

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ КОЖНОЙ ПАТОЛОГИИ

Е. Дворянкова¹, доктор медицинских наук,
А. Пирузян¹, доктор медицинских наук, профессор,
К. Плиева²,
И. Корсунская¹, доктор медицинских наук, профессор,
В. Никонорова³

¹Центр теоретических проблем
физико-химической фармакологии РАН, Москва

²Московский научно-практический центр дерматовенерологии
и косметологии Департамента здравоохранения Москвы

³Пензенский государственный университет

E-mail: marykor@bk.ru

В работе освещены современные взгляды на метаболизм витамина D в организме человека, рассмотрен механизм влияния его дефицита на патологические процессы, происходящие в коже, в частности при atopическом дерматите. Приводятся данные о возможности применения витамина D в дерматологии.

Ключевые слова: дерматология, витамин D, atopический дерматит, патогенез.

Витамин D, который также называют «солнечным витамином», играет чрезвычайно важную роль в функционировании организма человека, и дефицит этого витамина часто связан с развитием ряда заболеваний. Одной из наиболее известных патологий, возникающих на фоне недостатка витамина D, является рахит. Снижение заболеваемости рахитом в развитых странах, наблюдаемое в связи с широкой доступностью продуктов питания, обогащенных витамином D, создает ложное представление о том, что эпоха заболеваний, ассоциированных с недостатком этого витамина, закончилась. Однако рахит является лишь одним из немногих последствий гиповитаминоза D. Среди других заболеваний, развитие которых доказано связано с дефицитом витамина D, — рак, аутоиммунная патология, инфекционные, сердечно-сосудистые, кожные заболевания [1]. Изучение возможностей применения витамина D в комплексной терапии таких болезней — достаточно важная и актуальная задача.

Как известно, витамин D содержится в организме человека в виде 2 форм: эргокальциферола (витамин D₂), который поступает с пищей, и холекальциферола (витамин D₃), образующегося преимущественно в кератиноцитах базального слоя эпидермиса под воздействием ультрафиолетовых (УФ) лучей.

Суточная норма потребления витамина D в разных странах различается. Нормы потребления этого витамина зависят также от возраста человека и его физиологического состояния. Суточные нормы потребления витамина D для средней полосы России представлены в сводной таблице.

Из продуктов питания наиболее богаты витамином D жирные сорта рыбы, печень, яичный желток, грибы, осо-

бенно белые, сливочное масло, сыр, сметана, сливки. Кроме этого, в настоящее время многие продукты питания (особенно для детей), находящиеся в свободной продаже, обогащены этим витамином.

Однако, по мнению большинства исследователей, основным источником витамина D является эпидермис человека. В нем, преимущественно в кератиноцитах базального и шиповатого слоев, под воздействием солнечной инсоляции, УФ-лучей группы В (UVB) с длиной волны 280–320 нм, в результате фотохимической реакции 7-дегидрохолестерин преобразуется в витамин D₃.

Эргокальциферол и холекальциферол представляют собой неактивную форму витамина D. Их активация происходит в результате гидроксилирования в печени и образования 25-гидроксивитамина D, или кальцидиола (25(OH)D). Затем в почечных канальцах кальцидиол гидроксилируется в 1,25-дигидроксивитамин D — кальцитриол, биологически активную форму, которая обладает способностью связываться с ядерными рецепторами, расположенными более чем в 30 тканях и органах [2].

Кальцитриол также продуцируется в тканях молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и участвует в регуляции генов, ответственных за процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и ангиогенеза, что объясняет ассоциацию между дефицитом витамина D и повышением риска развития злокачественных новообразований в этих органах. Кальцитриол, образующийся в почках, способствует уменьшению выработки ренина и стимулирует секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы [3]. 25(OH)D₃ является основным метаболитом витамина D, поэтому измерение его уровня в сыворотке крови широко применяется в клинической практике для определения содержания витамина D в организме.

Как было сказано выше, витамин D вырабатывается эндогенно в коже. Кератиноциты продуцируют большое количество 1α,25(OH)₂D₃ из 25(OH)D₃, что регулируется экзогенным 1α,25(OH)₂D₃. При этом выработка биологически активного витамина D₃ зависит от степени дифференциации кератиноцитов [4]. Поскольку кератиноциты экспрессируют рецептор VDR, на их активность может влиять активная форма витамина D₃ — 1α,25(OH)₂D₃, который вместе с кальцием

Суточные нормы потребления витамина D

Возрастная группа	Единицы измерения			
	мкг/сут		МЕ/сут	
	min	max	min	max
0–6 мес	10	25	400	1000
6–12 мес	10	37,5	400	1500
1–3 лет	15	62,5	600	2500
4–8 лет	15	75	600	3000
9–13 лет	15		600	
14–18 лет	15		600	
19–70 лет	15		600	
Старше 70 лет	20	100	800	4000
Беременные женщины	15		600	
Кормящие женщины	15		600	

является одним из наиболее мощных регуляторов эпидермальной дифференцировки [5].

In vivo в эпидермисе образуется градиент кальция – его концентрация низкая в базальном слое и наиболее высокая – в шиповатом. Кальцитриол способствует увеличению выработки инволюкрина, трансклутаминазы, лорикрина и филагтрина, а также потенцирует кальцийиндуцированную дифференцировку кератиноцитов на уровне экспрессии генов. Он также способствует формированию рогового слоя эпидермиса.

Это происходит в результате способности активной формы витамина D_3 повышать уровень внутриклеточного кальция через индукцию кальциевого рецептора кальция и фосфолипазы С. С другой стороны, кальцитриол подавляет пролиферацию кератиноцитов. В ходе процесса дифференцировки эпидермальных клеток, специфические гены последовательно включаются и выключаются под воздействием $1\alpha,25(\text{OH})_2D_3$ и кальция, что приводит к формированию зрелых кератиноцитов [5].

Еще одним аспектом роста и дифференциации кератиноцитов является формирование межклеточных соединений, которые необходимы для межклеточных взаимодействий и, следовательно, для регуляции эпителиального морфогенеза, роста и дифференцировки.

Таким образом, воздействие кальцитриола на кератиноциты заключается в том, что он стимулирует синтез керамида путем индуцирования Mg^{2+} -зависимой сфингомиелиназы, регулирующей превращение сфингомиелина в керамид. В свою очередь, сами керамиды повышают эффект воздействия кальцитриола на дифференцировку кератиноцитов, формируя таким образом обратную связь [6]. Кроме этого, фармакологическое введение кальцитриола индуцирует апоптоз кератиноцитов и других клеток эпидермиса, в то время как в физиологической концентрации это вещество блокирует влияние проапоптотических керамидов, УФ-излучения и фактора некроза опухоли- α (ФНО α) [7].

Также известно проантиоксидантное действие витамина D. При проведении исследований *in vitro* обнаружено, что кальцитриол стимулирует выработку антиоксидантов кератиноцитами [8]. Говоря о метаболизме и влиянии витамина D на процессы, происходящие в коже, следует обсудить влияние УФ-облучения (УФО) на различные процессы, характерные для организма человека.

Хорошо известно, что солнечный свет (в основном средневолновое УФО лучами типа В) необходим для эффективного производства витамина D. Однако солнечная радиация рассматривается как один из наиболее вредных для кожи внешних факторов. Воздействие УФ-лучей с длиной волны 280–320 нм приводит к прямому повреждению ДНК клеток, тем самым способствуя развитию неоплазии кожи. Длинноволновое УФО (320–400 нм) ответственно, главным образом, за старение кожи. Поэтому в последнее десятилетие у врачей и ученых сформировалось четкое мнение о потенциальной опасности УФ. В результате люди во всем мире стали стремиться защититься от солнца, что и способствовало возникновению глобальной проблемы гиповитаминоза D и повышения заболеваемости рахитом даже в социально благополучных странах. Между тем, следует отметить, что для оптимального синтеза витамина D в коже не требуется продолжительного пребывания под УФ-облучением. Воздействия УФО на кожу кистей и стоп в течение 15 мин в солнечный день (0,25–0,50 минимальной эритемной дозы – МЭД) достаточно для выработки около 2000–4000 МЕ ви-

тамина D [9]. Кроме этого, подсчитано, что воздействие на кожу 1 МЭД УФО способствует образованию примерно 20 000 ЕД витамина D [3]. В настоящее время для профилактики гиповитаминоза D рекомендуется подвергать кожу УФО не более 1 МЭД или просто принимать пищевые добавки с витамином D.

Отметим, что вызвать передозировку витамина D нельзя, длительно загорая, поскольку чрезмерная экспозиция УФО приводит к структурным перестройкам этого витамина и его последующей фотодеградации.

Говоря об УФО в связи с витамином D, следует упомянуть, что УФ-лучи являются важным фактором, способствующим образованию свободных радикалов в организме человека, а сам витамин D, как отмечалось выше, обладает антиоксидантным потенциалом. Несмотря на то, что результаты исследований, проведенных *in vitro*, показали наличие антиоксидантных свойств у витамина D, изучение этого феномена *in vitro* дало противоречивые результаты. Например, некоторые исследования продемонстрировали защитные эффекты $1\alpha,25(\text{OH})_2D_3$ и его аналогов против УФ-индуцированного повреждения ДНК свободными радикалами [10]. При этом следует также отметить, что защитный, антиоксидантный эффект витамина D может быть зависим от типа клеток, а также от влияния внутренних и внешних факторов. Для понимания всей сложности функционирования витамина D в человеческой коже нужно выйти за пределы классических представлений о патофизиологии и биохимии, особенно по отношению к воздействию инсоляции на живые клетки и ткани.

Таким образом, витамин D обладает достаточно широким спектром влияния на физиологические процессы в коже, что открывает перспективы для его применения в терапии различных дерматологических заболеваний.

Перспектива применения витамина D для лечения атопического дерматита (АтД) основана на наличии у данного витамина потенциала для подавления воспалительных реакций, стимуляции выработки антимикробного пептида и улучшения барьерных свойств кожи. Кроме этого, в исследованиях продемонстрировано влияние гиповитаминоза D на риск развития и течение АтД.

Так, E. Oren и соавт. обнаружили, что риск развития АтД в 5 раз выше у людей с дефицитом витамина D. При этом связи между гиповитаминозом D и развитием других атопических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита) не обнаружено [11].

D. Peroni и соавт., оценивая взаимосвязь между дефицитом витамина D и тяжестью АтД, выявили, что уровень сывороточного $25(\text{OH})D$ был выше при легком, чем при среднетяжелом и тяжелом дерматите [12]. Кроме этого, обнаружено, что поступление витамина D с пищей у больных АтД ниже, чем у относительно здоровых людей, при этом уровень сывороточного витамина D у больных с данным дерматозом не изменялся [13]. Однако в ряде научных исследований получены противоречащие этим результатам данные.

При проведении обсервационного исследования с участием 138 норвежцев, страдающих АтД, не было выявлено корреляции между низким содержанием витамина D в их крови и клинической оценкой степени тяжести заболевания [13]. Другое исследование показало, что высокое потребление витамина D в начале жизни связано с риском развития АтД [14]. Однако это явление, вероятно, связано с непереносимостью продуктов питания и (или) пищевых

добавок у детей, предрасположенных к атопии, что привело к развитию сенсibilизации и тем самым стимулировало дебют АтД.

Тем не менее в настоящее время витамин D рассматривается как перспективное средство для комплексного лечения АтД. Показания к применению витамина D у больных этим заболеванием кожи основаны на его иммуномодулирующих свойствах, благодаря которым он определенным образом участвует в патогенезе АтД.

J. Schaubег и соавт. показали [15], что активная форма витамина D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) способствует повышению экспрессии антибактериальных пептидов в коже и таким образом препятствует присоединению инфекции. В другом исследовании [16] установлена связь между опосредованной витамином D активацией toll-подобных рецепторов, производством кателицидина и снижением чувствительности к бактериальным инфекциям. Обнаружено, что в зависимости от концентрации витамин D может стимулировать или тормозить дифференцировку кератиноцитов, а также повышать синтез ряда белков – таких как филаггрин, которые необходимы для формирования барьерных свойств кожи [17]. Показано также [18], что аналоги витамина D способны подавлять *in vitro* выработку IgE и, соответственно, развитие IgE-опосредованных кожных реакций [18]. Таким образом, дальнейшее изучение возможности применения препаратов витамина D для лечения больных АтД, особенно у детей, является перспективным направлением современной дерматологии.

Сегодня бытует ложное убеждение, что дефицит витамина D – редкость. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что гиповитаминоз D выявляется во всех возрастных группах обоого пола в разных странах.

Относительная норма содержания витамина D в организме – >30 нг/мл; его недостаточное содержание определяется при уровне в сыворотке крови в пределах 20–30 нг/мл и дефицит – при содержании <20 нг/мл [19]. Дефицит витамина, помимо низкого его потребления с пищей, может развиваться у людей, страдающих печеночной, почечной недостаточностью, заболеваниями кожи, сопровождающимися выраженным нарушением кератинизации, при алкоголизме, на фоне сопутствующих воспалительных ревматологических заболеваний. Другими факторами, приводящими к дефициту витамина D, являются генетические: повышенная выработка $25(\text{OH})\text{D}$ -24-гидроксилазы, что приводит к снижению уровня $25(\text{OH})\text{D}$; пребывание преимущественно в помещении; загрязнение окружающей среды; культурные и традиционные особенности (например, ношение паранджи); частые, с коротким интервалом беременности у плохо питающихся женщин и др.

С учетом большого значения витамина D для здоровья человека были разработаны многочисленные рекомендации по обогащению им продуктов питания, а также по адекватному потреблению кальция. Так, было показано, что гиповитаминоз D можно предотвратить при ежедневном приеме 1,0–1,5 г кальция и 2000 ЕД витамина D.

Нами исследовалась проблема дефицита витамина D у 17 пациентов с АтД. На данный момент исследование продолжается. Важно отметить, что АтД зачастую сочетается с другими заболеваниями. Так у 9 пациентов ($53\pm 12\%$) отмечена коморбидность по IgE, его сочетания с другими аллергическими заболеваниями (аллергический бронхит, бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит). У 8 ($47\pm 12\%$) пациентов были отмечены избыточная масса

тела, дефицит массы у 5 пациентов ($29\pm 11\%$), стоматиты и заболевания ЖКТ у 6 ($35\pm 12\%$). Почти у всех при сочетании АтД и избыточной массы тела отмечен дефицит витамина D, при нормальном Ca и минеральной плотности костной ткани (МПК). Остеопения и остеопороз были выявлены только при дефиците массы и нормальном весе. На основании этого полагаем, что терапию дефицита витамина D при АтД необходимо проводить комплексно с учетом коморбидности – индивидуально для каждого больного. Так, при сочетании АтД с выраженным дефицитом витамина D и сниженной МПК показаны высокие дозы витамина D. В частности для таких пациентов фирмой ПАРАФАРМ разработан «Остеомед Форте», назначаемый по 2 таблетки 2 раза в день. В 1 таблетке содержится: витамин D_3 – 500 МЕ, трутневый расплод – 100 мг, цитрат Ca – 500 мг. Принимать данный препарат следует в течение 3 мес, до нормализации в сыворотке крови $25(\text{OH})\text{D}$. Американские исследователи в этих случаях рекомендуют дозы витамин D по 5000 МЕ, но, по нашему мнению, без трутневого расплода длительное употребление таких доз может привести к гипервитаминозу D. При АтД, сочетанном с небольшим дефицитом витамина D, неплохо показал себя «Остео-вит D_3 ». В одной таблетке содержится витамин D_3 – 1000 МЕ, трутневый расплод – 100 мг. Данный препарат назначался по 1 таблетке 2 раза в день в течение 3 мес. Учитывая сказанное, необходимо продолжить дальнейшее изучение взаимосвязи дефицита витамина D и АтД и разработать комплексные схемы терапии данных патологий.

Литература

1. Theodoratou E., Tzoulaki I., Zgaga L. et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials // *BMJ*. – 2014; 348: 2035.
2. Gniadecki R. Stimulation versus inhibition of keratinocytes growth by $1,25$ -dihydroxy vitamin D_3 : Dependence on cell culture conditions // *J. Invest. Dermatol.* – 1996; 106: 510–6.
3. Holick M. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* – 2007; 357: 266–81.
4. Pillai S., Bikle D., Elias P. Vitamin D and epidermal differentiation: evidence for a role of endogenously produced vitamin D metabolites in keratinocyte differentiation // *Skin. Pharmacol.* – 1988; 1: 149–60.
5. Bikle D. Vitamin D regulated keratinocyte differentiation // *J. Cell Biochem.* – 2004; 92: 436–44.
6. Haussler M., Jurutka P., Mizwicki M. et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D: genomic and non-genomic mechanisms // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011; 25: 543–59.
7. Beilawaska A., Linardic C., Hannun Y. Modulation of cell growth and differentiation by ceramide // *FEBS Lett.* – 1992; 307: 211–4.
8. Geilen C., Bektas M., Weider T. et al. $1,25$ -dihydroxy vitamin D_3 induces sphingomyelin hydrolysis in Ha Ca T cells via tumor necrotic factor α // *J. Biol. Chem.* – 1997; 272: 8997–9001.
9. Pludowski P., Grant W., Bhattoa H. et al. Vitamin d status in central Europe // *Int. J. Endocrinol.* – 2014; 589587. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/589587>.
10. Slominski A., Brozyna A., Jozwicki W. et al. Vitamin D as an adjuvant in melanoma therapy // *Melanoma Manag.* – 2015; 2: 1–4.
11. Oren E., Banerji A., Camargo C. Jr. Vitamin D and atopic disorders in an obese population screened for vitamin D deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2008; 121: 533–4.
12. Peroni D., Piacentini G., Cametti E. et al. Correlation between serum 25 -hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children // *Br. J. Dermatol.* – 2011; 164: 1078–82.
13. Solvoll K., Soyland E., Sandstad B. et al. Dietary habits among patients with atopic dermatitis // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 2000; 54: 93–7.
14. Back O., Blomquist H., Hernell O. et al. Does Vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? // *Acta Derma Venereol.* – 2009; 89: 28–32.

15. Schauber J., Dorschner R., Coda A. et al. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through a vitamin D dependent mechanism // J. Clin. Invest. – 2007; 117: 803–11.

16. Liu P., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of vitamin D mediated human antimicrobial response // Science. – 2006; 311: 1770–3.

17. Van Etten E., Decallone B., Verlinden L. et al. Analogs of $1\alpha,25$ -dihydroxy vitamin D_3 as pluripotent immunomodulators // J. Cell Biochem. – 2003; 88: 223–6.

18. Hanada K., Sawamura D., Nakano H. et al. Possible role of $1,25$ -dihydroxy vitamin D_3 – induced metallothionein in photoprotection against ultraviolet B injury mouse skin and cultured rat keratinocytes // J. Dermatol. Sci. – 1995; 9: 203–8.

19. Струков В.И. Дефицит витамина D. В кн.: Гипервитаминоз D и гиперкальциемические состояния. Когда кальций опасен? / Пенза, 2014; с. 42–4.

THE EFFECT OF VITAMIN D DEFICIENCY ON THE DEVELOPMENT OF SKIN PATHOLOGY

E. Dvoryankova¹, MD; Professor **A. Piruzyan**¹, MD; **K. Plieva**²; Professor **I. Korsunskaya**¹, MD

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

²Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow Healthcare Department

The paper highlights the current views on vitamin D metabolism in the human body and considers the mechanism of action of its deficiency on the pathological processes occurring in the skin, particularly in atopic dermatitis. It gives data on the possible use of vitamin D in dermatology.

Key words: dermatology, vitamin D, atopic dermatitis, pathogenesis