

Время года и место рождения как факторы риска развития

целиакии: ключ к этиологии заболевания?

Фредина Наматову (1), Мари Линдквист (1), Сесилия Ульссон (2), Аннели Иварссон (1), Улоф Сандстрём (1,3)

1 Отделение здравоохранения и клинической медицины, эпидемиологии и всемирной охраны здоровья, Университет Умео, г. Умео, Швеция

2 Отделение питания и нутрициологии, Университет Умео, г. Умео, Швеция

3 Отделение клинических наук и педиатрии, Университет Умео, г. Умео, Швеция

Статья получена: 10 ноября 2015г., принята 26 июня 2016г.

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В последние десятилетия возросла частота встречаемости целиакии, при этом прослеживается зависимость от пола, возраста на момент постановки диагноза, от года и даже месяца рождения, а также от региона. В этиологии заболевания несомненна роль таких факторов, как генетическая предрасположенность и употребление глютена в пищу, но также изучается влияние отдельных факторов окружающей среды.

Методы. Мы провели проспективное когортное лонгитюдное исследование в масштабе всей страны, в нем приняли участие 1 912 204 детей в возрасте 0–14,9 лет, родившихся в Швеции с 1991 по 2009 год. Диагноз целиакии, подтвержденный биопсией, был поставлен 6569 детям в 47 детских медицинских учреждениях. Используя регрессию Кокса, мы изучили взаимосвязь между диагнозом целиакии у ребенка и тем, в какое время года он родился, в каком регионе и в каком году.

Результаты. В целом, риск развития целиакии был выше у детей, родившихся весной, летом и осенью, в сравнении с теми, кто родился зимой. Риск был наибольшим у родившихся в южной части Швеции, далее следовала центральная часть страны, и наименьшим он был у родившихся на севере. Среди детей, диагноз которым был поставлен до двухлетнего возраста, риск был наибольшим у родившихся весной, а у детей в возрасте от 2 до 14,9 лет — у родившихся летом и осенью. В когорте детей, родившихся в 1991–1996 годах, риск развития целиакии был наибольшим у родившихся весной, в когорте 1997–2002 годов риск возрастал летом и осенью, а в когорте 2003–2009 годов риск был наибольшим у родившихся осенью.

Выводы. Время года и место рождения совместно и независимо друг от друга оказывают влияние на риск развития целиакии в первые 15 лет жизни. Вероятным объяснением этого факта является сезонный характер вирусных заболеваний.

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия — это иммуноопосредованная энтеропатия, этиология которого носит многофакторный характер. Внешние факторы развития целиакии пока точно не определены, и, помимо употребления глютена, в их числе называют: характер родов, наличие/отсутствие грудного вскармливания, состав кишечной микрофлоры, инфекции, социально-экономическое положение, а также то, в какое время года родился ребенок, хотя информация о последнем носит противоречивый характер. По данным некоторых исследований, среди больных целиакией преобладают родившиеся летом или осенью, что говорит о том, что заболевание имеет некую сезонность. Сезонность прослеживается и при сахарном диабете 1 типа, также у детей с сочетанием целиакии и сахарного диабета 1 типа, при других иммуноопосредованных заболеваниях. Возможно, это связано с вирусными заболеваниями: они имеют сезонный характер и увеличивают риск развития целиакии и сахарного диабета 1 типа.

В таких странах, как Швеция, находящихся в высоких географических широтах, особую значимость приобретает наличие солнечного света и ультрафиолетового излучения. Для синтеза витамина D в коже необходим ультрафиолет-B, которого в высоких широтах особенно мало зимой, поэтому жители этих географических областей особенно нуждаются в поступлении витамина D с пищей или витаминно-минеральными добавками. Не исключено, что недостаток витамина D как раз и объясняет взаимосвязь аутоиммунных заболеваний, включая целиакию, и времени года при рождении. Также высказывалось предположение, что риск развития целиакии увеличивается при приеме синтетического витамина D.

Географическое положение Швеции характеризуется протяженностью 1570 км с севера на юг — она располагается между 55° и 69° северной широты. Для юга Швеции характерно наличие интенсивного солнечного света весной и летом, в то время, как в северной ее части весна значительно холоднее, а лето короче.

Как в клинических, так и в скрининговых исследованиях мы обнаружили взаимосвязь целиакии и географического положения. Заметные различия по частоте встречаемости целиакии наблюдались между когортами детей, родившихся в период «эпидемии целиакии» (1985–1995гг.) и после него, что, возможно, объясняется влиянием каких-либо факторов окружающей среды. Целью данного исследования было изучить влияние времени года на риск развития целиакии путем сравнения региона и времени года при рождении детей с целью выработки возможных гипотез относительно факторов окружающей среды, которые могли бы объяснить сезонный характер риска развития целиакии.

МЕТОДЫ

Перспективный когортный лонгитюдный дизайн исследования наиболее соответствовал нашим целям, источником данных был Шведский национальный реестр, доступ к которому обеспечивался через университетскую лабораторию SIMSAM (Шведская база данных об индивидуальных респондентах для проведения медицинских и социологических исследований).

Были изучены данные по всем детям в возрасте 0–14,9 лет, родившихся в 1991–2009 годах. Общее количество детей составило 1 912 204 человек, 6596 из них имели диагноз «целиакия» и наблюдались в 47 детских медицинских учреждениях. В соответствии с принятыми стандартами ESPGHAN, критерием диагностики целиакии мы считали наличие атрофии ворсинок слизистой тонкой кишки.

Определение независимых переменных

Время года определялось в соответствии с общепринятым делением года на 4 сезона: зима (декабрь, январь, февраль), весна (март, апрель, май), лето (июнь, июль, август) и осень (сентябрь, октябрь, ноябрь). Классификация места рождения по регионам осуществлялась в соответствии со статистическим номенклатурным перечнем территориальных единиц Швеции. Возраст на момент постановки диагноза определялся нами как возраст получения положительных результатов биопсии слизистой тонкой кишки, на основании чего мы разделили детей на две категории: 0–1,9 (дети до 2 лет) и 2–14,9 лет (дети в возрасте от 2 до 15 лет). В зависимости от года рождения дети были поделены на четыре когорты: 1991–1996гг., куда вошли дети, родившиеся во время «эпидемии целиакии», 1997–2002гг. - дети, родившиеся непосредственно после нее, и 2003–2009гг. — родившиеся после прекращения этой «эпидемии».

Этические соображения

Настоящее исследование с использованием данных, полученных из источников лаборатории SIMSAM, было одобрено Региональным советом по этическому контролю г. Умеа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика исследуемой группы

В Таблице 1 приводится общее количество детей (больных целиакией и здоровых) относительно региона и времени года при рождении, а также пола. Для всех изучаемых переменных была выведена модель пропорциональных рисков. Риск развития целиакии был выше у детей, родившихся весной, летом и осенью. После коррекции модели с учетом места рождения и пола влияние фактора риска «время года при рождении» осталось таким же, что видно из сравнения с моделью до этого. Как в предыдущей, так и в последующей модели, риск развития целиакии был наименьшим в северной части страны, по сравнению с центральной частью и югом Швеции. В обеих моделях риск развития целиакии был выше у девочек.

Таблица 1. Описание детского населения, HR (коэффициент риска) означает степень риска — взаимоотношение между изучаемыми факторами риска и риском развития целиакии для периода с 1991 по 2009гг.

Фактор риска	Все дети		
	Общее количество N (%)	С двумя независимыми переменными* HR (95% CI), значение p	Со многими независимыми переменными* HR (95% CI), значение p
Время года при рождении			
Зима	448 979 (24)	1,00	1,00
Весна	520 262 (27)	1,09 (1,01–1,16), 0,02	1,08 (1,01–1,16), 0,02
Лето	500 090 (26)	1,10 (1,02–1,18), 0,01	1,10 (1,03–1,18), 0,01
Осень	442 863 (23)	1,09 (1,01–1,17), 0,02	1,10 (1,02–1,18), 0,01
Географический регион			
Север	330 235 (17)	1,00	1,00
Центральная часть	746 902 (39)	1,19 (1,10–1,29), <0,001	1,19 (1,10–1,29), <0,001
Юг	805 315 (42)	1,59 (1,48–1,71), <0,001	1,59 (1,48–1,72), <0,001
Пол			
Девочки	929 492 (49)	1,00	1,00
Мальчики	982 702 (51)	1,83 (1,74–1,93), <0,001	1,83 (1,74–1,92), <0,001

*С двумя независимыми переменными: регрессия с пошаговым включением одной независимой переменной.

*Со многими независимыми переменными: регрессия с включением всех независимых переменных.

Частота встречаемости целиакии в зависимости от региона и времени года при рождении

В северной части Швеции частота встречаемости целиакии была низкой на протяжении всего года, увеличение наблюдалось только в апреле и в мае. В центральной части страны частота встречаемости целиакии возрастала с февраля по май. В оставшийся период с июня по ноябрь частота встречаемости снижалась, за исключением августа, когда она вновь возрастала. В южной части Швеции месяцы с декабря по май были отмечены постепенным увеличением частоты встречаемости, а с июня по ноябрь наступало уменьшение.

Риск развития целиакии в зависимости от региона и времени года при рождении со стратификацией по возрасту

Среди детей в возрасте до 2 лет риск развития целиакии был выше при рождении весной, по сравнению с зимой; по отношению к двум другим временам года не наблюдалось существенных различий, а место рождения не было связано с риском развития целиакии (Таблица 2). У детей в возрасте от 2 до 14,9 лет повышенный риск развития целиакии наблюдался летом и осенью, по сравнению с родившимися зимой. В этой группе риск был самым высоким при рождении на юге Швеции, далее шла центральная часть страны. Ситуация не изменилась после коррекции модели с учетом времени года при рождении и пола (Таблица 2). Вне зависимости от возраста, риск развития целиакии был выше у девочек.

Риск развития целиакии в зависимости от региона и времени года при рождении со стратификацией по когортам

Среди детей 1991–1996 годов рождения риск развития целиакии был значительно повышен в случае рождения весной. В когорте детей 1997–2002 годов рождения риск развития целиакии был повышен при рождении летом и осенью. В когорте 2003–2009 годов рождения риск развития целиакии был повышен в случае рождения осенью (Таблица 3). У детей, родившихся между 1991 и 1996 годами, в центральной и южной части Швеции риск развития целиакии был выше по сравнению с северной ее частью. У детей, родившихся в 1997–2002гг., риск развития целиакии был связан с рождением в южной Швеции, а при

рождении в центральной части Швеции такого риска не прослеживалось. Среди детей, родившихся между 2003 и 2009 годами, риск развития целиакии был повышен в случае рождения как в центральной, так и в южной части Швеции (Таблица 3). Во всех когортах риск развития целиакии у девочек был выше, чем у мальчиков. Риск развития целиакии у девочек был выше всего в когорте 2003–2009гг., далее следовала когорта 1997–2002гг. (Таблица 3).

Таблица 2. Все детское население, поделенное на две возрастные группы, HR (коэффициент риска) обозначает взаимоотношение между изучаемыми факторами риска и риском развития целиакии для периода с 1991 по 2009гг.

Факторы риска	Возраст < 2 лет (n=161 140)		Возраст > 2 лет (n=1 751 064)	
	С двумя независимыми переменными* HR (95% CI), значение p	Со многими независимыми переменными* HR (95% CI), значение p	С двумя независимыми переменными* HR (95% CI), значение p	Со многими независимыми переменными* HR (95% CI), значение p
Время года при рождении				
Зима	1,00	1,00	1,00	1,00
Весна	1,14 (1,00–1,29), 0,05	1,15 (1,02–1,31), 0,03	1,01 (0,93–1,09), 0,83	1,01 (0,93–1,09), 0,88
Лето	1,04 (0,91–1,19), 0,55	1,05 (0,92–1,20), 0,47	1,14 (1,05–1,23), 0,002	1,14 (1,05–1,23), 0,002
Осень	0,91 (0,79–1,05), 0,19	0,92 (0,79–1,06), 0,23	1,11 (1,02–1,21), 0,02	1,12 (1,03–1,22), 0,01
Географический регион				
Север	1,00	1,00	1,00	1,00
Центральная часть	1,12 (0,96–1,31), 0,14	1,14 (0,97–1,32), 0,11	1,11 (1,02–1,22), 0,02	1,11 (1,02–1,22), 0,02
Юг	1,13 (0,97–1,31), 0,11	1,13 (0,98–1,32), 0,10	1,53 (1,41–1,67), <0,001	1,53 (1,41–1,67), <0,001
Пол				
Мальчики	1,00	1,00	1,00	1,00
Девочки	1,22 (1,10–1,34), <0,001	1,23 (1,11–1,35), <0,001	1,79 (1,69–1,90), <0,001	1,79 (1,69–1,89), <0,001

Таблица 3. Результаты изучения детского населения со стратификацией по когортам, HR (коэффициент риска) выражает скорректированную взаимосвязь между изучаемыми факторами риска и риском развития целиакии для периода с 1991 по 2009гг.

Фактор риска	1991–1996 (n=666 178)		1997–2002 (n=529 060)		2003–2009 (n=716 966)	
	HR (95% CI)	Значение p	HR (95% CI)	Значение p	HR (95% CI)	Значение p
Время года при рождении						
Зима	1,00		1,00		1,00	
Весна	1,12 (1,00–1,24)	0,04	1,01 (0,90–1,23)	0,47	1,05 (0,90–1,21)	0,55
Лето	1,10 (0,98–1,22)	0,09	1,14 (1,02–1,27)	0,02	1,14 (0,97–1,33)	0,11
Осень	1,04 (0,93–1,17)	0,49	1,24 (1,10–1,39)	<0,001	1,78 (1,64–1,92)	0,003
Географический регион						
Север	1,00		1,00		1,00	
Центральная часть	1,19 (1,06–1,34)	0,004	1,06 (0,94–1,19)	0,36	1,28 (1,07–1,53)	0,008

Юг	1,51 (1,35– 1,68)	<0,001	1,50 (1,34– 1,69)	<0,001	1,79 (1,51– 2,14)	<0,001
Пол						
Мальчики	1,00		1,00		1,00	
Девочки	1,73 (1,59– 1,87)	<0,001	1,78 (1,64– 1,92)	<0,001	2,11 (1,89– 2,37)	<0,001

ОБСУЖДЕНИЕ

У детей с диагнозом, поставленным до двухлетнего возраста, риск развития целиакии был сопряжен с рождением весной, а у детей с целиакией, диагностированной после 2 лет, риск развития целиакии был связан с рождением летом и осенью. Сезонность варьировалась в зависимости от региона. Так, в южной части Швеции частота встречаемости целиакии повышалась с декабря по май. В центральной части страны частота встречаемости начинала возрастать в феврале, а на севере — еще позднее, но была более выраженной по сравнению с другими регионами. При стратификации по возрасту на момент постановки диагноза выяснилось, что рождение весной связано с повышенным риском у детей с целиакией, диагностированной до 2 лет, а рождение летом и осенью — у детей с диагнозом целиакии, поставленным после двухлетнего возраста.

Одним из ограничений нашего исследования является отсутствие данных о перенесенных детьми инфекциях и уровню витамина D, вследствие чего на сегодняшний день любые суждения о том, как эти факторы могут влиять на сезонный характер риска развития целиакии, носят лишь предположительный характер. Кроме того, риск развития целиакии, возможно, несколько занижен, поскольку стандартом диагностики целиакии считалась 3 степень повреждений слизистой по шкале Марша, а случаи потенциально возможной целиакии, когда имеет место 1-2 степень кишечных повреждений или повышенный уровень серологических маркеров целиакии, не принимались во внимание.

Наше исследование, изучающее риск развития целиакии с учетом как четырех времен года, так и географического положения, является первым в Швеции. До этого в Швеции проводилось несколько исследований, изучавших взаимосвязь между временем года при рождении и риском развития целиакии. В первом из них участвовали дети до 1997 года рождения, и ученые пришли к выводу, что у детей с целиакией, диагностированной до двухлетнего возраста, риск повышен летом. В другом исследовании Б. Лебвол с коллегами выяснили, что риск развития целиакии был несколько повышен у взрослых, родившихся в летний период. По данным Х. Леви и соавторов, риск развития целиакии был повышен у девочек, родившихся летом, и у детей с диагнозом целиакии, поставленным до 2 лет; что касается мальчиков и детей более старшего возраста — такой взаимосвязи не прослеживалось. А одно американское исследование сообщает о том, что при рождении весной риск развития целиакии возрастает у мальчиков с диагнозом целиакии, поставленным в возрасте до 15 лет. Все исследования, за исключением одного, проводившегося в Финляндии, говорят в пользу того, что в этиологии целиакии велика роль сезонного фактора.

У детей, родившихся в южной части Швеции, риск развития целиакии был выше всего, далее следовала центральная часть страны, а на севере Швеции риск был наименьшим. Население Швеции считается генетически однородным, а гены, ответственные за развитие целиакии, имеются у более 50% ее жителей. Соответственно, такая география риска развития целиакии не может объясняться одними лишь генетическими различиями между жителями разных частей страны; очевидно влияние факторов окружающей среды. Интерес представляет тот факт, что целиакия связана с такими острыми вирусными заболеваниями, как ротавирусная, астровирусная и аденовирусная инфекции, а также другими вирусными заболеваниями. И, согласно одной из гипотез, риск развития целиакии у детей, родившихся весной и летом, повышен потому, что их, по всей вероятности, отлучают от груди и переводят на содержащее глютен питание как раз в сезон большого распространения

вирусных заболеваний. Ранее некоторые ученые считали, что от развития целиакии защищает грудное вскармливание, положительно влияющее на кишечную микрофлору, от состояния которой напрямую зависит иммунная система в целом. Однако, в более современных исследованиях защитная роль грудного вскармливания не подтвердилась. Вирусные инфекции оказывают влияние на микрофлору кишечника и его слизистую, приводя к нарушению барьерной функции из-за повышенной проницаемости, и, возможно, в этом и состоит механизм патогенеза целиакии; но в данном направлении нужны дальнейшие исследования.

На севере Швеции частота встречаемости целиакии возрастала в более позднее время года, по сравнению с центральной и южной ее частью. Возможно, этот факт объясняется различием в настроенности на целиакию между регионами, хотя невозможно, чтобы дело было только в этом: наши предыдущие скрининговые исследования выявили сходные различия между севером и югом, при этом во всех регионах выявляемость целиакии до скрининга составила 1/3 случаев. Шведские терапевты знают, что эпидемии респираторно-синцитиального вируса, ротавируса и гриппа начинаются на юге Швеции и постепенно, в течение нескольких месяцев, распространяются к северу, что также говорит в поддержку полученных нами данных. Кроме того, между регионами Швеции существуют различия в плане видов активного ротавируса.

В качестве еще одного механизма, объясняющего сезонный характер возрастания риска развития целиакии, можно назвать дефицит витамина D, возникающий из-за недостатка солнечного света в отдельных регионах. Недополучение витамина D в раннем детстве является фактором риска для развития иммуноопосредованных заболеваний, в том числе — рассеянного склероза, воспалительных заболеваний кишечника и сахарного диабета 1 типа. Для Швеции характерны большие региональные различия в плане количества солнечного света и ультрафиолетового излучения, однако то, что на севере страны риск развития целиакии оказался наименьшим, не поддерживает эту гипотезу — ведь именно в этой части страны световой день самый короткий. Более того, каждый ребенок в Швеции в возрасте от 1 недели до 2 лет имеет право на бесплатный витамин D, что призвано обеспечить нормальный его уровень. Еще одна из возможных взаимосвязей с солнечным светом состоит в том, что беременные женщины, рожаящие весной, получают меньше всего витамина D во второй половине беременности, когда идет формирование иммунной системы плода. Другая гипотеза, наоборот, говорит о том, что повышенный риск развития целиакии связан с большим количеством витамина D, и это подходит применительно к ситуации на юге Швеции. Но эта гипотеза появилась совсем недавно и основывается на сравнении разных стран. Ученые П. Танпоупонг и К. Камаро предложили модель, в которой ответственными за сезонность риска развития целиакии выступают употребление глютена в пищу, низкий уровень витамина D и вирусные заболевания. Насколько достоверна эта модель — еще предстоит выяснить.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы подтвердили статистическую значимость влияния времени года при рождении на риск постановки диагноза целиакии в детстве, а также наибольшую подверженность риску развития целиакии при рождении в южной части Швеции. Наиболее вероятным фактором риска, подтверждающим наши данные, является влияние вирусных заболеваний, хотя нельзя сбрасывать со счетов и недостаток витамина D во время беременности. Но какими бы факторами окружающей среды ни объяснялся сезонный характер риска развития целиакии, они должны «сработать» в четко ограниченный период, то есть, на раннем этапе жизни, когда иммунная система еще находится в стадии развития, потому что иначе сезонность бы не проявлялась.