

Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D

Т. Л. Каронова^{1,2}, И. А. Шмони́на², Н. А. Тотоля́н²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Шмони́на Ирина Александровна, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО СПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, ул. Л. Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: liramed@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.04.15. и принята к печати 20.04.15.

Резюме

Хорошо известно, что рассеянный склероз (РС) является хроническим иммуноопосредованным заболеванием центральной нервной системы, характеризующимся поражением преимущественно белого вещества головного и спинного мозга, проявляющимся хроническим прогрессирующим течением и приводящим к необратимой инвалидизации людей молодого возраста, что определяет его высокую социальную и экономическую значимость. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о мультифакторной природе этого заболевания. Полагают, что одним из факторов риска развития РС может быть низкий уровень обеспеченности витамином D. Исследование «неклассических» эффектов витамина D, в том числе его влияния на иммунную систему, получило широкое развитие в последние годы. Обзор посвящен анализу клинических и экспериментальных данных об ассоциации дефицита витамина D и рассеянного склероза, обсуждению патогенетических аспектов влияния витамина D на течение этого заболевания, а также анализу необходимости и способов коррекции дефицита витамина D при РС. В публикации представлены данные о перспективах проведения дальнейших исследований в этой области с целью установления оптимальных доз, режима и продолжительности лечения препаратами витамина D при РС.

Ключевые слова: рассеянный склероз, недостаток/дефицит витамина D.

Для цитирования: Каронова Т. Л., Шмони́на И. А., Тотоля́н Н. А. Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D. Артериальная гипертензия. 2015;21(2):121–129.

Multiple sclerosis and vitamin D status

T. L. Karonova^{1,2}, I. A. Shmonina², N. A. Totolyan²

¹ Federal North-West Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² Pavlov First State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina A. Shmonina,
Pavlov First State Medical University of
St. Petersburg, Department of Internal
Diseases with the Course of Endocrinology,
Cardiology and Functional Diagnostics
with Clinic № 1, 6–8 L. Tolstoy street,
St Petersburg, 197022 Russia.
E-mail: liramed@gmail.com

Received 10 April 2015; accepted
20 April 2015.

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is known to be a chronic immune-mediated disease of the central nervous system characterized by lesions predominantly in white matter of the brain and spinal cord and by a chronic progression. It affects mainly young people and leads to their irreversible disability. This fact determines high social and economic significance of MS. A multifactorial nature of MS is suggested by the results of investigation, and vitamin D deficiency is presumed to be a possible risk factor. “Non-classical” effects of vitamin D, including its effect on the immune response, are widely studied in the recent years. This review is devoted to the analysis of clinical and experimental data about the association between vitamin D deficiency and MS. It also discusses the pathogenetic effect of vitamin D and analyzed the need and ways for correction of vitamin D deficiency in MS. In this publication we discuss the possible direction of further research in order to establish the optimal dosage and duration of vitamin D treatment in MS.

Key words: multiple sclerosis, vitamin D insufficiency/deficiency.

For citation: Karonova TL, Shmonina IA, Totolyan NA. Multiple sclerosis and vitamin D level. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2015;21(2):121–129.

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, характеризующееся поражением преимущественно белого вещества головного и спинного мозга и проявляющееся хроническим прогрессирующим течением с обострениями и ремиссиями [1]. В настоящее время в мире насчитывается более 3 миллионов больных РС; в России их число составляет около 200 тысяч. Северо-Западный регион России считается зоной повышенного риска развития РС [2]. В связи с необратимой инвалидизацией людей преимущественно трудоспособного возраста, большими затратами на диагностику, лечение, реабилитацию больных РС представляет собой социально и экономически значимую проблему.

Результаты эпидемиологических, молекулярно-генетических и иммунологических исследований

свидетельствуют о мультифакторной природе РС. В основе заболевания лежит генетическая предрасположенность, обуславливающая aberrантный иммунный ответ в отношении ряда инфекционных триггеров, с последующим формированием хронического воспалительного демиелинизирующего процесса в центральной нервной системе, имеющего аутоиммунную направленность [3]. Среди факторов, способствующих развитию РС, важными являются и факторы внешней среды, к которым относятся инфекции (особенно вирус Эпштейна-Барр), курение, географический регион проживания и другие [4, 5]. Увеличение риска развития РС в странах с холодным и влажным климатом послужило основой для изучения вклада инсоляции и уровня обеспеченности витамином D в развитие демиелинизирующих заболеваний [1, 6].

Впервые гипотеза о недостаточности витамина D как факторе риска РС была предложена в 1960 году группой исследователей во главе с E. D. Acheson [7]. Хорошо известно, что витамин D является основным регулятором фосфорно-кальциевого обмена [8], и его дефицит, широко распространенный во всем мире, чаще встречается в широтах, расположенных выше и ниже 40-го градуса северной и южной широты [9–12]. Исследования последних лет доказали существование «неклассических» эффектов витамина D. Так, было установлено, что образование конечной активной формы — кальцитриола — и наличие рецепторов витамина D в клетках иммунной системы обеспечивает участие витамина D в регуляции иммунитета и в условиях дефицита повышает риск развития аутоиммунных заболеваний, в том числе и РС [5, 13–16].

C. J. Willer и соавторы (2005) установили, что у лиц, родившихся в весенне-летний период, риск развития РС выше, чем у тех, кто родился в осенне-зимний сезон и чей период внутриутробного развития приходился на месяцы с наибольшей инсоляцией [17]. Считается, что потребление препаратов витамина D, достаточное пребывание на солнце в детстве и подростковом возрасте, а также уровень 25(OH)D в сыворотке крови выше 100 нмоль/л ассоциированы с наименьшей заболеваемостью РС [13].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови связан не только с повышением риска развития рассеянного склероза, но и с прогрессированием заболевания, увеличением частоты обострений у больных РС [9, 13]. Так, группа исследователей во главе с A. Ascherio обнаружила более низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови у пациентов с РС во время обострений по сравнению с этим показателем у больных во время ремиссии, а также наличие взаимосвязи между уровнем обеспечения витамином D и степенью инвалидизации при прогрессирующих формах РС [5, 18].

Результаты проспективного эпидемиологического исследования, проведенного в США и включившего обследование более 7 миллионов человек, показали, что при уровне 25(OH)D более 99,2 нмоль/л риск развития РС был на 62% ниже по сравнению с лицами, чей показатель 25(OH)D был менее 63,2 нмоль/л, а увеличение уровня 25(OH)D в сыворотке крови на каждые 50 нмоль/л сопровождается снижением риска РС на 41% [19]. Таким образом, полученные результаты позволили авторам сделать заключение о том, что уровень 25(OH)D в сыворотке крови у молодых здоровых лиц белой расы является важным фактором риска

развития РС независимо от места рождения и географической широты проживания [18].

Известно, что ключевым звеном в патогенезе РС является активное проникновение аутореактивных Т-лимфоцитов, потенциально агрессивных к антигенам миелина, через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему и персистирующее повышение продукции провоспалительных цитокинов (интерферон-гамма, интерлейкинов-1, -2, -6, -7 и других). Вместе с тем активация антигенпрезентирующих клеток, в данном случае презентующих аутоантигены миелина и другие компоненты нервной ткани, приводит к дифференцировке и пролиферации В-лимфоцитов с последующей продукцией аутоантител [1]. На основании результатов опубликованных исследований можно предположить, что у больных РС посредством различных механизмов витамин D может играть как противовоспалительную, так и иммуномодулирующую роль [20–24]. Так, в ходе экспериментальных исследований было показано, что витамин D играет важную роль в развитии экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) [25, 26]. Оказалось, что введение препаратов витамина D мышам до инициации заболевания препятствует индукции ЭАЭ, а если введение препаратов осуществляется после манифестации заболевания, это существенно уменьшает клинические проявления [27–33]. В отдельных исследованиях показано, что этот эффект более выражен у самок мышей, чем у самцов, и, вероятно, связан с потенцированием действия витамина D эстрогенами [34, 35]. Следует отметить, что схожий эффект витамина D описан и у женщин репродуктивного возраста [36, 37].

Считается, что при ЭАЭ противовоспалительный эффект витамина D реализуется за счет уменьшения количества макрофагов [30, 38] и/или за счет подавления выработки таких провоспалительных цитокинов, как интерферон-гамма, фактор некроза опухолей- α , интерлейкины (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12, а также стимуляции выработки противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, фактор некроза опухолей- β 1) [16, 33, 38, 39]. Кроме этого установлено, что витамин D, активизируя олигодендроциты, оказывает защитное действие на миелин [40] и обладает иммуномодулирующим действием посредством изменения баланса субпопуляций Т-лимфоцитов, а именно ингибирования развития Т-хелперов 1-го типа (Th-1), увеличения Т-хелперов 2-го типа (Th-2) и восстановления регуляторных Т-лимфоцитов [16, 41, 43]. Кроме перечисленных эффектов витамина D, также была установлена его способность стимулировать экспрессию белка кальбиндина D в различных клетках,

включая клетки нервной системы, который, посредством прямого ингибирования фермента каспазы-3, участвует в защите клеток от апоптоза [44].

В то же время имеются отдельные исследования, результаты которых свидетельствуют, что непрерывное лечение ультрафиолетовым облучением даже при небольшом транзиторном повышении 25(OH)D в сыворотке крови драматично подавляет клинические признаки ЭАЭ [26]. Такие результаты наводят на мысль, что скорее всего ультрафиолетовое излучение самостоятельно, независимо от синтеза витамина D, посредством других механизмов обладает ингибирующим действием и подавляет развитие ЭАЭ [26]. В других работах обсуждается положительный эффект терапии препаратами витамина D только при сочетании с диетой, богатой кальцием. Свидетельством этому служат результаты исследования, проведенного группой авторов во главе с М. Т. Santona, где в условиях эксперимента только при комбинированной терапии кальцитриолом — 1,25(OH)₂D₃ и добавками кальция у мышей наблюдалась полная супрессия ЭАЭ [45]. В то же время некоторые исследователи демонстрируют и вовсе отсутствие каких-либо закономерностей между выраженностью клинических симптомов ЭАЭ и уровнем обеспеченности витамином D [46, 47].

Таким образом, несмотря на то, что ЭАЭ представляет собой экспериментальную модель, несколько отличающуюся от РС, результаты большинства проведенных исследований свидетельствуют в пользу иммуномодулирующей роли витамина D в патогенезе демиелинизирующих заболеваний.

Помимо самостоятельной роли витамина D в регуляции иммунных процессов, в литературе активно обсуждается возможный вклад генетически детерминированного состояния рецептора витамина D (VDR) в развитие различных аутоиммунных заболеваний, в том числе и РС [48–50]. Результаты в этой области весьма противоречивы. Так, по данным проведенного метаанализа, обобщившего результаты 11 молекулярно-генетических исследований с использованием дизайна «случай-контроль», включивших в общей сложности 2599 случаев и 2816 контролей, было установлено, что носительство ApaI, BsmI, FokI и TaqI полиморфных вариантов гена рецептора витамина D (VDR) не связано с риском развития РС [51]. В то же время более поздний метаанализ, включивший в общей сложности 3300 случаев и 3194 контролей из 13 исследований, выявил связь между носительством ApaI полиморфизма гена рецептора витамина D и риском РС, которая была наиболее значимой в гомозиготной и кодоминантной мо-

делях ($p = 0,013$ и $p = 0,031$ соответственно) [49]. По результатам данного метаанализа существенным фактором, увеличивающим риск РС, оказалось не только носительство AA генотипа, но и носительство FF генотипа по сравнению с носительством f аллеля (FokI полиморфизм) оказывало важный вклад в развитие РС. Что касается других известных полиморфизмов гена рецептора витамина D (TaqI и BsmI), не было получено убедительных данных об увеличении риска РС у носителей различных генотипов, однако отмечено, что отсутствие связи между носительством полиморфных вариантов TaqI полиморфизма и риском РС существенно зависит от популяции обследованных [49].

Установленный вклад дефицита витамина D в патогенез аутоиммунных заболеваний, в том числе РС, диктует необходимость изучения возможности коррекции статуса витамина D как компонента профилактических и лечебных мероприятий. Результаты интервенционных исследований на сегодняшний день весьма противоречивы (табл. 1).

Так, терапия больных РС в Финляндии витамином D в дозе 20 000 МЕ в неделю на протяжении 12 месяцев не сопровождалась замедлением прогрессии основного заболевания, однако была ассоциирована с уменьшением количества очагов, накапливающих контраст, по данным магнитно-резонансной томографии, по сравнению с группой больных, получавших стандартную терапию без витамина D [57]. Вместе с тем, по результатам других исследований, не выявлено положительного эффекта ни от приема нативных форм витамина D, ни от приема активных метаболитов [56–60]. При противоречивости данных о положительном эффекте лишь отдельные эксперты, принимая во внимание безопасность приема больших доз витамина D и его благоприятное влияние на здоровье в целом, рекомендуют добавление витамина D к стандартной терапии больным РС [61, 62]. На сегодняшний день только в официальных рекомендациях Академии неврологов Бразилии указано, что целевой уровень 25(OH)D в сыворотке крови для больных РС должен быть в диапазоне 40–100 нг/мл. Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D у больных не только РС, но и в общей популяции, в этом руководстве рекомендован прием больших доз нативного витамина D, а именно от 5 000 до 10 000 МЕ в сутки [61]. По мнению авторов, прием витамина D в таких дозах не только безопасен, но и на протяжении 15 недель терапии способен повысить уровень 25(OH)D по крайней мере до 60 нг/мл. Однако для обоснования терапии, направленной на коррекцию статуса витамина D у больных с демиелинизирующими заболеваниями,

Таблица 1

**ОПУБЛИКОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПОСВЯЩЕННЫЕ ИЗУЧЕНИЮ РОЛИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ
ВИТАМИНА D ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ**

Авторы	Год	Число больных	Препараты витамина D, использованные для терапии	Результаты
Goldberg P. et al. [52]	1986	16	Витамин D ₃ 5 000 МЕ/день	Уменьшение количества обострений РС на фоне терапии
Mahon B. D. et al. [20]	2003	17	800 мг кальция + 1 000 МЕ/день витамина D ₃	Повышение уровня фактора некроза опухоли-β в группе больных, получавших витамин D, по сравнению с группой больных, получавших плацебо
Wingerchuk D. et al. [53]	2005	15	Кальцитриол 2,5 мкг/день	Более низкая частота обострений РС по сравнению с контрольной группой, однако при оценке с использованием Расширенной шкалы инвалидизации (EDSS) — отсутствие различий
Burton J. et al. [54]	2010	25	Витамин D ₃ 4 000–40 000 МЕ/день	Незначимое уменьшение частоты обострений РС
Smolders J. et al. [55]	2010	15	Витамин D ₃ 20 000 МЕ/день	Смещение цитокинового профиля в сторону противовоспалительных цитокинов у пациентов через 12 недель терапии витамином D ₃
Stein M. S. et al. [56]	2011	23	Витамин D ₂ , капсулы с высокой дозой 6 000 МЕ, доза подбиралась до достижения уровня 25(OH)D в сыворотке крови в диапазоне 130–175 нмоль/л. Сравнение с ежедневной низкой дозой D ₂ (1 000 МЕ)	Не выявлено терапевтического преимущества высоких доз D ₂ по сравнению с низкими. Терапия не оказала эффекта на очаги демиелинизации по результатам МРТ
Soilu-Hanninen M. et al. [57]	2012	34	Колекальциферол (D ₃) 20 000 МЕ/нед	Тенденция к снижению инвалидизации и значимое уменьшение очагов, накапливающих контраст в T1 на МРТ
Kampman M. T. et al. [58]	2012	35	Колекальциферол (D ₃) 20 000 МЕ/нед	Не получено существенной разницы в частоте обострений РС в год, и в оценке по EDSS между исследованной группой и группой контроля

Примечание: РС — рассеянный склероз; МРТ — магнитно-резонансная томография.

необходимо проведение дальнейших исследований. По данным официального сайта Национального Института Здоровья США, на котором находится база данных о проводимых в мире исследованиях (<https://www.clinicaltrials.gov>), в настоящее время проводится более 10 клинических исследований применения препаратов витамина D при РС, некоторые из которых имеют статус «завершено», однако их результаты пока не опубликованы (табл. 2).

Дальнейшие исследования, возможно, помогут прояснить роль терапии витамином D у пациентов с РС, а также установить оптимальные дозы, режим и продолжительность лечения.

Таким образом, вклад дефицита витамина D в развитие рассеянного склероза, эффект терапии препаратами витамина D на течение заболевания и прогноз для пациентов в настоящее время остаются недостаточно изученными, что диктует необ-

**КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ,
ОЦЕНИВАЮЩИЕ ЭФФЕКТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИТАМИНА D
У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ
(<https://www.clinicaltrials.gov>)**

№	Название клинического исследования	Фаза	Препараты витамина D в группе лечения	Количество пациентов в исследовании
1	Safety and immunologic effect of low-dose versus high-dose vitamin D ₃ in relapsing remitting multiple sclerosis	I	Витамин D ₃ 10 000 МЕ один раз в день в сравнении с 1 000 МЕ один раз в день	40
2	Safety trial of high-dose oral vitamin D ₃ with calcium in multiple sclerosis	I, II	Витамин D ₃ 4 000–40 000 МЕ в сравнении с дозировкой до 4 000 МЕ	49
3	Vitamin D ₃ supplementation and the T cell compartment in multiple sclerosis (MS)		Витамин D ₃ 500 мкг/день	15
4	The effects of interferon beta combined with vitamin D on relapsing remitting multiple sclerosis patients	IV	Витамин D ₃ 800 МЕ/день + 75 000 МЕ/1 раз в 3 недели в сравнении с 800 МЕ/день + плацебо	45
5	A multicentre study of the efficacy and safety of supplementary treatment with cholecalciferol in patients with relapsing multiple sclerosis treated with subcutaneous interferon beta-1a 44 µg 3 times weekly	II	Витамин D ₃ 100 000 МЕ два раза в месяц в сочетании с Ребифом п/к 3 раза в неделю в сравнении с плацебо два раза в месяц в сочетании с Ребифом п/к 3 раза в неделю	129
6	Efficacy of Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis (EVIDIMS)	II	Масло с витамином D: 20000 МЕ/г + капсула витамина D: 400 МЕ/г каждый второй день по сравнению с нейтральным маслом + 400 МЕ/г витамина D каждый второй день	80
7	Efficacy of Cholecalciferol (Vitamin D ₃) for Delaying the Diagnosis of MS After a Clinically Isolated Syndrome (D-Lay-MS)	III	Витамин D ₃ 100 000 МЕ каждые 14 дней по сравнению с плацебо	316
8	Vitamin D ₃ and the stress-axis in MS	II	100 мкг в день витамина D ₃ (капли) в течение 16 недель по сравнению с плацебо	80
9	Dose-related effects of vitamin D ₃ on immune responses in patients with clinically isolated syndrome	II	5 000 МЕ витамина D против 10 000 МЕ витамина D против плацебо	84
10	Supplementation of VigantOL® oil versus placebo as add-on in patients with relapsing remitting multiple sclerosis receiving Rebif® treatment	II	Витамин D ₃ 6 670 МЕ/день, затем увеличение дозы до 14 007 МЕ/день + интерферон бета-1 против плацебо + интерферон бета-1 против только интерферон бета-1	230
11	Colecalciferol as an add-on treatment to subcutaneously-administered interferon-beta-1b for treatment of multiple sclerosis (MS)	IV	Витамин D ₃ 20 000 МЕ в неделю по сравнению с плацебо	70

ходимость проведения дальнейших исследований в этой области.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Шмидт Т. Е., Яхно Н. Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2010. 272 с. [Shmidt TE, Yakhno NN. Multiple sclerosis: guide for physicians. 2nd pub. Moscow: MEDpress-inform; 2010. 272 p. In Russian].
2. Гусев Е. И., Бойко А. Н., Столяров И. Д. (ред.). Рассеянный склероз: справочник. СПб: ЭЛБИ-М; 2009. С. 29–33. [Gusev EI, Boyko AN, Stolyarov ID (eds.). Multiple sclerosis: information book. St Petersburg: ELBI-M; 2009. p. 29–33. In Russian].
3. Скоромец А. А., Тотолян Н. А., Барбас И. М. Рассеянный склероз: критерии диагноза и современная терапия. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2005;3:66–76. [Skoromets AA, Totolian NA, Barbas IM. Multiple sclerosis: criteria for the diagnosis and modern therapy. New St. Petersburg Medical Journal. 2005; 3:66–76. In Russian].
4. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010;6(3):156–66. doi: 10.1038/nrneurol.2010.1.
5. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):599–612. doi: 10.1016/S1474–4422(10)70086–7.
6. Kurtzke JF. MS epidemiology worldwide. One view of current status. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1995;161:23–33.
7. Acheson ED, Bachrach CA, Wright FM. Some comments on the relationship of the distribution of multiple sclerosis to latitude, solar radiation, and other variables. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1960;35(147):132–47.
8. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS et al. The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. *J Endocrinol*. 1997;154 Suppl: S57–73.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266–81.
10. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009;20(1):133–40. doi: 10.1007/s00198–008–0626-y.
11. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Widespread vitamin D insufficiency: a new challenge for primary prevention with particular reference to multiple sclerosis. *Presse Med*. 2011;40(4 Pt 1):349–56. doi: 10.1016/j.lpm.2011.01.003.
12. Каронова Т. Л., Гринёва Е. Н., Никитина И. Л., Цветкова Е. В., Тодиева А. М., Беляева О. Д. и соавт. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска. *Остеопороз и остеопатии*. 2013;3:3–7. [Karonova TL, Grineva EN, Nikitina IL, Tsvetkova EV, Todieva A. M., Beliaeva OD et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the North-West region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporosis and osteopathy*. 2013;3:3–7. In Russian].
13. Munger KL, Ascherio A. Risk factors in the development of multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007;3(5):739–48. doi: 10.1586/1744666X.3.5.739.
14. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010;133(Pt 7):1869–88. doi: 10.1093/brain/awq147.
15. Hanwell HE, Banwell B. Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1812(2):202–12. doi: 10.1016/j.bbadis.2010.07.017.
16. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482–96. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.001.
17. Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Canadian Collaborative Study Group. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *Br Med J*. 2005;330(7483):120.
18. Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. 2014;71(3):306–14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993.
19. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *J Am Med Assoc*. 2006;296(23):2832–8.
20. Mahon BD, Gordon SA, Cruz J, Cosman F, Cantorna MT. Cytokine profile in patients with multiple sclerosis following vitamin D supplementation. *J Neuroimmunol*. 2003;134(1–2):128–32.
21. Correale J, Ysrraelit MC, Gaitan MI. Vitamin D-mediated immune regulation in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2011;311(1–2):23–31. doi: 10.1016/j.jns.2011.06.027.
22. Royal W, Mia Y, Li H, Naunton K. Peripheral blood regulatory T cell measurements correlate with serum vitamin D levels in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2009;213(1–2):135–41. doi: 10.1016/j.jneuroim.2009.05.012.
23. Bartosik-Psujek H, Tabarkiewicz J, Pocinska K, Stelmasiak Z, Rolinski J. Immunomodulatory effects of vitamin D on monocyte-derived dendritic cells in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010;16(12):1513–6. doi: 10.1177/1352458510379611.
24. Lysandropoulos AP, Jaquiéry E, Jilek S, Pantaleo G, Schlupe M, DuPasquier RA. Vitamin D has a direct immunomodulatory effect on CD8+ T cells of patients with early multiple sclerosis and healthy control subjects. *J Neuroimmunol*. 2011;233(1–2):240–4. doi: 10.1016/j.jneuroim.2010.11.008.
25. Pierrot-Deseilligny C. Clinical implications of a possible role of vitamin D in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2009;256(9):1468–79. doi: 10.1007/s00415–009–5139-x.
26. Becklund BR, Hansen DW Jr, Deluca HF. Enhancement of 1,25-dihydroxyvitamin D₃-mediated suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by calcitonin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(13):5276–81. doi: 10.1073/pnas.0813312106.
27. Branisteanu DD, Waer M, Sobis H, Marcelis S, Vandeputte M, Bouillon R. Prevention of murine experimental allergic encephalomyelitis: cooperative effects of cyclosporine and 1 alpha, 25-(OH)₂D₃. *J Neuroimmunol*. 1995;61(2):151–60.
28. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(15):7861–4.
29. Lemire JM, Archer DC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ prevents the in vivo induction of murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Clin Invest*. 1991;87(3):1103–7.
30. Nashold FE, Miller DJ, Hayes DE. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ treatment decreases macrophage accumulation of mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2000;103(2):171–9.
31. Nashold FE, Hoag KA, Goverman J, Hayes CE. Rag-1-dependent cells are necessary for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2001;119(1):16–29.
32. Nataf S, Garcion E, Darcy F, Chabannes D, Muller JY, Brachet P. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ exerts regional effects in the

- central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996;55(8):904–14.
33. Pedersen LB, Nashold FE, Spach KM, Hayes CE. 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting chemokines synthesis and monocyte trafficking. *J Neurosci Res.* 2007;85(11):2480–90.
34. Spach KM, Hayes CE. Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice. *J Immunol.* 2005;175(6):4119–26.
35. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2006;177(9):6030–7.
36. Tjellesen L, Christiansen C, Hummer L, Larsen NE. Unchanged biochemical indices of bone turnover despite fluctuations in 1,25-dihydroxyvitamin D during the menstrual cycle. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1983;102(3):476–80.
37. van Hoof HJ, van der Mooren MJ, Swinkels LM, Sweep CG, Merkus JM, Benraad TJ. Female sex hormone therapy increases serum free 1,25-dihydroxyvitamin D3: a 1-year prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(4):511–6.
38. Spach KM, Pedersen LB, Nashold FE, Kayo T, Yandell BS, Prolla TA et al. Gene expression analysis suggests that 1,25-dihydroxyvitamin D3 reverses experimental autoimmune encephalomyelitis by stimulating inflammatory cell apoptosis. *Physiol Genomics.* 2004;18(2):141–51.
39. Cantorna MT, Woodward WD, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a positive regulator for the two anti-encephalitogenic cytokines TGF-beta 1 and IL-4. *J Immunol.* 1998;160(11):5314–9.
40. Chaudhuri A. Why we should offer routine vitamin D supplementation in pregnancy and childhood to prevent multiple sclerosis. *Med Hypotheses.* 2005;64(3):608–18.
41. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004;229(11):1136–42.
42. Muthian G, Raikwar HP, Rajasingh J, Bright JJ. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulates JAK-STAT pathway in IL-12/IFN-gamma axis leading to Th1 response in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 2006;83(7):1299–309.
43. Mattner F, Smiroldo S, Galbiati F, Muller M, Di Lucia P, Poliani PL et al. Inhibition of Th1 development and treatment of chronic-relapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Eur J Immunol.* 2000;30(2):498–508.
44. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(1):F8–28.
45. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. Dietary calcium is a major factor in 1,25-dihydroxycholecalciferol suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Nutr.* 1999;129(11):1966–71.
46. Fernandes de Abreu DA, Ibrahim EC, Boucraut J, Khrestchatisky M, Féron F. Severity of experimental autoimmune encephalomyelitis is unexpectedly reduced in mice born to vitamin D-deficient mothers. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1–2):250–3. doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.03.006.
47. DeLuca HF, Plum LA. Vitamin D deficiency diminishes the severity and delays onset of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Biochem Biophys.* 2011;513(2):140–3. doi: 10.1016/j.abb.2011.07.005.
48. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006;371(1–2):1–12.
49. Tizaoui K, Kaabachi W, Hamzaoui A, Hamzaoui K. Association between vitamin D receptor polymorphisms and multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Cell Mol Immunol.* 2015;12(2):243–52. doi: 10.1038/cmi.2014.47.
50. Wöbke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. *Front Physiol.* 2014;5:244. doi: 10.3389/fphys.2014.00244.
51. Huang J, Xie ZF. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Sci.* 2012;313(1–2):79–85. doi: 10.1016/j.jns.2011.09.024.
52. Goldberg P, Fleming MC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses.* 1986;21(2):193–200.
53. Wingerchuk DM, Lesaux J, Rice GP, Kremenchutzky M, Ebers GC. A pilot study of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(9):1294–6.
54. Burton JM, Kimball S, Vieth R, Bar-Or A, Dosch HM, Cheung R et al. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;74(23):1852–9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181e1ccc2.
55. Smolders J, Peelen E, Thewissen M, Cohen Tervaert JW, Menheere P, Hupperts R et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2010;5(12):e15235. doi: 10.1371/journal.pone.0015235.
56. Stein MS, Liu Y, Gray OM, Baker JE, Kolbe SC, Ditchfield MR et al. A randomized trial of high-dose vitamin D2 in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2011;77(17):1611–8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182343274.
57. Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindstrom BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Farkkila M et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon beta-1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(5):565–71. doi: 10.1136/jnnp-2011-301876.
58. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jorgensen L. 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. *Mult Scler.* 2012;18(8):1144–51. doi: 10.1177/1352458511434607.
59. Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Dehghan H. Effects of adjunct low-dose vitamin D on relapsing-remitting multiple sclerosis progression: preliminary findings of a randomized placebo-controlled trial. *Mult Scler Int.* 2012;2012:452–541. doi: 10.1155/2012/452541.
60. James E, Dobson R, Kuhle J, Baker D, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *Mult Scler.* 2013;19(12):1571–9. doi: 10.1177/1352458513489756.
61. Brum DG, Comini-Frota ER, Vasconcelos CC, Dias-Tosta E. Supplementation and therapeutic use of vitamin D in patients with multiple sclerosis: Consensus of the Scientific Department of Neuroimmunology of the Brazilian Academy of Neurology. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(2):152–6. doi: 10.1590/0004-282X20130252.
62. Hughes S. Vitamin D for all to prevent MS? 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) [Internet]. Medscape; October 03, 2013 [cited 2015 Apr 20]. Available from: http://www.medscape.com/viewarticle/812045#vp_1

Информация об авторах:

Каронова Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «СЗФМИЦ» Минздрава России, доцент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой имени Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Шмони́на Ирина Александровна — аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г. Ф. Ланга ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Тотоян Наталья Агафоновна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Tatiana L. Karonova, MD, PhD, DMSc, Head, Scientific Research Laboratory of Clinical Endocrinology of Endocrinology Institute, Federal North-West Medical Research Centre; Assistant Professor, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic № 1, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Irina A. Shmonina, MD, PhD student, Department of Internal Diseases № 2 with the Course of Endocrinology, Cardiology and Functional Diagnostics with Clinic № 1, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg;

Natalia A. Totolyan, MD, PhD, DMSc, Professor, Department of Neurology and Neurosurgery with Clinic, Pavlov First State Medical University of St. Petersburg.