

Витамин D и рассеянный склероз

В.Р. Череданова^{✉1}, И.А. Чабин¹, Р.Ц. Бембеева²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Рассеянный склероз (РС) – это аутоиммунное заболевание, поражающее центральную нервную систему и являющееся основной причиной инвалидизации трудоспособных молодых людей. В последнее время широко обсуждаются вопросы влияния витамина D на риск возникновения и клиническое течение РС. В обзоре рассмотрены патогенез этого заболевания и предположительные механизмы влияния на него холекальциферола, представлены современные данные о влиянии уровня витамина D на риск развития РС, течение и исход этого заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, витамин D, аутоиммунное заболевание

Для цитирования: Череданова В.Р., Чабин И.А., Бембеева Р.Ц. Витамин D и рассеянный склероз. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 165–169. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200665

REVIEW

Vitamin D and multiple sclerosis

Viktoriia R. Cheredanova^{✉1}, Ivan A. Chabin¹, Raisa Ts. Bembeeva²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease that affects the central nervous system and is a major cause of disability in able-bodied young people. Recently, the question of the effect of vitamin D on the risk of occurrence and clinical course of MS has been widely discussed. The review presents pathogenesis of this disease and estimated mechanisms of the effect of cholecalciferol on it, current data on the effect of vitamin D levels on the risk of MS, the course and outcome of this disease.

Keywords: multiple sclerosis, vitamin D, autoimmune disease

For citation: Cheredanova VR, Chabin IA, Bembeeva RTs. Vitamin D and multiple sclerosis. Consilium Medicum. 2021; 23 (2): 165–169. DOI: 10.26442/20751753.2021.2.200665

Введение

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое аутоиммунное заболевание, поражающее головной и спинной мозг. В настоящее время существует тенденция к увеличению количества больных РС. Так, распространенность заболевания составляет 30–70 на 100 тыс. человек населения [1, 2]. Обычно РС впервые диагностируется в возрасте 20–40 лет и является основной причиной нетравматической инвалидизации молодых людей, сокращая продолжительность их жизни на 7–14 лет [3]. Через 25 лет после постановки диагноза около 50% пациентов нуждаются в постоянном использовании инвалидного кресла [4].

РС характеризуется многоочаговым поражением как белого, так и серого вещества мозга, причем на ранних этапах заболевания преобладают процессы локального иммунного воспаления и демиелинизации, которые по мере прогрессирования заболевания приводят к нейроаксональной дегенерации, глиозу и атрофии мозга [3–5]. Воспаление присутствует на всех стадиях РС, при этом более выражено в острой фазе заболевания, чем в хронической [4].

РС – мультифакторное заболевание, в развитии которого факторы внешней среды имеют большее значение (70%), чем

генетическая предрасположенность (30%), и, хотя конкретного триггера в настоящее время не выявлено, существует ряд возможных эпидемиологических факторов риска, а именно: инфицирование вирусом Эпштейна–Барр, активация эндогенного ретровируса, курение, проживание в северных широтах, сниженный уровень витамина D [6, 7].

Патогенез

Патогенез развития РС предполагает наличие двух моделей: внутренней и внешней. Так, внутренняя модель подразумевает, что патологический процесс начинается в центральной нервной системе (ЦНС). Это приводит к высвобождению антигенов ЦНС на периферию (отток антигенов по лимфатическим сосудам или транспортировка антигенпрезентирующими клетками) и возникновению аутоиммунного ответа против структур ЦНС. Внешняя модель предполагает наличие исходного патологического процесса вне ЦНС (молекулярная мимикрия, инициация аутоиммунного ответа сильным воспалительным стимулом) [8]. Дальнейший путь развития заболевания схож у обеих моделей.

Миграция через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в норме жестко регулируется взаимодействием между моле-

Информация об авторах / Information about the authors

✉Черданова Виктория Романовна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: vcheredanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7106-7753

Чабин Иван Андреевич – студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: i.a.chabin@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0625-1743

Бембеева Раиса Цеденкаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факта ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: dr.bembeeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4373-4747

✉Viktoriia R. Cheredanova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: vcheredanova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7106-7753

Ivan A. Chabin – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: i.a.chabin@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0625-1743

Raisa Ts. Bembeeva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: dr.bembeeva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-4373-4747

кулами клеточной адгезии на эндотелии и их лигандами на лейкоцитах. Миграция может подавляться интерфероном (ИФН) β и тканевым ингибитором металлопротеиназы (TIMP-1), а также стимулироваться моноцитарным хемотаксическим белком 1, который является мощным хемотактантом мононуклеарных лейкоцитов. Но при РС повышается проницаемость ГЭБ для иммунных клеток, а потому увеличивается их проникновение в ЦНС.

В патогенезе развития очаговых повреждений ведущая роль принадлежит Th17 (синтезирует интерлейкин – ИЛ-17, повышающий проницаемость ГЭБ, продукцию хемокинов, активацию микроглии и астроцитов) и Th1 (цитокины которых поддерживают локальный воспалительный ответ) [6]. По мере проникновения клеток в ЦНС формируются воспалительные инфильтраты, преимущественно содержащие CD8+ Т-клетки, макрофаги и в меньшем количестве CD4+ Т-клетки (Th1, Th17), В-клетки и плазматические клетки [4, 7]. Со временем расширяется область Т-клеточной и В-клеточной инфильтрации, увеличивается относительная доля В-клеток и плазматических клеток, активируются микроглия и астроциты. Микроглия секретирует провоспалительные цитокины, хемокины, активные формы кислорода и азота, глутамат, которые изменяют метаболизм нейронов. Например, фактор некроза опухоли (ФНО) α и ИФН- γ вызывают прямое нейрональное повреждение, ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор активируют микроглию, астроциты и проникающие макрофаги [8, 9]. Стимулированные микроглией астроциты продуцируют моноцитарный хемотаксический белок 1, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, что приводит к еще большему рекрутированию и активации микроглии и подавлению ремиелинизации. Микроглия и макрофаги остаются в состоянии хронической активации на протяжении всего заболевания. В итоге воспалительный процесс организуется внутри ЦНС с меньшей инвазией иммунных клеток извне [4, 8]. У 40% пациентов с вторично-прогрессирующим РС имеются третичные лимфоидные структуры (менингеальные В-клеточные инфильтраты), которые также способствуют хронизации процесса [9].

Влияние витамина D на иммунные процессы

Витамин D – это группа биологических веществ, которые играют ключевую роль в кальций-фосфорном обмене, а также принимают участие в иных метаболических процессах, в том числе в регуляции работы иммунной системы. Около 80% запаса витамина D образуется в коже под действием ультрафиолетовых лучей (при этом 7-дегидрохолестерол превращается в холекальциферол), а оставшиеся 20% организм получает с продуктами питания (холекальциферол – с пищей животного происхождения, эргокальциферол – с пищей растительного происхождения) [10]. Эрго- и холекальциферол биологически инертны, и для их превращения в активную форму должно произойти 2 этапа гидроксилирования. Сначала под действием 25-гидроксилазы печени образуется кальцидиол [25(ОН)D], являющийся индикатором статуса витамина D в организме. Затем под действием 1 α -гидроксилазы почек или иммунных клеток происходит превращение в кальцитриол [1,25(ОН)D] – активный метаболит, который связывается с рецептором витамина D и обуславливает все эффекты данной группы веществ [11–13]. Факт наличия рецепторов витамина D в клетках иммунной системы позволяет предположить регуляторную роль витамина D на иммунный ответ организма [14].

Предполагаются следующие направления действия кальцитриола:

- активация олигодендроцитов, что способствует ремиелинизации [13, 14];
- изменение баланса субпопуляций Т-лимфоцитов: ингибирование Th1 и стимуляция Th2 и Treg [3, 14, 15];

- подавление продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИФН- γ , ФНО- α), стимуляция продукции противовоспалительных цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ФНО- β 1) [3, 11, 12, 14, 16, 17];
- стимуляция развития толерогенных дендритных клеток, которые характеризуются снижением уровня главного комплекса гистосовместимости 2-го типа, ИЛ-12 и увеличением продукции ИЛ-10 [11, 12, 15, 16];
- подавление дифференцировки Th17, продукции цитокинов (ИЛ-17) и инфильтрации ЦНС [3, 12, 15, 17, 18];
- стимуляция экспрессии гена белка кальбиндина D, защищающего нервные клетки от апоптоза [14];
- снижение числа толл-подобных рецепторов, главного комплекса гистосовместимости 2-го типа и костимулирующих молекул (CD40, CD80, CD86) на моноцитах [3, 12, 16];
- ингибирование дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и В-клетки памяти, а также способствование апоптозу продуцирующих иммуноглобулин (Ig) клеток и снижению секреции IgG и IgM [3, 11, 16, 17];
- улучшение действия глюкокортикостероидов в терапии обострений [10].

Таким образом, витамин D способствует формированию более толерогенного иммунного статуса.

Есть ли дополнительный риск РС при дефиците витамина D?

Как уже упоминалось ранее, дефицит витамина D принято считать фактором риска РС [19]. Данное утверждение проведено проспективными исследованиями, самыми крупными из которых на сегодняшний день являются Nurses' Health Study (92 253 человека, 1980–2000 гг.) и Nurses' Health Study II (95 310 человек, 1991–2001 гг.), в которых отслеживалось количество потребляемого витамина D и развитие РС [20]. У данных исследований имеются 2 ограничения: во-первых, все участники – женщины; во-вторых, учитывалось количество потребляемого витамина D, а не содержание витамина D в сыворотке крови. В результате проведенных исследований получено статистически достоверное снижение риска развития РС на 40% по сравнению с общим уровнем заболеваемости РС в группе с большим потреблением витамина D, но 95% доверительный интервал при этом весьма велик (0,38–0,91). Эти результаты достигнуты только при делении женщин на 2 группы: тех, кто принимает больше 400 МЕ в день (в качестве витаминов) и меньше 400 МЕ в день. При этом в квинтилях по общему потреблению витамина D (с едой и витаминами) не получено достоверного снижения/повышения риска по сравнению с общей популяцией, но получены указания (p -trend <0,05), что риск РС несколько снижается с увеличением потребления витамина D. Как справедливо замечают сами авторы, между квинтилями есть и другие различия: большая часть женщин употребляли витамин D в составе мультивитаминных комплексов (применимо и к делению на 2 группы). Кроме того, выявлена разница и в проценте курящих, и при попытке сделать поправку на этот показатель статистическая достоверность результатов уменьшалась, но оставалась достоверной. Таким образом, в данной статье предполагается взаимосвязь дефицита витамина D с риском развития РС, но достоверно подтвердить эту теорию результатами исследования нельзя, так как отсутствуют показатели сывороточного 25(ОН)D.

Существуют более современные проспективные исследования риска развития РС, которые уже учитывают концентрацию 25(ОН)D в сыворотке крови пациентов с РС. Например, при изучении здоровья военнослужащих США проведено исследование типа «случай–контроль» [21]. В нем получены следующие результаты: в среднем уровень витамина D в сыворотке крови людей европеоидной расы выше, чем у представителей негроидной расы, но и риск РС у первых выше, что связывают с большей генетической предрасположенностью [6]. Что касается риска развития РС внутри

европеоидов, то изучались различия между квинтилями по концентрации сывороточного 25(OH)D. За единицу принят риск у квинтиля с концентрацией 25(OH)D 15,2–63,2 нмоль/л, что по современным рекомендациям [22] соответствует выраженному дефициту, дефициту или недостаточности. Разница в относительном риске при таком анализе получена только для верхнего квинтиля (99,2–152,9 нмоль/л), в то время как для остальных ее не было получено, несмотря на то, что они укладывались в нормальные значения для витамина D. Таким образом, данное исследование также свидетельствует о возможной связи низкого уровня витамина D в крови и РС для европеоидов. Также в исследовании обнаружено снижение риска развития РС на 40% на каждые 50 нмоль/л сывороточного 25(OH)D (95% доверительный интервал 0,36–0,97, $p=0,02$). Результаты этого исследования согласуются с результатами другого исследования [23], в котором получено достоверное снижение риска РС для когорты с концентрацией витамина D больше 75 нмоль/л в сравнении с той, у которой сывороточная концентрация была ниже.

Существуют и другие данные. В исследовании типа «случай–контроль», проведенном в Германии среди доноров крови [24], получены следующие результаты: уровень витамина D в сыворотке людей, у которых впоследствии развился РС, достоверно постепенно снижался перед клинической манифестацией заболевания. При этом за 2 года до проявления симптомов уровень сывороточного 25(OH)D достоверно не отличался от группы здоровых добровольцев. Таким образом, это исследование предполагает, что снижение витамина D в крови скорее связано с развитием самого заболевания, а не является фактором риска его развития. Такое снижение, по-видимому, связано с изменением метаболизма, потому что для пациентов с РС характерен феномен «потребления» витамина D: при равном поступлении у них уровень в крови достоверно ниже, чем у здоровых добровольцев [25].

Также в медицинской литературе встречаются предположения, что на риск развития РС влияет в первую очередь дефицит витамина D у матери во время беременности, а также в детстве. В пользу этой теории может говорить исследование [26], являющееся по своей сути продолжением Nurses' Health Study II. В нем получено снижение риска развития РС для медсестер, чьи матери пили больше 3 стаканов молока в месяц и предиктивно имели больший уровень витамина D в крови. Но данное исследование имеет следующие ограничения: во-первых, оно было анкетным, причем анкеты заполнялись по истечении большого количества времени (спустя более 20 лет), во-вторых, оно имело ретроспективный характер. В другом исследовании [27] типа «случай–контроль» получены следующие результаты: после честного анализа при разделении на квинтили по сывороточному витамину D не было увеличения риска для нижних квинтилей, если брать за единицу риск в верхнем квинтиле. Но авторы нашли статистическую достоверность: если взять за единицу риск в терциле, который соответствует дефициту витамина D, то в терциле, который соответствует выраженному дефициту витамина D, риск достоверно выше. Но при этом получается, что риск в терциле, который соответствует недостаточности и норме витамина D, также выше, хоть и недостоверно. Эта часть результата немного противоречит данным о снижении риска РС с ростом сывороточной концентрации витамина D [6]. Также данные уже упоминавшегося исследования [23] говорят, что отсутствует связь между уровнем 25(OH)D в крови матери и риском развития РС у плода в дальнейшем.

Стоит упомянуть о самом неоднозначном предположении, что дефицит витамина D именно в юности увеличивает риск РС. Эта гипотеза изучается в двух исследованиях [28, 29]. В каждом из них получены результаты на грани статистической достоверности, причем существенное ограничение этих исследований заключается в том, что они были анкетными и ретроспективными.

Также следует обсудить феномен увеличения распространенности РС по мере удаления от экватора. Считается, что это связано с низким уровнем ультрафиолетового облучения (стимулирующего синтез витамина D) в северных широтах [30]. В то же время другие авторы считают, что это, скорее, связано с большей распространенностью генетических мутаций, которые достоверно увеличивают риск РС, в северных странах (за исключением Сицилии, где их распространенность также высока) [6, 18].

Таким образом, литературные данные крайне неоднородны. Большая часть исследований – это исследования типа «случай–контроль», которые с точки зрения доказательной медицины не являются оптимальной основой для формулировки точных выводов. Некоторые авторы указывают на низкий уровень витамина D в качестве одного из проявлений мутаций, достоверно связанных с риском РС [6]. Поэтому точного вывода, является ли дефицит витамина D дополнительным риском развития РС, на сегодняшний день сделать нельзя.

Влияет ли витамин D на течение и исход заболевания?

Исследования, посвященные изучению взаимосвязи рассеянного склероза и витамина D, разумно разделить на 2 основные группы. К 1-й группе можно отнести исследования, изучающие взаимосвязь уровня сывороточного 25(OH)D с клиническим течением заболевания, а ко 2-й – исследования, которые изучают влияние дополнительного приема витамина D на клиническое течение заболевания (частоту обострений, появление новых очагов, качество жизни пациентов) и его прогноз (скорость инвалидизации пациентов).

По результатам исследований, которые отнесены к 1-й группе, опубликован метаанализ [31], в котором авторы получили следующие результаты: низкий уровень витамина D в сыворотке крови пациентов с РС ассоциирован с частыми рецидивами заболевания, увеличением контрастно-положительных очагов на магнитно-резонансной томограмме головного и спинного мозга, также появлением новых очагов в режиме T2 магнитно-резонансной томографии. Эти выводы сделаны преимущественно для пациентов европеоидной расы с недавно диагностированным рецидивирующим РС. Как отмечают сами авторы, в этих исследованиях не проведена оценка прогрессирования инвалидизации, т.е. по сути не оценивался прогноз заболевания. В работе М. Cortese и соавт. [32] получены данные о взаимосвязи между снижением когнитивных функций и длительным низким уровнем сывороточного 25(OH)D. Таким образом, на сегодняшний день достаточно четко выявлена связь более тяжелого течения РС с низким уровнем витамина D в сыворотке крови пациентов с РС.

Теперь рассмотрим исследования, которые отнесены ко 2-й группе. В этих исследованиях изучалось влияние добавления витамина D к стандартной терапии РС, монотерапия витамином D не рассматривалась. Результаты этих исследований оказались весьма разнообразными. Так, в исследовании Y. Beckmann и соавт. [5] показано, что при ликвидации дефицита витамина D у больных РС значительно улучшается качество их жизни, снижаются утомляемость и баллы по шкале инвалидизации EDSS. Безусловным минусом данного исследования являются отсутствие контрольной группы и анализ в основном субъективных данных. В другой работе [33] авторы подчеркивают отсутствие достоверных улучшений (по результатам двух других работ [34, 35]) по показателям тяжести заболевания, а также скорости инвалидизации. Примерно такие же результаты получены еще в одной статье [36], в которой сравнивались пациенты ($n=53$), принимающие по 20 400 МЕ в день и 400 МЕ в день холекальциферола в течение 18 мес (исследование EVIDIMS). По итогам не найдено клинических и радиологических различий между группами. При этом авторы отмечают, что для полу-

чения статистически значимых результатов им, возможно, не хватило объема выборки. А вот в исследовании [37] сравнивались 2 группы пациентов, одна из которых принимала 50 000 МЕ холекальциферола в день, а другая получала плацебо. Результаты сравнивались спустя 3 мес, и между группами не получено достоверных различий. Авторы в дизайн исследования также включили параметры, учитывающие стадию течения заболевания в сочетании с демографическими факторами (пол, возраст) и длительностью заболевания. В результате получены данные об улучшении качества жизни пациентов (MSQOL-54) в когнитивных функциях и общем состоянии.

Если переходить к более надежным исследованиям, то стоит обратить внимание на опубликованный метаобзор [38, 39]. В нем показано, что прием витамина D₃ (холекальциферола) не влияет на частоту рецидивов, инвалидизацию или активность заболевания. Также отмечается, что на сегодняшний день все доказательства весьма низкого качества и выводы основаны на малом числе исследований.

Отдельно стоит рассмотреть результаты трех крупных исследований: SOLAR [40], CHOLINE [41] и SOLARIUM [42]. В первых двух рандомизированных исследованиях сравнивались группы пациентов, принимающих холекальциферол в больших дозах (14 000 МЕ в день – SOLAR; 100 000 МЕ в неделю – CHOLINE) + ИФН-β или плацебо + ИФН-β. В исследовании SOLAR не получено влияния на активность заболевания по критерию NEDA-3, но были улучшения в радиологической картине. В исследовании CHOLINE получено уменьшение количества новых Т1-очагов и общего объема Т1-очагов, при этом не было различий в количестве Т2-очагов и очагов, накапливающих гадолиний. Получены снижения в оценке инвалидизации по шкале инвалидизации, но не обнаружено различий по шкалам качества жизни (EQ-SD-3L или PASAT-3). В заключение этой работы выносятся утверждение об отсутствии влияния приема холекальциферола у пациентов с низким уровнем 25(ОН)D в крови на количество рецидивов заболевания (уровень достоверности доказательств – 2). В исследовании SOLARIUM пациенты принимали сначала холекальциферол 7000 МЕ в день в течение 4 нед, а затем 14 000 МЕ в день до 48 нед или плацебо. Все пациенты принимали ИФН-β. Зафиксирован дисбаланс в группе контроля в сторону провоспалительных цитокинов по сравнению с группой витамина D₃, но других изменений в иммунном статусе не выявлено. Таким образом, авторы делают вывод о минимальном влиянии D₃ на иммунную систему, но не отрицают такового.

Отдельным пунктом хотелось бы отметить, что получившие огласку в средствах массовой информации перспективы лечения РС высокими дозами витамина D₃ (холекальциферола) на данный момент не получили подтверждения в ходе исследований. Более того, есть сообщения о пациентах, которые сами [43], получив информацию в Интернете, или после частных консультаций с врачами продвигали этот метод лечения на родине (в Бразилии) [44], принимали высокие дозы холекальциферола (больше 50 000 МЕ в день). У этих пациентов не обнаружено признаков замедления прогрессирования заболевания, но появились такие нежелательные явления, как утомляемость, хроническая болезнь почек, тяжелая гастропатия, судороги, нефролитиаз и нефрокальциноз на фоне гиперкальциемии в пределах 3,29–4,2 ммоль/л [43, 44], при этом уровень витамина D был около 150 нг/мл. Кроме того, сообщается, что прием высоких доз холекальциферола ассоциирован с риском целиакии [45]. По этим данным нужно сделать вывод о крайней опасности приема высоких доз холекальциферола.

Заключение

На сегодняшний день нет четких доказательств связи дефицита витамина D с риском развития РС. Низкий уровень витамина D у людей с РС может быть ассоциирован с более

тяжелым течением заболевания. Также отсутствуют доказательства значительного улучшения течения РС при добавлении к стандартной терапии ИФН-β относительно высоких доз витамина D. Несмотря на такие выводы, здоровым людям следует придерживаться рекомендаций Института медицины США [46] и поддерживать уровень 25(ОН)D в крови на уровне 50–125 нмоль/л (уровень достоверности доказательств – 1, класс рекомендаций А), что обычно требует потребления 600–2000 МЕ в день. Рекомендуемая суточная доза по российским рекомендациям – 600–800 МЕ [22]. Что касается больных РС, то на сегодняшний день нет исследований, позволяющих однозначно определить необходимые уровни потребления витамина D, но эксперты [47] считают, что в таком случае необходимо придерживаться суточных дозировок, рекомендованных для здоровых людей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Boyko A, Smirnova N, Petrov S, Gusev E. Epidemiology of MS in Russia, a historical review. *Mult Scler Demyelinating Disord.* 2016; 1: 1–6. DOI: 10.1186/s40893-016-0016-9
2. Попова Е., Бойко А., Барабанова М. Первично-прогрессирующий рассеянный склероз: современное состояние проблемы своевременной постановки диагноза. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117: 35–40 [Popova E, Boyko A, Barabanova M. Primary progressive multiple sclerosis: Current issues of timely diagnosis. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2017; 117: 35–40 (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro201711710235-40
3. Feige J, Moser T, Bieler L, et al. Vitamin D Supplementation in Multiple Sclerosis: A Critical Analysis of Potentials and Threats. *Nutrients.* 2020; 12 (3): 783. DOI: 10.3390/nu12030783
4. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15: 545–58. DOI: 10.1038/nri3871
5. Beckmann Y, Türe S, Duman SU. Vitamin D deficiency and its association with fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients. *EPMA Journal.* 2020; 11: 65–72. DOI: 10.1007/s13167-019-00191-0
6. Tarlinton RE, Khaibullin T, Granatov E, et al. The interaction between viral and environmental risk factors in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (2): 303. DOI: 10.3390/ijms20020303
7. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *Eur J Neurol.* 2019; 26 (1): 27–40. DOI: 10.1111/ene.13819
8. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B. Multiple sclerosis. *Lancet.* 2018; 391 (10130): 1622–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1
9. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2016; 36 (02): 115–27. DOI: 10.1055/s-0036-1579739
10. Miclea A, Bagnoud M, Chan A, Hoepner R. A Brief Review of the Effects of Vitamin D on Multiple Sclerosis. *Front Immunol.* 2020: 781. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00781
11. Витебская А.В., Тихая М.И. Дефицит витамина D и аутоиммунные заболевания. *Доктор.ру.* 2017; 4 (133): 45–8 [Vitebskaya AV, Tikhaya MI. Vitamin D Deficiency and Autoimmune Diseases. *Doctor.ru.* 2017; 4 (133): 45–8 (in Russian)].
12. Парахонский А.П. Иммуномодулирующие эффекты витамина D. *Заметки ученого.* 2015: 180–7 [Parakhonsky AP. The immunomodulating effects of vitamin D. *Zametki uchenogo.* 2015: 180–7 (in Russian)].
13. Smolders J, Torkildsen, Camu W. An Update on Vitamin D and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs.* 2019; 33: 1187–99. DOI: 10.1007/s40263-019-00674-8
14. Каронова Т.Л., Шмонина И.А., Тотолян Н.А. Рассеянный склероз и уровень обеспеченности витамином D. *Артериальная гипертензия.* 2015; 21 (2): 121–9 [Karonova TL, Shmonina IA, Totolyan NA. Multiple sclerosis and vitamin D status. *Arterial'naya gipertenziya.* 2015; 21 (2): 121–9 (in Russian)]. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-2-121-129
15. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurology.* 2015; 28 (3): 206–19. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000205
16. Пигарова Е.А., Плещева А.В. Влияние витамина D на иммунную систему. *Иммунология.* 2015; 1: 62–6 [Pigarova EA, Pleshcheva AV. Influence of vitamin D on the immune system. *Immunology.* 2015; 1: 62–6 (in Russian)].
17. Пигарова Е.А., Петрушкина А.А. Неклассические эффекты витамина D. *Остеопороз и остеопатия.* 2017; 20 (3): 90–101 [Pigarova EA, Petrushkina AA. Non-classical effects of vitamin D. *Osteoporosis and Bone Diseases.* 2017; 20 (3): 90–101 (in Russian)].
18. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 14: 35–45. DOI: 10.1016/j.msard.2017.03.014

19. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, Giovannoni G. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010; 9 (7): 727–39. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70094-6
20. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology.* 2004; 62 (1): 60–5. DOI: 10.1212/01.WNL.0000101723.79681.38
21. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. A Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006; 296 (23): 2832–8. DOI: 10.1001/jama.296.23.2832
22. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. 2015 [Clinical guidelines. Vitamin D deficiency in adults: diagnosis, treatment and prevention. 2015 (in Russian)].
23. Salzer J, Hallmans G, Nyström M, et al. Vitamin D as a protective factor in multiple sclerosis. *Neurology.* 2012; 79: 2140–5. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182752ea8
24. Décard BF, Von Ahsen N, Grunwald T, et al. Low vitamin D and elevated immunoreactivity against Epstein-Barr virus before first clinical manifestation of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2012; 83: 1170–3. DOI: 10.1136/jnnp-2012-303068
25. Bhargava P, Steele SJ, Waubant E, et al. Multiple sclerosis patients have a diminished serologic response to Vitamin D supplementation compared to healthy controls. *Mult Scler J.* 2016; 22: 753–60. DOI: 10.1177/1352458515600248
26. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol.* 2011; 70: 30–40. DOI: 10.1002/ana.22456
27. Munger KL, Åivo J, Hongell K, et al. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in offspring of women in the Finnish Maternity Cohort. *JAMA.* 2016; 73: 515–9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4800
28. Cortese M, Riise T, Bjørnevik K, et al. Timing of use of cod liver oil, a vitamin D source, and multiple sclerosis risk: The EnViMS study. *Mult Scler J.* 2015; 21: 1856–64. DOI: 10.1177/1352458515578770
29. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2014; 20: 726–32. DOI: 10.1177/1352458513509508
30. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2011; 82: 1132–41. DOI: 10.1136/jnnp.2011.240432
31. Martínez-Lapiscina EH, Mahatantan R, Lee CH, et al. Associations of serum 25(OH) vitamin D levels with clinical and radiological outcomes in multiple sclerosis, a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2020; 411: 116668. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116668
32. Cortese M, Munger KL, Martínez-Lapiscina EH, et al. Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. *Neurology.* 2020; 94 (18): e1950–60. DOI: 10.1212/WNL.00000000000009371
33. Yochum A, Movva K. Does vitamin D supplementation in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis decrease the number of relapses? *Evidence-Based Pract Ovid Technologies.* 2020; 23 (5): 34–5. DOI: 10.1097/EBP.0000000000000279
34. Kampman MT, Steffensen LH, Mellgren SI, Jørgensen 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 J.* 2012; 18: 1144–51. DOI: 10.1177/1352458511434607
35. Stein MS, Liu Y, Gray OM, et al. A randomized trial of high-dose vitamin D₂ in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology.* 2011; 77: 1611–8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182343274
36. Dörr J, Bäckér-Koduah P, Wernecke K-D, et al. High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis – results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Mult Scler J – Exp Transl Clin.* 2020; 6 (1). DOI: 10.1177/2055217320903474
37. Ashtari F, Toghiani N, Zarkesh-Esfahani SH, Mansourian M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neurol Res.* 2016; 38 (10): 888–92. DOI: 10.1080/01616412.2016.1227913
38. Does evidence support Vitamin D treatment for multiple sclerosis? *DTB.* 2019; 57: 163. DOI: 10.1136/dtb.2019.000070
39. McLaughlin L, Clarke L, Khalilidehkordi E, et al. Vitamin D in the treatment of multiple sclerosis: A meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2017; 88(5): e1.95–e1. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316074.92
40. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, et al. Randomized trial of daily high-dose Vitamin D₃ in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology.* 2019; 93 (20): E1906–16. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008445
41. Camu W, Leheret P, Pierrot-Deseilligny C, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 6 (5): e597. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000597
42. Muris AH, Smolders J, Rolf L, et al. Immune regulatory effects of high dose vitamin D₃ supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFN β ; the SOLARIUM study. *J Neuroimmunol.* 2016; 300: 47–56. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.018
43. Feige J, Salmhofer H, Hecker C, et al. Life-threatening vitamin D intoxication due to intake of ultra-high doses in multiple sclerosis: A note of caution. *Mult Scler J.* 2019; 25: 1326–8. DOI: 10.1177/1352458518807059
44. Fragoso YD, Adoni T, Damasceno A, et al. Unfavorable outcomes during treatment of multiple sclerosis with high doses of vitamin D. *J Neurol Sci.* 2014; 346 (1–2): 341–2. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.019
45. Bittker SS. Elevated levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in plasma as a missing risk factor for celiac disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020; 13: 1–15. DOI: 10.2147/CEG.S222353
46. Institute of Medicine. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. DOI: 10.17226/13050
47. Atkinson SA, Fleet JC. Canadian recommendations for vitamin D intake for persons affected by multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020; 199: 105606. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2020.105606

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021



OMNIDOCTOR.RU