

УДК 616-002.5-085.37:577.161.2.02:578.828HIV
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-163-171>

Роль витамина D в иммуoadъювантной терапии туберкулеза в зависимости от ВИЧ-статуса пациентов

Филинюк О.В., Хохлюк В.В., Волковская А.О.

*Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2*

РЕЗЮМЕ

В базах данных PubMed и eLIBRARY.RU по ключевым словам были проведены поисковые запросы, включающие публикации за 2018–2024 гг. Представлен анализ литературы о дефиците витамина D у больных при туберкулезе (ТБ), вирусе иммунодефицита человека (ВИЧ), в сочетании ТБ и ВИЧ, который выявил неоднородную распространенность. Показана роль витамина D в иммунологическом ответе организма при ТБ в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции. Приведены данные терапевтического применения в качестве адъюванта к химиотерапии туберкулеза витамина D в различных дозировках в однократном и пролонгированном введении. Обозначены перспективы использования витамина D в комбинированном лечении больных ТБ в зависимости от ВИЧ-статуса, особенно со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя, требующие изучения в российских клинических исследованиях.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, иммунитет, витамин D, адъювантная иммунотерапия, терапия хозяина

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Для цитирования: Филинюк О.В., Хохлюк В.В., Волковская А.О. Роль витамина D в иммуoadъювантной терапии туберкулеза зависимости от ВИЧ-статуса пациентов. *Бюллетень сибирской медицины.* 2025;24(3):163–171. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-163-171>.

The role of vitamin D in immunoadjuvant therapy for tuberculosis depending on the hiv status of patients

Filinyuk O.V., Khokhlyuk V.V., Volkovskaya A.O.

*Siberian State Medical University
2 Moskovsky trakt, 634050 Tomsk, Russian Federation*

ABSTRACT

Search queries were conducted in the PubMed and eLIBRARY.ru databases using keywords, including publications from 2018–2024. A review of the literature on vitamin D deficiency in patients with tuberculosis (TB), human immunodeficiency virus (HIV), and TB/HIV combination is presented, which revealed heterogeneous prevalence.

✉ Филинюк Ольга Владимировна, filinyuk.olga@yandex.ru

The roles of vitamin D in the body immune response to TB are shown depending on the presence of HIV infection. The data on the therapeutic use of single and prolonged administration of vitamin D at various doses in adjuvant TB therapy are presented. The prospects for the use of vitamin D in the combined treatment of TB patients are outlined depending on the HIV status, especially with multidrug-resistant pathogens requiring study in Russian clinical trials.

Keywords: tuberculosis, HIV, immunity, vitamin D, adjuvant immunotherapy, host therapy

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

For citation: Filinyuk O.V., Khokhlyuk V.V., Volkovskaya A.O. The role of vitamin D in immunoadjuvant therapy for tuberculosis depending on the hiv status of patients. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(3):163–171. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-3-163-171>.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации существует три ключевых фактора, оказывающих значительное влияние на дальнейшее развитие эпидемиологической ситуации, связанной с туберкулезом. Первый фактор – это высокий уровень множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) возбудителя заболевания. В данный момент каждый третий пациент с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания инфицирован микобактериями туберкулеза (МБТ), которые резистентны как минимум к рифампицину. В целом в нашей стране в последнее время не наблюдается значительных изменений в частоте выявления подобных случаев. В регионах Сибири, таких как Кемеровская, Томская и Новосибирская области, с 2019 г. прослеживается устойчивый рост, превышающий общероссийский показатель [1].

Второй фактор связан с большим числом пациентов с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и туберкулезом (ТБ). В указанных областях, несмотря на общее снижение доли ВИЧ-инфицированных среди населения, уровень заболеваемости ТБ и ВИЧ-инфекцией высок. В 2023 г. их значения составили 48,7; 43,2 и 35,8 на 100 тыс. населения соответственно [2, 3].

Третий фактор – это недостаточная результативность противотуберкулезной терапии, которая обусловлена двумя предыдущими обстоятельствами. В настоящее время в России не достигнуты индикаторные значения эффективности лечения ТБ, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения, особенно в режимах терапии больных с множественной и (или) широкой лекарственной устойчивостью МБТ.

Поэтому помимо внедрения в клиническую практику новых противотуберкулезных препаратов ак-

тивно разрабатываются методы иммуно-опосредованной терапевтической стратегии. Ее кандидаты и технологии будут не только усиливать потенциал этиологического лечения, но и обладать иммуномодулирующей активностью [4, 5].

В этой связи целью настоящей работы явилось обобщение актуальных данных о роли витамина D в иммунологическом ответе при туберкулезной инфекции, а также результатов его применения в качестве адьювантной терапии у больных ТБ, ВИЧ-инфекцией, ТБ и ВИЧ-инфекцией. В рамках исследования был проведен анализ научных работ, опубликованных на английском и русском языках. В процессе поиска информации использованы электронные базы данных PubMed и eLIBRARY.ru, применялись следующие ключевые слова на английском языке: tuberculosis, HIV, immunity, vitamin D, adjuvant immunotherapy, host therapy. Поиск в основном ограничен временными рамками 2018–2024 гг.

На начальной стадии анализа выявлены актуальные данные о роли витамина D в защите организма от инфекционных агентов, включая ТБ и ВИЧ-инфекцию. На втором этапе, опираясь на результаты систематических обзоров и метаанализов, актуализированы сведения по уровню витамина D у пациентов с ТБ, ТБ и ВИЧ. На третьем этапе научной работы были проанализированы отдельные публикации, представляющие собой рандомизированные контролируемые исследования, в которых сравнительно со здоровым контролем изучался уровень витамина D в зависимости от возраста пациентов, локализации процесса, давности заболевания, чувствительности МБТ к противотуберкулезным препаратам и наличия ВИЧ-инфекции.

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА ОТ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ

В табл. 1 представлены основные иммуномодулирующие свойства витамина D, обобщенные в научных обзорах последних лет [6–10]. В организм человека витамин D поступает с пищей или образуется в коже под воздействием солнца. Ультрафиолетовое излучение вызывает преобразование 7-дегидрохолестерина в превитамин D₃, а затем в витамин D₃ или холекальциферол. В печени витамин D₃ гидроксигируется с образованием 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), кальцидиола, основной циркулирующей формы витамина D, прогормона без врожденной гормональной активности. Затем большая часть 25(OH)D преобразуется в почках 1- α -гидроксилазой под строгой регуляцией уровнем паратиреоидного гормона, кальция и фосфора в биоактивную гормональную форму 1,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)₂D₃). В этом активированном состоянии витамин D не только оказывает классические эндокринные эффекты, контролируя метаболизм кальция в сыворотке крови и костной ткани, но и воздействует на иммунологическую систему, эффекторные

клетки (моноциты, макрофаги, дендритные клетки, T- и B-лимфоциты), которые имеют рецепторы витамина D (vitamin D receptor, VDR).

В настоящий момент получены убедительные данные регуляции 1,25(OH)₂D₃ врожденных иммунных реакций в противомикробной и вирусной защите организма человека, целевые гены которого *CYP24A1*, *CYP27B1* индуцируют экспрессию генов, кодирующих антимикробные пептиды (AMP), β -дефензин 2, гепсидин. Из них человеческий катионный антимикробный белок кателицидин (hCAP18/LL-37) активирует не только сигнальные пути распознавания и связывания с рецепторами-мусорщиками на клеточной поверхности патогенов, но и вызывает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и T-клеток в очаг инфекции, способствует удалению различных патогенов, вызывая эндоцитоз, апоптоз и аутофагию инфицированных клеток. Кальцитриол непосредственно влияет на процессы в адаптивном иммунитете, регулирует деление T-лимфоцитов, замедляет превращение B-клеток-предшественников в плазматические клетки, сдерживает выработку интерлейкинов (IL) и ко-стимулирующих молекул, связанных с Th1-клетками, способствует производству цитокинов, ассоциированных с Th2-ответом [6–10].

Таблица 1

Роль витамина D в защите организма против инфекционных агентов	
Звенья иммунитета, клетки	Механизм, эффект воздействия
Неспецифическое звено иммунитета	
Дендритные клетки (ДК)	Модуляция ДК в сторону менее зрелого и более толерантного фенотипа с изменениями как в морфологии (более адгезивные веретенообразные клетки), так и в продукции цитокинов и поверхностных маркеров; снижение экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС) II, кластера дифференцировки (CD80), ко-стимулирующих молекул (CD86) и молекул адгезии (CD54), а также повышение экспрессии рецепторов хемокинов (CCR5), поглощения антигена (DEC205), ко-стимулирующего белка антиген-представляющих клеток (CD40), молекул зрелости макрофагов (F4/80)
Макрофаги, моноциты	Ускорение созревания моноцитов в макрофаги, усиление функционирования инфицированных макрофагов путем активации ряда адаптерных белков и киназ, которые участвуют в индукции ключевых антимикробных факторов: <i>CYP24A1</i> , <i>CYP27B1</i> , (CAMP/LL37), <i>DEFB2/DEFB4/HBD2</i> ; стимуляция аутофагии и активности аутофагосом. Антиоксидантная защита: усиление регуляции глутатион-редуктазы (GR) и глутамат-цистеиновой лигазы (GCL), которые приводят к уменьшению образования кислородных радикалов
Цитокиномодуляция	Подавление опосредованной липополисахаридами выработки провоспалительных интерлейкинов (IL) на моноцитах IL-2, IL-6, IL-9, IL-17, IL-21 и TNF- α , индуцирование транскрипции гена человека, кодирующего IL-1 β , активация рецептора лиганда ядерного фактора каппа-B (RANKL) и циклооксигеназы-2 (COX 2), усиление экспрессии противовоспалительного цитокина IL-10 в натуральных киллерах (NK-клетках), Th2-клетках, что приводит к ингибции выработки IL-12 и IL-23, снижение экспрессии IFN γ
Специфический иммунитет	
T-лимфоциты	Подавление пролиферации T-лимфоцитов; снижение активации T-лимфоцитов B-лимфоцитами путем подавления экспрессии ко-стимулирующих молекул (CD860) и повышения экспрессии кластера дифференцировки (CD74)
Th1- и Th2-клетки	Изменение баланса между дифференцировкой в сторону фенотипа Th2-клеток и ингибция Th1-клеток путем снижения пролиферации аутореактивных T-лимфоцитов, повышение уровня регуляторных T-клеток (Treg), индукции IL-10 и апоптоза аутореактивных T-лимфоцитов
B-лимфоциты и плазматические клетки	Подавление образования плазматических клеток путем дифференцировки зрелых B-клеток (через модуляцию CD40 и ядерного транскрипционного фактора NF- κ B), индукция апоптоза активированных B-лимфоцитов

При туберкулезе элементы клеточной стенки МБТ распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR), подтипы которых стимулируются бактериальными лигандами. Рецепторы TLR2 вместе с TLR1 определяют антигены клеточной стенки возбудителя туберкулеза, опосредованно через TLR4, которые активируются антигеном 38-kDa МБТ. Через бактериальный липополисахарид клеточной мембраны МБТ весом 19 кДа происходит стимуляция макрофагов, где путем гидроксирования 25(OH)D преобразуется в активный метаболит и связывается с VDR, сигнал которого переходит в ядро. При этом увеличивается транскрипция генов для hCAP18/LL-37, образуется кателицидин и другие AMP [9, 10]. Универсальным образом повышается переваривающая способность, усиливается апоптоз и реализуется антимикобактериальный и противовирусный потенциал инфицированных макрофагов, так как при ВИЧ-инфекции кателицидин влияет и на репликацию ретровируса [11]. Кроме того, 25(OH)D увеличивает уровень цитокинов (интерлейкинов 4, 5, 6, 10, 18, INF γ), усиливает как клеточный, так и опосредованный антителами иммунологический ответ. При этом доказано влияние витамина D на экспрессию, секрецию и активность ряда матриксных металлопротеиназ (ММП). 25(OH)D снижает экспрессию ММП-7, ММП-9 и ММП-10 в моноцитах периферической крови человека и повышает экспрессию тканевого ингибитора ММП (TIMP-1), что способствует при туберкулезном воспалении снижению выраженности деструкции легочной паренхимы и формированию полостей распада [12].

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В научных исследованиях последних лет продолжается активное изучение взаимосвязи выявленного дефицита витамина D при ТБ. Определенные в систематических отчетах противоречивые результаты показателя витамина D объясняются популяционной, генетической, расовой характеристикой больных, различающихся территориальной принадлежностью с особенностями продолжительности воздействия и интенсивности природного ультрафиолетового облучения, уровнем жизни и социально-экономического статуса пациентов, а также возрастом, полом, питанием, наличием сопутствующей патологии, прежде всего со стороны печени [13–15].

Дефицит могут обуславливать и врожденные аномалии метаболизма витамина D, связанные с мутациями в системе цитохрома P450 (*CYP3A4*,

CYP24A1), которые ведут к дисрегуляции активности ферментов 24-, 25-, 1 α -гидроксилаз, ускоряющих его инактивацию и выведение, а также мутациями рецепторов витамина D, приводящих к развитию резистентности органов-мишеней [16]. Доказано, что прием некоторых лекарственных препаратов, например тиазидных диуретиков, фенитоина, фенобарбитала, карбамазепина, теофиллина, влияет на метаболизм витамина D. Из противотуберкулезных лекарственных средств изониазид индуцирует систему ферментов цитохрома P450, тем самым изменяет уровень 25-гидроксилаз и 1-гидроксилаз, а рифампицин активирует *CYP3A4* [9, 17]. Из противовирусных препаратов, которые применяются для лечения больных ВИЧ-инфекцией, эфавиренз изменяет уровень витамина D, индуцирует ферменты *CYP24A1*, которые способствуют расщеплению 25(OH)D и активного витамина D 1,25(OH) $_2$ D $_3$ до неактивных водорастворимых метаболитов [18].

До 2024 г. оптимальными концентрациями витамина D в сыворотке крови были признаны значения от 30 до 100 нг/мл (75–250 нмоль/л), недостаточными – от 20 до 30 нг/мл (50–75 нмоль/л), дефицитом – менее 20 нг/мл (менее 50 нмоль/л). В данный момент клинические рекомендации мировых эндокринологических экспертов определили, что дефицит витамина D в организме человека, который следует искусственно восполнять, необходимо пересматривать [19]. Особенно принимая во внимание растущие доказательства роли витамина D во врожденном иммунитете при инфекциях, сахарном диабете, аутоиммунных, сердечно-сосудистых и других заболеваниях, в онкологии.

В этой связи заслуживают рассмотрения научные публикации рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) последних лет, включающих данные по уровню витамина D в сыворотке крови у больных ТБ различной локализации, сопоставимых по возрасту и полу со здоровым контролем (табл. 2). К сожалению, нет актуального сравнительного анализа по содержанию в сыворотке крови 25(OH)D в российской когорте больных. В указанный период были опубликованы только показатели детей и подростков, больных туберкулезом [20, 21]. Заслуживает внимания исследование Л.В. Пановой и соавт., где из 75 пациентов в возрасте до 18 лет у 49,3% концентрация 25(OH)D в сыворотке крови была менее 10 нг/мл и обнаружены значимые различия по уровню 25(OH)D в группах впервые выявленных пациентов и поступивших на повторное лечение: $13,10 \pm 1,04$ и $8,74 \pm 1,07$ нг/мл соответственно.

Таблица 2

Уровень витамина D в сыворотке крови больных туберкулезом (по результатам исследований «случай – контроль», 2018–2024 гг.)					
Страна	Выборка (n), ТБ/ЗК	Возраст (лет), мужчины/женщины	Локализация туберкулеза, n	$M \pm m$ или $Me (Q_1; Q_3)$, нг/мл	Год, источник
Россия	75, 75/нет ЗК	ТБ – до 17, 29/46	ТОД, 75	13,10 ± 1,04 (впервые выявленный ТБ) 8,74 ± 1,07 (рецидив ТБ)	2024, [20]
Россия	31, 31/нет ЗК	ТБ – до 14, 13/18	ТОД, 31	14,60 ± 1,30	2024, [21]
Индия	116, 58/58	ТБ – 50, 31/27 ЗК – 49, 32/26	ТОД, 29 ВЛТБ, 29	ТОД – 15,30 (8,63; 23,47) ВЛТБ – 13,40 (8,47; 25,72) ЗК – 19,08 (13,92; 26,17)	2024, [16]
Индия	400, 200/200	ТБ – 32, 130/70 ЗК – 33, 120/80	ТОД, 122 ВЛТБ, 78	ТОД – 18,02 ± 7,58 ВЛТБ – 17,26 ± 6,58 ВИЧ (–) – 17,65 ± 7,26 ВИЧ (+) – 17,48 ± 7,13 ЛЧ ТБ – 17,82 ± 7,36 ЛУ ТБ – 17,25 ± 6,50 ЗК – 32,34 ± 13,79	2024, [22]
Египет	89, 47/42	ТБ – 32, 25/22 ЗК – 31, 22/20	ТОД, 47	ТБ – 17,1 ± 5,5 ЗК – 51,8 ± 27,3	2024, [23]
Уганда	95, 78/22	ТБ – 28, 37/46 ЗК – 28, 9/13	ТОД, 78	ТБ – 17 (12,6; 21,4) ЛТИ – 23 (16,0; 29,2) ЗК – 22 (16,7; 27,8)	2022, [24]
Индия	100, 50/50	Все старше 18, ТБ – 88/12 ЗК – 88/12	ТОД, 50	ТБ – 19 (7,75; 27,25) ЗК – 25 (19,75; 32,00)	2021, [25]
Перу	889, 180/709	ТБ – старше 25 лет 50,6%, 94/86 ЗК – старше 25 лет 49,5%, 366/343	ТОД, 180	ТБ – 21,5 (17,1; 25,6) ЗК – 21,9 (44,5; 67,1)	2019, [13]
Бразилия	72 24/48	ТБ – 32, 24/0 ЗК – 33, 48/0	ТОД, 24	ТБ – 27,7 ± 7,85 ЗК – 37,1 ± 8,94	2018, [26]

Примечание. ЗК – здоровый контроль, ТОД – туберкулез органов дыхания, ВЛТБ – внелегочный туберкулез, ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция, ЛУ ТБ – лекарственно-устойчивый туберкулез, ЛЧ ТБ – лекарственно-чувствительный туберкулез.

Итоги проведенных исследований последних лет из Азии и Африки демонстрируют дефицит витамина D у взрослых больных ТБ. Причем особенности течения заболевания (локализация, лекарственная чувствительность МБТ, наличие ВИЧ) не влияют на его концентрацию [16, 22]. В данных научных работах дефицит витамина D рассматривается как фактор, предрасполагающий к развитию ТБ, так как его недостаточность была зафиксирована у больных в начале противотуберкулезного лечения. Так, исследование «случай – контроль» из Индии показало, что распространенность недостаточности витамина D у больных ТБ по принятым критериям составила 68,9% по сравнению с контролем 51,7%, медианы составили 14,35 нг/мл (8,65; 25,48) и 19,08 нг/мл (13,92; 26,17) соответственно [16]. В другом исследовании из этой же страны концентрация 25(ОН)D при туберкулезе органов дыхания (ТОД) была немного выше (18,02 нг/мл), в среднем значимо не изменялась у больных со внелегочным ТБ, а также коморбидных

с ВИЧ и у больных с лекарственной устойчивостью возбудителя. Подобные данные представлены и учеными из стран Африки.

Результаты научных работ из Южной Америки (Бразилия, Перу) не выявили недостаточности витамина D, медианы 25(ОН)D больных ТБ превышали значения 20 нг/мл и были сопоставимы со значениями у людей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) и пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания. Исследователи из европейских стран указывают на приближенный к норме диапазон значений витамина D (20–30 нг/мл) у больных ТБ и связи с заболеванием, а также с распространенностью процесса (туберкулез множественных локализаций) и коморбидностью с ВИЧ [27].

Заслуживает внимание РКИ из Индии, где сравнение концентрации витамина D, кальция и паратиреоидного гормона в сыворотке крови происходило у больных ТОД не только со здоровым контролем, но и в зависимости от чувствительности МБТ к

противотуберкулезным препаратам. Рандомизация в группах наблюдения исключала наличие у пациентов сопутствующую патологию со стороны печени, почек, сердца, желудочно-кишечного тракта, ВИЧ-инфекции. Впервые в подобных исследованиях параллельно определялись пищевые и инсоляционные особенности пациентов. Результаты научного исследования убедительно продемонстрировали, что у пациентов с МЛУ к МБТ исходные концентрации витамина D в сыворотке крови были ниже, чем у пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ и контролем. При этом потребление витамина D с пищей оказывало большее влияние на его уровень, чем еженедельное воздействие солнечного света [28].

У ВИЧ-инфицированных пациентов в когортных исследованиях с контролем по полу, возрасту и проживанию прослеживается близкая ситуация. В исследованиях из Китая, Индии и США был зафиксирован уровень витамина D: ниже 20 нг/мл (15,93 (13,92; 17,94) и 19,7 (17,64; 21,76), а также 19,09 (13,43; 24,750 нг/мл соответственно. В остальных странах у ВИЧ-инфицированных по результатам систематического отчета и метаанализа указанные значения существенно не различались с контролем [29]. Несмотря на это, обнаружена взаимосвязь между гиповитаминозом D и риском прогрессирования заболевания до стадии синдрома приобретенного иммунодефицита и смертности от всех причин, так как распространенность дефицита витамина D достигает частоты 85% [18]. При этом характерные для ВИЧ-инфекции воспалительные процессы и активация иммунной системы, приводящие к повышению уровня IL-6 и TNF α , нарушению активности 1 α -гидроксилазы почек, усугубляют недостаточность данного витамина у пациентов с ко-инфекцией ТБ/ВИЧ [30].

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ВИТАМИНОМ D ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

В клинической фтизиатрической практике накапливается все больше сведений о положительных эффектах комбинированного лечения. В исследованиях у пациентов с ТБ на фоне химиотерапии с введением витамина D (суммарная доза 600 тыс. МЕ) демонстрируется положительная клиническая и рентгенологическая динамика в виде прибавки в весе больных, уменьшении интоксикации, кашля и нормализации гематологических показателей, а также более выраженного обратного развития инфильтративно-деструктивных процессов в легких по сравнению с контролем [31, 32]. Причем как у взрослых, так и у детей (1 000 МЕ/сут) [33, 34]. Есть сведения, что однократное использование витамина D в дозе 200 тыс. МЕ во время лечения ТОД приводит к

уменьшению времени конверсии мокроты по сравнению с группой, получавшей только стандартное противотуберкулезное лечение [35].

У больных с сахарным диабетом 2-го типа и ТОД отрицательный мазок на кислотоустойчивые микобактерии был получен после 6 нед противотуберкулезного лечения и приема витамина D (суммарно 60 тыс. МЕ/нед) по сравнению с 8 нед обычного лечения в контрольной группе [36]. В некоторых исследованиях схемы введения витамина D были пролонгированы. Сравнительно подобный положительный эффект был достигнут после ежедневного приема витамина D в дозе 10 000 МЕ (250 мкг/сут) в течение 6 нед при ТОД и перорального приема 50 тыс. МЕ 1 раз/нед в течение 6 нед (всего 300 тыс. МЕ) с поддерживающей дозой 1000 МЕ/сут в течение 3 мес лечения при внелегочном туберкулезе [37].

Самое масштабное ($n = 4\ 000$) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке влияния совместного применения витамина D и антиретровирусной терапии на развитие туберкулеза и смертности у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов было проведено в Танзании [38]. Противовирусное лечение и пероральный прием четырех доз витамина D (50 тыс. МЕ) 1 раз/нед с пролонгацией 2 тыс. МЕ/сут не повлиял на смертность и не увеличил выживаемость больных в течение 1 года применения в сравнении с пациентами из группы плацебо-контроля. Позже обобщающий систематический отчет и метаанализ, включающий 14 исследований, сформулировал такие же выводы [39]. Дополнительно ученые не обнаружили ожидаемого положительного эффекта по количеству CD4+ в мкл периферической крови и вирусной нагрузке. Аналогичным образом при ТБ, а также при сочетании ТБ и ВИЧ в группах сравнения в зависимости от приема больными витамина D частота развития смертности, а также наступления рецидива туберкулеза не различалась. Не обнаружено влияния применения витамина D на время конверсии мокроты как по микроскопии мазка, так и по посеву культуры.

Таким образом, по результатам опубликованных научных исследований, не выявлено статистических различий в эффективности лечения ТБ, в том числе в сочетании с ВИЧ в группах пациентов в зависимости от приема витамина D. Отмеченные положительные клинические эффекты комбинированного противотуберкулезного лечения с витамином D в виде более быстрого уменьшения симптомов интоксикации, нормализации острофазовых показателей, влияния на деструктивные процессы в легких необходимо взять во внимание для дальнейшего изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В мировом медицинском сообществе активизировались исследования, которые сосредоточены на развитии терапии, направленной на хозяина [4, 5, 39, 40]. Вызовы сегодняшнего дня для фтизиатрии требуют не только создания новых противотуберкулезных препаратов, перепрофилирования других лекарственных соединений, но и развития реинжиниринга многофункциональной иммунотерапии с персонализированным вектором. Активаторы или супрессоры иммунитета на основе химических соединений, лекарственные средства, обладающие иммуномодулирующими свойствами, интерлейкины, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, клеточная терапия на основе аллогенных иммунных эффекторных клеток, а также новые препараты, полученные нано- и биотехнологиями, – эффективное дополнение по созданию схем комбинированной противотуберкулезной терапии, направленной, прежде всего, на сокращение продолжительности и безопасности лечения и повышение ее клинической результативности.

Стимуляция рецептор-индуцированной экспрессии антимикробных пептидов, индукция аутофагии, а также регуляция секреции провоспалительных цитокинов и модуляция продукции матриксных металлопротеиназ – основной потенциал иммуноадьювантной терапии больных ТБ с применением витамина D. На сегодняшний день из-за отсутствия данных у российских специалистов не существует единого мнения относительно его применения в режимах химиотерапии (стандартное, индивидуальное), в возрасте и категориях больных (впервые выявленные, рецидив, хроническое течение), локализации процесса, а также коморбидности с ВИЧ. Поэтому максимально востребована инициация клинических исследований по применению витамина D при ТБ и ВИЧ-инфекции с учетом индивидуальных особенностей пациента для разработки клинических рекомендаций.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Стародубов В.И., Цыбикова Э.Б., Котловский М.Ю., Лапшина И.С. Заболеваемость туберкулезом в России в период до и во время пандемии COVID-19. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2023;12(3):18–25. DOI: 10.33029/2305-3496-2023-12-3-18-25.
2. Ставицкая Н.В., Фелькер И.Г., Немкова Е.К. Диагностика лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* в регионах Сибирского федерального округа. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(3):48–57. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-3-48-57.
3. Ставицкая Н.В., Немкова Е.К., Ташкова Г.В. Основные показатели противотуберкулезной деятельности в Сибирском и Дальневосточном федеральном округе (статистические материалы). Новосибирск, 2024:158. <https://cloud.mail.ru/public/nKcw/UEEQ7GSeo>.
4. Mi J., Wu X., Liang J. The advances in adjuvant therapy for tuberculosis with immunoregulatory compounds. *Front. Microbiol.* 2024;15. DOI: 10.3389/fmicb.2024.1380848.
5. Можожина Г.Н., Самойлова А.Г., Абрамченко А.В., Романова М.И., Васильева И.А. Стратегия «терапии хозяина» при туберкулезе. Значение интерферона-гамма в патогенезе и терапии туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2024;102(1):72–81. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-1-72-81.
6. Ismailova A., White J.H. Vitamin D, infections and immunity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2022;23:265–277. DOI: 10.1007/s11154-021-09679-5.
7. Bikle D.D. Vitamin D Regulation of Immune Function. *Curr. Osteoporos Rep.* 2022;20(3):186–193. DOI: 10.1007/s11914-022-00732-z.
8. Лавряшина М.Б., Имекина Д.О., Тхоренко Б.А., Ульянова М.В., Мейер А.В., Тарасова О.Л. и др. Сигнальный каскад системы витамина D в макрофагах против *Mycobacterium tuberculosis*. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(2):234–242. DOI: 10.15789/2220-7619-VDS-2033.
9. Papagni R., Pellegrino C., Di Gennaro F., Patti G., Ricciardi A., Novara R. et al. Impact of vitamin D in prophylaxis and treatment in tuberculosis patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23(7). DOI: 10.3390/ijms23073860.
10. Junaid K., Rehman A. Impact of vitamin D on infectious disease-tuberculosis-a review. *Clinical Nutrition Experimental*. 2019;25:1–10. DOI: 10.1016/j.yclnex.2019.02.003.
11. Ayelign B., Workneh M., Molla M.D., Dessie G. Role of vitamin-D supplementation in TB/HIV co-infected patients. *Infect. Drug Resist.* 2020; 13:111–118. DOI: 10.2147/IDR.S228336.
12. Coussens A., Timms P.M., Boucher B.J., Boucher B.J., Venton T.R., Ashcroft A.T. et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunology*. 2009;127(4):539–548. DOI: 10.1111/j.1365-2567.
13. Aibana O., Huang C.-C., Aboud S., Arnedo-Pena A., Becerra M.C., Bellido-Blasco J.B. et al. Vitamin D status and risk of incident tuberculosis disease: A nested case-control study, systematic review, and individual-participant data meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(9):1002907. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002907.
14. Zhou Y., Wu Q., Wang F., Chen S., Zhang Y., Wang W. et al. Association of variant vitamin statuses and tuberculosis development: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2024;56(1). DOI: 10.1080/07853890.2024.2396566.kafle.
15. Kafle S., Basnet A.K., Karki K., Thapa Magar M., Shrestha S., Yadav R.S. Association of Vitamin D Deficiency with Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2021;13(9):e17883. DOI: 10.7759/cureus.17883.
16. Mamadapur V.K., Nagaraju S., Prabhu M.M. Comparative study of vitamin D levels in newly diagnosed tuberculosis and a normal population. *Medicina*. 2024;60(5):685. DOI: 10.3390/medicina60050685.

17. Chesdachai S., Zughaier S.M., Hao L., Kempker R.R., Blumberg H.M., Ziegler T.R. et al. The effects of first-line anti-tuberculosis drugs on the actions of vitamin D in human macrophages. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2016;6:23–29. DOI: 10.1016/j.jcte.2016.08.005.
18. Allavena C., Delpierre C., Cuzin L., Rey D., Viget N., Bernard J. et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2012;67(9):2222–2230. DOI: 10.1093/jac/dks176.
19. McCartney C.R., McDonnell M.E., Corrigan M.D., Lash R.W. Vitamin D Insufficiency and Epistemic Humility: An Endocrine Society Guideline Communication. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024;109(8):1948–1954. DOI: 10.1210/clinem/dgae322.
20. Панова Л.В., Авербах М.М., Овсянкина Е.С., Захарова И.Н., Карасев А.В., Хохлова Ю.Ю. и др. Статус витамина D и уровень β 1- и β 2-дефензинов у детей и подростков с различными формами туберкулеза органов дыхания. *Медицинский совет.* 2024;18(1):90–96. DOI: 10.21518/ms2024-006.
21. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Крылова С.А., Гурина О.П., Блинов А.Е., Шибакова Н.Д. Обеспеченность витамином D детей с латентной туберкулезной инфекцией и пациентов с туберкулезом. *Медицинский совет.* 2024;(19):214–222. DOI: 10.21518/ms2024-393.
22. Zafar S., Siddiqui Z., Agrawal N., Madhurmay Singh M. A Comparative Analysis of Vitamin D Status among Tuberculosis Patients and Healthy Household Contacts: A Case–Control Study from Central India. *Apollo Medicine.* 2024;21(4):308–313. DOI: 10.1177/09760016241245580.
23. Eleteby R., Elsharkawy A., Mohamed R., Hamed M., Kamal Ibrahim E., Fouad R. Prevalence of vitamin D deficiency and the effect of vitamin D3 supplementation on response to anti-tuberculosis therapy in patients with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.* 2024;24(1):681. DOI: 10.1186/s12879-024-09367-0.
24. Acen E.L., Biraro I.A., Bbuye M., Kateete D.P., Joloba M.L., Worodria W. Hypovitaminosis D among newly diagnosed pulmonary TB patients and their household contacts in Uganda. *Sci. Rep.* 2022;12(1):5296. DOI: 10.1038/s41598-022-09375-7.
25. Jaimni V., Shasty B.A., Madhyastha S.P., Shetty G.V., Acharya R.V., Bekur R. et al. Association of vitamin D deficiency and newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Pulm. Med.* 2021; 2021:5285841. DOI: 10.1155/2021/5285841.
26. Maceda E.B., Gonçalves C.C.M., Andrews J.R., Andrews J.R., Ko A.I., Yeckel C.W. et al. Serum vitamin D levels and risk of prevalent tuberculosis, incident tuberculosis and tuberculin skin test conversion among prisoners. *Sci. Rep.* 2018;8(1):997. DOI: 10.1038/s41598-018-19589-3.
27. Nielsen N.O., Skifte T., Andersson M., Wohlfahrt J., Soborg B., Koch A. et al. Both high and low serum vitamin D concentrations are associated with tuberculosis: a case – control study in Greenland. *British Journal of Nutrition.* 2010;104(10):1487–1491. DOI: 10.1017/S0007114510002333.
28. Rathored J., Sharma S.K., Chauhan A., Singh B., Banavali-ker J.N., Sreenivas V. et al. Low serum vitamin D in North Indian multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis patients: the role of diet and sunlight. *Ann. Med.* 2023;55(2):2291554. DOI: 10.1080/07853890.2023.2291554.
29. Wang Y., Huang X., Wu Y., Li A., Tian Y., Ren M. et al. Risk of Vitamin D Deficiency Among HIV-Infected Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Nutr.* 2021;8: 722032. DOI: 10.3389/fnut.2021.722032.
30. Xie K., Zhang Y., Zhang M., Wu H., Zheng L., Ji J. et al. Association of vitamin D with HIV infected individuals, TB infected individuals, and HIV-TB co-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *Front. Public Health.* 2024;12:1344024. DOI: 10.3389/fpubh.2024.1344024.
31. Salahuddin N., Ali F., Hasan Z., Rao N., Aqeel M., Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:22. DOI: 10.1186/1471-2334-13-22.
32. Martineau A.R., Timms P.M., Bothamley G.H., Hanifa Y., Islam K., Claxton A.P. et al. High-dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9761):242–250. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61889-2.
33. Tamara L., Kartasasmita C.B., Alam A., Gurnida D.A. Effects of Vitamin D supplementation on resolution of fever and cough in children with pulmonary tuberculosis: A randomized double-blind controlled trial in Indonesia. *J. Glob. Health.* 2022;12:04015. DOI: 10.7189/jogh.12.04015.
34. Wen Y., Li L., Deng Z. Calcitriol supplementation accelerates the recovery of patients with tuberculosis who have vitamin D deficiency: a randomized, single-blind, controlled clinical trial. *BMC Infect. Dis.* 2022;22(1):436. DOI: 10.1186/s12879-022-07427-x.
35. Hassanein E.G., Mohamed E.E., Baess A.I., El-Sayed E.T., Yossef A.M. The role of supplementary vitamin D in treatment course of pulmonary tuberculosis. *Egypt. J. Chest. Dis. Tuberculosis.* 2016;65(3):629–635. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2016.03.004.
36. Kota S.K., Jammula S., Tripathy P.R., Panda S., Modi K.D. Effect of vitamin D supplementation in type 2 diabetes patients with pulmonary tuberculosis. Diabetes metabolic syndrome. *Clin. Res. Reviews.* 2011;5(2):85–89. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.02.021.
37. Eleteby R., Elsharkawy A., Mohamed R. Prevalence of vitamin D deficiency and the effect of vitamin D3 supplementation on response to anti-tuberculosis therapy in patients with extrapulmonary tuberculosis. *BMC Infect. Dis.* 2024;681. DOI: 10.1186/s12879-024-09367-0.
38. Sudfeld C.R., Mugusi F., Muhhi A., Aboud S., Nagu T.J., Ulenga N. et al. Efficacy of vitamin D (3) supplementation for the prevention of pulmonary tuberculosis and mortality in HIV: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet HIV.* 2020;7(7):463–471. DOI: 10.1016/S2352-3018(20)30108-9
39. Cai L., Wang G., Zhang P., Hu X., Zhang H., Wang F. et al. The progress of the prevention and treatment of vitamin D

to tuberculosis. *Front. Nutr.* 2022;9:873890. DOI: 10.3389/fnut.2022.873890.
40. Sun Q., Li S., Gao M., Pang Y. Therapeutic strategies for

tuberculosis: progress and lessons learned. *Biomedical and Environmental Sciences.* 2024;37(11):1310–1323. DOI: 10.3967/bes2024.168.

Информация об авторах

Филинюк Ольга Владимировна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии, СибГМУ, г. Томск, filinyuk.olga@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5526-2513>

Хохлюк Василина Вячеславовна – студентка, СибГМУ, г. Томск, khokhliuk2001@mail.ru, <http://orcid.org/0009-0005-3385-0575>

Волковская Анастасия Олеговна – студентка, СибГМУ, г. Томск, nastya120701@yandex.ru, <http://orcid.org/0009-0001-1233-5874>

(✉) **Филинюк Ольга Владимировна**, filinyuk.olga@yandex.ru

Поступила в редакцию 03.02.2025;
одобрена после рецензирования 13.03.2025;
принята к публикации 20.03.2025