

Э.Г. Борисова, Л.И. Исаева, Ю.А. Хрусталева
Зависимость частоты рецидивирования хейлитов
от уровня витамина D

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России

Резюме. Дефицит витамина D является широко распространенной проблемой среди населения, в регионах северных широт люди живут в остром недостатке солнечного света, что ведет к низкой концентрации витамина в сыворотке крови. Наиболее распространенные формы хейлита у жителей Крайнего севера - хроническая трещина губы и метеорологический хейлит, при этом отягчающая роль дефицита витамина D у пациентов данными диагнозами изучена недостаточно. Целью настоящего исследования является измерение уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов с хронической трещиной губы и метеорологическим хейлитом, а так же динамическое изучение зависимости случаев рецидива заболеваний от концентрации витамина D. Исследование проводилось у 79 жителей региона Мурманская область в течение 12 месяцев. Результаты диагностики установили, что низкие концентрации витамина D в сыворотке крови поддерживают рецидивирование метеорологического хейлита и хронической трещины губы. Применение витамина D для поддержания нормального уровня витамина в сыворотке крови улучшает регенеративную способность кожи губ, поддерживает барьерную функцию эпителия, уменьшает количество рецидивов воспалительных заболеваний губ. В исследовании установлено, что в условиях Крайнего севера одним из обязательных компонентов профилактики и патогенетической терапии метеорологического хейлита и хронической трещины губы должна являться витаминотерапия препаратами колекальциферола.

Ключевые слова: витамин D, метеорологический хейлит, хроническая трещина губы, лечение, профилактика, Крайний север.

Актуальность. Дефицит витамина D широко распространённая проблема во всем мире, затрагивающая все возрастные группы вне зависимости от половой принадлежности в странах как с высоким, так и с низким уровнем солнечного света. Основной причиной дефицита витамина D во всем мире является недооценка роли солнечного света в обеспечении людей необходимым витамином D₃ [1]. Недавние исследования показали, что дефицит витамина D связан с повышенным риском аутоиммунных заболеваний, хронической обструктивной болезни легких, онкологических и эндокринных заболеваний. Витамин D₃ (холекальциферол) поступает с пищей из молочных продуктов и рыбьего, кератиноциты эпидермиса уникальны по своей способности продуцировать витамин D₃ из предшественника 7-дегидрохолестерина и преобразовывать полученный витамин D в активный метаболит 1,25(OH)₂D. Количество витамина D зависит от интенсивности УФ-облучения, которое зависит от времени года и широты местности [2].

Кожа человека действует как место синтеза витамина D, а также как орган-мишень для биологически активной формы этого витамина. Витамин D влияет на множество функций в коже, начиная от пролиферации, дифференцировки и апоптоза кератиноцитов и заканчивая поддержанием барьера и активацией иммунорегуляторных процессов. Кроме того, витамин D рассматривается в качестве терапевтического средства при многих кожных патологиях [3]. Эффекты витамина D опосредуются через рецептор витамина D (Vitamin D Receptor), ядерный

гормональный рецептор, который активирует или подавляет транскрипцию определенных генов-мишеней витамина D. 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)₂D₃] и его рецептор (VDR), являются важными регуляторами эпидермальной дифференцировки. Эпидермис на 90% состоит из кератиноцитов, присутствующих в четырех слоях, которые имеют различные стадии развития. Самая главная функция эпидермиса губ - защита от факторов внешней среды, достигаемая выработкой кератиноцитами кератина. Кератин в коже губ поддерживает плотность и эластичность эпителиальной ткани. В базальном слое вырабатывается кератин K5 и K14, в шиповатом слое кератины K1 и K10, рассматриваемые как индикаторы более дифференцированных слоев эпидермиса, в зернистом слое увеличивается дифференцировка кератиноцитов, вырабатываются пластинчатые тела, заполненные гликолипидными структурами, которые содержат коллагена, накапливаются кератогиалиновые гранулы в цитоплазме, заполненные лорикрин, инволюкрин и профилагрин. Образовавшийся затем филаггрина участвует в процессе агрегации кератиновых нитей. Ядра клеток зернистого слоя подвержены атрофии с последующим образованием рогового слоя эпидермиса из плотно расположенных безъядерных клеток. Все слои эпидермиса и их функции внутри этих слоев регулируются VDR и его коактиваторами [4]. Процесс эпидермальной дифференцировки является последовательным. 1,25(OH)₂D и VDR регулируют все этапы от контроля пролиферации в эпидермисе до регуляции продукции K1, K10, инволюкрина и трансглутаминазы в шиповатом слое, регуляции продукции лорикрина и филаггрина в зернистом слое, синтеза липидов, необходимых для барьера проницаемости в роговом слое, и развития активного естественного иммунитета [5].

Витамин D участвует в заживлении ран, связываясь с VDR через кальцитриол, регулирует транскрипцию в различных клетках-мишенях, стимулируя выработку фактора роста тромбоцитов (PDGF), рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) и рецептора фактора роста кератиноцитов (KGF). Противовоспалительные свойства витамина D оказывают антипролиферативное действие на регенерацию кожи и слизистых оболочек с подавлением моноцитов и воспаления, опосредованного клетками Лангерганса. Он также снижает экспрессию кератиноцитов провоспалительными цитокинами IL-1 α , IL-6 и IL-8 в ответ на витамин D₃. Кальцитриол непосредственно индуцирует экспрессию нескольких пар антимикробных пептидов, включая кателицидин и дефенсин β 2, и может распознавать микробный толл-подобный рецептор-2 (TLR2) и кофактор CD14. Эти коллективные действия обеспечивают иммунопротекторный эффект против колонизации патогенными организмами. Эти коллективные действия обеспечивают иммунопротекторный эффект против колонизации патогенными организмами [6].

В данном исследовании рассматривается применение витамина D, как элемент патогенетической терапии, в комплексном лечении наиболее частых форм хейлитов, диагностируемых в северных регионах: хроническая трещина губы, метеорологический хейлит. Около 20% территории Российской Федерации лежит за

Северным полярным кругом, где, по данным ФГБУ "ГИДРОМЕТЦЕНТР РОССИИ", количество солнечных дней в году не превышает 40-50 [7,8]. Отсутствие достаточного количества солнечного света приводит к дефициту витамина D. Последствия дефицита могут отражаться на тяжести течения различных форм хейлитов, замедлении регенерации кожи губ, переходе в хроническую форму, активации процессов трансформирования хейлитов в предраковые формы и малигнизации. В отсутствие Клинических рекомендаций (протоколов лечения) при диагнозе хейлит, врач-стоматологи могут ограничиваться лишь местной терапией и недооценивать применение витамина D в комплексном лечении различных форм хейлитов.

Целью исследования является оценка роли витамина D в комплексном лечении пациентов с хронической рецидивирующей трещиной губы и метеорологическим хейлитом за Полярным кругом.

Материал и методы исследования. Проведен анализ зависимости уровня витамина D от частоты рецидивирования хронической трещины губы (ХТГ) и метеорологического хейлита (МХ) у 79 человек, проживающих на Крайнем севере (Мурманск, Североморск, Кировск). Группу пациентов с хронической рецидивирующей трещиной губы составили 45 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 45 лет, группу пациентов с метеорологическим хейлитом - 34 человека соответственно. После определения начального уровня витамина D до начала лечения пациенты были разделены на четыре подгруппы: Группа А (ХТГ) - пациенты с ХТГ, принимающие (23 человека) и группа В (ХТГ) - непринимающие (22 человека) Витамин D в течение исследования, Группа А (МХ) - пациенты с МХ, принимающие (16 человек) и группа В (МХ) - непринимающие (18 человек) Витамин D в течение исследования. В качестве препарата, восполняющего потребность организма в витамине D был выбран водный раствор Витамина D3 – АкваДетрим (Польфарма АО). Схема приёма пациентами витамина D основывалась на клинических рекомендациях общественной организации «Российская Ассоциация Эндокринологов» - «Дефицит витамина D». При дефиците витамина D (уровень 25(ОН)D <20 нг/мл) 6000 МЕ в день - 8 недель внутрь, при недостатка витамина D (уровень 25(ОН)D ≥20 и <30 нг/мл) 6000 МЕ в день - 4 недели внутрь, для поддержания уровня витамина D ≥30 нг/мл 1000 - 2000 МЕ ежедневно внутрь. По данным литературы достоверно установлено, что наилучшие клинические результаты от приема витамина D могут быть обеспечены ежедневными дозами, а не еженедельными или ежемесячными, поскольку ежедневные дозы влияют на концентрацию в сыворотке и тканях [9].

Кровь из кубитальной вены забирали в пробирки LAB-VAC объемом 6 мл без антикоагулянта утром натощак. Концентрацию витамина определяли с помощью набора реагентов для количественного иммуноферментного определения 25-ОН витамина D в сыворотке крови человека «25-ОН витамин D-Имаксиз (IMAXYZ)» РУ РЗН 2022/17493 от 08 июня 2022 г. Результаты выражали в нг/мл. Все данные были введены в электронную таблицу и выполнен статистический анализ. Данные отражались как среднее арифметическое и стандартное отклонение для непрерывных

переменных, как медиана, как доля в процентах при определении доли рецидивов в группах. Для статистической проверки гипотезы использовался t-критерий Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Исследование проводилось в течение года и включало измерение уровня 25(ОН)D в сыворотке крови 3 раза: в начале исследования (при первичном приёме по настоящим диагнозам), через 6 месяцев, через 12 месяцев.

Помимо витаминотерапии пациентам было назначено местное лечение. При хронической трещине губы проводилась антисептическая обработка пораженных тканей 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата, в течение 5 дней местно 2 раза в день назначались гидрокортизона ацетат и окситетрациклина гидрохлорид в составе мази Гиоксизон, последующие 14 дней местно назначалась мазь на основе 20% прополиса. При метеорологическом хейлите пациенты получали местное лечение облепиховым маслом. Всем пациентам были даны рекомендации: исключение привычки облизывания и кусания губ, мимический покой, на протяжении всего периода ремиссии использовать гигиенические помады с высоким содержанием масел, в холодное время года наносить на губы 30% масляный раствор Витамина Е, избегать переохлаждений.

Полученные результаты и их обсуждение. В результате первоначальных лабораторных анализов выявлено низкая концентрация витамина D в сыворотке крови у жителей Мурманской области, соответствующая уровню дефицита. Медианное значение концентрации 25(ОН)D у всех обследуемых - 15,6 нг/мл. Показатели уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов с ХТГ составили $21,9 \pm 14,7$ нг/мл, у пациентов с МХ $22,8 \pm 15,5$ нг/мл при $p < 0,05$ (рис.1).

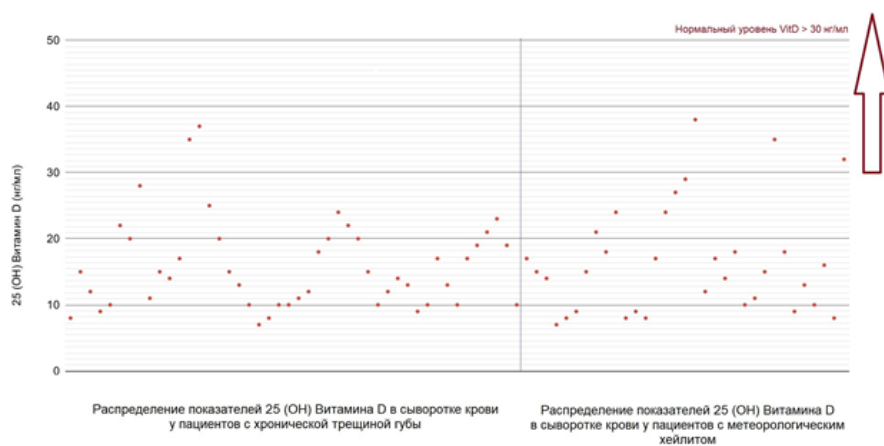


Рис. 1. Показатели концентрации 25(ОН) витамина D в сыворотке крови пациентов (нг/мл)

Результаты уровня 25(ОН) в сыворотке крови пациентов с ХТГ и МХ существенно не отличались. Пациентам групп А было назначено лечение по данным диагнозам, даны рекомендации, определена дозировка витамина D в составе препарата Аквадетрим в зависимости от исходной концентрации витамина в сыворотке крови.

Через 6 месяцев после начала лечения был произведен контрольный забор крови для определения уровня 25(OH)D. Результаты показали закономерный подъем уровня витамина D в сыворотке крови у пациентов, проходящих витаминотерапию (рис. 2). При осмотре у пациентов Группы А (МХ) и (ХТГ) не было установлено случаев рецидива соответствующих заболеваний, красная кайма губ без трещин, розового цвета, ткани эластичны, признаков гиперемии, гиперкератоза нет. Пациентам, принимающим витамин D и имеющим нормальный уровень в сыворотке крови, была назначена профилактическая доза: Аквадетрим по 500-1000 МЕ в сутки. В Группе В (МХ) и (ХТГ) у пациентов, не получающих витаминотерапию колекальциферолом, было установлено 7 случаев рецидивирования хронической трещины губы и 2 случая рецидивирования метеорологического хейлита, назначено местное лечение.

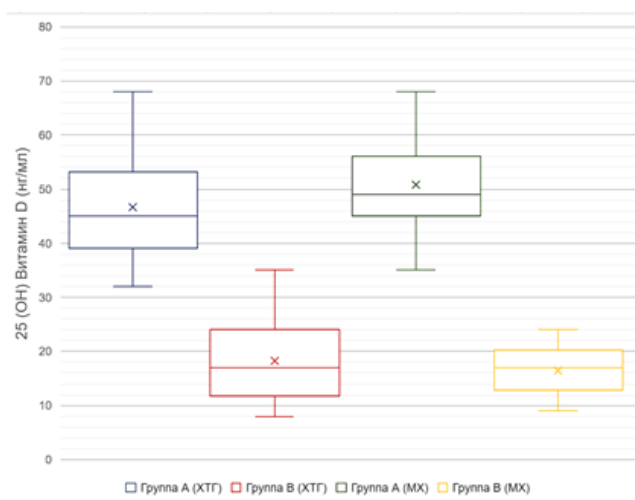


Рисунок 2. Распределение показателей концентрации 25(OH)D в сыворотке крови пациентов обследования через 6 месяцев после начала лечения

По истечении 12 месяцев было установлено значительное снижение количества рецидивов (4 случая) на фоне приема колекальциферола в группе пациентов с ХТГ и в группе пациентов с МХ (2 человека). У пациентов, не принимавших витамин D в течение года, число рецидивов ХТГ – 15 случаев, МХ – 6 случая (табл. 1). Кроме этого пациенты групп А отметили улучшение самочувствия, повышение физической и умственной работоспособности. Побочные эффекты – не зарегистрированы в течение исследования.

Таблица 1 – Результаты содержания уровня 25(OH)D (нг/мл) в сыворотке крови и процент рецидивов хронической трещины губы и метеорологического хейлита у групп обследуемых*

Группы исследования	Среднее значение 25(OH)D (нг/мл)	Медианное значение 25(OH)D (нг/мл)	% рецидивов от общего количества
Группа А (ХТГ, n=45)	51,2±8,7	46,4	8,89±0,23
Группа В (ХТГ, n=45)	19,4±8,9	15,7	33,3±0,56
Группа А (МХ, n=34)	48,9±7,6	47,2	5,89±0,28
Группа В (МХ, n=34)	20,6±9,3	18,6	17,65±0,41

Примечание: * p<0,05

Несмотря на наличие фактов рецидива в группах А при осмотре было отмечено, что в случае хронической трещины губы у пациентов, принимающих витамин D, линейный дефект не превышал 0,4 см, по характеру воспаление без выраженной гиперемии и отёка тканей. В отличие от Группы А (ХТГ) в группе В (ХТГ) клиническая картина при рецидиве существенно не изменилась по сравнению с первичным осмотром. Клиническая картина метеорологического хейлита у пациентов группы А (МХ) по сравнению с группой В (МХ) имела менее выраженные проявления и в течение 2-3 дней полностью купировалась местными средствами с повышенным содержанием масел.

Выводы. Население жителей регионов за Полярным кругом следует считать группой высокого риска по дефициту витамина D. Результаты диагностики установили обратную зависимость частоты рецидивов заболеваний губ от уровня витамина D в сыворотке крови. Применение витамина D для поддержания нормального уровня витамина в сыворотке крови улучшает регенеративную способность кожи губ, поддерживает барьерную функцию эпителия, уменьшает количество рецидивов воспалительных заболеваний губ. В исследовании установлено, что в условиях Крайнего севера одним из обязательных компонентов патогенетической терапии метеорологического хейлита и хронической трещины губы должна являться витаминотерапия препаратами колекальциферола.

Основываясь на результатах нашего исследования и с учетом безопасности профилактических доз витамина D, согласно клинических рекомендаций общественной организации «Российская Ассоциация Эндокринологов» «Дефицит витамина D» применение препаратов колекальциферола в качестве поддержания оптимального уровня витамина D в организме не вызывает побочных эффектов. Пациентам, проживающим в северных регионах, в качестве профилактики различных форм хейлитов мы рекомендуем прием витамина D после уточнения анамнестических данных а и определения концентрации витамина в сыворотке крови.

Литература / References.

1. Dunlop E., Pham N.M., Van Hoang D., Kalmpourtzidou A., Black L.J. Vitamin D status in healthy populations worldwide: a systematic review protocol // JBI Evid Synth. Published online ahead of print. – 2023.
2. Christakos S., Ajibade D.V., Dhawan P., Fechner A.J., Mady L.J. Vitamin D: metabolism // Endocrinol Metab. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 39, No.2. – P. 243-253.
3. Holick, Michael F. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story // Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2007. – Vol. 22, No. 2. – P. 28-33.
4. Bikle D.D. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology // Rev Endocr Metab Disord. – 2012. – Vol. 13, No.1. – P. 3-19.
5. Hawker N.P., Pennypacker S.D., Chang S.M., Bikle D.D. Regulation of human epidermal keratinocyte differentiation by the vitamin D receptor and its coactivators DRIP205, SRC2, and SRC3 // J Invest Dermatol. – 2007. – No.127. –P.868-874.
6. Siregar FD, Hidayat W. The Role of Vitamin D on the Wound Healing Process: A Case Series // Int Med Case Rep J. – 2023. – Vol. 16, No. 1. – P. 227-232.
7. Исаева Л.И., Борисова Э.Г. Этиопатогенетическое лечение хронической срединной

трещины нижней губы в условиях субарктического климата // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2023. – Т. 25, № 1. – С. 5-11.

8. Борисова Э.Г., Исаева Л.И. Этиопатогенетические аспекты метеорологического хейлита в условиях Крайнего Севера//Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2022. – Т. 24, № 12. – С. 111-116.

9. Мальцев С.В. Современные аспекты применения витамина D в клинической практике // Российский медицинский журнал «Мать и дитя». – 2022. –Т.5, №3. – С. 244-252.

Abstract.

E.G. Borisova, L.I. Isaeva, Ju. A. Khrustaleva

INTERRELATION RECURRENCE RATE OF CHEILITIS FROM THE LEVELS OF VITAMIN D

The S. M. Kirov Military Medical Academy

Vitamin D deficiency is a widespread problem among carriers, people living in acute lack of sunlight in northern latitude regions, this is the result of low serum concentrations of the vitamin. Chronic lip fissure and meteorological cheilitis are the most common forms of cheilitis among residents of the Far North. The role of vitamin D deficiency has not been studied in patients with these diagnoses. The purpose of the study is to measure the level of vitamin D in the blood serum in patients with chronic lip fissure and meteorological cheilitis, as well as to dynamically study the dependence cases of disease recurrence on the concentration vitamin D. The study was conducted in 79 residents of the Murmansk region for 12 months. Diagnostic results have established that low serum vitamin D concentrations support the recurrence of meteorological cheilitis and chronic cleft lip. The use of vitamin D to maintain a normal level of vitamin in the blood serum improves the regenerative ability of the lip skin, maintains the barrier function of the epithelium, and reduces cheilitis recurrence rate. The study found that in the conditions of the Far North one of the mandatory components of the prevention and pathogenetic therapy of meteorological cheilitis and chronic lip fissure should be vitamin therapy with cholecalciferol preparations.

Keywords: vitamin D, meteorological cheilitis, chronic lip fissure, treatment, prevention, Far North.

Сведения об авторах: Борисова Элеонора Геннадиевна – д.м.н., профессор кафедры общей стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России; Email: pobedaest@mail.ru; Исаева Людмила Ивановна – соискатель кафедры общей стоматологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, Email: sipatkina@yandex.ru; Хрусталева Юлия Александровна – д.м.н., доцент кафедры судебной медицины и медицинского права ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Минобороны России, e-mail: khrustaleva-julia@yandex.ru