

УДК: 616.832 – 004.2 – 06: 616.379 – 008.64

Г.М. ЧУПРИНА, к. мед. н., доцент

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Розсіяний склероз і цукровий діабет: коморбідність, спільні аспекти епідеміології, етіології та фактори ризику

Резюме

У статті обговорюються питання розсіяного склерозу (РС) і цукрового діабету (ЦД). Наводяться епідеміологічні дані щодо обох захворювань, а також дані про поширеність і захворюваність, демографічні характеристики коморбідності РС і ЦД. Розглядаються питання генетичної схильності до поєднання РС і ЦД, а також деякі імунологічні механізми, що можуть лежати в основі такого поєднання.

Ключові слова: розсіяний склероз, цукровий діабет, коморбідність

Протягом кількох останніх десятиліть спостерігається стабільна тенденція до зростання поширеності розсіяного склерозу (РС) у світі та зокрема в Україні, яка викликає підвищену увагу неврологів до більш детального вивчення цього захворювання [1–3, 6, 7].

Розсіяний склероз – хронічне аутоімунне захворювання, при якому уражується не тільки нервова система, а й усі основні регуляторні системи організму людини, такі як ендокринна та імунна [2, 4].

Розсіяний склероз зустрічається переважно у осіб молодого віку і характеризується значною кількістю різних за характером загострень, зумовлених численними вогнищами демієлінізації в речовині головного і спинного мозку («розсіяність у просторі»), що з'являються не відразу, а впродовж певного, іноді досить значного проміжку часу («розсіяність у часі»), адже РС – це зазвичай захворювання на все життя [2, 4]. Зазначені особливості РС зумовлюють велику кількість неврологічних симптомів, а також сприяють появі широкого кола коморбідних захворювань і станів, серед яких досить часто зустрічаються розлади ендокринної системи, зокрема цукровий діабет (ЦД).

Поширеність коморбідності цукрового діабету при розсіяному склерозі

На РС хворіє близько 3 млн дорослого населення планети (приблизно 0,5–1%), в Україні зокрема – близько 20 тисяч осіб. Точно оцінити поширеність ЦД в теперішній час неможливо, оскільки в багатьох країнах відсутні діабетологічні реєстри. Однак ЦД вважають «неінфекційною епідемією», що охопила біля 400 млн людей у світі та більше 1 млн осіб – в Україні [7, 13].

Починаючи з 1980-х років до теперішнього часу ЦД як коморбідна патологія при РС вивчався у 34 популяційних дослідженнях (Північна Америка – 13, Північна Європа – 10, Західна Європа – 2, Південна Європа – 3, Австралія – 2, Азія – 4) [7]. Про захворюваність ЦД у хворих з РС повідомляється в діапазоні від 0,001% до 1,01% [9, 34]. Залежно від регіону світу і особливостей обстежених популяцій частина досліджень повідомляла про поширеність ЦД (без уточнення типу) у пацієнтів з РС в широкому діапазоні значень – від 0% до 27% [14, 15]. Більшість досліджень повідомили про поширеність ЦД 1-го типу в діапазоні значень від 0% до 9,4% [11, 26], тоді як для ЦД 2-го типу поширеність варіювала в межах від 6,75% до 8,57% [18, 21].

Датське популяційне дослідження [40], завершене у 2006 році, продемонструвало втричі вищий ризик щодо розвитку РС у пацієнтів з ЦД 1-го типу, тоді як італійські популяційні дослідження, проведені у 2002 та 2004 рр. в Сардинії, показало п'ятиразове збільшення ризику розвитку ЦД 1-го типу у пацієнтів з РС [16, 30, 38]. Дослідження американських вчених, проведене у 1950–1964 рр., до якого були включені дорослі жінки, у яких ЦД виник у віці до 21 років, показало 20-разове збільшення ризику щодо розвитку РС [41].

Щодо демографічних характеристик хворих на РС, в одних дослідженнях поширеність ЦД виявилася вищою серед груп населення похилого віку з однаковим розподілом за гендерним принципом [34], тоді як в інших дослідженнях хворих пубертатного і постпубертатного віку, проведених на контингенті, виявилася переважування серед хворих осіб чоловічої статі [36].

Стосовно впливу коморбідного ЦД на перебіг РС, повідомляється, що ЦД може прискорити і поглибити розвиток неврологіч-

ного дефіциту та інвалідизації у хворих на РС, навіть більш суттєво, ніж серцево-судинні захворювання, артеріальна гіпертензія і захворювання периферичних судин [43].

Генетична схильність до розсіяного склерозу та цукрового діабету

Наведені дані лише підтверджують наявність патологічного взаємозв'язку між РС і ЦД, однак патологічні механізми цього взаємозв'язку залишаються не до кінця зрозумілими.

Причина виникнення РС точно не з'ясована. На сьогоднішній день найбільш поширеною є гіпотеза про те, що РС виникає в результаті зовнішніх впливів на фоні генетичної схильності. При цьому перевага надається випадковому поєднанню екзогенних та спадкових (ендогенних) чинників. Під генетичною схильністю до РС розуміють схильність до «слабкості мієлінових оболонок» (до прискореного катаболізму білків мієліну при недостатності функції мієлін-продукуючих олігодендроцитів) [2, 6].

На наявність певної спадкової схильності вказують результати епідеміологічних досліджень, згідно з якими РС уражує головним чином людей європеїдної раси при низькій захворюваності осіб монголоїдної та негроїдної рас, навіть у зонах високого ризику (країни Америки і Південної Африки). Аналогічна картина простежується і в певних регіонах СНД (Далекий Схід, Середня Азія, Якутія) [2, 6].

Доказом того, що існує певна спадкова схильність до РС, є спостереження, що свідчать про високу частоту цього захворювання у членів однієї родини, адже ризик захворіти на РС, якщо хтось із близьких родичів вже має цю патологію, в 4 рази вищий, ніж у сім'ях, де немає хворих на РС. Ступінь ризику захворіти, що оцінюється у звичайних умовах в 0,5%, в подібних випадках перевищує 2–5% [2, 6], проте в цілому вона залишається невеликою.

Більшість дослідників пов'язує спадкову схильність до РС з антигенами гістосумісності (HLA) [2, 6], які передають спадкові ознаки крові. Вони представлені групою з 10–15 генів HLA. Крім того, існують спадкові типи тканиноспецифічних факторів для імунних реакцій за участі Т-лімфоцитів, роль яких у розвитку РС доведена [2, 6]. У хворих на РС немає єдиного спадкового механізму, однак у них часто зустрічаються певні фактори HLA. Мають місце деякі відмінності у поєднанні частоти експресії генів HLA-системи залежно від етнічної приналежності хворих. Наприклад, у США встановлено підвищений зв'язок виникнення РС з наявністю у хворих антигенів B7, DR2, в Росії – з локусами A1, A3, A9 і B7. У європейських народів при РС найбільш часто визначається гаплотип DR2 (DW2) DRB1*1501 – DQA1*0102 – DQB1*0602 HLA-системи. Існує думка, що антигени гістосумісності визначають схильність до РС і певною мірою мають вплив на характер перебігу захворювання.

Генетична схильність до РС, ймовірно, пов'язана з поєднанням у даного індивідуума кількох генів, що зумовлюють порушення, насамперед – у системі імунорегуляції. Водночас у певного контингенту хворих на РС відсутні протективні локуси, які виявляються у здорових людей [2, 6].

Генетичну схильність можна вважати і одним з етіологічних чинників як ЦД 1-го типу, так і ЦД 2-го типу. Залежно від механізму

розвитку ЦД 1-го типу можна поділити на три типи: аутоімунний, вірусіндукований і такий, в генезі якого відіграють роль як аутоімунні порушення, так і вірусна інфекція [4]. Аутоімунний ЦД 1-го типу асоціюється з антигенами системи HLA: B8, DR, DRw3, Dw3; він розвивається в будь-якому віці і частіше – у осіб жіночої статі. Вірусіндукований ЦД 1-го типу виникає в більш молодому віці, ніж аутоімунний тип, однаково часто зустрічається як у чоловіків, так і у жінок, для нього притаманні асоціації з такими антигенами системи HLA: B15, DRw4, Dw4, DR4 [4]. Третя форма ЦД 1-го типу асоціюється з антигенами системи HLA: B8, DR3/B15-DR4 [4].

Генетична зумовленість при ЦД 1-го типу відіграє більш значну роль, ніж при ЦД 2-го типу: тут вирішальним фактором можуть бути ожиріння і вагітність.

Генетична схильність до поєднання розсіяного склерозу та цукрового діабету

Цукровий діабет 1-го типу і РС є хронічними тканино-селективними аутоімунними захворюваннями, які відображають взаємодію полігенних ознак з погано визначеними факторами навколишнього середовища [28, 35].

Поки до кінця невідомо, що ініціює і підтримує аутоімунітет для специфічних антигенів, тропних, відповідно, до панкреатичних острівців Лангерганса або ЦНС. І хоча клінічні картини аутоімунного діабету та РС є повністю непорівняними, існує багато епідеміологічних паралелей між цими захворюваннями, таких як географічна і етнічна, а також інші спільні зовнішні фактори ризику [25, 45].

Різні гени, майже з 20 локусів геному, здатні призводити до розвитку аутоімунних захворювань, іноді з появою коморбідності між ЦД, РС та деякими іншими аутоімунними розладами [12, 32].

У пацієнтів з ЦД 1-го типу може розвиватися РС, тому було запропоновано гіпотезу існування сімейного зв'язку між цими двома захворюваннями, але точних даних, що підтверджують її, поки що не вистачає [10, 24, 44, 46].

На Сардинії щодо ЦД 1-го типу і РС відмічається значне збільшення поширеності і захворюваності, що пов'язано з асоціацією обох захворювань через HLA-DRB1-DQB1 локуси [38], проте автори вважають, що таке збільшення частоти коморбідності ЦД 1-го типу і РС лише частково пояснюється зв'язком захворювань через HLA-DRB1-DQB1 локуси, і що існують, імовірно, й інші генетичні важелі та/або поки що невідомі фактори навколишнього середовища, які можуть істотно впливати на патологічні механізми спільного розвитку цих двох захворювань.

Натомість, в інших дослідженнях не було знайдено даних щодо асоціації між HLA гаплотипом і формуванням загальної схильності до розвитку ЦД 1-го типу та РС [27, 23].

Обидва захворювання – і РС, і ЦД 1-го типу – вважаються Т-клітинно-опосередкованими і характеризуються зниженням активності Т-клітин супресорів, аутоантиген-специфічною Т-хелперною відповіддю, а також наявністю численних аутоантитіл [42]. Однак в одному популяційному дослідженні було продемонстровано, що поліморфізм Т-клітинного рецептора не впливав на збільшення вірогідності поєднання ЦД 1-го типу і РС у Сардинії [37].

Широко обговорювалася також роль поліморфізму рецептора IL-2 як відображення існування гетерогенних зв'язків між ЦД 1-го типу і РС, де автори пропонували різні імунопатологічні механізми цієї спорідненості обох захворювань [19, 20]. Виявлений в іншому дослідженні у чоловіків з поєднанням ЦД 1-го типу і РС високий рівень тиреоїд-специфічних антитіл наводить авторів на думку щодо існування в генезі поєднання цих захворювань перехресного механізму аутореактивних Т-клітин [41].

Підвищений ризик розвитку будь-якого іншого аутоімунного захворювання у сім'ях осіб із захворюванням на РС досить активно досліджується і обговорюється у світових наукових виданнях [9, 11].

Науковці схиляються до думки, що деякі генетичні механізми можуть підвищити сприйнятливості до аутоімунної патології в цілому, на відміну від схильності до одного конкретного захворювання. Згідно з цим припущенням локуси, пов'язані з одним аутоімунним захворюванням, розглядаються як вірогідні кандидати в плані розвитку інших аутоімунних розладів. Переважна більшість аутоімунних захворювань демонструють асоціацію із загальною зміною людського лейкоцитарного антигену (HLA), генами головного комплексу гістосумісності на хромосомі 6p21 [39].

Останнім часом локус IL2RA (CD25) тісно пов'язують з розвитком РС [33], але він також може активно впливати на підвищення ризику ЦД і ревматоїдного артриту [17, 22]; а серед генів, що формують додаткову схильність до ЦД 1-го типу, звертають на себе увагу CLEC16A, який пов'язаний також з аутоімунним захворюванням Адісона [31], і SH2B3, що пов'язується ще й з целіацією [29], можливо – з ревматоїдним артритом, хворобою Крона, РС і, цілком ймовірно, з аутоімунними захворюваннями взагалі [17].

Роль інфекцій в генезі розсіяного склерозу і цукрового діабету

Наявність тісних взаємозв'язків між інфекцією і розвитком аутоімунного процесу було багаторазово продемонстровано у хворих з розсіяним склерозом (РС), цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу, а також іншими аутоімунними захворюваннями (АІЗ) [1, 4, 6–8, 28, 38, 39].

Саме вірусним інфекціям (ВІ) більшість дослідників схильна приписувати провідну роль серед різноманітних причин виникнення РС. Найбільш імовірними тригерами запуску РС вважають віруси Епштейна–Барр, кору, краснухи, герпесу типів 1, 2, 6, а також грипу [1, 6, 8, 9, 12, 31].

Проте цілком можливо, що пацієнти з РС більш чутливі до «накопичувального» впливу різних ВІ [8, 9].

Щодо вірусу Епштейна–Барр (ВЕБ), то РС дуже рідко виникає у людей, що не перенесли ВЕБ-ВІ або не були інфіковані ВЕБ; крім того, титри антитіл у плазмі крові проти ВЕБ стають збільшеними за кілька років до появи неврологічних симптомів РС [1, 8, 11, 43].

Одним із найважливіших факторів навколишнього середовища у розвитку ЦД 1-го типу також є інфекції, в основному – ВІ [26, 38]. Як з'ясували П.І. Сидоров та співавтори (2006) [7] в результаті проведення факторного аналізу, ВІ є другим за значимістю (після спадкової схильності до АІЗ) фактором ризику розвитку ЦД 1-го типу.

Для ВІ притаманний сезонний характер з різким зростанням захворюваності в осінньо-зимовий період; але ж і захворюваність

на ЦД 1-го типу має подібну сезонну динаміку, що підтверджує, на думку вчених, роль ВІ в генезі ЦД 1-го типу [36, 38]. Як вважають дослідники, саме ВІ може бути «пусковим механізмом» у процесі переходу ЦД з субклінічної стадії у клінічну.

Зв'язок між значенням інфекцій у генезі аутоімунного ЦД також опосередковано підтверджують дані M. Songini et al. (2010), які повідомляють про можливий вплив тісного спілкування дітей і домашніх тварин (собак, котів, свиней, великої рогатої худоби, коней) на підвищення ризику виникнення ЦД 1-го типу [42].

Крім того, існує вже неодноразово підтверджена гіпотеза, що аутоімунний процес, який призводить до розвитку дитячого ЦД 1-го типу, іноді може запускатися в перинатальний період внаслідок ВІ, що перенесла мати [24, 25, 38]. Автори вважають, що матері, які завагітніли в період щорічної епідемії вірусних інфекцій, можуть здійснювати передачу плоду вірусів або проти-вірусних антитіл, які ініціюють аутоімунний процес проти β-клітин підшлункової залози (чи одночасно проти інших тканин організму, зокрема ЦНС) [8, 14, 37], якщо плід генетично сприйнятливий до цього.

Вплив місяця народження на розвиток розсіяного склерозу і цукрового діабету

У зв'язку з останніми повідомленнями виникає зацікавленість щодо даних впливу місяця народження (МН) на розвиток АІЗ, зокрема РС і ЦД 1-го типу, а також інших захворювань (целіакія, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунний артрит) [24, 28, 30, 38, 39, 46, 47].

Ризик АІЗ може бути пов'язаний з місцем народження в результаті впливу різних чинників: інфекційних та сезонної недостатності вітаміну D [8, 17, 31, 38]. Зниження рівня ультрафіолетового опромінення (УФО) у першому триместрі вагітності може бути тим критерієм, який підвищує аутоімунну чутливість плоду, про що свідчить поєднання кількох АІЗ у однієї особи [6, 15, 20, 24, 46, 47].

Відповідно до даних G.E. Krassas et al. (2007) [39], а також даних інших авторів, ритмічний малюнок МН з превалюванням народження у травні–серпні, подібний у хворих з РС, ЦД 1-го типу, а також з поєднанням РС і ЦД 1-го типу та іншими АІЗ (наприклад, аутоімунний тиреоїдит), що може підтверджувати гіпотезу спільної етіології РС і ЦД 1-го типу і, можливо, навіть спільного походження всіх АІЗ, а саме – роль сезонної ВІ, дефіциту вітаміну D і низького рівня УФО як початкового тригера АІЗ в перинатальний період та в подальшому – клінічної маніфестації захворювань у результаті розвитку специфічного ураження [24, 35, 46, 47].

Роль вітаміну D в розвитку розсіяного склерозу і цукрового діабету

Дефіцит вітаміну D в організмі людини сприяє підвищенню ризику розвитку багатьох АІЗ, у тому числі РС і ЦД, а також сприяє виникненню рухових і координаторних розладів [5, 34]. Вітамін D впливає на імунну систему через низку цитокінозалежних механізмів, що перешкоджають активації системного запалення [2]. При цьому у разі зниження рівня вітаміну D в організмі потенційно можуть порушуватися прямі та опосередковані стимулюючі механізми дії цього вітаміну на метаболізм глюкози крові у хворих на ЦД

(стимуляція функції β -клітин підшлункової залози, покращення активності інсуліну, вплив кальцію на активність інсуліну тощо) [2].

Гіпотеза про те, що захворюваність на РС залежить від рівня отриманого УФО і що це пов'язано з дефіцитом вітаміну D, існує ще з 1960–1970-х років і була неодноразово підтверджена у дослідженнях [5, 10, 19]. Було встановлено, що при рівні вітаміну D не менше 99 нмоль/л ризик розвитку РС знижується на 62% порівняно з особами, у яких вміст вітаміну D становив близько 63,2 нмоль/л. Також доведено, що рівень вітаміну D у сироватці крові молодих людей європейської раси є важливим чинником ризику розвитку РС, незалежно від місця проживання чи географічної широти проживання [10].

Відомо, що при ожирінні рівень вітаміну D знижений, що може бути пов'язано з відкладанням цього вітаміну в жирових клітинах. У багатьох дослідженнях виявлено зв'язок між індексом маси тіла та ризиком розвитку РС. Доведено, що ожиріння у віці до 18 років, але не протягом подальшого життя, пов'язане з підвищенням вдвічі ризику РС [5, 29, 41].

Нещодавно було виявлено оборотну кореляцію між концентрацією вітаміну D у сироватці крові людини і розвитком ЦД 1-го типу. На думку деяких вчених, низький рівень вітаміну D у сироватці крові пацієнтів з ЦД 2-го типу, може бути прогностичним показником майбутніх макросудинних (артеріальний тиск, ендотеліальна функція, уражень судин нижніх кінцівок, хронічне запалення) і меншою мірою – мікросудинних (судини сітківки) уражень [2, 27].

Географічні і міграційні чинники в розвитку розсіяного склерозу і цукрового діабету

РС більше поширений в географічних широтах, що знаходяться далі від екватора. Також градієнт широти відіграє важливу роль у розвитку ЦД 1-го типу і в поєднанні РС і ЦД 1-го типу у однієї особи [24, 46, 47, 49]. Це, можливо, пов'язано з нестачею УФО, що призводить до зменшення синтезу вітаміну D, а також може бути зумовлено зниженням імунної реактивності організму і роллю інфекцій. Адже відомо, що ризик РС, ЦД 1-го типу та інших АІЗ набагато вищий у мігрантів, особливо у тих, хто здійснив далекі міграції. Так, ризик розвитку РС вище у людей, які провели перші 15 років свого життя на широті 40–60° в обох півкулях. Ризик залишається незмінним, навіть якщо людина після 15-річного віку переїжджає ближче до екватора. Таким чином, чи не говорить це з високою вірогідністю про те, що у віці 5–15 років екологічний чинник, що підвищує ризик розвитку РС, є саме інфекційним агентом, який поширений в цих географічних регіонах, а також про імунопатологічний вплив подорожей на далекі відстані?

Екзогенні токсичні впливи в генезі розсіяного склерозу і цукрового діабету

Цілком імовірно, на розвиток РС і ЦД чинять вплив різні екзотоксини [1, 3, 4, 6–9] (важкі метали, органічні барвники), радіаційне забруднення, високочастотні радіохвилі, які не є безпосередньою причиною демієлінізації ЦНС і ураження β -клітин підшлункової залози, але сприяють імунопатологічним реакціям.

Вплив чинників стилю життя на розвиток розсіяного склерозу і цукрового діабету

Зростання захворюваності на ЦД і РС, що спостерігається за останні десятиліття [3, 4, 7–9, 32, 50], може бути адекватно пояснене зміною традиційного способу життя і формуванням психосоціального дистресу.

Про важливу роль психоемоційного стресу (ПЕС) у розвитку РС наголошував ще сам Ж.М. Шарко, маючи для цього значне патофізіологічне підґрунтя: адже навіть тривалий низькорівневий ПЕС, стимулює надниркові залози і сприяє надмірному виробленню кортизолу, що пригнічує імунну функцію, а відсутність належного відпочинку, сну, депресія, тривога, фобії ще більше сприяють цьому. Крім того, існує чіткий зв'язок між функціонуванням лімбічної системи мозку та імунної системи. У подальшому роль ПЕС в генезі РС неодноразово досліджувалася, при цьому було підтверджено негативний вплив на розвиток РС проявів трагедії, горя, гніву, або, що ще гірше, прихованого гніву, неприйняття приниження, розчарування в коханні чи бізнесі тощо [1, 4, 6, 7, 9, 48]. Крім того, у пацієнтів з РС, які пережили потужний ПЕС, клінічні прояви захворювання є набагато більш вираженими, а прогресування недуги значно прискорюється [1, 4, 9, 48].

«Мікроепідемії» РС в багатьох країнах також можна розглядати з позиції соціально-стресових розладів: часто зростання захворюваності на РС корелює з кількістю самогубств, окупацією (Фарерські острови в Данії), зміною традиційного способу життя внаслідок інших соціальних потрясінь (будівництво нафтопереробних комбінатів на о. Сардинія, в Угорщині, Норвегії та Чехії) тощо [1, 4, 6, 9, 48]. Щодо аварії на ЧАЕС, яка призвела до зростання поширеності РС [3], дослідники не виключають також опосередкованого стресового впливу аварії на психоемоційний статус населення, що мешкає на «забруднених» територіях, з виникненням у подальшому імунопатологічних реакцій.

Поряд із психосоціальними чинниками значну роль в розвитку РС і ЦД має нездоровий спосіб життя: недостатня фізична активність, переїдання (внаслідок чого спостерігається надмірна маса тіла), тютюнокуріння, зловживання алкоголем. Діабетогенний ефект алкоголю включає: безпосередню токсичну дію на клітини підшлункової залози, інгібування секреції інсуліну та підвищення резистентності до нього [50], порушення вуглеводного обміну, ожиріння, зумовлене надходженням зайвих калорій, а також порушення функції печінки [32]. Зловживання алкоголем часто супроводжується палінням, яке здатне в два рази підвищити ризик розвитку як ЦД [32, 50], так і РС [16, 24, 31, 40], при цьому прогресування обох захворювань є більш швидким у постійних курців [44]. Разом з тим, іноді відмічається протективний вплив невеликих доз неміцного алкоголю (червоне вино, пиво тощо) на перебіг обох захворювань [23, 32].

Споживання великої кількості насичених жирів (жирних кислот) тваринного походження (жирне м'ясо, жирна риба, молоко) фігурувало як причина виникнення РС і СД, неодноразово корелювало з погіршенням перебігу РС і ЦД, в той час як вживання в їжу поліненасичених жирних кислот (рослинних жирів, нежирної риби та овочів), а також кави і зеленого чаю виявляло протективний

вплив на перебіг обох захворювань [1, 4, 6, 9, 10, 21]. При цьому зв'язок частого споживання риби зі зниженням темпів прогресування РС найчастіше мав місце у пацієнтів молодого віку з незначними проявами неврологічного дефіциту, що дотримуються здорового способу життя [10].

Проективний вплив дієти, багатої на нежирну рибу, на розвиток РС та ЦД, а також низки інших АІЗ [4, 6, 8], можна пояснити тим, що риба є багатим джерелом омега-3 поліненасичених жирних кислот, які мають саногенетичний ефект і впливають на перебіг різних фізіологічних процесів, у тому числі чинять протизапальний ефект, який може бути опосередкований частковим зниженням виробництва інтерлейкіну-1 [4, 10, 21]. Зелений чай і кава містять високі концентрації поліфенолів та інших фітохімічних сполук, у тому числі кофеїн, що має протизапальні та нейропротективні властивості, наявність яких була підтверджена результатами низки експериментальних робіт [4, 6, 18].

Крім розглянутих вище механізмів розвитку РС і ЦД, а також у прискоренні прогресування обох захворювань бере участь ще один важливий чинник – фізична травма (ФТ) [1, 7–9]. У 10–15% пацієнтів симптоми РС з'явилися вперше після ФТ, у 50% – після ФТ спостерігався рецидив, особливо після струсу головного або спинного мозку [1, 9, 45]. Найбільш вірогідно, що черепна або спінальна травма, перенесена перед клінічним дебютом РС, призводить до підвищення проникності гематоенцефалічного бар'єра і викликає зрив толерантності до антигенів мозку, причому період між перенесеною ФТ і дебютом РС може становити як кілька тижнів, так і сягати одного і більше років [1, 9, 45].

Інші ФТ, які, як видно зі спостережень, викликали загострення у пацієнтів з РС, – це електричний струм, спінальна анестезія та оперативні втручання [45]. Згідно з власними спостереженнями, фізичне виснаження від перевантажень і недостатній сон також значно погіршують стан більшості хворих на РС [9]. ФТ, як відомо, пов'язана з різким збільшенням секреції гормонів стресу і збільшенням рівня глюкози крові у осіб, генетично схильних до ЦД, може бути тим тригером, який ініціює клінічну маніфестацію захворювання [7, 22, 33]. У хворих на ЦД 1-го типу у відповідь на травму виникає гіперергічна реакція щодо розвитку гіперглікемії, а також спостерігається погане відновлення у посттравматичний період і погіршення перебігу ЦД [7, 22, 33].

Висновки

Таким чином, більшість проаналізованих результатів досліджень щодо коморбідності РС та ЦД, а також з іншою аутоімунною патологією, окрім надання великого значення генетичним механізмам, що формують підвищену схильність до цих захворювань, спонукають шукати пояснення таких асоціацій ще й в результаті дії різних чинників зовнішнього середовища.

Список використаної літератури

1. Мурашко Н.К. Аналіз коморбідності та чинників стилю життя у хворих з розсіяним склерозом // Н.К. Мурашко, Г.М. Чуприна // Сімейна медицина. – 2013. – №5. – С. 85–88.
2. Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. – Минск: Беларуская навука, 2010. – 254 с.
3. Розсіяний склероз в Україні: розповсюдженість, перебіг, прогноз, лікування, фармакоекономіка / Волошин П.В., Волошина Н.П., Тайцлін В.Й. [та ін.] // Укр. вісник психоневрології. – 2007. – Т. 15, вип. 1. – С. 6–21.
4. Сидоров П.И. Психосоматическая медицина / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев, И.А. Новикова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 568 с.
5. Хронические нейроинфекции / Баранова Н.С., Белопасов В.В., Бойко А.Н. [и др.]; под ред. И.А. Завалишина, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко. – М.: ГЕОТЕП-Медиа, 2011. – 560 с.
6. Чуприна Г.М. Розсіяний склероз: етіологія, епідеміологія, окремі питання патогенезу // Лікарська справа – Врачебное дело. – 2012. – №6. – С. 129–134.
7. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis / Marrie R.A. [et al.] // Multiple Sclerosis J. – 2015. – Vol. 21 (3). – P. 318–331.
8. Areappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota / Wynn D.R., Rodriguez M., O'Fallon W.M. [et al.] // Neurology. – 1990. – Vol. 40. – P. 780–786.
9. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis. A UK survey / Broadley S.A., Deans J., Sawcer S.J. [et al.] // Brain. – 2000. – Vol. 123 (Part 6). – P. 1102–1111.
10. Autoimmune diseases in families of French patients with multiple sclerosis / Heinzlef O.S., Alamowitch V., Sazdovitch P. [et al.] // Acta Neurol. Scand. – 2000. – Vol. 101. – P. 36.
11. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study / Barcellos L.F., Kamdar B.B., Ramsay P.P. [et al.] // Lancet Neurol. – 2006. – Vol. 5. – P. 924–931.
12. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases / Becker K.G., Simon R.M., Bailey-Wilson J.E. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – Vol. 95. – P. 9979.
13. Diabetes Management in the Primary Care Setting, 2nd Edition. Unger, Jeff. – Copyright ©2013, Lippincott Williams & Wilkins. – 2013. – 473 p.
14. De Keyser J. Autoimmunity in multiple sclerosis // Neurology. – 1988. – Vol. 38. – P. 371–374.
15. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark / Eaton W.W., Rose N.R., Kalaydjian A. [et al.] // J. Autoimmun. – 2007. – Vol. 29. – P. 1–9.
16. Genetic loci linked to type 1 diabetes and multiple sclerosis families in Sardinia / Pitzalis M., Zavattari P., Murru R. [et al.] // BMC Med Genet. – 2008. – Vol. 9. – P. 3.
17. Genome-wide association study of 14 000 cases of seven common diseases and 3000 shared controls / The Wellcome Trust Case Control Consortium // Nature. – 2007. – Vol. 47. – P. 661–678.
18. Hussein W.I. Prevalence of diabetes in patients with multiple sclerosis / W.I. Hussein, S.S. Reddy // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1984–1985.
19. IL2RA/CD25 gene polymorphisms: uneven association with multiple sclerosis (MS) and type 1 diabetes (T1D) / Alcina A., Fedetz M., Ndagire D. [et al.] // PLoS One. – 2009. – Vol. 4. – P. e4137.
20. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. IL2RA genetic heterogeneity in multiple sclerosis and type 1 diabetes susceptibility and soluble interleukin-2 receptor production / Maier L.M., Lowe C.E., Cooper J. [et al.] // PLoS Genet. – 2009. – Vol. 5. – P. e1000322.
21. Kang J.H. Comorbidities amongst patients with multiple sclerosis: A population-based controlled study / Kang J.H., Chen Y.H., Lin H.C. // Eur. J. Neurol. – 2010. – Vol. 17. – P. 1215–1219.
22. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes / Lowe C.E., Cooper J.D., Brusko T. [et al.] // Nat Genet. – 2007. – Vol. 39. – P. 1074–1082.
23. Lernmark A. Multiple sclerosis and type 1 diabetes: an unlikely alliance // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1450–1451.
24. Lindgard B. Diseases associated with multiple sclerosis and epilepsy: a population cohort study of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes observed over 10 years (1970–1979) // Acta Neurol. Scand. – 1985. – Vol. 71. – P. 267.
25. Malosse D. Correlation analysis between bovine populations, other farm animals, house pets, and multiple sclerosis prevalence / D. Malosse, H. Perron // Neuroepidemiology. – 1993. – Vol. 12. – P. 15.
26. Multiple sclerosis and other immunologic diseases / Seyfert S., Klapps P., Meisel C. [et al.] // Acta Neurol. Scand. – 1990. – Vol. 81. – P. 37–42.
27. Multiple sclerosis and Type 1 diabetes / Buzzetti R., Pozzilli P., Di Mario U. [et al.] // Diabetologia. – 2002. – Vol. 45. – P. 1735–1736.
28. Multiple sclerosis: risk factors, prodromes, and potential causal pathways / Sreeram V Ramagopalan S.V., Dobson R. [et al.] // Lancet Neurol. – 2010. – Vol. 9. – P. 727–739.
29. Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response // Nat Genet. – 2008. – Vol. 40. – P. 395–402.
30. Patients with multiple sclerosis and risk of type 1 diabetes mellitus in Sardinia, Italy: A cohort study / Marrosu M.G., Cocco E., Lai M. [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 1461–1465.
31. Polymorphisms in CLEC16A and CIITA at 16p13 are associated with primary adrenal insufficiency / Skinningsrud B., Husebye E.S., Pearce S.H. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 3310–3317.
32. QTL influencing autoimmune diabetes and encephalomyelitis map to a0.15-cM region containing IL2 / Encinas J.A., Wicker L.S., Peterson L.B. [et al.] // Nat. Genet. – 1999. – Vol. 21. – P. 158.

33. Refining genetic associations in multiple sclerosis. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 567–569.
34. Risk of arterial cardiovascular diseases in patients with multiple sclerosis: A population-based cohort study / Christiansen C.F., Christensen S., Farkas D.K. [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2010. – Vol. 35. – P. 267–274.
35. Self and non-self antigen in diabetic autoimmunity: molecules and mechanisms / Karges, W., Ilonen J., Robinson B. H., Dosch H.-M. // *Mol. Aspects Med.* – 1995. – Vol. 16. – P. 79.
36. Stark W. Paediatric multiple sclerosis: the experience of the German Centre for Multiple Sclerosis in Childhood and Adolescence / Stark W., Huppke P, Gartner J. // *J Neurol.* – 2008. – Vol. 255 (Suppl. 6). – P. 119–122.
37. TCRBV20S1 polymorphism does not influence the susceptibility to type 1 diabetes and multiple sclerosis in the Sardinian population / Foza C., Zoledzieska M., Pitzalis M. [et al.] // *Immunogenetics.* – 2012. – Vol. 64. – P. 153–154.
38. The co-inheritance of type 1 diabetes and multiple sclerosis in Sardinia cannot be explained by genotype variation in the HLA region alone / Marrosu M.G., Motzo C., Murru R. [et al.] // *Hum. Mol. Genet.* – 2004. – Vol. 13. – P. 2919–2924.
39. The expanding genetic overlap between multiple sclerosis and type 1 diabetes / International Multiple Sclerosis Genetics Consortium // *Genes and Immunity.* – 2009. – Vol. 10. – P. 11–14.
40. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: a Danish population-based cohort study / Nielsen N.M., Westergaard T., Frisch M. [et al.] // *Arch. Neurol.* – 2006. – Vol. 63. – P. 1001–1004.
41. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: together at last / Dorman J.S., Steenkiste A.R., Burke J.P., Songini M. // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, №11. – P. 3192–3193.
42. Type 1 diabetes and multiple sclerosis patients target islet plus central nervous system autoantigens; nonimmunized nonobese diabetic mice can develop autoimmune encephalitis / Winer S., Astsaturov I., Cheung R. [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 2831–2841.
43. Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis / Marrie R.A., Rudick R., Horwitz R. [et al.] // *Neurology.* – 2010. – Vol. 74. – P. 1041–1047.
44. Warren S. Multiple sclerosis and associated diseases: a relationship to diabetes mellitus / S. Warren, K.G. Warren // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1981. – Vol. 8. – P. 35.
45. Weinshenker B.G. Epidemiology of multiple sclerosis // *Neurol. Clin.* – 1996. – Vol. 14. – P. 291.
46. Wertman E. An association between multiple sclerosis and type 1 diabetes mellitus / E. Wertman, N. Zilber, O. Abramsky // *J. Neurol.* – 1992. – Vol. 239. – P. 43.

Резюме

Рассеянный склероз и сахарный диабет: коморбидность, общие аспекты эпидемиологии, этиология и факторы риска

Г.Н. Чупрына

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

В статье обсуждаются вопросы рассеянного склероза (РС) и сахарного диабета (СД). Приводятся эпидемиологические данные по обоим заболеваниям, а также данные о распространенности и заболеваемости, демографические характеристики коморбидности РС и СД. Рассматриваются вопросы генетической предрасположенности к сочетанию РС и СД, а также некоторые иммунологические механизмы, которые могут лежать в основе этого объединения.

Ключевые слова: рассеянный склероз, сахарный диабет, коморбидность

Summary

Multiple Sclerosis and Diabetes: Comorbidity, Common Aspects of Epidemiology, Etiology and Risk Factors

G.N. Chupryna

The P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

The article discusses the multiple sclerosis and diabetes. We present epidemiological data on both diseases, as well as data on the prevalence and incidence of comorbidity and demographic characteristics of multiple sclerosis and diabetes. The questions of a genetic predisposition to a combination of multiple sclerosis and diabetes, as well as some of the immunological mechanisms that may underlie this association.

Key words: multiple sclerosis, diabetes, comorbidity