

Пандемия дефицита витамина D

В.И. Альбанова

ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Россия

Pandemic of vitamin D deficiency

V.I. Albanova

MONIKI (Moscow Regional Scientific Clinical Institute), Moscow, Russia

Аннотация

Витамин D (VD) лишь в небольшом количестве поступает извне, основной источник – синтез в коже, активация его также происходит в организме, он имеет свои ядерные рецепторы и по сути является прогормоном. Помимо «классического» действия на кальциево-фосфорный обмен в организме, через свои рецепторы во многих типах клеток VD регулирует экспрессию генов, контролирующие такие функции, как пролиферация, дифференцировка, метаболизм, транспорт ионов, репарация ДНК, защита против активных форм кислорода и апоптоз. С этим связано участие в иммунном ответе, ангиогенезе, старении, детоксикации, подавлении воспаления. Дефицит или недостаточность VD наблюдается у большей части населения планеты. Его устранение и поддержание оптимального уровня в крови влияет не только на вероятность возникновения и тяжесть течения некоторых злокачественных опухолей, аутоиммунных, инфекционных, сердечно-сосудистых, аллергических, нервных, бронхо-легочных и кожных заболеваний, но и на их исход и продолжительность жизни.

Ключевые слова

Витамин D, статус, дефицит, иммунная система, лечение.

Summary

Vitamin D (VD) comes only in a small amount externally, since the main source is synthesis in the skin. Its activation also occurs in the body, it has its own nuclear receptors and is essentially a prohormone. In addition to the "classic" action on calcium-phosphorus metabolism, VD regulates the expression of genes that control functions such as proliferation, differentiation, metabolism, ion transport, DNA repair, protection against reactive oxygen species, and apoptosis through its receptors in many cell types. This is associated with participation in the immune response, angiogenesis, aging, detoxification, and suppression of inflammation. The majority of the world's population is deficient of VD. The treatment and maintenance of optimal blood levels affect not only the probability of occurrence and severity of certain malignant tumors, autoimmune, infectious, cardiovascular, allergic, nervous, bronchopulmonary and skin diseases, but also their outcome and life expectancy.

Keywords

Vitamin D, status, deficiency, immune system, treatment.

Введение

В 1913 г. американские биохимики Элмер Вернер МакКоллум и Маргарет Дэвис после ряда экспериментов пришли к выводу, что в сливочном масле и яйцах содержатся липиды, необходимые для роста животных. Эта дата считается открытием жирорастворимых витаминов А и D. Немного позже английский ветеринар Эдвард Мелленби показал, что те собаки, которым дают рыбий жир, не страдают рахитом. В 1922 г. Э.В. МакКоллум сделал эксперимент, в котором в составе рыбьего жира витамин А был

нейтрализован, а получавшие его собаки излечивались от рахита. Так был открыт витамин D (VD). Лишь намного позже VD был выделен в чистом виде, охарактеризованы его основные свойства, и долгое время он назывался антирахитическим витамином. В последние десятилетия с тех пор, когда были открыты ядерные рецепторы к витамину D, обнаружены другие его полезные свойства – роль в профилактике и лечении многих заболеваний, в том числе онкологических, легочных, сердечно-сосудистых, эндокринных, нервных, инфекционных и кожных.

VD – уникальный витамин, непохожий на другие, т.к. поступает не только извне в своей неактивной форме, но и синтезируется в организме, переходит из неактивной формы в активную, а также имеет свои рецепторы в клетках тканей-мишеней, в связи с чем его все чаще называют прогормоном.

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что большинство жителей планеты испытывают недостаток VD, распространенность этого явления принимает характер настоящей пандемии [1, 2, 3]. По-видимому, роль VD в различных аспектах здоровья населения до настоящего времени недооценена.

Метаболизм

VD поступает в организм в очень небольшом количестве с некоторыми видами пищи (около 10%), а его основное количество (около 90%) синтезируется в коже [4]. При любом способе VD биологически инертен, для его активации необходимо преобразование в организме. Первый этап активации происходит в печени, где в гепатоцитах VD превращается в гидроксивитамин D [25(OH)D, кальцифедиол, кальцидиол], второй – в проксимальных канальцах почек с образованием активной формы 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(OH)₂D или кальцитриол]. При избытке 1,25(OH)₂D в почках происходит активация фермента, превращающего кальцитриол в неактивную форму кальцитроевой кислоты, которая выводится из организма с желчью.

Синтез VD в коже. 7-дегидрохолестерин (7-ДГХ, 7-ДНС) находится в сыворотке крови в качестве предшественника холестерина, его называют провитамином VD. В базальном слое эпидермиса он определяется в достаточном количестве. 7-ДГХ наиболее активно поглощает свет с длиной волны, соответствующей УФВ (UVB – от 280 до 315 нм). Когда фотоны УФВ достигают кожи, происходит фотоизомеризация 7-ДГХ с формированием нестабильного пре-холекальциферола (пре-витамина D₃), который затем подвергается неферментной термической изомеризации в витамин D₃ (холекальциферол, син. колекальциферол). При достижении в клетках максимального уровня D₃ дальнейшее облучение кожи УФВ вызывает переход D₃ в биологически неактивные соединения – люмистерол (обратимая реакция), тахистерол и другие метаболиты, предотвращая перегрузку клеток. Их биологическая инертность подвергается сомнениям – люмистерол может иметь противоопухолевые свойства в коже, а другие

метаболиты обладают антипролиферативными свойствами [5]. Кроме того, увеличение меланина в кератиноцитах также предотвращает образование избытка D₃ [6]. Именно благодаря жесткой регуляции фотосинтеза, невозможно развитие гипервитаминоза D в результате продолжительного облучения солнечным светом [7].

Из кожи D₃ поступает в кровоток, соединяется с VD-связывающим белком (альфа-глобулином) и переносится в печень, где гидроксилируется с помощью фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1) до 25-гидроксивитамина D [25(OH)D, кальцидиол], затем поступает в почки, где окисляется ферментом 1-альфа-гидроксилазы (CYP27B1) до своей активной гормональной формы 1α,25-дигидрокси VD [1,25(OH)₂D₃, кальцитриол]. Инактивация активной формы происходит также в почках под воздействием 24-гидроксилазы (CYP24) до 24,25(OH)₂D и далее до экскреторного продукта – кальцитроевой кислоты. Последний шаг может происходить также и в печени [8]. Некоторое количество VD поступает в организм из продуктов питания в виде D₂ (эргокальциферола) или D₃ (холекальциферола). Всасывание витамина D происходит, в основном, в двенадцатиперстной и тонкой кишке в присутствии желчных кислот. В желудочно-кишечном тракте VD включается в мицеллы, образуемые желчными кислотами, и поступает в энтероциты путем пассивной диффузии. После этого VD включается с хиломикронами, подобно ретинолу, и поступает через лимфатические сосуды в кровоток. Абсорбция блокируется, если в кишечнике не содержится достаточно жиров [9]. Поступая в системный кровоток и соединяясь с транспортным белком (альфа-глобулином), оба соединения (D₂ и D₃) попадают в печень, далее метаболизируются тем же путем, что и VD, образованный в коже.

VD – жирорастворимый нутриент. Часть 25(OH)D откладывается в жировой и мышечной тканях, другая часть подвергается гидроксильрованию в почках с образованием активного кальцитриола. Поступая в клетки, кальцитриол взаимодействует с рецептором к VD (BDP). BDP, так же как рецепторы к тиреоидному гормону и ретиноевой кислоте, относится к подсемейству ядерных гормональных рецепторов. BDP образует гетеродимер с ретиновым рецептором (RXR), чтобы регулировать транскрипцию генов путем связывания с «элементами, чувствительными к BDP» [8]. Эти «элементы» регулируют экспрессию более чем 900 генов, среди которых гены клеточного цикла, дифференцировки и апоптоза. Кальцитриол, таким образом, регулирует 3-5%

всего генома человека [10]. Гетеродимер может привлекать ко-активаторы и ко-репрессоры, индуцирующие или подавляющие транскрипцию в зависимости от гена-мишени [11].

«Классический» путь образования гормональной формы происходит в почках, но существует и «неклассический», путем аутокринного синтеза в клетках. В дополнение к классическим органам-мишеням, включающим кишечник, кости, почки и паратиреоидный гормон (ПТГ), ВDP присутствуют в тканях и органах, напрямую не связанных с регуляцией обмена кальция. В клетках других типов (моноцитах, макрофагах, остеобластах, эпителии простаты и кишечника) экспрессируются ферменты, необходимые для синтеза кальцитриола [1,25(OH)₂D], но только из образованного в печени кальцидиола [25(OH)D]. Клетки периферических тканей могут превращать 25(OH)D в кальцитриол для покрытия своих местных потребностей. Полный цикл образования активной формы ВD может происходить в кератиноцитах (КЦ), где осуществляется синтез кальцитриола, минуя печень и почки. В КЦ присутствуют гидроксилазы, необходимые для выработки активной формы ВD (кальцитриола), при этом уровень ВD в кровотоке не изменяется. Это единственные клетки в организме, обладающие полным циклом синтеза кальцитриола [4, 12].

Регуляция

На активность 1-альфа-гидроксилазы влияют ПТГ, гипокальцемия и гипофосфатемия, фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), а также и сам кальцитриол. Паратиреоидный гормон (ПТГ) также снижает активность 24-гидроксилазы (CYP24), образующей биологически неактивный продукт гидроксирования – 24,25(OH)₂D. По механизму обратной связи уровень активной формы ВD регулирует активность ПТГ, концентрацию кальция и такие цитокины как интерферон гамма и фактор некроза опухолей альфа. Активность кальцитриола саморегулируется, он может вызывать собственную инактивацию. При нормальной или повышенной концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови нарастает активность фермента 24-гидроксилазы, обеспечивающий фиксацию кальция и фосфора в костной ткани. Под влиянием кальцитриола в кости идут два взаимосвязанных процесса. Остеокласты осуществляют резорбцию костной ткани, обеспечивая повышение сывороточного уровня кальция и фосфора с последующим образованием гидроксиапатитов. В то же время, посредством активации соответствующих генов остеобластов

1,25(OH)₂D₃ усиливает синтез остеокальцина, остеоопонтина, коллагена, необходимых для минерализации и функционирования вновь формирующейся кости [7]. Экстраренальное образование кальцитриола регулируется главным образом, цитокинами – фактором некроза опухолей альфа (TNFα) и интерфероном-гамма (IFNγ) [11]. Поддержание нормального уровня кальция и фосфора в крови осуществляется 3 путями: 1) активной абсорбцией кальция и фосфора из кишечника; 2) мобилизацией кальция из костей; 3) стимуляцией реабсорбции кальция в почках [13].

Роль витамина D в организме

В настоящее время действие ВD разделяется на «классическое» – регуляция метаболизма кальция и фосфора и «неклассическое или альтернативное».

Главная мишень активной формы ВD – кишечник и кости, где осуществляется взаимодействие с ВDP, чтобы регулировать фосфорно-кальциевый обмен и поддерживать в крови нормальное содержание кальция и фосфора, необходимое для минерализации костной ткани. По этой причине ВD используется для профилактики рахита у детей, а также остеопороза, переломов и гиперпаратиреозидизма у взрослых.

Максимальная абсорбция кальция из кишечника достигается при уровне ВD в крови не менее 32 нг/мл [14]. Однако, получены также данные, что в интервале 10-66 нг/мл нет доказательств существования порога сокращения абсорбции кальция из кишечника, а увеличение абсорбции кальция при высоких дозах ВD настолько незначительно, что его можно было бы покрыть, употребив 100 мл молока или 100 мг кальция [15].

В последние десятилетия выяснилось, что ВD влияет и на другие важные функции организма – стимулирует выработку инсулина и тиреотропного гормона, обеспечивает работу скелетных мышц, нервно-мышечную проводимость, иммунитет и воспаление, стимулирует захват кальция кардиомиоцитами. Эти эффекты реализуются через связывание 1,25(OH)₂D с ядерными рецепторами к ВD (ВDP). Активность 1α-гидроксилазы (CYP27B1) определяется не только в почках, но и в других органах (паращитовидных, шишковидной и поджелудочной железах, толстой кишке, яичниках) и во многих типах клеток (промиелоцитах, остеобластах, лимфоцитах, моноцитах, макрофагах, нервных клетках, кератиноцитах, раковых клетках молочной железы и толстой кишки). Таким образом, 1,25(OH)₂D является аутокринным гормоном и через ВDP

управляет основными клеточными эффектами. VDP регулируют экспрессию генов, кодирующих факторы, контролирующие такие функции, как пролиферация, дифференцировка, метаболизм, транспорт ионов, репарация ДНК, защита против активных форм кислорода и апоптоз. С этим связывают влияние на дифференцировку клеток, предотвращение пролиферации клеток паразитовидной железы, участие в иммунном ответе, ангиогенезе, старении, детоксикации, подавлении воспаления.

Контроль генов, регулирующих VDP, снижает связанную с возрастом сосудистую патологию и атеросклероз, защищает от атрофии мышц и кожи, дыхательной недостаточности и в целом предотвращает преждевременное старение и удлиняет жизнь.

Витамин D и иммунная система

Иммунные клетки способны синтезировать активную гормональную форму VDP. Через свои рецепторы кальцитриол воздействует на несколько сотен генов, участвующих в регуляции как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Врожденный иммунитет. VDP – важный транскрипционный фактор в дифференцировке миелоидных предшественников в моноциты и гранулоциты [16]. В моноцитах VDP стимулирует эффективное распознавание бактериальных патогенов через толл-лайн рецепторы (TLR) [17] и в то же время подавляет TLR2 и TLR4, снижая воспалительный ответ [11]. VDP стимулирует дифференцировку моноцитов в зрелые макрофаги, что играет ключевую роль в неспецифическом ответе организма на патогенные микроорганизмы и повреждение ткани путем фагоцитоза микроорганизмов и детрита и элиминации их из организма. Активация толл-лайн рецепторов (TLR) в макрофагах стимулирует выработку кальцитриола и экспрессию VDP, что ведет к выработке антимикробного пептида кателицидина и внутриклеточному уничтожению микроорганизмов, в том числе *Mycobacterium tuberculosis* [17]. Усиление образования антимикробных пептидов кателицидина и дефенсина $\beta 2$ под влиянием кальцитриола наблюдается не только в макрофагах, но и в кератиноцитах, моноцитах и нейтрофилах [18]. Кателицидин вызывает дестабилизацию мембран патогенных микроорганизмов и действует против бактерий, вирусов и грибов [19]. Для получения эффекта выработки кателицидина активированными моноцитами и макрофагами необходимо поддерживать уровень в крови $25(\text{OH})\text{D} > 30$ нг/мл [5].

Дендритические клетки (ДК). ДК ответственны за презентацию антигенов. Кальцитриол подавляет эту функцию ДК кожи (клеток Лангерганса) и их пролиферацию, уменьшая количество ДК в коже [20], подавляет продукцию ИЛ-12 и стимулирует ИЛ-10. Выявлено, что он также ингибирует созревание ДК из моноцитов, их антиген-представляющую способность, способствуя толерантности. Обнаружен спонтанный апоптоз зрелых ДК под влиянием $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [21]. Таким образом, кальцитриол ингибирует дифференцировку, созревание и иммуностимулирующую способность ДК, в то же время стимулируя выработку ИЛ-10 – основные механизмы подавления хронического воспаления и аутоиммунитета [16].

Адаптивный иммунитет. Экспрессия VDP в Т и В-лимфоцитах в покое очень низка, но существенно повышается после их активации и пролиферации. VDP может ограничивать повреждение тканей, ассоциированное с Th1-иммунным ответом, а возможно, также и через регуляцию Th17. Кальцитриол стимулирует продукцию ИЛ-10 и других противовоспалительных цитокинов регуляторными Т-клетками, и снижает секрецию провоспалительных цитокинов (TNF- α , IF- γ) и интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-8, IL-12). После приема высоких доз VDP (холекальциферола) здоровыми людьми содержание регуляторных Т-клеток в периферической крови значительно увеличивалось [22]. Регуляторные В-клетки также продуцируют ИЛ-10 и могут подавлять воспаление и поддерживать регуляторные Т-клетки. Кальцитриол ингибирует пролиферацию, дифференцировку, продукцию иммуноглобулинов и инициирует апоптоз в В-клетках [22], снижает пул В-клеток памяти и ингибирует образование плазматических клеток [11]. Эти свойства клинически важны в контроле аутоиммунных заболеваний, так как В-лимфоциты продуцируют аутореактивные антитела.

VDP может образовывать димер не только с RXR, но также с ядерным рецептором ретиноевой кислоты RAR, что приводит к стимуляции грануло- и монопоэза [11]. Это свойство используется в лечении злокачественных заболеваний крови, в частности миелодиспластических синдромов и острой миелобластной лейкемии.

Таким образом, VDP в организме является иммуномодулятором. В условиях его недостаточности в крови (уровень ниже 20 нг/мл) данный иммунный ответ не инициируется, поскольку отсутствует экспрессия VDP [23].

Определение в крови

Показатель, отражающий статус витамина D в организме – 25(OH)D (прогормональная форма витамина D, кальцидиол). Это основной метаболит витамина D, присутствующий в крови. Уровень 25(OH)D считается лучшим индикатором статуса витамина D в организме, поскольку он довольно стабилен и сохраняется в организме 2-3 недели (период полувыведения). Более активная форма VD (кальцитриол) очень нестойка, поэтому не может служить индикатором дефицита в крови. Холекальциферол (витамин D₃) и эргокальциферол (витамин D₂) – основные источники 25(OH)D. Концентрация 25(OH)D отражает вклад обоих, обе формы VD в данном исследовании измеряются эквивалентно.

Содержание в крови 25(OH)D не полностью отражает количество VD в организме. В частности, у людей с избыточным весом VD прежде всего запасается в жировой ткани и лишь после насыщения жировых депо остается в крови [13]. Кроме того, на уровень 25(OH)D оказывают влияние экологические факторы (сезон, погода, географическая широта, высота над уровнем моря), стиль жизни (от манеры одеваться до предпочтений в диете) и индивидуальные особенности (расовая принадлежность, пигментация кожи, возраст), физиологическое состояние организма (беременность, лактация) а также метод определения [8].

Кальцидиол определяется в сыворотке крови натощак или через 4 часа после легкого приема

пищи. Концентрация в сыворотке крови может быть выражена в нг/мл и нмоль/л. 1 нг/мл=2,5 нмоль/л. Интерпретация уровня 25(OH)D в крови согласно [3] приведена в табл. 1.

Поскольку основная роль витамина D в организме связана с регуляцией кальциево-фосфорного обмена, помимо определения 25(OH)D целесообразно оценить уровень в крови общего и ионизированного кальция, фосфора, ПТГ, в суточной моче кальция и креатинина. Исследование может быть дополнено определением в крови мочевины, креатинина, магния для исключения состояний, связанных с патологией почек и дефицитом магния.

Принятый в настоящее время адекватный уровень VD в крови (табл. 1) не только обеспечивает поддержание гомеостаза кальция и фосфора, то есть минерализацию и ремоделирование костной ткани, но и достаточен для осуществления других не менее важных эффектов. Для осуществления функций VD, не связанных с опорно-двигательным аппаратом, уровень 25(OH)D должен поддерживаться в пределах 28-42 нг/мл. Диапазон 50-70 нг/мл на 80% предотвращает различные заболевания [24]. Целевая концентрация в результате лечения – 30-60 нг/мл [3]. Минимальная токсическая концентрация – 150 нм/мл [24].

Мета-анализ показал, что средний показатель VD в крови здоровых лиц 54 нмоль/л (21,6 нг/мл), причем у здоровых женщин уровень VD был несколько выше, чем у здоровых мужчин, а у европеоидов выше, чем у неевропеоидов [25]. Но

Таблица 1. Оценка результатов определения 25(OH)D в крови

| 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 |

* – рекомендуемый референсный интервал для лабораторий 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)

есть данные, свидетельствующие о более низком уровне циркулирующего 25(OH)D у женщин и соответствующие доводы – мужчины больше времени проводят на солнце, меньше используют солнцезащитные средства и употребляют больше содержащих VD продуктов. [26]. Более низкий уровень связывается также с более частой женской полнотой [27]. Было показано, что количество жировой ткани обратно пропорционально содержанию кальцидиола в сыворотке крови у здоровых женщин [28].

Сравнение показателей содержания VD у населения США в 2000-2004 (20 289 участников) и 1988-1994 гг. (18 158 участников) показало снижение этих показателей. Это объясняется изменением образа жизни – более высоким индексом массы тела (ИМТ), меньшим употреблением молока (источник кальция) и более частым использованием солнцезащитных средств [29].

Таким образом, вопрос о разнице в содержании VD между полами остается открытым. Все исследователи сходятся в том, что содержание VD меньше у имеющих высокий ИМТ, а также у лиц с темным цветом кожи (4-6-й фототипы по Фицпатрику).

Дефицит и недостаточность витамина D, гипервитаминоз

В МКБ-10 регистрируется только недостаточность, но не дефицит VD: E55 Недостаточность витамина D. Недостаточность или дефицит VD определяется у большинства жителей планеты. Мета-анализ публикаций 2003-2013 гг показал, что низкий статус VD является глобальной проблемой во всех возрастных группах круглый год, даже в странах с высокой инсоляцией. Наиболее выраженный дефицит выявлен у девочек и женщин на Ближнем Востоке. Недостаточность VD регистрируется у детей во всем мире [30]. Ближний Восток, Китай, Монголия и Индия – регионы с наиболее низкими показателями VD. Показатели выше 20 нг/мл наблюдаются менее чем у 50% населения планеты [31].

Сниженная концентрация VD в крови (менее 30 нг/мл) имеет место у 50-92% взрослого населения РФ независимо от сезона [24]. В РФ уровень VD менее 30 нг/мл наблюдается у 74-83,2% женщин в менопаузе [3]. Исследование VD у 5335 лиц в г. Ростов-на-Дону показало отклонения от нормальных значений у 82,1% обследованных, из них 43,3% имеют дефицит VD (менее 20 нг/мл), а 38,8% – недостаточность [32].

Проявление дефицита витамина D

Недостаток VD приводит к увеличению ПТГ (вторичный гиперпаратиреоз). ПТГ для поддержания уровня кальция в крови мобилизует его из скелета, активируя остеокласты. Дефицит VD проявляется рахитом у детей и остеомаляцией (снижением минерализации костей) у взрослых, сходными с проявлениями вторичного гиперпаратиреоза. Результат – остеопения и остеопороз, клинически выражающиеся болями в костях и мышцах, низкотравматичными и патологическими переломами костей. Обследование может выявить деформации грудной клетки, позвоночника, костей нижних конечностей.

Другое проявление дефицита – миопатия, клинически выражающаяся в мышечной слабости в проксимальных отделах мышц, неустойчивостью при ходьбе, трудностями в поддержании равновесия, склонностью к падениям. Такие проявления могут ошибочно расцениваться, как фибромиалгия, дистимия, дегенеративная болезнь суставов, артрит, синдром хронической усталости и др. [33]. Мышечная слабость у беременных может быть причиной затруднения в родах [5]. В исследованиях последних лет продемонстрировано, что недостаточное количество витамина D ассоциировано с началом и прогрессированием ряда хронических заболеваний – аутоиммунных, сердечно-сосудистых, респираторных инфекций, гипертонической болезни, сахарного диабета 1 и 2 типов, нервно-мышечных нарушений, нарушением в иммунной и репродуктивной системах, туберкулезом, аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, бронхиальная астма, крапивница), когнитивными нарушениями, депрессией, рядом онкологических заболеваний, рассеянным склерозом.

Расход VD повышается во время беременности и периода лактации. При дефиците VD в организме матери плод развивается в состоянии гиповитаминоза D, который оказывает значительное влияние на врожденный иммунитет и развитие костной ткани у плода. Ребенок может родиться с дефицитом роста и массы тела, подверженностью инфекционным и аллергическим заболеваниям. VD легко проходит в грудное молоко. Уровень его быстро падает после родов и в период лактации. Исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев приводит в среднем к материнской потере кальция в 4 раза больше, чем во время беременности [34].

Причины дефицита VD:

1. недостаточное поступление VD в организм (с пищей и в результате недостатка инсоляции);

2. нарушение всасывания при синдроме мальабсорбции (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия, муковисцидоз), болезнях желчного пузыря, дисбактериозе, бариатрических операциях;
3. нарушение метаболизма ВД (хронические заболевания и недостаточность печени и почек, замедление у пожилых людей);
4. высокий ИМТ (ВД депонируется в жировой ткани, не поступая в системный кровоток);
5. повышенная потребность (беременность, лактация);
6. усиление распада и выведения (при нефротическом синдроме, длительном лечении препаратами против СПИДа, системными глюкокортикостероидами, противогрибковыми и противосудорожными препаратами);
7. повышенный расход ВД при хронических гранулематозных заболеваниях (саркоидозе, туберкулезе);
8. избегание инсоляции, активное использование солнцезащитных средств, проживание в местах низкой инсоляции.

Пополнение ВД может быть осуществлено:

- 1) активной инсоляцией; 2) потреблением содержащих витамин продуктов; 3) употреблением продуктов, обогащенных ВД; 4) пищевыми добавками и витаминами; 5) лекарственными препаратами.

Активная инсоляция. Большая часть РФ находится выше 35° северной широты, поэтому солнечные лучи попадают в атмосферу под острым углом, рассеиваясь в атмосфере прежде чем попасть на кожу. Угол падения солнечных лучей на землю имеет большое значение. В зимние месяцы, ранним утром и ближе к вечеру, несмотря на солнце, ВД в коже практически не образуется. В Москве максимальная интенсивность синтеза ВД в коже происходит с 11 до 14 ч с середины июня до середины августа [24]. Но и в пределах этого периода москвичи часто ходят в закрытой одежде, а открытые участки нередко охраняются солнцезащитными средствами. Даже если ездить на курорты в южные широты 2-3 раза в год, накопленного витамина не хватит на значительное время. Из-за географического положения РФ большинство россиян не получают ВД эндогенным путем. Кроме того, интенсивность синтеза ВД в коже снижается на 75% при старении, особенно в возрасте старше 65 лет [1, 24]. ВД также не образуется у женщин в регионах, где принято носить одежду, полностью закрывающую тело и частично лицо. Чем вертикальнее падают лучи, тем больше образуется ВД в коже. Результаты

обследования 490 здоровых людей в Афинах показали, что 1 лишний час пребывания на солнце снижал вероятность дефицита ВД на 70% [35]. В больших городах с высоким загрязнением воздуха, включая оксид азота и озон УФВ поглощается, стекло и пластик также поглощают УФВ, что существенно ослабляет синтез ВД в коже [5].

Высокое содержание меланина в эпидермисе защищает от УФВ, но препятствует выработке ВД в коже, так как спектр абсорбции меланина 290-700 нм, т.е. он поглощает УФВ.

Потребление содержащих витамин продуктов. В пищеварительный тракт ВД поступает либо в виде D₃ (холекальциферол), либо D₂ (эргокальциферол). Источники D₃ в пище – печень трески (консервы), жирные сорта морской рыбы (лососевые, форель, сельдь, скумбрия), в гораздо меньшей степени желтки куриного яйца, печень. Лососевые, выращенные на ферме, содержат в несколько раз меньше ВД, чем выловленные в море. Традиционно немногие в РФ включают богатые ВД продукты в свой ежедневный рацион. Источником витамина D₂ (эргокальциферола) могут быть только растительные продукты. Более всего страдают от недостатка ВД в пище вегетарианцы, так как за исключением некоторых видов съедобных грибов (грибы мейтаке и портобелло), растительная пища ВД в значимых количествах не содержит. В связи с недостаточным поступлением с пищей Клинические рекомендации (2011) предусматривают пероральный прием ВД [36]. В случаях мальабсорбции рекомендуется применять УФВ лампы, в том числе в солярии. Разумное облучение солнцем также восполняет ВД. Доза солнечного облучения зависит от обнаженной площади тела, места облучения, типа кожи, чувствительности к инсоляции, времени дня, степени пигментации кожи и прочих факторов, поэтому нет единого рекомендуемого времени, при аппаратном облучении ориентиром служит ½ эритемной дозы.

Продукты, обогащенные ВД. Ежедневное употребление пищи, обогащенной ВД – простая и недорогая альтернатива лечению. В РФ отсутствует законодательно закреплённая практика обогащения пищевых продуктов витаминами [24]. За границей ВД обогащены молоко, маргарин, хлеб, что законодательно регламентируется. Но даже обогащенные продукты не обеспечивают полностью потребность организма.

Пищевые добавки и витамины выпускают в большом количестве и разнообразных формах (пастилки, таблетки, капсулы, раствор, в составе витаминизированных соков, фруктовых пюре

для диетического питания и т.д.) с различным содержанием VD. Они предназначены для профилактики дефицита VD, но могут применяться и для лечения наряду с лекарственными препаратами.

Лекарственные препараты назначаются врачом в дозе, рассчитанной исходя из результата анализа содержания VD в крови. После достижения оптимального содержания VD назначается поддерживающая доза. В этот период можно также перейти на пищевые добавки. Профилактические дозы могут назначаться без предварительного лабораторного исследования. Особенно актуально поддержание оптимального уровня VD в группах, подверженных скелетным и внескелетным последствиям дефицита: дети на исключительно грудном вскармливании, дети младшего возраста, подростки, беременные и кормящие грудью женщины, пожилые люди [37].

Почти все лекарственные препараты, предназначенные для коррекции уровня VD в крови, представляют собой холекальциферол (син. колекальциферол, D₃). Применяются как различные лекарственные формы – масляный и водный растворы, капсулы, так и разные схемы лечения. Доза зависит от уровня дефицита. При дефиците (менее 20 нг/мл) возможно назначение D₃ по 50 000 МЕ 1 раз в неделю в течение 8 нед или 200 000 МЕ 1 раз в мес. в течение 2 мес, или 150 000 МЕ 1 раз в мес в течение 3 мес или по 7000 МЕ ежедневно 8 нед., курс лечения сокращается на 1 мес в тех же дозах при недостаточности (содержании в крови VD 20-29 нг/мл) [3]. Лицам, имеющим индекс массы тела более 30, дозу увеличивают в 3-5 раз. Увеличение дозы необходимо и при синдроме мальабсорбции. Всем получающим лечение рекомендуется одновременно прием препаратов кальция (1000-1500 мг/сут для взрослых) в виде глюконата, цитрата или карбоната или комбинированный препарат, включающий кальций и D₃. Вместе с тем, прием высоких доз кальция без приема VD чревато гиперкальциемией и гиперкальциурией [38]. В лечении также используются и другие лекарственные препараты с D-витаминной активностью (например, calcifediol, alfacalcidol, paricalcitol, calcitriol) с более или менее выраженным кальцемическим действием. Лечение активными метаболитами VD проводится только в особых ситуациях.

Вышеуказанные схемы приема рассчитаны главным образом на оптимальную регуляцию фосфорно-кальциевого обмена. Но для получения других эффектов, например, подавления аутоиммунных процессов, необходимы более

высокие дозы. Препятствием к длительному назначению высоких доз служит возможность повышения уровня кальция в крови.

Согласно Клиническим рекомендациям «Дефицит витамина D у взрослых» Российской ассоциации эндокринологов 2016 г. поддерживающие концентрацию в крови около 30 нг/мл дозы для лиц 18-50 лет – 600-800 МЕ/сут, старше 50 лет – 800-1000 МЕ/сут, такие же дозы предлагаются в качестве профилактических.

Для поддержания уровня VD более 30 нг/мл требуются высокие дозы – 1500-2000 МЕ/сут. Беременным женщинам рекомендуется прием 2000 МЕ/сут в течение всей беременности независимо от срока. Рекомендуется контроль VD в крови каждые 6-12 мес. После окончания лечения дефицита VD определение его уровня в крови проводится не ранее чем через 3 дня после последнего приема препарата [3]. При продолжении использования профилактических и поддерживающих доз перерыва не требуется.

Уровень осведомленности населения РФ о необходимости поддержания статуса VD очень низок. Так, изучение уровня знаний о VD и образа жизни у младших школьников и их родителей в Екатеринбурге показало их недостаточную информированность о витамине D и необходимости его дополнительного приема. Лишь 5 из 30 школьников употребляли VD [39].

Передозировка. Длительное применение высоких доз D₃ может привести к токсическим эффектам – гиперкальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии, кальцификации мягких тканей и сосудов. В зависимости от дозы и длительности применения наблюдаются тошнота, рвота, запоры, анорексия, задержка роста и развития, почечнокаменная болезнь [40]. Верхний безопасный уровень – 10 000 МЕ/сут для взрослых. Токсические эффекты наступают при длительном приеме дозы 20 000 МЕ/сут, а уровень VD в крови выше 50 нг/мл ассоциируется с возрастанием риска смерти [41]. Наименьший риск наступления смерти от любых причин в Дании на большом материале регистрировался при уровне VD 50-60 нмоль/л (20-24 нг/мл) [42], что по современным представлениям соответствует недостаточности.

Проблемы разработки новых лекарственных препаратов. В то время как пероральные препараты VD – недорогой и практичный метод устранения дефицита, нужно учитывать, что они липофильны, плохо растворимы в желудочно-кишечном тракте и в связи с этим обладают низкой биодоступностью [9]. Содержащие VD ле-

карственные препараты легко разрушаются при доступе света, воздуха и нагревании, что надо учитывать при производстве, хранении и использовании. В регионах с умеренным климатом препараты необходимо принимать ежедневно круглый год. Это обстоятельство снижает приверженность к лечению. Таким образом, существует необходимость разработки пролонгированных препаратов, а также лучше противостоящих наружным факторам [9]. Трансдермальный путь введения VD был бы оптимален для людей с нарушенной абсорбцией его в кишечнике при болезни Крона, желудочном шунтировании, муковисцидозе, целиакии, получающих связывающие желчные кислоты лекарства. Разрабатываются новые носители для усиления чрезкожной пенетрации. Для применения в дерматологической практике используют наружно кальцитриол, а также его комбинацию с бетаметазоном в форме мази, но их чрезкожная пенетрация незначительна.

По достижении концентрации в крови выше 30 нг/мл наступает плато за счет разрушения избытка VD, регулируемого ПТГ [38]. В связи с этим наиболее серьезную проблему в разработке лекарственных препаратов VD представляет собой элиминация или выраженное подавление его активности с одновременным увеличением кальция в крови [13]. Другой важной задачей при разработке новых носителей является преодоление высокой чувствительности наружных средств к свету, кислороду и нагреванию [9].

Для подавления роста злокачественных опухолей необходимы очень высокие дозы VD, при которых возникает риск гиперкальцемии. Кроме того, высокие дозы обладают токсичностью и коротким сроком существования в крови. В связи с этим перспективным методом введения будет парентеральный и введение препарата непосредственно в опухоль. Разрабатываются методы комбинированной терапии с цитостатиками, а также селективной доставки лекарств к опухолевой ткани.

Влияние VD на здоровье и продолжительность жизни

VD может предотвращать многие заболевания. Среди них злокачественные опухоли, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, аутоиммунные заболевания, нарушения когнитивных функций, метаболический синдром.

Дефицит VD влияет на течение некоторых злокачественных опухолей, аутоиммунных, инфекционных заболеваний (туберкулеза, гепатитов В и С, ВИЧ), саркоидоза, шизофрении,

сердечно-сосудистых заболеваний в т.ч. гипертонической болезни, сахарного диабета (1,2 типов и гестационного беременных), аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита), нервных болезней, бронхо-легочных заболеваний (грипп, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма) [1, 43, 44]. С полиморфизмом FokI гена VDR связывают патологию межпозвоночных дисков (дископатию) [45]. Кроме того, VD улучшает имплантацию эмбриона при бесплодии.

Злокачественные опухоли. VD координирует такие важные процессы в ткани опухоли, как дифференцировка и пролиферация опухолевых клеток, воспаление, апоптоз, инвазия и метастазирование, ангиогенез [16]. Кальцитриол улучшает репарацию ДНК, осуществляет защиту против активных форм кислорода и иммунные процессы.

В эксперименте кальцитриол подавлял у мышей активность плоскоклеточного рака, у крыс аденокарциному простаты, человеческую аденокарциному простаты, рак молочной железы, кишечника, поджелудочной железы, лейкемию, миелому и лимфому. Опухолевые клетки обладают способностью синтезировать кальцитриол из содержащегося в крови 25(OH)D.

VD способен вызывать апоптоз опухолевых клеток при раке простаты, молочной железы и толстой кишки у человека [46, 47, 48]. Изучение уровня VD у больных раком 4 локализаций (202 больных с раком молочной железы, 193 – легких, 124 – лимфомы, 37 – рак толстой кишки) показало, что более высокий уровень в образцах сыворотки крови, взятых в период, предшествующий раку, и во время болезни может быть предиктором фатального исхода, менее вероятного в случаях уровня в крови ≥ 46 нмоль/л. Высокий уровень циркулирующего 25(OH)D замедляет прогрессирование опухоли [49]. Об этом же свидетельствуют мета-анализы литературы, показывающие лучшую выживаемость у больных раком молочной железы, колоректальным раком и гематологическими опухолями, имевших высокие показатели 25(OH)D максимум за год до установления диагноза. Такой закономерности не прослеживалось в отношении рака легких [50, 51]. Низкий уровень 25(OH)D ассоциирован с высоким содержанием провоспалительных цитокинов и слабым иммунитетом при некоторых видах рака, что является биомаркером плохого прогноза. Прием добавок VD может играть важную роль в выживании при раке [52].

Туберкулез. Издавна известно, что больные туберкулезом поправляются на Юге, где синтез VD

в коже происходит активно, а обострения приходятся на холодные месяцы. Н.Р. Финзен получил в 1903 г Нобелевскую премию в области физиологии и медицины за разработку светолечения туберкулезной волчанки. У больных регистрируется низкий VD в крови. VD – модулятор макрофагальной функции, обладающей антимикобактериальной активностью [53]. VD стимулирует распознавание бактериальных патогенов через толл-лайк рецепторы (TLR), внутриклеточную выработку кальцитриола и экспрессию BDP, что приводит к продукции антимикробных пептидов кателицидина и дефенсина бета 4А, способных убивать внутриклеточно *M. tuberculosis* [16, 17].

Аутоиммунные заболевания. VD способен подавлять активность некоторых аутоиммунных заболеваний – рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, системной красной волчанки, воспалительного заболевания кишечника, ревматоидного артрита, а также предотвращать отторжение трансплантата за счет взаимодействия с Т-хелперами [13, 54].

Саркоидоз. Обследование 80 больных, страдающих острым и хроническим саркоидозом с дефицитом VD, показало, что он может быть предиктором течения хронических форм, но не острого саркоидоза, а также ухудшения поражения легких до 2-4 стадий [55]. У пациентов с саркоидозом происходит неконтролируемая конверсия кальцидиола в кальцитриол активированными макрофагами (эпителиоидными клетками) в гранулемах [5].

Нервные болезни. BDP обнаружены в нейронах и глиальных клетках, их наиболее высокая экспрессия выявлена в гиппокампе, гипоталамусе, таламусе и других структурах головного мозга. Дефицит VD повышает риск ишемического инсульта, болезни Паркинсона и Альцгеймера, нейродегенеративных и невровакулярных заболеваний [56].

Дерматологические аспекты статуса VD

VD, образованный в кератиноцитах, в свою очередь защищает их от вредного действия ультрафиолетового излучения, уменьшая количество кератиноцитов в состоянии апоптоза, вызванного УФ. О протективном эффекте свидетельствует повышение белка p53, облегчающего репарацию ДНК [4]. VD также помогает избежать повреждения ДНК, вызванного продуктами оксида азота и ингибирует вызванную УФ иммуносупрессию [57].

Отмечена и такая закономерность – чем больше в коже меланина, тем меньше она способ-

на производить VD. Низкий уровень 25(OH)D, наблюдаемый у афроамериканцев и испанцев, подтверждает известный эффект влияния пигментации кожи на синтез в ней VD, причем более активный синтез происходит в летние месяцы [26]. У людей с темным цветом кожи, проживающих в северных широтах, дефицит VD встречается значительно чаще, чем у тех, кто живет в тропической зоне, т.к. УФВ поступает в кожу значительно меньше. Люди с темной кожей испытывают трудности с трансформацией 7-дегидрохолестерина в витамин D₃, поэтому концентрация в крови 25(OH)D ниже.

Использование солнцезащитных средств снижает выработку VD на 83-92.5% (в зависимости от степени защиты), но почти не влияет на уровень VD в крови. Авторы исследования считают, что уровень поддерживается переключением на эндогенные источники предшественников VD [58].

Антипролиферативные, иммуномодулирующие свойства и способность улучшать дифференцировку клеток, присущие кальцитриолу и его синтетическим аналогам, позволяют ожидать положительный эффект при ряде пролиферативных дерматозов – псориазе, актиническом кератозе, себорейном дерматите, новообразованиях кожи (в том числе плоскоклеточном раке головы и шеи, базальноклеточном раке) [59], а также аутоиммунных заболеваниях кожи (истинной пузырчатке, буллезном пемфигоиде, гнездной алопеции, витилиго).

Псориаз. Наиболее полно изучено влияние VD и его аналогов на кожу при псориазе – гиперпролиферативном заболевании с нарушением дифференцировки и кожного иммунитета. Летнее улучшение состояния кожи, особенно заметное на южных курортах, наблюдается у большинства страдающих псориазом. Фототерапия псориаза успешно применяется несколько десятилетий, причем наиболее эффективно узкополосное УФВ 311 нм. Эти явления предполагают связь с активацией синтеза VD в коже.

Активная форма VD регулирует пролиферацию, дифференцировку и апоптоз кератиноцитов. В дополнение к антипролиферативному и улучшающему дифференцировку действию VD при псориазе играет важную роль в регуляции врожденного и приобретенного иммунитета. Дефицит VD ведет к нарушению эпидермального барьера, облегчению инфицирования и воспаления. Устранение дефицита открывает новые перспективы в лечении псориаза, предотвращая иммунные нарушения, снижая пролиферацию и регулируя микробную флору [60].

Мета-анализ, в который вошли 693 пациента, выявил зависимость между псориазом и низким уровнем VD [61]. Другой мета-анализ (571 пациент) также установил более низкий уровень VD при псориазе по сравнению с контрольной группой, а также незначительную негативную корреляцию между уровнем VD и тяжестью псориаза [62]. Более высокий уровень 25(OH)D ассоциирован с меньшей тяжестью проявлений псориаза [63]. Дефицит при псориазе и псориазическом артрите носит сезонный характер – у 80% из 145 обследованных дефицит наблюдался зимой и у 50% летом [64].

Антипролиферативные, иммуномодулирующие свойства и способность улучшать дифференцировку клеток, присущие кальцитриолу и его синтетическим аналогам позволяют ожидать положительный эффект при псориазе [59]. Системное лечение вызывало клинический эффект, однако, при использовании высоких доз была опасность повышения уровня кальция в крови [65], поэтому уровень кальция в крови и моче необходимо тщательно контролировать. Так, применение высоких доз VD (35 000 МЕ/сут 6 мес.) у 9 больных псориазом в сочетании с диетой с низким содержанием кальция и гидратированием (2,5 л воды в день) привело к значительному снижению индекса PASI без каких-либо побочных эффектов [66]. Другую схему лечения использовали Disphanurat M. et al. [63] – 23 пациента получали 60 000 МЕ эргокальциферола (витамин D₂) каждые 2 недели в течение 6 мес. Индекс PASI через 3 мес снизился на 35%, через 6 мес – на 43%, что значительно превышало результаты в плацебо-группе. Имеются литературные данные об эффективном и безопасном пероральном использовании активных метаболитов VD в дозе 0,25 – 2 мкг при псориазе [67]. Лечение кальцитриолом 85 пациентов привело к улучшению у 88% (у 26,5, 36,2 и 25,3% были полный, умеренный и незначительный эффект соответственно), причем было отмечено изменение метаболизма креатинина без нарушения функции почек [68]. Эффективность приема VD при псориазе отчасти может быть связана с его благоприятным воздействием на сопутствующие заболевания, в частности, на метаболический синдром и сердечно-сосудистую патологию [69].

Поскольку уровень кальция в крови легко отслеживать, пероральный прием не следует отвергать, как эффективный метод лечения, тем более что у большинства пациентов наблюдается дефицит VD [65].

Более безопасным и эффективным оказалось наружное применение синтетического аналога

VD кальцитриола. Эффективность наружных препаратов связана в первую очередь с антипролиферативным и противовоспалительным свойствами, регуляцией процесса дифференцировки кератиноцитов (КЦ) и их апоптоза, влиянием на иммунные процессы в коже. Все перечисленные свойства реализуются через VDR, присутствующие в КЦ и фибробластах. При наружном применении регистрировалось уменьшение пролиферации, улучшение дифференцировки и снижение количества провоспалительных цитокинов в дерме. Положительное влияние на дифференцировку КЦ одновременно вызывало улучшение свойств эпидермального барьера, в том числе правильное формирование рогового конверта корнеоцитов [59]. Более эффективными при наружном применении оказались мазь и гель с кальцитриолом по сравнению с кремом [70]. В целом лечение кальцитриолом признано безопасным и эффективным, поскольку побочные эффекты были слабо выражены и ограничены местом аппликации, поэтому он вошел во многие клинические рекомендации [71, 72]. Наиболее частыми побочными эффектами применения мази были дискомфорт, зуд, эритема и жжение [73], раздражение кожи наблюдалось примерно у 20% пациентов [74]. Комбинация кальцитриола с топическими глюкокортикостероидами позволила отчасти преодолеть эти недостатки и достигнуть более быстрого эффекта и лучшей переносимости [71, 73, 75]. Из побочных эффектов наблюдался только умеренный зуд. Иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи показало более выраженное сокращение эпидермальных и дермальных Т-клеток и бета-дефенсина-2 после применения комбинированного препарата по сравнению с монотерапией кальцитриолом [75].

Злокачественные опухоли кожи. УФВ из всех длин ультрафиолетового облучения оказывает наиболее выраженное повреждающее действие на ДНК кератиноцитов и считается признанным канцерогеном. УФВ вызывает солнечные ожоги и фотоканцерогенез. Среди всех органов кожа наиболее уязвима для ультрафиолетового облучения и страдает напрямую от его неблагоприятного действия, с которым связаны такие заболевания, как актинический кератоз, плоскоклеточный и базальноклеточный раки, меланома. До настоящего времени не определено, сколько времени нужно быть на солнце, чтобы этого было достаточно для синтеза VD без оказания повреждающего действия на кожу [10]. Вместе с тем, VD, образующийся в коже, может ока-

зять супрессивное влияние на эпидермальные опухоли через VDR, связывающие его активный метаболит 1,25(OH)₂D, путем активации или супрессии генов, вовлеченных в сигнальные процессы остановки клеточного цикла в G₀/G₁, а также через Hedgehog –сигнальный путь. Обследование 174 бразильских рыбаков, постоянно подвергавшихся инсоляции (большинство из них не использовали солнцезащитных средств), показало, что уровень ВD у них был в пределах нормы, а рак кожи наблюдался только у 2.7% из них [76]. Эти данные свидетельствуют о возможности ВD предотвращать развитие злокачественных опухолей кожи. Несмотря на антипролиферативные свойства, использование кальцитриола для лечения опухолей ограничено, т.к. развиваются эффекты гиперкальциемии.

Меланома. Риск развития злокачественной меланомы кожи (ЗМК) связан как с генетическими, так и средовыми факторами, среди которых ультрафиолетовое облучение занимает не последнее место. Высокое содержание в крови ВD ассоциировано с лучшим прогнозом у больных меланомой [10]. Уровень 25(OH)₂D в крови обладает обратной корреляцией с толщиной опухоли, что показано у 872 пациентов с ЗМК, более высокий уровень его в период постановки диагноза ассоциирован одновременно с более тонкими опухолями и лучшей выживаемостью независимо от толщины по Бреслау [77]. Пациенты с ЗМК и высоким риском развития ЗМК должны поддерживать достаточный уровень ВD [77]. На материале 205 пациентов с ЗМК показано, что у тех, кто имел низкий уровень 25(OH)₂D в сыворотке крови (<10 нг/мл) отдаленные метастазы могут развиваться раньше, чем у имевших более высокий уровень (>20 нг/мл) [78]. Обследование 1042 пациентов с ЗМК также показало худший прогноз при низком уровне ВD [79]. Нарушения эпигенетической регуляции гена VDR может играть важную роль в развитии, прогрессировании и ответе на терапию у пациентов с ЗМК. Полиморфизмы VDR влияют на риск меланомы [80], однако реальное соотношение между уровнем ВD в сыворотке крови, состоянием VDR и ЗМК остается неясным [81]. Пока недостаточно данных, чтобы рекомендовать прием ВD для снижения риска ЗМК [10].

Помимо полиморфизма гена VDR в этиологии опухолей могут иметь значение изменения в гене, кодирующем ВD-связывающий белок.

Атопический дерматит. ВD влияет на возникновение и течение таких аллергических заболеваний, как атопический дерматит (АтД),

бронхиальная астма и аллергический ринит [82, 83]. Значение ВD в патогенезе и течении АтД вызывает большой интерес. Вопрос о том, почему АтД обостряется в холодные, лишенные солнца месяцы, и частично или полностью разрешается летом на южных курортах, до сих пор остается открытым. Оценка данных, полученных из 57 центров изучения астмы и аллергии у детей (International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)) в 12 странах Западной Европы показала, что проявления АтД положительно коррелируют с широтой места проживания и отрицательно с годовой наружной температурой [84]. Показано существенное возрастание ВD у 30 пациентов с АтД после 4 недель лечения узкополосным УФВ [85].

Недостаток ВD у беременных женщин влияет на содержание его внутри матки, что сказывается на развитии иммунной системы плода и иммунную регуляцию в раннем детском возрасте. Когортное обследование 763 японских пар мать-ребенок показало, что риск появления хрипов в легких и атопического дерматита был значительно снижен среди тех детей в возрасте 16–24 месяца, чьи матери во время беременности принимали ВD [86].

Мета-анализ показал снижение уровня ВD в среднем на 14 нмоль/л у взрослых и на 16 нмоль/л у детей по сравнению с контрольной группой [87], а также взаимозависимость между уровнем ВD в крови и индексами SCORAD или EASI. Дефицит ВD связан с тяжестью заболевания и повышением IgE к микробным антигенам [88]. Среди 57 детей в Польше с АтД у 59,2% выявлена недостаточность и у 24,5% дефицит ВD, при этом корреляции между уровнем ВD и IgE, а также оценкой по шкале SCORAD выявлено не было. По мнению авторов, остается неясным механизм связи статуса ВD с развитием и течением АтД [89]. Включение ВD в лечение (1500–1600 МЕ/сут) повлияло положительно на вторичное инфицирование, уровень IgE и общее количество эозинофилов [87]. Значительное снижение колонизации золотистым стафилококком, индекса SCORAD и эритемы также отмечалось у 20 пациентов к 4-й неделе лечения ВD, но лечение не влияло на зуд, сухость кожи, лихенификацию, кожную проводимость и увлажнение кожи [90]. Положительный эффект приема ВD был отмечен у 11 детей с зимним обострением АтД из Бостона (США) [91] и у 104 детей из Монголии [92].

Крапивница. Пациенты с хронической идиопатической крапивницей имеют сниженный уровень ВD, а его дефицит может увеличивать

подверженность заболеванию [93]. Низкий уровень ВД ассоциирован с хронической крапивницей, но на тяжесть проявлений не влияет [94]. Мета-анализ 547 случаев крапивницы и 517 контрольных лиц также показал, что у пациентов наблюдается дефицит ВД, и что на течение крапивницы большее влияние оказывает дефицит, чем недостаточность [95]. Еще один мета-анализ, включивший 1655 пациентов, продемонстрировал стойкую ассоциацию дефицита ВД с хронической, но не острой крапивницей [96]. Высокие дозы ВД (4000 МЕ/сут) в течение 12 недель у 42 пациентов с хронической крапивницей в дополнение к стандартной терапии антигистаминными средствами дали эффект уже в первую неделю (снижение на 33% по шкале тяжести симптомов крапивницы (Urticaria Symptom Severity, USS), и дополнительно на 40% к 12-й неделе. Низкие дозы (600 МЕ/сут) такого результата не давали. Эффект касался не только площади поражения и продолжительности существования высыпаний, но также улучшения качества сна и снижения зуда [97]. Положительный эффект ВД при крапивнице связывается с влиянием на функцию и дифференцировку тучных клеток [93].

Врожденный ихтиоз. ВД может стать новым подходом к лечению врожденного ихтиоза. У 7 детей (5 с аутосомно-рецессивным врожденным ихтиозом; 2 с буллезной врожденной ихтиозоформной эритродермией) с выраженным дефицитом ВД (< 4 нг/мл) назначение высоких доз ВД (60000 МЕ/сут в течение 10 дней, затем по 400 МЕ/сут) вызвало выраженный положительный эффект в виде сокращения шелушения и скованности уже в первую неделю лечения с дальнейшим улучшением к концу 1-го мес у 6 из 7 пациентов [98]. Описано 2 случая развития дефицита ВД у детей с врожденным ихтиозом после начала терапии ретиноидами. Предлагается дополнять терапию ретиноидами приемом ВД [99].

Себорейный дерматит. Лечение 32 пациентов с себорейным дерматитом гелем, содержащим кальципотриол и бетаметазон (2 раза в неделю), вызвало разрешение высыпаний или значительное улучшение к 10 неделе у 87.5% пациентов [100].

Пигментная ксеродерма – аутосомно-рецессивное нарушение репарации ДНК, характеризующееся появлением пигментных пятен и опухолей кожи на облучаемых солнцем участках. Вынужденные постоянно жить в темноте, пациенты имеют дефицит ВД, если он не включается в терапию. При обследовании 32 взрослых больных отмечено, что у больных пигментной ксеродермой с дефицитом или недостаточностью ВД

более низкий рост, чем у здоровых сверстников, что связывается с дефицитом ВД в период роста [101]. Сходные данные об отставании в росте получены при обследовании 31 ребенка с пигментной ксеродермой [102].

Акне. Сравнение статуса ВД 43 пациентов с узловато-кистозными акне с контрольной группой здоровых лиц выявило дефицит у первых. Предполагается, что дефицит может иметь результатом комедогенез и обострение воспаления при акне [103]. Изучение уровня ВД у 80 пациентов показало, что дефицит чаще встречается у пациентов с акне по сравнению с контрольной группой. Была обнаружена обратная корреляция показателей с тяжестью заболевания при воспалительной форме [104]. Обследование 39 пациентов с акне выявило дефицит ВД, но существенной разницы с пациентами контрольной группы и пациентов с разной тяжестью акне не обнаружено [105]. При обследовании 714 подростков не было установлено связи статуса ВД и акне. Сделан вывод об отсутствии необходимости добавок ВД ни для лечения, ни для профилактики акне [106]. Таким образом, вопрос о связи дефицита ВД и акне остается до настоящего времени открытым.

Алопеции. Во многих работах выявлено снижение уровня 25(ОН)D при различных типах алопеций по сравнению с контрольными группами здоровых лиц, что предполагает причинно-значимую роль витамина D в их патогенезе, хотя и не исключается его вторичное снижение [107]. В обзоре Lin X. и соавт. [108] отмечается обнаруженная во многих публикациях связь дефицита ВД с гнездовой алопецией, описаны возможные механизмы влияния дефицита на течение заболевания, успешное наружное лечение кальципотриолом и перспектива успешного применения комбинации кальципотриола и бетаметазона. Помимо гнездовой алопеции дефицит ВД описан у 50% из 334 пациентов с красным плоским лишаем волосистой части головы (lichen planopilaris), что можно расценивать как коморбидное состояние [109].

Лечение витамином D таких заболеваний, как гнездовая алопеция, диффузная алопеция женского типа и телогенная алопеция, по мнению многих авторов, может быть хорошей терапевтической опцией [107].

Заключение

Витамин D обладает не только способностью поддерживать фосфорно-кальциевый обмен, но и многими другими свойствами, которые могут быть использованы в лечении и профилактике как соматических, так и кожных заболеваний.

Низкий уровень в крови ВD носит глобальный характер, поддержание оптимального уровня обеспечивает как здоровье, так и продолжительность жизни, в том числе и при серьезных, угрожающих жизни заболеваниях. Учитывая значимость ВD в патогенезе многих заболеваний,

включение определения его уровня в крови было бы важным дополнением к спектру обследования. Устранение дефицита важно как в профилактике возникновения многих серьезных заболеваний, так и в более благоприятном их течении, улучшении прогноза и снижении смертности.

Литература

- Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(suppl): 1080S-1086S. doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S.
- Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014; 144: 138–145. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
- Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых. Российская ассоциация эндокринологов. 2016 г. https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/kr342_deficit_vitamina_d_u_vzroslyh.
- Reichrath J. Unravelling of hidden secrets: The role of vitamin D in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012 Jul 1; 4(3): 241-244. doi: 10.4161/derm.21312.
- Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol*. 2013; 5(1): 51–108. doi: 10.4161/derm.24494.
- Holick M.F., McLaughlin J.A., Clark M.B. et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human and the physiologic consequences. *Science*. 1980; 210: 203–205. doi: 10.1126/science.6251551.
- Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А. Современный взгляд на метаболизм и физиологические эффекты витамина D в организме человека. *Вестник АГИУВ* 2013; 2: 27-31.
- Lanske B., Razzaque M.S. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem*. 2007; 18(12): 771-777. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.002.
- Glowka E., Stasiak J., Lulek J. Drug Delivery Systems for Vitamin D Supplementation and Therapy. *Pharmaceutics*. 2019;11(7). pii: E347. doi: 10.3390/pharmaceutics11070347.
- Ombra M.N., Paliogiannis P., Doneddu V. et al. Vitamin D status and risk for malignant cutaneous melanoma: recent advances. *Eur J Cancer Prev*. 2017; 26(6): 532–541. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000334.
- Medrano M., Carrillo-Cruz E., Montero I. et al. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int J Mol Sci*. 2018 Sep 8; 19(9): 2663. doi: 10.3390/ijms19092663.
- Slominski A.T., Li W., Kim T-K. et al. Novel activities of CYP11A1 and their potential physiological significance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 151: 25–37. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.010.
- Deluca H.F. Overview of General Physiologic Features and Functions of Vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl), 1689S-1696S. DOI: 10.1093/ajcn/80.6.1689S.
- Heaney R.P., Dowell M.S., Hale C.A. et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142–146. DOI: 10.1080/07315724.2003.10719287.
- Gallagher J.C., Yalamanchili V., Smith L.M. The effect of vitamin D on calcium absorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(10): 3550-3556. DOI: 10.1210/jc.2012-2020.
- Carlberg C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients*. 2019; 11(3): 676. doi: 10.3390/nu11030676.
- Liu P.T., Stenger S., Li H. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311: 1770–1773. doi: 10.1126/science.1123933.
- Wang T., Nestel F.P., Bourdeau V. et al. Cutting edge: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J. Immunol*. 2004; 173: 2909–2912. DOI:10.4049/jimmunol.173.5.2909.
- Ramanathan B., Davis E.G., Ross C.R. et al. Cathelicidins: Microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. *Microbes Infect*. 2002; 4: 361–372. doi: 10.1016/S1286-4579(02)01549-6.
- Dam T.N., Moller B., Hindkjaer J. et al. The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc*. 1996; 1: 72–77.
- Penna G., Adorini L. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol*. 2000; 164: 2405–2411. doi: 10.4049/jimmunol.164.5.2405.
- Priehl B., Treiber G., Pieber T.R. et al. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013 Jul 5; 5(7): 2502-2521. doi: 10.3390/nu5072502.
- Мальцев С.В., Рылова Н.В. Витамин D и иммунитет. *Практическая медицина*, 2015; 1(86): 114-120.
- Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., и соавт. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы. *Вопросы питания* 2017; 86(2): 47–62.
- Hagenau T., Vest R., Gissel T.N. et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 133-140. DOI: 10.1007/s00198-008-0626-y.
- Jacobs E.T., Alberts D.S., Foote J.A. et al. Vitamin D insufficiency in southern Arizona. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 608-613. DOI: 10.1093/ajcn/87.3.608.
- Engelsen O. The Relationship between Ultraviolet Radiation Exposure and Vitamin D Status. *Nutrients*. 2010; 2(5): 482–495. DOI: 10.3390/nu2050482.
- Arunabh S., Pollack S., Yeh J. et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 157–161.
- Looker A.C., Pfeiffer C.M., Lacher D.A. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1519-1527. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26182.
- Palacios C., Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014; 144: 138–145. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003.
- van Schoor N., Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(4): 845-870. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.07.002.
- Агуреева О.В., Жабрева Т.О., Скворцова Е.А. Анализ уровня витамина D в сыворотке крови пациентов в Ростовской области. *Остеопороз и остеопатии* 2016; 2: 47.

33. Plotnikoff G.A., Quigley J.M. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463–1470. DOI: 10.4065/78.12.1463.
34. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гунин А.Г. Дефицит витамина Д во время беременности и грудного вскармливания. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;4: URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21135>.
35. Vallianou N., Bountziouka V., Akalestos T. et al. Vitamin D status and health correlates among apparently healthy participants in an urban, sunny region. *Cent Eur J Public Health* 2012; 20: 262–269.
36. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911–1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
37. Roth D.E., Abrams S.A., Aloia J. et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1430(1): 44–79. DOI: 10.1111/nyas.13968.
38. Gallagher J.C. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42(2): 319–332. DOI: 10.1016/j.ecl.2013.02.004.
39. Фоминых М.И., Попов А.А., Трошунин А.В. и соавт. Проблема дефицита витамина Д у взрослых и их детей. *Остеопороз и остеопатии* 2016; 2: 49.
40. Munger K.L., Zhang S.M., O'Reilly E., et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 60–65. DOI: 10.1212/01.wnl.0000101723.79681.38.
41. Melamed M.L., Michos E.D., Post W. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 1629–1637. DOI: 10.1001/archinte.168.15.1629.
42. Durup D., Jørgensen H.L., Christensen J. et al. A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(8): 2644–2652. DOI: 10.1210/jc.2012-1176.
43. Ginde A.A., Mansbach J.M., Camargo C.A. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch. Intern. Med*. 2009; 169: 384–390. doi:10.1001/archinternmed.2008.560.
44. Zmijewski M.A. Vitamin D and Human Health. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(1): 145. doi: 10.3390/ijms20010145.
45. De Luca P., de Girolamo L., Perucca Orfei C. et al. Vitamin D's Effect on the Proliferation and Inflammation of Human Intervertebral Disc Cells in Relation to the Functional Vitamin D Receptor Gene FokI Polymorphism. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19: 2002. doi: 10.3390/ijms19072002.
46. Simboli-Campbell M., Narvaez C.J., Tenniswood M. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces morphological and biochemical markers of apoptosis in mcf-7 breast cancer cells. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol*. 1996; 58: 367–376. DOI: 10.1016/0960-0760(96)00055-6.
47. Guzey M., Kitada S., Reed J.C. Apoptosis induction by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in prostate cancer. *Mol. Cancer Ther*. 2002; 1: 667–677.
48. Vandewalle B., Watzet N., Lefebvre J. Effects of vitamin D3 derivatives on growth, differentiation and apoptosis in tumoral colonic ht 29 cells: Possible implication of intracellular calcium. *Cancer Lett*. 1995; 97: 99–106. DOI: 10.1016/0304-3835(95)03958-y.
49. Robsahm T.E., Tretli S., Torjesen P.A. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels predict cancer survival: a prospective cohort with measurements prior to and at the time of cancer diagnosis. *Clin Epidemiol*. 2019; 11: 695–705. doi: 10.2147/CL.EP.S207230.
50. Li M., Chen P., Li J., et al. Review: the impact of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 2327–2336. DOI: 10.1210/jc.2013-4320.
51. Vaughan-Shaw P.G., O'Sullivan F., Farrington S.M., et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *Brit J Cancer*. 2017; 116: 1092–1110. DOI: 10.1038/bjc.2017.44.
52. Griffin N., Dowling M. Vitamin D supplementation and clinical outcomes in cancer survivorship. *Br J Nurs* 2018; 27(19): 1121–1128. DOI: 10.12968/bjon.2018.27.19.1121.
53. Chan T.Y. Vitamin D Deficiency and Susceptibility to Tuberculosis. *Calcif Tissue Int* 2000; 66 (6), 476–478. DOI: 10.1007/s002230010095.
54. Merlino L.A., Curtis J., Mikuls T.R. et al. Vitamin D Intake Is Inversely Associated With Rheumatoid Arthritis: Results From the Iowa Women's Health Study Arthritis Rheum, 2004; 50(1), 72–77. DOI: 10.1002/art.11434.
55. Kiani A., Abedini A., Adcock I.M., et al. Association Between Vitamin D Deficiencies in Sarcoidosis with Disease Activity, Course of Disease and Stages of Lung Involvements. *J Med Biochem*. 2018; 37(2): 103–109. doi: 10.1515/jomb-2017-0041.
56. Moretti R., Morelli M.E., Caruso P. Vitamin D in Neurological Diseases: A Rationale for a Pathogenic Impact. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19: 2245. doi: 10.3390/ijms19082245.
57. Dixon K.M., Tongkao-On W., Sequeira V.B., et al. Vitamin D and death by sunshine. *Int. J. Mol. Sci*. 2013; 14: 1964–1977. DOI: 10.3390/ijms14011964.
58. Libon F., Courtois J., Le Goff C. et al. Sunscreens Block Cutaneous Vitamin D Production With Only a Minimal Effect on Circulating 25-hydroxyvitamin D. *Arch Osteoporos* 2017; 12(1), 66. doi: 10.1007/s11657-017-0361-0.
59. Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic Actions of Vitamin D Receptor Ligands *Endocrine Reviews*, 2005; 26(5): 662–687. DOI: 10.1210/er.2004-0002.
60. Mattozzi C., Paolino G., Ricchetta A.G. et al. Psoriasis, vitamin D and the importance of the cutaneous barrier's integrity: An update. *J Dermatol*. 2016; 43(5): 507–514. doi: 10.1111/1346-8138.13305.
61. Pitukwearakul S., Thavaraputta S., Prachuaphunychart S. et al. Hypovitaminosis D is Associated with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kans J Med*. 2019 Nov 25; 12(4): 103–108.
62. Lee Y.H., Song G.G. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D levels and psoriasis, and correlation with disease severity: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2018; 43(5): 529–535. doi: 10.1111/ced.13381.
63. Disphanurat W., Viarasilpa W., Chakkavittumrong P. et al. The Clinical Effect of Oral Vitamin D2 Supplementation on Psoriasis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Dermatol Res Pract*. 2019 Apr 18; 2019: 5237642. doi: 10.1155/2019/5237642.
64. Gisondi P., Rossini M., Di Cesare A. et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012 Mar; 166(3): 505–510. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10699.
65. Kamangar F., Koo J., Heller M. et al. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2013; 24(4): 261–267. DOI: 10.3109/09546634.2011.643219.
66. Finamor D.C., Sinigaglia-Coimbra R., Neves L.C. et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013; 5(1): 222–234.
67. Lourencetti M., Abreu M.M. Use of active metabolites of vitamin D orally for the treatment of psoriasis. *Rev Assoc Med Bras* 2018; 64(7): 643–648. doi: 10.1590/1806-9282.64.07.643.
68. Perez A, Raab R, Chen T.C. et al. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) for the treatment

- of psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1996; 134(6): 1070–1078.
69. Fu L.W., Vender R. Systemic role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatol Res Pract*. 2011; 2011: 276079. DOI: 10.1155/2011/276079.
70. Queille-Roussel C., Hoffmann V., Ganslandt C. et al. Comparison of the antipsoriatic effect and tolerability of calcipotriol-containing products in the treatment of psoriasis vulgaris using a modified psoriasis plaque test. *Clin Drug Investig*. 2012; 32: 613–619. DOI: 10.1007/BF03261916.
71. Arnone M., Takahashi M.D.F., Carvalho A.V.E. et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(2 Suppl 1): 76–107. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940211.
72. Клинические рекомендации. Псориаз. 2019 г. https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017
73. Lebowohl M., Menter A., Weiss J. et al. Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6: 428–435.
74. Ramsay C.A., Berth-Jones J., Brundin G., et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994; 189: 260–264. DOI: 10.1159/000246851.
75. van der Velden H.M., Pasch M.C., van Erp P.E. et al. Treatment of plaque psoriasis with the two-compound product calcipotriol/betamethasone dipropionate versus both monotherapies: an immunohistochemical study. *J Dermatolog Treat*. 2010; 21: 13–22. doi: 10.3109/09546630903214175.
76. Coutinho R.C.S., Santos A.F.D., Costa J.G.D. et al. Sun exposure, skin lesions and vitamin D production: evaluation in a population of fishermen. *An Bras Dermatol*. 2019; 94(3): 279–286. doi: 10.1590/abd1806-4841.
77. Newton-Bishop J.A., Beswick S., Randerson-Moor J., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with Breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5439–5444. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.1135.
78. Nürnberg B., Gräber S., Gärtner B. et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res* 2009; 29: 3669–3674.
79. Fang S., Sui D., Wang Y., et al. Association of vitamin D levels with outcome in patients with melanoma after adjustment for C-reactive protein. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1741–1747. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.1357.
80. Vasilovici A.F., Grigore L.E., Ungureanu L. et al. Vitamin D receptor polymorphisms and melanoma. *Oncol Lett*. 2019; 17(5): 4162–4169. doi: 10.3892/ol.2018.9733.
81. Paolino G., Moliterni E., Corsetti P. et al. Vitamin D and melanoma: state of the art and possible therapeutic uses. *Ital Dermatol Venereol*. 2019; 154(1): 64–71. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05801-1.
82. Mutgi K., Koo J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2013; 30(3): 303–307. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01850.x.
83. Borzutzky A., Camargo C.A.Jr. Role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of atopic dermatitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013; 9(8): 751–760. doi: 10.1586/1744666X.2013.816493.
84. Weiland S.K., Husing A., Strachan D.P. et al. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup. Environ. Med*. 2004; 61: 609–615. doi: 10.1136/oem.2002.006809.
85. Simonsen S., Bonfeld C.M., Thyssen J.P. et al. Increase in Vitamin D but not Regulatory T Cells following Ultraviolet B Phototherapy of Patients with Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2019 Feb 1; 99(2): 139–145. doi: 10.2340/00015555-3050.
86. Miyake Y., Sasaki S., Tanaka K. et al. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J*. 2010; 35(6): 1228–1234. DOI: 10.1183/09031936.00100609.
87. Hattangdi-Haridas S.R., Lanham-New S.A., Wong W.H.S., et al. Vitamin D Deficiency and Effects of Vitamin D Supplementation on Disease Severity in Patients with Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis in Adults and Children. *Nutrients*. 2019 Aug 9; 11(8). pii: E1854. doi: 10.3390/nu11081854.
88. Peroni D.G., Piacentini G.L., Cametti E. et al. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *British Journal of Dermatology*. 2011; 164(5): 1078–1082. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10147.
89. Machura E., Szczepańska M., Mazur B. et al. Interleukin 1-β, interleukin-1 receptor antagonist and vitamin D levels in children with atopic dermatitis. *Cent Eur J Immunol*. 2018; 43(2): 180–185. doi: 10.5114/ceji.2018.77388.
90. Udompataikul M., Huajai S., Chalermchai T. et al. The effects of oral vitamin D supplement on atopic dermatitis: A clinical trial with staphylococcus aureus colonization determination. *J. Med. Assoc. Thai*. 2015; 98: S23–S30.
91. Sidbury R., Sullivan A.F., Thadhani R.I. et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Brit J Dermatol*. 2008; 159(1): 245–247. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08601.x.
92. Camargo C.A. Jr, Ganmaa D., Sidbury R., et al. Randomized trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(4): 831–835. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.002.
93. Movahedi M., Tavakol M., Hirbod-Mobarakeh A. et al. Vitamin D deficiency in chronic idiopathic urticaria. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015; 14(2): 222–227.
94. Abdel-Rehim A.S., Sheha D.S., Mohamed N.A. Vitamin D level among Egyptian patients with chronic spontaneous urticaria and its relation to severity of the disease. *Egypt J Immunol*. 2014; 21(2): 85–90.
95. Wang X., Li X., Shen Y. et al. The association between serum vitamin D levels and urticaria: a meta-analysis of observational studies. *Ital Dermatol Venereol*. 2018; 153(3): 389–395. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05774-1.
96. Tsai T.Y., Huang Y.C. Vitamin D deficiency in patients with chronic and acute urticaria: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79: 573–575. DOI: 10.1016/j.jaad.2018.02.033.
97. Rorie A., Goldner W.S., Lyden E., et al. Beneficial role for supplemental vitamin D3 treatment in chronic urticaria: a randomized study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 112(4): 376–382. DOI: 10.1016/j.anai.2014.01.010.
98. Sethuraman G., Marwaha R.K., Challa A. et al. Vitamin D: A New Promising Therapy for Congenital Ichthyosis. *Pediatrics*. 2016; 137(1). doi: 10.1542/peds.2015-1313.
99. Neema S., Mukherjee S., Vasudevan B. et al. Vitamin D Deficiency After Oral Retinoid Therapy for Ichthyosis. *Pediatr Dermatol* 2015; 32 (4), e151-5. DOI: 10.1111/pde.12614.
100. Yap F.B. The Role of Combination Calcipotriol plus Betamethasone Dipropionate Gel in the Treatment of Moderate-to-Severe Scalp Seborrheic Dermatitis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018; 18(4): e520–e523. . doi: 10.18295/squmj.2018.18.04.015.
101. Mohamed A., Bhargava A., Chaurasia S. Vitamin D supplementation in patients with xeroderma pigmentosum. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67(2): 308–309. doi: 10.4103/ijo.IJO_1319_18.
102. Hadj-Rabia S., Oriot D., Soufir N. et al. Unexpected extradermatological findings in 31 patients with xeroderma pigmentosum type C. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 1109–1113. DOI: 10.1111/bjd.12183.
103. Yildizgoren M.T., Togrul A.K. Preliminary evidence for vitamin D deficiency in nodulocystic acne. *Derm. Endocrinol*. 2014; 6: e983687. doi: 10.4161/derm.29799.

104. Lim S.K., Ha J.M., Lee Y.H. et al. Comparison of Vitamin D Levels in Patients with and without Acne: A Case-Control Study Combined with a Randomized Controlled Trial. PLoS ONE. 2016; 11: e0161162. doi: 10.1371/journal.pone.0161162.
105. Toossi P., Azizian Z., Yavari H. et al. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with acne vulgaris and its association with disease severity. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2015; 12: 238–242. DOI: 10.11138/ccmbm/2015.12.3.238.
106. Al-Taiar A., AlKhabbaz M., Rahman A. et al. Plasma 25-Hydroxy Vitamin D is not Associated with Acne Vulgaris. Nutrients. 2018; 10(10). doi: 10.3390/nu10101525.
107. Gerkowicz A., Chyl-Surdacka K., Krasowska D. et al. The Role of Vitamin D in Non-Scarring Alopecia. Int J Mol Sci. 2017; 18(12): 2653. doi: 10.3390/ijms18122653.
108. Lin X., Meng X., Song Z. Vitamin D and alopecia areata: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. Am J Transl Res. 2019 Sep 15; 11(9): 5285-5300.
109. Brankov N., Conic R.Z., Atanaskova-Mesinkovska N., et al. Comorbid conditions in lichen planopilaris: A retrospective data analysis of 334 patients. Int J Womens Dermatol. 2018 Jun 7; 4(3): 180-184. doi: 10.1016/j.ijwd.2018.04.001.

Сведения об авторе:

Альбанова Вера Игоревна. Контактный адрес: 121108, Москва, ул. Кастанаевская д.60, кв. 61, e-mail: albanova@rambler.ru, тел.: 8925-528-85-90.

Поступила 20.05.2020 г.