

## **Взаимосвязь между детской смертностью и частотой встречаемости целиакии**

<sup>1</sup> Федерико Биаджи, доктор медицины, <sup>1</sup> Альберто Райтери, доктор медицины,  
<sup>1</sup> Аннализа Счепатти, доктор медицины,

<sup>2</sup> Катрин Клерси, доктор медицины, <sup>1</sup> Джино Р. Корацца, доктор медицины

<sup>1</sup> Центр целиакии/Первое отделение интернациональной медицины,

<sup>2</sup> Отделение биометрии и клинической эпидемиологии

Фонд IRCCS, Поликлиника Сан-Маттео, Павийский университет, г. Павия, Италия.

## **Аннотация**

**Цели.** Многочисленные факты свидетельствуют о том, что со временем частота встречаемости целиакии увеличивается. До того, как была понята роль глютена в развитии целиакии, прогноз при этом заболевании был весьма неутешительным. Целью нашего исследования стало изучение возможной взаимосвязи между уровнем смертности среди детей в возрасте до 5 лет и частотой встречаемости целиакии.

**Методы.** В результате обзора имеющейся литературы было выявлено 27 научных исследований, проводившихся в 17 странах, посвященных изучению частоты встречаемости целиакии среди школьников в промежутке с 1995 по 2011 год, при этом 4 из них проводились в Италии. Мы сделали мета-анализ частоты встречаемости заболевания. При этом сравнивались группы детей в возрасте до 5 лет в разных странах с учетом года публикации исследования и точного возраста детей.

**Результаты.** За несколько последних десятилетий во всем мире наблюдается снижение смертности среди детей в возрасте до 5 лет. Параллельно идет рост частоты встречаемости целиакии. Коэффициент корреляции Спирмена равняется 63%, 95% CI -82% до -33% ( $p < 0.001$ ). Таким образом, получается, что чем выше уровень смертности, тем меньше частота встречаемости целиакии. Этот результат подтверждает и мета-анализ 4 исследований, проводившихся в Италии.

**Заключение.** Уровень смертности среди детей в возрасте до 5 лет, по всей видимости, влияет на частоту встречаемости целиакии по населению в целом. Улучшение условий жизни, способствующее росту процента выживаемости больных целиакией детей, приводит к тому, что в ближайшем будущем число больных целиакией будет расти.

**Ключевые слова:** целиакия/эпидемиология, антитела к эндомизию, глиадин, дети, смертность, тканевая трансглутаминаза.

## **Что мы знаем**

- Имеются доказательства того, что частота встречаемости целиакии по населению в целом с течением времени возрастает.
- В то же время, детская смертность сокращается.

## **Новое**

- Рост частоты встречаемости целиакии сопровождается параллельным сокращением смертности.
- Количество пациентов с целиакией во всем мире будет расти благодаря улучшению условий жизни, которые позволяют повысить процент выживаемости детей.

## Введение

Целиакия – хроническая энтеропатия, вызываемая глютенем, – встречается очень часто. И хотя ее большая распространенность в западном мире на сегодняшний момент является общепризнанным фактом, так было далеко не всегда. До начала 80-х годов прошлого века это заболевание считалось редким, встречающимся только у детей. С тех пор количество больных с диагностированной целиакией неуклонно растет. Как принято считать, это связано с ростом настороженности на целиакию среди врачей и, самое главное, с появлением в конце 80-х серологических скрининговых исследований. Но, хотя возросшая настороженность врачей и проведение серологических скринингов, безусловно, сыграло огромную роль в увеличении количества пациентов с диагностированной целиакией, в последние годы появились исследования, результаты которых свидетельствуют о том, что с течением времени объективно прослеживается рост частоты встречаемости целиакии. Более того, распространенность целиакии теперь не ограничивается западноевропейскими странами, появляясь также среди народов, которые, как до недавнего времени считалось, практически ей не подвержены.

Карло Катасси и соавторы показали, что частота встречаемости целиакии среди взрослого населения Америки увеличилась с 1/501 в 1974 году до 1/105 в 2001. Похожие результаты были получены в Финляндии, где частота встречаемости целиакии по населению в целом выросла с 1·05% в 1978-80 годы до 1·99% в 2000-01. Все они, без сомнения, свидетельствуют о неуклонном росте частоты встречаемости целиакии.

В 1939 Кристофер Хардвик изучал прогнозы детей, больных целиакией. Следует отметить, что, хотя все диагнозы были поставлены исключительно на основе клинических критериев, в 1968г. им была сделана биопсия слизистой оболочки

тонкого кишечника, показавшая, что в 90% случаев диагноз был поставлен правильно. Прогноз детей с таким заболеванием был неутешительным. На момент исследования 26 детей из 73 (36%) уже умерли, и только 17 из 73 (23%) выжили спустя три года после постановки диагноза. Примечательно, что никто из детей не умер в возрасте до 12 месяцев. С уверенностью можно сказать, что подобное положение дел сохранялось еще долгое время. Роль глютена в развитии целиакии была открыта Виллемом Дике только по окончании Второй мировой войны, а его исследование было опубликовано лишь в 1953г. И, хотя в начале 50-х годов истории болезни некоторых больных целиакией говорили об эффективности безглютеновой диеты (БГД), в 1960г. появилась научная публикация, в которой говорилось, что «исключение глютена из рациона практически не оказывает влияния на восстановление гистологических нарушений». Это говорит о том, что открытие Дике долгое время не находило признания и вошло в повседневную клиническую практику лишь спустя многие годы.

В исследовании, проводившемся в 1974г. Карло Катасси и соавторами, из 3511 сдавших кровь здоровых людей 3316 были как минимум 20-летними. Это означает, что большинство из них родились и выросло задолго до открытия Дике. Задумаемся теперь, сколько же больных целиакией детей могло дожить до 70-х годов, чтобы стать участниками исследования Катасси? Поскольку прогноз у них, как и у всех больных целиакией, живших в эру «до открытия Дике», скорее всего, был очень похож на описанный в 1939г. Хардвиком, нам представляется, что немногие дожили до этого.

На основании данного наблюдения мы считаем, что в определении частоты встречаемости целиакии по населению в целом важную роль могла играть смертность, причем не только в разные времена, но и в разных странах. Таким образом, нашей целью является изучение возможной взаимосвязи между частотой встречаемости целиакии и смертностью.

## Методы

Для отбора научных статей, посвященных частоте встречаемости целиакии среди детей, мы вели их поиск в Интернете. Говоря точнее, поиск литературы начался с ввода запроса в поисковую строку <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced:> ("1990"[дата публикации]: "3000"[дата публикации]) И "целиакия/эпидемиология" [MAJR]). Далее мы отобрали только те исследования, результаты которых были опубликованы полностью. В них должны были участвовать не менее 400 детей, у которых вначале определяли наличие антител к эндомизию/тканевой трансглутаминазе, после чего тем из них, у кого эти антитела обнаруживались, назначалась биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Среди этих исследований нас интересовали только те, в которых биопсия была сделана как минимум 2/3 участников, у которых были обнаружены антитела. География и язык исследования не являлись для нас критериями отбора. Одинаковые публикации исключались. Благодаря такой стратегии мы получили 26 научных исследований, проводившихся в 17 странах и дающих представление о частоте встречаемости целиакии, подтвержденной биопсией.

После этого мы обратились к интернет-ресурсу <http://www.childmortality.org>, откуда скачали данные о детской смертности, полученные в 2015 году Межведомственной группой ООН по оценке детской смертности, для каждой из 17 стран, в которых изучалась частота встречаемости целиакии. Говоря точнее, поскольку в своем исследовании Хардвик установил, что 23 из 26 смертей (88%) встречаются среди детей от года до пяти лет, и что ни один ребенок не умер в возрасте до года, мы рассматривали только смертность среди детей в возрасте до 5 лет. А поскольку средний возраст участников скрининга был очень разным, мы использовали следующую формулу:

Год сбора данных (или год публикации исследования, если время сбора данных в нем не указывалось) – средний возраст прошедших скрининг детей + 5. Например, в работе А. Томмазини: 1999 (год сбора данных) - 9 (средний возраст прошедших скрининг детей) + 5 = 1995.

Для сравнения уровня смертности среди детей в возрасте до 5 лет и частоты встречаемости целиакии мы провели два исследования, одно из которых было международным и горизонтальным, а другое, напротив, - «итальянским» и вертикальным. В международном исследовании найденные 26 работ мы сгруппировали таким образом, чтобы равномерно распределить их по тертилям смертности детей в возрасте до 5 лет: <8/1000; между 8 и 21; >21. Так было решено априори. Итальянское исследование – это попытка изучить эволюцию частоты встречаемости целиакии в рамках одной страны. Насколько нам известно, Италия – единственная страна, в которой в период с 1995 по 2011гг. было проведено целых 4 скрининговых исследования. Следует отметить, что в работе Карло Катасси, опубликованной в 1995 году, на первом этапе проводился скрининг на антиглиадиновые антитела. Но мы ее включили, чтобы у нас было по крайней мере 4 исследования. Анализ полученных данных выполнялся при помощи программного обеспечения Stata 14.2 (StataCorp, College Station, Texas, США). Для сравнения результатов по возрастам, году публикации и уровню смертности детей в возрасте до 5 лет выполнялся тест на гетерогенность. Нами был также рассчитан коэффициент корреляции Спирмена между уровнем смертности детей в возрасте до 5 лет и частотой встречаемости целиакии (с доверительными интервалами 95% (95%CI)).

## **Результаты**

На Рисунке 1 показано, что совокупная мета-аналитическая частота встречаемости целиакии составляет 0.86% (1/116), 95%CI 0.61-1.13%. Гетерогенность равняется  $\chi^2 = 283.9$ ,  $p < 0.001$ . На основании года публикации исследования (<2000 или  $\geq 2000$ ,  $p = 0.24$ ) или возраста прошедших скрининг детей ( $\leq 5$  и 6-10 и  $> 10$ ,  $p = 1.00$ ) каких-либо различий обнаружено не было.

### Международное исследование

На Рисунке 2 показана взаимосвязь между частотой встречаемости целиакии и соответствующим уровнем смертности детей в возрасте до 5 лет; при этом коэффициент корреляции Спирмена был равен -63%, 95%CI -82% до -33% ( $p < 0.001$ ). Таким образом, чем выше уровень смертности, тем ниже частота встречаемости целиакии. Говоря точнее, в правом горизонтально растянутом овале сгруппированы развивающиеся страны, где уровень детской смертности в возрасте до 5 лет высок, а частота встречаемости целиакии – низкая. На другом, вертикально вытянутом овале, сгруппированы страны Запада с низким уровнем смертности и очень разной частотой встречаемости целиакии. Это наводит на мысль, что при низком уровне смертности разница в частоте встречаемости целиакии может быть обусловлена несколькими факторами.

Рисунок 3 показывает, что мета-аналитический уровень частоты встречаемости целиакии в трех подгруппах, выделенных на основе уровня смертности, составил 1.29% (уровень смертности  $< 8/1000$ ), 0.83% (8-21) и 0.48% ( $> 21$ ). Тест на гетерогенность между группами был статистически значимым ( $p = 0.003$ ).

### Итальянское исследование

На Рисунке 4 показана взаимосвязь между частотой встречаемости целиакии по данным четырех итальянских исследований, охватывающих прошедшие 25 лет, и соответствующим уровнем смертности детей в возрасте до 5 лет. Несмотря на то, что нами было изучено всего 4 исследования, они вновь показали, что чем выше уровень смертности, тем ниже частота встречаемости целиакии. Коэффициент корреляции Спирмена был равен -100% с линейным уменьшением частоты встречаемости.

## Обсуждение

Имеется множество подтверждений того, что со временем наблюдается значительный рост частоты встречаемости целиакии, при этом учитываются не только пациенты с клиническим диагнозом, но и больные, выявленные путем скрининга.

На этот счет имеются разные объяснения. Несколько лет назад нам удалось показать, что факт того, что в исследованиях указываются разные данные о частоте встречаемости целиакии, объясняется использованием разных стратегий скрининга. Мы сумели этого избежать, так как работали только с такими исследованиями, в которых сначала проводился скрининг школьников на наличие характерных для целиакии антител, а уже потом делалась биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Среди других факторов, объясняющих разницу в показателях частоты встречаемости целиакии, рассматривались генетические особенности, количество употребляемого глютена, его качество и особенности введения в прикорм при грудном вскармливании. Важность генетического фактора не подлежит сомнению, в особенности это касается отдельных регионов, таких как Сардиния и территория проживания народности Сахарави в Северной Африке. Принималось во внимание и количество употребляемого глютена. Несмотря на большую разницу между странами в этом отношении, оно в любом случае превышает тот минимум, при котором запускаются процессы, приводящие к развитию целиакии. Что касается отличий между разными сортами пшеницы по содержанию в них глютена, это, по всей видимости, не играет существенной роли. Последний из названных факторов – способы введения глютена в прикорм и взаимосвязь с сохранением грудного вскармливания – изучался очень серьезно. Многочисленные исследования



показали, что «шведская эпидемия целиакии» случилась именно из-за неправильного выбора времени для введения глютена в прикорм. Что касается сохранения грудного вскармливания, то оно, по всей видимости, не защищает от развития целиакии.

В нашем исследовании впервые проведена параллель между частотой встречаемости целиакии и смертностью детей в возрасте до 5 лет. Наши результаты показали, что чем выше уровень смертности детей в возрасте до 5 лет, тем ниже частота встречаемости целиакии. Это было продемонстрировано не только на примере горизонтального международного исследования, но и в вертикальном итальянском, а это является дополнительным свидетельством того, что наша теория обратной зависимости между частотой встречаемости целиакии и смертностью детей в возрасте до 5 лет получает с течением времени все новые подтверждения.

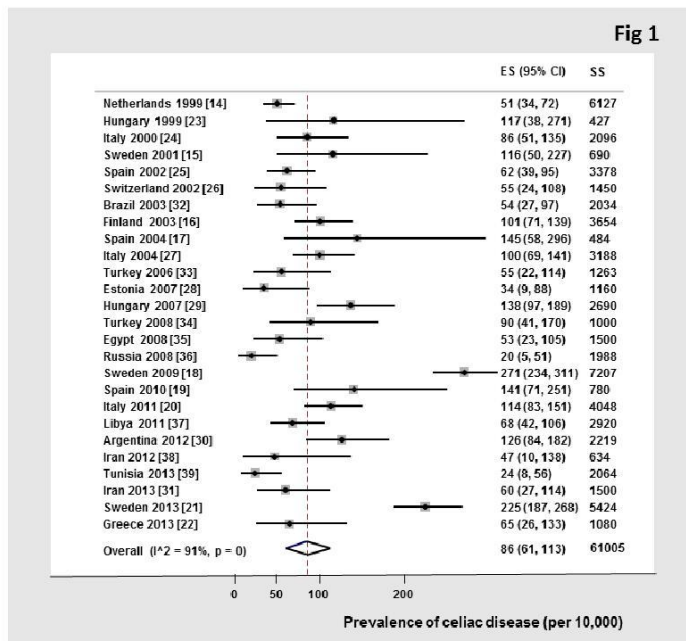
В прошлом детская смертность во всем мире была очень высокой, а в развивающихся странах она высока и сейчас. За последние несколько десятилетий уровень детской смертности значительно снизился. Особенно хорошо это видно в развивающихся странах, но и в развитых странах Запада процесс ее некоторого снижения пока не прекратился. Более 20 лет назад доктор М. Марш писал, что «наиболее часто толчком к развитию целиакии служат, по всей вероятности, инфекции желудочно-кишечного тракта». В последние несколько десятилетий во всем мире идет снижение не только общей смертности, но и смертности от инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Возможно, в результате стали реже умирать больные целиакией дети, и у них появлялся шанс на постановку в дальнейшем правильного диагноза. В то же время, уменьшение количества инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта могло

привести к росту числа больных целиакией в результате развития аутоиммунных реакций, запускающих целиакию, как это объясняют сторонники «гигиенической гипотезы». Интересно здесь, на наш взгляд, то, что эти два механизма – сокращение смертности детей, больных целиакией и «гигиеническая гипотеза» - не являются взаимоисключающими, и, возможно, каждому из них следует отвести особую роль в увеличении частоты встречаемости целиакии.

Нельзя упускать из внимания еще один фактор – отношение к глютену в обществе. В наше время глютен фактически демонизируют, но так было далеко не всегда. В 19 и в 20 веке мука была самым первым заменителем молока. В 1865 была запатентована и получила широкое распространение «наилучшая пища для младенцев», которая состояла из пшеничной муки, коровьего молока и солодовой муки. Кроме того, детей, страдающих диареей, лечили ячменным отваром. В Италии была очень популярна обогащенная глютенем вермишель, она рекламировалась в журналах как идеальная еда при прекращении грудного вскармливания, особенно для детей, страдающих диареей, расстройством пищеварения и анемией. Примерно в 1985 году ее производство прекратилось.

В заключение следует отметить, что, по нашему мнению, у детей с инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, родившихся до открытия Виллема Дике и употреблявших глютен, было очень мало шансов на то, чтобы выжить и стать участниками скринингового исследования, проводившегося спустя 20–30 лет. Мы полностью согласны с авторами, которые считают, что с течением времени частота встречаемости целиакии возрастает, и что целиакией начинают болеть в тех странах, где до самого последнего время о ней даже не слышали. По крайней мере отчасти это объясняется улучшением условий жизни, в результате которого у больных целиакией повышаются шансы выжить.

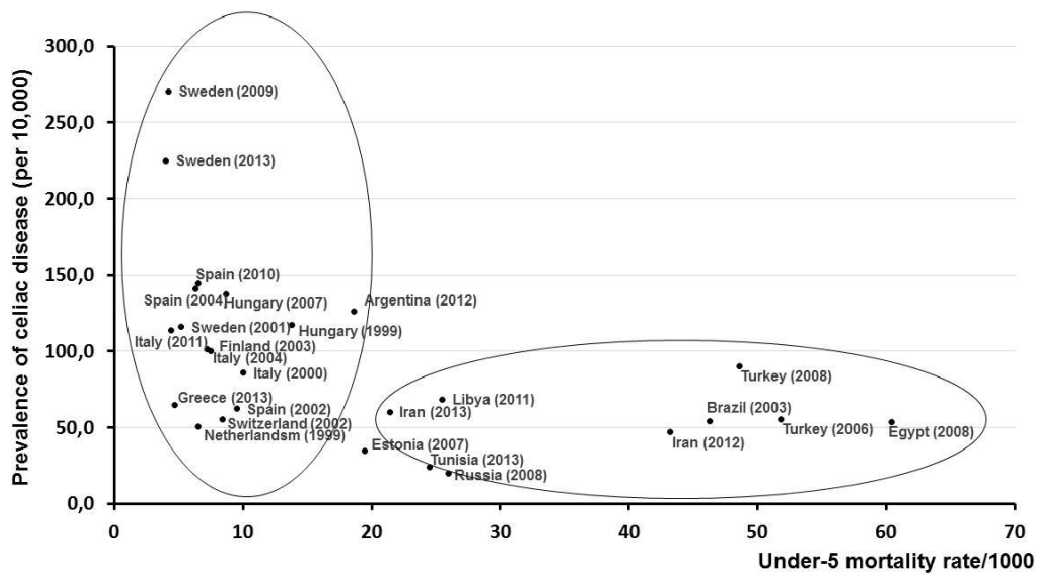
**Рисунок 1.** Форест-диаграмма частоты встречаемости целиакии (на 10000) в 26 исследованиях, включенных в наш метаанализ. ES= по оценке, SS= размер выборки.



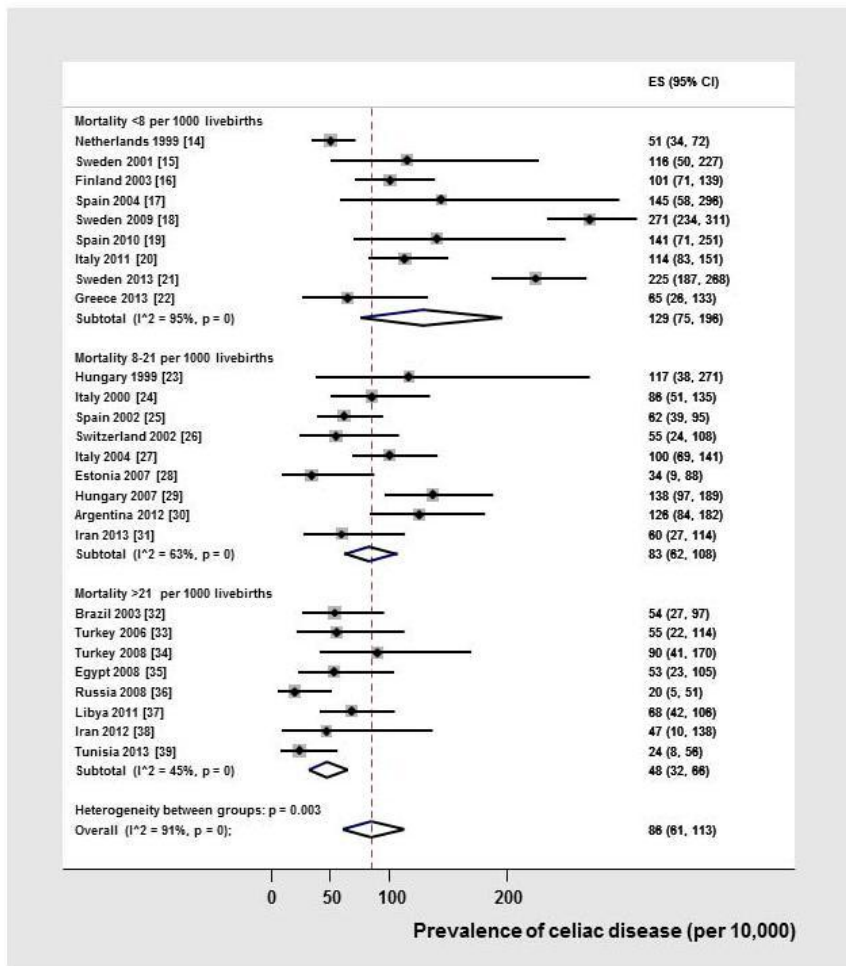
VED

AC

**Рисунок 2.** Частота встречаемости целиакии в 26 исследованиях с участием школьников из 17 разных стран и соответствующий уровень смертности. В правом овале сгруппированы развивающиеся страны, где смертность детей в возрасте до 5 лет очень высока, а частота встречаемости целиакии низкая. В левом овале – страны Запада с низким уровнем смертности и различной частотой встречаемости целиакии.



**Рисунок 3.** Форест-диаграмма частоты встречаемости целиакии в 26 исследованиях с расслоением по смертности детей в возрасте до 5 лет (<8 на 1000 родившихся; 8-21 на 1000; >21 на 1000). ES= по оценке.



**Рисунок 4.** Форест-диаграмма частоты встречаемости целиакии в 4 исследованиях, проводившихся в Италии (вертикальное исследование) и соответствующий уровень смертности детей в возрасте до 5 лет.

