

Инфекционные аспекты патогенеза целиакии

Зав. кафедрой педиатрии №2
ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, главный внештатный детский
специалист гастроэнтеролог МЗ ДНР,
д.м.н., проф. **Налетов Андрей Васильевич**

Руководитель Московского областного центра детской
гастроэнтерологии и гепатологии ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава
Московской области», д.м.н., проф. **Хавкин Анатолий Ильич**

Актуальность

- Целиакия – иммуноопосредованное системное заболевание, возникающее в ответ на употребление глютена, характеризующееся воспалительным поражением тонкой кишки у генетически предрасположенных людей в результате неадекватного иммунного ответа, опосредованного Т-клетками.

Хавкин А.И. и др. Целиакия и витаминно-минеральная недостаточность. Вопросы диетологии. 2024; 14 (1): 54–60.

Шаповалова Н.С. и др. Не связанная с целиакией чувствительность к глютену: подходы к дифференциальной диагностике и потенциальные биомаркеры. Вопросы детской диетологии. 2023; 21 (2): 32–44.

- Сведения о патогенезе целиакии непрерывно расширяются. Во многих исследованиях предпринимаются попытки выявить факторы окружающей среды и пусковые механизмы, включая воздействие инфекций, антибиотики, состояние кишечного микробиома, возраст введения прикорма, содержащего глютен, длительность грудного вскармливания, вакцинации, особенности диеты и многое другое, которые могут оказывать влияние на развитие данного аутоиммунного заболевания.



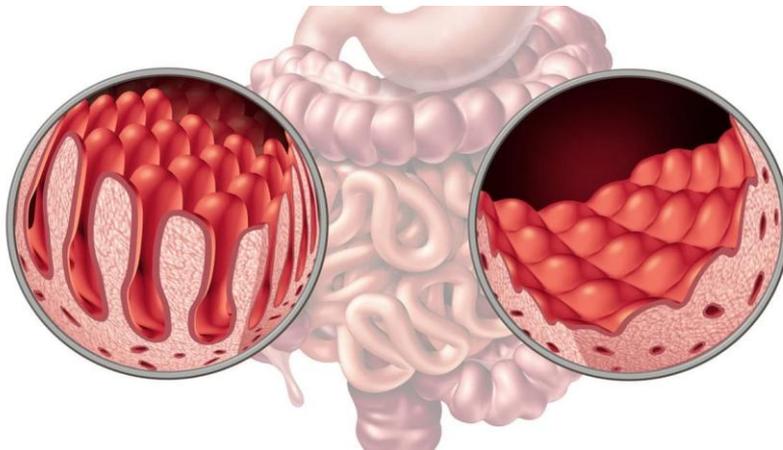
Патогенез

- Исследования показывают, что воздействия одного триггера недостаточно, чтобы вызвать заболевание, и в патогенезе играет роль комплексное влияние нескольких факторов.
- Понимание точных механизмов и выявление всех возможных триггеров заболевания может помочь в профилактике и ранней диагностики целиакии.

Barone MV, Auricchio S. A cumulative effect of food and viruses to trigger celiac disease [CD]: a commentary on the recent literature. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2027.

- Центральным событием патогенеза целиакии является презентация пептидов глиадина в составе молекул HLA-DQ2/DQ8 глютен-специфическим CD4⁺ Т-лимфоцитам с последующим развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке тонкой кишки.

Клинические рекомендации. Целиакия у детей. 2021.



Определение

- Важную роль в модификации пептидов глиаина играет тканевая трансглутаминаза-2 (TG). Под действием TG повышается аффинность пептидов к соответствующим связывающим участкам молекул DQ2 и DQ8, что способствует прочному соединению HLA-молекулы с рецепторами Т-лимфоцитов.
- Активированные CD4⁺-клетки продуцируют провоспалительные цитокины — IFN I типа (IFN- γ), IL-10, IL-15, IL-21, повреждающие энтероциты, а также стимулируют В-лимфоциты к продукции антител к глиадину, тканевой трансглутаминазе (anti-TG) и структурам слизистой оболочки тонкой кишки.
- Морфологические признаки воспаления низкой степени интенсивности в слизистой оболочке при целиакии присутствуют до развития клинических симптомов заболевания.

Клинические рекомендации. Целиакия у детей. 2021.

Porpora M. et al. Inflammation is present, persistent and more sensitive to proinflammatory triggers in celiac disease enterocytes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (4): 1973.

Роль вирусов в патогенезе целиакии

- Известно, что вирусы вовлечены в патогенез аутоиммунных заболеваний.

Hussein H.M. et al. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit Rev Microbiol.* 2019; 45 (4): 394–412.

- За последние годы было проведено много исследований, направленных на понимание патогенеза целиакии и роли вирусов, которые могут выступать в качестве потенциальных триггеров.
- Вирусные инфекции способны вызывать провоспалительную реакцию слизистой оболочки тонкой кишки, которая приводит к нарушению толерантности к пероральным антигенам.
- Обнаруживается все больше вирусных и клеточных белков, с которыми взаимодействуют вирусы, модифицируемые TG, что указывает на новую функцию TG в вирусном патогенезе.

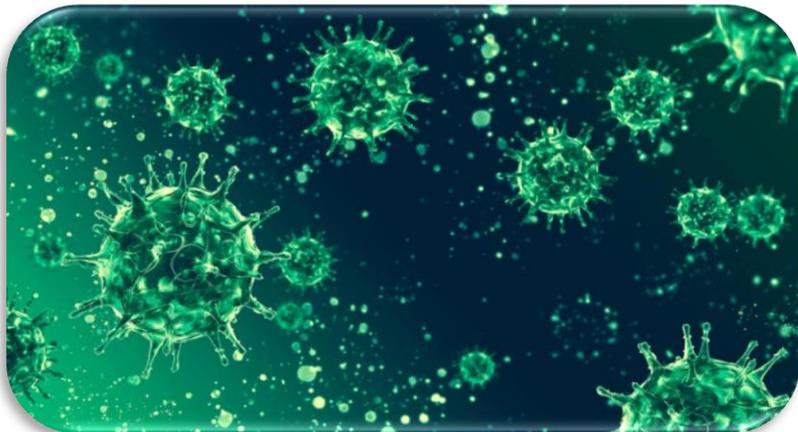
Brown JJ et al. A viral trigger for celiac disease. *PLoS Pathog.* 2018; 14 (9): e1007181.



Роль вирусов в патогенезе целиакии

- На сегодняшний день нет прямой доказанной патогенетической связи между целиакией и вирусами (за исключением реовирусов), но есть несколько фактов, которые позволяют нам думать, что реовирусы — не единственные вирусы, играющие роль в патогенезе целиакии.
- В ряде исследований выявлено повышение титра anti-TG у детей без целиакии, страдающих инфекционными заболеваниями, что в дальнейшем может спровоцировать развитие целиакии у генетически предрасположенных пациентов.

Ferrara F, Quaglia S, Caputo I, et al. Anti-transglutaminase antibodies in non-coeliac children suffering from infectious diseases. *Clin Exp Immunol.* 2010;159(2):217–223.



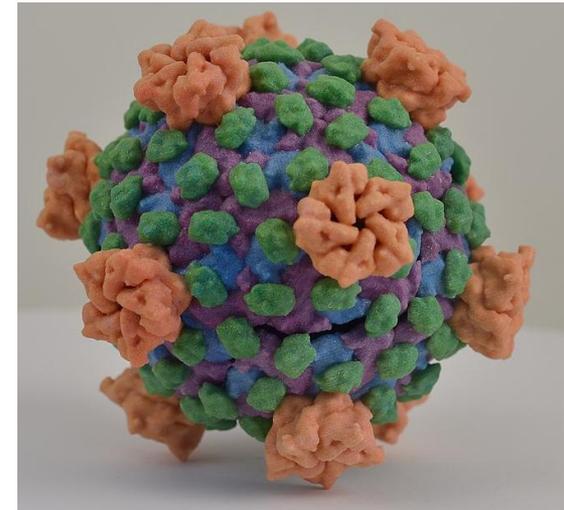
Реовирусы

- Важное открытие было сделано R. Bouziat и соавт., которые установили, что штамм реовируса может привести к развитию целиакии. Исследователи показали, что реовирус серотипа 1 (тип Lang; TL1) — бессимптомный вирус, блокирующий дифференцировку рTreg и повышающий Th1-тип иммунного ответа к пищевому антигену.

Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. *Science*. 2017;356(6333):44–50.

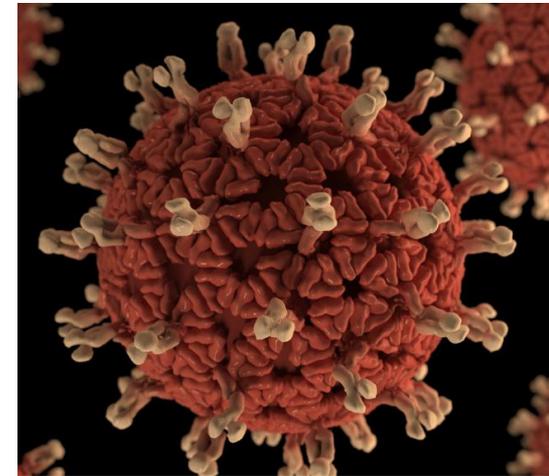
- Установлено, что TL1 может нарушать механизм апоптоза, стимулируя воспалительный процесс с выработкой IFN I, нарушая иммунологическую толерантность к пищевому белку и способствуя развитию провоспалительных фенотипов в дендритных клетках.

Brown JJ, Short SP, Stencel-Baerenwald J, et al. Reovirus-induced apoptosis in the intestine limits establishment of enteric infection. *J Virol*. 2018;92(10):e02062–e02117.



Ротавирус

- Ротавирус принадлежит к семейству реовирусов и является основной причиной острого гастроэнтерита у младенцев и детей раннего возраста во всем мире.
- Род ротавирусов состоит из девяти видов, однако только ротавирус А вызывает более 90% ротавирусных инфекций у людей.
- Недавние исследования описали, как ротавирусная инфекция может поражать широкий спектр мишеней, включая нервную систему, печень, поджелудочную железу и т.д.
- В последние годы ротавирус рассматривается в качестве вирусного триггера для развития аутоиммунных заболеваний.



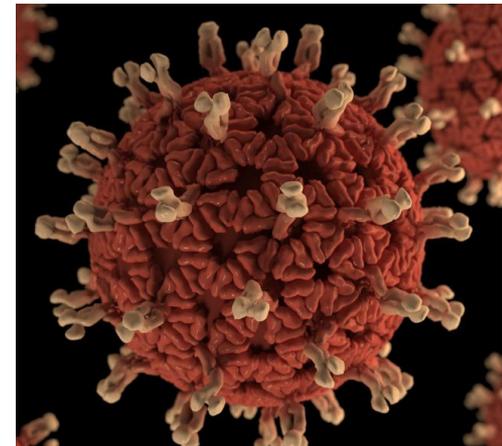
Ротавирус

- Патогенез развития аутоиммунных заболеваний, вызванных ротавирусом, остается не до конца изученным.
- Ряд исследований показали связь между ротавирусами и развитием целиакии. Установлено, что антитела против ротавируса модулируют гены, участвующие в апоптозе и воспалении, и изменяют целостность эпителиального барьера кишечника, что является типичными признаками целиакии.

Sadiq A. et al. Seroprevalence of Anti-tTg-IgA among symptomized celiac disease patients and their correlation with rotavirus infection. *Biomed Res Int.* 2022; 2022: 6972624

- В 2006 г. проспективное исследование, проведенное в когорте детей из США, генетически предрасположенных к целиакии, показало, что риск развития заболевания был пропорционален частоте ротавирусных инфекций. Это было первое сообщение об эпидемиологической связи между ротавирусной инфекцией и целиакией.

Stene L.C. et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101 (10): 2333–2340.



Ротавирус

- Также в 2006 г. итальянское исследование с участием 60 пациентов с целиакией установило, что anti-TG участвуют в распознавании белка внешнего слоя ротавируса — VP7.
- Связь между инфекцией и целиакией авторы объясняют механизмом молекулярной мимикрии. Было показано, что данные аутоантитела функционально активны и обладают способностью активировать моноциты посредством взаимодействия TLR-4.

Zanoni G. et al. In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med.* 2006; 3 (9): e358.

- Однако данные результаты не были подтверждены в другом исследовании, проведенном в более крупной когорте пациентов, где показано, что дети с целиакией не имеют более высокой иммунной реактивности к ротавирусу по сравнению со здоровыми детьми.

Zibera F. et al. Lack of evidence of rotavirus-dependent molecular mimicry as a trigger of celiac disease. *Clin Exp Immunol.* 2016; 186 (3): 356–363.



Ротавирус

- Роль молекулярной мимикрии в качестве единственного механизма развития целиакии до сих пор не доказана, и, вероятно, имеет место сочетание нескольких механизмов развития аутоиммунного процесса.
- Результаты проспективного исследования, в котором приняли участие почти 2000 детей с генетической предрасположенностью к целиакии, показали, что высокая частота ротавирусной инфекции может увеличить риск развития целиакии.

Cho M.J. et al. Determinants of VH1-46 cross-reactivity to pemphigus vulgaris autoantigen desmoglein 3 and rotavirus antigen VP6. *J Immunol.* 2016; 197 (4): 1065–1073.



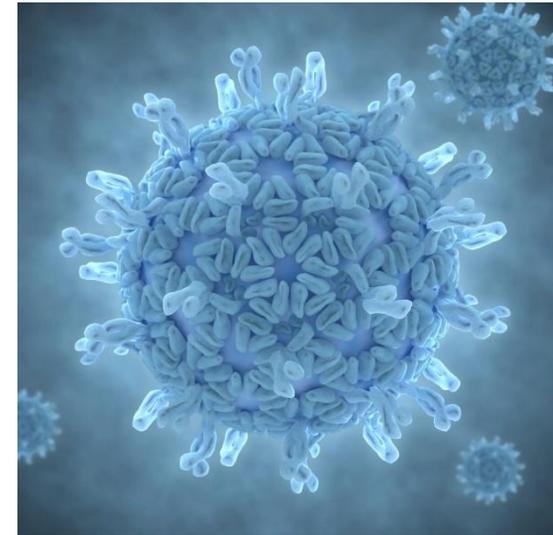
Ротавирус

- В ряде исследований авторы приходят к выводу, что вакцинация против ротавируса безопасна и, возможно, защищает организм в будущем от развития целиакии.

Aliabadi N. et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the global rotavirus surveillance network. *Lancet Glob Health*. 2019;7(7):e893–903.

- Недавно была установлена возможная связь между ротавирусом и чувствительностью к глютену, не связанной с целиакией. Исследователи указывают на аутоиммунный генез заболевания и высказывают предположение о потенциальном участии ротавирусной инфекции в его развитии.

Puccetti A, Saverino D, Opri R, et al. Immune response to rotavirus and gluten sensitivity. *J Immunol Res*. 2018;2018:9419204.



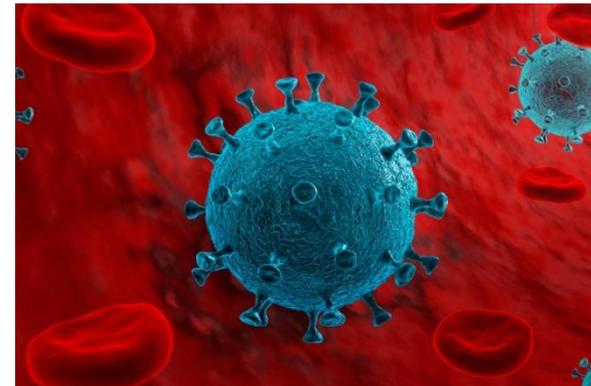
Цитомегаловирус

- В исследовании, проведенном L. Sarmiento и соавт., был обследован 21 пациент, не имеющий сахарного диабета I типа и целиакии. Установлено, что титр anti-TG был повышен у 2 (9,5%) пациентов во время инфицирования ЦМВ.

Sarmiento L. et al. Type 1 diabetes associated and tissue transglutaminase autoantibodies in patients without type 1 diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. *J Med Virol.* 2012; 84 (7): 1049–1053.

- Так, M.A. Jansen и соавт. в своем исследовании изучили взаимосвязь между ЦМВ и титром anti-TG у 4420 детей. Как единичная инфекция ЦМВ, так и комбинированная инфекция ЦМВ с вирусом Эпштейна – Барр и/или вирусом простого герпеса I типа были обратно пропорционально связаны с высоким уровнем anti-TG. Авторы рассматривают это, как защитный эффект ЦМВ в патогенезе целиакии.

Jansen M.A. et al. Herpesvirus infections and transglutaminase type 2 antibody positivity in childhood: the generation R study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 63 (4): 423–430.



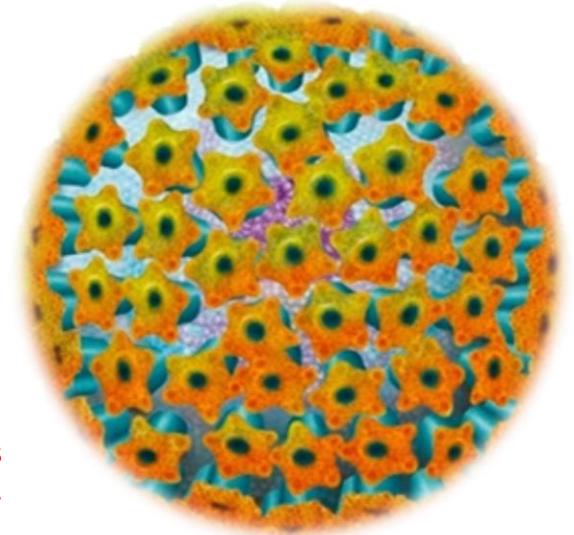
Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)

- Не исключено, что ВЭБ может усугубить течение аутоиммунного заболевания и привести к рефрактерному течению целиакии. В статье, основанной на результатах ПЦР-анализа биопсии двенадцатиперстной кишки 17 пациентов с целиакией, ВЭБ был обнаружен у 70% больных с рефрактерным течением заболевания в сравнении с 16% пациентов с типичным течением.

Perfetti V. et al. Detection of active epsteinbarr virus infection in duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14 (8): 1216–20.

- Предположительно, ВЭБ может повторно активировать провоспалительные клетки и не позволять эпителию восстанавливаться. Было также показано, что anti-TG могут обнаруживаться у пациентов во время ВЭБ-инфекции (у 25% пациентов), при этом повышая риск развития целиакии.

Sarmiento L, Galvan JA, Cabrera-Rode E, et al. Type 1 diabetes associated and tissue transglutaminase autoantibodies in patients without type 1 diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. *J Med Virol.* 2012;84(7):1049–1053.



Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)

- В недавнем исследовании выявлено наличие нуклеиновых кислот ВЭБ в биоптатах слизистой оболочки 20% пациентов с целиакией и 10% пациентов без целиакии.
- Однако на основании полученных данных авторы указали на невозможность сделать вывод о том, что ВЭБ вызывает развитие целиакии.

Calabretto M. et al. Analysis of viral nucleic acids in duodenal biopsies from adult patients with celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(11):1107–1110.



Энтеровирусы

- В недавнем исследовании установлена потенциальная связь между инфицированием энтеровирусом и развитием целиакии.
- Обследован 41 новорожденный, у которого во время проспективного наблюдения развилась целиакия, подтвержденная биопсией (основная группа). Дети контрольной группы ($n = 53$) были сопоставимы по возрасту, полу, генотипу HLA-DQ.
- Установлено, что энтеровирусные инфекции у детей основной группы чаще встречались до появления anti-TG относительно группы контроля.
- Авторы приходят к выводу, что энтеровирусные инфекции могут способствовать развитию целиакии.



Oikarinen M. et al. Enterovirus infections are associated with the development of celiac disease in a birth cohort study. *Front Immunol.* 2021;11:604529.

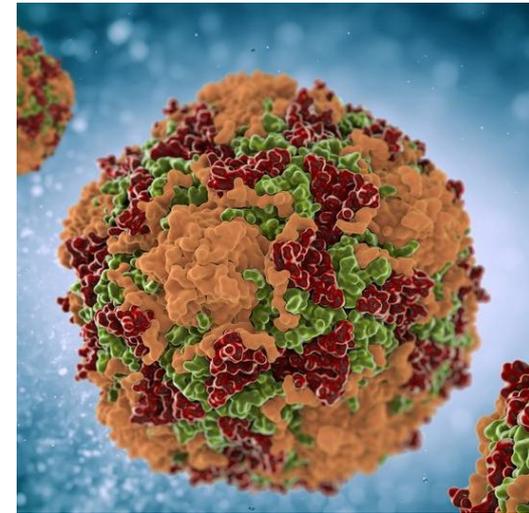
Энтеровирусы

- По результатам исследования, которое включало 83 ребенка с целиакией, авторы приходят к выводу, что инфицирование энтеровирусами в возрасте от 1 до 2 лет повышает риск развития заболевания.
- Сочетание таких факторов, как энтеровирусная инфекция и повышенное потребление глютена, имеет кумулятивный эффект в отношении влияния на развитие аутоиммунного заболевания.

Lindfors K. et al. TEDDY Study Group Metagenomics of the faecal virome indicate a cumulative effect of enterovirus and gluten amount on the risk of coeliac disease autoimmunity in genetically at risk children: the TEDDY study. *Gut*. 2020; 69 (8): 1416–1422.

- Уровень anti-TG в сыворотке крови определяли у 220 детей в возрасте 3, 6, 9 и 12 мес., а затем ежегодно. Установлено, что более высокая частота заражения энтеровирусом в раннем детстве в дальнейшем была связана с повышением риска развития целиакии.

Kahrs C.R. et al. Enterovirus as trigger of coeliac disease: nested case-control study within prospective birth cohort. *BMJ*. 2019; 364: l231.



Энтеровирусы

- Установлено, что anti-TG могут вырабатываться при инфицировании энтеровирусами, а наиболее высокий их титр был установлен при инфицировании ЕСНО-вирусом.

Sarmiento L. et al. Type 1 diabetes associated and tissue transglutaminase autoantibodies in patients without type 1 diabetes and coeliac disease with confirmed viral infections. *J Med Virol.* 2012; 84 (7): 1049–1053.

- Повышение в сыворотке крови уровня зонулина коррелировало с плотностью энтеровируса в слизистой оболочке тонкой кишки у пациентов с выраженными атрофическими изменениями с целиакией.

Vorobjova T. et al. Circulating zonulin correlates with density of enteroviruses and tolerogenic dendritic cells in the small bowel mucosa of celiac disease patients. *Dig Dis Sci.* 2017;62(2):358–371.

- Результаты ряда исследований показывают целесообразность использования безглютеновой диеты (БГД) в период энтеровирусной инфекции для снижения риска развития целиакии у лиц, генетически предрасположенных к ее возникновению.

Barone MV, Auricchio S. A cumulative effect of food and viruses to trigger celiac disease [CD]: a commentary on the recent literature. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):2027.



Вирус гепатита В (ВГВ)

- Предполагается, что отсутствие повышения титра анти-НВs после вакцинации от ВГВ может свидетельствовать о повышении риска развития целиакии в дальнейшей жизни пациента. Рекомендовано тщательное наблюдение за данными пациентами.

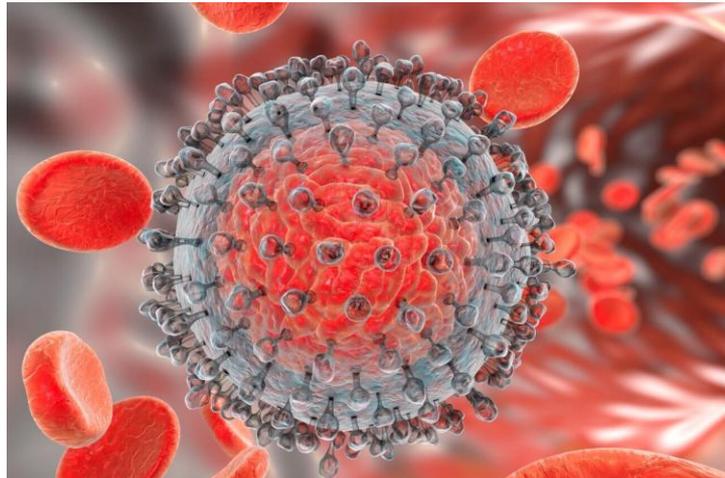
Mormile R. Hepatitis B vaccine non response: a predictor of latent autoimmunity? *Med Hypotheses*. 2017;104:45–47.

- Возможно, развитие целиакии у пациентов с ВГВ может быть следствием лечения IFN- α и не связано с воздействием самого вируса.

Leonardi S, La Rosa M. Are hepatitis B virus and celiac disease linked? *Hepat Mon*. 2010; 10 (3): 173–175.

- В исследованиях не установлено повышенного риска заражения ВГВ у пациентов с целиакией.

Habash N. et al. Celiac disease: risk of hepatitis B infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022; 74 (3): 328–332.



Вирус гепатита С (ВГС)

- ВГС ассоциирован с развитием аутоиммунных заболеваний, а уровень anti-TG может быть повышен при данной инфекции.

Jadali Z. Autoimmune diseases co-existing with hepatitis C virus infection. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2010;9(4):191–206.

- Целиакия по меньшей мере в два раза чаще встречается у пациентов с циррозом печени, а БГД улучшает биохимические показатели функции печени у пациентов с ВГС.

Wakim-Fleming J. et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study. *J Hepatol.* 2014; 61 (3): 558–563

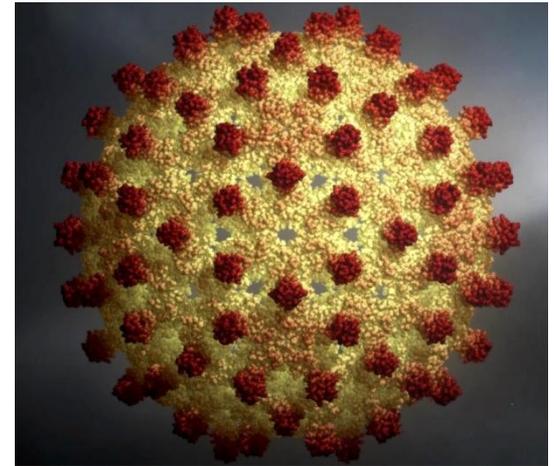
- Результаты ретроспективного исследование, включавшего 245 пациентов с целиакией, позволяют предположить, что отсутствие нормализации уровня одной или обеих аминотрансфераз после года БГД у пациентов с целиакией может указывать на сопутствующее заболевание печени, включая ВГС.

Casella G, Antonelli E, Di Bella C, et al. Prevalence and causes of abnormal liver function in patients with coeliac disease. *Liver Int.* 2013;33(7):1128–1131.



Вирус гепатита С (ВГС)

- Пациенты с наличием anti-TG до начала лечения ВГС препаратами IFN- α имели повышенный риск развития целиакии во время терапии.
- Применение БГД может быть рассмотрено в качестве метода профилактики развития целиакии у пациентов с ВГС при наличии anti-TG до начала лечения инфекции.



Casella G. et al. Association between celiac disease and chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9(3):153–157.

Вирус гриппа

- В ходе масштабного ретроспективного исследования, проведенного в Норвегии, в котором приняли участие 2,6 млн человек, была обнаружена положительная связь между инфицированием гриппом и развитием целиакии. Авторы приходят к выводу, что, вероятно, инфицирование вирусом гриппа в дальнейшем увеличивает риск развития целиакии, но данная причинно-следственная связь должна быть тщательно изучена в будущих исследованиях [45].

Kårhus L.L. et al. Influenza and risk of later celiac disease: a cohort study of 2.6 million people. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(1):15–23.

- Пациенты, страдающие целиакией, по-видимому, имеют больший риск госпитализации при инфицировании гриппом.

Mårild K. Increased risk of hospital admission for influenza in patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105 (11): 2465–2473.



Заключение

- Вирусы, вероятно, играют важную роль в патогенезе целиакии. Однако воздействие вируса само по себе не приводит к развитию аутоиммунного заболевания.
- Вероятно, существуют несколько вирусов, инфицирование которыми может способствовать развитию целиакии, и, возможно, несколько путей активации иммунной системы, приводящих к потере переносимости пищи.



Заключение

Следует помнить:

- То, что вирус индуцирует высокий уровень anti-TG, недостаточно для развития заболевания, даже при наличии генетической предрасположенности у пациента;
- для индукции целиакии вирусом необходимо наличие воспалительного фона;
- IFN I (включая IFN- α), по-видимому, играет важную роль в развитии целиакии, что необходимо учитывать при лечении вирусных заболеваний;
- реовирус серотипа 1 (тип Lang) вызывает реакцию в кишечнике, которая может избирательно изменять состояние иммунной системы, индуцируя нарушение толерантности к пищевому белку;
- для большинства вирусов и вакцин их роль как триггеров или протекторов точно не установлена, некоторые из вирусов являются потенциальными триггерами;
- ротавирусы — один из восьми родов реовирусов — рассматриваются в качестве потенциального фактора, участвующего в патогенезе целиакии.

Благодарю за внимание!

