

# Боррелиоз и риск развития целиакии

Армин Алэдини<sup>1,2,3\*</sup>, Бенджамин Лебвул<sup>1,2,4</sup>, Гри П. Уормсер<sup>5</sup>, Петер Х. Грин<sup>1,2</sup> и Джонас Ф. Лудвигссон<sup>4,6,7\*</sup>

## Аннотация

**Предпосылки:** Считается, что определенную роль в развитии такого аутоиммунного заболевания, как целиакия, играют факторы окружающей среды, в том числе возбудители инфекций. В США и в Швеции изучалась частота встречаемости целиакии в зависимости от региона, при этом выяснилось, что в регионах с высокой частотой встречаемости целиакии весьма распространена и болезнь Лайма – мультисистемное инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Borrelia* типа спирохет (*Borrelia burgdorferi* spirochetes), и это наводит на мысль о возможной взаимосвязи между ними. Целью нашего исследования было определить, способствует ли заражение боррелиозом увеличению риска развития целиакии.

**Методы:** анализ описаний биопсии из всех отделений патологической анатомии Швеции, на основании которых было выявлено 15 769 больных целиакией. Через связь с Общенациональным реестром пациентов мы сравнили количество переболевших болезнью Лайма среди пациентов с целиакией и в контрольной группе. Изучили мы и соотношение между тем, когда пациент болел боррелиозом и когда у него была выявлена целиакия.

**Результаты:** Двадцать пять больных целиакией (0,16%) ранее болели болезнью Лайма, в то время как 79 больных (0,5%) болели ею после выявления у них целиакии. Таким образом, мы обнаружили нечто похожее на взаимосвязь болезни Лайма и целиакии как до постановки диагноза целиакии, так и после, при этом риск развития заболевания наиболее высок в первый год врачебного наблюдения после постановки диагноза.

**Заключение:** Лишь небольшая часть больных целиакией ранее болела болезнью Лайма, и то, что между этими двумя заболеваниями была усмотрена некая взаимосвязь, по всей видимости, объясняется недостатками при организации процесса наблюдения. Таким образом, имеющиеся данные говорят о том, что боррелиоз не является серьезным фактором риска в развитии целиакии.

**Ключевые слова:** целиакия, болезнь Лайма, инфекция, воспаление, *Borrelia burgdorferi*

## Предпосылки

Целиакия – это аутоиммунная энтеропатия, развивающаяся под воздействием генетических, иммунологических и природных факторов. Для нее характерен aberrantный иммунный ответ при попадании в организм глютена, содержащегося в пшенице и родственных протеинах ржи и ячменя, в результате чего развивается воспаление, идет повреждение тканей тонкого кишечника. Целиакия сильно связана с генами из системы человеческих лейкоцитарных антигенов класса II (HLA) DQ2 и DQ8. По статистике этим заболеванием страдает приблизительно 1% американского населения, для сравнения – в Швеции и Финляндии 2-3% больных целиакией. А поскольку целиакия может развиваться в любом возрасте, считается, что это обусловлено не только генами и употреблением глютена, но и другими факторами. Недавние исследования показывают, что

## BioMed Central

частота встречаемости целиакии за последние несколько десятилетий значительно увеличилась, однако это чаще всего не связывают с воздействием факторов окружающей среды. В числе этих факторов некоторые ученые называют возбудителей инфекций, в особенности таких, которые влияют на желудочно-кишечный тракт, но результаты исследований, посвященных изучению этой взаимосвязи, достаточно неоднозначны, четкие выводы отсутствуют. Одно из таких исследований было посвящено реовирусной инфекции, которая может способствовать развитию целиакии по причине подавления конверсии периферических регуляторных Т-лимфоцитов.

Болезнь Лайма, известная также как клещевой боррелиоз, вызывается бактериями *Borrelia burgdorferi* spirochetes. При этом основным ее возбудителем в США является штамм *B. burgdorferi sensu stricto*, а в Европе – такие штаммы, как *B. afzelii*, *B. garinii*, и *B. burgdorferi*. Болезнь Лайма – самое распространенное на данный момент трансмиссивное заболевание в США и Европе, и в последнее время оно встречается все чаще. И хотя в большинстве случаев лечение антибиотиками помогает

<sup>1</sup>Отделение медицины, Медицинский центр Колумбийского университета, Нью-Йорк, США

<sup>4</sup>Отделение эпидемиологии и биостатистики, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция

справиться с его клиническими проявлениями, у небольшой части пациентов все же развивается стойкое воспаление, не поддающееся терапии антибиотиками. Считается, что антибиотик-рефрактерный Лайм-артрит развивается в результате аутоиммунной реакции на боррелиоз, в которой задействованы аутоиммунные антитела, характерный для острой фазы воспалительного ответа, и молекула HLA-DR4 главного комплекса гистосовместимости класса II. Положительная динамика часто наблюдается при назначении иммуномодуляторов или противовоспалительных препаратов.

В последнее время в центре внимания оказался вопрос, часто обсуждаемый на различных интернет-форумах, о роли боррелиоза в последующем развитии целиакии. В США и в Швеции недавно проводились исследования региональных различий в частоте встречаемости целиакии. Ученые выяснили, что регионы наибольшей распространенности целиакии совпадают с географией распространения болезни Лайма. В США целиакия наиболее распространена на северо-востоке и на Среднем Западе, и именно там же чаще всего встречается боррелиоз (*B. Burgdorferi*). В Швеции целиакия чаще всего встречается на юге страны, где также нередки вспышки эпидемии болезни Лайма. Несмотря на географическое сходство регионов распространения этих заболеваний, и на высказываемые предположения относительно существования возможной взаимосвязи между ними, исследований в подтверждение этой гипотезы пока не проводилось. Изучению этого вопроса – повышается ли риск развития целиакии у людей, переболевших боррелиозом – и посвящено наше исследование.

## Методы

### Исследуемая категория пациентов

В целях данного исследования целиакия определялась как атрофия кишечных ворсинок у пациентов (стадия 3 по классификации Марша). Выяснилось, что 96-100% шведских гастроэнтерологов и педиатров, прежде чем поставить диагноз, направляли пациента на биопсию, а в случае обнаружения атрофии ворсинок какие-либо сопутствующие патологии выявлялись редко. Нами были собраны компьютерные описания биопсии из всех 28 отделений патологической анатомии в Швеции, после чего были отобраны те, что свидетельствуют о наличии атрофии ворсинок. Биопсии проводились с 1969 по 2008 годы, сбор данных осуществлялся в 2006-2008 годах. Данные биопсии включали идентификационный номер пациента, дату проведения биопсии, топографию (двенадцатиперстная и тощая кишка) и морфологию. В целом можно сказать, что при биопсии брались три образца тканей, при анализе которых, по мнению врачей, целиакия выявляется в 95% случаев. По личному идентификационному номеру пациента, который всегда указывается в описании биопсии, мы запросили данные из поликлиник и больниц относительно того, болел ли он когда-либо болезнью Лайма.

По нашим критериям, то, что пациент перенес боррелиоз, признавалось нами только в том случае, если

при его занесении в Шведский реестр пациентов был проставлен шифр болезни Лайма по Международной классификации болезней (ICD-10: A69.2). Реестр пациентов ведется в Швеции с 1964, при этом общенациональный охват он приобрел в 1987 году. До 2000 года в реестр заносились только данные о госпитализации, а с 2000 года в нем регистрируются также и поликлинические данные. Шифр для болезни Лайма был введен в 1997 году.

Для контрольной группы мы подбирали людей так, чтобы между ними и больными целиакией было попарное соответствие по возрасту, полу, стране проживания и календарному году. Участников контрольной группы подбирали для нас Статистическое управление при правительстве Швеции через Всеобщий реестр населения Швеции.

Поскольку точная информация о болезни Лайма имеется только начиная с 1 января 1997 года, для участия в исследовании мы отбирали пациентов, зарегистрированных в реестре с данным заболеванием начиная с 1 января 1998 года (так как нас интересовали случаи, когда после возможного выявления у человека болезни Лайма прошел как минимум год). В результате мы получили 15 769 человек с целиакией и 78 331 участников контрольной группы.

## Результаты

Демографические характеристики участников исследования показаны в Таблице 1. Средний год включения в исследование – 2002, средний возраст постановки диагноза целиакии (и, соответственно, возраст членов контрольной группы) – 32 года (в промежутке 0-95 лет).

Болезнь Лайма была в анамнезе у 25 человек с целиакией (0,16%) и у 73 (0,09%) человек из контрольной группы (OR – отношение шансов 1,61; 95% CI – доверительный интервал 1,06-2,47) (Таблица 1). Поправка на уровень образования и скандинавское происхождение существенно не повлияла на степень риска (OR с поправкой 1,58; 95% CI 1,03-2,41). Наиболее высоким OR было в первый год после постановки диагноза болезни Лайма (OR 1,87; 95% CI 0,87-4,00), но и после этого оно оставалось положительным – как в промежутке времени между 1 и 5 годом (OR 1,48; 95% CI 0,842), так и в дальнейшем (OR 1,72; 95% CI 0,51-5,81). При целиакии OR были одинаковыми у мужчин (OR 1,64; 95% CI 0,81-3,32) и у женщин (OR 1,60; 95% CI 0,94-2,72).

Проспективный анализ показал, что у 79 человек с целиакией (0,50%) и у 215 человек из контрольной группы (0,27%) в анамнезе имеется развившаяся впоследствии болезнь Лайма (HR – отношение рисков 1,82; 95% CI 1,40-2,35) (Таблица 1). Поправка на уровень образования и скандинавское происхождение не оказала какого-либо существенного влияния (HR с поправкой 1,82; 95% CI 1,40-2,37). Риск развития болезни Лайма был выше всего в первый год врачебного наблюдения после постановки диагноза целиакии (HR 2,18; 95% CI 1,07-4,44), продолжал оставаться высоким в 1-5 год после постановки диагноза

(HR 1,97; 95% CI 1,41-2,77) и был положительным в дальнейшем (HR 1,44; 95% CI 0,88-2,34). Для болезни Лайма HR не сильно отличались у мужчин (HR 2,39; 95% CI 1,71-3,56) и у женщин (HR 1,51; 95% CI 1,08- 2.133). Показатели относительного риска в проспективном анализе не существенно отличались от показателей риска в основном анализе.

## Обсуждение

К сильным сторонам данного исследования относятся его общенациональный охват, популяционный дизайн и высокая статистическая мощность. В контексте того, что частота встречаемости целиакии в Швеции – одна из самых высоких в мире, и большая часть населения Швеции проживает в районах, где эпидемическая ситуация по болезни Лайма очень серьезная, исследование представляется весьма важным. Поскольку в Европе не сложилась практика точного учета случаев заболеваемости этим инфекционным заболеванием, точные количественные данные по числу заболевших в Швеции отсутствуют. Тем не менее, по данным одного из недавних исследований, на юго-востоке Швеции в период с 1997 по 2002 годы ежегодно выявлялось в среднем 464 случая мигрирующей эритемы (повреждение кожи, свидетельствующее о начальной стадии заболевания болезнью Лайма) на 100 000 жителей с резким увеличением процента заболеваемости в изучаемый период. В соседней Норвегии недавно проводилось исследование серопревалентности – наличия антител IgG к *B. burgdorferi* (это говорит о том, что человек или уже переболел болезнью Лайма, или продолжает ею болеть), которое показало, что ее уровень составляет примерно 4%.

Известно, что возбудители инфекции связаны с патогенезом многих аутоиммунных заболеваний, при этом

задействуются такие механизмы, как молекулярная мимикрия, распространение эпитопа, активация иммунного ответа на один эпитоп в процессе иммунного ответа на другой и подавление функции регуляторных Т-лимфоцитов. В нашем исследовании также можно усмотреть некоторую взаимосвязь между развитием целиакии и наличием в анамнезе боррелиоза Лайма. Тем не менее, точно такую же связь мы обнаружили между целиакией и последующим заражением этим инфекционным заболеванием. Кроме того, оба вида взаимосвязи проявлялись наиболее сильно в первый год после постановки диагноза. Таким образом, мы считаем, что вывод о том, что целиакия и болезнь Лайма взаимосвязаны, по всей вероятности, обусловлен определенной предвзятостью при наблюдении: терапевты более склонны тщательно обследовать пациента, больного боррелиозом, на наличие маркеров целиакии (и наоборот). С учетом того, что при болезни Лайма и при целиакии многие симптомы совпадают, логично предположить, что несколько предвзятый подход, свойственный данному исследованию, мог привести в итоге к гипердиагностике целиакии.

Мы признаем, что пациенты с целиакией отличаются от членов контрольной группы, и все эти отличия невозможно было учесть. И хотя мы подбирали пациентов и участников контрольной группы так, чтобы между ними было полное соответствие по возрасту, полу, стране проживания и календарному году, все же между ними могут быть огромные различия – как в плане проявления целиакии, так и к боррелиоза Лайма, и эти различия как раз могли повлиять на полученные результаты. Следовательно, хотя мы и считаем, что наиболее вероятной причиной того, что между целиакией и

Таблица 1 Характеристики пациентов с целиакией и контрольной группы

Характеристики	Основной анализ <sup>a</sup>		Проспективный анализ <sup>b</sup>	
	Контрольная группа	Целиакия	Контрольная группа	Целиакия
Кол-во участников:	78 331	15 769	78 230 <sup>b</sup>	15 742 <sup>b</sup>
Пол:				
Мужчины, кол-во (%)	28 934 (36,9)	5837 (37,0)	28 890 (36,9)	5826 (37,0)
Женщины, кол-во (%)	49 397 (63,1)	9932 (63,0)	49 340 (63,1)	9916 (63,0)
Возраст:				
< 19 лет, кол-во (%)	29 510 (37,7)	5917 (37,5)	29 455 (37,7)	5900 (37,5)
20-39 лет, кол-во (%)	15 746 (20,1)	3167 (20,1)	15 738 (20,1)	3167 (20,1)
40-59 лет, кол-во (%)	17 245 (22,0)	3464 (22,0)	17 226 (22,0)	3460 (22,0)
> 60 лет, кол-во (%)	15 830 (20,2)	3221 (20,4)	15 811 (20,2)	3215 (20,4)
Календарный период:				
1998-2002, кол-во (%)	39 492 (50,4)	7956 (50,5)	39 476 (50,5)	7952 (50,5)
2003-2008, кол-во (%)	38 839 (49,6)	7813 (49,5)	38 754 (49,5)	7790 (49,5)
Болезнь Лайма, кол-во (%)	73 (0,09)	25 (0,16)	215 (0,27)	79 (0,50)

<sup>a</sup>Для оценки риска развития целиакии после поставленного диагноза болезни Лайма.

<sup>b</sup>Для оценки риска развития болезни Лайма у пациентов с диагнозом целиакии. Мы исключаем пациентов с предшествующим диагнозом болезни Лайма. Кроме того, двое больных целиакией с несколькими противоречивыми данными мы исключили из исследования.

<sup>c</sup>Во время постановки диагноза целиакии.

болезнью Лайма была усмотрена взаимосвязь, является предвзятость наблюдений, свою роль могли сыграть и другие факторы – генетические, природные и прочие. Кроме того, важно отметить, что результаты и выводы данного исследования нельзя распространять на другие формы чувствительности к глютену.

частоту встречаемости как целиакии, так и болезни Лайма в популяции данного исследования, лишь малая часть пациентов с целиакией имеет в анамнезе болезнь Лайма. Совокупность полученных нами данных свидетельствует против того, что между боррелиозом и целиакией существует причинно-следственная связь.

### **Заключение**

В заключение хочется отметить, что несмотря на высокую