

## Введение глютена в прикорм и риск развития целиакии: систематический обзор и мета-анализ

---

*Мария Инес Пинто-Санчез, доктор медицинских наук, Елена Ф. Верду, доктор медицинских наук, Поль Моайеди, доктор медицинских наук, Премысл Берчик, доктор медицинских наук (Отделение медицины, Фарнкомбский исследовательский институт здорового питания семьи, Университет МакМастера, г.Гамильтон, Онтарио, Канада); Эдвин Лью, доктор медицинских наук (Колорадский центр целиакии, Детская больница г.Орора, Колорадо, США); Петер Г. Грин, доктор медицинских наук (Центр целиакии Колумбийского университета, Нью-Йорк, США); Джозеф А. Муррей, доктор медицинских наук (Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Клиника Мейо, Рочестер, Миннесота, США); Стефано Гвандалини, доктор медицинских наук (Педиатрический факультет Чикагского университета, отделение гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии, г.Чикаго, Иллинойс, США).*

---

**Цель:** Оценка данных по влиянию введения глютена и грудного вскармливания на риск развития целиакии.

**Дизайн клинического исследования:** для анализа отбирались рандомизированные контролируемые исследования и исследования по данным наблюдений, проводившиеся с целью выявления оптимального времени введения глютена в прикорм младенцев и оптимального количества глютена в рационе младенцев к моменту отлучения от груди, а также для оценки связи грудного вскармливания с риском развития целиакии. Исследования для анализа отбирались из следующих электронных баз данных: Кокрановский центральный перечень контролируемых исследований (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL), MEDLINE (Ovid), EMBASE (Ovid), Информационная база источников малоизвестной литературы (System for Information on Grey Literature in Europe - SIGLE). Сбор данных осуществлялся двумя независимыми авторами.

**Результаты:** В общей сложности были отобраны 1982 исследования, из которых пригодными для извлечения данных оказались 15. Мета-анализ проводился на основе 2 рандомизированных контролируемых исследований, 10 исследований когорты и 1 исследования по методу «случай – контроль». Было обнаружено повышение риска развития целиакии на 25% при позднем введении глютена (после 6 месяцев) по сравнению с рекомендованным (4-6 месяцев) (коэффициент риска 1.25; 95% CI, 1.08-1.45). Наличие или отсутствие грудного вскармливания не оказывало существенного влияния на риск развития целиакии (OR, 0.55; 95% CI, 0.28-1.10), исследования характеризовались значительной неоднородностью ( $I^2 = 92\%$ ).

**Заключение:** Имеющиеся данные не позволяют считать, что раннее введение глютена в детский прикорм увеличивает риск развития целиакии. Напротив, позднее введение глютена в прикорм может быть связано с подобным риском. Требуются дополнительные исследования с целью поиска дополнительных факторов, способных принципиально повлиять на результаты исследования, а также для оценки влияния факторов окружающей среды в семьях с низким риском развития целиакии. (J. Pediatr 2015).

Целиакия – это аутоиммунное расстройство, запускаемое употреблением глютена лицами с генетической предрасположенностью. При целиакии глютен вызывает хронический воспалительный ответ, который постепенно приводит к атрофии ворсинок тонкого кишечника. Целиакия развивается не у всех людей с генетической предрасположенностью, поэтому было выдвинуто предположение о существовании дополнительных факторов риска, таких как способ введения глютена в рацион младенца.

Оно повлияло на существующие в Европе рекомендации по введению прикорма, хотя большинство из них не имеют фактического обоснования.

Комитет по питанию Европейского педиатрического общества гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов рекомендует избегать введения глютена в прикорм в возрасте до 4 месяцев и после 7 месяцев. Таким образом, идеальным временем введения глютена в рацион ребенка будет период между четвертым и шестым месяцем жизни. При этом глютен должен вводиться «в маленьких количествах» с постепенным его увеличением, по возможности на фоне продолжения грудного вскармливания. Эта рекомендация основана на данных одного систематического обзора, посвященного влиянию введения глютена в прикорм на риск развития целиакии. В силу большой неоднородности исследований суммарная оценка риска не давалась.

Но в этой области медицины все очень быстро меняется, регулярно появляются новые эпидемиологические данные. Поэтому нами был выполнен новый систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований и исследований по данным наблюдений, целью которого была оценка текущих данных о возможной взаимосвязи между временем введения глютена, его количеством, грудным вскармливанием и риском развития целиакии. Мы предположили, что синтезирование данных можно осуществить посредством мета-анализа, который позволит провести оценку рисков развития целиакии.

### **Методы:**

Мы анализировали только те исследования, в которых наличие целиакии у младенцев было доказанным. Диагноз целиакии должен был быть поставлен на основании четко определенных критериев (биопсия тонкого кишечника- и/или данные серологических исследований, HLA DQ2/8-позитивность), или же должен был присутствовать риск развития целиакии (HLA DQ2/8-позитивность, наличие родственников первой степени родства, страдающих целиакией или диабетом 1 типа). Контрольная группа состояла из младенцев с неустановленной целиакией, или у которых целиакия была исключена на основании данных биопсии тонкого кишечника или серологических исследований (на антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к эндомизию или дезаминированным пептидам глиадина).

Экспериментальная и контрольная группа младенцев формировались в зависимости от того, на какой вопрос должно было ответить исследование. Для оценки фактора времени введения глютена экспериментальная группа получала любой содержащий глютен продукт (например, каши, мука, любая другая содержащая глютен пища, а также препараты, специально изготовленные для целей исследования) в слишком раннем возрасте (до 4 месяцев) или, наоборот, в позднем (после 7 месяцев), а контрольной группе детей глютен вводился в прикорм в возрасте от 4 до 6 месяцев. Что касается количества и способа введения глютена, к экспериментальной группе относились младенцы, получавшие большое количество глютена, а к контрольной – стандартное количество глютена, согласно определению авторов. Способ введения глютена оценивался в экспериментальной группе как «постепенный», а в контрольной группе – как «обычный», согласно определению авторов. К экспериментальной группе мы относили детей, находившихся на грудном вскармливании в течение любого времени, а к контрольной группе – детей, не получавших грудного вскармливания вообще. В качестве альтернативы, к экспериментальной группе могли относиться дети, находившиеся на грудном вскармливании, а к контрольной – дети, не получавшие грудного вскармливания во время отлучения от груди. В первом приближении результаты исследования должны

были выражаться в том, чтобы дать систематическую оценку развитию аутоиммунной реакции, характерной для целиакии (антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к эндомизию) и/или биопсия.

Мы брали для анализа исследования по данным наблюдений (исследования когорты или методом «случай – контроль») и рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования, проводившиеся вплоть до января 2014 года. Что касается перекрестных исследований, мы рассматривали их только в том случае, если результаты можно было получить до момента перехода, так чтобы исследование можно было оценить как параллельную группу. Публикации принимались к рассмотрению вне зависимости от языка, на котором они были написаны, и от того, в каких научных изданиях они были опубликованы. Аннотации принимались к рассмотрению только в случае, если была возможность получить у исследователей подробные данные. Наконец, анализировались только такие исследования, предметом изучения которых были дети с диагнозом целиакии, установленным на основании сочетания данных биопсии и/или серологических исследований, а также контрольная группа детей без целиакии. Если в исследовании какая-либо информация отсутствовала, мы связывались с авторами для выяснения интересующих нас деталей. Не принимались к анализу те работы, которые представляли собой описания историй болезни, если в них диагноз целиакии не был подтвержден серологическими исследованиями или биопсией, если отсутствовала контрольная группа людей без целиакии, или если одно и то же исследование публиковалось в разных источниках. Подробное описание стратегии поиска интересовавших нас работ подробно описана в Приложениях 1-4 (см. также на [www.jpeds.com](http://www.jpeds.com)).

Чтобы учесть все интересующие нас исследования, двое из наших соавторов занимались тщательным отбором публикаций путем просмотра заголовков и аннотаций. Мы создали перечень работ, в который не включались повторяющиеся публикации об одном и том же исследовании. Для обеспечения строгости соблюдения критериев отбора и интерпретации проводилась полнотекстовая сортировка, осуществлявшаяся двумя «сторонними» лицами. Для отбора публикаций на других языках привлекался переводчик со знанием тематики, которому были даны инструкции относительно критериев отбора. Данные полнотекстовой сортировки сохранялись в формате Excel, впоследствии проводилось сравнение результатов. После проведения полнотекстовой сортировки при помощи каппа-статистики высчитывалось совпадение результатов по категориям и неполное совпадение для текущих данных. Неполное совпадение выражалось в процентах, совпадение довольно хорошим считалось при ( $k = 0.4-0.59$ ), хорошим - при ( $k = 0.6-0.74$ ), и полным - при ( $k = 0.75$ ). При отсутствии совпадения мы проводили обсуждение работы, и если после этого не возникало ясности, стоит ли принимать его к анализу, мы обращались к третьей стороне, имеющей опыт в данной медицинской области. Все описанные шаги тщательно документировались с созданием таблицы не принятых исследований. Также была разработаны особые формы для скрининга и извлечения данных для сбора подробной информации относительно структуры исследования, численности, стратегии вмешательства, контрольных групп и результатов. В эту форму также включалась информация, позволяющая учесть риск предвзятой интерпретации. Первый автор (М.П.) вносила информацию в RevMan 5.3 (Северный центр Кокрановского сотрудничества, Копенгаген) для дальнейшего анализа, второй автор проверял правильность и обоснованность введения данных на этом этапе.

Двое авторов независимо друг от друга оценивали риск предвзятой интерпретации в отношении каждой рассматриваемой публикации путем применения критериев, изложенных в Кокрановском руководстве по проведению систематических обзоров

исследований. Риск предвзятой интерпретации оценивался по наличию следующих признаков: (1) генерирование случайных последовательностей; (2) скрытость предназначения; (3) маскирование в отношении участников исследования; (4) маскирование в оценке результатов; (5) неполнота данных о результате; (6) избирательное описание результатов; и (7) прочее. Качество обзорных исследований оценивалось при помощи шкалы Ньюкасл-Оттава. При оценке в расчет принимались структура исследования, непротиворечивость, очевидность, неточность и предвзятость в описании. Учитывая, что в исследованиях когорты отсутствуют сведения об адекватном долгосрочном наблюдении, нами был принят лимит в 3 года. В этом мы основывались на результатах большого исследования, в котором более 80% пациентов с целиакией диагноз был поставлен в первые два года. Для оценки риска предвзятости использовался воронкообразный график и статистические проверки на асимметрию, при условии, что в мета-анализе было более 10 исследований.

### **Количественная оценка эффекта лечения**

Информация относительно длительного врачебного наблюдения участников исследований (пациентов, участвовавших в исследовании и получавших лечение) обозначался как общий N, а собранные данные обозначались как n/N – отношение количества пациентов к общему количеству пациентов для каждого направления. Общее количество пациентов, у которых целиакия развилась и у которых целиакия не развилась, в каждом направлении в каждый отдельный промежуток времени рассматривались как количество по отношению к общему числу выборки (n/N) в каждом направлении. Для количественного анализа по возможности проводился мета-анализ при помощи RevMan 5.3. Объединение данных осуществлялось по модели случайных эффектов. Статистически значимая неоднородность оценивалась как с использованием I<sup>2</sup>-статистики, так и при помощи с<sup>2</sup>-теста. Принималось, что неоднородность отсутствует при 0% по I<sup>2</sup>-статистике, при любых других значениях она присутствует. Неоднородность считалась значительной при I<sup>2</sup> >25% или, по с<sup>2</sup>-тесту, при значении P <.10. Анализы подгрупп проводились с учетом риска развития целиакии в зависимости от следующих факторов: (1) количество введенного глютена; (2) постепенность введения глютена (2-3 г/100г пищи) или резкое введение; (3) место проведения исследования (в Северной Америке или в других странах). Анализ чувствительности проводился с целью ответа на вопрос о влиянии на развитие целиакии раннего (до 2-4 месяцев) или позднего (после 6-7 месяцев) введения глютена. Текущий системный обзор и мета-анализ осуществлялись согласно Предписанию к проведению системных обзоров и мета-анализов (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement <http://www.prismastatement.org/statement.htm>).

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Нами были отобраны 17 исследований, удовлетворявшим критериям включения и исключения по количественному и качественному синтезу.

### **Время введения глютена**

Пятнадцать исследований содержали данные об оценке риска развития целиакии в зависимости от времени введения глютена. Среди них были 2 рандомизированных контролируемых исследования и 13 обзорных исследований.

### **Введение глютена в 6 месяцев и в 12 месяцев**

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивалось введение глютена в 5-6 месяцев и в 12 месяцев. В общей сложности развитие целиакии было отмечено у 18 пациентов из 183. Не было обнаружено статистически значимого возрастания риска развития целиакии, связанного со «стандартным» временем введением глютена (5-6 месяцев) в сравнении с «поздним» введением глютена (12 месяцев) (RR, 1.41; 95% CI, 0.59-3.39). Среди исследований не было неоднородности ( $I^2 = 0\%$ ), несмотря на скромное количество случаев развития заболевания. Анализ чувствительности проводился на основании результатов длительного врачебного наблюдения, которые никак не повлияли на результаты. Проведенный анализ риска предвзятости показал, что высокий риск предвзятости наблюдается в связи с маскированием и высоким уровнем противоречивости (30%) – в одном исследовании, еще в одном исследовании была отмечена высокая предвзятость при отборе в связи с неравномерностью выбывания участников исследования по группам. На Рис. 2А представлены лесовидные графики рандомизированных контролируемых исследований, использованных в мета-анализе.

### **Введение глютена в возрасте до 4 месяцев в сравнении с рекомендуемым (4-6 месяцев) и поздним (после 6 месяцев)**

Четыре исследования когорты сравнивали раннее (до 4 месяцев) и позднее (после 6 месяцев) введение глютена. В нем участвовали 50 451 детей, из которых целиакия развилась у 282 детей. Анализ не выявил какой-либо разницы в связи с ранним и поздним введением глютена (RR, 1.08; 95% CI, 0.76-1.54;  $P = .68$ ), не наблюдалось и какой-либо существенной неоднородности ( $I^2 = 0\%$ ) (Рис. 2В). В тех же 4 исследованиях когорты сравнивалось раннее (до 4 месяцев) и рекомендуемое введение глютена (4-6 месяцев), в результате которого не было обнаружено связи между временем введения глютена и риском развития целиакии (RR, 1.27; 95% CI, 0.86-1.86;  $P = .38$ ), значительной неоднородности также не наблюдалось ( $I^2 = 3\%$ ) (Рис. 2С). Одно исследование по методу «случай-контроль» оценивало время введение глютена у 491 детей с целиакией и у 781 детей из контрольной группы без целиакии. Оно также не обнаружило связи между введением глютена в 1-4 месяца и в 5-12 месяцев у детей с целиакией в сравнении с детьми из контрольной группы (OR, 0.70; 95% CI, 0.48-1.03;  $P = .07$ ).

### **Введение глютена в рекомендуемом возрасте (4-6 месяцев) в сравнении с поздним (после 6 месяцев)**

Пять исследований сравнивали рекомендуемое время введения глютена (4-6 месяцев) с более поздним. Мета-анализ этих исследований показал 25% возрастание риска развития целиакии у детей с поздним введением глютена в сравнении с рекомендованным (RR, 1.25; 95% CI, 1.08-1.45;  $P = .002$ ) (Рис. 2D). Анализ чувствительности с исключением некоторых отдельных исследований не повлиял на результаты, не считая одного, в котором обобщенные данные были маргинально значительными (RR, 1.21; 95% CI, 0.97-1.50;  $P = .09$ ). Одно исследование по методу «случай-контроль» оценивало время введение глютена

у 491 детей с целиакией и у 781 детей из контрольной группы без целиакии. В отличие от исследований когорты, оно показало, что развитию целиакии способствует введение глютена в возрасте 1-6 месяцев, а не в 7-12 месяцев (OR, 1.42; 95% CI, 1.01-2.00; P = .04). Однако же, по результатам многофакторного анализа с учетом таких факторов, как постепенное отлучение от груди, количество муки в прикорме и другие виды прикорма, не выявил связи между временем введения глютена и риском развития целиакии.

### **Введение глютена в другое время**

Были и другие исследования, посвященные сравнению раннего и позднего введения глютена в связи с риском развития целиакии, но в них брались другие временные рамки, поэтому мы их не включили в мета-анализ. Так, например, исследование Peters et al показало, что возраст ребенка при введении глютена (до 3 месяцев и после 3 месяцев) не влияет на риск развития целиакии (OR, 0.72; 95% CI, 0.29-1.79). Похожая оценка времени введения глютена наблюдалась в исследовании Auricchio et al, где сравнивались 216 детей с целиакией и их здоровые братья и сестры. Оно также не выявило связи целиакии с ранним введением глютена в прикорм. Однако, в этом исследовании был обнаружен риск предвзятости, связанный со структурой исследования. Похожие результаты были обнаружены в исследовании Greco et al, которое давало меньшую разницу между ранним и поздним введением глютена (2 месяца).

### **Время введения глютена и риск развития целиакии**

Четыре исследования приводят данные по времени введения глютена у 240 пациентов с целиакией по сравнению с контрольной группой из 534 человек. Ни в одном из них не было выявлено статистически значимой зависимости между временем введения глютена и риском развития целиакии. Мы предположили, что среднее значение, указанное в трех из этих исследований, почти не отличалось от общего среднего значения и провели оценку на стандартное отклонение. Объединение данных по всем указанным исследованиям не выявило существенной разницы в зависимости от времени введения глютена (средняя разница, 0.10; 95% CI, -0.27 к 0.07), неоднородность также была незначительной (I<sup>2</sup> = 12%) (Рис. 2E).

### **Доза глютена и способ введения**

Четыре исследования были посвящены оценке влияния количества введенного глютена на риск развития целиакии. Однако, тот факт, что все они имели дело с очень разным количеством глютена, не позволило произвести статистическую обработку этих данных. Исследование Ivarsson et al сообщает о повышении риска развития целиакии при первоначальном введении большего количества глютена (16г). Еще в одном исследовании этих же ученых сравнивались две группы, в одну из которых входили лица 1993 года рождения, а в другую – 1997 года рождения. Было обнаружено, что меньший риск развития целиакии наблюдался в группе 1997 года рождения, которые получали в качестве прикорма каши со значительно меньшим содержанием глютена, чем родившиеся в 1993 году, риск развития целиакии у которых был больше (24 г/день и 38 г/день соответственно). В исследовании Norris et al высказывалось предположение о том, что большее количество глютена, вводимого в 7 месяцев, может быть связано с увеличением риска развития целиакии по сравнению с введением глютена в 4-месячном возрасте.

Точное количество глютена, однако же, не указывалось. Другое исследование, напротив, обнаружило, что группа детей на момент постановки диагноза «целиакия» получала такое же количество глютена, что и контрольная группа. Но в этом исследовании оценивалось потребляемое количество глютена в период постановки диагноза и не рассматривалось количество употребляемого глютена в период отлучения от груди.

### **Грудное вскармливание в период введения глютена в прикорм и риск развития целиакии**

Три исследования оценивали наличие связи между грудным вскармливанием и риском развития целиакии. Но, поскольку их результаты сильно различались, мета-анализ провести было невозможно. Так, исследование Stordal et al сообщает о том, что риск развития целиакии выше у тех младенцев, которые находились на грудном вскармливании более 12 месяцев по сравнению с получавшими грудное вскармливание менее 6 месяцев (aOR, 1.49; 95% CI, 1.01-2.21; P = .04). Авторы не обнаружили существенной разницы между детьми, которые при постепенном отлучении от груди получали грудное вскармливание более одного месяца и менее одного месяца (RR, 1.04; 95% CI, 0.66-1.03). Исследование Norris et al не выявило разницы в плане риска развития целиакии между детьми, находившимися в период введения глютена на грудном вскармливании и другой группой детей без грудного вскармливания. (RR, 1.23; OR, 0.72-2.11). И, наконец, в исследовании Ivarsson et al сравнивалась длительность грудного вскармливания детей 1993 и 1997 годов рождения, и в результате было обнаружено, что группа детей с меньшим риском развития целиакии 1997 года рождения находились на грудном вскармливании дольше, чем те, которые родились в 1993 году. Авторы считают, что более длительный период грудного вскармливания может уменьшить риск развития целиакии. Пять исследований сравнивали детей, получавших грудное вскармливание, и детей, никогда его не получавших (или получавших менее 1 месяца). В нем принимали участие в общей сложности 172 011 детей, в том числе и 851 ребенок с целиакией. В двух из этих исследований было обнаружено, что дети с целиакией в большинстве случаев не получали грудного вскармливания, зато в трех других исследованиях статистически значимой связи между наличием/отсутствием грудного вскармливания и риском развития целиакии обнаружено не было. В общем и целом, 433 из 851 пациентов с целиакией (51%) находились на грудном вскармливании, по сравнению с 119 034 детьми из контрольной группы, общая численность которой составляла 171 160 человек (70%). Мета-анализ показал незначительную тенденцию к отсутствию грудного вскармливания в группе детей с целиакией (OR, 0.55; 95% CI, 0.28-1.10; P = .09) (Рис. 2F). Эти исследования характеризовались высокой неоднородностью (I<sup>2</sup> = 92%), но в силу небольшого количества самих исследований, причину этого установить не удалось.

Шесть исследований, в которых принимали участие 48 845 детей, в том числе 926 детей с целиакией, анализировали наличие/отсутствие грудного вскармливания в период отлучения от груди. Согласно трем из них, пациенты с целиакией, в отличие от здоровых детей, в большинстве случаев не получали грудного вскармливания, зато три других исследования не выявили разницы между двумя группами детей. В общей сложности, 1 479 из 926 пациентов с целиакией (52%) получали грудное вскармливание во время отлучения от груди по сравнению с 40 789 из 47 919 детей из контрольной группы (85%). Мета-анализ показал незначительную тенденцию к уменьшению вероятности наличия грудного вскармливания во время отлучения от груди в группе детей с целиакией (OR, 0.70; 95% CI, 0.45-1.10; P = .12) (Рис. 2G). В исследованиях наблюдалась значительная

неоднородность (12 = 78%), но, опять же, небольшое количество исследований не дало возможности установить причину этого. В Таблице II дается сводка всех результатов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целиакия – достаточно серьезное и распространенное заболевание, и родители нуждаются в совете относительно того, как им следует вводить глютен в прикорм ребенка. Преимущества грудного вскармливания очевидны во многих отношениях, однако помогает ли оно уменьшить риск развития целиакии, остается неясным. Выдвигалась гипотеза, что раннее введение глютена, т.е. в возрасте до 4 месяцев, может увеличить риск развития целиакии, и что грудное вскармливание, возможно, играет защитную роль, особенно как раз в период введения глютена. Кроме того, было высказано предположение, что еще одним фактором риска может оказаться слишком большое количество вводимого глютена. Изучению этих вопросов был посвящен наш предыдущий системный обзор, но фактический материал был не достаточно убедительным. На этот раз мы дополнили его свежими данными, предприняв попытку собрать более убедительный материал. Наш предыдущий обзор основывался на материале пяти исследований детей с повышенным риском развития целиакии (наличие у родственников целиакии или сахарного диабета, либо HLA-позитивность) и 12 исследований детей из группы риска. Наши результаты показывают, что позднее введение глютена в рацион младенца может увеличить риск развития целиакии по сравнению с обычным введением глютена в 4-6-месячном возрасте. По нашим данным, наилучшая оценка увеличения риска развития целиакии составила 25%, а это статистически значимо. Относительно количества вводимого глютена имеется очень мало данных, однако введение глютена в рацион ребенка в больших количествах в период отлучения от груди может быть сопряжено с риском развития целиакии. Эти данные не являются абсолютно точными, и особенно трудно поддается оценке роль сопутствующих факторов. Исследования, на базе которых проводился наш мета-анализ, не принимали во внимание всех сопутствующих факторов, таких как грудное вскармливание, способ введения глютена и его количество, особенности рациона конкретного ребенка. Таким образом, вполне вероятно, что выявленная связь между введением глютена в прикорм и риском развития целиакии на самом деле является следствием каких-то других факторов из области раннего развития детей.

После завершения нашего мета-анализа были опубликованы материалы еще двух рандомизированных контролируемых исследований по интересующей нас тематике, в каждом из которых принимали участие 1000 детей, а также еще одного исследования когорты по перспективам рождаемости. И хотя мы не могли включить эти данные в свой мета-анализ, мы считаем, что необходимо учесть их выводы, а также дать окончательные рекомендации с учетом всех проанализированных работ, включая указанные три только что опубликованные исследования.

Первое из этих исследований (Vrezinga et al) – многофокусное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое диетическое интервенционное исследование с участием 944 детей, имеющих как минимум одного родственника первой степени родства с целиакией и HLA-статус, совместимый с целиакией. В возрасте от 4 до 6 месяцев 475 детей ежедневно получали 100 мг глютена, а 469 детей получали плацебо. Спустя 24 недели в обеих группах ограничение на количество глютена в пище было снято. Периодически брались серологические анализы на целиакию. По прошествии трех лет исследование не выявило каких-либо существенных отличий между группами в плане риска развития целиакии. Поскольку исследование проводилось под контролем плацебо,



это устраняет возможную предвзятость, а его рандомизированный характер уменьшает вероятность влияния сопутствующих факторов. Но это решает не все вопросы. В этом исследовании участвовали только дети с высоким риском развития целиакии, поэтому весьма вероятно, что его результаты не распространяются на обычных детей. Более того, значительный процент детей ушел из под контроля длительного врачебного наблюдения, и еще около 10% не придерживались рекомендованной диеты. Что касается последней, точно оценить количество вводимого глютена вряд ли возможно; также есть вероятность, что некоторым детям из группы, получавшей плацебо, все-таки давали в пищу глютен в возрасте 4-6 месяцев, что также «загрязняет» результат. Наконец, не ясно, действительно ли 100 мг глютена в день является оптимальной нормой для 4-месячного ребенка. Также возможно, что нужно было давать детям большее количество глютена или постепенно увеличивать его количество в рационе начиная с 4 месяцев в качестве меры предосторожности. С целью акцентирования внимания на этих моментах неопределенности мы включили это рандомизированное исследование в наш системный обзор в качестве анализа пост-фактум (поскольку оно выходит за временные рамки нашего исследования), который проводился с использованием модели случайных эффектов. Тем не менее, различия в результатах не наблюдалось (RR, 1.19; 95% CI, 0.99-1.43; P = .06).

В большом многофакторном итальянском исследовании, описанном Lionetti et al, участвовали 832 новорожденных с установленным HLA-генотипом и имеющих родственников первой степени родства, больных целиакией. Они были рандомизированы на две группы, одна из которых начинала получать глютен в прикорм в 6 месяцев, другая – в 12 месяцев. На момент достижения детьми двухлетнего возраста в той группе детей, которая начала получать глютен в 12 месяцев, наблюдалась «отсрочка» в развитии целиакии; однако к пяти годам между двумя группами детей не наблюдалось никакой разницы. Это исследование, однако, не рассматривало вопрос количества вводимого глютена.

Исследование Aronsson et al было направлено на выявление факторов риска, связанных с питанием, в развитии целиакии, для чего изучалась когорта детей разных национальностей общим количеством 6436 детей, имеющих риск развития целиакии. Исследование не обнаружило связи риска развития целиакии с ранним или поздним введением глютена в сравнении с опорной группой детей, начавших получать глютен в возрасте 4-6 месяцев.

На основании проанализированных исследований представляется, что практика введения глютена в раннем возрасте не оказывает влияния на риск развития целиакии у детей с генетической предрасположенностью. Более того, результаты данного мета-анализа говорят в поддержку того, что риск развития целиакии лишь немного возрастает в связи с поздним, а не с ранним введением глютена. Остается нерешенным вопрос о дозе глютена как фактора риска.

Изучение влияния грудного вскармливания дало противоречивые результаты, когда одни исследования говорят о том, что грудное вскармливание играет некоторую защитную роль, в то время как другие видят в нем источник риска при особых условиях (например, после 12 месяцев), третьи не находят связи между грудным вскармливанием и риском развития целиакии. Наш мета-анализ выявил незначительный перевес в пользу грудного вскармливания, и в этом проявилось его сходство с двумя новыми большими исследованиями, которые также не выявили какой-либо связи между грудным вскармливанием и риском развития целиакии. Тем не менее, два этих исследования были добавлены в анализ пост-фактум. По данным первого, которое изучало влияние наличия/отсутствия грудного вскармливания, незначительный перевес наблюдался в пользу его

наличия (OR, 0.60; 95% CI, 0.33-1.10; P = .10), второе исследование изучало влияние постепенного отлучения от груди с сохранением грудного вскармливания на риск развития целиакии. Но этот анализ пост-фактум опять не повлиял на результаты нашего мета-анализа (OR, 0.74; 95% CI, 0.50-1.11, P = .15). В общем и целом, имеющихся данных недостаточно для того, чтобы сделать какой-либо определенный вывод о связи риска развития целиакии и грудного вскармливания.

Еще одна трудность при изучении влияния грудного вскармливания заключается в том, что понятие «грудное вскармливание» по-разному трактуется в разных исследованиях. Мы придерживались такого подхода, когда принимается в расчет наличие либо отсутствие грудного вскармливания (как вариант – отлучение от груди с полным прекращением грудного вскармливания). И хотя мы являемся сторонниками однородности в характеристике грудного вскармливания, все равно в определении скрывается значительная неоднородность. Например, есть разница между тем, когда ребенка резко отлучают от груди, с полным прекращением грудного вскармливания, и когда отлучение от груди происходит с постепенной заменой грудного вскармливания на «бутылочку». Но этот вопрос в данной работе не рассматривался. Еще одна трудность заключается в наличии различных сопутствующих факторов, могущих повлиять на результат исследования. В одних исследованиях они учитывались, в других – нет.

И, наконец, мы должны признаться, что испытали разочарование от того, что данные не достаточно надежны для того, чтобы позволить дать какие-то конкретные рекомендации, основанные на результатах экспериментальных исследований, которые бы помогли предотвратить развитие целиакии. Не помог в этом смысле и анализ появившихся совсем недавно новых исследований. Эти исследования касались детей из группы высокого риска, и результаты, возможно, не относятся к общему населению. Таким образом, нужны дальнейшие исследования, включающие детей, в меньшей степени подверженных риску развития целиакии. Тем не менее, даже в отсутствии убедительных данных очень важно достичь консенсуса относительно общих практических рекомендаций, в особенности, учитывая тот факт, что в новейших исследованиях изучалась специфическая группа людей с высоким риском развития целиакии – пока не вполне ясно, применимы ли результаты таких исследований ко всему населению в целом.

Мы считаем, что грудное вскармливание – это естественный и предпочтительный способ питания для младенца, о чем свидетельствуют многочисленные и убедительные данные ведущих мировых организаций, занимавшихся изучением его преимуществ вне связи с целиакией, называя в числе преимуществ грудного вскармливания даже такой факт, как предотвращение ожирения. Что касается риска развития целиакии, даже в отсутствии убедительных данных о защитной роли грудного вскармливания, мы придерживаемся мнения о его необходимости ввиду общего благотворного влияния, которое оно оказывает. В этом смысле мы полностью солидарны с рекомендациями Американской педиатрической академии, согласно которым в первые 6 месяцев жизни младенцы должны находиться исключительно на грудном вскармливании. Мы также с достаточной степенью уверенности можем добавить, что кратковременное грудное вскармливание или введение глютена в прикорм как дополнение к грудному вскармливанию не сопряжено с каким-либо значительным риском последующего развития целиакии.

В общем и целом, мы не можем дать надежных рекомендаций относительно наиболее благоприятного времени введения глютена в рацион младенцев. Однако, на основании проведенного мета-анализа можно говорить, что лучше всего для этого, по-видимому, подходит промежуток от 4 до 6 месяцев. Еще одним нерешенным вопросом

является то, влияет ли количество вводимого в прикорм глютена на риск развития целиакии. Нужны дальнейшие исследования того, каким образом влияет на риск развития целиакии безглютеновая диета, нормальная диета, а также, возможно, и диета с повышенным содержанием глютена. К сожалению, в силу отсутствия данных об оптимальном количестве глютена, которое следует давать младенцам из семей с высоким риском развития целиакии, на данный момент следует продолжать руководствоваться мнением экспертов. С учетом того, что в возрасте между 7 и 12 месяцами младенцы потребляют примерно 5 г глютена в день, представляется разумным введение глютена начинать в 6 месяцев по 1,2 г/день, сохраняя ту же дозу в течение примерно 4 недель, затем увеличить прием глютена до 2,5 г/день в возрасте 7-8 месяцев и, наконец, по 5 г/день до 12 месяцев. После 12 месяцев возможно, что ребенок будет хорошо переносить обычное, «полное» количество глютена. Однако, есть данные в пользу того, что уменьшение количества глютена в рационе ребенка с генетически обусловленным риском развития целиакии может способствовать более позднему развитию целиакии.

В заключение следует сказать, что на данный момент есть очень мало данных, подтверждающих наличие связи между ранним введением глютена в прикорм и повышением риска развития целиакии. Имеются данные в пользу того, что риск развития целиакии может быть связан со слишком поздним введением глютена. Кроме того, пока имеется слишком мало данных для того, чтобы определить, влияет ли грудное вскармливание на риск развития целиакии. Нужны большие обзорные исследования, которые бы учитывали влияние разных факторов как на население в целом, так и на детей из семей с низким риском развития целиакии.

Перевод для сайта [www.gfrussia.ru](http://www.gfrussia.ru) Елены Павловой