

УДК 616.832-004.2:614.253.8(477.44):577.16

МАЛИК С.Л., МОСКОВКО С.П., КОСТЮЧЕНКО А.В.
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

ВПЛИВ СОНЯЧНОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ ТА СТАТУСУ ВІТАМІНУ D НА КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХВОРИХ НА МНОЖИННИЙ СКЛЕРОЗ У ПОПУЛЯЦІЇ ВІННИЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Резюме. Метою даного дослідження було вивчення зв'язку між сонячною експозицією, сироватковим рівнем 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) і депресивними симптомами, відчуттям тривоги, втоми, когнітивними порушеннями у хворих на множинний склероз (МС) у популяції Вінницької області. Проаналізовано дані спостереження за 77 пацієнтами з МС. Поширеність дефіциту вітаміну D становила 35,1 %. Показник забезпеченості організму вітаміном D обернено корелював із симптомами депресії ($r = -0,251$; $p = 0,026$), втоми ($r = -0,342$; $p = 0,002$), віком ($r = -0,248$; $p = 0,030$). Високі рівні сонячної експозиції обернено корелювали з оцінкою за EDSS ($r = -0,256$; $p = 0,024$) та меншою вираженістю депресивних симптомів ($r = -0,227$; $p = 0,047$) у пацієнтів із МС у популяції Вінницької області.

Ключові слова: множинний склероз, сонячна експозиція, вітамін D, депресія, втома, Вінницька область.

Вступ

Множинний склероз (МС) є хронічним демієлінізуючим захворюванням центральної нервової системи, при якому поряд із можливим генетичним внеском (сімейні форми становлять до 2–5 % випадків) роль чинника, або фактора ризику, захворювання відіграє взаємодія факторів зовнішнього середовища [1, 10]. Градієнт збільшення поширеності МС у міру віддалення від екватора є однією з найбільш досліджуваних епідеміологічних особливостей МС [3]. Географічна віддаленість від екватора може бути пов'язана з ризиком розвитку МС через зменшену кількість сонячних днів протягом року. Це узгоджується з гіпотезою щодо протективного ефекту ультрафіолетіндукованої імуносупресії при МС [9]. В.Р. Becklund et al. (2010) надрукували дані, що саме по собі ультрафіолетове опромінення в умовах експериментального автоімунного енцефаліту може мати протективний ефект, котрий є незалежним від рівня сироваткового 25-гідроксихолекальциферолу (25(OH)D) і вітаміну-D-опосередкованого імунологічного ефекту [15]. Водночас висловлюються припущення, що можлива дія ультрафіолетового опромінення не виключає паралельного імунологічного ефекту 1,25(OH)2D, що був раніше продемонстрований у багатьох різних дослідженнях, у яких протективний ефект ультрафіолетового опромінення встановлено не було [14].

На сьогодні є докази існування оберненої кореляції між зменшеною сонячною експозицією, низьким споживанням вітаміну D, низьким рівнем циркулюючого 25(OH)D і ризиком розвитку МС [2, 4, 12, 13], а також докази того, що низький сироватковий рівень 25(OH)D пов'язаний із клінічним перебігом МС [8, 16].

Попередні дослідження, що вивчали асоціацію між симптомами депресії, втоми і когнітивних порушень та рівнем 25(OH)D як серед здорових осіб, так і у хворих на МС, продемонстрували контраверсійні результати [5, 6, 11, 17]. Досі невідомо, чи були втома і психоневрологічні симптоми причиною чи наслідком наявного 25(OH)D-статусу або просто залежали від сонячної експозиції. Крім цього, при розгляді вітаміну D як ключового середовищного фактора не було виключено або враховано дію рівня інсоляції, тоді як, з одного боку, існують докази незалежного від вітаміну D імуномодуючого ефекту

Адреси для листування з авторами:
Малик Світлана Леонідівна
E-mail: svitlana.malyk@yandex.ua
Московко Сергій Петрович
E-mail: mosk6565@gmail.com
Костюченко Андрій Володимирович
E-mail: akostuchenko@yahoo.com

© Малик С.Л., Московко С.П., Костюченко А.В., 2015
© «Міжнародний неврологічний журнал», 2015
© Заславський О.Ю., 2015

інсоляції [15], з іншого — зв'язок між рівнем інсоляції та кількістю утвореного вітаміну D не є прямим.

На даний час головним напрямком сучасних досліджень є вивчення відношення сонячної експозиції та 25(OH)D статусу до окремих симптомів МС, не виключено, що це може мати регіональні відмінності, які пов'язані з етногеографічними та популяційними особливостями. Суттєво, що такі дані стосовно української популяції відсутні.

Мета роботи: вивчити зв'язок між сонячною експозицією, сироватковим рівнем 25(OH)D та депресивними симптомами, відчуттям тривоги, втоми та когнітивними порушеннями у хворих на МС у популяції Вінницької області.

Матеріал та методи

Обстежено 77 пацієнтів із вірогідним діагнозом МС згідно з критеріями діагностики множинного склерозу W. Ian McDonald (2010), які народилися та проживають у Вінницькій області. У всіх хворих діагностовано рецидивуючо-ремітуючий перебіг захворювання, період клінічної ремісії. Вік пацієнтів становив від 18 до 57 років (у середньому — $36,3 \pm 8,4$ року; $M \pm StD$), усі пацієнти були правші. Організація дослідження відповідала положенням Гельсінської декларації (World Medical Association) 1975 року та її перегляду 2000 року.

Під час збору анамнезу та анкетування з'ясували, скільки часу учасники дослідження проводили на сонці. Вплив сонця був категоризований за тривалістю сонячної експозиції: < 1 години; 1–2 години; 2–3 години; ≥ 3 години. Визначення концентрації 25(OH)D у сироватці крові здійснювали за допомогою рідинної хроматографії з використанням стандартного комерційного набору реактивів 25-OH-VITAMIN D (Agilent Technologies, США) згідно з інструкціями фірми-виробника.

Оцінку статусу вітаміну D здійснювали відповідно до сучасної класифікації [7]. Рівень вітаміну D, менший за 50 нмоль/л, розглядається як дефіцит, показники ві-

таміну D від 50,1 до 74,9 нмоль/л — як недостатність, значення вітаміну D у межах 75,0–200,0 нмоль/л розцінюються як варіант норми.

Оцінка тяжкості неврологічного дефіциту здійснювалась за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale). Для дослідження використовували шкали Гамільтона для оцінки тривоги (Hamilton Rating Scale for Anxiety — HAM-A) та депресії (Hamilton Rating Scale for Depression — HAM-D). Рівень астенії визначали за допомогою стандартної версії модифікованої шкали втоми (Modified Fatigue Impact Scale — MFIS). Когнітивні функції досліджували за допомогою слухового тесту в поєднанні з усним пред'явленням числового ряду (Paced Auditory Serial Addition Test — PASAT).

Статистичний аналіз виконували у статистичному пакеті SPSS20 (©SPSS Inc.).

Результати дослідження

У дослідженні брали участь 77 пацієнтів (51 жінка (67,5 %) і 26 (32,5 %) чоловіків) із рецидивуючо-ремітуючим МС. Характеристики досліджуваної когорти, а також тих, які мали нормальний і знижений сироватковий рівень 25(OH)D, наведені в табл. 1. У момент включення в дослідження поширеність тривожних станів, депресивних розладів і втоми становила 29,5; 56,4 та 44,9 % відповідно. Середня кількість правильних відповідей за даними PASAT — $53,05 \pm 5,16$.

Поширеність дефіциту вітаміну D у досліджуваній когорти становила 35,1 % (27/77). Середній вік хворих на МС із зниженими сироватковими рівнями 25(OH)D був вірогідно вищим, ніж у пацієнтів із нормальними показниками забезпеченості організму вітаміном D ($p = 0,036$), що може свідчити про тенденцію до збільшення відсотка осіб, які мають дефіцит вітаміну D із збільшенням віку, що підтверджують результати й інших досліджень [2].

Статистично значущих відмінностей рівнів 25(OH)D у пацієнтів із депресією ($52,72 \pm 15,97$ нмоль/л) та без неї

Таблиця 1. Демографічні та клінічні характеристики хворих на множинний склероз із нормальним і зниженим сироватковим рівнем 25(OH)D

Показник	Усі пацієнти (n = 77)	Нормальний рівень 25(OH)D (n = 50)	Знижений рівень 25(OH)D (n = 27)	P*
Вік (роки)	$36,3 \pm 8,4$	$34,72 \pm 7,48$	$39,22 \pm 9,35$	0,036
Стать (жінки/чоловіки)	51/26	31/19	20/7	0,285
Тривалість МС (роки)	$8,44 \pm 5,35$	$8,40 \pm 5,97$	$8,52 \pm 4,04$	0,929
EDSS (бали)	$3,78 \pm 8,50$	$3,77 \pm 0,54$	$3,80 \pm 0,44$	0,828
HAM-A (бали)	$14,44 \pm 0,50$	$13,10 \pm 8,46$	$16,93 \pm 8,16$	0,059
HAM-D (бали)	$11,34 \pm 7,59$	$10,06 \pm 6,54$	$13,70 \pm 8,88$	0,044
MFIS (бали)	$34,38 \pm 19,66$	$30,72 \pm 18,87$	$41,15 \pm 19,62$	0,025
PASAT (кількість правильних відповідей)	$53,05 \pm 5,16$	$53,50 \pm 4,97$	$52,22 \pm 5,49$	0,303
25(OH)D (нмоль/л)	$54,98 \pm 15,38$	$64,46 \pm 6,13$	$37,43 \pm 11,31$	< 0,001

Примітка: * — p між групами з нормальним і зниженим сироватковим рівнем 25(OH)D.

Таблиця 2. Кореляційна матриця показників обміну вітаміну D, сонячної експозиції, клінічних і психологічних характеристик пацієнтів із множинним склерозом

	HAM-A	HAM-D	MFIS	PASAT	25(OH)D	Сонячна експозиція	Вік
EDSS	0,002	0,133	0,028	-0,122	0,075	-0,256*	0,014
HAM-A	1,00	0,699**	0,493**	-0,016	-0,200	-0,209	0,063
HAM-D	0,699**	1,00	0,507**	-0,196	-0,151	-0,227*	-0,004
MFIS	0,493**	0,507**	1,00	-0,094	-0,342**	-0,094	0,028
PASAT	-0,016	-0,196	-0,094	1,00	0,114	0,137	0,117
25(OH)D	-0,200	-0,251*	-0,342**	0,114	1,00	0,014	-0,248*
Сонячна експозиція	-0,209	-0,227*	-0,094	0,137	0,014	1,00	-0,129
Вік	0,063	-0,004	0,028	0,117	-0,248*	-0,129	1,00

Примітки: * — значимість кореляції на рівні $p < 0,05$; ** — значимість кореляції на рівні $p < 0,01$.

(57,99 ± 14,23 нмоль/л), а також у хворих із синдромом хронічної втоми (51,21 ± 16,46 нмоль/л) та без нього (58,12 ± 13,84 нмоль/л) виявлено не було ($p > 0,05$).

Кореляційна матриця між усіма досліджуваними показниками наведена в табл. 2.

З'ясовано коефіцієнт оберненої кореляції між оцінкою неврологічного дефіциту за шкалою EDSS та тривалістю сонячної інсоляції ($r = -0,256$; $p = 0,024$). Це, ймовірно, пов'язано із тим фактом, що зростання інвалідності може обмежити перебування пацієнтів на відкритому повітрі і, отже, на сонці, а також погіршує переносимість хворими тепла, у тому числі прямих сонячних променів і, у свою чергу, призводить до уникання хворими перебування на сонці. Показник забезпеченості організму вітаміном D обернено корелював із симптомами депресії ($r = -0,251$; $p = 0,026$), втоми ($r = -0,342$; $p = 0,002$), віком ($r = -0,248$; $p = 0,030$), але не з симптомами тривоги та когнітивним статусом. При цьому звертає увагу, що тривалість сонячної інсоляції корелює тільки з депресивними розладами ($r = -0,227$; $p = 0,047$).

Висновки

1. Встановлена негативна кореляція між сироватковим рівнем вітаміну D та депресивними розладами, синдромом хронічної втоми та віком пацієнтів, хворих на множинний склероз.

2. Більш висока сонячна експозиція асоціюється із зменшенням ризику депресії у пацієнтів із множинним склерозом у популяції Вінницької області.

Список літератури

1. Дзяк Л.А. Рассеянный склероз: актуальные вопросы эпидемиологии и этиопатогенеза / Л.А. Дзяк // *НейроNews*. — 2013. — № 4. — С. 27-34.
2. Оринчак Л.Б. Зміни концентрації вітаміну D у сироватці крові хворих на розсіяний склероз як патогенетичний фактор виникнення цього захворювання / Л.Б. Оринчак // *Міжнародний неврологічний журнал*. — 2013. — № 8(62). — С. 30-36.
3. Beretich B.D. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis / B.D. Beretich, T.M. Beretich // *Mult. Scler.* — 2009. — Vol. 15, № 8. — P. 891-898.

4. Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of multiple sclerosis / K.L. Munger, T. Chitnis, A.L. Frazier [et al.] // *J. Neurol.* — 2011. — Vol. 258, № 3. — P. 479-485.

5. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial / M. Kjaergaard, K. Waterloo, C.E. Wang [et al.] // *Br. J. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 201, № 5. — P. 360-368.

6. Effect of vitamin D3 supplementation on relapses, disease progression, and measures of function in persons with multiple sclerosis: exploratory outcomes from a double-blind randomised controlled trial / M.T. Kampman, L.H. Steffensen, S.I. Mellgren, L. Jorgensen // *Mult. Scler.* — 2012. — Vol. 18, № 8. — P. 1144-1151.

7. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, № 7. — P. 1911-1930.

8. Lower serum vitamin D levels are associated with a higher relapse risk in multiple sclerosis / T.F. Runia, W.C. Hop, Y.B. de Rijke [et al.] // *Neurology*. — 2012. — Vol. 79, № 3. — P. 261-266.

9. McMichael A.J. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise in incidence of on-Hodgkin's lymphoma? / A.J. McMichael, G.G. Giles // *Br. J. Cancer*. — 1996. — Vol. 73, № 7. — P. 945-950.

10. Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis / K. Simon, H. Schmidt, S. Loud, A. Ascherio // *Mult. Scler.* — 2014. — Pii: 1352458514551780 [Epub ahead of print].

11. Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / V. Ganji, C. Milone, M.M. Cody [et al.] // *Int. Arch. Med.* — 2010. — Vol. 3. — P. 29.

12. Sun exposure, vitamin D and age at disease onset in relapsing multiple sclerosis / T.Y. McDowell, S. Amr, W.J. Culpepper [et al.] // *Neuroepidemiology*. — 2011. — Vol. 36, № 1. — P. 39-45.

13. Sunlight is associated with decreased multiple sclerosis risk: no interaction with human leukocyte antigen-DRB1*15 / M. Bährnhelm, A. K. Hedström, I. Kockum [et al.] // *Eur. J. Neurol.* — 2012. — Vol. 19, № 7. — P. 955-962.

14. Therapeutic potential of vitamin D for multiple sclerosis / M. Niino, T. Fukazawa, Kikuchi, H. Sasaki // *Cur. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 15, № 5. — P. 499-505.

15. *UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production / B.R. Becklund, K.S. Severson, S.V. Vang, H.F. Deluca // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — Vol. 107, № 14. — P. 6418-6423.*

16. *Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression / A. Ascherio, K.L. Munger,*

R. White [et al.] // JAMA Neurol. — 2014. — Vol. 71, № 3. — P. 306-314.

17. *Vitamin D status in patients with MS is negatively correlated with depression, but not with fatigue / S. Knippenberg, Y. Bol, J. Damoiseaux [et al.] // Acta Neurol. Scand. — 2011. — Vol. 124, № 3. — P. 171-175.*

Отримано 25.03.15 ■

Малик С.А., Московко С.П., Костюченко А.В.
Винницький національний медичний університет
імені Н.І. Пирогова

ВЛИЯНИЕ СОЛНЕЧНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ И СТАТУСА ВИТАМИНА D НА КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННЫМ СКЛЕРОЗОМ В ПОПУЛЯЦИИ ВИННИЦКОЙ ОБЛАСТИ

Резюме. Целью данного исследования было изучение взаимосвязи между солнечной экспозицией, сывороточным уровнем 25-гидроксиколекальциферола (25(OH)D) и депрессивными симптомами, ощущением тревоги, усталости, когнитивными нарушениями у больных с множественным склерозом (МС) в популяции Винницкой области. Проанализированы данные наблюдений за 77 пациентами с МС. Распространенность дефицита витамина D составляла 35,1 %. Показатель обеспеченности организма витамином D обратно коррелирует с симптомами депрессии ($r = -0,251$; $p = 0,026$), утомления ($r = -0,342$; $p = 0,002$), возрастом ($r = -0,248$; $p = 0,030$). Высокие уровни солнечной экспозиции обратно коррелировали с оценкой по EDSS ($r = -0,256$; $p = 0,024$) и меньшей выраженностью депрессивных симптомов ($r = -0,227$; $p = 0,047$) у пациентов с МС в популяции Винницкой области.

Ключевые слова: рассеянный склероз, солнечная экспозиция, витамин D, депрессия, утомление, Винницкая область.

Malyk S.L., Moskovko S.P., Kostiuhenko A.V.
Vinnytsia National Medical University named
after M.I. Pyrohov, Vinnytsia, Ukraine

THE IMPACT OF SOLAR EXPOSURE AND VITAMIN D STATUS ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS IN THE POPULATION OF VINNYTSIA REGION

Summary. The objective of this study was to evaluate the correlation between sun exposure, serum 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D) and depressive symptoms, feeling of anxiety, fatigue, cognitive impairment in patients with multiple sclerosis (MS) in the population of Vinnytsia region. We have analyzed data received from 77 MS patients. The prevalence of vitamin D deficiency — 35.1 %. Index of body supply of vitamin D inversely correlated with depressive symptoms ($r = -0.251$; $p = 0.026$), fatigue ($r = -0.342$; $p = 0.002$), age ($r = -0.248$; $p = 0.030$). High levels of solar exposure inversely correlated with EDSS score ($r = -0.256$; $p = 0.024$) and a lower severity of depressive symptoms ($r = -0.227$; $p = 0.047$) in patients with MS in the population of Vinnytsia region.

Key words: multiple sclerosis, sun exposure, vitamin D, depression, fatigue, Vinnytsia region.