

Дефицит витамина D у больных с гнездной алопецией

Доц. Провизион А.Н., асп. Зубаревская О.А.

Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФИПО
ГОО ВПО «ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО»

20.10.2021

Витамин D и гнездная алопеция (ГА)

- Во многих исследованиях было продемонстрировано, что рецепторы к витамину D (VDR) сильно выражены в волосяных фолликулах. При недостатке VDR уменьшается эпидермальная дифференцировка и рост волосяных фолликулов. Поскольку ГА в основном опосредуется Th1, дефицит витамина D играет ключевую роль при данном виде потери волос
- Снижение уровня сывороточного витамина D при ГА по сравнению со здоровыми субъектами отмечалось во многих исследованиях. Mahamid et al. в своем исследовании предположили, что уровни 25(OH)D в сыворотке крови меньше 30 нг/мл были связаны с возникновением ГА
- D'Ovidio et al. сообщили, что снижение уровней сывороточного 25(OH)D сопровождалось компенсаторным увеличением уровней паратиреоидного гормона, что подтвердило реальный дефицит витамина D у пациентов с ГА
- Unal et al. в своем исследовании продемонстрировали дефицит витамина D у педиатрических пациентов с ГА по сравнению с контрольной группой, а также сообщили, что дефицит витамина D может усугубить заболевание и привести к тяжелой потере волос

Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J.* 2014 Jun;16(6):367-70.

d'Ovidio R, Vessio M, d'Ovidio FD. Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing Alopecia Areata. *Dermatoendocrinol.* 2013 Apr 1;5(2):271-3. Doi: 10.4161/derm.24411. Epub 2013 Jan 1.

Unal M, Gonulalan G. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata. *J Cosmet Dermatol.* 2018 Feb;17(1):101-4. DOI: 10.1111/jocd.12352. Epub 2017 Apr 26.

- Fawzi et al. показали значительно более низкие уровни тканевых и сывороточных VDR при ГА, чем в контрольной группе. Наблюдалась важная отрицательная корреляция между степенью ГА и тканевым VDR. Результаты находятся в соответствии с исследованием Lim et al.
- В этих исследованиях показана значительно меньшая экспрессия VDR в волосяных фолликулах и эпидермисе в очагах алопеции, чем в здоровой коже. Более того, уровни VDR были ниже у пациентов с более тяжелой формой выпадения волос. Уменьшение экспрессии VDR в очагах ГА было связано с уменьшением сигналов, связанных с циклом волос – сигналов WNT/catenin.
- Авторы предположили, что снижение экспрессии VDR в очагах ГА может быть связано, прежде всего, с подавлением клеточной дифференцировки, поскольку выявлено снижение экспрессии инволюмина и филаггрина в волосяных фолликулах и эпидермисе.

Fawzi MM, Mahmoud SB, Ahmed SF, Shaker OG. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol.* 2016 Dec;15(4):318-23. DOI: 10.1111/jocd.12224. Epub 2016 May 6.

Lim YY, Kim SY, Kim HM, Li KS, Kim MN, Park KC, et al. Potential relationship between the canonical Wnt signalling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2014 Apr;39(3):368-75. DOI: 10.1111/ced.12241

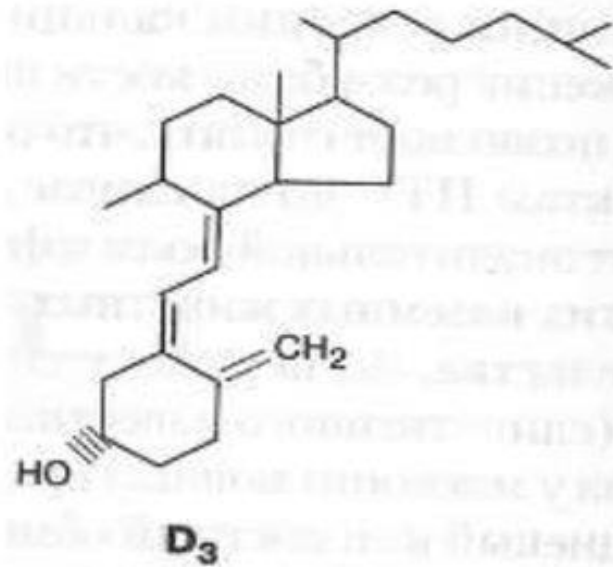
- Kim et al. в своем исследовании наблюдали полное восстановление роста волос в пораженной зоне после применения местного раствора кальцитриола (50 мкг/мл) в течение 3 мес у 7-летнего мальчика. Во время 6-месячного наблюдения не отмечалось выпадения волос. Биопсия кожи, проведенная до лечения, выявила потерю VDRэкспрессии в пораженных волосяных фолликулах. Экспрессия VDR была обнаружена снова после восстановления роста волос.
- Результаты этих исследований, по-видимому, подтверждают корреляцию между экспрессией VDR и клиническим ростом волос, таким образом подчеркивая роль витамина D при ГА.

Kim DH, Lee JW, Kim IS, Choi SY, Lim YY, Kim HM, et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. Ann Dermatol. 2012 Aug;24(3):341-4. DOI: 10.5021/ad.2012.24.3.341. Epub 2012 Jul 25

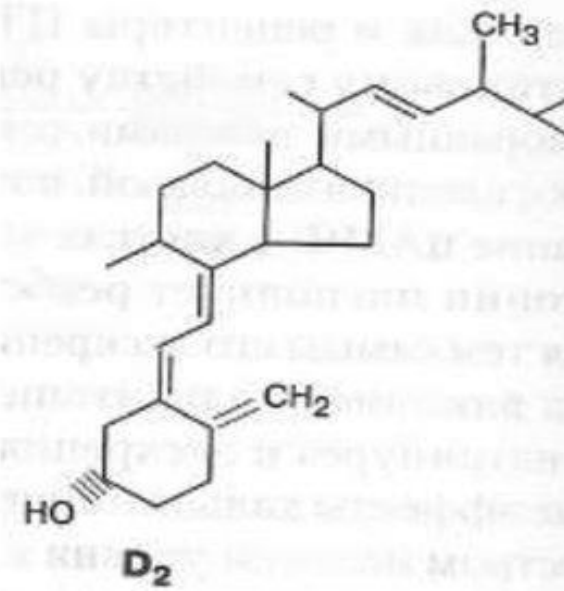
Что мы знаем о витамине D?

- Известен в течение длительного времени
- Выделен из рыбьего жира в 1936г.
- Участвует в фосфорно-кальциевом обмене
- Отвечает за здоровье костей
- При его недостатке развиваются: рахит, остеопороз, переломы костей, мышечная слабость
- Его нужно давать маленьким детям

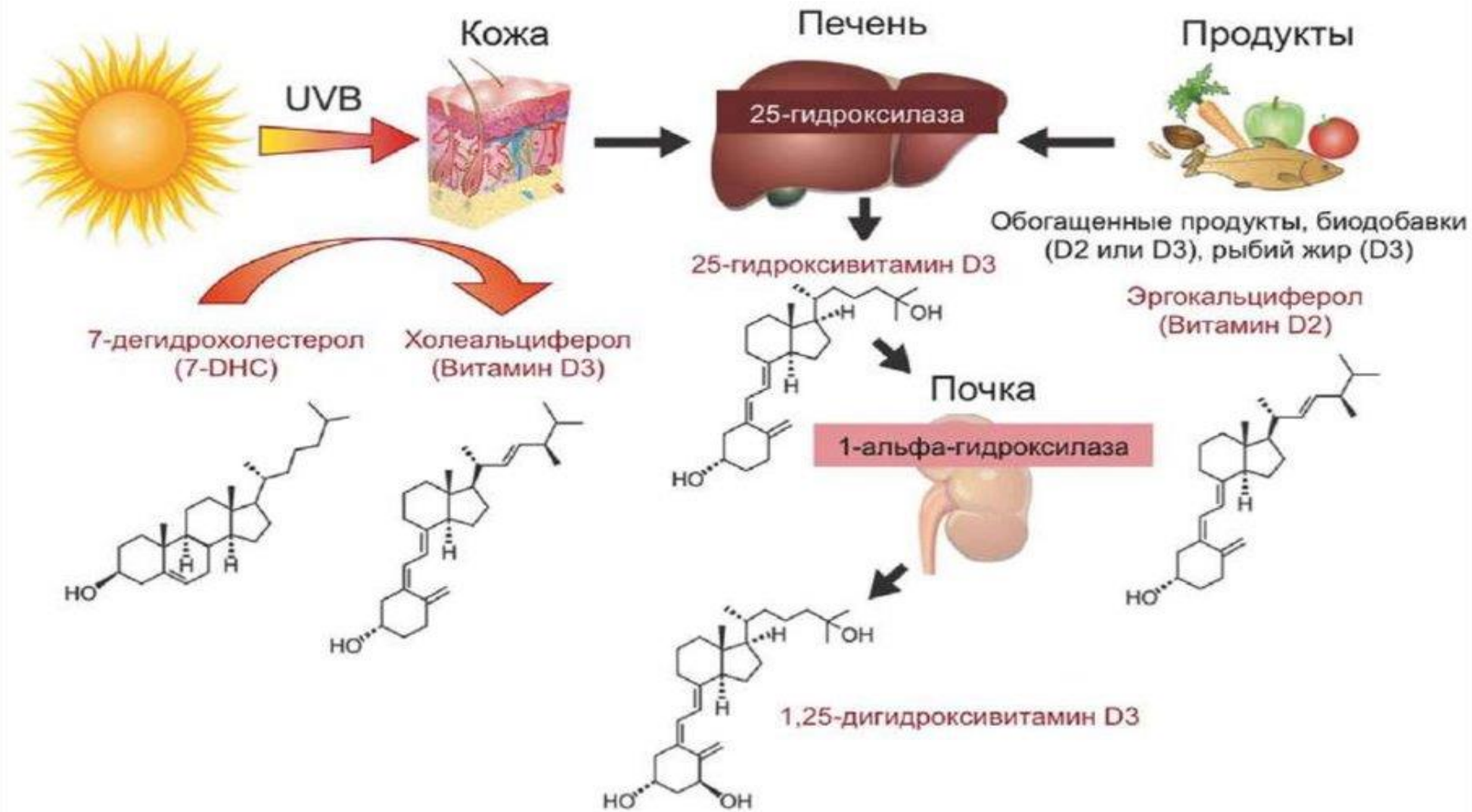
Витамин D₃: Холекальциферол



Витамин D₂: Эргокальциферол



Синтез витамина (гормона) Д



Суточные нормы потребления витамина D

Возрастная группа	Мкг/сут		МЕ/сут	
	min	max	min	max
0-6мес.	10	25	400	1000
6-12мес.	10	37,5	400	1500
1-3 года	15	62,5	600	2500
4-8 лет	15	75	600	3000
9-13 лет	15	100	600	4000
14-18 лет	15		600	
19-70 лет	15		600	
старше 70 лет	20		800	
беременные	15		600	
кормящие женщины	15		600	

Источники витамина D

Источник	Содержание витамина D
Свежий угорь	~ 1200МЕ/100г
Свежепойманный лосось	~ 600-1000МЕ/100г
Рыбий жир	~ 400-1000 МЕ в чайной ложке
Сельдь в масле	~ 800 МЕ/100г
Лосось консервированный	~ 300-600 МЕ/100г
Сельдь соленая	~ 480 МЕ/100г
Сардины консервированные	~ 300 МЕ/100г
Грибы свежие	~ 100 МЕ/100г
Сыр	~ 7-28 МЕ/100г
Грудное молоко	~ 1,5-8 МЕ/100мл
Коровье молоко	~ 0,4-1,2 МЕ/100мл
Молочные каши	~ 60-80 МЕ/100мл

Дефицит витамина D

- Все чаще встречается в развивающихся странах
- Распространенность среди населения варьирует в зависимости от региона от 30 до 90%
- Причина – уменьшение поступления с пищей, изменение условий жизнедеятельности людей
- За сутки в организме вырабатывается всего 0,3-1,0 мкг витамина D,
при необходимой норме 25 мкг/сут.

Солнце, витамин D и фотозащитные средства

- Более 90% вит. D образуется в коже путем фотосинтеза (фотолиз 7-дегидрохолестерина в мембранах кератиноцитов при УФБ), при субэритемных дозах солнечного облучения. Чем светлее кожа, тем интенсивнее синтез. Максимум синтеза кожей вит. D происходит при низких дозах УФБ ($\frac{1}{3}$ МЭД), а дозы, близкие к эритемным, вызывают местное разрушение вит. D в коже путем механизма ауторегуляции. SPF 30 не влиял на уровень вит. D.
- **Откуда же дефицит?** Диета+досуг в закрытых помещениях (шопинг, фитнес, кино и т.д.).

Витамин D и УФО

- ~ 15 минут в солнечный день, кисти и стопы = 0,25-0,5МЭД = 2000-4000МЕ витамина D
- 1 МЭД = 20 000 ЕД витамина D

1,25-дигидроксивитамин D

D-кальцитриол

- Кальцитриол – биологически активная форма витамина D
- Является основным метаболитом вит. D, поэтому измерение его уровня в сыворотке крови применяется в клинической практике
- Ядерные рецепторы локализованы в более 30 тканях и органах (энтероцитах, остеобластах, в некоторых иммунных клетках, клетках паращитовидной железы, яичников, кератиноцитах)
- Является транскрипционным фактором для ~3000 генов
- Продуцируется также в тканях молочной железы, толстой кишки, предстательной железы
- Участвует в регуляции генов, ответственных за процессы клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и ангиогенеза

Воздействие витамина D на кожу

- В низких концентрациях стимулирует кальций-индуцированную пролиферацию кератиноцитов *in vitro* и ингибирует в более высоких концентрациях
- Индуцирует апоптоз кератиноцитов и других клеток эпидермиса
- Физиологическое воздействие на апоптоз клеток кожи – блокирование воздействия проапоптотических керамидов, УФ-излучения и ФНО- α
- Антиоксидантная активность *in vitro* – выработка антиоксидантов кератиноцитами
- Повышает выработку трансглутаминазы, лорикрина и филаггрина

Функции рецепторов витамина D (VDR)

- Дифференцировка кератиноцитов
- Ингибирование пролиферации
- Профилактика рака
- Дифференцировка клеток волосяных фолликулов
- Улучшение барьерной функции
- Антибактериальное действие

При каких заболеваниях и состояниях кожи рассматривается роль вит. D?

Злокачественные новообразования кожи

Себорейный кератоз

Псориаз

Розацеа

Атопический дерматит (АтД)

Акне

Витилиго

Старение кожи

Склеродермия

Телогеновая алопеция

Вульгарная пузырчатка

Ихтиоз

Язвы на ногах

Организация	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
<p>Международное эндокринологическое общество (клинические рекомендации) 2011</p>	<p>< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)</p>	<p>21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)</p>	<p>≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)</p>
<p>Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF) 2013</p>	<p>< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)</p>	<p>< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)</p>	<p>20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л) В некоторых случаях > 75 нмоль/л (> 30 нг/мл)</p>
<p>Институт медицины США</p>	<p>< 12 нг/мл (< 30 нмоль/л)</p>	<p>12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)</p>	<p>≥20 нг/мл (≥50 нмоль/л)</p>

Национальное общество остеопороза Великобритании (практические рекомендации) 2013	<12 нг/мл (< 30 нмоль/л)	12-20 нг/мл (30-50 нмоль/л)	> 20 нг/мл (> 50 нмоль/л)
Федеральная комиссия по питанию Швейцарии	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)
Испанское общество исследования костей и минерального обмена 2011	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	21-29 нг/мл (51-74 нмоль/л)	≥ 30 нг/мл (≥75 нмоль/л)

Российская Ассоциация Эндокринологов, 2015

1. Дефицит витамина D определяется как концентрация 25(OH)D <20 нг/мл (50 нмоль/л)

2. Недостаточность - концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л)

3. Адекватные уровни 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)

4. Рекомендуемые целевые значения 25(OH)D при коррекции дефицита витамина D - 30-60 нг/мл (75-150 нмоль/л)

Классификация	Уровни 25(OH)D в крови нг/мл (нмоль/л)	Клинические проявления
Выраженный дефицит витамина D	< 10 нг/мл (< 25 нмоль/л)	Повышенный риск рахита, остеомаляции, вторичного гиперпаратиреоза, миопатии, падений и переломов
Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (< 50 нмоль/л)	Повышенный риск потери костной ткани, вторичного гиперпаратиреоза, падений и переломов
Недостаточность витамина D	≥ 20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л)	Низкий риск потери костной ткани и вторичного гиперпаратиреоза, нейтральный эффект на падения и переломы
Адекватные уровни витамина D	≥30 нг/мл (≥75 нмоль/л)	Оптимальное подавление паратиреоидного гормона и потери костной ткани, снижение падение и переломов на 20%
Уровни с возможным проявлением токсичности витамина D	>150 нг/мл (>375 нмоль/л)	Гиперкальциемия, гиперкальциурия, нефрокальциноз, кальцифилаксия

- Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне, показано что он является одним из основных регуляторов иммунных механизмов и его роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний выглядит весьма существенной
- Учитывая высокий удельный вес дефицита витамина D в мире и его активную роль в развитии аутоиммунных процессов, нормализация уровня его концентрации может рассматриваться как патогенетический подход к лечению и профилактики аутоиммунных патологий в том числе и ГА
- На наш взгляд целесообразен дифференцированный подход к ведению больных ГА: нормализация уровня витамина D и поддерживая его на оптимально высоком уровне в период ремиссии дерматоза, а у больных с клиническими проявлениями ГА проводить комбинированную терапию – системные препараты витамина D в лечебных дозировках в сочетании с топическим нанесением мазей, содержащих кальцитриол

