

А.Е. Уалиева<sup>1,2</sup>, А.Е. Ошибаева<sup>2</sup>, А.Н. Нурбакыт<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казахстанский медицинский университет «Высшая Школа Общественного Здравоохранения», Алматы, Казахстан

<sup>2</sup>Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Казахстан

<sup>3</sup>Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими, прогрессирующими с течением времени и иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте и характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий[1-3].*

*ВЗК представляет собой сложную болезнь, факторами развития которой являются особенности генетики, окружающей среды и микробиоты кишечника. Но ни один из факторов сам по себе не является достаточным для развития болезни. Рост заболеваемости в популяциях ранее с более низкой распространенностью ВЗК подтверждает влияние окружающей среды как на развитие болезни Крона, так и на язвенный колит.*

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, эпидемиология, факторы риска

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими, прогрессирующими с течением времени и иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте и характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий[1-3].

На сегодняшний день приблизительно 1,5 миллиона американцев, 2,2 миллиона человек в Европе и несколько сотен тысяч человек во всем мире имеют ВЗК[1,4]. У людей, страдающих данной патологией, из-за хронического характера, а также тяжелых клинических проявлений серьезно страдает качество жизни, связанное со здоровьем, снижается уровень экономической производительности и социального функционирования. К тому же уровень заболеваемости и распространенности ВЗК растет во многих регионах мира, включая страны с традиционно низкими показателями заболеваемости и распространенности ВЗК, такие как азиатские страны и страны постсоветского пространства. [4].

В результате проведенного в 2011 году систематического обзора, целью которого было определение тенденций заболеваемости и распространенности ВЗК во всем мире, было выявлено, что из отобранных 260 исследований 75% указывало на увеличение заболеваемости болезнью Крона и 60% – язвенным колитом[4].

Этот обзор охватывал период с 1920 по 2008 годы. По результатам данного обзора выяснилось, что самая высокая заболеваемость ЯК наблюдалась в странах Европы – 24,3 на 100 тыс. населения в год и Северной Америки – 19,2 на 100 тыс. населения в год; данные по странам Азии и Ближнего Востока говорят о более низкой заболеваемости – 6,3 на 100 тыс. населения в год. Самая высокая заболеваемость БК была в странах Северной Америки – 20,2 на 100 тыс. населения в год, далее в Европе – 12,7 на 100 тыс. населения в год, в Азии и Ближнем Востоке это показатель равнялся 5 на 100 тыс. населения в год. Таким образом, самые высокие показатели распространенности ВЗК были в странах Европы (505 случаев ЯК и 322 случаев БК на 100 тыс. населения) и Северной Америки (249 случаев ЯК и 319 случаев БК на 100 тыс. населения).

В пределах определенной географической области уровни заболеваемости также различны, заболеваемость ВЗК выше в городах, чем среди сельского населения[7]. В большинстве исследований пик заболеваемости ВЗК приходится на период между вторым и четвертым десятилетием жизни. Некоторые исследования говорят о бимодальном распределении уровня заболеваемости ВЗК, где первый больший пик приходится также на 2-4 десятилетие жизни, а второй, более низкий пик дебюта заболевания, приходится на шестое и седьмое десятилетия жизни.

Среди мужчин и женщин уровень заболеваемости ВЗК существенно не различается, но есть различия по расовой и этнической принадлежности. Так риск возникновения ВЗК в три раза выше у еврейского населения, чем у нееврейских популяций[8]. Кроме того, риск развития ВЗК особенно высок среди популяций евреев ашкенази (по сравнению с популяцией сефардов), а также среди еврейского населения США и Европы по сравнению с теми, кто проживает в Израиле[1,2,3].

Традиционно ВЗК считается болезнью Запада, возможно, что причина этому – нехватка данных о заболеваемости среди «незападных» стран. К тому же данные ряда проведенных исследований свидетельствуют о том, что такие страны как Япония, Гонконг и Корея продемонстрировали рост заболеваемости ВЗК в период с 1980 по 2003 год[9]. Примечательно, что в большинстве этих популяций частота язвенного колита больше, но в последнее время наблюдается рост заболеваемости болезнью Крона. В популяционном исследовании Азиатско-Тихоокеанского региона заболеваемость язвенным колитом и болезнью Крона составляла 0,76 и 0,54 на 100 000 человек соответственно, что значительно ниже, чем в западных странах [10]. ВЗК остается редким заболеванием в Африке и Южной Америке, но серия исследований предполагает увеличение частоты заболеваемости данной патологией[11,12]. Возрастной пик заболеваемости населения отмеченных стран аналогичен пику возраста начала заболевания в западных странах[10].

Отсутствие у отмеченных популяций народов генов, ассоциированных с высоким риском ВЗК среди белого населения[13], и быстрый рост заболеваемости, связанный с изменением образа жизни и поведения, подчеркивают ключевую роль окружающей среды в патогенезе болезни. Исследование ВЗК среди иммигрантов также подтверждает влияние окружающей среды на заболеваемость. Первыми Probert et al. [14] выявили, что заболеваемость язвенным колитом у мигрантов первого и второго поколения в Великобритании была на уровне заболеваемости местного населения и была выше чем заболеваемость в странах их происхождения, в то время как заболеваемость болезнью Крона была ниже уровня заболеваемости местного населения[15].

В последующих исследованиях, проведенных в Великобритании и Швеции, было высказано предположение о том, что увеличение риска было наиболее очевидным во втором поколении, тогда как иммигранты первого поколения из стран с низкой заболеваемостью по-прежнему имели более низкий риск, чем население страны иммиграции[16]. Данное изменение риска заболевания было более заметным среди мигрантов из Западной и Южной Азии [16]. В Британской Колумбии (Канада), заболеваемость среди детей иммигрантов из Южной Азии была даже выше, чем у местного белого населения[17].

Генетическая эпидемиология и генетика

Поддержка роли генетических факторов в патогенезе ВЗК изначально была получена из исследований случаев заболеваемости ВЗК двух и более членов семьи[3]. Если оба родителя имели заболевание ВЗК, риск развития данной патологии до 30 лет оценивается как один из трех[18]. Наследственный фактор развития ВЗК также был изучен близнецовым методом. Для болезни Крона показатели соответствия у монозиготных близнецов составляют 20-50%, тогда как у дизиготных близнецов 10%. Соответствующие показатели язвенного колита ниже и оцениваются в 16% для монозиготных и 4% для дизиготных близнецов,

что свидетельствует о более слабом наследственном компоненте этого заболевания. В близнецовых парах могут возникать несоответствия как диагноза ВЗК, так и естественной истории болезни, частично зависящей от окружающей среды; например, у курящего близнеца, может развиться болезнь Крона, тогда как у некурящего близнеца проявляется язвенный колит [18]. Также были обнаружены генетический локус, ассоциированный с ВЗК [8]. Этот локус впоследствии был охарактеризован как локус NOD2 в 2001 году с тремя общими вариантами, которые влияют на восприимчивость к болезни Крона [6]. Гомозиготность в локусе NOD2 связана с 20-40-кратным увеличением риска заболевания, тогда как гетерозиготность дает более скромную (хотя и самую сильную из выявленных ранее локусов) 2-4-кратную величину риска заболевания [5,6].

#### Микробиота

ВЗК характеризуются нарушением взаимодействия иммунной системы кишечника с внешними факторами, прежде всего кишечной микробиотой. Современные молекулярно-генетические исследования состава кишечной микробиоты подтверждают, что при ВЗК всегда имеет место дисбиоз [19,20]. Хотя патогенные микроорганизмы были идентифицированы не во всех исследованиях, некоторые случаи заболевания могут быть связаны с определенными микробными триггерами. Более перспективным представителем микроорганизмов в качестве потенциального возбудителя ВЗК является адгезивно-инвазивная *E.coli* (AIEC). Darfeuille-Michaud и соавт. [22] идентифицировали штаммы AIEC у 22% пациентов с болезнью Крона по сравнению с 6,2% здорового контроля с локализацией в подвздошной кишке. AIEC может сыграть роль в болезни Крона из-за его способности вторгаться в эпителий и сохраняться в макрофагах. Напротив, некоторые микробные субпопуляции могут обеспечить защиту от болезней. Бактерии, принадлежащие к типу Firmicutes, часто реже встречаются у пациентов с болезнью Крона [20].

#### Курение

Связь между курением и язвенным колитом была впервые описана Harries et al. [23], который отметил более низкую частоту курения среди пациентов с язвенным колитом по сравнению со здоровым контролем. Также, риск развития данного заболевания был выше у бывших курильщиков, чем у продолжающих курить (ОР 1,56 и 0,86 соответственно). Проанализировав полученные результаты, исследователи пришли к выводу, что у курильщиков риск развития БК выше на 90% (относительный риск (ОР) 1,9; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,42–2,53), а у бывших курильщиков — на 35% (ОР 1,35; 95% ДИ 1,05–1,73) по сравнению с никогда не курившими людьми. При анализе учитывались и другие факторы риска развития БК, такие как масса тела участников, их возраст и прием гормональных препаратов.

Кроме того, оказалось, что чем больше человек курил, тем выше у него риск развития заболеваний кишечника ( $p < 0,0001$ ). Так, у женщин, выкуривавших ежедневно пачку сигарет в течение 10–25 лет, риск развития БК был в 1,7 раза выше, а у тех, кто курил по пачке в день в течение >25 лет, — в 2,3 раза выше по сравнению с теми участницами, которые никогда не курили.

#### Аппендэктомия

Подобно курению, аппендэктомия демонстрирует различное влияние на болезнь Крона и язвенный колит. В большой когорте из 212 963 пациентов, перенесших аппендэктомию в возрасте до 50 лет, частота язвенного колита была значительно ниже среди тех, кто перенес аппендэктомию [24]. Этот эффект ограничивается аппендэктомией до достижения 20-летнего возраста. В отличие от этого, одна и та же когорта обнаружила повышенный риск заболевания Крона на протяжении 20 лет после аппендэктомии, однако, когда пациенты были оперированы в возрасте до 10 лет, риск заболевания Крона был снижен [25].

#### Гигиеническая гипотеза

Гигиеническая гипотеза была впервые предложена Strachan et al. [26], чтобы объяснить рост заболеваемости аутоиммунными заболеваниями в развитых странах. Действительно, несколько исследований подтвердили эту гипотезу по отношению к ВЗК. Большая семья, употребление непастеризованного молока, проживание в сельской местности и контакт с домашними животными (особенно на раннем этапе детства) снижали риск болезни Крона или язвенного колита [8, 21].

#### Стресс

Было опубликовано несколько исследований вмешательства, которые изучали влияние стресса [27-29]. Проведение психологических консультаций было связано с уменьшением рецидивов в некоторых, но не во всех исследованиях [30,31]. В одном небольшом исследовании использование антидепрессантов было связано с снижением частоты рецидивов в течение года после начала терапии [32].

#### Выводы

ВЗК представляет собой сложную болезнь, факторами развития которой являются особенности генетики, окружающей среды и микробиоты кишечника. Но ни один из факторов сам по себе не является достаточным для развития болезни. Рост заболеваемости в популяциях ранее с более низкой распространенностью ВЗК подтверждает влияние окружающей среды как на развитие болезни Крона, так и на язвенный колит.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Cosnes, J. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. – 2011. - №140. – P. 1785–1794.
- 2 Loftus, E. V. Jr Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences // *Gastroenterology*. – 2004. - №126. – P. 1504–1517.
- 3 Abraham, C. & Cho, J. H. Inflammatory bowel disease // *N. Engl. J. Med.* – 2009. - №361. – P. 2066–2078.
- 4 Molodecky, N. A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. – 2012. - №142. – P. 46–54.
- 5 Hugot, J. P. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // *Nature*. – 2001. - №411. – P. 599–603.
- 6 Ogura, Y. et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // *Nature*. – 2001. - №411. – P. 603–606.
- 7 Loftus, E. V. Jr. et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–1993: incidence, prevalence, and survival // *Gut*. – 2000. - №46. – P. 336–343.
- 8 Bernstein, C. N. et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. - №101. – P. 993–1002.
- 9 Thia, K. T. et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. - №103. – P. 3167–3182.
- 10 Ng, S. C. et al. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-Pacific Crohn's and colitis epidemiology study // *Gastroenterology*. – 2013. - №145. – P. 158–165.
- 11 Archampong, T. N. & Nkrumah, K. N. Inflammatory bowel disease in Accra: what new trends // *West Afr. J. Med.* – 2013. - №32. – P. 40–44.
- 12 Ukwenya, A. Y. et al. Inflammatory bowel disease in Nigerians: still a rare diagnosis? // *Ann. Afr. Med.* – 2011. - №10. – P. 175–179.
- 13 Sood, A. & Midha, V. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia // *Indian J. Gastroenterol.* – 2007. - №26. – P. 285–289.
- 14 Probert, C. S. et al. Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire // *Gut*. – 1992. - №33. – P. 687–693.
- 15 Probert, C. S. et al. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire // *Gut*. – 1993. - №34. – P. 1547–1551.
- 16 Li, X. et al. Risk of inflammatory bowel disease in first- and second-generation immigrants in Sweden: a nationwide follow-up study // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. - №17. – P. 1784–1791.
- 17 Pinsk, V. et al. Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. - №102. – P. 1077–1083.
- 18 Halme, L. et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2006. - №12. – P. 3668–3672.
- 19 Gevers, D. et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease // *Cell Host Microbe*. – 2014. - №15. – P. 382–392.
- 20 Manichanh, C. et al. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. - №9. – P. 599–608.
- 21 Timm, S. et al. Place of upbringing in early childhood as related to inflammatory bowel diseases in adulthood: a population-based cohort study in Northern Europe // *Eur. J. Epidemiol.* – 2014. - №29. – P. 429–437.
- 22 Darfeuille-Michaud, A. et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2004. - №127. – P. 412–421.
- 23 Harries, A. D., Baird, A. & Rhodes, J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*. – 1982. - №284. – P. 706–711.
- 24 Andersson, R. E. et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* – 2001. - №344. – P. 808–814.
- 25 Andersson, R. E. et al. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2003. - №124. – P. 40–46.
- 26 Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. – 1989. - №299. – P. 1259–1260.
- 27 Goodhand, J. R., Wahed, M. & Rampton, D. S. Management of stress in inflammatory bowel disease: a therapeutic option? // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. - №3. – P. 661–679.
- 28 Lerebours, E. et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. - №102. – P. 122–131.
- 29 Levenstein, S. et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. - №95. – P. 1213–1220.
- 30 Wahed, M. et al. Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. - №16. – P. 664–669.
- 31 Timmer, A. et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD006913 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006913.pub2>.
- 32 Goodhand, J. R. et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. - №18. – P. 1232–1239.

**А.Е. Уалиева<sup>1,2</sup>, А.Е. Ошибаева<sup>2</sup>, А.Н. Нурбақыт<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>"ҚДСЖМ" Қазақстандық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>2</sup>Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

<sup>3</sup>С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

#### **ІШЕК ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫНЫҢ ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ МЕН ҚАУІП-ҚАТЕР ФАКТОРЛАРЫ (ӘДЕБИ ШОЛУ)**

**Түйін:** Ішектің қабыну аурулары созылмалы болып табылады, уақыт өте келе өршітін аутоиммундық ауруға жатады. Олар жиі жастықшақта басталып, өршу мен ремиссияның ауыспалы кезеңдерімен сипатталады.

Ішектің қабыну аурулары - генетика, қоршаған орта және ішек микробиотасының ерекшеліктерімен байланысты күрделі ауру. Бірақ аурудың дамуына аталған факторлардың ешқайсысы жеткіліксіз. Ішектің қабыну ауруларына қоршаған ортаның факторлары көбірек әсер ететіні дәлелденді.

**Түйінді сөздер:** ішек қабыну аурулары, Крон ауруы, жаралы колит, эпидемиология, қауіп факторлары

**A.E. Ualiyeva<sup>1,2</sup>, A.E. Oshibayeva<sup>2</sup>, A.N. Nurbakyt<sup>3</sup>**

*<sup>1</sup>Kazakhstan's Medical University "KSPH", Almaty, Kazakhstan*

*<sup>2</sup>Al-FarabiKazakh National University, Almaty, Kazakhstan*

*<sup>3</sup>AsendiyarovKazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan*

**EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES  
(REVIEW)**

**Resume:** Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), are chronic, progressing over time and immunologically mediated diseases that often debut at a young age and are characterized by alternating periods of exacerbations and remissions [1- 3].

IBD is a complex disease, the development factors of which are the features of genetics, environment and intestinal microbiota. But none of the factors in itself is sufficient for the development of the disease. The increase in morbidity in populations earlier with a lower prevalence of IBD confirms the influence of the environment on both the development of Crohn's disease and ulcerative colitis.

**Keywords:** Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, epidemiology, risk factors