

У.Ю. Сабиров, А.С. Якубова

Республиканский специализированный научно – практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии МЗ РУЗ. г. Ташкент. Узбекистан

✓ *Резюме*

В статье приведены литературный обзор и собственные исследования авторов по содержанию витамина D в крови у больных витилиго. Показано значение витамина D в патогенезе и клиническом течении витилиго.

Ключевые слова: витамин D, витилиго, патогенез, клиника.

ВИТИЛИГО РИВОЖЛАНИШ ПАТОГЕНИЗИДА ВИТАМИН D АҲАМИЯТИ

У.Ю. Сабиров, А.С. Якубова

Республика ихтисослаштирилган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт маркази

✓ *Резюме*

Мақолада витилиго билан озриган беморлар қонида витамин D миқдори бўйича адабиётлар шарҳи ва муаллифларни шахсий изланишлари келтирилган. Витилиго патогенези ва клиник кечишида витамин D нинг аҳамияти кўрсатилган.

Калит сўзлар: витамин D, витилиго, патогенези, клиникаси.

THE IMPORTANCE OF VITAMIN D IN THE PATHOGENESIS OF THE DEVELOPMENT OF VITILIGO

U.U. Sabirov., A.S. Yakubova

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatovenereology and Cosmetology

✓ *Resume*

The article presents a literature review and the authors' own research on the content of vitamin D in the blood in patients with vitiligo. The significance of vitamin D in the pathogenesis and clinical course of vitiligo has been shown.

Key words: vitamin D, vitiligo, pathogenesis, clinic.

Актуальность

В последние годы благодаря изучению биохимии витаминов, в частности D, существенно изменились наши представления об их участии в физиологических и патологических процессах.

В настоящее время известно более 50 метаболитов витамина D, два из которых имеют диагностическое значение. Это витамин D3 – 25 гидроксивитамин D3 и 1,25 дигидроксивитамин D3.

Наиболее точным индикатором уровня витамина D в организме считается 25-гидроксиколекальциферол. Это связано с тем, 25(OH)D характеризуется достаточно

длительным периодом полувыведения (около 3 недель) по сравнению с витамином D (около 24 часов) и 1,25-дигидроксивитамин D (4 часа) [25].

Витамин D является эссенциальным гормоном, который синтезируется в коже под влиянием В лучей (290-320 нм) из 7-дегидрохолестерола [13]. Витамин D может влиять как на врожденный, так и на адаптивный иммунный ответ через рецепторы Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, т.е. обеспечивает функцию иммунной системы. Доказано активное участие витамина D в процессах пролиферации и дифференцировки клеток

эпидермиса и дермы в регуляции кальция и синтезе меланина. Кроме того, уровень 25(OH)D отражает скорость накопления как эндогенного, так и экзогенного витамина D, и он участвует в регуляции клеточной дифференцировки, пролиферации, апоптоза и ангиогенеза, подавляет опухолевый рост, оказывает протективное значение в отношении развития метаболического синдрома, эндокринных нарушений, в том числе сахарного диабета I и II типов. Это связано с тем, что многие клетки органов и систем имеют рецептор к витамину D [12, 1, 6, 16].

До настоящего времени дискуссионным является вопрос об участии витамина D в свободнорадикальных и антирадикальных процессах. Подавляющее большинство ученых считают, что витамин D подавляет свободнорадикальные процессы. Авторами показан защитный эффект $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ против УФБ (290-320 нм) индуцированного повреждения ДНК, т.е. оказывает фотозащитный эффект. При этом, по мнению авторов отмечается снижение апоптоза кератиноцитов, повышение выживаемости клеток и уменьшение эритемы, вероятно, путем повышения экспрессии металлопротеиназы в базальном слое [6,24,10,18]. По данным других исследователей витамин D способствует активации перекисного окисления липидов в клетках и тканей. [5,26].

Следовательно, нормальные физиологические и патологические процессы, протекающие в коже неразрывно связаны с синтезом витамина D и его метаболизмом.

Обнаружено, что снижение уровня витамина D в сыворотке крови было найдено при многих аутоиммунных заболеваниях включая системную красную волчанку, сахарный диабет, ревматоидный артрит, множественный склероз и очаговую алопецию [3,7,2]. Нарушение содержания и метаболизма витамина D может быть основой ряда серьезных заболеваний кожи, включая псориаз, витилиго, атопический дерматит, рак и другие дерматозы.

Исследованиями многих авторов установлено, что витамин D влияет на пролиферацию и дифференциацию меланоцитов, а также защищает их от деструкции и гистохимические исследования показали, что индукция тирозиназы и переход L-ДОФА из негативного состояния в позитивную происходит под влиянием данного витамина [3].

Ряд работ [20,17,21,22] посвящены изучению витамина D в патогенезе и клиническом течении больных витилиго, в которых авторы обнаружили низкий уровень витамина D.

Проведенные исследования показали, что у 40 пациентов, страдающих витилиго было отмечено значительное снижение уровня витамина D в сыворотке по сравнению со здоровыми лицами (40 человек) аналогичного возраста и пола [17].

В проведенном систематическом обзоре и мета-анализе исследователи [21] пришли к заключению, что у больных витилиго наблюдается значительное снижение уровня концентрации 25-hydroxyvitamin D по сравнению с контрольной группой.

В другом исследовании авторы [22] выявили недостаточное (<30 ng/ml) или очень низкий уровень (<15 ng/ml) витамина D у большинства больных, однако разница не была значимой, когда 41 контрольных пациентов сравнивали с 25 пациентами с витилиго.

Сравнительное изучение содержания уровня витамина D в сыворотке крови у больных очаговой алопецией и витилиго было выявлено, что содержание данного витамина было больше снижено при алопеции, чем витилиго по сравнению с контрольной группой ($P = 0,001$ and $P < 0,001$, соответственно). При этом дефицит витамина D у больных алопецией отмечался у большинства пациентов (91%), против витилиго (71%) и здоровых лиц (33%) ($P = 0,003$ and $P < 0,001$, соответственно). По мнению авторов скрининг пациентов с очаговой алопецией и витилиго на дефицит витамина D представляется ценным с точки зрения возможности включения в терапию этих пациентов витамина D [4].

В противоположность к этим данным другие авторы [8,9,11] не смогли обнаружить статистической различии в уровне витамина D между больными витилиго и здоровыми лицами.

Авторы [23] исследовали уровень витамина D - 25-hydroxyvitamin D - (25(OH)D) у пациентов китайской национальности и здоровых лиц. Полученные результаты показали, среднее значение 25 (OH) D для пациентов было самым высоким в сентябре и октябре, а самым низким - в марте. При этом авторы не обнаружили существенной разницы ни в средних значениях 25 (OH) D, ни в соотношении недостаточность/дефицит между пациентами и контрольной группой в

периоды наибольшего и наименьшего значения 25 (ОН) D. У больных женского пола наблюдали более высокий риск дефицита 25 (ОН) D, чем пациенты мужского пола (P = 0,019).

Больные страдающие несегментарным типом витилиго с дефицитом 25 (ОН) D с большей вероятностью имели аутоиммунное заболевание щитовидной железы, чем пациенты, не имеющие дефицита витамина D (P = 0,016). С помощью многофакторного анализа установлено, что пол (P = 0,035), состояние щитовидной железы (p = 0,034), месяц тестирования (p = 0,049) были независимыми факторами, влияющими на уровень 25 (ОН) D.

Поскольку при витилиго отмечается дефицит витамина D и оно часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями (гипо- и гипертиреоз, злокачественная анемия, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, алопеция и системная красная волчанка и др.), при которых также выявлено существенное снижение витамина D. Следовательно мониторинг уровней сывороточного 25-ОН D3 у пациентов с витилиго можно рассматривать как инструмент скрининга на аутоиммунность [1,16].

Египетские дерматологи [19] оценили потенциальную связь между полиморфизмом гена VDR (ApaI, TaqI и FokI) и восприимчивостью к витилиго, а также изучили корреляцию между уровнями 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D) в сыворотке

и полиморфизмом гена VDR. У 75 больных витилиго и 75 здоровых лиц был взят образец крови (5 мл) для изучения полиморфизмов гена VDR и уровня 25 (ОН) D в сыворотке.

Результаты исследования показали, что уровень витамина D в сыворотке крови статистически значимо ниже у пациентов, чем в контрольной группе. Частота аллеля варианта ApaI, вариантного генотипа (aa) и вариантного генотипа (tt) были значительно выше при витилиго, чем среди контрольных. Кроме того, уровни 25 (ОН) D в сыворотке крови достоверно не различались между различными генотипами ApaI, TaqI и FokI. На основании исследования авторы делают вывод, что полиморфизм гена VDR может быть риском для развития витилиго в египетской популяции.

С учетом вышеприведённых данных нами было изучено содержание витамина D в сыворотке крови у больных витилиго. Под нашим клиническим наблюдением находились 92 больных, из них мужчин было 48 (52,2%), женщин – 44 (47,8%). Больные были в возрасте от 9 до 65 лет, и средний возраст составил $30 \pm 2,1$ года.

Распределение больных по возрасту и полу представлено в таблице 1. Из таблицы 1 видно, что большинство больных были в возрасте от 11 до 20 лет (30 больных– 32,6%) и подавляющее количество составляли лица мужского пола (23,9 %). И среди мужчин витилиго чаще встречалось в возрасте от 21 года до 30 лет.

Распределение больных по возрасту.

Таблица 1

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 10 лет	1	1,1	3	3,3	4	4,4
11-20 год	22	23,9	8	8,7	30	32,6
21-30 год	10	10,9	16	17,4	26	28,3
31-40 год	3	3,3	5	5,4	8	8,7
41-50 год	5	5,4	5	5,4	10	10,8
51-60 год	5	5,4	4	4,3	9	9,7
61 и старше	2	2,2	3	3,3	5	5,5
всего	48	52,2	44	47,8	92	100

С помощью клиничко-лабораторных и инструментальных исследований у 74 (80,4%) больных нами были диагностированы различные патологии внутренних органов. Из них неврологические заболевания выявлены у 13 (17,6%) больных, желудочно-кишечная патология - у 15 (20,2%), эндокринные заболевания – у 23 (31,0%), заболевание мочеполовой системы – у 6 (8,1%), дерматологические – у 6 (8,1%) и анемия – у 2 (2,7%). Выявленные сопутствующие заболевания у больных витилиго приведены в таблице 2.

Сопутствующие заболевания в зависимости от типа витилиго.

Таблица 2

Сопутствующие заболевания	Число случаев			
	Мужчины		Женщины	
	абс.	%	абс.	%
Неврологические заболевания:	5	6,7	8	10,8
а. невротения	3	2,7	5	6,7
б. вегетососудистая дистония	2	5,4	3	4,0
Болезни желудочно-кишечного тракта	10	13,5	5	6,7
а. хронический холецистит	5	6,7	2	2,7
б. гастриты	5	6,7	3	4,0
Заболевание сердечно-сосудистой системы	3	4,0	3	4,0
Эндокринный заболевания	11	14,9	12	16,2
• а. гипотиреоз	6	8,1	5	6,7
б сахарный диабет	2	2,7	4	5,4
• в. аутоиммунный тиреоидит	3	4,0	3	4,0
Ревматоидный артрит	2	2,7	1	1,3
Заболевание мочеполовой системы:				
а. киста яичников	4	5,4	2	2,7
б. хронический простатит	-	-	2	2,7
в. инфекция мочеполовой системы	3	4,0	-	-
	1	1,3	-	-
Анемия	-	-	2	2,7
Дерматологические заболевания				
а. алопеция	4	5,4	2	2,7
б. дискоидная красной волчанки	3	4,0	1	1,3
	1	1,3	1	1,3
Всего	39	52,7	35	47,3

Примечание: за 100% принято 74 больные витилиго с сопутствующими заболеваниями

Как видно из таблицы среди наблюдаемых больных мы совместно со смежными специалистами диагностировали различные аутоиммунные заболевания, такие как алопеция, ревматоидный артрит, сахарный диабет I типа и системная красная волчанка. Наши данные согласуются с сведениями других авторов [15,14], что витилиго часто ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями.

Уровень витамина D в сыворотке крови определили по методу ИХЛА и у всех больных его содержание в крови изучали в зимнее время.

Результаты исследования показали, что у больных витилиго уровень витамина D в сыворотке крови был достоверно ниже показателей контрольной группы ($P < 0,05$). При изучении уровня витамина D с учетом давности течения заболевания установлено, что у больных с давностью от 1 до 5 лет он был достоверно низким по отношению к контрольной группе ($P < 0,001$), больным с

давностью до 1 года ($P < 0,05$) и от 6 лет до 10 лет ($P < 0,01$) (таблица 3). Исследование содержания витамина D в зависимости от пола больных показало его достоверно низкий уровень у женщин ($15,4 \pm 1,2 \text{ нг/мл}$ против мужчин $20,6 \pm 1,7 \text{ нг/мл}$ $P < 0,01$).

Изучение содержания витамина D в сыворотке крови среди больных имеющие сопутствующие заболевания показало, что наиболее низкий уровень данного витамина ($16,9 \pm 0,8 \text{ нг/мл}$) было отмечена у больных аутоиммунными заболеваниями по сравнению с пациентами страдающих другими сопутствующими патологиями ($21,6 \pm 1,3 \text{ нг/мл}$) и контрольной группы ($35,8 \pm 1,6 \text{ нг/мл}$).

Следовательно, наши исследования показали, что у больных витилиго отмечается снижение уровня витамина D, который зависит от пола, давности заболевания и сопутствующих патологии и эти данные необходимо учитывать в лечение данного дерматоза.

Заключение

Таким образом литературные и собственные данные свидетельствуют, что содержание витамина D играет значимую роль в патогенезе и клиническом течении витилиго. Полученные результаты исследования о содержании витамина D у больных витилиго позволят разработать соответствующие лечебно-профилактические мероприятия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 404-12.
2. Aksu Cerman A, Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol* 2014; 170: 1299-304
3. Al Ghamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79: 750-8.
4. Cerman A.A., Solak S.S., Altunay I.K. Vitamin D deficiency in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2014 Jun;170(6):1299-304. doi: 10.1111/bjd.12980.
5. Chignell C.F., Kukielczak B.M., Sik R.H. Ultraviolet A sensitivity in Smith–Lemli–Opitz syndrome: Possible involvement of cholesta-5,7,9(11)-trien-3 β -ol. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006. Volume 41, Issue 2, 15, Pages 339-346.;
6. Gordon-Thomson, C., Gupta, R., Tongkao-on, W., et al. 1 α ,25 Dihydroxyvitamin D3 enhances cellular defences against UV-induced oxidative and other forms of DNA damage in skin. *Photochemical and Photobiological Sciences*, 2012. 11(12), 1837-1847
7. Kamen DL, Aranow C. The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2008; 10: 273-80.
8. Karagün E, Ergin C, Baysak S, Erden G, Aktaş H, Ekiz Ö. The role of serum vitamin D levels in vitiligo. *Postepy Dermatol Alergol* 2016;33:300-2.
9. Karagüzel G, Sakarya NP, Bahadır S, Yaman S, Ökten A. Vitamin D status and the effects of oral vitamin D treatment in children with vitiligo: A prospective study. *Clin Nutr ESPEN* 2016;15:28-31.
10. Ke Ch.Y., Yang F.L., Wu W.,T. Vitamin D3 Reduces Tissue Damage and Oxidative Stress Caused by Exhaustive Exercise. *Int. J. Med. Sci*. 2016, Vol. 13.
11. Khurram H, AlGhamdi KM. The relationship between the serum level of vitamin D and vitiligo: A controlled study on 300 subjects. *J Cutan Med Surg* 2016;20:139-45
12. Kvashnina L.V. Immunomoduliruyushchiye efekty vitamina D u detey. / L.V. Kvashnina // *Zdorov'ye rebenka*. — 2013. —№ 7(50). — S. 134-138. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
13. Montes LF, Pfister R, Elizalde F, Wilborn W (2003) Association of vitiligo with Sjogren's syndrome. *Acta Derm Venereol* 83: 293.
14. Niepomniszcze H, Amad RH (2001) Skin disorders and thyroid diseases. *J Endocrinol Invest* 24: 628–638.
15. Piotrowska A., Wierzbicka J., Zmijewski M.A. Vitamin D in the skin physiology and pathology. *Acta Biochim Pol*. 2016; 63 (1): 1104
16. Saleh HM, Abdel Fattah NS, Hamza HT. Evaluation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in vitiligo patients with and without autoimmune diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013;29:34-40;
17. Slominski A.T. Kim Tae-Kang Hobrath J.V. Characterization of a new pathway that activates lumisterol in vivo to biologically active hydroxylumisterols. *Sci Rep*. 2017; 7: 11434
18. Sobeih S., Mashaly H.M., Gawdat H. et. al. Evaluation of the correlation between serum levels of vitamin d and vitamin d receptor gene polymorphisms in an egyptian population. *Int J Dermatol*. 2016 дек; 55 (12): 1329-1335
19. Sabirov U.YU., Yakubova A.S. Soderzhaniye vitamina D u bol'nykh vitiligo. 1-ya mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Perspektivy razvitiya novykh tekhnologiy v diagnostike i lechenii v dermatovenerologii i dermatoonkologii». 2021:116;
20. Upala S, Sanguankeo A. Low 25-hydroxyvitamin D levels are associated with vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2016;32:181-90;
21. Ustun I, Seraslan G, Gokce C, Motor S, Can Y, Ugur Inan M et al. Investigation of vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat* 2014;22:110-3.
22. Xu X, Fu W.W, Wu W.Y Serum 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Chinese Patients with Vitiligo: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 2012. 7(12): e52778
23. Wacker M. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. M. Waker, M. F. Holick // *Dermatoendocrinol.*— 2013.— Vol. 1.— P. 51–58.
24. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr*. 2008 Apr;87(4):1087S-91S.
25. Zmijewski M.A., Li W. Zjawiony J. K. Photoconversion of two epimers (20R and 20S) of pregna-5,7-diene-3 β ,17 α ,20-triol and their bioactivity in melanoma cells. *Steroids*. 2009 Feb; 74(2): 218–228.

Поступила 09.11.2021