



# Оценка уровня витамина D у пациентов с бронхиальной астмой и мультиморбидной патологией

Л.В. Трибунцева, А.В. Будневский, О.Н. Чопоров, И.А. Олышева, Е.А. Раскина

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

## АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Несмотря на значительное количество исследований, посвященных роли дефицита витамина D в патогенезе различных заболеваний, его влияние на клиническое течение и уровень контроля бронхиальной астмы у пациентов с мультиморбидностью, ассоциированной с феноменом системного воспаления, остается недостаточно изученным.

**Цель исследования.** Оценить взаимосвязи содержания витамина D, провоспалительных цитокинов, оксидативного стресса и контроля заболевания у пациентов с бронхиальной астмой, ожирением и мультиморбидной патологией.

**Методы.** Выполнено одномоментное (поперечное) когортное исследование. Пациентов с бронхиальной астмой распределены на три группы: с нормальной массой тела, повышенной и ожирением. Оценили содержание витамина D, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, лептина, степени окислительного повреждения биомолекул, уровень контроля бронхиальной астмы по Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), индекс мультиморбидности.

**Результаты.** Включили 237 пациентов. У 57,8% больных ожирением отмечена недостаточность витамина D, у 35,8% — дефицит. С увеличением количества сопутствующих заболеваний содержание витамина D снижалось, самые низкие показатели выявлены при пяти патологиях и более ( $p < 0,05$ ). При ожирении значение показателя было ниже, чем при нормальной массе тела, независимо от количества заболеваний ( $p < 0,05$ ). Выявлена обратная корреляционная связь содержания витамина D с уровнем контроля бронхиальной астмы по ACQ-5 ( $r = -0,3593$ ), индексом массы тела ( $r = -0,3036$ ), содержанием интерлейкина-6 ( $r = -0,1644$ ), фактора некроза опухоли альфа ( $r = -0,2596$ ), лептина ( $r = -0,2756$ ), степенью окислительного повреждения биомолекул ( $r = -0,2129$ ). При сочетании ожирения и неконтролируемой бронхиальной астмы был наиболее выражен дефицит витамина D (21,7 [18,8; 24,5] нг/мл). При нормальной массе тела и дефиците витамина D оксидативный стресс повышался в 2 раза ( $p < 0,05$ ). У пациентов с ожирением статистически значимо выше были содержание интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, а также степень окислительного повреждения биомолекул независимо от содержания витамина D ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** У пациентов с бронхиальной астмой и мультиморбидной патологией низкое содержание витамина D может быть связано с повышенным содержанием провоспалительных цитокинов и ухудшением контроля бронхиальной астмы. Дефицит витамина D при сочетании бронхиальной астмы, ожирения и мультиморбидной патологии — важный модифицируемый фактор, заслуживающий внимания в клинической практике. Его коррекция может быть компонентом комплексного лечения и реабилитации таких пациентов.

**Ключевые слова:** витамин D; бронхиальная астма; ожирение; провоспалительные цитокины; контроль; мультиморбидность; оксидативный стресс.

## Как цитировать

Трибунцева Л.В., Будневский А.В., Чопоров О.Н., Олышева И.А., Раскина Е.А. Оценка уровня витамина D у пациентов с бронхиальной астмой и мультиморбидной патологией // Российский семейный врач. 2025. Т. 29. № 3. С. 45–54. DOI: 10.17816/RFD678170 EDN: MAHIXN

# Assessing Vitamin D Levels in Patients With Asthma and Polymorbidity

Lyudmila V. Tribuntceva, Andrey V. Budnevsky, Oleg N. Choporov,  
Irina A. Olysheva, Ekaterina A. Raskina

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Despite numerous research into the role of vitamin D deficiency in various disorders, its impact on the clinical course and control of asthma in patients with systemic inflammation-associated polymorbidity is insufficiently studied.

**AIM:** This study aimed to assess the relationship between vitamin D levels, pro-inflammatory cytokine levels, oxidative stress, and asthma control in patients with asthma, obesity, and polymorbidity.

**METHODS:** A one-time (cross-sectional) cohort study was conducted. Patients with asthma were divided into three groups: with normal body weight, increased body weight, and obesity. The levels of vitamin D, interleukin 6, tumor necrosis factor alpha, and leptin, the degree of oxidative damage to biomolecules, the level of asthma control according to the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5), and the polymorbidity index were assessed.

**RESULTS:** The study included 237 patients. Vitamin D insufficiency and deficiency were reported in 57.8% and 35.8% of patients with obesity, respectively. Vitamin D levels declined as the number of comorbidities increased, with the lowest levels reported in patients with five or more concomitant conditions ( $p < 0.05$ ). Obesity was associated with lower vitamin D levels than normal body weight, regardless of the number of comorbidities ( $p < 0.05$ ). There was a negative correlation between vitamin D levels and asthma control level according to ACQ-5 ( $r = -0.3593$ ), body mass index ( $r = -0.3036$ ), interleukin 6 levels ( $r = -0.1644$ ), tumor necrosis factor alpha levels ( $r = -0.2596$ ), degree of oxidative damage to biomolecules ( $r = -0.2129$ ), and leptin levels ( $r = -0.2756$ ). Patients with obesity and uncontrolled asthma had the most severe vitamin D deficiency (21.7 [18.8; 24.5] ng/mL). Oxidative stress was two times higher in patients with normal body weight and vitamin D deficiency ( $p < 0.05$ ). Patients with obesity had significantly higher interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha levels, as well as a significantly higher degree of oxidative damage to biomolecules, regardless of vitamin D levels ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Low vitamin D levels in patients with asthma and polymorbidity may be associated with increased pro-inflammatory cytokine levels and poor asthma control. Vitamin D deficiency in patients with asthma, obesity, and polymorbidity is a significant modifiable risk factor in clinical practice. The management of vitamin D deficiency can be a part of comprehensive treatment and rehabilitation in these patients.

**Keywords:** vitamin D; asthma; obesity; pro-inflammatory cytokines; control; polymorbidity; oxidative stress.

## To cite this article

Tribuntceva LV, Budnevsky AV, Choporov ON, Olysheva IA, Raskina EA. Assessing Vitamin D Levels in Patients With Asthma and Polymorbidity. *Russian Family Doctor*. 2025;29(3):45–54. DOI: [10.17816/RFD678170](https://doi.org/10.17816/RFD678170) EDN: MAHIXN

## ОБОСНОВАНИЕ

Дефицит и недостаточность витамина D широко распространены во всем мире. В их развитии участвует множество факторов, включая низкую физическую активность, особенно на открытом воздухе, ограниченное воздействие солнечного света, нерациональное питание, заболевания желудочно-кишечного тракта и ожирение, зафиксированное примерно у 39% взрослого населения планеты<sup>1</sup> [1]. В последние десятилетия проведено много исследований влияния дефицита витамина D на развитие различных заболеваний: патологии опорно-двигательного аппарата, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, бронхиальной астмы (БА), тревожных и аутоиммунных расстройств, депрессии, а также сердечно-сосудистых, онкологических и инфекционных заболеваний [2, 3].

При наличии мультиморбидной патологии, несмотря на современные успехи в лечении БА, возникают сложности в уменьшении проявлений, тяжести течения и достижении контроля заболевания [4].

В когортном исследовании L. Meems и соавт. показано, что у пациентов с тремя хроническими заболеваниями и более концентрация витамина D достоверно ниже, в среднем на 15 нг/мл, чем у здоровых людей. Это может быть следствием воспаления, низкой физической активности или нарушения метаболизма витамина D при хронической патологии [5]. У пациентов с БА при ожирении достаточно часто фиксируют дефицит витамина D, что может быть связано с различными механизмами. У лиц с избыточной массой тела происходит депонирование витамина D в жировой ткани и снижение его доступности для центрального кровотока [6]. Пациенты с БА часто ограничивают физическую активность из-за страха бронхоспазма и усиления симптомов [7]. У лиц с повышенной массой тела также часто снижена физическая активность из-за увеличенной массы тела, одышки, быстрой утомляемости, суставных болей [8].

При этом ограничение физической активности может приводить к еще большему набору веса, ожирению, снижению толерантности к физическим нагрузкам, а также негативно влиять на контроль БА [9]. Гиподинамия, в свою очередь, приводит к уменьшению пребывания на солнце, что снижает выработку витамина D под действием ультрафиолетового излучения.

Ожирение рассматривают как заболевание, поддерживающее хроническое воспаление в организме за счет продукции адипоцитами биологически активных веществ и провоспалительных цитокинов, таких как лептин, интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ). В свою очередь, витамин D обладает иммуномодулирующими свойствами и может подавлять выработку провоспалительных цитокинов. Таким образом, дефицит или недостаточность витамина D увеличивает системное

воспаление и окислительный стресс у пациентов с ожирением и БА [6, 10]. Это приводит к повышению риска госпитализаций при БА, резистентности к терапии, снижению контроля БА, особенно при наличии мультиморбидной патологии. Несмотря на значительное количество исследований, посвященных роли дефицита витамина D в патогенезе различных заболеваний его влияние на клиническое течение и уровень контроля бронхиальной астмы у пациентов с мультиморбидностью, ассоциированной с феноменом системного воспаления, остается недостаточно изученным.

## Цель исследования

Оценить взаимосвязи содержания витамина D, провоспалительных цитокинов, оксидативного стресса и контроля заболевания у пациентов с БА, ожирением и мультиморбидной патологией.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Выполнено одномоментное (поперечное) когортное исследование.

### Условия проведения исследования

Работа проведена на кафедре терапевтических дисциплин Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко в рамках научного исследования «Персонализированный подход к терапии хронической респираторной патологии у больных с ожирением». Отбор пациентов для исследования осуществляли в медицинских организациях Воронежской и Липецкой областей путем ретроспективного анализа амбулаторных карт пациентов, находившихся под диспансерным наблюдением с диагнозом «бронхиальная астма» (код J45 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) с апреля 2019 г. по декабрь 2020 г. Лабораторные исследования выполняли с мая по декабрь 2023 г.

### Критерии соответствия (отбора)

Критерии включения: диагноз «бронхиальная астма», установленный в соответствии с критериями Global Initiative for Asthma (GINA) 2020 г. у пациентов с нормальной массой тела [индекс массы тела (ИМТ) 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>], избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (ИМТ ≥30,0 кг/м<sup>2</sup>).

Критерии невключения: обострение БА на момент осмотра или в течение предшествующих 3 мес.; наличие злокачественных новообразований любой локализации; наличие других хронических респираторных и декомпенсированных соматических заболеваний, психических расстройств и тяжелых поражений центральной нервной системы.

<sup>1</sup> Ожирение и избыточная масса тела. ВОЗ. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Дата обращения: 03.09.2025.

## Целевые показатели исследования и методы их измерения

Определяли наличие дефицита и недостаточности витамина D (20–30 нг/мл), влияние на маркеры системного воспаления (интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа, лептина, степени окислительного повреждения биомолекул), взаимосвязь увеличения количества сопутствующих заболеваний со снижением содержания витамина D.

В исследовании оценивали:

- уровень контроля БА с применением опросника Asthma Control Questionnaire 5 items-selfadministered (ACQ-5), рекомендованного к использованию GINA;
- мультиморбидную патологию и степени ее тяжести с использованием кумулятивной рейтинговой шкалы патологии (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS).

С использованием наборов реагентов для количественного определения параметров в биологических средах (Mediagnost GmbH, Германия) определяли содержание витамина D, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , лептина и степень окислительного повреждения биомолекул (PerOx). Показатели сравнивали в зависимости от ИМТ.

### Анализ чувствительности

Не проводили.

### Статистические процедуры

Все анализируемые показатели проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Вычисляли 95% доверительные интервалы (ДИ). В случае нормального распределения значений для анализа непрерывных данных при сравнении групп применяли  $t$ -критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — критерий Манна–Уитни. Для анализа качественных переменных строили частотные таблицы, для сравнения групп использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для выявления и оценки взаимосвязи исследуемых показателей применяли коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ) при нормальном распределении значений показателя и ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $\rho$ ) — для показателей, не соответствующих нормальному распределению. Для оценки силы корреляционной связи использовали шкалу Чеддока, где слабая корреляция соответствует значению от 0,1 до 0,3 балла, умеренная — от 0,3 до 0,5 балла, заметная — от 0,5 до 0,7 балла, высокая — от 0,7 до 0,9 балла, весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0 балла.

Статистический анализ выполняли с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft, США), Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) и Statgraphics Centurion XVIII версия 18.2.14 (Statgraphics Technologies Inc., Великобритания).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Формирование выборки

В исследование включили 237 пациентов (186 женщин, 51 мужчин) в возрасте 18–78 лет. Пациенты распределены на три группы в зависимости от значений массы тела: группу 1 составили 59 (24,9%) человек с нормальной массой тела (средний ИМТ  $23,1 \pm 0,4 \text{ кг}/\text{м}^2$ ), группу 2 — 69 (29,1%) человек с избыточной массой тела (средний ИМТ  $27,6 \pm 0,3 \text{ кг}/\text{м}^2$ ), группу 3 — 109 (46,0%) человек с ожирением (средний ИМТ  $35,8 \pm 1,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ ).

### Характеристики выборки

Исследуемые группы были сопоставимы по полу и возрасту, статистически значимые различия по критерию  $\chi^2$  и  $t$ -критерию Стьюдента при  $p < 0,05$  не выявлены (табл. 1).

### Основные результаты исследования

В сформированных группах проанализировано содержание витамина D, маркеров воспаления и оксидативного стресса, лептина (табл. 2).

При оценке содержания витамина D были выявлены статистически значимо более низкие показатели в группе пациентов с ожирением ( $p < 0,05$ ) (табл. 2,

Таблица 1. Сравнительная характеристика параметров пациентов

Table 1. Comparative characteristics of patient parameters

Параметр	Группа 1 ( $n=59$ )	Группа 2 ( $n=69$ )	Группа 3 ( $n=109$ )	Статистическая значимость различий между группами
Пол:				
• мужской, $n$ (%)	15 (25,4)	12 (17,4)	24 (22,0)	$p_{1-2}=0,2669$
• женский, $n$ (%)	44 (74,6)	57 (82,6)	85 (78,0)	$p_{2-3}=0,6178$ $p_{1-3}=0,4540$
Возраст, $M \pm SD$ , лет	$52,2 \pm 1,4$	$52,1 \pm 1,2$	$54,0 \pm 1,0$	$p_{1-2}=0,8835$ $p_{2-3}=0,2622$ $p_{1-3}=0,2401$
ИМТ, $M \pm SD$ , $\text{кг}/\text{м}^2$	$23,1 \pm 0,4$	$27,6 \pm 0,3$	$35,8 \pm 1,0$	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$

Примечание.  $M \pm SD$  — среднее арифметическое и стандартное отклонение.

Таблица 2. Содержание исследуемых показателей в группах

Table 2. Levels of assessed parameters in the groups

Показатель	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=69)	Группа 3 (n=109)	Статистическая значимость различий между группами
Витамин D, нг/мл	26,8 [19,1; 32,7]	22,6 [20,6; 27,9]	22,0 [18,8; 25,0]	$p_{1-2}=0,0941$ $p_{2-3}=0,0261$ $p_{1-3}=0,0003$
Интерлейкин-6, пг/мл	9,3 [3,2; 12,1]	12,8 [9,0; 15,6]	19,5 [14,5; 23,8]	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл	2,2 [2,0; 2,6]	2,3 [1,8; 4,7]	11,1 [7,8; 18,1]	$p_{1-2}=0,0075$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$
Степень окислительного повреждения биомолекул, мкмоль/л	402,7 [241,0; 634,7]	712,1 [513,4; 833,1]	1023,3 [656,2; 1777,3]	$p_{1-2}=0,0005$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$
Лептин, нг/мл	8,1 [4,7; 12,4]	14,8 [10,7; 17,0]	29,2 [17,2; 46,7]	$p_{1-2}<0,0001$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

рис. 1). Средние показатели у пациентов с нормальной массой тела составили  $27,9 \pm 2,8$  нг/мл, во второй группе —  $24,0 \pm 1,3$  нг/мл, а в группе с ожирением —  $22,0 \pm 1,2$  нг/мл ( $p_{1-3} < 0,0001$ ).

Концентрации витамина D в исследуемых группах варьировали от 7,2 до 52,7 нг/мл. Среди наблюдаемых пациентов нормальные значения витамина D были выявлены лишь у 33 человек, а дефицит — у 66. Среди пациентов с нормальной массой тела реже обнаруживали дефицит витамина D, чем среди больных ожирением. У 57,8% пациентов с ожирением отмечена недостаточность витамина D, у 35,8% — его дефицит и лишь у 6,4% — его нормальные значения (табл. 3).

Дополнительно в исследованных группах оценены показатели маркеров воспаления и оксидативного стресса (табл. 2). Показано, что у пациентов с БА и ожирением в сравнении со значениями у пациентов с повышенной и нормальной массой тела статистически значимо выше было содержание ИЛ-6 ( $p < 0,001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ), PerOx ( $p < 0,001$ ). Корреляционный анализ (рис. 2) выявил обратную корреляционную связь содержания витамина D

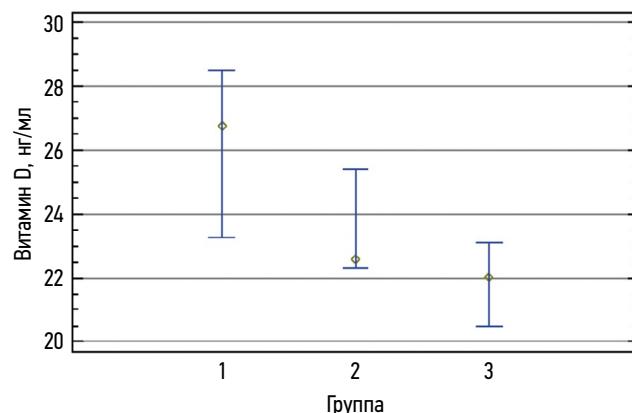


Рис. 1. Сравнение исследуемых групп по содержанию витамина D с помощью теста Краскела–Уоллиса (медианы с 95% доверительными интервалами).

Fig. 1. Intergroup comparison by vitamin D levels using the Kruskal–Wallis test (median with 95% confidence intervals).

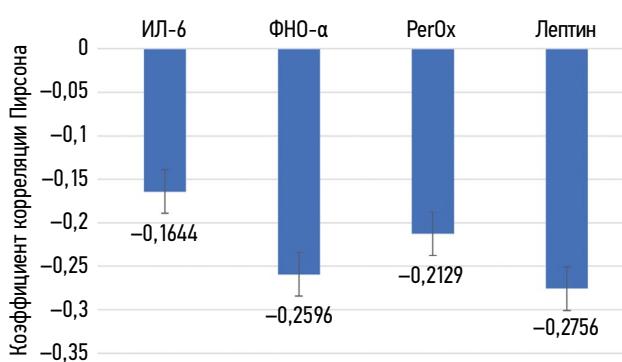
с концентрациями ИЛ-6 ( $r=-0,1644$ ), ФНО- $\alpha$  ( $r=-0,2596$ ), лептина ( $r=-0,2756$ ) и PerOx ( $r=-0,2129$ ).

У всех наблюдаемых пациентов оценен контроль БА с помощью шкалы ACQ-5. Контролируемой БА считали

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от содержания витамина D в исследуемых группах

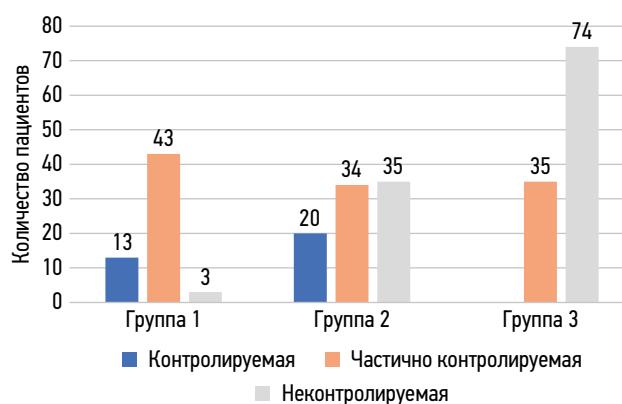
Table 3. Patient distribution by vitamin D levels in the groups

Содержание витамина D	Группа 1 (n=59), n (%)	Группа 2 (n=69), n (%)	Группа 3 (n=109), n (%)	Статистическая значимость различий между группами (критерий $\chi^2$ )
Дефицит (<20 нг/мл)	17 (28,8)	12 (17,4)	39 (35,8)	$p_{1-2}=0,1239$ $p_{1-3}=0,2622$ $p_{2-3}=0,0082$
Недостаточность (20–30 нг/мл)	23 (39,0)	49 (71,0)	63 (57,8)	$p_{1-2}=0,0003$ $p_{1-3}=0,0199$ $p_{2-3}=0,0753$
Нормальное значение (>30 нг/мл)	19 (32,2)	8 (11,5)	7 (6,4)	$p_{1-2}=0,0044$ $p_{1-3}<0,0001$ $p_{2-3}=0,2262$



**Рис. 2.** Корреляционные связи содержания витамина D с исследуемыми показателями. ИЛ-6 — интерлейкин-6; ФНО- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа; PerOx — степень окислительного повреждения биомолекул.

**Fig. 2.** Correlations between vitamin D levels and assessed parameters. ИЛ-6, interleukin 6; ФНО- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; PerOx, degree of oxidative damage to biomolecules.

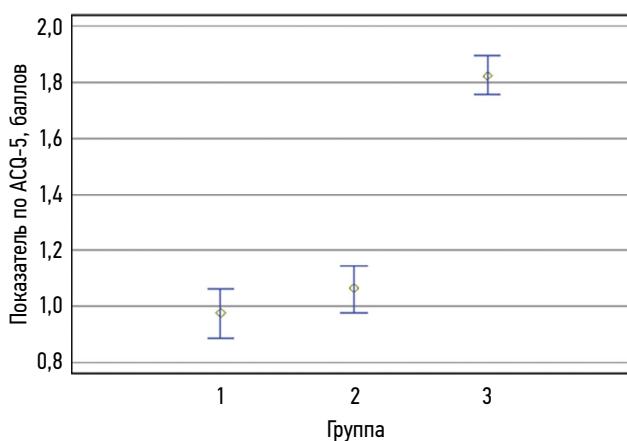


**Рис. 3.** Распределение пациентов в группах в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы по Asthma Control Questionnaire (ACQ-5).

**Fig. 3.** Patient distribution by asthma control levels according to the Asthma Control Questionnaire (ACQ-5).

при показателе по ACQ-5  $<0,75$  частично контролируемой — при  $0,75 < ACQ-5 > 1,5$ , неконтролируемой — при  $ACQ-5 > 1,5$  (рис. 3–4).

Данные опросника показали у большинства пациентов с ожирением неконтролируемую БА, отсутствие контроля



**Рис. 4.** Средние значения показателя по Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) и их 95% доверительные интервалы у пациентов групп 1, 2, 3 ( $p_{1-2}=0,2709$ ,  $p_{1-3}<0,0001$ ,  $p_{2-3}<0,0001$ ).

**Fig. 4.** Mean Asthma Control Questionnaire (ACQ-5) scores and their 95% confidence intervals in Groups 1, 2, and 3 ( $p_{1-2}=0,2709$ ,  $p_{1-3}<0,0001$ ,  $p_{2-3}<0,0001$ ).

отмечали 67,9% больных. На частично контролируемое или плохо контролируемое течение болезни указали 31,2% пациентов. В изучаемых группах проанализировали содержание витамина D в зависимости от уровня контроля БА по ACQ-5 (табл. 4).

Снижение контроля БА коррелировало со снижением содержания витамина D. Выявлены обратные корреляционные связи между содержанием витамина D и ACQ-5 ( $r=-0,3593$ ), а также ИМТ ( $r=-0,3036$ ). Наиболее выраженный дефицит витамина D наблюдали у пациентов при сочетании ожирения и неконтролируемой БА (21,7 [18,8; 24,5] нг/мл).

В исследуемых группах оценен индекс мультиморбидности по шкале CIRS. В зависимости от количества сопутствующих заболеваний пациенты разделены на три подгруппы, и в каждой из них было оценено содержание витамина D (табл. 5).

Показано, что содержание витамина D снижается с увеличением количества сопутствующих заболеваний (табл. 5, рис. 5). Данные подтверждены корреляционным анализом: выявлена обратная корреляционная связь между содержанием витамина D и уровнем коморбидности по CIRS ( $r=-0,2370$ ). Наиболее низкие значения витамина D выявлены у пациентов более чем с пятью сопутствующими заболеваниями (медиана показателя составила 24,8–22,0 нг/мл;  $p<0,05$ ). У пациентов с ожирением содержание витамина D было ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела, независимо от количества заболеваний. У большинства пациентов концентрация витамина D находилась в диапазоне недостаточности (20–30 нг/мл) или дефицита (<20 нг/мл): например, у пациентов с ожирением и более чем с пятью заболеваниями она составила 22,0 [18,8; 25,0] нг/мл.

У пациентов с нормальной массой тела и дефицитом витамина D уровень оксидативного стресса был в 2 раза выше (медиана PerOx составила 621,5 [421,5; 837,1] мкмоль/л), чем при нормальном содержании витамина D (медиана PerOx — 269,0 [180,2; 549,2] мкмоль/л;  $p<0,05$ ). Уровень ИЛ-6 также был достоверно выше при дефиците витамина D (медиана показателя составила 12,1 [1,27; 1,3] пг/мл), чем при его нормальном значении (медиана — 6,78 [1,3; 9,3] пг/мл;  $p<0,05$ ). У пациентов с ожирением данная зависимость отсутствовала ( $p>0,05$ ). Однако у пациентов с БА и ожирением показатели воспаления и оксидативного стресса [ИЛ-6 ( $p<0,001$ ), ФНО- $\alpha$  ( $p<0,001$ ), PerOx ( $p<0,05$ )] в сравнении со значениями у пациентов с повышенной и нормальной массой тела статистически значимо были выше независимо от содержания витамина D.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Резюме основного результата исследования

В работе получены сопоставимые результаты. Выявлена обратная корреляционная связь содержания витами-

**Таблица 4.** Содержание витамина D в зависимости от уровня контроля бронхиальной астмы**Table 4.** Vitamin D levels depending on asthma control

Бронхиальная астма по Asthma Control Questionnaire (ACQ-5)	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=69)	Группа 3 (n=109)	Статистическая значимость различий между группами (критерий Манна–Уитни)
Контролируемая (n=33)	32,7 [27,6; 46,8]	22,8 [22,0; 28,2]	0,0 [0,0; 0,0]	$p_{1-2}=0,1440$
Частично контролируемая (n=114)	24,8 [19,1; 31,5]	22,7 [21,6; 28,1]	22,8 [18,8; 26]	$p_{1-2}=0,5361$ $p_{1-3}=0,0875$ $p_{2-3}=0,2209$
Неконтролируемая (n=90)	24,8 [21,8; 26,2]	22,3 [20,5; 22,5]	21,7 [18,8; 24,5]	$p_{1-2}=0,2291$ $p_{1-3}=0,4153$ $p_{2-3}=0,5583$

Примечание. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха.

**Таблица 5.** Содержание витамина D в зависимости от количества сопутствующих заболеваний**Table 5.** Vitamin D levels depending on the number of comorbidities

Количество сопутствующих заболеваний	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=69)	Группа 3 (n=109)	Статистическая значимость различий между группами (критерий Манна–Уитни)
1–2 (n=32)	32,7 [24,3; 34,8] (n=19)	22,8 [22,4; 28,0] (n=13)	0,0 [0,0; 0,0] (n=0)	$p_{1-2}=0,0541$
3–4 (n=94)	24,8 [19,1; 28,5] (n=37)	22,6 [20,3; 27,9] (n=38)	22,5 [18,9; 25,5] (n=19)	$p_{1-2}=0,0007$ $p_{2-3}<0,0001$ $p_{1-3}<0,0001$
>5 (n=111)	24,8 [21,2; 24,8] (n=3)	22,5 [20,8; 24,7] (n=18)	22,0 [18,8; 25,0] (n=90)	$p_{1-2}=0,0199$ $p_{2-3}=0,0023$ $p_{1-3}=0,0043$

Примечание. Данные представлены в нанограммах на миллилитр в виде медианы и межквартильного размаха.

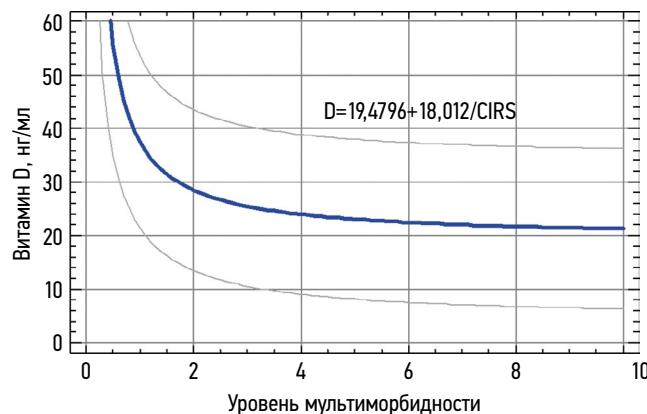
на D с концентрациями ИЛ-6, с ФНО- $\alpha$ , лептина и PerOx. Показана роль ожирения как значимого заболевания, влияющего на содержание витамина D, воспалительные и окислительные биомаркеры. Так, при отсутствии ожирения влияние дефицита витамина D на изучаемые маркеры было статистически значимо выше, чем при ожирении. Однако наиболее высокие показатели оксидативного стресса на основе PerOx выявлены у пациентов с неконтролируемой БА в группе пациентов с ожирением и при дефиците витамина D ( $p < 0,001$ ).

## Ограничения исследования

Размер выборки является достаточным для выявления статистически значимых различий между тремя группами сравнения по основным параметрам, что подтверждено их сопоставимостью по полу и возрасту. Однако исследование является наблюдательным, что не позволяет установить причинно-следственные связи между выявленными корреляциями. Результаты демонстрируют взаимосвязь ухудшения контроля БА и снижения содержания витамина D, а наличие ожирения и коморбидности ассоциировано с более низкими его значениями. Остается неясным, выступает ли дефицит витамина D независимым фактором риска, либо он сам является следствием тяжелого течения астмы и наличия мультиморбидности. Невозможно полностью исключить влияние других факторов,

таких как продолжительность и тяжесть сопутствующих заболеваний, уровень физической активности, особенности питания и пребывание на солнце, самостоятельно влияющие на содержание витамина D и контроль БА.

Использованный для измерения контроля БА ACQ-5 основан на субъективных ретроспективных данных, что вызывает необходимость объективного подтверждения полученных результатов.



**Рис. 5.** Сравнение медианы содержания витамина D по тесту Краскела–Уоллиса в зависимости от уровня мультиморбидности по Cumulative Illness Rating Scale (CIRS);  $p=0,00039723$ .

**Fig. 5.** Median vitamin D levels using the Kruskal–Wallis test depending on the polymorbidity level according to the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS);  $p = 0.00039723$ .

Недостаточное содержание витамина D у пациентов с нормальной массой тела и БА ассоциировано с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов и окислительным стрессом, однако для пациентов с ожирением невозможно оценить эту связь. При ожирении наблюдают выраженное системное воспаление, что уменьшает значимость влияния витамина D на эти процессы.

Необходимы более комплексные с длительным наблюдением исследования для оценки эффективности добавок витамина D с одновременным мониторингом клинических показателей и маркеров воспаления у пациентов с БА и мультиморбидностью.

### Интерпретация результатов исследования

В работах авторов статьи ранее было показано, что PerOx, содержание ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и лептина зависели не только от массы тела пациента, но и от наличия сопутствующих заболеваний [11]. При анализе влияния дефицита витамина D на изучаемые маркеры выявлено, что у пациентов с нормальной массой тела PerOx и содержание ИЛ-6 зависели от уровня витамина D, тогда как при ожирении такой зависимости не наблюдали.

В Российской Федерации, как и во всем мире, наблюдают дефицит и недостаточность витамина D. Так, согласно исследованию Л.А. Суплотовой и соавт. в регионах России, расположенных в пределах от 45 до 70 градусов северной широты, недостаточность витамина D зарегистрирована у 27,87% добровольцев, дефицит — у 56,4% [12]. В исследовании V. Ganji и соавт. продемонстрировано, что у людей с ожирением ( $ИМТ \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) концентрация витамина D в среднем на 20% ниже, чем у людей с нормальным весом [13]. Это подтверждено и в настоящем исследовании: в группе пациентов с БА и ожирением содержание витамина D было ниже, чем в группах с нормальной и избыточной массой тела.

Низкое содержание витамина D ассоциировано с ухудшением контроля БА, более частыми обострениями заболевания и снижением функции легких. Так, в работе В.И. Купаева и соавт. показано, что у пациентов с неконтролируемой БА содержание витамина D было ниже, чем у лиц с контролируемой БА ( $p < 0,05$ ) [14]. В исследовании R. Confino-Cohen и соавт. выявлено, что у пациентов с дефицитом витамина D чаще возникают симптомы БА и снижается контроль заболевания, даже при использовании стандартной терапии [15]. В представленном исследовании получены аналогичные результаты, снижение уровня контроля БА было ассоциировано со снижением содержания витамина D независимо от массы тела. Данные были подтверждены корреляционным анализом: выявлена обратная корреляционная связь между содержанием витамина D и уровнем контроля БА по ACQ-5. Последние годы роль дефицита витамина D отмечают при различных патологиях. О.А. Осипова и соавт. отмечают связь между низким содержанием витамина D и более частым наличием у таких пациентов ожирения, инсулинорезистентности,

нарушений липидного обмена, особенно на фоне хронической болезни почек высоких стадий [16]. Изучают и связь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с недостатком витамина D. В статье А.Р. Сайтова и соавт., опубликованной в 2021 г., отмечено, что дефицит витамина D приводит к развитию определенного симптомокомплекса, объясняемого депонированием витамина D в жировой ткани. Это доказывает его патогенетическую значимость в развитии метаболического синдрома и НАЖБП [17]. И.А. Золотовская и И.Л. Давыдкин показали, что низкое содержание витамина D имеет высокую прогностическую значимость в отношении риска развития обострения остеоартроза коленного сустава [18].

Многие авторы часто отмечают у пациентов с БА мультиморбидную патологию [19]. В настоящем исследовании при увеличении количества сопутствующих заболеваний содержание витамина D снижалось. Его наиболее низкие значения выявлены у пациентов более чем с пятью сопутствующими заболеваниями. Однако у пациентов с ожирением содержание витамина D было ниже, чем у пациентов с нормальной массой тела, независимо от количества заболеваний. Это подтверждает роль ожирения в дефиците витамина D. Так, в представленной работе у большинства пациентов с ожирением содержание витамина D находилось в диапазоне недостаточности или дефицита.

Мультиморбидная патология (ожирение, остеоартроз, метаболический синдром) способствует хроническому системному воспалению, характеризуемому повышенным содержанием ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ . [20] Эти цитокины могут усиливать воспаление в дыхательных путях, ухудшая контроль БА. Наличие ожирения при БА приводит к возрастанию содержания адипокинов и провоспалительных цитокинов (лептина, резистина, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), показателей оксидативного стресса (PerOx) и снижению противовоспалительных эффектов адипонектина, отмеченных при нормальной или избыточной массе тела [11].

В исследовании R. Britt и соавт. изучено влияние витамина D на вызванную воспалением сократительную способность и ремоделирование гладких мышц дыхательных путей человека, страдающих БА. Они обнаружили, что витамин D снижает содержание цитокинов, участвующих в воспалении, таких как ИЛ-6 и ИЛ-8, и ингибитирует сокращение гладкомышечных клеток дыхательных путей в ответ на воспалительные стимулы [21]. В исследовании R.J. Freishtat и соавт. 2010 г. показано, что у детей с ожирением и БА низкое содержание витамина D коррелирует с повышенным содержанием ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$  [22].

Ожирение, хроническое воспаление и метаболические нарушения приводят к увеличению продукции реактивных форм кислорода, что вызывает оксидативный стресс. Последний усиливает воспаление в дыхательных путях, способствует гиперреактивности бронхов и ухудшает контроль БА. Витамин D обладает антиоксидантными свойствами. Он может снижать содержание реактивных форм кислорода и повышать активность антиоксидантных

ферментов, таких как супероксиддисмутаза и глутатион-пероксидаза [23, 24]. Настоящее исследование показало, что наличие ожирения у пациентов с БА приводит к снижению содержания витамина D, статистически значимо уменьшающемуся с увеличением количества сопутствующих заболеваний, что может быть связано с хроническим воспалением и метаболическими нарушениями. Витамин D может снижать содержание ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ , а также способствовать уменьшению воспаления и оксидативного стресса при сопутствующих заболеваниях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с БА и мультиморбидной патологией низкое содержание витамина D может быть связано с повышенными концентрациями провоспалительных цитокинов и ухудшением контроля БА. Дефицит витамина D при сочетании БА, ожирения и мультиморбидной патологии — важный модифицируемый фактор, заслуживающий внимания в клинической практике. Коррекция дефицита витамина D может быть компонентом комплексного лечения и реабилитации таких пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Л.В. Трибуницева — разработка методологии, работа с данными, анализ данных, проведение исследования, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Будневский — определение концепции, разработка методологии, руководство исследованием; О.Н. Чопоров — программное обеспечение, анализ данных; И.А. Олышева — работа с данными, визуализация, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Е.А. Раскина — написание черновика рукописи, визуализация. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части. **Этическая экспертиза.** Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (протокол № 4 от 29.06.2023). Все участники исследования добровольно подписали форму информированного согласия на участие в исследовании. Исследование и его протокол не регистрировали.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016;103(4):1033–1044. doi: 10.3945/ajcn.115.120873
- Janoušek J, Pilařová V, Macáková K, et al. Vitamin D: Sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2022;59(8):517–554. doi: 10.1080/10408363.2022.2070595 EDN: GYFRTE
- Alkhataeb MJ, Almomani HS, Abdul-Razzak KK, Samrah S. Association of asthma with low serum vitamin D and its related musculoskeletal and psychological symptoms in adults: a case-control study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2021;31(1):27. doi: 10.1038/s41533-021-00239-7 EDN: YKNYKW
- Drapkina OM, Avdeev SN, Budnevsky AV, et al. Multimorbidity in asthma. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2024;27(1):84–89. doi: 10.17116/profmed20242701184 EDN: WGCNXU
- Meems LM, de Borst MH, Postma DS, et al. Low levels of vitamin D are associated with multimorbidity: results from the LifeLines Cohort Study. *Ann Med.* 2015;47(6):474–481. doi: 10.3109/07853890.2015.1073347
- Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341–349. doi: 10.1111/obr.12239
- Panagiotou M, Koulouris NG, Rovina N. Physical activity: a missing link in asthma care. *J Clin Med.* 2020;9(3):706. doi: 10.3390/jcm9030706 EDN: PXHOFY
- Oppert JM, Bellich A, van Baak MA, et al. Exercise training in the management of overweight and obesity in adults: synthesis of the evidence and recommendations from the European association for the study of obesity physical activity working group. *Obes Rev.* 2021;22 Suppl 4(Suppl 4):e13273. doi: 10.1111/obr.13273 EDN: OGKSMT
- Tribuntceva LV, Avdeev SN, Budnevsky AV, et al. Assessment of physical activity level in patients with asthma depending on body weight. *Therapy.* 2023;9(9):86–97. doi: 10.18565/therapy.2023.9.86-97 EDN: BUMNTH

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (комерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные). **Доступ к данным.** Все данные, полученные в настоящем исследовании, представлены в статье.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали один внешний рецензент и один внутренний рецензент из состава редакционной коллегии.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** L.V. Tribuntceva: methodology, data curation, formal analysis, investigation, writing—review & editing; A.V. Budnevsky: conceptualization, methodology, supervision; O.N. Choporov: software, formal analysis; I.A. Olysheva: data curation, visualization, writing—original draft, writing—review & editing; E.A. Raskina: writing—original draft, visualization. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Ethics approval:** The study was approved by the local Ethics Committee of the Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Protocol No. 4 dated June 29, 2023). All participants provided written informed consent to participate in the study. The study and its protocol were not registered.

**Funding sources:** No funding.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities, or interests over the past three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** The authors did not use any previously published information (text, illustrations, or data) in this work.

**Data availability statement:** All data obtained in this study are available in this article.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer-review:** This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved an external reviewer and an in-house reviewer from the editorial board.

- 10.** Korn S, Hübner M, Jung M, et al. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res*. 2013;14(1):25. doi: 10.1186/1465-9921-14-25 EDN: WGAJX
- 11.** Tribuntceva LV, Budnevsky AV, Prozorova GG, et al. Cytokine profile and markers of fat metabolism in patients bronchial asthma patients with obesity and multimorbidity. *Russian Family Doctor*. 2023;27(3):31–42. doi: 10.17816/RFD424986 EDN: MLDYPJ
- 12.** Avdeeva VA, Suplotova LA, Pigarova EA, et al. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problems of Endocrinology*. 2021;67(2):84–92. doi: 10.14341/probl12736 EDN: ZETEUE
- 13.** Ganji V, Tangpricha V, Zhang X. Serum Vitamin D concentration  $\geq 75$  nmol/l is related to decreased cardiometabolic and inflammatory biomarkers, metabolic syndrome, and diabetes; and increased cardiorespiratory fitness in US adults. *Nutrients*. 2020;12(3):730. doi: 10.3390/nu12030730 EDN: DJJOXO
- 14.** Kupaev VI, Nurdina MS, Limareva LV. Vitamin D deficiency as a risk factor of uncontrolled asthma. *Pulmonology*. 2017;27(5):624–628. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-5-624-628 EDN: XNSPYT
- 15.** Confino-Cohen R, Brufman I, Goldberg A, Feldman BS. Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. *Allergy*. 2014;69(12):1673–1680. doi: 10.1111/all.12508
- 16.** Osipova OA, Gosteva EV, Zhernakova NI, et al. Effect of vitamin D levels on the hormonal and metabolic status in patients with metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(5):13–20. doi: 10.15829/1728-8800-2022-3252 EDN: JKZH0Q
- 17.** Saitov AR, Biek AYu, Dobrynina IYu, et al. Vitamin D deficiency in metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik SurGU. Meditsina*. 2021;4(50):80–87. doi: 10.34822/2304-9448-2021-4-80-87 EDN: WEMRJA
- 18.** Zolotovskaya IA, Davydkin IL. Vitamin D – prognostic marker of the risk of exacerbation in patients older than 60 years with osteoarthritis of the knee (results of the observation program DIANA). *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):103–110. doi: 10.26442/00403660.2019.05.000237 EDN: OFFKAN
- 19.** Pozdnyakova OYu, Grigoryan VA, Gyatova OV, et al. Comorbidity in patients with uncontrolled bronchial asthma. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1S):123–124. (In Russ.) doi: 10.15829/1728-8800-2019-s1 EDN: ZBZKRN
- 20.** Listyoko AS, Okazaki R, Harada T, et al. Exploring the association between asthma and chronic comorbidities: impact on clinical outcomes. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1305638. doi: 10.3389/fmed.2024.1305638 EDN: AWZRHW
- 21.** Britt RD Jr, Thompson MA, Freeman MR, et al. Vitamin D reduces inflammation-induced contractility and remodeling of asthmatic human airway smooth muscle. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 1(Suppl 1):S97–98. doi: 10.1513/AnnalsATS.201508-540MG
- 22.** Iqbal SF, Freishtat RJ. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *J Investig Med*. 2011;59(8):1200–1202. doi: 10.2130/JIM.0b013e31823279f0
- 23.** Jain SK, Micinski D, Huning L, et al. Vitamin D and L-cysteine levels correlate positively with GSH and negatively with insulin resistance levels in the blood of type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(10):1148–1153. doi: 10.1038/ejcn.2014.114
- 24.** Alvarez JA, Chowdhury R, Jones DP, et al. Vitamin D status is independently associated with plasma glutathione and cysteine thiol/disulphide redox status in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(3):458–466. doi: 10.1111/cen.12449

## ОБ АВТОРАХ

\* Трибунцева Людмила Васильевна,

канд. мед. наук, доцент;

адрес: Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;

ORCID: 0000-0002-3617-8578;

eLibrary SPIN: 1115-1877;

e-mail: tribunzewa@yandex.ru

Будневский Андрей Валериевич, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-1171-2746;

eLibrary SPIN: 7381-0612;

e-mail: budnev@list.ru

Чопоров Олег Николаевич, д-р техн. наук, профессор;

ORCID: 0000-0002-3176-499X;

eLibrary SPIN: 4294-9831;

e-mail: choporov\_oleg@mail.ru

Олышева Ирина Александровна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0002-9125-1969;

eLibrary SPIN: 2940-0943;

e-mail: irina.olyshева@gmail.com

Раскина Екатерина Александровна;

ORCID: 0000-0002-2195-4116;

eLibrary SPIN: 8213-4390;

e-mail: ek-raskina@mail.ru

## AUTHORS INFO

\* Lyudmila V. Tribuntceva,

MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;

address: 10 Studencheskaya st, Voronezh, 394036, Russia;

ORCID: 0000-0002-3617-8578;

eLibrary SPIN: 1115-1877;

e-mail: tribunzewa@yandex.ru

Andrey V. Budnevsky, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;

ORCID: 0000-0002-1171-2746;

eLibrary SPIN: 7381-0612;

e-mail: budnev@list.ru

Oleg N. Choporov, Dr. Sci. (Engineering), Professor;

ORCID: 0000-0002-3176-499X;

eLibrary SPIN: 4294-9831;

e-mail: choporov\_oleg@mail.ru

Irina A. Olysheva, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0002-9125-1969;

eLibrary SPIN: 2940-0943;

e-mail: irina.olyshева@gmail.com

Ekaterina A. Raskina, MD;

ORCID: 0000-0002-2195-4116;

eLibrary SPIN: 8213-4390;

e-mail: ek-raskina@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author