



С. Л. МАЛИК

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

Споживання вітаміну D з продуктами харчування та ризик розвитку множинного склерозу в популяції Вінницької області

Мета — вивчити взаємозв'язок між недостатнім споживанням з їжею вітаміну D у дитинстві та підлітковому віці й ризиком розвитку множинного склерозу (МС) у популяції Вінницької області.

Матеріали і методи. Проведено популяційне дослідження за методом «випадок — контроль» у Вінницькій області. Здійснено анкетування 109 пацієнтів із МС (середній вік — $(37,2 \pm 8,9)$ року; 72,5% жінок) та 109 здорових респондентів. Для розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (ДІ) використано логістичний регресійний аналіз.

Результати. Більша тривалість експозиції сонячних променів у дитинстві та підлітковому віці асоціюється із зменшенням ризику МС (ВШ 0,32; 95% ДІ 0,19—0,56 — для зв'язку між впливом сонця влітку та МС; ВШ 2,94; 95% ДІ 1,62—5,34 — для зв'язку між впливом сонця взимку і МС). Споживання риби, яєчного жовтка та молока двічі на тиждень чи частіше і сиру частіше ніж 4 рази на тиждень також асоціюється зі зниженням ризику розвитку МС (відповідно ВШ 3,82, 95% ДІ 1,99—7,32; ВШ 3,2, 95% ДІ 1,69—6,05; ВШ 7,86, 95% ДІ 3,6—17,16; ВШ 8,33, 95% ДІ 4,27—16,3; $p < 0,001$, з поправкою на тривалість сонячної інсоляції влітку). Протективний ефект харчових домішок з вітаміном D виявлено в підгрупі респондентів, котрі повідомили про малу тривалість експозиції сонячних променів влітку та/або взимку в дитячому і підлітковому віці.

Висновки. Більша тривалість сонячної експозиції та адекватне споживання вітаміну D з їжею в дитячому і підлітковому віці асоціюються зі зниженням ризику розвитку МС у дорослому віці.

Ключові слова: множинний склероз, вітамін D, Вінницька область.

Множинний склероз (МС) — хронічне демієлінізуювальне захворювання центральної нервової системи, яке вражає приблизно 0,05—0,1% популяції дорослого населення та є однією з провідних причин інвалідності осіб молодого віку [12]. Точна причина МС невідома, хоча дані деяких досліджень вказують на взаємодію чинників довкілля та генетичного ризику, що призводить до аутоімунної реакції, яка спричиняє дегенерацію нейронів [2, 13]. Патологічні чинники, за допомогою яких можна прогнозувати розвиток та перебіг захворювання, досі не встановлено. Ймовірно, вони можуть мати регіональні відмінності, пов'язані з етно-

географічними та популяційними особливостями [8]. В цьому аспекті обговорюють обернений зв'язок між зниженим рівнем 25-гідрокси-холекальциферолу (25-OH-D), який є головною циркуляційною та акумульованою формою вітаміну D, та захворюваністю на МС [10]. Основними причинами зниження рівня 25-OH-D є недостатній його синтез у шкірі внаслідок неадекватної сонячної експозиції або пігментації шкіри, а також недостатнє споживання вітаміну 25-OH-D з їжею.

Хоча основні наслідки недостатності вітаміну 25-OH-D стосуються скелетно-м'язової системи, дедалі більша кількість наукових даних свідчить про імуномодуляторний потенціал вітаміну D [5, 9]. За даними експериментальних досліджень, вітамін

© С. Л. Малик, 2015

D має як імунорегуляторний, так і модулювальний ефект завдяки протизапальній імунній активності й частково підвищує функціональну спроможність регуляторних Т-клітин [11]. Установлено, що генетична варіація, яка знижує концентрацію вітаміну D в організмі, пов'язана з розвитком МС [3, 7]. Крім того, численні епідеміологічні дослідження встановили, що поширеність МС, частота загострень та смертність збільшуються у міру віддалення від екватора, що було пояснено більшою частотою недостатності вітаміну D у регіонах з меншою експозицією ультрафіолету [2, 4].

Мета роботи — вивчити взаємозв'язок між недостатнім споживанням з їжею вітаміну D у дитинстві та підлітковому віці й ризиком розвитку МС у популяції Вінницької області.

Матеріали і методи

Дослідження організовано за принципом «випадок — контроль», проведено в 2014 р. на базі кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова та Вінницького обласного науково-практичного центру МС. Із загальної кількості хворих з верифікованим діагнозом МС згідно з критеріями діагностики McDonald (2010) методом випадкового відбору виділено групи зі 109 осіб (79 жінок, 30 чоловіків) віком від 18 до 58 років (у середньому — $37,2 \pm 8,9$ року), котрі народилися та проживають у Вінницькій області. Організація дослідження відповідала положенням Гельсінської декларації (World Medical Association) 1975 р. та її перегляду 1983 р.

Для кожного зі 109 хворих підібрано контрольну пару, відповідну за статтю, віком (± 5 років), національністю та місцем народження. Використовували результати анкетування здорових донорів та студентів.

Для збору інформації застосовували епідеміологічний опитувальник (Oslo International Think-tank on MS Epidemiology), валідизований російською мовою. Питання щодо особливостей харчування були деталізовані з урахуванням споживання природних продуктів, котрі містять вітамін D₂ або D₃ (риб'ячий жир, риба свіжа, риба консервована, гриби шиїтаке, яєчний жовток), та продуктів, збагачених вітаміном D (молоко, апельсиновий сік, суміші для виготовлення, йогурти, масло, маргарин, сири, зернові сніданки) [6].

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням статистичного пакета SPSS 20.0 (SPSS Inc.). Для розрахунку відношення шансів (ВШ) та 95% довірчого інтервалу (95% ДІ) застосовували одновимірний та багатовимірний логістичний регресійний аналіз. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$ (5% рівень значущості).

Результати та обговорення

Більшість хворих на МС становили жінки — 79 (72,5%). Більшість хворих та контрольних осіб

народилися у Вінницькій області та жили в межах Подільського регіону України у віці до 10 років (табл. 1). Більшість респондентів мали типовий перебіг захворювання — рецидивно-ремісивний та вторинно-прогресивний (75,2 та 17,4% відповідно).

При проведенні аналітичного дослідження парним методом «випадок — контроль» встановлено наявність сильного оберненого зв'язку між тривалістю перебування на сонці у дитячому і підлітковому віці та МС (табл. 2).

Деталізація типів харчування показала, що більшість респондентів обох груп дотримуються змішаного типу харчування (74,3% хворих на МС та 63,3% здорових осіб, $p > 0,05$), що відповідає результатам проведеного раніше аналітичного епідеміологічного дослідження у Вінницькій області [1]. Достовірних відмінностей між групою хворих з МС та контрольною групою за частотою різних типів дієт у дитинстві, підлітковому та дорослому віці не виявлено ($p > 0,05$). Установлено достовірно значущий зв'язок між споживанням продуктів, які містять вітамін D, або продуктів, котрі збагачені ним, у дитинстві та підлітковому віці та зниженням ризику розвитку МС у популяції Вінницької області (табл. 3).

Основним джерелом вітаміну D для більшості людей є його утворення під впливом на шкіру сонячних променів зазвичай протягом 1000—1500 год навесні, влітку і восени. Вітамін D, який утворився в шкірі, може залишатися в крові мінімум удвічі довше, ніж той, який потрапив в організм з їжею [6]. Порівняно зі здоровими респондентами достовірно менша кількість хворих на МС повідомила про перебування на свіжому повітрі, зокрема під прямими сонячними променями 3—

Т а б л и ц я 1
Демографічні характеристики хворих на МС та здорових респондентів

Показник	Контроль (n = 109)	Випадок (n = 109)
Жінки	79 (72,5%)	79 (72,5%)
Чоловіки	30 (27,5%)	30 (27,5%)
Жінки : чоловіки	2,6 : 1,0	2,6 : 1,0
Вік, роки	$36,96 \pm 8,74$	$37,24 \pm 8,9$
Народилися у Подільському регіоні України	99 (90,8%)	96 (88,1%)
Проживали у Подільському регіоні України у віці до 10 років	97 (88,9%)	96 (88,1%)
Індекс маси тіла, кг/м ²	$24,35 \pm 2,86^*$	$24,87 \pm 10,16$
Колір шкіри		
Дуже світлий/світлий	32 (29,3%)	29 (26,6%)
Середній/смаглий	77 (70,7%)	80 (73,4%)

* Немає даних про двох респондентів.

Таблиця 2

Відношення шансів розвитку множинного склерозу залежно від тривалості сонячної експозиції в дитинстві та підлітковому віці у популяції Вінницької області

Експозиція сонячної дії, год/добу	Контроль (n = 109)	Випадок (n = 109)	ВШ (95 % ДІ)	χ^2
Літо				
< 1	17 (15,6 %)	8 (7,3%)	0,43 (0,18—1,04)	3,66
2	23 (21,1 %)	62 (56,9%) [#]	4,93 (2,72—8,95)	29,33
3	41 (37,6 %)	30 (27,5 %)	0,63 (0,36—1,12)	2,527
≥ 4	28 (25,7 %)	9 (8,3%) [#]	0,26 (0,11—0,58)	11,75
До 2 : 2 та більше	40 : 69	70 : 39 ^{##}	0,32 (0,19—0,56)	16,52
Зима				
< 1	23 (21,1 %)	48 (44,0%) [#]	2,94 (1,62—5,34)	13,05
2	52 (47,7 %)	52 (47,7 %)	1,0 (0,59—1,70)	—
3	24 (22,0 %)	6 (5,5%) [#]	0,21 (0,08—0,53)	12,52
≥ 4	10 (9,2 %)	3 (2,8%) [#]	0,28 (0,08—1,05)	4,008

Різниця щодо групи контролю статистично значуща: [#] $p < 0,05$; ^{##} $p < 0,001$.

Таблиця 3

Відношення шансів розвитку МС залежно від частоти споживання продуктів, які містять вітамін D, у дитинстві та підлітковому віці в популяції Вінницької області

Природні продукти	Контроль (n = 109)	Випадок (n = 109)	ВШ (95 % ДІ)	Мультиваріантний аналіз: ВШ (95 % ДІ) [#]	p
Жир печінки тріски					
Ні	106 (97,2%)	102 (93,6%)	1,0	1,0	0,338
Так	3 (2,8%)	7 (6,4%)	2,43 (0,61—9,63)	2,01 (0,48—8,34)	
Риба свіжа					
Ні	18 (16,5%)	49 (44,9%) [#]	1,0	1,0	< 0,001
Так	91 (83,5%)	60 (55,1%) [#]	4,13 (2,197—7,76)	3,82 (1,99—7,32)	
Риба консервована (лосось, сардини, скумбрія, тунець)					
Ні	51 (46,8%)	93 (85,3%) [#]	1,0	1,0	< 0,001
Так	58 (53,2%)	16 (14,7%) [#]	0,15 (0,08—0,29)	0,16 (0,08—0,32)	
Яєчний жовток					
Ніколи	5 (4,6%)	10 (9,2%)	1,0	1,0	< 0,001
≤ 1 раз/тиж	16 (14,7%)	36 (33%) [#]	2,87 (1,48—5,57)	3,01 (1,51—6,01)	
≥ 2—4 рази/тиж	88 (80,7%)	63 (57,8%) [#]	3,06 (1,66—5,63)	3,2 (1,69—6,05)	
Молоко					
Ніколи	2 (1,8%)	18 (16,5%) [#]	1,0	1,0	< 0,001
≤ 1 раз/тиж	8 (7,3%)	29 (26,6%) [#]	4,58 (1,98—10,6)	4,62 (1,95—10,9)	
≥ 2—4 рази/тиж	99 (90,9%)	62 (56,9%) [#]	7,51 (3,54—15,9)	7,86 (3,6—17,16)	
Тверді сири					
Ніколи	3 (2,8%)	7 (6,4%)	1,0	1,0	< 0,001
≤ 2—4 рази/тиж	15 (13,8%)	59 (54,1%) [#]	7,39 (3,81—14,34)	7,76 (4,11—14,6)	
≥ 5—6 разів/тиж	91 (83,4%)	43 (39,5%) [#]	7,33 (3,69—14,55)	8,33 (4,27—16,3)	
Вітамін D або мультивітаміни					
Ні	61 (56%)	76 (69,7%) [#]	1,0	1,0	0,049
Так	48 (44%)	33 (30,3%) [#]	0,55 (0,32—0,96)	0,51 (0,29—0,98)	

* З поправкою на тривалість сонячної інсоляції влітку (< 1, 1—2, 3—4, ≥ 4 год/добу).

[#] Різниця щодо групи контролю статистично значуща ($p < 0,05$).

4 год/добу або більше влітку в дитячому та підлітковому віці (ВШ 0,45; 95 % ДІ 0,248—0,817, $p = 0,008$). На нашу думку, більше значення має наявність оберненої асоціації між МС і тривалою сонячною експозицією взимку. Біваріантний аналіз виявив, що триваліша експозиція сонячного світла

(≥ 1 год/добу) взимку асоціюється зі зниженням ризику МС в 2,9 разу ($p < 0,001$) (див. табл. 2).

Вітамін D₂ або D₃ міститься в небагатьох природних продуктах. У США та Канаді вітаміном D збагачують молоко, а також деякі хлібобулочні вироби, апельсиновий сік, крупи, йогурти, сири [6]. На фар-

мацєвичному ринку представлена низка препаратів, які містять вітамін D₂ або вітамін D₃ у різних дозах. У популяції Вінницької області встановлено тісний обернений зв'язок між споживанням свіжої або консервованої риби (лосось, сардини, скумбрія, тунець) та зниженням ризику розвитку МС (відповідно ВШ 3,82; 95 % ДІ 1,99—7,32 та ВШ 0,16; 95 % ДІ 0,08—0,32, $p < 0,001$, з поправкою на тривалість сонячної інсоляції влітку; табл. 3).

Виявлено також обернений зв'язок між споживанням яєчного жовтка та молока двічі на тиждень або більше і твердих сирів 5 разів на тиждень або більше в дитячому та підлітковому віці й розвитком МС у дорослому віці (відповідно ВШ 3,2; 95 % ДІ 1,69—6,05; ВШ 7,86; 95 % ДІ 3,6—17,16 та ВШ 8,33; 95 % ДІ 4,27—16,3, $p < 0,001$), а також вживанням офіційних препаратів вітаміну D або мультивітамінів (ВШ 0,51; 95 % ДІ 0,29—0,98). Привертає увагу те, що верхня межа довірчого інтервалу ВШ для препаратів вітаміну D наближається до одиниці. Отже, говорити про чітку тенденцію нижчої схильності щодо них можна з обмеженнями. Проте з поправкою на сонячну експозицію виявили значущий зв'язок між вживанням риб'ячого жиру, препаратів вітаміну D або мультивітамінів та зниженням ризику МС в осіб, котрі повідомляли про відсутність тривалої сонячної експозиції влітку у віці 7—15 років (60 % у групі «контроль» проти 32,5 % у групі «випадок», ВШ 3,11; 95 % ДІ 1,02—9,48, $p = 0,041$) і, найважливіше, — впродовж зимових місяців у віці 7—15 років (66 % у

групі «контроль» проти 27,6 % у групі «випадок», ВШ 5,08; 95 % ДІ 2,42—10,63, $p < 0,001$).

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що в популяції Вінницької області недостатність вітаміну D асоційована з підвищеним ризиком МС, додатковим та незалежним щодо інших чинників ризику.

Висновки

Аналітичне дослідження методом «випадок—контроль» показало, що ризик розвитку МС у популяції Вінницької області асоційований з низкою екзогенних чинників, найбільш значущими з яких є менша тривалість сонячної інсоляції в дитинстві та підлітковому віці, що збігається з даними інших епідеміологічних досліджень.

Недостатнє споживання природних продуктів, котрі є джерелом вітамінів D₂ та D₃ (жир печінки тріски, риба свіжа та консервована, яєчний жовток, молоко, тверді сири), а також офіційних препаратів вітаміну D або мультивітамінів, особливо особами, які мають недостатню сонячну експозицію, може впливати на розвиток МС на рівні аналізованої популяції.

Перспективами подальших досліджень є вивчення стану обміну 25-ОН-D у популяційній когорті хворих на МС Вінницької області, а також дослідження показників переносності та безпечності, вірогідного впливу на перебіг МС річного курсу компенсації дефіциту обміну 25-ОН-D за допомогою офіційних препаратів вітаміну D.

Література

1. Костюченко А.В. Принципи клінічного ведення та організації диспансерного нагляду хворих на множинний склероз на регіональному рівні: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. — К.: Нац. мед. академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2012. — 20 с.
2. Ascherio A. Environmental factors in multiple sclerosis // *Expert Rev. Neurother.* — 2013. — Vol. 13, suppl. 12. — P. 3—9.
3. Cox M. B., Ban M., Bowden N. A. et al. Potential association of vitamin D receptor polymorphism Taq1 with multiple sclerosis // *J. Mult. Scler.* — 2012. — Vol. 18, N 1. — P. 16—22.
4. Dobson R., Giovannoni G., Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude // *Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 84, N 4. — P. 427—432.
5. Dudani S. J., Kalhan S., Sharma S. P. Vitamin D and multiple sclerosis: Potential pathophysiological role and clinical implications // *Int. J. Appl. Basic. Med. Res.* — 2011. — Vol. 1, N 2. — P. 71—74.
6. Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 7. — P. 1911—1930.
7. Huang J., Xie ZF. J. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: a meta-analysis of case-control studies // *Neurol. Sci.* — 2012. — Vol. 313, N 1—2. — P. 79—85.
8. Mandia D., Ferrar O. E., Nosari G. et al. Environmental factors and multiple sclerosis severity: a descriptive study // *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* — 2014. — Vol. 11, N 6. — P. 6417—6432.
9. O'Brien M. A., Jackson M. W. Vitamin D and the immune system: beyond rickets // *Vet. J.* — 2012. — Vol. 194, N 1. — P. 27—33.
10. Pierrot-Deseilligny C., Souberbielle J. C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? // *Brain.* — 2010. — Vol. 133, Pt. 7. — P. 1869—1888.
11. Prietl B., Treiber G., Pieber T. R., Amrein K. Vitamin D and immune function // *Nutrients.* — 2013. — Vol. 5, N 7. — P. 2502—2521.
12. Quintana F. J., Pérez-Sánchez S., Farez M. F. Immunopathology of multiple sclerosis // *Medicina.* — 2014. — Vol. 74, N 5. — P. 404—410.
13. Simon K., Schmidt H., Loud S., Ascherio A. Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis // *Mult. Scler.* — 2014. — pii: 1352458514551780. [Epub ahead of print].

С. Л. МАЛЫК

Винницький національний медичний університет ім. Н. І. Пирогова

Потребление витамина D с продуктами питания и риск развития рассеянного склероза в популяции Винницкой области

Цель — изучить взаимосвязь между недостаточным потреблением с пищей витамина D в детском и подростковом возрасте и риском развития рассеянного склероза (РС) в популяции Винницкой области.

Материалы и методы. Проведено популяционное исследование методом «случай—контроль» в Винницкой области. Осуществлено анкетирование 109 пациентов с РС (средний возраст — $(37,2 \pm 8,9)$ года; 72,5% женщин) и 109 здоровых респондентов. Для расчета отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) использован логистический регрессионный анализ.

Результаты. Большая длительность экспозиции солнечных лучей в детстве и подростковом возрасте ассоциируется с уменьшением риска РС (ОШ 0,32; 95% ДИ 0,19—0,56 — для связи между воздействием солнца летом и РС; ОШ 2,94; 95% ДИ 1,62—5,34 — для связи между воздействием солнца зимой и РС). Употребление рыбы, яичного желтка и молока дважды в неделю или чаще, сыра чаще 4 раз в неделю также ассоциируется со снижением риска развития РС (ОШ 3,82, 95% ДИ 1,99—7,32; ОШ 3,2, 95% ДИ 1,69—6,05; ОШ 7,86, 95% ДИ 3,6—17,16; ОШ 8,33, 95% ДИ 4,27—16,3; $p < 0,001$, с поправкой на продолжительность солнечной инсоляции летом). Протективный эффект пищевых добавок с витамином D был выявлен в подгруппе респондентов, которые сообщили про небольшую продолжительность экспозиции солнечных лучей летом и/или зимой в детском и подростковом возрасте.

Выводы. Большая продолжительность солнечной экспозиции и адекватное потребление витамина D с пищей в детском и подростковом возрасте ассоциируются со снижением риска развития РС во взрослом возрасте.

Ключевые слова: рассеянный склероз, витамин D, Винницкая область.

S. L. MALYK

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

Vitamin D dietary intake and risk of multiple sclerosis in Vinnytsya region population

Objective — to investigate the relation between insufficient dietary intake of vitamin D during childhood and adolescence and a risk of multiple sclerosis (MS) with adult onset in the population of Vinnytsya region.

Methods and subjects. We conducted a population-based case control study in Vinnytsya region. We collected surveys from 109 MS patients (mean age 37.2 ± 8.9 years; 72.5% women) and 109 control subjects. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were estimated using logistic regression analyses.

Results. Higher sun exposure during childhood and early adolescence was associated with a decreased risk of MS (OR 0.32, 95% CI 0.19—0.56 for a link between sun exposure in summer and MS; OR 2.94, 95% CI, 1.62—5.34 for a link between sun exposure in winter and MS). Consumption of fish, yolk and milk two or more times a week, cheese four or more times a week was also associated with reduced risk of MS (OR 3.82, 95% CI 1.99—7.32; OR 3.2, 95% CI 1.69—6.05; OR 7.86, 95% CI 3.6—17.16; OR 8.33, 95% CI 4.27—16.3; $p < 0.001$, adjusted for sun exposure in summer). A protective effect of supplementation with vitamin D was suggested in the subgroup that reported low summer and/or winter sun exposure during childhood and early adolescence.

Conclusions. Higher sun exposure and adequate vitamin D dietary intake during childhood and early adolescence is associated with a reduced risk of adult onset multiple sclerosis.

Key words: multiple sclerosis, vitamin D, Vinnytsya region.