

ВИТАМИН D И ПАТОЛОГИЯ КОЖИ

Проф. Л. А. БОЛОТНАЯ, доц. Е. И. САРИАН, Е. И. ЛЫСЕНКО

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Представлены современные исследования, посвященные роли витамина D при различных заболеваниях, в том числе его участие в патогенезе дерматозов (атопический дерматит, псориаз и др.). Приведены собственные результаты изучения статуса витамина D при себорейном дерматите.

Ключевые слова: витамин D, дефицит/недостаточность, патогенез, кожа, хронические дерматозы.

В течение длительного времени витамину D отводилась роль гормона — регулятора гомеостаза кальция и фосфора в организме, однако сегодня подтверждено его участие во многих биологических процессах (модуляция клеточного роста, нервно-мышечная проводимость, иммунитет и воспаление, ангиогенез) [1–3]. В последние годы получены убедительные данные о роли витамина D в механизме развития и лечении многих заболеваний человека.

Витамин D — уникальное вещество, в определенных условиях выполняющее функцию гормона. Проникая в кровь из кожи или поступаая с пищей, этот витамин биологически инертен и требует первичного гидроксилирования в печени при участии фермента D-25-гидроксилазы с образованием 25-гидроксивитамина D [25(OH)D], известного как кальцидиол. Последний в дальнейшем подвергается повторному гидроксилированию в почках при участии 25(OH)D-1 α -гидроксилазы (CYP27B1), в результате чего образуется биологически активная форма витамина D — 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D, или кальцитриол). Активные метаболиты витамина D оказывают плеiotропное действие на многочисленные физиологические процессы, в том числе активность защитных неспецифических и адаптивных механизмов [4, 5].

Дефицит витамина D определяется как содержание в крови 25(OH)D менее 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность — от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватный уровень — более 30 нг/мл (75 нмоль/л) [2, 6]. С недостатком витамина D повышается риск развития аутоиммунных и атопических болезней (сахарный диабет 1-го типа, рассеянный склероз, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, астма, атопический дерматит), опухолей, сердечно-сосудистых, инфекционных заболеваний и др. [7–9]. Есть данные о том, что дефицит витамина D связан с увеличением риска развития аллергии у детей и подростков, при этом низкий уровень связан с высокой чувствительностью к 11 из 17 аллергенов (амброзия, дуб, шерсть собаки, тараканы, арахис и др.) [10].

В настоящее время недостаточность и дефицит 25(OH)D представляют собой пандемию, за-

трагивающую большую часть общей популяции во всем мире, включая детей и подростков, беременных и кормящих женщин, взрослых и т. д. [2, 9]. Частота выявления уровня витамина в крови менее 30 нг/мл у женщин в постменопаузе составляет 50% в Тайланде и Малайзии, 75% — в США, 74–83% — в России, 90% — в Японии и Южной Корее, Британии, Германии [6]. Показано, что у людей в возрасте 65 лет и старше наблюдается четырехкратное снижение способности образовывать витамин D в коже. В Украине недостаточность витамина D наблюдается во всех возрастных группах — только 4,6% лиц имеют нормальный уровень 25(OH)D, у 13,6% выявлена недостаточность, у 81,8% — дефицит витамина D [11]. Происходящие изменения образа жизни (уменьшение пребывания на солнце из-за длительной работы в помещениях, использование летом солнцезащитных кремов и одежды, закрывающей большую поверхность тела), а также недостаточное потребление продуктов, богатых витамином D, низкая физическая активность в значительной мере объясняют распространенность гиповитаминоза D.

Более чем в 40 тканях-мишенях определены рецепторы к витамину D (VDR). В клеточных ядрах органов-мишеней VDR влияют на транскрипцию около 3% всего человеческого генома, в плазматических мембранах — на экспрессию генов и интенсивность целого ряда важнейших биохимических процессов [1, 4, 10]. Каждая ткань контролирует активность процессов самостоятельно, но связана с адекватным уровнем циркулирующего 25(OH)D₃ [9]. Неклассические (внеклеточные) эффекты в большинстве случаев опосредуются через местное (чаще внутриклеточное) гидроксилирование 25(OH)D в 1,25(OH)₂D с генерацией очень высоких внутриклеточных концентраций активной формы витамина D для индукции необходимых генных эффектов [2, 3].

Витамин D участвует в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток всех органов и тканей, в том числе крови и иммунокомпетентных. Открытие рецепторов кальцитриола на многих клетках иммунной системы (активированные T-лимфоциты, макрофаги, незрелые лим-

фоциты тимуса и зрелые CD8-клетки), способность мононуклеарных фагоцитов к продукции 1,25-дигидроксивитамина D₃ являются доказательством участия витамина D в функционировании врожденного и приобретенного иммунитета [7, 12]. Витамин D непосредственно модулирует пролиферацию T-лимфоцитов, подавляет развитие Th17-лимфоцитов, замедляет дифференцировку B-клеток, ингибирует продукцию Th1-ассоциированных цитокинов и молекул (CD40, CD80 и CD86), стимулирует продукцию Th2-ассоциированных цитокинов и др. Кальцитриол изменяет экспрессию целевых генов в клетках иммунной системы, подавляя транскрипцию важнейших факторов, в частности ядерного фактора κB и сигнальных путей — Janus-киназ [13]. Однако механизмы действия витамина D на иммунную систему и его терапевтический потенциал при патологии требуют дальнейшего изучения.

Уникальность кожи как органа в том, что она является источником витамина D для организма. Витамин D₃ (холекальциферол) образуется из находящегося в дермальном слое кожи предшественника — провитамина D₃ (7-дегидрохолестерина) под влиянием коротковолнового ультрафиолетового облучения спектра В (длина волны 290–315 нм) в результате фотохимической реакции. Кератиноциты экспрессируют высокий уровень 1α-гидроксилазы, и кожа способна реагировать на активный метаболит витамина D. У мышей, у которых нет 1α-гидроксилазы, происходит снижение маркеров дифференцировки кератиноцитов, необходимых для формирования кожного барьера. Кальцитриол *in vitro* увеличивает экспрессию инволюкрина, трансглутаминазы, лорикрина и филлагрина, стимулирует формирование рогового слоя, одновременно подавляя гиперпролиферацию кератиноцитов [9].

Как 1,25(OH)₂D, так и VDR индуцируют toll-подобные рецепторы, что инициирует врожденный иммунный ответ в коже [10, 12]. Установлено, что активная форма витамина D₃ оказывает прямое воздействие на недифференцированные и инактивированные T-хелперы, T-регуляторы, активированные T-клетки и дендритные клетки. Кроме этого, кальцитриол способен усиливать противомикробную защиту организма человека, стимулируя образование в клетках кожи особых иммунных белков — антимикробных пептидов (дефензины, кателицидин), которые являются химической составляющей эпидермального барьера [14]. Таким образом, дефицит витамина D приводит к аномальному формированию барьера кожи и функционированию иммунной защиты.

Фотозащитное воздействие витамина D на клетки кожи включает уменьшение повреждения ДНК, снижение апоптоза кератиноцитов, повышение выживаемости клеток и уменьшение эритемы, вероятно, путем повышения экспрессии металлопротеиназы в базальном слое [9]. VDR могут принимать участие в постнатальном поддержа-

нии жизнедеятельности волосяного фолликула, что подтверждают исследования *in vitro*. Клетки мезодермального сосочка и наружного корневого влагалища эпидермальных кератиноцитов экспрессируют VDR в различной степени в зависимости от стадии цикла развития волос [8].

В последние годы активно обсуждается роль нарушений витамина D в патогенезе кожных болезней, включая меланому, псориаз, ихтиоз, аутоиммунные заболевания — витилиго, пузырьные дерматозы, склеродермию и красную волчанку, а также атопический дерматит, акне, выпадение волос, инфекции и фотодерматозы [10, 15, 16].

Известно положительное влияние солнечного света на течение атопического дерматита. Точный механизм остается не выясненным, еще в 2006 г. [17] было высказано предположение, что улучшение состояния кожи происходит вследствие увеличения синтеза витамина D летом. Показано, что младенцы, рожденные от матерей с низким потреблением витамина D во время беременности, имеют более высокий риск развития атопического дерматита [18].

При атопическом дерматите выявлена прямая зависимость между дефицитом витамина D и тяжестью заболевания [19]. При недостатке витамина D (уровень 25(OH) D в сыворотке крови менее 75 нмоль/л) у 43,75% больных установлена тяжелая, у 37,5% — средняя степень тяжести течения дерматоза [20]. Снижение уровня сывороточного кальцитриола и степени увлажнения кожи у больных подтверждает взаимосвязь нарушений эпидермального барьера и витамина D [21].

Изучение базы данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane до 2015 г. позволило определить взаимосвязь уровня витамина D и атопического дерматита, эффективность витамина D как нового терапевтического варианта [22, 23]. Витамин D уменьшает восприимчивость к инфекциям у пациентов и контролирует местный воспалительный иммунный ответ, представляет собой перспективный инструмент для понимания и лечения этого хронического воспалительного заболевания. Вместе с тем необходимо проведение рандомизированных контролируемых испытаний по разработке оптимальной дозы и продолжительности лечения пациентов.

Фототерапия и аналоги витамина D имеют большое значение для лечения псориаза как гиперпролиферативного заболевания кожи. Быстрое восстановление кожного барьера у экспериментальных мышей происходило вследствие повышения фотоиндуцированного синтеза витамина D. Топический кальцитриол — аналог кальцитриола, в большей степени оказывает воздействие на пролиферацию и дифференцировку эпидермальных кератиноцитов, чем на воспаление в коже больных псориазом [24]. При псориазе выявлена отрицательная корреляция сывороточного уровня 25(OH)D с маркерами воспаления, PASI и продолжительностью псориаза. У 25,6%

больных псориазом определен недостаток витамина D (менее 20 нг/мл) независимо от возраста, пола и тяжести заболевания [25].

Нарушение функционирования кожи при псориазе, вероятно, приводит к потере способности адекватного синтеза витамина D, в результате чего поддерживается «порочный круг» с ухудшением гомеостаза кожи (усиление пролиферации и нарушение дифференцировки кератиноцитов) и дальнейшим снижением кальцидиола в организме. Полагают, что дефицит 25-гидроксихолекальциферола может быть фактором риска развития псориаза с участием иммунных нарушений (Т-лимфоциты) и факторов ангиогенеза [26, 27]. Выявлено дифференцированное влияние витамина D на синтез цитокинов IL-1 β и TNF- α мононуклеарными лейкоцитами больных псориазом, зависящее от уровня 25(OH)D₃ [28].

Исследований по оценке эффективности использования перорального витамина D у пациентов с псориазом недостаточно, хотя существуют данные в поддержку такого дополнения к терапии [29]. Опубликовано сообщение [30] о разрешении индуцированных TNF- α псориазиформных высыпаний витамином D₃ у пациента с дефицитом витамина D и ревматоидным артритом. Открытие системной роли витамина D свидетельствует о необходимости изучения его эффективности и безопасности для лечения псориаза, в том числе с коморбидными заболеваниями [31].

У пациентов с розацеа установлены относительно высокие сывороточные уровни витамина D по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить его участие в развитии дерматоза [32]. Неоднозначна роль дефицита витамина D в возникновении витилиго. В одном исследовании показано наличие недостатка витамина D у 55,6% и дефицита у 13,3% пациентов [15], в другом — выявлено отсутствие корреляции между 25(OH)D и болезнью [33]. Установлена

корреляция между частотой выпадения волос по женскому типу и уровнем витамина D [34].

Изучение уровня 25(OH)D у 22 больных себорейным дерматитом в возрасте от 5 лет до 61 года выявило в 86,3% случаев недостаточность, в 10,5% — дефицит витамина D, более часто у мужчин 30–40 лет [35]. Проведенное нами исследование [36] уровня кальцидиола у 42 пациентов в возрасте 28–52 лет с себорейным дерматитом определило его существенное уменьшение по сравнению с показателем контрольной группы. Нормальное содержание 25(OH)D обнаружено у 7,3% больных, недостаточность витамина D — у 61,8% и дефицит — у 30,9% пациентов. При недостаточности витамина D у больных преобладал дерматит умеренной степени тяжести, невоспалительные проявления и вовлечение в процесс волосистой части головы или лица по сравнению с клиническими проявлениями у больных с дефицитом витамина D (в большинстве случаев установлена тяжелая степень дерматоза, воспалительные проявления, поражение нескольких зон).

В заключение следует отметить, что витамин D является важным регулятором гомеостаза кожи. Кальцитриол регулирует ряд важных функций, среди которых пролиферация кератиноцитов, ингибирование и стимуляция их дифференцировки, в том числе проницаемость кожного барьера, формирование и активация врожденного иммунитета. Гиповитаминоз D — потенциальный фактор риска аллергических и хронических воспалительных дерматозов. Остается спорным вопрос, является ли дефицит витамина D патогенетическим фактором или представляет собой неспецифическое звено патогенеза, способствующее хроническому воспалительному процессу в коже. Обнаружение противовоспалительной и иммуносупрессорной активности витамина D открывает новые возможности терапевтического применения данного вещества и его аналогов при кожных заболеваниях.

Список литературы

1. Шилин Д. Е. Витамин-гормон D в клинике XXI столетия: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) / Д. Е. Шилин // Клин. лаб. диагностика.— 2010.— № 12.— С. 17–23.
2. Значение дефицита витамина D в развитии заболеваний человека / С. В. Реушева, Е. А. Паничева, С. Ю. Пастухова, М. Ю. Реушев // Успехи современного естествознания.— 2013.— № 11.— С. 27–31.
3. Yin K. Vitamin D and inflammatory diseases / K. Yin, D. K. Agrawal // J. Inflamm. Res.— 2014.— Vol. 29.— P. 69–87.
4. Плещева А. В. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения / А. В. Плещева, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм.— 2012.— № 2.— С. 33–42.
5. Vitamin D status and ill health: a systematic review / P. Autier, M. Boniol, C. Pizot [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol.— 2014.— Vol. 2.— P. 76–89.
6. Holick M. F. The Vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health / M. F. Holick // Public. Health. Reviews.— 2010.— Vol. 32.— P. 267–283.
7. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатр.— 2012.— Т. 91, № 2.— P. 122–131.
8. Autoimmune diseases of the innate and adaptive immune system including atopic dermatitis, psoriasis, chronic arthritis, Lyme disease, and Alzheimer's disease / H. B. Allen, M. C. Shaver, C. A. Etzler, G. S. Joshi // Immunochem. Immunopathol.— 2015.— Vol. 1.— P. 22–28.
9. Wacker M. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health / M. Wacker, M. F. Holick // Dermatoendocrinol.— 2013.— Vol. 1.— P. 51–58.
10. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases / A. A. Benson, J. A. Toh, N. V. Vernon [et al.] // Allergy.— 2012.— Vol. 67.— P. 296–301.

11. Поворознюк В. В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // *Біль. Суставы. Позвоночник.*— 2012.— Т. 4, № 8.— С. 24–29.
12. Wöbke T. K. Vitamin D in inflammatory diseases / T. K. Wöbke, B. L. Sorg, D. Steinhilber // *Front. Physiol.*— 2014.— Vol. 2.— P. 244–247.
13. Calcipotriol increases hCAP18 mRNA expression but inhibits extracellular LL37 peptide production in IL-17/IL-22-stimulated normal human epidermal keratinocytes / J. Sakabe, T. Umayahara, M. Hiroike [et al.] // *Acta Derm. Venereol.*— 2014.— Vol. 94.— P. 512–516.
14. Schaubert J. The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune responses? / J. Schaubert, R. Gallo // *Exp. Dermatol.*— 2008.— № 17 (8)— P. 394–400.
15. Saleh H. M. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases / H. M. Saleh, N. S. Fattach // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*— 2013.— Vol. 29.— P. 34–40.
16. Singh T. Association of the vitamin-D level with atopic dermatitis. A retrospective case control study / T. Singh, R. L. Sharma // *Int. J. Res. Med. Sci.*— 2017.— Vol. 2.— P. 24–27.
17. Byremo G. Effect of climatic change in children with atopic eczema / G. Byremo, G. Rod, K. H. Carlsen // *Allergy.*— 2006.— Vol. 61.— P. 1403–1410.
18. Dairy food, calcium, and vitamin D intake in pregnancy and wheeze and eczema in infants / Y. Miyake, S. Sasaki, K. Tanaka, Y. Hirota // *Eur. Respir. J.*— 2010.— Vol. 35.— P. 1228–1234.
19. Vitamin D deficiency rickets in an adolescent with severe atopic dermatitis / A. Borzutzky, F. Grob, C. A. Camargo, A. Martinez-Aguayo // *Pediatrics.*— 2014.— Vol. 133.— P. 451–454.
20. Пестова В. Ю. Особенности течения и терапии атопического дерматита при выявленной D-витаминной недостаточности / В. Ю. Пестова // *Вестн. последипломного медицинского образования.*— 2015.— № 1.— С. 3–6.
21. Mutgi K. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis / K. Mutgi, J. Koo // *Pediatr. Dermatol.*— 2013.— Vol. 30.— P. 303–307.
22. Vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis / M. J. Kim, S.-N. Kim, Y. W. Lee [et al.] // *Nutrients.*— 2016.— Vol. 8.— P. 789–795.
23. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children / C. A. Camargo, F. D. Ganmaa, R. Sidbury [et al.] // *J. Allergy. Clin. Immunol.*— 2014.— Vol. 4.— P. 831–835.
24. Bergler-Czop B. Serum vitamin D level — the effect on the clinical course of psoriasis / B. Bergler-Czop, L. Brzezińska-Wcisło // *Adv. Dermatol. Allergol.*— 2016.— Vol. XXXIII.— P. 445–449.
25. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study / J. Orgaz-Molina, A. Buendia-Eisman, M. A. Arrabal-Polo [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2012.— Vol. 67.— P. 931–938.
26. Vitamin D and psoriasis pathology in the Mediterranean region, Valencia (Spain) / M. M. Suárez-Varela, P. Reguera-Leal, W. B. Grant [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.*— 2014.— Vol. 11.— P. 12108–12117.
27. 1-alpha, 25-dihydroxyvitamin-D3-3-bromoacetate regulates AKT/mTOR signaling cascades: a therapeutic agent for psoriasis / D. A. Mitra, S. P. Raychaudhuri, C. J. Abria [et al.] // *J. Invest. Dermatol.*— 2013.— Vol. 133.— P. 1556–1564.
28. Бекирова Э. Влияние витамина D на синтез цитокинов индуцированными мононуклеарными лейкоцитами у больных псориазом с D-дефицитом / Э. Бекирова // *Таврический медико-биологический вестн.*— 2013.— Т. 16, № 4.— С. 22–24.
29. Usedom E. Psoriasis and Fat-soluble Vitamins: A Review / E. Usedom, L. Neiding, H. B. Akken // *J. Clin. Exp. Dermatol. Res.*— 2017.— Vol. 8.— 5 p.
30. Resolution of adalimumab-induced psoriasis after vitamin D deficiency treatment / G. R. Werner de Castro, F. S. Neves, I. A. Pereira [et al.] // *Rheumatology International.*— 2011.— Vol. 32, № 5.— P. 1313–1316.
31. Wenyang F. L. Systemic Role for Vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome / F. L. Wenyang, R. Vender // *Dermatol. Res. Pract.*— 2011.— Article ID 276079, 4 pages.— doi: 10.1155/2011/276079
32. Vitamin D status in patients with rosacea / O. Ekiz, I. Balta, B. Bulbu [et al.] // *Cutan. Ocul. Toxicol.*— 2014.— Vol. 33.— P. 60–62.
33. Karagun E. The role of serum vitamin D levels in vitiligo / E. Karagun, K. Ergin, S. Baysak // *Postery Dermatol. Alergol.*— 2016.— № 33 (4)— P. 300–302.
34. Serum vitamin D3 level in patients with female pattern hair loss // M. Banihashemi, Y. Nahidi, N. T. Meibodi [et al.] // *Int. J. Trichology.*— 2016.— Vol. 8.— P. 116–120.
35. Dimitrova J. Study of the level of 25-hydroxyvitamin D in patients with seborrheic dermatitis / J. Dimitrova // *Scripta Scientifica Medica.*— 2013.— Vol. 45.— P. 75–78.
36. Болотна Л. А. Статус вітаміну D у хворих на себорейний дерматит / Л. А. Болотна, М. В. Нарожна // *Медицина сьогодні і завтра.*— 2017.— № 2 (75)— С. 78–83.

ВІТАМІН D І ПАТОЛОГІЯ ШКІРИ

Л. А. БОЛОТНА, О. І. САРІАН, К. І. ЛИСЕНКО

Наведено сучасні дослідження, присвячені ролі вітаміну D при різних захворюваннях, у тому числі його участь у патогенезі дерматозів (атопічний дерматит, псориаз та ін.). Подано власні результати вивчення статусу вітаміну D при себорейному дерматиті.

Ключові слова: вітамін D, дефіцит/недостатність, патогенез, шкіра, хронічні дерматози.

VITAMIN D AND SKIN PATHOLOGY

L. A. BOLOTNA, O. I. SARIAN, K. I. LYSENKO

Modern studies on vitamin D in various diseases are presented. The possible role of vitamin D disorders in the pathogenesis of dermatoses (atopic dermatitis, psoriasis, etc.) is discussed. The results of the study of vitamin D status in seborrheic dermatitis are indicated.

Key words: vitamin D, deficiency/insufficiency, pathogenesis, skin, chronic dermatoses.

Поступила 22.10.2018