

УДК 616-02+616-092+615.356+616.832-004.2

ОРИНЧАК Л.Б.

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня

Івано-Франківський національний медичний університет

## ЗМІНИ КОНЦЕНТРАЦІЇ ВІТАМІНУ D У СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ ЯК ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ФАКТОР ВИНИКНЕННЯ ЦЬОГО ЗАХВОРЮВАННЯ

**Резюме.** Згідно з сучасними даними, розсіяний склероз розвивається в осіб із генетичною схильністю до аутоімунних захворювань під впливом факторів зовнішнього середовища, до яких також належить недостатність вітаміну D. У статті наведені патогенетичні механізми впливу вітаміну D на розвиток розсіяного склерозу. Розглянуто зміни концентрації рівня вітаміну D у сироватці крові 68 обстежених нами хворих на розсіяний склероз порівняно з практично здоровими особами залежно від статі, віку, тривалості захворювання пацієнтів.

**Ключові слова:** розсіяний склероз, етіологія, патогенез, вітамін D.

Однією з найактуальніших проблем сучасної неврології є розсіяний склероз (РС) — поширене демієлінізуюче та нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), що уражає осіб переважно молодого віку, неминуче призводить до їх інвалідизації та погіршення якості життя. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність цієї хвороби поступово зростає як у всьому світі, так і в Україні [4]. Відповідно до сучасних уявлень РС розвивається в осіб із генетичною схильністю до аутоімунних захворювань під впливом факторів зовнішнього середовища, до яких належать інфекції, куріння, географічний фактор і недостатність вітаміну D [8, 10].

Близько одного мільярда людей у світі страждає від дефіциту вітаміну D, що спричинений багатьма факторами, зокрема недостатнім перебуванням на сонці, застосуванням сонцезахисних кремів (із SF-30), що зменшують синтез вітаміну D у шкірі більше ніж на 90 %, канцерофобією, а також харчовим дефіцитом цього вітаміну. Люди з темним забарвленням шкіри мають природний захист від сонця, тому можуть перебувати на сонці в 3–5 разів довше, ніж люди зі світлою шкірою [7]. Вважається, що D-гіповітаміноз є фактором ризику розсіяного склерозу, серцево-судинних захворювань, пневмоній, депресії, катаракти, раку грудей, простати і товстої кишки, лейкемій, ревматоїдного артрити, псоріазу, цукрового діабету [2, 3].

Існують дві основні форми вітаміну D: вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол) та вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол). Вітамін D<sub>3</sub> утворюється в основному в шкірі під впливом ультрафіолетових променів класу B, а джерелом вітаміну D<sub>2</sub> є їжа. Сам вітамін D не має вітамінної активності, але є попередником 25- та 1,25-дигідрокси-холекальциферолу. Синтез активної форми перебігає у два етапи — в печінці приєднується оксигрупа в положенні 25, а потім у нирках — оксигрупа в положенні 1. З нирок активний вітамін D переноситься в інші органи та тканини. У печінці при гідроксилуванні з вітаміну D утворюється 25-ОН-вітамін D (25-(ОН)D), який є основним метаболітом вітаміну D, що наявний у крові, має помірну біологічну активність, переноситься в комплексі з транспортним білком та може депонуватися в жировій тканині. Концентрація 25-(ОН)D відображає рівень вітаміну D в організмі і є найбільш надійним показником повного вітаміну D-залежного статусу. 25-(ОН)D має тривалий період напіввиведення — 15 годин [7, 11].

### Адреса для листування з автором:

Оринчак Л.Б.  
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2  
Івано-Франківський національний медичний університет  
[ifnmu@ifnmu.edu.ua](mailto:ifnmu@ifnmu.edu.ua)

© Оринчак Л.Б., 2013

© «Міжнародний неврологічний журнал», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

Згідно з найбільш поширеною класифікацією статусу вітаміну D, дефіцит вітаміну D розцінюється при рівні 25(OH)D у плазмі крові нижче за 50 нмоль/л, недостатність — 51–75 нмоль/л і достатній (оптимальний) рівень — вище за 75 нмоль/л [7].

Гіпотеза про недостатність в організмі вітаміну D як про фактор ризику розвитку РС формується і розвивається понад 50 років. Виникла вона в 1960 році, коли Acheson et al. (1960) висловили припущення, що захворюваність на РС залежить від кількості годин, проведених на сонці. Далі в експериментальних та епідеміологічних роботах було показано, що вітамін D, імовірно, є посередником між сонячним випромінюванням та імунною системою [9].

При огляді даних великих проспективних епідеміологічних досліджень відзначено, що поширеність РС є найвищою там, де мало вітаміну D, а кількість хворих різко зменшується з наближенням до екватора, оскільки там більше сонця — основного джерела вітаміну D. Встановлено, що особи з низьким рівнем цього вітаміну у сироватці крові мають значно вищий ризик захворіти на РС [8–11]. Ці дані можуть свідчити про його вагому роль у патогенезі РС. Відомо, що вітамін D чинить імуномодулюючу дію і впливає на імунну систему через ряд механізмів, включаючи вплив на дендритні клітини (ДК), які відіграють важливу роль в індукції імунної відповіді. Вітамін D, незалежно від дози, значно гальмує перетворення моноцитів у ДК. Ці результати узгоджуються з даними багатьох досліджень, проведених на здорових людях. Припускають, що вітамін D порушує міграцію ДК до різних органів, а також до центральної нервової системи [12]. Активна форма вітаміну D здатна пригнічувати Th1-лімфоцити і збільшувати популяцію Th2-лімфоцитів, які продукують протизапальні цитокіни. Поза сумнівом, вітамін D інгібує фактор некрозу пухлини альфа, який є ключовим фактором запалення, пригнічує синтез ІЛ-1, -2 і ІФН- $\gamma$ , підвищує рівень ІЛ-4. Вітамін D має як імунорегуляторний, так і модулюючий ефект завдяки своїй протизапальній імунній активності і частково підвищує функціональну спроможність регуляторних Т-клітин [1].

**Метою** нашого дослідження стало визначення зв'язку між дефіцитом 25-гідрокси-холекальциферолу вітаміну D та розвитком РС.

## Матеріали і методи

З грудня 2012 року по лютий 2013 року на базі неврологічного відділення Івано-Франківської ОКЛ клініко-неврологічно та лабораторно обстежено 68 хворих на РС жителів м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області, з них 39 жінок та 29 чоловіків із вірогідно підтвердженим діагнозом РС. Середній вік пацієнтів становив  $37,7 \pm 9,7$  року, середня тривалість захворювання —  $10,3 \pm 6,6$  року, середній ступінь тяжкості за шкалою Expanded Disability Status Scale (EDSS) —  $4,7 \pm 1,3$  бала. Визначено вміст 25(OH)D у сироватці

крові хворих на РС та в осіб контрольної групи, залежності від статі, віку, тривалості захворювання пацієнтів. Для діагностики РС використовували критерії McDonald et al. (2010). Діагноз РС встановлювали на підставі ретельного виявлення і вивчення скарг, анамнезу захворювання та параклінічних (МРТ) методів обстеження хворих. Критеріями виключення вважали пацієнтів, які отримували гормональну терапію, а також тих, хто був на морі чи відвідував солярій упродовж останніх 3 місяців, що передували обстеженню. Це стосувалося й осіб контрольної групи. У контрольну групу включили 10 практично здорових осіб, середній вік  $37,3 \pm 8,7$  року.

Вміст 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові визначали імуноферментним методом (набір IDS OSTEIA), використовуючи спеціальні набори реактивів фірми Immunodiagnostik Systems (Великобританія) та дотримуючись інструкції виробника. Результати зчитували, використовуючи прилад Stat Fax 303 Plus (США) при довжині хвилі 450 та 630 нанометрів (нм). Згідно з отриманими результатами прилад автоматично креслив лінійну, логарифмічну або напівлогарифмічну криву на підставі визначеного оптичного поглинання й вираховував концентрацію вітаміну 25(OH)D у досліджуваних пробах.

Статистичне опрацювання отриманих результатів щодо рівня сироваткового 25(OH) вітаміну D здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 7.0, використовуючи t-критерій Стьюдента. Вірогідними вважали зміни показників за умови  $P < 0,05$ .

## Результати дослідження та їх обговорення

Під час дослідження нами виявлено пониження рівня вітаміну D у сироватці крові усіх 68 обстежених хворих на РС порівняно з практично здоровими особами (табл. 1).

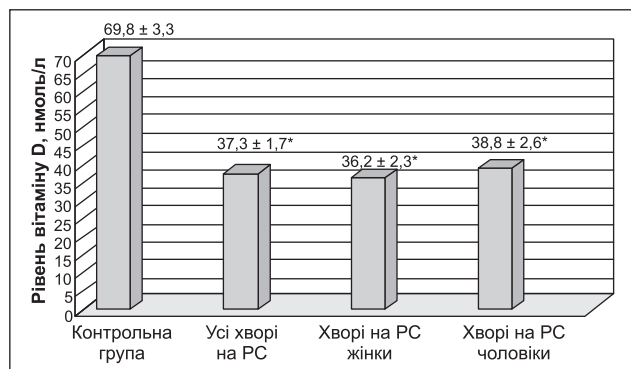
Згідно з табл. 1, середні значення концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на РС були значно нижчими і статистично вірогідно ( $P < 0,01$ ) відрізнялися від значень норми у здорових осіб ( $37,3 \pm 1,7$  нмоль/л проти  $69,8 \pm 3,3$  нмоль/л відповідно). Ця закономірність однаково стосувалася групи хворих на РС чоловіків, а також жінок. Проведені нами дослідження підтвердили, що синтез вітаміну D порушується при РС, і ці зміни є значно вираженими як у чоловіків, так і у жінок. Звертає на себе увагу, що середні значення концентрації вітаміну D у сироватці крові осіб контрольної групи Західного регіону України є нижчими порівняно з нормативними даними ( $69,8 \pm 3,3$  нмоль/л проти 75 нмоль/л відповідно), що свідчить про його недостатність.

Виявлено, що показники концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на РС не залежать від статі пацієнтів, що відображено у табл. 2.

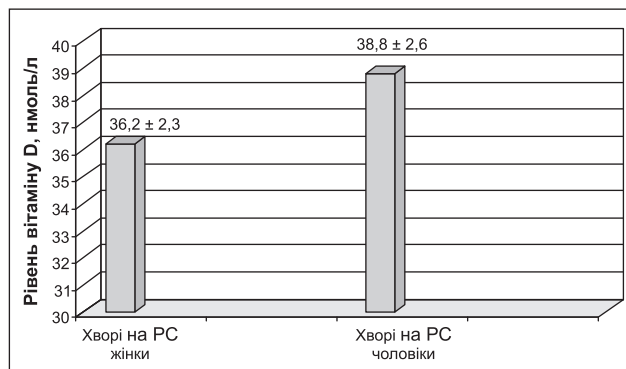
Як видно з табл. 2, вірогідної різниці між рівнем вітаміну D у сироватці крові хворих на РС чоловіків порівняно з жінками не виявлено ( $p > 0,05$ ,  $t = 0,75$ ). Водночас відомо, що жінки належать до групи ризику

**Таблиця 1. Зміна концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на РС різної статі порівняно з контрольною групою**

Обстежені групи	Кількість обстежених у групі (n)	Середні значення досліджуваного показника та їх стандартні похибки (M ± m, нмоль/л)	Коефіцієнт Стьюдента (t)	Вірогідність різниці (P)
Контрольна група	10	69,8 ± 3,3	–	–
Хворі чоловіки	29	38,8 ± 2,6	7,28	< 0,01
Хворі жінки	39	36,2 ± 2,3	8,31	< 0,01
Усі хворі на РС	68	37,3 ± 1,7	8,66	< 0,01

**Рисунок 1. Порівняння середньої концентрації вітаміну D у сироватці крові осіб контрольної групи й у хворих на РС різної статі**

Примітка: \* –  $P < 0,01$  порівняно з групою здорових осіб.

**Рисунок 2. Порівняння середньої концентрації вітаміну D у сироватці крові осіб, хворих на РС, різної статі****Таблиця 2. Зміна концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на РС залежно від статі**

Обстежені групи	Кількість обстежених у групі (n)	Середні значення досліджуваного показника та їх стандартні похибки (M ± m, нмоль/л)	Коефіцієнт Стьюдента (t)	Вірогідність (P)
Хворі на РС жінки	39	36,2 ± 2,3	–	–
Хворі на РС чоловіки	29	38,8 ± 2,6	0,75	> 0,05

**Таблиця 3. Зміна концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на РС залежно від віку хворих та порівняно з контрольною групою**

Вік хворих (роки)	Кількість обстежених у групі (n)	Середні значення досліджуваного показника та їх стандартні похибки (M ± m, нмоль/л)	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з контрольною групою	Вірогідність різниці (P) порівняно з контрольною групою
Контрольна група	10	69,8 ± 3,3	–	–
До 30 років	13	40,2 ± 3,0	6,57	< 0,01
30–40 років	26	33,2 ± 2,3	9,03	< 0,01
40–50 років	23	42,0 ± 3,5	5,77 t = 2,10*	< 0,01 < 0,05*
Понад 50 років	6	30,9 ± 6,6	5,28	< 0,01

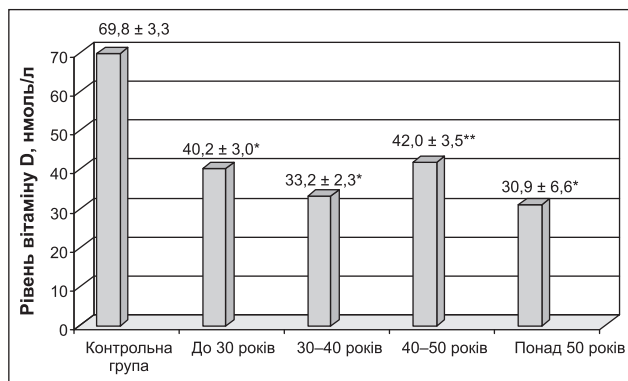
Примітка: \* – вірогідність різниці ( $P < 0,05$ ) порівняно з групою хворих віком 30–40 років.

з розвитку дефіциту вітаміну D серед населення України [6]. Це може свідчити про те, що його концентрація при РС визначається не гендерними особливостями, а іншими етіопатогенетичними механізмами, специфічними саме для цього захворювання.

У 68 обстежених нами хворих на РС різного віку середні значення концентрації вітаміну D у сироватці крові виявилися значно нижчими і статистично вірогідно відрізнялися від показників норми у здорових осіб (табл. 3).

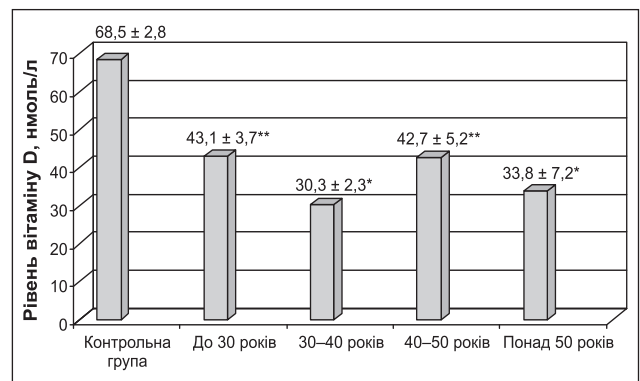
Актуальним є питання дослідження рівня вітаміну D жінок віком 45–55 років, оскільки саме цей період пов'язаний із настанням менопаузи. Вісім із десяти жінок у період після менопаузи відчувають нестачу вітаміну D [5]. Цей дефіцит може бути пов'язаний з тим, що під час менопаузи знижується рівень естрогенів у крові. Естрогени регулюють вміст вітаміну D та впливають на метаболізм кальцію. Зниження їх рівня призводить до підвищення концентрації кальцію в крові, тобто вимивання його із кісткової тканини. На формування дефіциту кальцію і вітаміну D у постменопаузі, крім головної причини — пониження

рівня естрогенів, впливає ще кілька дуже значимих чинників. Серед них порушення функції шлунково-кишкового тракту (зниження секреції лактази, мальабсорбція та ін.), що призводять до значного зменшення надходження кальцію з їжею, зменшення інсоляції та зниження синтезу вітаміну D<sub>3</sub> у шкірі, порушення рухової активності, обмеження фізичної активності, що сприяє зниженню рівня вітаміну D у плазмі крові. Недостатня кількість вітаміну D у період менопаузи є фактором ризику виникнення багатьох захворювань, серед яких гіпертонічна хвороба. Припускають, що вітамін D впливає на систему ренін-ангіотензину, стан судин, порушення ліпідного обміну, регулює проліферацію та диференціацію моноцитів серця, стимулює швидкі потоки Ca<sup>2+</sup> у серцевому м'язі [2]. Відомо, що дефіцит вітаміну D сприяє розвитку цукрового діабету (ЦД) II типу (регулює вуглеводний обмін, стимулює засвоєння інсуліну, а при наявності ЦД дефіцит цього вітаміну сприяє декомпенсації захворювання), раку молочних залоз (через здатність вітаміну D справляти антипроліферативний ефект на клітини раку), остеопорозу (регуляція мінерального



**Рисунок 3. Порівняння середньої концентрації вітаміну D у сироватці крові осіб контрольної групи і групи хворих на РС різного віку**

Примітки: \* — P < 0,01 порівняно з групою здорових осіб; \*\* — P < 0,05 порівняно з групою хворих на РС віком 30–40 років.



**Рисунок 4. Порівняння середньої концентрації вітаміну D у сироватці крові жінок контрольної групи і групи хворих на РС жінок різного віку**

Примітки: \* — P < 0,01 порівняно з групою здорових осіб; \*\* — P < 0,05 порівняно з групою хворих жінок віком 30–40 років.

**Таблиця 4. Зміна концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на РС жінок залежно від віку хворих та порівняно з контрольною групою**

Вік хворих на РС жінок (роки)	Кількість обстежених у групі (n)	Середні значення досліджуваного показника та їх стандартні похибки (M ± m, нмоль/л)	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з контрольною групою	Вірогідність різниці (P) порівняно з контрольною групою
Контрольна (тільки жінки)	5	68,5 ± 2,8	–	–
До 30 років	5	43,1 ± 3,7	5,48 t = 2,94*	< 0,01 < 0,05*
30–40 років	17	30,3 ± 2,3	10,55	< 0,01
40–50 років	12	42,7 ± 5,2	4,35 t = 2,18*	< 0,01 < 0,05*
Понад 50 років	5	33,8 ± 7,2	4,48	< 0,01

Примітка: \* — вірогідність різниці (P) порівняно з групою хворих віком 30–40 років.

Таблиця 5. Зміна концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на РС залежно від тривалості РС та порівняно з контрольною групою

Тривалість захворювання (роки)	Кількість обстежених у групі (n)	Середні значення досліджуваного показника та їх стандартні похибки (M ± m, нмоль/л)	Коефіцієнт Стьюдента (t) порівняно з контрольною групою	Вірогідність різниці (P) порівняно з контрольною групою
Контрольна група	10	69,8 ± 3,3	–	–
До 1 року	3	36,4 ± 4,2	–	–
1–5 років	16	36,8 ± 2,8	7,54	< 0,01
5,5–10 років	19	40,8 ± 4,1	5,45	< 0,01
Понад 10 років	30	35,4 ± 2,5	8,27	< 0,01

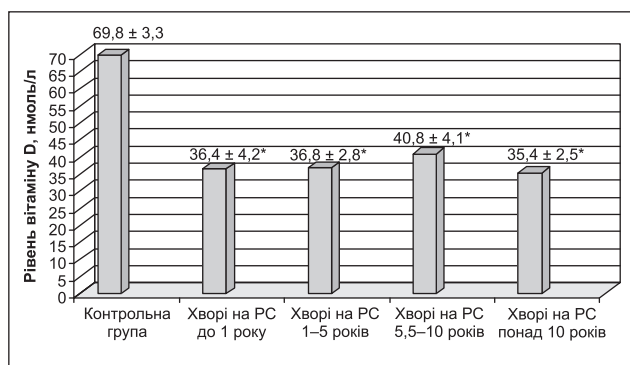


Рисунок 5. Порівняння середньої концентрації вітаміну D у сироватці крові осіб контрольної групи і у хворих на РС залежно від тривалості захворювання на РС

Примітка: \* —  $P < 0,01$  порівняно з групою здорових осіб.

обміну), м'язової слабкості (регулює рівень паратгормону та кальцію в гладкій мускулатурі), також вітамін D впливає на імунну систему, відіграючи важливу роль при різних аутоімунних захворюваннях [3].

Саме тому нами зроблений аналіз коливання вмісту цього вітаміну у сироватці крові жінок, хворих на РС, різних вікових категорій (табл. 4).

При аналізі даних, наведених у табл. 4, звертають на себе увагу ті ж самі закономірності, що стосуються загальної групи обстежених нами хворих на РС. Рівень концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на РС жінок різного віку є нижчим порівняно з групою практично здорових осіб жіночої статі. Разом із тим уміст його у сироватці крові жінок віком до 30 років і 40–50 років статистично вірогідно перевищував показники виділеної підгрупи жінок віком 30–40 років. Таким чином, стає очевидним, що не постменопаузальні механізми викликають зниження вмісту вітаміну D у виділеній намі групі хворих на РС. Згідно з даними літературного огляду і наших досліджень, середній вік дебюту РС припадає на часовий інтервал 30–40 років. Очевидно, зниження рівня вітаміну D є вагомим етіологічним чинником розвитку цього захворювання.

Результати аналізу змін рівня вітаміну D у сироватці крові хворих на РС залежно від тривалості захворювання на РС наведені у табл. 5.

Як видно з табл. 5, спостерігається статистично вірогідна різниця між середніми значеннями досліджуваного показника у хворих на РС із різною тривалістю захворювання та практично здоровими особами ( $P < 0,01$ ). Не враховували групу хворих у дебюті РС через її нечисленність ( $n = 3$ ). Водночас не виявили статистично вірогідних відмінностей між підгрупами із різною тривалістю патологічного процесу ( $P > 0,05$ ). Ці дані відображені на рис. 5.

## Висновки

Проведені нами дослідження засвідчили, що недостатність вітаміну D у сироватці крові хворих на РС, імовірно, може бути одним з етіологічних факторів виникнення цього захворювання. Це підтверджують отримані нами дані про пониження його концентрації у сироватці крові хворих на РС як чоловіків, так і жінок різного віку, з різною тривалістю патологічного процесу. Особливо вираженими є ці зміни в осіб віком 30–40 років, яких можна виділити у групу ризику з приводу розвитку РС у Західному регіоні України.

## Список літератури

1. Вертегел А.О., Овчаренко Л.С. Остеогенез і імунні процеси в дітей / А.О. Вертегел, Л.С. Овчаренко // *Здоров'я ребенка*. — 2009. — № 4(19). — С. 10-15.
2. Евтушенко С.К. и др. Новые возможности в терапии рассеянного склероза // *Международный неврологический журнал*. — 2006. — № 35. — С. 34-42.
3. Квашина Л.В., Ониськова О.В. Забезпеченість вітаміном D та ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи / Л.В. Квашина, О.В. Ониськова // *Современная педиатрия*. — 2011. — № 5(39). — С. 61-64.
4. Комісаренко Ю.І., Антоненко О.В. Рівень вітаміну D і його зв'язок із вмістом глікованого гемоглобіну у хворих на цукровий діабет мешканців м. Києва // *Ендокринологія*. — 2012. — Т. 17, № 2. — С. 40-43.
5. Левченко І.Л. Гендерні особливості надсегментарної вегетативної регуляції у хворих на рецидивуючий перебіг

розсіяного склерозу // *Медицина сьогодні і завтра*. — 2011. — № 3(52). — С. 107-112.

6. Маличенко С.Б. Постменопаузальный симптомо-комплекс: роль кальция и витамина D в профилактике и лечении клинических проявлений эстрогенного дефицита / С.Б. Маличенко // *Диалог о здоровой жизни*. — 2007. — № 3. — С. 2-4.

7. Поворознюк В.В., Балацька Н.І. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // *Боль. Суставы. Позвоночник*. — 2012. — № 4(08). — С. 5-11.

8. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.. *Рассеянный склероз: руководство для врачей / Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н.* — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — С. 20-21.

9. Ascherio A. *Vitamin D and multiple sclerosis / A. Ascherio, K.L. Munger, K.C. Simon // Lancet Neurol*. — 2010 Jun. — 9(6). — P. 599-612.

10. Goris A., Pauwels I., Dubois B. *Progress in multiple sclerosis genetics // Curr. Genomics*. — 2012 December. — 13(8). — P. 646-663.

11. Michael P. Chu, Kannayiram Alagiakrishnan, Cheryl Sadowski. *The cure of ageing: vitamin D-magic or myth? // Postgrad. Med. J.* — 2010. — 86. — P. 608-616.

12. Tabarkiewicz J., Bartosik-Psujek H., Pocinska K. *Immunomodulatory effects of vitamin D on monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis / J. Tabarkiewicz, H. Bartosik-Psujek, K. Pocinska // Multiple Sclerosis*. — 2010 Nov 30. — 16(12). — P. 1513-1516.

Отримано 09.08.13 □

Оринчак Л.Б.

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня  
Івано-Франківський національний медичний  
університет

#### ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ВИТАМИНА D В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАССЕЯНЫМ СКЛЕРОЗОМ КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ ФАКТОР ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭТОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

**Резюме.** Согласно современным данным, рассеянный склероз развивается у лиц с генетической предрасположенностью к аутоиммунным заболеваниям под воздействием факторов внешней среды, к которым также относится недостаточность витамина D. В статье приведены патогенетические механизмы влияния витамина D на развитие рассеянного склероза. Рассмотрены изменения концентрации уровня витамина D в сыворотке крови 68 обследованных нами больных рассеянным склерозом по сравнению с практически здоровыми лицами в зависимости от пола, возраста, продолжительности заболевания пациентов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, этиология, патогенез, витамин D.

Orynychak L.B.

Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital  
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk,  
Ukraine

#### CHANGES IN THE CONCENTRATION OF VITAMIN D IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AS A PATHOGENETIC FACTOR OF THIS DISEASE

**Summary.** According to current data, multiple sclerosis develops in people with a genetic predisposition to autoimmune diseases under the influence of environmental factors that also include a lack of vitamin D. The article presents the pathogenetic mechanisms of vitamin D influence on the development of multiple sclerosis. There were considered the changes in the concentration of vitamin D in the blood serum of 68 surveyed patients with multiple sclerosis, compared to apparently healthy individuals, depending on sex, age, duration of disease.

**Key words:** multiple sclerosis, etiology, pathogenesis, vitamin D.