероятно, назначение vD_3 ребенку на первом году жизни — фактор риска развития у него в последующем аллергической БА, ринита и атопии, а оптимальное иммуномодулирующее действие vD_3 зависит от его уровня в крови. Как дефицит, так и избыток vD_3 могут оказывать неблагоприятный эффект на функционирование иммунной системы.

Таким образом, все вышесказанное позволяет предположить, что назначение vD_3 в ряде случаев может способствовать развитию аллергии и то, что имеется нелинейная зависимость между его уровнем и риском развития аллергической патологии. Так, низкие уровни vD_3 могут повышать риск появления аллергических заболеваний, а слишком высокие также могут быть опасными (с учетом перспективы профилактических мероприятий).

Обнаружено аддитивное действие vD_3 и ГК в плане торможения образования ряда провоспалительных факторов, пролиферативного ответа и таковых клеток аллергического воспаления. Синергизм действия ГК и vD_3 обусловлен рядом механизмов. Так, vD_3 усиливает экспрессию MAP-киназы (mitogen activated protein kinases), облегчает ацетилацию гистонов, биодоступность ГК в клетках, стимулированных vD_3 , и связь ГК с рецептором GR (за счет этого усиливается его действие). В свою очередь, ГК повышают экспрессию рецепторов VDR. Показано [83, 96-98], что нормальная концентрация vD_3 усиливает противовоспалительное действие ГК у астматиков за счет большего синтеза T-reg лимфоцитами (в отличие от здоровых) IL-10 (его дефицит — один из механизмов резистентности к ГК), что и обуславливает интенсификацию противовоспалительного и иммунорегулирующего действия ГК; активности ряда дегидрогеназ (ответственных за активацию ГК в дыхательных путях), а также способствует «преодолению» недостаточного ответа на лечение ГК или резистентности к ним (у пациентов с нормальным уровнем vD_3). Отмечено, что дополнительное назначение vD_3 (в дозе 0,5 мкг/сут в течение 7 дней) к стандартной терапии помогло преодолеть резистентность к ГК у пациентов с тяжелой БА, вероятно, за счет увеличения выработки IL-10 до уровня больных с нормальным ответом на ГК [99, 100]. Также прием vD_3 снижал побочные эффекты ГК-терапии — гипергликемию и гиперлипидемию [83, 96].

Проведенные исследования пока явно не отвечают на вопрос: что мы получаем, назначая vD_3 больным БА, так как имеются определенные противоречия в результатах исследований, оценивавших эффект его добавок. Последние могут полезно влиять на течение ряда аллергических заболеваний, усиливать защитные механизмы

в ходе появления респираторной инфекции (триггера обострения БА) или защищать от развития астмы. vD_3 применяют в схеме лечения пациентов с БА вследствие наличия у него противовоспалительных и иммуномодулирующих свойств, на фоне имеющихся нарушений иммунной системы, благоприятствующих развитию болезни. Поэтому коррекция его дефицита у них обоснована с учетом его эффективности и безопасности. Так, соотношение польза/риск достаточно высоко в следующих ситуациях: верифицированный дефицит vD_3 (чем больше дефицит, тем выше эффект от его коррекции); интенсивное лечение противовоспалительными лекарственными средствами; осенне-зимний сезон или частые инфекционные обострения.

Дополнительно показано, что применение vD_3 у животных с индуцированным аллергическим воспалением уменьшало уровень IL-5 и эозинофильный инфильтрат в тканях [75]. В ряде исследований [101] получены результаты, свидетельствующие о пользе назначения vD_3 при аллергической патологии (рините, дерматите и БА) как у детей, так и у взрослых. Так, назначение vD_3 астматикам снижало число эозинофилов в мокроте (число нейтрофилов не менялось) и дыхательных путей, что приводило к небольшому (но явному) улучшению клинического состояния этих больных [102].

Прием vD_3 в ходе беременности у женщин с хорошим социально-экономическим статусом в последующем уменьшал появление визинга, БА и аллергического ринита у их детей [103]. Добавки vD_3 снижали и число обострений БА (в том числе при комбинации с ингаляционными или системными ГК), ее проявления и повышали эффективность действия ГК [66, 104]. Полагают [96], что иммунофенотип с сильным ответом Th_{17} на введение ГК гарантирует больший эффект vD_3 при его назначении пациентам с тяжелой БА.

Показано [104], что восполнение дефицита vD_3 (или предотвращение его сезонного снижения) помогает улучшить течение аллергических заболеваний, уменьшить число инфекционных обострений БА. Причем, чтобы поддерживать рекомендуемый уровень vD_3 (≥ 30 нг/мл), необходимо назначать его взрослым пациентам в дозе 2000 МЕ/сут (доза в 100 МЕ/сут может повысить его уровень на 1,0 нг/мл). Эта респираторная инфекция особенно опасна у лиц, страдающих БА или ХОБЛ, т. к. грозит осложнениями в форме внебольничной пневмонии. Другие авторы [105] также показали, что прием vD_3 астматиками уменьшал риск обострений БА и выраженность ГРБ, а также улучшал параметры вентиляции. Применение высоких доз vD_3 может привести к быстрому росту его уровня в сыворотке, после которого наступает постепенное снижение его концентрации и биологической активности. Для предотвра-

щения сезонного падения уровня vD_3 его назначают в дозе 800 МЕ/сут. Но как показывает практика, эта доза vD_3 у многих пациентов не корректирует его дефицит.

В исследовании VIDA [101] vD_3 принимался в течение 28 недель дополнительно к циклезониду. В конце исследования (после достижения контроля БА) доза последнего уменьшилась до уровня, отмечаемого при первом обострении заболевания (на фоне сохранения той же его эффективности). Хотя прием vD_3 и не влиял на период до наступления первого обострения БА, но доза ингаляционных ГК, необходимая для поддержания контроля, была достоверно меньше (на 25%) у пациентов, принимавших его. Вероятно, такое небольшое влияние vD_3 связано с относительно коротким периодом его назначения и гетерогенностью (исходной степени его дефицита) исследованной популяции. По мере роста уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови в ходе назначения vD_3 у пациентов отмечено существенное снижение риска потери контроля симптоматики БА на фоне уменьшения дозы ингаляционных ГК. Причем каждое повышение $25(\text{OH})\text{D}_3$ на 10 нг/мл уменьшало (на $\approx 20\%$) риск обострения БА [106]. Также отмечена и значительная вариация клинического ответа на коррекцию дефицита vD_3 . Другие авторы [93] выявили, что длительное применение vD_3 не влияло на частоту инфекций дыхательных путей и время появления первого обострения БА, но уменьшало их длительность. Вероятно, отсутствие позитивного клинического эффекта от коррекции дефицита vD_3 при БА обусловлено методологической гетерогенностью обследованных пациентов.

В целом консенсус по оптимальной дозе, принимаемой внутрь, vD_3 пока не достигнут. Рекомендации по принимаемым дозам vD_3 в Европе выявили большую вариацию. Так, для жителей РФ старше 70 лет рекомендуемая доза — 2,5 мкг/сут ($1 \text{ ME} \approx 0,025 \text{ мкг}$), тогда как в Исландии и Испании она достигает 15 мкг/сут. Для достижения оптимальной концентрации $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови ($\geq 30 \text{ нг/мл}$) требуется прием $\text{vD}_3 \approx 20 \text{ мкг/сут}$ (600–800 МЕ). Сложности, связанные с дозировкой vD_3 , обусловлены тем, что часто не учитывалось влияние солнечной радиации, нарушающей изучаемые связи. Полученные *in vitro* доказательства эффективности добавок vD_3 должны оцениваться с осторожностью, т. к. часто имеется связь $25(\text{OH})\text{D}_3$ со специфическими тканями-мишенями,

поэтому эта форма не является оптимальным биомаркером уровня vD_3 в организме.

Согласно международным рекомендациям, доза восполнения vD_3 у взрослых лиц составляет 2000 МЕ/сут в период с сентября по апрель (табл.). Дозировка также зависит от уровня солнечной инсоляции в регионе проживания. У лиц старше 65 лет и в случае отсутствия необходимого кожного синтеза vD_3 в летнем периоде восполнение его недостатка проводят в течение года. Цель такого алгоритма — профилактика дефицита vD_3 в здоровой популяции, а также коррекция дефицита vD_3 в определенных случаях у отдельных пациентов.

Конкретные рекомендации, касающиеся коррекции дефицита vD_3 , представлены в таблице. Обычно рекомендуется восполнять vD_3 в течение 1 года. Контроль проводится после 3 месяцев терапии. В клинической практике, восполняя дефицит vD_3 , следует помнить о том, что минимум у 20% пациентов это сделать трудно, даже если применять необходимые дозы.

Практически не наблюдалось токсических эффектов vD_3 с явлениями гиперкальциемии, даже при назначении высоких доз (10 000–25 000 МЕ). Поэтому, в случае экстремального воздействия солнечной инсоляции и возникновения высокого эндогенного уровня vD_3 на фоне дополнительного приема пищи, богатой vD_3 , не достигается уровень кальцидиола, угрожающий развитием гиперкальциемии [11, 15, 24].

Таким образом, проведенные исследования показали наличие повсеместного (часто глубокого) дефицита vD_3 во многих странах мира. Несмотря на его многофакторное плейотропное и полезное влияние на различные патофизиологические процессы при обструктивной патологии легких, необходимо реально оценить значение потенциального дефицита vD_3 при ней с учетом наличия полярных точек зрения. Наличие дефицита vD_3 в организме повышает риск развития вирусной и бактериальной инфекции, утяжеления БА и ХОБЛ, а коррекция дефицита vD_3 у пациентов с этой патологией может быть важной частью их лечения и реабилитации, позволяя уменьшить число обострений болезни и удлинить сроки жизни пациентов. Возможно, в будущем такой безопасный алгоритм целенаправленной коррекции станет одним из элементов стандартного лечения пациентов, страдающих ХОБЛ и БА.

Таблица. Рекомендуемые суточные дозы vD_3 (МЕ) для жителей Центральной Европы

Возраст	Общая популяция	Дефицит ($<20 \text{ нг/мл}$)	Время применения
Дети и молодежь	600–1000	3000–5000	С сентября по апрель или целый год (при отсутствии гарантии адекватного синтеза в коже в летние месяцы)
Взрослые 19–65 лет	до 2000	7000–10 000 или 50 000/нед.	С сентября по апрель (когда мало солнечной инсоляции) или целый год (при отсутствии гарантии адекватного синтеза в коже в летние месяцы); при ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ — целый год
>65 лет	до 2000	7000–10 000	Целый год независимо от уровня солнечной инсоляции

Список использованной литературы

- Garcia de Tena J., El Hachem Debek A., Hernández Gutiérrez C., Izquierdo Alonso J.L. The role of vitamin D in COPD, asthma and other respiratory diseases // Arch. Bronchoneumol. — 2014. — Vol. 50. — P. 179-184.
- Pawliczak R. Witamina D — znaczenie w chorobach obturacyjnych — zjawisko stare — dane kliniczne nowe // Terapia. — 2015. — № 4. — P. 3-7.
- Bialek-Gosk K. Wpływ witaminy D na przebieg chorób układu oddechowego // Terapia. — 2015. — № 4. — P. 8-14.
- Majak P., Kuna P. Rola witaminy D₃ w leczeniu astmy w świetle najnowszych danych // Terapia. — 2014. — № 4. — P. 15-17.
- Niedworok M., Czkwianianc E. Witamina D w zdrowiu i chorobie // Terapia. — 2015. — № 9. — P. 96-101.
- Samoliński B., Krzych-Falta E., Samoliński Ł. Znaczenie witaminy D w strategii zdrowia publicznego: jej rola w zapaleniach dróg oddechowych // Terapia. — 2015. — № 12. — P. 23-27.
- Wyskida M. Niedobór witaminy D a zaostrenia POChP — analiza badań klinicznych // Świat medycyny. — 2016. — № 3. — P. 74-77.
- Wang Y.L., Kong H., Xie W.P., Wang H. Association of vitamin D-binding protein variants with COPD: a meta-analysis // Genetics and Molecular Research. — 2015. — Vol. 14. — P. 10774-10785.
- Zadshir A., Tareen N., Pan D. et al. The prevalence of hypovitaminosis among US adults: data from the NHANES III // Ethn. Dis. — 2005. — Vol. 15, Suppl. 5. — P. 97-101.
- Malinoschi A., Masoero M., Bellocchia M. et al. Severe vitamin D deficiency is associated with frequent exacerbations and hospitalization in COPD patients // Respir. Res. — 2014. — Vol. 15. — ID131.
- Janssens W., Bouillon R., Claes B. et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene // Thorax. — 2010. — Vol. 65. — P. 215-220.
- Pawliczak R. Znaczenie witaminy D w astmie oskrzelowej i POChP // Terapia. — 2013. — № 9. — P. 114-120.
- Persson L.J., Aanerud M., Hiemstra P.S. et al. COPD is associated with low levels of vitamin D // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — ID e38934.
- Black P.N., Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Chest. — 2005. — Vol. 128. — P. 3792-3798.
- Hanson C., Rutten E.P., Wouters E.F., Rennard S. Diet and vitamin D as risk factors for lung impairment and COPD // Transl. Res. — 2013. — Vol. 162. — P. 219-236.
- Romme E.A., Rutten E.P., Smeenk F.W. et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with COPD // Ann. Med. — 2013. — Vol. 45. — P. 91-96.
- Lange N.E., Sparrow D., Vokonas P., Litonjua A.A. Vitamin D deficiency, smoking and lung function in the Normative Aging Study // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 186. — P. 616-621.
- Lehouck A., Mathieu C., Carremans C. et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in COPD: randomized trial // Ann. Intern. Med. — 2012. — Vol. 156. — P. 105-114.
- Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Arch. Intern. Med. — 2009. — Vol. 169. — P. 384-390.
- Skaaby T., Husemoen L.L., Pisinger C. et al. Vitamin D status and cause-specific mortality: a general population study // PLoS One. — 2012. — Vol. 7. — ID e52423.
- Lee H.M., Liu M., Lee K. et al. Does low vitamin D amplify the association of COPD with total and cardiovascular mortality? // Clin. Cardiol. — 2014. — Vol. 37. — P. 473-478.
- Finlea J.D., Grossmann R.E., Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung diseases: a review of molecular mechanisms and clinical studies // Adv. Nutr. — 2011. — Vol. 2. — P. 244-253.
- Hughes D.A., Norton R. Vitamin D and respiratory health // Clin. Exp. Immunol. — 2009. — Vol. 158. — P. 20-25.
- Berg I., Hanson C., Sayles H. et al. Vitamin D, vitamin D binding protein, lung function and structure in COPD // Respir. Med. — 2013. — Vol. 107. — P. 1578-1588.
- Azargoon A.R., Moghadam P.K., Shokrollahi S. et al. Relationship between FEV₁ and 25-hydroxy vitamin D in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Trends in Medical Research. — 2011. — Vol. 6. — P. 184-190.
- Jung J.Y., Kim Y.S., Kim S.K. et al. Relationship of vitamin D with lung function and exercise capacity in COPD // Respirology. — 2015. — Vol. 20. — P. 782-789.
- Zendedel A., Gholami M., Anbari K. et al. Effects of vitamin D intake on FEV₁ and COPD exacerbation: a Randomized Clinical Trial Study // Glob. J. Health Sci. — 2015. — Vol. 7. — P. 243-248.
- Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D // Osteoporos. Int. — 2009. — Vol. 20. — P. 1881-1887.
- Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J. et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≤ 60 y // Am. J. Clin. Nutr. — 2004. — Vol. 80. — P. 752-758.
- Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. — 2009. — Vol. 12. — P. 628-633.
- Menant J.C., Close J.C., Delbaere K. et al. Relationships between serum vitamin D levels, neuromuscular and neuropsychological function and falls in older men and women // Osteoporos. Int. — 2012. — Vol. 23. — P. 981-989.
- Ceglia L., da Silva Morais M., Park L.K. et al. Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle // J. Mol. Histol. — 2010. — Vol. 41. — P. 137-142.
- Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function // Endocr. Rev. — 1986. — Vol. 7. — P. 434-448.
- Agusti A.G., Sauleda J., Miralles C. et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 485-489.
- Barreiro E., Peinado V.I., Galdiz J.B. et al. Cigarette smoke-induced oxidative stress: a role in chronic obstructive pulmonary disease skeletal muscle dysfunction // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2010. — Vol. 182. — P. 477-488.
- Doucet M., Russell A.P., Léger B. et al. Muscle atrophy and hypertrophy signaling in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2007. — Vol. 176. — P. 261-269.
- Whittom F., Jobin J., Simard P.M. et al. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Med. Sci. Sports Exerc. — 1998. — Vol. 30. — P. 1467-1474.
- Leech J.A., Dulberg C., Kellie S. et al. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol. 141. — P. 68-71.
- Nuti R., Siviero P., Maggi S. et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study // Osteoporos. Int. — 2009. — Vol. 20. — P. 989-998.
- Schall C., Minne H.W., Bruckner T. et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures // Osteoporos. Int. — 1998. — Vol. 8. — P. 261-267.
- Tsiligianni I.G., van der Molen T. A systemic review of the role of vitamin D insufficiencies and supplementation in COPD // Respir. Res. — 2010. — Vol. 11. — ID171.
- Wang T.T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is direct inducer of antimicrobial peptide gene expression // J. Immunol. — 2014. — Vol. 173. — P. 2909-2912.
- Hansdottir S., Monick M.M. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases // Vitam. Horm. — 2011. — Vol. 86. — P. 217-237.
- Lang P.O., Samaras N., Samaras D., Aspinall R. How important is vitamin D in prevention infections? // Osteoporos. Int. — 2013. — Vol. 24. — P. 1537-1553.

45. Bartley J., Garrett J., Grant C.C., Camargo C.A. Jr. Could vitamin D have a potential anti-inflammatory and anti-infective role in bronchiectasis? // *Curr. Infect. Dis. Rep.* — 2013. — Vol. 15. — P. 148-157.
46. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis // *JAMA.* — 2004. — Vol. 291. — P. 1999-2006.
47. Boyan B.D., Wong K.L., Fang M., Schwartz Z. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2007. — Vol. 103. — P. 467-472.
48. Heulens N., Korf H., Cielien N. et al. Vitamin D deficiency exacerbates COPD-like characteristics in the lungs of cigarette smoke-exposed mice // *Respir. Res.* — 2015. — Vol. 16. — ID110.
49. Kunisaki K.M., Niewoehner D.E., Connett J.E. et al. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 286-290.
50. Quint J.K., Donaldson G.C., Wassef N. et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency, exacerbation frequency and human rhinovirus exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *BMC Pulm. Med.* — 2012. — Vol. 12. — ID28.
51. Moberg M., Ringbaek T., Roberts N.B., Vestbo J. Association between vitamin D status and COPD phenotypes // *Lung.* — 2014. — Vol. 192. — P. 493-497.
52. Stockton K.A., Mengersen K., Paratz J.D. et al. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis // *Osteoporos. Int.* — 2011. — Vol. 22. — P. 859-871.
53. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly // *Proc. Nutr. Soc.* — 2012. — Vol. 71. — P. 46-49.
54. Ferrari M., Schenk K., Papadopoulou C. et al. Serum 25-hydroxy vitamin D and exercise capacity in COPD // *Thorax.* — 2011. — Vol. 66. — P. 544-545.
55. Herr C., Greulich T., Koculla R.A. et al. The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection and cancer // *Respir. Res.* — 2011. — Vol. 12. — ID31.
56. Hornikx M., Van Remoortel H., Lehouck A. et al. Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial // *Respir. Res.* — 2012. — Vol. 13. — ID84.
57. Daly R.M. Independent and combined effects of exercise and vitamin D on muscle morphology, function and falls in the elderly // *Nutrients.* — 2010. — Vol. 2. — P. 1005-1017.
58. Reid D., Toole B.J., Knox S. et al. The relation between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations after elective knee arthroplasty // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2011. — Vol. 93. — P. 1006-1011.
59. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 84. — P. 18-28.
60. Bunout D., Barrera G., Leiva L. et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in vitamin D₃ deficient elderly subjects // *Exp. Gerontol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 746-752.
61. 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, randomized controlled trial // *Lancet Respir. Med.* — 2015. — Vol. 3. — P. 120-130.
62. Janssens W., Lehouck A., Carremans C. et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179. — P. 630-636.
63. Keşkek Ş.Ö., Altınöz O. Intensive care unit length of stay can be longer due to the low serum vitamin D levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Intensive Care Med. Exp.* — 2015. — Vol. 3, Suppl. 1. — A184.
64. Barnes P.J., Adcock I.M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases // *Lancet.* — 2009. — Vol. 373. — P. 1905-1917.
65. Rafiq R., Aleva F.E., Schrupf J.A. et al. Prevention of exacerbation in patients with COPD and vitamin D deficiency through vitamin D supplementation (PRECOVID): a study protocol // *BMC Pulm. Med.* — 2015. — Vol. 15. — ID106.
66. Rustecka A., Jung A., Kalicki B. Znaczenie witaminy D w chorobach atopowych u dzieci // *Pediatr. Med. Rodz.* — 2013. — T. 9, № 1. — P. 41-45.
67. Litonjua A.A., Weiss S.T. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 120. — P. 1031-1035.
68. Kuna P., Łacwik P. Miejsce suplementów diety w leczeniu astmy // *Terapia.* — 2015. — № 9. — P. 41-46.
69. Camargo C.A., Ingham T., Wickens K. et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma // *Pediatrics.* — 2011. — Vol. 127. — P. 180-187.
70. Devereux G., Wilson A., Avenell A. et al. A case-control study of vitamin D status and asthma in adults // *Allergy.* — 2010. — Vol. 65. — P. 666-667.
71. Majak P. Rola witaminy D₃ w chorobach układu oddechowego // *Terapia.* — 2014. — № 3. — P. 71-77.
72. Chinellato I., Piazza M., Sandri M. et al. Serum vitamin D levels and exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma // *Eur. Respir. J.* — 2011. — Vol. 37. — P. 1366-1370.
73. Herber A.N., Suterland E.R. Vitamin D and asthma: another dimension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 184. — P. 1324-1325.
74. Geldmeyer-Hilt K., Heine G., Hartmann B. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ impairs NF-κB activation in human naive B cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2011. — Vol. 407. — P. 699-702.
75. Matheu V., Bäck O., Mondoc E., Issazadeh-Navikas S. Dual effects of vitamin D-induced alteration of Th₁/Th₂ cytokine expression: enhancing IgE production and decreasing airway eosinophilia in murine allergic airway disease // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 112. — P. 585-592.
76. Jeffery L.E., Burke F., Mura M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory cells expressing CTLA-4 and FoxP3 // *J. Immunol.* — 2009. — Vol. 183. — P. 5458-5467.
77. Gupta A., Sjoukes A., Richards D. et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity and airway remodeling in children with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 184. — P. 1342-1349.
78. Wjst M. Variants in the vitamin D receptor gene and asthma // *BMC Genetics.* — 2005. — Vol. 6. — ID2.
79. Poon A.H., Laprise C., Lemire M. et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 170. — P. 967-973.
80. Di Rosa M., Malaguarnera M., Nicoletti F., Malaguarnera L. Vitamin D₃: a helpful immune-modulator // *Immunology.* — 2011. — Vol. 134. — P. 123-139.
81. Brehm J.M., Celedón J.C., Soto-Quiros M.E. et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2009. — Vol. 179. — P. 765-771.
82. Pawliczak R. Glikokortykosteroidy wziewne, astma, POChP, osteoporoza i niedobory witaminy D₃ — niebezpieczne związki? // *Terapia.* — 2013. — № 4. — P. 28-32.
83. Majak P., Rychlik B., Stelmach I. The effect of oral steroids with and without vitamin D on early efficacy of immunotherapy in asthmatic children // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009. — Vol. 39. — P. 1830-1841.
84. Beigelman A., Zeiger R.S., Mauger D. et al. The association between vitamin D status and the rate of exacerbations requiring oral corticosteroids in preschool children with recurrent wheezing // *J. Allerg. Clin. Immunol.* — 2014. — Vol. 133. — P. 1489-1492.
85. Cassim R., Russell M.A., Lodge C.J. et al. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review // *Allergy.* — 2015. — Vol. 70. — P. 339-354.
86. Miller D.R., Turner S.W., Spiteri-Cornish D. et al. Maternal vitamin D and E intakes during early pregnancy are associated with airway epithelial cell responses in neonates // *Clin. Exp. Allergy.* — 2015. — Vol. 45. — P. 920-927.
87. Stelmach I., Majak P., Jerzynska J. et al. Cord serum 25-(OH) vitamin D correlates with early childhood viral-induced wheezing // *Respir. Med.* — 2015. — Vol. 109. — P. 38-43.
88. Comberiati P., Tsabouri S., Piacentini G.L. et al. Is vitamin D deficiency correlated with childhood wheezing and asthma? // *Front. Biosci.* — 2014. — Vol. 6. — P. 31-39.
89. Vijayendra Chary A., Hemalatha R., Seshacharyulu M. et al. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 2015. — Vol. 147. — P. 48-55.

90. Camargo C.A., Rifas-Shiman S.L., Litonjua A.A. et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 years of age // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 788-795.
91. Devereux G., Litonjua A.A., Turner S.W. et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing // *Am. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 85. — P. 853-859.
92. Peroni D.G., Bonomo B., Casarotto S. et al. How changes in nutrition have influenced the development of allergic diseases in childhood // *Ital. J. Pediatr.* — 2012. — Vol. 38. — ID22.
93. Martineau D.R., Hanifa Y., Witt K.D. et al. Double-blind randomized controlled trial of vitamin D₃ supplementation for the prevention of acute respiratory infection in older adults and their careers (ViDiFlu) // *Thorax.* — 2015. — Vol. 70. — P. 953-960.
94. Gale C.R., Robinson S.M., Harvey N.C. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 62. — P. 68-77.
95. Hansen S., Maslova E., Strøm M. et al. The long-term programming effect of maternal 25(OH)vitamin D in pregnancy on allergic airway disease and lung function in off spring after 20 to 25 years of follow-up // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 136. — P. 169-176.
96. Hawrylowich C., Richards D., Loke T.K. et al. A defect in corticosteroid-induced IL-10 production in T-lymphocytes from corticosteroid-resistant asthmatic patients // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2002. — Vol. 109. — P. 369-370.
97. Mehta A.A., Agrawal A.D., Appanna V., Chaudagar K.K. Vitamin D improves corticosteroid efficacy and attenuates its side-effects in an animal model of asthma // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2015. — Vol. 93. — P. 53-61.
98. Litonjua A.A. Vitamin D and corticosteroids in asthma: synergy, interaction and potential therapeutic effects // *Expert Respir. Med.* — 2013. — Vol. 7. — P. 101-104.
99. Hahn D.L. Glucocorticoids are potential confounders in studies of vitamin D and asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 1245-1246.
100. 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. — Vol. 116. — P. 146-155.
101. 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. — Vol. 311. — P. 2083-2091.
102. de Groot J.C., van Roon E.N., Storm H. et al. Vitamin D reduces eosinophilic airway inflammation in nonatopic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2015. — Vol. 135. — P. 670-675.
103. Erkola M., Kaila M., Nwaru B.I. et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year old children // *Clin. Exp. Allergy.* — 2009. — Vol. 39. — P. 875-882.
104. Majak P., Olszowiec-Chlebna M., Smejda K., Stelmach I. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127. — P. 1294-1296.
105. Xiao L., Xing C., Yang Z. et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systemic review of randomized controlled trials // *Br. J. Nutr.* — 2015. — Vol. 114. — P. 1026-1034.
106. Bergman P., Norlin A.C., Hansen S., Björkhem-Bergman L. Vitamin D supplementation to patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized and placebo-controlled trial // *BMC Res. Notes.* — 2015. — Vol. 8. — ID391.

Надійшла до редакції 10.01.2017

EFFECTS OF VITAMIN D₃ IN OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES (REVIEW)

A.E. Makarevich

Abstract

The role of vitamin D₃ in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and bronchial asthma (BA) is the matter of this review. The newly discovered functions of vitamin D₃, the molecular and cellular mechanisms of its action and available data on the relationship between COPD/BA and vitamin D₃ status are summarized. So, in the last years, it has been recognized that vitamin D₃ impacts on the function of inflammatory and structural cells as well as can modulate a variety of processes and regulatory systems, including host defensive (anti-inflammatory action), inflammation (decreases in infections), immunity, protection against airway remodeling, skeletal muscle function and response to glucocorticoid therapy. Vitamin D₃ deficiency is frequent among COPD and BA patients, its contributory role in these diseases is debated. Exact mechanisms of vitamin D₃ action are poorly understood. COPD/BA (having inflammatory nature, imbalance in innate and adaptive immunity) may be related to activities of vitamin D₃. So, deficiency of vitamin D₃ both accelerated and aggravated the development of characteristic features (such as impaired pulmonary function) of COPD/BA. In these patients severe vitamin D₃ deficiency was related to more frequent disease exacerbations and hospitalizations. Supplementation of vitamin D₃ may have mild additional benefits to standard treatment of some patients with COPD/BA and improve the outcomes of these diseases treatment.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, vitamin D₃, exacerbation, infection, exercise, immuno-modulation, muscle function, systemic consequences, and supplementation.