



Л. Б. ОРИНЧАК

Івано-Франківська обласна клінічна лікарня  
Івано-Франківський національний медичний університет  
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Зміни концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на розсіяний склероз залежно від клінічних характеристик захворювання

**Мета** — дослідити зміни концентрації 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) у сироватці крові дорослих осіб, хворих на розсіяний склероз (РС), залежно від клінічних характеристик захворювання.

**Матеріали і методи.** Обстежено 68 хворих на РС (жителі Івано-Франківська та Івано-Франківської області), з них 39 жінок та 29 чоловіків, з верифікованим діагнозом РС. Середній вік пацієнтів —  $(37,7 \pm 9,7)$  року, середній ступінь тяжкості за шкалою EDSS —  $(4,7 \pm 1,3)$  бала. У контрольну групу залучено 10 практично здорових осіб (середній вік —  $(37,3 \pm 8,7)$  року). Вміст 25(OH)D у сироватці крові визначали імуноферментним методом.

**Результати.** У пацієнтів з вторинно-прогресивним типом перебігу РС спостерігали статистично значуще зниження рівня 25(OH)D порівняно з групою хворих із ремісивно-рецидивним перебігом. Виявлено статистично значущу різницю цього показника у пацієнтів із РС середньої тяжкості й тяжким РС.

**Висновки.** Рівень 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежить від клінічних характеристик захворювання. Так, найнижчі значення виявлено у хворих з вторинно-прогресивним типом перебігу і 6—9 балами за шкалою EDSS.

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

Розсіяний склероз (РС) — одне з найпоширеніших хронічних мультифакторних захворювань центральної нервової системи. Медико-соціальне значення проблеми РС зумовлено тим, що на нього хворіють переважно молоді люди [5]. Незважаючи на прогрес у розумінні етіології й патогенезу РС, залишається багато запитань, на які досі не дали вичерпної відповіді [4].

Останніми роками отримано докази того, що вітамін D має протективний ефект при РС, а вперше про це згадано у роботах А. Acherion та співавт. (1960) [9]. Установлено, що особи з низьким рівнем цього вітаміну в сироватці крові мають значно вищий ризик захворіти на РС [2, 7, 9, 10, 15]. Відомо також, що захворювання найбільш поширене на територіях з прохолодним і вологим кліматом. Уживання морепродуктів зменшує ризик розвитку РС, як і міграція у низькі широти [2, 7, 11].

Сучасні дослідження довели потенційний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і збільшенням непрацездатності при РС [8, 9, 18].

Недостатність вітаміну D вважають однією з проблем охорони здоров'я у світі, оскільки вона набула характеру пандемії. За оцінками, 1 млрд осіб мають дефіцит вітаміну D незалежно від вікової категорії або регіону [3].

Вітамін D синтезується у шкірі з холестеринпохідного провітаміну при опроміненні сонячним світлом та надходить в організм з їжею. Пігментація шкіри, час доби, географічна довгота, пора року, старіння, застосування сонцезахисних кремів, харчування мають значний вплив на синтез цього вітаміну в епідермісі [3].

Метаболізм синтезованого в шкірі й перорально поглиненого вітаміну D відбувається у печінці, де він перетворюється на 25-гідроксивітамін D (25(OH)D), який потім у нирках перетворюється на 1,25-гідроксивітамін D (1,25(OH)2D) — активну форму вітамі-

© Л. Б. Оринчак, 2013

ну. Кращим маркером статусу вітаміну D прийнято вважати концентрацію 25(OH)D у сироватці крові, що відображує кількість вітаміну, як синтезованого в шкірі, так і отриманого з їжею [3, 15].

Фізіологічна роль вітаміну D полягає не лише у контролі мінерального обміну, а й у його впливі на регуляцію білкового та ліпідного обмінів, синтез гормонів, ферментів, проліферацію і диференціацію клітин, підтримання імунної системи, функціональної активності внутрішніх органів, зокрема шлунково-кишкового тракту, нервової і серцево-судинної систем [1, 3, 15].

Вітамін D, який утворюється в епідермісі під дією ультрафіолетового опромінення, може спричинити імуносупресію, індуковану ультрафіолетом. Порушення сприйнятливості тканин до вітаміну D призводить до змін в імунитеті [1]. Відомо, що цей вітамін володіє імуномодулювальною активністю і діє на імунну систему через низку механізмів. Він впливає як на природжений (макрофаги), так і на набутий (дендритні клітини (ДК)) імунитет. Вітамін D, незалежно від дози, гальмує перетворення моноцитів на ДК. Припускають, що цей вітамін порушує міграцію ДК до органів і центральної нервової системи [19]. Він регулює проліферацію та апоптоз ДК і Т-хелперів. Установлено прямий та непрямої зв'язок між регуляцією розвитку Т-клітин і функцією вітаміну D. За його відсутності разом із сигналами через рецептор вітаміну D проліферуються автореактивні Т-клітини. За наявності вітаміну D і активного рецептора баланс у вмісті Т-клітин відновлюється, тобто, низький рівень вітаміну D асоційований з розвитком Th<sub>1</sub>-обумовленого аутоімунного процесу. За принципом зворотного зв'язку вітамін D бере участь у паракринній регуляції запалення і посиленні диференціювання CD4, підвищенні функції Т-супресорних клітин. Активні форми вітаміну D індукують імунну толерантність. Активна форма вітаміну D здатна пригнічувати Th<sub>1</sub>-лімфоцити та збільшувати популяцію Th<sub>2</sub>-лімфоцитів, які продукують протизапальні цитокіни. Вітамін D інгібує синтез фактора некрозу пухлин  $\alpha$ , який є ключовим чинником запалення, а також інтерлейкіну-12 та інтерферону- $\gamma$ , підвищує рівень інтерлейкіну-4. У дослідженні В. D. Mahon та співавт. (2003) показано, що застосування вітаміну D вірогідно не впливає на вміст фактора некрозу пухлин  $\alpha$  та інтерферону- $\gamma$ , а підвищує сироватковий рівень трансформівного фактора росту. Вітамін D має як імунорегуляторний, так і модулювальний ефект завдяки протизапальній імунній активності й частково підвищує функціональну спроможність регуляторних Т-клітин. Це свідчить про важливу роль цього вітаміну в патогенезі РС [1].

Згідно з поширеною класифікацією статусу вітаміну D дефіцитом вважають рівень 25(OH)D у плазмі крові нижче за 50 нмоль/л, недостатністю — 51—75 нмоль/л, достатнім (оптимальним) рівнем — понад 75 нмоль/л [6].

**Мета роботи** — дослідити зміни 25-гідрокси-вітаміну D у сироватці крові дорослих осіб, хворих на РС, залежно від клінічних характеристик захворювання.

### Матеріали і методи

У період з грудня 2012 р. до лютого 2013 р. на базі неврологічного відділення Івано-Франківської обласної клінічної лікарні проведено клініко-неврологічне обстеження та лабораторні дослідження 68 хворих на РС жителів м. Івано-Франківська та Івано-Франківської області, з них 39 жінок та 29 чоловіків з верифікованим діагнозом РС. Середній вік пацієнтів —  $(37,7 \pm 9,7)$  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.

Для діагностики РС використовували критерії Мак-Дональда та співавт. (2010). Діагноз РС встановлювали на підставі виявлення і вивчення скарг, анамнезу захворювання та параклінічних (магнітно-резонансна томографія) методів обстеження хворих. До дослідження не залучали хворих, які отримували гормональну терапію, були на морі чи відвідували солярій упродовж останніх 3 міс до огляду. Контрольну групу становили 10 практично здорових осіб (середній вік —  $(37,3 \pm 8,7)$  року).

Визначали вміст 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежно від клінічних характеристик захворювання та осіб контрольної групи. Для цього застосовували імуноферментний метод з використанням наборів реактивів IDS Osteia (Immunodiagnostik Systems, Велика Британія), дотримуючись інструкції виробника. Результати зчитували за допомогою приладу Stat fax 303 Plus (США) при довжині хвилі 450 та 630 нм. Прилад автоматично креслив лінійну, логарифмічну або напівлогарифмічну криву на підставі визначеного оптичного поглинання та вираховував концентрацію вітаміну 25(OH)D у досліджуваних пробах.

Статистичне опрацювання отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 7.0, використовуючи t-критерій Стьюдента. Статистично значущими вважали зміни показників при  $p < 0,05$ .

### Результати та обговорення

У 26 хворих на РС відзначено стадію загострення патологічного процесу, тому ми провели порівняльний аналіз змін концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежно від активності патологічного процесу. Встановлено, що на стадії загострення цей показник у середньому дорівнював  $(33,6 \pm 2,8)$  нмоль/л, а на стадії ремісії —  $(39,6 \pm 2,2)$  нмоль/л. Виявлено тенденцію до зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові хворих під час загострення РС порівняно з періодом ремісії, хоча вона не досягла характеру статистично значущих відмінностей ( $p > 0,05$ ,  $t = 1,70$ ). За даними

літератури цей показник значно нижчий під час фази загострення, а у пацієнтів з вищою концентрацією 25(OH)D ризик загострення був значно нижчим порівняно з тими, хто перебував у стадії ремісії РС [8, 18]. Так, при підвищенні вмісту 25(OH)D у плазмі крові вдвічі ризик загострення знижувався на 27%. Установлено тісний обернений зв'язок між частотою рецидивів і рівнем 25(OH)D [10, 16].

Цікаві закономірності виявлено при аналізі змін концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежно від типу перебігу захворювання. Зафіксовано значне зниження цього показника у разі ремісивно-рецидивного (44 пацієнти) та вторинно-прогресивного (21 пацієнт) типу перебігу РС порівняно з контрольною групою ( $(40,8 \pm 2,1)$ ,  $(31,0 \pm 2,8)$ ,  $(69,8 \pm 3,3)$  нмоль/л відповідно,  $p < 0,01$ ). Не враховували групу хворих з первинно-прогресивним перебігом через невелику кількість пацієнтів у ній ( $n=3$ ). Різниця показників між групами хворих з ремісивно-рецидивним та вторинно-прогресивним РС була статистично значущою ( $p < 0,05$ ).

Отже, проведені нами дослідження довели, що синтез вітаміну D активно регулюється при РС. Вміст 25(OH)D можна використовувати як маркер тяжкості патологічного процесу при РС, оскільки зменшення його концентрації у сироватці крові корелює з наростанням тяжкості перебігу захворювання, тобто його прогресуванням. Отримані результати узгоджуються з даними В. Weinstock-Guttman та співавт., які вивчали взаємозв'язок між вмістом 25(OH)D у плазмі крові хворих на РС та ступенем інвалідації. Виявлено тісний кореляційний зв'язок між низьким рівнем 25(OH)D і високим ступенем інвалідації пацієнтів [13]. Інші автори встановили, що значення цього показника у пацієнтів з первинно-прогресивним перебігом наближалось до такого здорових осіб [8].

Нами встановлено, що вміст 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежав від тяжкості клінічного стану пацієнтів за шкалою EDSS. Середні

значення цього показника у хворих на РС незалежно від рівня тяжкості були вірогідно нижчими порівняно з групою здорових осіб ( $(69,8 \pm 3,3)$  нмоль/л,  $p < 0,01$ ). Виявлено вірогідну відмінність за вмістом 25(OH)D між пацієнтами із РС середнього ступеня тяжкості (53 особи) і тяжким РС (7 осіб) —  $(39,0 \pm 2,0)$  та  $(26,4 \pm 2,6)$  нмоль/л відповідно ( $p < 0,01$ ). У 8 осіб з РС легкого ступеня тяжкості середній вміст 25(OH)D дорівнював  $(35,7 \pm 3,7)$  нмоль/л. Зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС супроводжується наростанням тяжкості патологічного процесу при РС. Отримані результати мають важливе значення, оскільки відомо, що вітамін D відіграє провідну роль у запобіганні розвитку аутоімунних захворювань, про що йшлося вище. Таким чином, унаслідок зниження вмісту 25(OH)D відбувається прогресування РС, а отже, зростання бала за шкалою інвалідації EDSS. Подібні результати отримані іншими авторами [14, 17, 20]. Проте у дослідженні, проведеному в Ірані у 2010 р., не виявлено зв'язку між ступенем інвалідації та рівнем 25(OH)D [12].

Перевентивну терапію отримували 21 (38%) пацієнт: 8 — глатирамеру ацетат (Копаксон) у дозі 40 мг підшкірно 3 рази на тиждень протягом 2 років, 4 — лаквінімод у дозі 1 таблетка (0,6 мг) на добу протягом 3 років, 4 — окрелізумаб в дозі 20 мг за схемою протягом 1 міс, 3 — Авонекс у дозі 6 млн МО внутрішньом'язово 1 раз на тиждень протягом 2 років, 1 — Бетфер 1а у дозі 12 млн МО 1 раз на тиждень протягом 1 року, 1 — терифлуномід 1 у дозі 14 мг на добу протягом 2 років. У пацієнтів, які приймали превентивну терапію, вміст 25(OH)D становив у середньому  $(37,6 \pm 2,6)$

Т а б л и ц я  
Коефіцієнти кореляції між вмістом 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС, тривалістю захворювання та балом за шкалою EDSS

	25(OH)D	Тривалість хвороби	Ступінь інвалідації за шкалою EDSS
25(OH)D	—	-0,12	-0,28 ( $p < 0,05$ )
Тривалість хвороби	-0,12	—	0,42 ( $p < 0,05$ )
Ступінь інвалідації за шкалою EDSS	-0,28 ( $p < 0,05$ )	0,42 ( $p < 0,05$ )	—

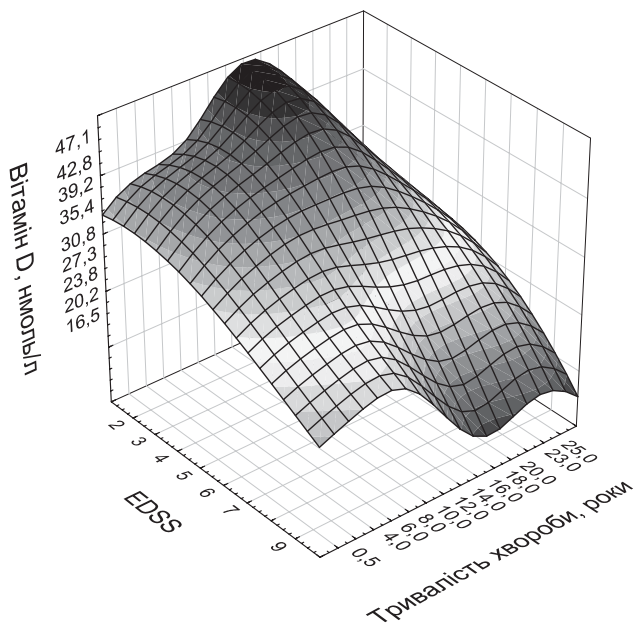


Рисунок. Взаємозв'язки між вмістом вітаміну D у сироватці крові хворих на РС, тривалістю захворювання і балом за шкалою EDSS

нмоль/л, у решти —  $(37,2 \pm 2,2)$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ). Середні значення концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС не залежали від виду отримуваної ними превентивної терапії.

Також було вивчено кореляційні зв'язки між рівнем 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС і такими клінічними характеристиками захворювання, як тривалість хвороби і ступінь інвалідизації за шкалою EDSS (таблиця).

Отже, концентрація 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС не залежить від тривалості хвороби, проте при збільшенні тривалості захворювання на РС спостерігають збільшення ступеня інвалідизації за шкалою EDSS. Ці дані підтверджують, що РС неухильно прогресує і з часом неминує призводить до інвалідизації. Подібні результати отримали Н. Hatamian та співавт. у 2010 р. [12]. При змен-

шенні концентрації 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС спостерігають збільшення бала за шкалою EDSS. Це свідчить, що дефіцит вітаміну D призводить до прогресування РС і наростання ступеня інвалідизації хворих (рисунок).

### Висновки

Проведені нами дослідження засвідчили, що концентрація 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС залежить від клінічних характеристик цього захворювання. Так, найнижчі значення цього показника виявлено у хворих з вторинно-прогресивним типом перебігу РС і з 6—9 балами за шкалою інвалідизації EDSS.

Рівень 25(OH)D у сироватці крові хворих на РС можна використовувати як один із прогностичних маркерів перебігу патологічного процесу при РС.

### Література

1. Ветегел А. О., Овчаренко Л. С. Остеогенез і імунні процеси в дітей // Здоров'я дитини. — 2009. — № 4(19). — С. 141—144.
2. Волошина Н. П., Егоркина О. В. Стратегии лечения рассеянного склероза: эффективность и безопасность // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 4(90). — С. 32—37.
3. Квашина Л. В., Ониськова О. В. Забезпеченість вітаміном D та ризик розвитку захворювань серцево-судинної системи // Современная педиатрия. — 2011. — № 5(39). — С. 61—64.
4. Мальцев Д. В. Рассеянный склероз: нерешенные проблемы и перспективы исследований // Укр. неврол. журн. — 2013. — № 2(27). — С. 8—15.
5. Негрич Т. І., Шоробура М. С. Порівняльна характеристика клініко-патогенетичних ознак розсіяного склерозу у віковому аспекті // Міжнар. неврол. журн. — 2009. — № 6(28). — С. 62—67.
6. Поворознюк В. В., Єфімов А. С., Михальчук Л. М. Вивчення рівня вітаміну D у хворих на цукровий діабет 2 типу з ожирінням // Пробл. ендокрин. патол. — 2013. — № 1. — С. 50—54.
7. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз: Рук-во для врачей. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — С. 20—21.
8. Andrew J. S. Multiple sclerosis and vitamin D // Neurology. — 2011. — Vol. 77. — P. 99—101.
9. Ascherio A., Munger K. L., Simon K. C. Vitamin D and multiple sclerosis // Lancet. Neurol. — 2010. — N 9(6). — P. 599—612.
10. Dörr J., Dörring A., Friedemann P. Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? // JEPMA. — 2013. — N 4(1). — P. 1—12.
11. Goris A., Pauwels I., Dubois B. Progress in multiple sclerosis genetics // Curr. Genomics. — 2012. — Vol. 13(8). — P. 646—663.
12. Hatamian H., Bidabadi E. Is serum vitamin D levels associated with disability in patients with newly diagnosed multiple sclerosis? // J. Neurol. — 2013. — Vol. 12(2). — P. 41—46.
13. Kimball S. M., Ursell M., O'Connor P. Safety of vitamin D<sub>3</sub> in adults with multiple sclerosis // Am. J. Clin. Nutr. — 2007. — Vol. 86. — P. 645—651.
14. Mei I. A., Ponsonby A. L., Dwyer T. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia // J. Neurol. — 2007. — Vol. 254(5). — P. 581—590.
15. Michael P. C., Alagiakrishnan K., Sadowski C. The cure of ageing: vitamin D — magic or myth? // Postgrad. Med. J. — 2010. — Vol. 86. — P. 608—616.
16. Pierrot-Deseilligny C., Rivaud-Péchoix, Clerson P. Relationship between 25-OH-D serum level and relapse rate in multiple sclerosis patients before and after vitamin D supplementation // Ther. Adv. Neurol. Dis. — 2012. — Vol. 5. — P. 187—198.
17. Smolders J., Hupperts R., Barkhof F. Efficacy of vitamin D<sub>3</sub> as add-on therapy in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: A Phase II, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial // J. Neurol. Sci. — 2011. — Vol. 311. — P. 44—49.
18. Stewart N., Simpson S. Interferon-β and serum 25-hydroxyvitamin D interact to modulate relapse risk in MS // Neurology. — 2012. — Vol. 79(3). — P. 254—260.
19. Tabarkiewicz J., Bartosik-Psujek H., Pocinska K. Immunomodulatory effects of vitamin D on monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis // Multiple Sclerosis. — 2010. — 16(12). — P. 1513—1516.
20. Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Jun Q. Vitamin D metabolites are associated with clinical and MRI outcomes in multiple sclerosis patients // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2011. — Vol. 82. — P. 189—195.



Л. Б. ОРИНЧАК

Ивано-Франковская областная клиническая больница  
Ивано-Франковский национальный медицинский университет  
Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

## Изменения концентрации витамина D в сыворотке крови больных рассеянным склерозом в зависимости от клинических характеристик заболевания

**Цель** — исследовать изменения 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови взрослых лиц, больных рассеянным склерозом (РС), в зависимости от клинических характеристик этого заболевания.

**Материалы и методы.** Обследованы 68 больных РС (жители Ивано-Франковска и Ивано-Франковской области), из них 39 женщин и 29 мужчин, с верифицированным диагнозом РС. Средний возраст пациентов —  $(37,7 \pm 9,7)$  года, средняя степень тяжести по шкале EDSS —  $(4,7 \pm 1,3)$  балла. В контрольную группу вошли 10 практически здоровых лиц (средний возраст —  $(37,3 \pm 8,7)$  года). Содержание 25(OH)D в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

**Результаты.** У пациентов с вторично-прогрессирующим типом течения РС наблюдается статистически достоверное снижение уровня 25(OH)D по сравнению с группой больных с ремиттирующе-рецидивирующим течением. Выявлены статистически значимые различия этого показателя у пациентов с РС средней тяжести и тяжелым РС.

**Выводы.** Уровень 25(OH)D в сыворотке крови больных РС зависит от клинических характеристик заболевания. Так, наиболее низкие его значения имели больные с вторично-прогрессирующим типом течения и с 6—9 баллами по шкале EDSS.

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

L. B. ORYNCHAK

Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital  
Ivano-Frankivsk National Medical University  
Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

## Changes of vitamin D concentration level in the serum of patients with multiple sclerosis according to clinical characteristics of the disease

**Objective** — to study comparative characteristic of 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) concentration in the serum of examined adults, patients with multiple sclerosis (MS), depending on the clinical characteristics of the disease.

**Methods and subjects.** The study involved 68 patients with MS (Ivano-Frankivsk city and region), including 39 women and 29 men with confirmed MS diagnosis. The mean age of MS patients was  $37.7 \pm 9.7$  years, average disease duration was  $10.3 \pm 6.6$  years, and the average severity on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) was  $4.7 \pm 1.3$  points. The control group consisted of 10 healthy individuals (mean age —  $37.3 \pm 8.7$  years). The content of 25(OH)D in blood serum was determined by ELISA measured.

**Results.** It was found that there is a statistically significant decrease in vitamin D level among patients with Secondary-Progressive Multiple Sclerosis (SPMS), compared with the group of patients with Relapsing-Remitting MS (RRMS). There is a statistically significant difference in vitamin D level between patients with an average MS severity compared with a group of MS patients, where EDSS score was the highest.

**Conclusions.** Our results evidenced that level of 25(OH)D in the serum of MS patients depends on the clinical characteristics of the disease. Thus, patients with the most severe type of Secondary-Progressive Multiple Sclerosis and with the highest score (6—9) on the Kurtzke Expanded Disability Status Scale had the lowest vitamin D level.

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