ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА В ЛЕЧЕНИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Тагаева Инобат Амиритдиновна
Ассистент кафедры стоматологии университета «Zarmed»
https://doi.org/10.5281/zenodo.23665497

Актуальность. Красный плоский лишай слизистой оболочки полости рта (КПЛ СОПР) – хроническое иммуноопосредованное заболевание, распространённость которого, по разным данным, составляет 0,5–2,2%; чаще болеют женщины старше 40 лет [1]. Заболевание протекает с обострениями и ремиссиями, эрозивно-язвенные формы сопровождаются болью и жжением, а его отнесение к потенциально злокачественным заболеваниям требует длительного наблюдения. Основой лечения остаются глюкокортикостероиды (ГКС), однако их длительное применение ограничено побочными эффектами, а часть пациентов отвечает на терапию недостаточно [1]. Это определяет интерес к средствам, усиливающим действие ГКС. К ним относится холекальциферол (витамин D_3), обладающий иммуномодулирующим и противовоспалительным действием; дефицит витамина D связывают с рядом аутоиммунных заболеваний, в том числе с КПЛ СОПР [2]. Дефицит широко распространён: по данным объединённого анализа 7,9 млн участников за 2000–2022 гг., его частота составляет около 15,7% [3].

Цель. Обосновать с патогенетических позиций применение холекальциферола в комплексном лечении КПЛ СОПР.

Материалы и методы. Выполнен аналитический обзор публикаций из баз PubMed/MEDLINE, PubMed Central и Google Scholar. Приоритет отдавался систематическим обзорам, метаанализам, рандомизированным клиническим исследованиям (РКИ) и экспериментальным работам по молекулярным механизмам действия витамина D при КПЛ СОПР.

Результаты и обсуждение. Иммунопатогенез. КПЛ СОПР рассматривается как Т-клеточно-опосредованное заболевание: цитотоксические $CD8^+$ Т-лимфоциты запускают апоптоз базальных кератиноцитов, а основными вовлечёнными клетками считаются также $CD4^+$ Т-хелперы 1 типа (Th1); участие Th9, Th17 и регуляторных Т-клеток указывает на более сложную иммунную регуляцию [4]. Провоспалительные цитокины, прежде всего IFN-γ и TNF-α, привлекают Т-клетки и тучные клетки в очаг и поддерживают хроническое течение, а экспрессия IL-17 и Th17 в крови, слюне и тканях при КПЛ СОПР выше, чем у здоровых лиц [5]. Антиген, запускающий процесс, не установлен; предрасполагающими факторами считают аутоиммунный ответ, микроорганизмы, лекарственные препараты, стоматологические материалы, психоэмоциональный стресс, генетическую предрасположенность и нутритивный дефицит [2], поэтому единой этиотропной терапии нет. Таким образом, терапевтическими мишенями служат Th1/Th17-цитокиновый каскад, сигнальный путь NF-κB и апоптоз эпителия.

Метаболизм и механизм действия холекальциферола. Холекальциферол образуется в коже под действием ультрафиолета и поступает с пищей; в печени он превращается в 25(OH)D, а затем под действием CYP27B1 (в том числе в кератиноцитах и иммунных клетках) – в активный кальцитриол. Кальцитриол действует через рецептор витамина D (VDR), модулируя функцию

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

дендритных клеток и Т-лимфоцитов, подавляя провоспалительные цитокины и регулируя пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов [6].

Витамин D при КПЛ СОПР. По данным метаанализа семи исследований, средняя концентрация витамина D в сыворотке составила 26,63 ± 11,75 нг/мл у больных КПЛ СОПР и 31,43 ± 8,7 нг/мл у здоровых лиц (рис. 1); разность средних достоверна (–6,20 нг/мл; 95% ДИ от –11,24 до –1,15; p = 0,02), но гетерогенность очень высока (I^2 = 94%) [2]. Ассоциация не доказывает причинности, однако даёт основание рассматривать коррекцию дефицита как дополнительное лечебное воздействие.

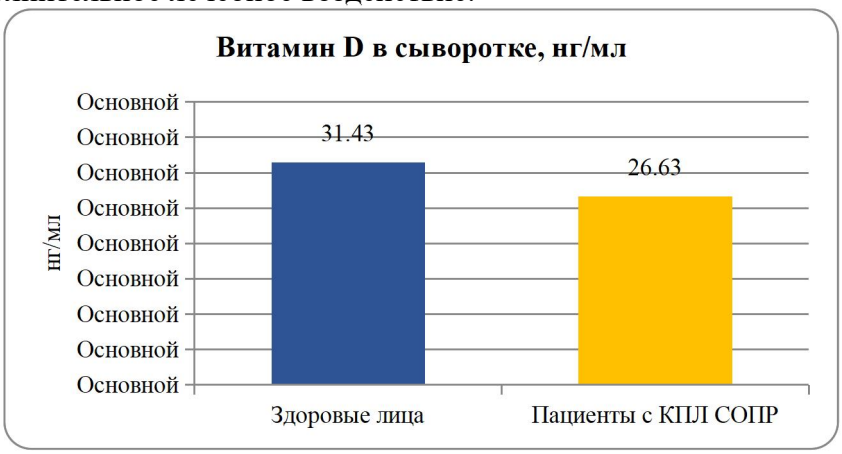


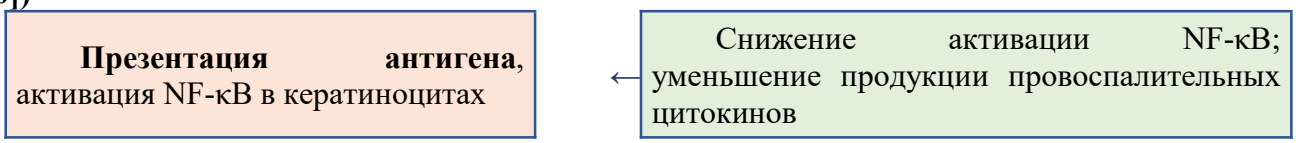
Рис. 1. Средний уровень витамина D в сыворотке (по данным метаанализа [2])

Молекулярные механизмы. Экспериментальные данные показывают, что сигнальный путь «витамин D – VDR» ограничивает воспаление и апоптоз эпителия (табл. 1): $1,25(OH)_2D_3$ ослабляет гиперпродукцию провоспалительных цитокинов в кератиноцитах через NF-κB [7]; VDR-сигналинг подавляет продукцию IFN-γ и IL-1β в эпителии полости рта через путь HIF-1α [8], апоптоз, индуцируемый микроРНК-802 [9], и стимулирует экспрессию miR-27a/b [10].

Таблица 1. Мишени действия витамина D при КПЛ СОПР

Звено патогенеза	Эффект витамина D/VDR	Источник
Сигнальный путь NF-κB	Снижение гиперпродукции провоспалительных цитокинов	[7]
IFN-γ и IL-1β в эпителии	Подавление через путь HIF-1α	[8]
Апоптоз кератиноцитов	Подавление апоптоза, индуцируемого miR-802	[9]
Регуляция микроРНК	Индукция экспрессии miR-27a/b	[10]

Рис. 2. Звенья патогенеза КПЛ СОПР и точки приложения витамина D (по данным [4–10])



© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

Th1/Th17-ответ: IFN-γ, TNF-α, IL-17, IL-1β	← Подавление IFN-γ и IL-1β (путь HIF-1α); модуляция Т-клеточного ответа через VDR
Цитотоксическое повреждение эпителия $CD8^+$ Т-клетками	← Ослабление цитокинового окружения, поддерживающего цитотоксичность
Апоптоз базальных кератиноцитов	← Подавление апоптоза: miR-802↓, miR-27a/b↑
Клинический исход: боль, эрозии, хроническое течение	← Уменьшение боли, эпителизация (адъювант к ГКС)

Клинические данные. Систематический обзор пяти исследований показал, что добавление витамина D к стандартной терапии достоверно уменьшало симптомы КПЛ СОПР, но необходимы исследования с большей выборкой [11]. Метаанализ четырёх РКИ (137 взрослых) выявил более раннее уменьшение боли, более высокую вероятность заживления слизистой (отношение рисков 4,04) и снижение слюнного TNF-α, однако эффект со временем ослабевал [12]. В РКИ (40 рандомизированных, 37 в анализе) пациенты с уровнем 25(OH)D не выше 30 нг/мл получали системный преднизолон с витамином D (60 000 МЕ в неделю) либо только преднизолон. Через месяц полное прекращение боли отмечено у 52,6% против 11,1%, полное клиническое разрешение – у 36,8% против 11,1% ($p = 0,005$); снижение IFN-γ в слюне и ткани было более выраженным в группе витамина D [1]. Улучшение наблюдалось в обеих группах, то есть витамин D усиливал эффект ГКС, но не заменял его (табл. 2).

Таблица 2. Клинические данные о роли витамина D при КПЛ СОПР

Источник	Дизайн	Основные результаты
Saeed и соавт., 2022 [11]	Систематический обзор, 5 исследований	Адъювантный витамин D уменьшал симптомы; нужны более крупные исследования
Метаанализ РКИ [12]	4 РКИ, 137 взрослых	Ранее снижение боли; ОР 4,04 для заживления; ниже слюнной TNF-α; эффект ослабевает
Shalaby и соавт., 2024 [1]	РКИ, 40 рандомизированных	Прекращение боли 52,6% vs 11,1%; разрешение 36,8% vs 11,1%; ниже IFN-γ

Практические аспекты и ограничения. Витамин D рассматривается как адъювант, поскольку ГКС остаются наиболее эффективным методом лечения. Целесообразно определять уровень 25(OH)D до начала приёма: в РКИ [1] включали только пациентов с уровнем не выше 30 нг/мл, чтобы избежать риска интоксикации. Оптимальные доза и длительность не определены [12]; схема дозирования приведена как описание исследования, а не как рекомендация, и решение о назначении принимает врач с контролем безопасности, в первую очередь риска гиперкальциемии. Ограничениями доказательной базы остаются малые выборки, короткое наблюдение (в РКИ –

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

один месяц), различия в шкалах оценки, определение витамина D методом ИФА и ослабление эффекта со временем.

Перспективы. Необходимы многоцентровые РКИ с плацебо-контролем и длительным наблюдением, сравнение схем дозирования в зависимости от исходного уровня 25(OH)D, единая шкала клинической оценки с гистологическим подтверждением диагноза, а также изучение слюнных IFN-γ и TNF-α как неинвазивных маркёров ответа.

Выводы:

1. Иммунопатогенез КПЛ СОПР определяется Th1/Th17-ответом, активацией NF-κB и апоптозом базальных кератиноцитов, чем обосновывается поиск иммуномодулирующих средств.
2. Холекальциферол через VDR подавляет продукцию IFN-γ, IL-1β и других провоспалительных цитокинов, регулирует NF-κB и апоптоз кератиноцитов; у больных КПЛ СОПР уровень витамина D достоверно ниже, чем у здоровых.
3. Добавление холекальциферола к ГКС ускоряет уменьшение боли и эпителизацию и снижает уровень IFN-γ и TNF-α, однако эффект ослабевает со временем.
4. Холекальциферол следует рассматривать как патогенетически обоснованное дополнение к базовой терапии под контролем уровня 25(OH)D и безопасности; требуются крупные РКИ с длительным наблюдением и стандартизованными схемами дозирования.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Shalaby R., Nawawy M.E., Selim K., et al. The role of vitamin D in amelioration of oral lichen planus and its effect on salivary and tissue IFN-γ level: a randomized clinical trial // BMC Oral Health. – 2024. – Vol. 24. – Art. 813.
2. Egido-Moreno S., Valls-Roca-Umbert J., Parra-Moreno F.J., et al. Association of vitamin D levels and oral lichen planus. Systematic review and meta-analysis // Med Oral Patol Oral Cir Bucal. – 2024. – Vol. 29, No. 5. – P. e626–e633. – doi:10.4317/medoral.26603.
3. Cui A., Zhang T., Xiao P., et al. Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: a pooled analysis of 7.9 million participants // Front Nutr. – 2023. – Vol. 10. – Art. 1070808.
4. El-Howati A., Thornhill M.H., et al. Immune mechanisms in oral lichen planus // Oral Dis. – 2023. – Vol. 29, No. 4.
5. Bahrami H., et al. A systematic review of interleukin-17 in oral lichen planus // Clin Med Res. – doi:10.3121/cmr.2023.1822.
6. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D // J Autoimmun. – 2017. – Vol. 85. – P. 78–97.
7. Du J., Li R., Yu F., et al. Experimental study on 1,25(OH)2D3 amelioration of oral lichen planus through regulating NF-κB signaling pathway // Oral Dis. – 2017. – Vol. 23, No. 6. – P. 770–778.
8. Ge X., Wang L., Li M., et al. Vitamin D/VDR signaling inhibits LPS-induced IFNγ and IL-1β in oral epithelia by regulating hypoxia-inducible factor-1α signaling pathway // Cell Commun Signal. – 2019. – Vol. 17. – Art. 18.
9. Zhao B., Xu N., Li R., et al. Vitamin D/VDR signaling suppresses microRNA-802-induced apoptosis of keratinocytes in oral lichen planus // FASEB J. – 2019. – Vol. 33, No. 1. – P. 1042–1050.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.

10. Ge X., Yuan L., Wei J., et al. Vitamin D/VDR signaling induces miR-27a/b expression in oral lichen planus // Sci Rep. – 2020. – Vol. 10. – Art. 301.
11. Saeed S., Choudhury P., Ahmad S.A., et al. Vitamin D in the treatment of oral lichen planus: a systematic review // Biomedicines. – 2022. – Vol. 10, No. 11. – Art. 2964.
12. Vitamin D as adjunct therapy for oral lichen planus [краткое изложение систематического обзора и метаанализа РКИ] // EMJ Dermatology. – emjreviews.com.

© Ushbu material Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) litsenziyasi asosida tarqatiladi.