

Дефицит витамина D как пусковой фактор развития аутоиммунных заболеваний

С.Ю.Калинченко^{1,2}, Н.А.Короткова^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация;

²Клиника профессора Калинченко, Москва, Российская Федерация

Дефицит витамина D является новой неинфекционной пандемией XXI в. и демонстрирует тесные патогенетические связи с ростом распространенности аутоиммунных заболеваний – сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, atopический дерматит, гнездная alopecia, красная волчанка, псориаз и пр. Учитывая тот факт, что витамин D – один из основных регуляторов иммунных механизмов, в настоящее время активно изучается его роль у пациентов с аутоиммунными патологиями. На примере патогенеза одного из сложно контролируемых аутоиммунных заболеваний – гнездной alopecia, которая, в свою очередь, не нарушая общего самочувствия, приносит существенный психологический дискомфорт, в большинстве случаев приводя к прогрессирующей, рецидивирующей потере волос, мы проанализировали взаимосвязь иммунной и гормональной регуляции волосяного фолликула и роль витамина D в патогенезе данного аутоиммунного заболевания. Результаты многих исследований демонстрируют снижение уровня сывороточного витамина D при гнездной alopecia по сравнению со здоровыми субъектами, а также корреляцию между экспрессией VDR и ростом волос. При длительном дефиците витамина D у пациентов с генетической предрасположенностью существует большая вероятность развития данного вида выпадения волос, как и других видов аутоиммунных патологий. Дефицит витамина D не только снижает общий иммунитет, но и понижает общую стрессоустойчивость организма. Даже минимальный физиологический стресс у таких пациентов на фоне относительной недостаточной выработки кортикостероидных гормонов способен запустить аутоиммунное воспаление волосяного фолликула, как первичное, так и последующие рецидивы. Учитывая, что в XXI в. дефицит витамина D приобрел характер пандемии, неудивителен рост распространенности аутоиммунных заболеваний, и гнездной alopecia в том числе, интерес к которой в силу увеличения числа пациентов, с одной стороны, сложности лечения – с другой стороны на фоне не до конца изученного патогенеза привел к созданию новой области медицины – трихологии. Таким образом, нормализация уровня витамина D и кортикостероидных гормонов может рассматриваться как патогенетический и профилактический подход к лечению не только гнездной alopecia, но и других аутоиммунных патологий.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, витамин D, гнездная alopecia, лечение

Для цитирования: Калинченко С.Ю., Короткова Н.А. Дефицит витамина D как пусковой фактор развития аутоиммунных заболеваний. Вопросы диетологии. 2018; 8(2): 32–37. DOI: 10.20953/2224-5448-2018-2-32-37

Vitamin D deficiency as a triggering factor of development of autoimmune diseases

S.Yu.Kalinchenko^{1,2}, N.A.Korotkova^{1,2}

¹People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation;

²Clinic of Professor Kalinchenko, Moscow, Russian Federation

Vitamin D deficiency is a new non-infectious pandemic of the 21st century and demonstrates close pathogenetic relationships with the growing incidence of autoimmune diseases – type 1 diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, atopical dermatitis, alopecia areata, lupus erythematosus, psoriasis, etc. Taking into account that vitamin D is one of the main regulators of immune mechanisms, its role at present is actively investigated in patients with autoimmune pathologies. By the example of the pathogenesis of one of the difficult-to-control autoimmune diseases – alopecia areata, which, in its turn, without hindering overall well-being, is the cause of significant psychological discomfort, in most cases resulting in progressive, recurrent hair loss, we have analysed an interrelation between immune and hormonal regulation of hair follicles, and the role of vitamin D in the pathogenesis of this autoimmune disease. The findings of many research works are demonstrative of decreased levels of serum vitamin D in alopecia areata as compared to healthy subjects, and also a correlation between VDR expression and hair growth. In long-term deficiency of vitamin D, patients with genetic predisposition are likely to develop this kind of hair loss, as well as other kinds of autoimmune pathologies. Vitamin D deficiency does not only decrease overall immunity but also reduces general stress resistance of the body. Even minimal physiological stress in such patients against the background of a relatively insufficient production of corticosteroid hormones is capable of triggering autoimmune inflammation of hair follicles, both primary and subsequent relapses. Considering that in the 21st century vitamin D deficiency has acquired the character of a pandemic, it is not surprising that autoimmune disorders are growing, including alopecia areata, and the interest to this disorder due to the growing number of patients, on the one hand, difficult treatment, on the other, against the background of incompletely

Для корреспонденции:

Калинченко Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Российского университета дружбы народов, эндокринолог-андролог, сексолог, научный руководитель Клиники профессора Калинченко

Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Телефон: (495) 937-3403

E-mail: kalinchenko@list.ru

Статья поступила 20.02.2018 г., принята к печати 20.06.2018 г.

For correspondence:

Svetlana Yu. Kalinchenko, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of endocrinology, faculty of advanced medical training, People's Friendship University of Russia (RUDN University), endocrinologist-andrologist, sexologist, research director Clinic of Professor Kalinchenko

Address: 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation

Phone: (495) 937-3403

E-mail: kalinchenko@list.ru

The article was received 20.02.2018, accepted for publication 20.06.2018

investigated pathogenesis, has resulted in creating a new field of medicine – trichology. Therefore, normalisation of the levels of vitamin D and corticosteroid hormones might be regarded as a pathogenetic and preventive approach to treatment of not only alopecia areata but also other autoimmune pathologies.

Key words: autoimmune diseases, vitamin D, alopecia areata, treatment

For citation: Kalinchenko S.Yu., Korotkova N.A. Vitamin D deficiency as a triggering factor of development of autoimmune diseases. *Vopr. diétol. (Nutrition)*. 2018; 8(2): 32–37. (In Russian). DOI: 10.20953/2224-5448-2018-2-32-37

Дефицит витамина D является новой неинфекционной пандемией XXI в. среди взрослых людей, проживающих севернее 35-й параллели, что обусловлено дефицитом инсоляции у жителей мегаполисов и демонстрирует тесные патогенетические связи с ростом распространенности аутоиммунных заболеваний – сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита, атопического дерматита, гнездной алопеции, системной красной волчанки, псориаза и др. [1–6]. Жители всей территории России, Европы, практически всей Северной Америки попадают в зону риска дефицита/недостаточности витамина D, что неудивительно, так как угол падения УФ-В лучей в этих регионах земного шара не позволяет полноценно использовать механизм синтеза витамина D в коже. Согласно данным многочисленных исследований, можно утверждать, что не менее 50% населения земного шара имеют в той или иной выраженности дефицит витамина D [7]. В группе риска находятся грудные младенцы, пожилые люди, люди с ограниченным пребыванием на солнце, темнокожие, люди с ожирением, с заболеваниями, сопровождающимися нарушением всасывания жиров, в том числе – перенесшие операции шунтирования желудка. С возрастом доля людей с дефицитом витамина D увеличивается до 80–90% [8]. В первую очередь, это связано со снижением содержания предшественника витамина D 7-дегидрохолестерола (7-DHC) в коже пожилых людей. По данным одного из клинических ретроспективных исследований, проведенного нами на большой когорте пациентов разного возраста и пола ($n = 3200$), был выявлен очень низкий исходный уровень витамина D в крови практически 100% жителей г. Москвы в рутинной клинической практике, что еще раз подтверждает существующие многочисленные мировые научные данные о пандемии гиповитаминоза D [6].

Дефицит витамина D, как правило, является результатом неадекватного питания, нарушения всасывания в ЖКТ, повышенной потребности в нем, невозможности правильного использования витамина D или повышения его экскреции. Питание, обедненное витамином D, обычно связано с аллергией на молочный белок, непереносимостью лактозы и строгим вегетарианством [9, 10].

Витамин D относят к группе жирорастворимых витаминов. Он естественным образом присутствует лишь в очень ограниченном количестве продуктов питания. В организме человека он вырабатывается только в определенных условиях, когда ультрафиолетовые (УФ) лучи солнечного света попадают на кожу. Однако, в отличие от всех других витаминов, за счет двухступенчатой метаболизации в организме он превращается в активную гормональную форму, оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и органов. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон,

в связи с чем и получил название D-гормона. Кожа является целевым органом для витамина D не только потому, что это соединение в основном синтезируется в эпидермальных кератиноцитах и дермальных фибробластах из 7-дегидрохолестерина при воздействии ультрафиолетового излучения, но также и потому, что кожа способна реагировать на активные метаболиты витамина D. Как упоминалось выше, синтез витамина D начинается в коже. Провитамин D преобразуется (спонтанная термическая изомеризация) в витамин D, который после связывания с белком-носителем переносится в печень и гидроксيليруется до 25-гидроксивитамина D, далее в почках происходит образование биологически активной формы 1,25-дигидроксивитамина D [11].

Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека. Оказалось, что достаточный уровень D-гормона необходим на протяжении всей жизни: от периода внутриутробного развития до самой глубокой старости, поскольку он регулирует работу генов, отвечающих за синтез половых гормонов, регуляцию углеводного обмена [12].

Витамин D – один из основных регуляторов иммунных механизмов. Витамин D ингибирует дифференцировку и созревание дендритных клеток, уменьшает экспрессию MHC класса II, CD4, CD8, CD86, ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-1, IL-2, IL-6, IL-12 и фактор некроза опухоли-альфа. IL-12 является иммуностимулирующим цитокином, который участвует в смещении иммунной системы к Т-хелперному 1 фенотипу, ингибируется витамином D, тем самым перенося иммунный ответ на Т-хелперный 2 фенотип. Было высказано предположение, что ингибирование фенотипа Th1 и потенцирование фенотипа Th2 являются одними из механизмов, при которых витамин D подавляет аутоиммунные заболевания, опосредуемые Th1 [13–15].

Эпидемиологический рост аутоиммунных заболеваний, развитие которых, в том числе, связывается с низким уровнем витамина D, ставит вопросы о необходимости более глубокого изучения участия витамина D в патогенезе данных патологий и коррекции его уровня с профилактической и лечебной целью [16–18].

Различные исследования показывают, что витамин D может либо предотвратить, либо значительно подавить экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, ревматоидный артрит, системную красную волчанку, гнездную алопецию, атопический дерматит, диабет 1 типа и воспалительные заболевания кишечника [1–5]. Исследования также показали, что дополнительный прием витамина D может снизить частоту ревматоидного артрита, рассеянного склероза и диабета 1 типа у детей [19].

Аутоиммунные заболевания широко распространены во всем мире, и их частота постоянно увеличивается [18]. Одной из сложно контролируемых патологий в данной группе заболеваний, которая вносит существенные нарушения в психологический статус пациентов, является аутоиммунное выпадение волос – гнездная алопеция. Отсутствие в настоящее время стандартизированных терапевтических методик, способных повлиять на ход и развитие данной болезни, может приводить к прогрессирующей, рецидивирующей потере волос. Изучение влияния витамина D на различные звенья патогенеза гнездной алопеции, взаимосвязи гормональной и иммунной регуляции волосяного фолликула позволит разработать эффективный и безопасный подход к ведению пациентов с данным видом выпадения волос.

Актуальность проблемы гнездной алопеции

Гнездная алопеция (ГА) является распространенной формой выпадения волос и составляет 25% всех случаев обращения к трихологам. Риск заболеть ГА в течение жизни составляет почти 2%, при этом она встречается у мужчин и женщин с одинаковой частотой. У 70–80% пациентов первые проявления ГА возникли до 40 лет, в том числе в 48% случаев – в детском и подростковом возрасте. В большинстве случаев, когда потеря волос ограничена несколькими небольшими участками, можно ожидать спонтанной ремиссии (примерно до 80% в течение одного года), хотя у большинства пациентов на определенном этапе случаются рецидивы. Прогноз распространенной формы ГА, в частности тотальной и универсальной, менее благоприятный и в этих двух группах спонтанное возобновление роста волос отмечается менее чем у 10% пациентов. Алопеция в форме офаизиса также имеет тенденцию к торпидному течению. К другим признакам, указывающим на плохой прогноз, относятся начало заболевания в детском возрасте, потеря волос на теле, поражение ногтей, атопия и положительный семейный анамнез ГА [20]. Согласно данным о 230 пациентах с ГА, которые длительно наблюдались в Университетской клинике Чикаго, у 50% обследованных, заболевших ГА до начала пубертатного периода, в последующем развилась тотальная форма заболевания. Общая частота рецидивов составила 86%; при длительности наблюдения 20 лет этот показатель возрастает до 100% [18].

Гнездная алопеция – это органоспецифическое аутоиммунное заболевание с поражением волосяных фолликулов, формирующееся при потере фолликулами иммунной толерантности. Заболевание имеет многофакторный характер, что предполагает комплексное взаимодействие генетических особенностей организма и экзогенных триггеров, провоцирующих развитие ГА [18]. У пациентов, страдающих ГА, отмечается повышенная частота других аутоиммунных заболеваний, в частности аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, витилиго, атопического дерматита, сахарного диабета 1 типа, системной красной волчанки и др. [16, 21–24]. В качестве возможного пускового механизма ГА рассматривают целый ряд факторов окружающей среды, в том числе аллергические состояния, болезни атопического круга, стресс или длительное психологическое напряжение, генерализованные вирусные и бактериальные инфекционные процессы, которые у восприимчивых людей могут способствовать неадекватному иммунному ответу, направленному против волосяных фолликулов.

Все существующие варианты лечения ГА – использование кортикостероидов в виде наружной, инъекционной и системной терапии, а также иммунодепрессантов, нацеленных на различные воспалительные цитокины, часто не дают никакого эффекта, и ни один из них не изменяет естественного течения заболевания [25].

Более того, активная противовоспалительная терапия тяжелых распространенных форм ГА часто приводит к множественным побочным эффектам и гормональному дисбалансу, что, в свою очередь, еще больше усугубляет течение и прогноз. Учитывая последние достижения в понимании того, что ведущая роль в патогенезе аутоиммунного выпадения волос отведена витамину D, а также данные в изучении иммунной и гормональной регуляции волосяного фолликула, открываются новые возможности в терапии, в связи с чем крайне важно пересмотреть подходы к профилактике и лечению ГА как одного из аутоиммунных заболеваний.

Иммунная регуляция волосяного фолликула

Одной из интересных особенностей биологии волос является иммунная привилегия волосяного фолликула, которая характеризуется иммуносупрессивной средой вокруг волосяной луковицы. Уникальная иммунопривилегированная среда, окружающая волосяной фолликул, защищает волос от патологических иммунных реакций и потери функций.

Иммунная привилегия волосяного фолликула обусловлена несколькими факторами – отсутствие главного комплекса гистосовместимости класса I во внешней оболочке корневого влагалища и клетках матрикса. Считается, что нарушение иммунной привилегии волосяного фолликула способствует развитию ГА, при которой воспалительные клетки атакуют пигментпродуцирующие луковицы анагеновых волос. Несколько исследований ГА свидетельствуют о том, что ассоциированные с меланогенезом аутоантигены, которые в норме исключаются из иммунной привилегии функционального волосяного фолликула, могут быть ключевой мишенью аутоагрессивного воспаления при ГА [26, 27].

Уникальной гистопатологической особенностью острой стадии ГА является плотное накопление лимфоцитов вокруг волосяных луковиц – так называемый «рой пчел», что является следствием срыва иммунной привилегии волосяного фолликула и воздействием аутоантигенов и приводит к накоплению аутореактивных Т-клеток. Мононуклеарные клетки, которые накапливаются в волосяной луковице и вокруг нее, состоят из 60–80% CD4⁺ Т-клеток, 20–40% CD8⁺ Т-клеток и NK-клеток. Интерферон-гамма, представитель Th1-цитокинов, также участвует в формировании очагов ГА и может вызвать нарушение иммунной привилегии волосяного фолликула путем активизации экспрессии главного комплекса гистосовместимости класса I [16, 17].

Гормональная регуляция волосяного фолликула

Кожа подвержена влиянию множества повреждающих факторов – ультрафиолетовое облучение, механическое, химическое, биологическое воздействие. Для поддержания гомеостаза в коже присутствуют компоненты гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, которые участвуют в местном гормональном ответе на стресс [28]. Рецепторы к кортикотропин-рилизинг гормону (CRH и CRH-1) присутствуют по всей

внешней оболочке корневого влагалища волосяного фолликула, а транскрипция генов *CRH* и *CRH-1* встречается в луковице. Волосяной фолликул человека является полностью сформированной, функциональной периферической частью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, которая работает по принципу обратной отрицательной связи. Волосяной фолликул синтезирует кортизол в ответ на выработку кортикотропин-рилизинг гормона (CRH), таким образом участвуя в защитном гормональном ответе на стресс, в том числе и эмоциональный. Используя метод гибридизации *in situ*, в клиническом отчете была рассмотрена экспрессия (кортикотропин-рилизинг гормон) CRH-рецептора у трех пациентов с ГА, у которых выпадению волос предшествовал значительный эмоциональный стресс. Участки кожи из очагов выпадения волос всех трех пациентов показали интенсивный сигнал для CRH. Образцы из незатронутых областей скальпа у одних и тех же пациентов или от здорового контроля показали лишь слабый фоновый сигнал для рецептора. Экспрессия CRH, ACTH, MSH была значительно увеличена в эпидермисе, волосяных фолликулах и сальных железах образцов от пациентов с ГА, по сравнению с экспрессией здорового контроля. Эти результаты свидетельствуют о наличии активной нейрогенной системы и локальной активности главного комплекса гистосовместимости (HPA) в поражениях ГА. Активация иммунной системы влияет не только на экспрессию CRH, но и на активность HPA. В одном из исследований изучалась центральная и периферическая активность HPA в базисных и стрессовых условиях у здоровых мышей и мышей с ГА. В ответ на психологический стресс у нормальных мышей наблюдалось выраженное повышение кортикостерона в плазме, тогда как мыши, пораженные ГА, не обнаруживали значительных изменений в крови кортикостерона, что указывает на то, что мыши, пораженные ГА, имеют неполноценный ответ на острый физиологический стресс. Таким образом, эмоциональный стресс может повлиять на пациентов с ГА из-за слабой выработки кортикостерона в ответ на стимуляцию CRH и иммунного повреждения, а изменение активности HPA может возникнуть в результате иммунного ответа, связанного с ГА [16, 29–36].

Влияние витамина D на волосяной фолликул

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что рецепторы к витамину D (VDR) сильно выражены в волосяных фолликулах. При недостатке VDR уменьшается эпидермальная дифференцировка и рост волосяных фолликулов. Поскольку ГА в основном опосредуется Th1, дефицит витамина D играет ключевую роль при данном виде потери волос. Снижение уровня сывороточного витамина D при ГА по сравнению со здоровыми субъектами отмечалось во многих исследованиях. Mahamid et al. в своем исследовании предположили, что уровни 25(OH)D в сыворотке крови меньше 30 нг/мл были связаны с возникновением ГА [37]. D'Ovidio et al. сообщили, что снижение уровней сывороточного 25(OH)D сопровождалось компенсаторным увеличением уровней паратиреоидного гормона, что подтвердило реальный дефицит витамина D у пациентов с ГА [38]. Unal et al. в своем исследовании продемонстрировали дефицит витамина D у педиатрических пациентов с ГА по сравнению с контрольной группой, а также сообщили, что дефицит витамина D может усугубить заболевание и привести



Витамин D₃ из Финляндии



**200 МЕ (5 мкг) или 800 МЕ (20 мкг)
витамина D в жевательной таблетке.**

В аптеках РФ или на arteka.ru.

**VERMAN**
ФИНСКАЯ СЕМЕЙНАЯ КОМПАНИЯ

RU.77.99.19.003.E.002578.06.16 от 21.06.2016; RU.77.99.11.003.E.003523.04.14 от 14.04.2014

РЕКЛАМА

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ,
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

к тяжелой потере волос [39]. Была оценена потенциальная роль VDR в патогенезе ГА. Fawzi et al. показали значительно более низкие уровни тканевых и сывороточных VDR при ГА, чем в контрольной группе [40]. Наблюдалась важная отрицательная корреляция между степенью ГА и тканевым VDR. Результаты находятся в соответствии с исследованием Lim et al. [41]. Авторы обнаружили значительно меньшую экспрессию VDR в волосяных фолликулах и эпидермисе в очагах алопеции, чем в здоровой коже. Более того, уровни VDR были ниже у пациентов с более тяжелой формой выпадения волос. Уменьшение экспрессии VDR в очагах ГА было связано с уменьшением сигналов, связанных с циклом волос – сигналов WNT/catenin. Авторы предположили, что снижение экспрессии VDR в очагах ГА может быть связано, прежде всего, с подавлением клеточной дифференцировки, поскольку выявлено снижение экспрессии инволюмина и филаггрина в волосяных фолликулах и эпидермисе. Несмотря на то что во многих исследованиях сообщалось о дефиците или недостаточности витамина D у пациентов с ГА, в немногих отчетах оценивалось местное применение аналогов витамина D в качестве терапевтического варианта [14]. Kim et al. в своем исследовании наблюдали полное восстановление роста волос в пораженной зоне после применения местного раствора кальцитриола (50 мкг/мл) в течение 3 мес у 7-летнего мальчика [42]. Во время 6-месячного наблюдения не отмечалось выпадения волос. Биопсия кожи, проведенная до лечения, выявила потерю VDR-экспрессии в пораженных волосяных фолликулах. Экспрессия VDR была обнаружена снова после восстановления роста волос. Результаты этих исследований, по-видимому, подтверждают корреляцию между экспрессией VDR и клиническим ростом волос, таким образом подчеркивая роль витамина D при ГА. Также в одном из исследований было продемонстрировано, что кератиноциты способны метаболизировать витамин D в активной форме, поскольку они обладают активностью 1-альфа-гидроксилазы и 25-гидроксилазы. Другие клетки, включая макрофаги и дендритные клетки, также способны синтезировать активную форму витамина D, и этот процесс преимущественно регулируется иммунными сигналами, а не концентрацией кальция или паратиреоидного гормона [14, 43, 44]. Учитывая, что многие из этих клеток участвуют в развитии аутоиммунного воспаления, влияние витамина D и взаимосвязь иммунной и гормональной систем в патогенезе ГА как аутоиммунного заболевания становится очевидной.

Заключение

Новые представления о витамине D как о мощном стероидном гормоне привели к существенной переоценке его физиологической роли в организме человека. Он является одним из основных регуляторов иммунных механизмов и его роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний оказывается весьма существенной.

Волосяной фолликул – «миниорган» с уникальной иммунной и гормональной регуляцией. Иммунная привилегия является особенностью иммуноскопии волосяного фолликула, которая характеризуется снижением уровня МНС класса 1. Нарушение иммунной привилегии волосяного фолликула включает в себя образование хемокина, который привлекает Th1-клетки. Следовательно, аутоантигены волосяных фолликулов распознаются аутореактивными цитотоксическими

T-клетками. Активность НРА в волосяном фолликуле связывает иммунную и гормональную регуляцию волосяного фолликула. Стресс может влиять как на иммунную, так и на гормональную регуляцию волосяного фолликула и приводить к развитию ГА. При длительном дефиците витамина D у пациентов с генетической предрасположенностью существует большая вероятность развития ГА. Физиологический стресс у таких пациентов на фоне относительной недостаточной выработки кортикостероидных гормонов способен запустить аутоиммунное воспаление волосяного фолликула, как первичное, так и последующие рецидивы. Учитывая массовую распространенность дефицита витамина D в мире, которая в последние годы носит характер пандемии, избежать развития одного из аутоиммунных заболеваний в течение жизни, в том числе и ГА, без нормализации уровня витамина D становится все сложнее. А наличие любого аутоиммунного заболевания условно можно рассматривать как один из симптомов длительно существующего дефицита витамина D. Поэтому нормализация уровня витамина D и кортикостероидных гормонов может рассматриваться как патогенетический подход к лечению ГА и профилактике других аутоиммунных патологий. Мы предлагаем применять профилактический подход к ведению пациентов с ГА, нормализуя уровень витамина D и поддерживая его на оптимально высоком уровне. А у пациентов с уже существующими клиническими проявлениями начинать с комбинированной терапии – системные препараты витамина D в лечебных дозировках в сочетании с топическим нанесением мазей, содержащих кальцитриол, на кожу в области очагов выпадения волос. Параллельно выявлять и устранять причины, приводящие к неполноценной выработке кортикостероидных гормонов – собственных противовоспалительных механизмов для борьбы с аутоиммунными процессами.

Финансирование

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*. 2001 Dec;15(14):2579-85.
2. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2013 Mar;40(3):265-72. DOI: 10.3899/jrheum.111594. Epub 2012 Dec 1.
3. Grishkan IV, Fairchild AN, Calabresi PA, Gocke AR. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively and reversibly impairs T helper-cell CNS localization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Dec 24;110(52):21101-6. DOI: 10.1073/pnas.1306072110. Epub 2013 Dec 9.
4. Ananthkrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng SC, Cai T, Szolovits P, et al. Higher plasma vitamin D is associated with reduced risk of Clostridium difficile infection in patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 May;39(10):1136-42. DOI: 10.1111/apt.12706. Epub 2014 Mar 18.
5. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Linneberg A. Prospective population-based study of the association between vitamin D status and incidence of autoimmune disease. *Endocrine*. 2015 Sep;50(1):231-8. DOI: 10.1007/s12020-015-0547-4. Epub 2015 Feb 11.
6. Жиленко МИ, Гусакова ДА, Тюзиков ИА. Распространенность дефицита/недостаточности витамина D в рутинной клинической практике. *Вопросы диетоло-*

- гии. 2017;7(1):10-5. / Zhilenko MI, Gusakova DA, Tyuzikov IA. Prevalence of vitamin D deficiency/insufficiency in routine clinical practice. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2017;7(1):10-5. DOI: 10.20953/2224-5448-2017-1-10-15 (In Russian).
7. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:138-45. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003. Epub 2013 Nov 12.
 8. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
 9. Шварц ГЯ. Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005. / Shvarts GYa. Vitamin D i D-gormon. Moscow: "Anakharsis" Publ., 2005. (In Russian).
 10. Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002;9:87-98.
 11. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res*. 2015 Nov;6(6):793-804. DOI: 10.1016/j.jare.2014.01.011. Epub 2014 Feb 8.
 12. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan;2(1):76-89. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70165-7. Epub 2013 Dec 6.
 13. Bhat YJ, Haq IU, Hassan I, Sajad P, Latif I. Authors' Reply to Critical Comment on "Vitamin D Level in Alopecia Areata". *Indian J Dermatol*. 2018 Jan-Feb;63(1):82-3. DOI: 10.4103/ijid.IJD_15_18
 14. Gerkowicz A, Chyl-Surdacka K, Krasowska D, Chodorowska G. The Role of Vitamin D in Non-Scarring Alopecia. *Int J Mol Sci*. 2017 Dec 7;18(12). pii: E2653. DOI: 10.3390/ijms18122653
 15. Wang J, Lv S, Chen G, Gao C, He J, Zhong H, et al. Meta-analysis of the association between vitamin D and autoimmune thyroid disease. *Nutrients*. 2015 Apr 3;7(4):2485-98. DOI: 10.3390/nu7042485
 16. Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:348546. DOI: 10.1155/2013/348546. Epub 2013 Sep 18.
 17. Rork JF, Rashighi M, Harris JE. Understanding autoimmunity of vitiligo and alopecia areata. *Curr Opin Pediatr*. 2016 Aug;28(4):463-9. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000375
 18. Гаджигороева АГ. Клиническая трихология. Практическая медицина, 2014. / Gadzhigoroeva AG. Klinicheskaya trikhologiya. "Prakticheskaya meditsina" Publ., 2014. (In Russian).
 19. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
 20. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician*. 2015 Sep;61(9):751-5.
 21. Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore – a study of 219 Asians. *Int J Dermatol*. 2002 Nov;41(11):748-53.
 22. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Oct;20(9):1055-60.
 23. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatol*. 2005 Oct 31;5:11.
 24. Cunliffe WJ, Hall R, Stevenson CJ, Weightman D. Alopecia areata, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol*. 1969 Dec;81(12):877-81.
 25. Alsantali A. Alopecia areata: a new treatment plan. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011;4:107-15. DOI: 10.2147/CCID.S22767. Epub 2011 Jul 22.
 26. Paus R, Slominski A, Czarnetzki BM. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med*. 1993 Nov-Dec;66(6):541-54.
 27. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Melanocyte-associated T cell epitopes can function as autoantigens for transfer of alopecia areata to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *J Invest Dermatol*. 2001 Dec;117(6):1357-62.
 28. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol Rev*. 2000 Jul;80(3):979-1020.
 29. Arck PC, Handjiski B, Peters EM, Peter AS, Hagen E, Fischer A, et al. Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways. *Am J Pathol*. 2003 Mar;162(3):803-14.
 30. Ito N, Ito T, Kromminga A, Bettermann A, Takigawa M, Kees F, et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB J*. 2005 Aug;19(10):1332-4. Epub 2005 Jun 9.
 31. Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology*. 2001;203(2):157-61.
 32. Kim HS, Cho DH, Kim HJ, Lee JY, Cho BK, Park HJ. Immunoreactivity of corticotropin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and alpha-melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2006 Jul;15(7):515-22.
 33. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966:290-303.
 34. Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol*. 2009 Jun;129(6):1527-38. DOI: 10.1038/jid.2008.371. Epub 2008 Nov 20.
 35. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, Tobin DJ, Hermes B, Cotsarelis G, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol*. 2000 May;142(5):862-73.
 36. Yokoyama WM, Kim S. Licensing of natural killer cells by self-major histocompatibility complex class I. *Immunol Rev*. 2006 Dec;214:143-54.
 37. Mahamid M, Abu-Elhija O, Samamra M, Mahamid A, Nseir W. Association between vitamin D levels and alopecia areata. *Isr Med Assoc J*. 2014 Jun;16(6):367-70.
 38. d'Ovidio R, Vessio M, d'Ovidio FD. Reduced level of 25-hydroxyvitamin D in chronic/relapsing Alopecia Areata. *Dermatoendocrinol*. 2013 Apr 1;5(2):271-3. Doi: 10.4161/derm.24411. Epub 2013 Jan 1.
 39. Unal M, Gonulalan G. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata. *J Cosmet Dermatol*. 2018 Feb;17(1):101-4. DOI: 10.1111/jocd.12352. Epub 2017 Apr 26.
 40. Fawzi MM, Mahmoud SB, Ahmed SF, Shaker OG. Assessment of vitamin D receptors in alopecia areata and androgenetic alopecia. *J Cosmet Dermatol*. 2016 Dec;15(4):318-23. DOI: 10.1111/jocd.12224. Epub 2016 May 6.
 41. Lim YY, Kim SY, Kim HM, Li KS, Kim MN, Park KC, et al. Potential relationship between the canonical Wnt signalling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Apr;39(3):368-75. DOI: 10.1111/ced.12241
 42. Kim DH, Lee JW, Kim IS, Choi SY, Lim YY, Kim HM, et al. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol. *Ann Dermatol*. 2012 Aug;24(3):341-4. DOI: 10.5021/ad.2012.24.3.341. Epub 2012 Jul 25.
 43. Ghafoor R, Anwar MI. Vitamin D Deficiency in Alopecia Areata. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2017 Apr;27(4):200-2.
 44. Malloy PJ, Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2011 Dec 5;347(1-2):90-6. DOI: 10.1016/j.mce.2011.05.045. Epub 2011 Jun 13.

Информация о соавторе:

Короткова Наталья Александровна, ординатор кафедры эндокринологии Российского университета дружбы народов, врач-дерматовенеролог Клиники профессора Калининко
 Адрес: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
 Телефон: (495) 937-3403
 E-mail: korotkova.natalia@icloud.com

Information about co-author:

Natalya A. Korotkova, MD, resident at the department of endocrinology, People's Friendship University of Russia (RUDN University), dermatovenereologist at Clinic of Professor Kalinchenko
 Address: 6, Miklukho-Maklaya Str., Moscow, 117198, Russian Federation
 Phone: (495) 937-3403
 E-mail: korotkova.natalia@icloud.com