

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ»

УДК 616.34-002-06

На правах рукописи

УАЛИЕВА АЛИЯ ЕРЖАНОВНА

**Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в Республике
Казахстан**

6D110200 – Общественное здравоохранение

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты
кандидат медицинских наук,
А.Е. Ошибаева

кандидат медицинских наук
Д.А. Кайбуллаева

Зарубежный консультант
MD MSc FRCPC CAGF AGAF,
professor
J.K. Marshall

Республика Казахстан
Алматы, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
1 СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОБЛЕМЕ	10
1.1 Заболеваемость и распространенность воспалительных заболеваний кишечника.....	10
1.2 Факторы риска развития воспалительных заболеваний кишечника.....	18
1.3 Организация амбулаторно-поликлинической помощи больным с воспалительными заболеваниями кишечника	28
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Объекты и объемы исследования	31
2.2 Методы исследования	31
3 ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА В КАЗАХСТАНЕ	43
3.1 Регистрируемая заболеваемость и ее особенности	43
3.2 Распространенность воспалительных заболеваний кишечника при их активном выявлении	60
4 ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА	68
5 ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	86
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	94
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Опросник сигналов тревоги CalproQuest	108
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Для базы пациентов с ВЗК	109
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Анкета	111
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Акты внедрения	114

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты: Кодекс Республики Казахстан. О здоровье народа и системе здравоохранения: принят 7 июля 2020 года, №360-VI.

Указ Президента Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2019 годы: утв. 15 января 2016 года, №176.

Постановление Правительства Республики Казахстан. Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан на 2020-2025 годы: утв. 26 декабря 2019 года, №982.

Послание Президента Республики Казахстан Н. Назарбаева народу Казахстана. Третья модернизация Казахстана: глобальная конкурентоспособность от 31 января 2017 года.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении минимальных нормативов обеспеченности регионов медицинскими работниками: утв. 25 ноября 2020 года, №21679.

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан. Об утверждении Перечня лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и в системе обязательного социального медицинского страхования, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами, медицинскими изделиями и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне: утв. 29 августа 2017 года, №666.

ГОСТ 7.32-2017. Межгосударственный Стандарт. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Болезнь Крона – неспецифическое воспалительное поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта неизвестной этиологии, характеризующееся сегментарностью, рецидивирующим течением с образованием воспалительных инфильтратов и глубоких продольных язв, нередко сопровождающихся осложнениями. В зависимости от поражаемого отдела желудочно-кишечного тракта выделяют тонкокишечную, толстокишечную и смешанную формы заболевания.

Воспалительные заболевания кишечника – хронический воспалительный процесс, поражающий весь кишечник или часть органов пищеварения. Как правило, приводит к болям в эпигастрии, диарее или запорам. В ряде случаев проявляется нехарактерная симптоматика: кожные высыпания, воспаление слизистой глаз, боли в суставах. Точная причина данной патологии пока неизвестна. Существуют предположения о взаимосвязи заболевания и нарушения работы иммунной системы.

Язвенный колит – хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии с вовлечением слизистой оболочки дистальной части (всегда вовлечена прямая кишка) или всей толстой кишки. В тяжёлых случаях поражение может распространяться на подслизистую, мышечную и серозную оболочки кишечной стенки. Характерны образование язв в толстой и прямой кишках, кровотечения, абсцедирование крипт слизистой оболочки и воспалительный псевдополипоз; часто обуславливает анемию, гипопропротеинемию и электролитный дисбаланс, с меньшей частотой может приводить к перфорации или образованию карциномы ободочной кишки.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЛО	– Амбулаторное лекарственное обеспечение
БК	– Болезнь Крона
ВЗК	– Воспалительные заболевания кишечника
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВОП	– Врач общей практики
ГОБМП	– Гарантированный объем бесплатной медицинской помощи
ДИ	– Доверительный интервал
КазНИИ КиВБ	– Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней
НПВС	– Нестероидные противовоспалительные средства
ОСМС	– Обязательное социальное медицинское страхование
ОШ	– Отношение шансов
ПУЗ	– Программа управления заболеваниями
РЦЭЗ	– Республиканский центр электронного здравоохранения
ЯК	– Язвенный колит

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания кишечника, к которым относятся неспецифический язвенный колит и болезнь Крона, были и остаются одной из наиболее серьезных проблем современной гастроэнтерологии (Seyedian, Seyed Saeid et al., 2019). Воспалительные заболевания кишечника поражают преимущественно лиц молодого возраста в период их социальной и профессиональной активности. Из-за хронического течения, а также серьезной тяжести данной патологии, есть очевидная необходимость выяснения причин и исходов заболеваемости, так как это имеет важные последствия для пациентов, более того это важно для таких вопросов, как планирование и управление здравоохранением (Bewtra и др., 2013; Lamb, Christopher Andrew et al., 2019). Актуальность данной проблемы определяется еще и тем, что в последние три десятилетия отмечается высокий рост заболеваемости язвенным колитом и болезнью Крона в странах Восточной Европы и Азии, где ранее был более низкий уровень заболеваемости (GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators, 2017).

В рамках реализации цели Стратегии 2050 и Плана нации «100 конкретных шагов», Послания Елбасы народу Казахстана «Третья модернизация Казахстана: глобальная конкурентоспособность», в соответствии с Государственной Программой развития здравоохранения РК «Денсаулық» на 2016-2019 гг. и Государственной программы развития здравоохранения РК на 2020-2025 гг. в Казахстане не прекращается постепенное развитие системы здравоохранения, направленное на улучшение качества медицинских услуг, равно как и их доступность для всех слоев населения. Общий охват населения медицинскими услугами предполагает широкое понимание набора услуг, необходимых для поддержания соответствующего уровня благополучия и здоровья населения, в том числе относительно заболеваний органов пищеварения, которыми являются воспалительные заболевания кишечника.

В Казахстане, в отличие от других регионов мира, систематические исследования эпидемиологических аспектов ВЗК не проводилось, что не позволило проследить динамику заболеваемости и распространенности. Также не было исследований по организации и управлению медицинской помощи таким больным, что обуславливает очевидную востребованность по данной проблеме.

Цель исследования.

Изучить состояние и определить особенности эпидемиологической ситуации по воспалительным заболеваниям кишечника среди взрослого населения Республики Казахстан, разработать рекомендации, направленные на оптимизацию организации и повышение эффективности медицинской помощи больным, профилактику заболеваний.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости взрослого населения Казахстана воспалительными заболеваниями кишечника в 2015 по 2019 гг.

2. Определить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие и течение ВЗК среди населения РК.

3. Изучить мнение гастроэнтерологов и терапевтов об организации медицинской помощи больным ВЗК.

4. Разработать рекомендации, направленные на повышение эффективности медицинской помощи лицам с ВЗК, профилактику и выявление этих заболеваний.

Научная новизна исследования определяется следующими положениями:

1. Впервые проведено обобщенное исследование по эпидемиологии ВЗК в Казахстане, включающее определение и интерпретацию показателей, характеризующих региональные и другие особенности заболеваемости.

2. Установлены и показаны основные и значимые различия клинических проявлений течения и осложнений при язвенном колите и болезни Крона в казахстанской популяции пациентов с ВЗК.

3. Разработаны и предложены рекомендации, направленные на раннее выявление воспалительных заболеваний кишечника, их профилактику и оптимизацию организации медицинской помощи больным.

4. Определены факторы риска, ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника среди населения Казахстана.

Теоретическая значимость исследования.

Теоретическая значимость исследования состоит в системном подходе к рассмотрению проблемы эпидемиологии ВЗК в Казахстане на основе научно-обоснованных методов исследования, разработке и использования методики активного выявления распространенности заболевания, разработке инструментов для изучения факторов риска заболевания и оценке мнения специалистов, оказывающих помощь пациентам с ВЗК.

Практическая значимость работы:

1. Полученные в ходе работы данные по региональным, половым и возрастным особенностям распространенности болезни могут использоваться в качестве научной основы принятия управленческих решений по оптимизации организации помощи пациентам с ВЗК.

2. Результаты работы по изучению организации медицинской помощи больным ВЗК рекомендуются для использования местными органами государственного управления здравоохранения и другими профильными организациями здравоохранения, ответственными за методическое руководство и анализ заболеваемости ВЗК для совершенствования политики и управления в организации медицинской помощи пациентам с ВЗК.

3. Результаты работы были внедрены в программу курса по гастроэнтерологии, преподаваемом в КазНУ имени аль-Фараби, на курсе эпидемиологии кафедры эпидемиологии, биostatистики и доказательной медицины КазНУ имени аль-Фараби, а также при разработке Регистра пациентов с ВЗК в Казахстане (Приложение А).

Положения, выносимые на защиту:

1. Казахстан, с существенными различиями уровней заболеваемости и распространенности ВЗК по годам и регионам, относится к странам с относительно невысоким уровнем заболеваемости и распространенности ВЗК с тенденцией роста, при этом регистрируемые уровни заболеваемости и распространенности ВЗК ниже фактических, устанавливаемых при активном выявлении таких заболеваний.

2. Нерегулярный прием пищи, потребление рыбы и морских продуктов, потребление замороженных полуфабрикатов, питание, основанное на мясных блюдах, потребление НПВС, кроме аспирина и курение являлись поведенческими факторами, ассоциированными с увеличением риска ВЗК среди популяции РК. В то время как казахская национальность, перенесенные детские вирусные инфекции являлись факторами снижения риска ВЗК.

3. Среди казахстанской популяции больных ВЗК у пациентов с болезнью Крона чаще чем у пациентов с язвенным колитом встречаются гормонозависимость, внекишечные проявления и кишечные осложнения, более выражена наследственность и чаще проводятся операции на абдоминальной области.

4. По ряду вопросов требуется принятие управленческих решений, направленных на оптимизацию и повышение эффективности помощи больным с ВЗК:

1) существует необходимость совершенствования инструмента по сбору данных относительно эпидемиологических и клинических данных, касающихся ВЗК среди населения Казахстана;

2) пациентам с ВЗК, как и всем пациентам с хроническими заболеваниями, необходима дополнительная психологическая помощь для повышения приверженности к длительному лечению.

Апробация диссертации.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на следующих конференциях:

– 3-й международной конференции «Фарабиевские чтения» (Алматы, 2016. – 11-14 апреля);

– 5-й международной конференции «Фарабиевские чтения» (Алматы, 2018. – 3-13 апреля);

– symposiume 218. Current Challenges of Inflammatory Bowel Disease, 2020 (Mexico 2020. – 6-7th March).

Публикации по теме диссертации.

По теме диссертационной работы опубликовано 7 работ, из них 3 тезисов в сборниках международных научно-практических конференций, 3 статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК: Вестник КазНМУ – 2, Наука и здравоохранение – 1, 1 статья в журнале, индексируемого базой Scopus: Intestinal Research (pISSN 1598-9100, eISSN 2288-1956, Scopus Cite Score – 4,3, перцентиль – 63).

Объем и структура диссертации.

Диссертация изложена на 107 страницах, состоит из введения, 5 разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 15 рисунками. Список литературы содержит 11 отечественных и 195 зарубежных источников.

1 СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ПРОБЛЕМЕ

1.1 Заболеваемость и распространенность воспалительных заболеваний кишечника

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона и язвенный колит, являются хроническими, прогрессирующими с течением времени и иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте и характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий [1, 2]. В последнее десятилетие ВЗК стали проблемой общественного здравоохранения во всем мире [3]. В Северной Америке этим заболеванием страдают более 1,5 млн. человек, а в Европе – более 2 млн. [4]. За пределами западного мира (США, Канада, Австралия, Новая Зеландия и все страны Западной Европы), число лиц, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника, остается неясным. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника, традиционно рассматриваемых как болезни западных стран, начала меняться на пороге нового тысячелетия [5]. Хотя частота язвенного колита и болезни Крона увеличилась в западном мире во второй половине 20-го века, об изменении заболеваемости в других частях мира было мало что известно [6]. Новые эпидемиологические исследования показывают, что заболеваемость ВЗК быстро растет в Южной Америке, Восточной Европе, Азии и Африке. Кроме того, увеличение заболеваемости среди этнических групп и национальностей, у которых воспалительные заболевания кишечника были ранее редкими, говорят о наличии экологических триггеров в патогенезе заболевания [7].

В западном мире воспалительные заболевания кишечника ассоциируются с заболеваемостью, смертностью и значительными затратами для системы здравоохранения [8].

Частота и распространенность ВЗК значительно варьируются в зависимости от географического региона [9]. В таблице 1 приведены диапазоны оценок заболеваемости и распространенности болезни Крона и язвенного колита в странах Северной Америки, Восточной Европы, Северной Европы, Южной Европы, Западной Европы, Восточной Азии, Юго-Восточной Азии, Южной Азии, Западной Азии, Южной Америки и Океании за период с 1990 года по 2015 год.

По данным исследований, проведенных в период с 1990 года по 2015 год, самая высокая заболеваемость язвенным колитом наблюдалась в северной Европе – 57,9 на 100 тыс. человеко-лет (Фарерские острова) и в Канаде – 23,14 на 100 тыс. человеко-лет; данные по странам Азии и Ближнего Востока говорят о более низкой заболеваемости. Самая высокая заболеваемость болезнью Крона была в Канаде – 23,82 на 100 тыс. человеко-лет и в Австралии – 29,3 на 100 тыс. человеко-лет, в Азии и Ближнем Востоке это показатель не превышал 0,94 на 100 тыс. человеко-лет (Саудовская Аравия).

Таблица 1 – Диапазон заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника с 1990 года, стратифицированный по географическим регионам

Регион	Заболеваемость на 100 тыс. человеко-лет				Распространенность на 100 тыс. населения			
	болезнь Крона		язвенный колит		болезнь Крона		язвенный колит	
	нижний оценочный показатель	высший оценочный показатель	нижний оценочный показатель	высший оценочный показатель	нижний оценочный показатель	высший оценочный показатель	нижний оценочный показатель	высший оценочный показатель
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Северная Америка	6,30 (США)	23,82 (Канада)	8,8 (США)	23,14 (Канада)	96,3 (США)	318,5 (Канада)	139,8 (Канада)	286,3 (США)
Восточная Европа	0,40 (Молдова)	14,6 (Венгрия)	0,97 (Румыния)	11,9 (Венгрия)	1,51 (Румыния)	200,0 (Венгрия)	2,42 (Румыния)	340,0 (Венгрия)
Северная Европа	0,0 (Гренландия)	11,4 (Дания)	1,7 (Эстония)	57,9 (Фарерские острова)	24,0 (Финляндия)	262,0 (Норвегия)	90,8 (Великобритания)	505,0 (Норвегия)
Южная Европа	0,95 (Хорватия)	15,4 (Италия)	3,3 (Хорватия)	11,47 (Испания)	4,5 (Хорватия)	137,17 (Испания)	14,5 (Хорватия)	133,9 (Хорватия)
Западная Европа	1,85 (Франция)	10,5 (Нидерланды)	1,9 (Франция)	17,2 (Нидерланды)	28,2 (Босния и Герцеговина)	322,0 (Германия)	43,1 (Босния и Герцеговина)	412,0 (Германия)
Восточная Азия	0,06 (Китай)	3,2 (Южная Корея)	0,42 (Китай)	4,6 (Южная Корея)	1,05 (Тайвань)	18,6 (Япония)	4,59 (Тайвань)	57,3 (Япония)
Юго-Восточная Азия	0,14 (Малайзия)	0,41 (Бруней)	0,15 (Филиппины)	0,68 (Малайзия)	2,17 (Малайзия)	2,17 (Малайзия)	6,67 (Малайзия)	6,67 (Малайзия)
Южная Азия	0,09 (Шри-Ланка)	3,91 (Индия)	0,69 (Шри-Ланка)	6,02 (Индия)	1,2 (Шри-Ланка)	1,2 (Шри-Ланка)	5,3 (Шри-Ланка)	44,3 (Индия)
Западная Азия	0,94 (Саудовская Аравия)	8,4 (Израиль)	0,77 (Турция)	6,5 (Израиль)	50,6 (Израиль)	53,1 (Ливия)	4,9 (Турция)	106,2 (Ливия)

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Южная Америка	0,0 (Панама)	3,50 (Бразилия)	0,19 (Бразилия)	6,76 (Бразилия)	0,9 (Бразилия)	41,4 (Пуэрто-Рико)	4,7 (Бразилия)	44,3 (Барбадос)
Океания	12,96 (Австралия)	29,3 (Австралия)	7,33 (Австралия)	17,4 (Австралия)	155,2 (Новая Зеландия)	197,3 (Австралия)	145,0 (Новая Зеландия)	196,0 (Австралия)
Африка	5,87 (Алжир)	5,87 (Алжир)	3,29 (Алжир)	3,29 (Алжир)	19,02 (Алжир)	19,02 (Алжир)	10,57 (Алжир)	10,57 (Алжир)
Примечание – Составлено по источнику [9, р. 2769-2770]								

Самые высокие показатели распространенности язвенного колита были в странах Европы (505,0 случаев на 100 тыс. населения в Норвегии и 412 случаев на 100 тыс. населения в Германии). Самая высокая распространенность болезни Крона наблюдалась в Германии – 322,0 случая на 100 тыс. населения и в Канаде – 318,5 случая на 100 тыс. населения. Такие страны как Австралия, Новая Зеландия, Венгрия также продемонстрировали относительно высокую заболеваемость и распространенность ВЗК.

В пределах определенной географической области уровни заболеваемости также различны, заболеваемость ВЗК выше в городах, чем среди сельского населения [10]. 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 [11]. Кроме того, риск развития ВЗК особенно высок среди популяции евреев ашкенази (по сравнению с популяцией сефардов), а также среди еврейского населения США и Европы по сравнению с теми, кто проживает в Израиле [1, p. 1788; 12].

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 [13]. 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 [14]. ВЗК остается редким заболеванием в Африке и Южной Америке, но серия исследований предполагает увеличение частоты заболеваемости данной патологией [15, 16]. Возрастной пик заболеваемости населения отмеченных стран аналогичен пику возраста начала заболевания в западных странах [14, p. 160].

Расчетная распространенность продолжает расти в Северной Америке, во многих странах Европы, а также в Австралии и Новой Зеландии, что приводит к значительному бремени воспалительных заболеваний кишечника в этих странах [3, p. 720]. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в развивающихся странах является низкой, однако, учитывая рост заболеваемости, выявленный во многих из этих стран, ожидается также рост распространенности. Это увеличивающееся глобальное бремя воспалительных

заболеваний кишечника создаст серьезные проблемы для систем здравоохранения во всем мире, поскольку лечение этого заболевания является сложным и дорогостоящим [3, p. 720].

На рисунках 1 и 2 проиллюстрированы данные по заболеваемости и распространенности болезни Крона и язвенного колита по различным странам мира.

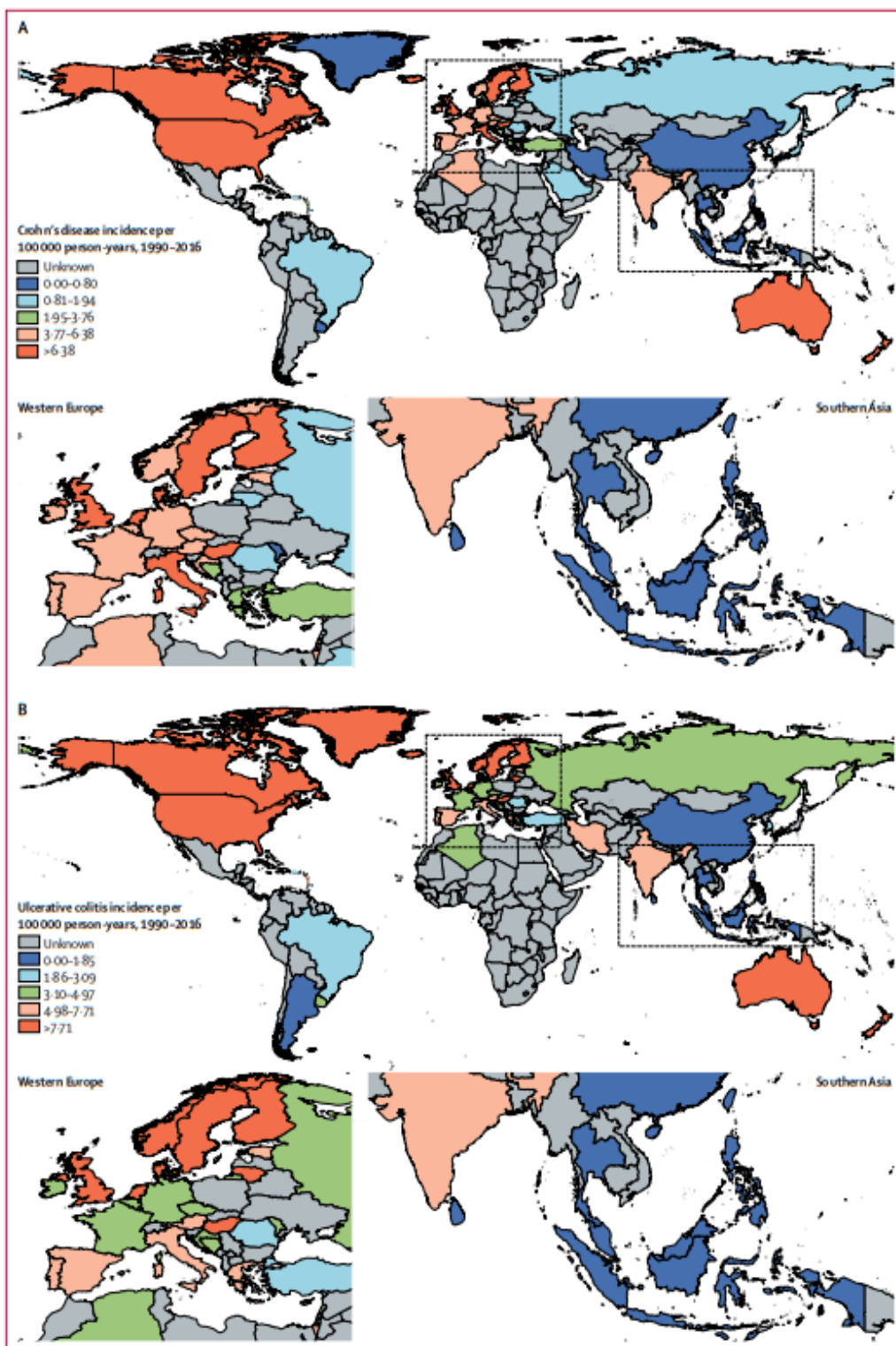


Рисунок 1 – Уровень заболеваемости (инцидентности) ВЗК в мире

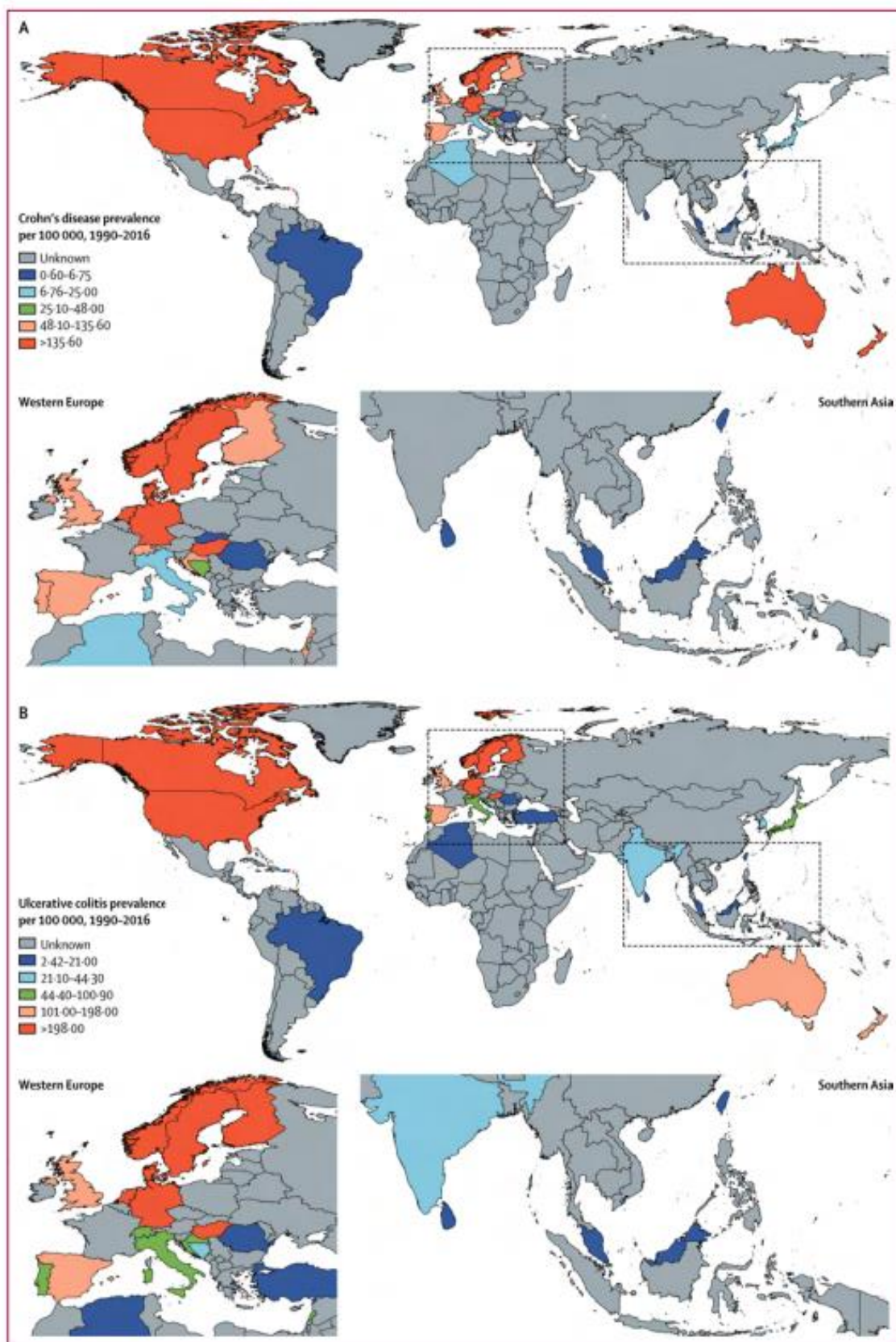


Рисунок 2 – Уровень распространенности (превалентности) ВЗК в мире

В систематическом обзоре популяционных исследований, проведенном в 2012 году, 75% исследований по болезни Крона и 60% исследований по

язвенному колиту сообщили о значительном увеличении заболеваемости в Северной Америке и Европе во второй половине 20-го века. С 1990 года тенденции заболеваемости ВЗК существенно изменились в западном мире, таким образом, 72,7% исследований болезни Крона и 83,3% исследований язвенного колита продемонстрировали стабильную или снижающуюся заболеваемость [6, р. 51]. За исключением исследований из Хорватии и Боснии и Герцеговины [17, 18], которые пережили войну, опустошившую инфраструктуру здравоохранения в 1990-х годах, только одно (6,7%) из 15 исследований язвенного колита показало рост заболеваемости в Северной Америке или Европе [9, р. 2776]. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в западном мире может показать влияние окружающей среды на возникновение данной патологии. Например, усилия общественного здравоохранения в 1970-х и 1980-х годах привели к снижению уровня курения среди подростков [9, р. 2776]. Результаты некоторых исследований показывают, что в некоторых регионах западного мира частота возникновения воспалительных заболеваний кишечника у детей может продолжать возрастать [19, 20]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о том, что, хотя у иммигрантов в западном мире частота воспалительных заболеваний кишечника ниже, чем у не иммигрантов, у детей, иммигрирующих из некоторых регионов Азии с низкой распространенностью, отмечается такой же высокий уровень воспалительных заболеваний кишечника, как и у детей местного населения [21]. Несмотря на то, что уровень заболеваемости стабилизируется в западном мире, распространенность воспалительных заболеваний кишечника продолжает расти. В 21 веке распространенность воспалительных заболеваний кишечника превышала 0,3% от общей численности населения в Канаде, Дании, Германии, Венгрии, Австралии, Новой Зеландии, Швеции, Великобритании и США [22-28]. В западных странах наблюдается экспоненциальный рост распространенности хронических заболеваний, таких как воспалительное заболевание кишечника, в результате высокого диагностирования на фоне низкой смертности. Для Канады прогнозирующая модель подсчитала, что распространенность воспалительных заболеваний кишечника составляла 0,6% населения в 2015 году и может вырасти до 0,9% к 2025 году [29]. По мнению исследователей, растущая распространенность ВЗК в западных странах, вероятно, станет серьезной проблемой, с которой столкнутся клиницисты и лица, формирующие политику здравоохранения, в следующем поколении, стремясь обеспечить качественную и экономически эффективную помощь пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника [9, р. 2777]. Когортные исследования из Азии, Африки и Южной Америки последовательно описывают рост заболеваемости ВЗК в странах за пределами западного мира. Различия в частоте возникновения ВЗК между регионами могут быть частично объяснены различными факторами риска, различными системами сбора данных и разным доступом к медицинской помощи [5, р. 313]. Кроме того, прошлое поколение в новых индустриальных странах пережило интенсивную урбанизацию – период, когда население активно переезжало из сельских

районов в густонаселенные города. К примеру, в Китае различия в заболеваемости по регионам коррелировали с плотностью населения [14, p. 162]. Такая корреляция может объяснить, почему общенациональное исследование Южной Кореи показало стабильную частоту ВЗК [30], тогда как исследование, сосредоточенное на густонаселенном Сеуле, показало значительное увеличение заболеваемости [31]. Также результаты нескольких исследований в Европе выявили градиент заболеваемости север-юг [32, 33], тогда как в Канаде общенациональное сравнение продемонстрировало градиент заболеваемости восток-запад [34]. Кроме того, в Китае тоже был отмечен градиент юг-север и запад-восток в отношении заболеваемости болезнью Крона, причем в южных и западных районах Китая этот показатель оказался выше [14, p. 163].

В совокупности исторические и эпидемиологические данные за последние полтора столетия свидетельствуют о том, что возникновение воспалительного заболевания кишечника последовало за индустриализацией и вестернизацией общества [5, p. 313]. Сэр Уолтер Уилкс первоначально придумал термин «язвенный колит» в 1875 году [35], а в 1932 году была опубликована статья Беррила Крона, Леона Гинзбурга и Гордона Оппенгеймера «Болезнь Крона», посвященная болезни Крона [36]. В течение 20-го века заболеваемость как язвенным колитом, так и болезнью Крона значительно возросла в западном мире, при этом, более ранние исследования показали, что заболеваемость язвенным колитом была выше, чем заболеваемость болезнью Крона. Позднее эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость болезнью Крона растет, и во многих регионах западного мира она превышает заболеваемость язвенным колитом [6, p. 52]. Аналогичные эпидемиологические закономерности также были зарегистрированы в странах за пределами западного мира – просто сдвинутых во времени. Например, самые ранние сообщения о случаях язвенного колита в Китае были в 1950-х годах, а ранние эпидемиологические исследования в основном описывали язвенный колит [37]. Хотя язвенный колит все еще более распространен в Азии, по сравнению с болезнью Крона, данные более поздних эпидемиологических исследований показали, что заболеваемость болезнью Крона растет. Необходимы исследования, чтобы установить, приближаются ли растущие показатели заболеваемости в новых индустриальных странах к уровню западного мира наблюдавшихся в 20-веке. Если это так, распространенность ВЗК, вероятно, будет неуклонно расти в новых индустриальных странах. К сожалению, пик заболеваемости ВЗК, вероятно, еще не достигнут в этих странах [9, p. 2777]. Увеличение глобального бремени ВЗК в ближайшем будущем потребует двустороннего решения, которое включает в себя исследования вмешательств по предотвращению ВЗК и инновации в предоставлении медицинской помощи пациентам с ВЗК.

Впервые проведенные эпидемиологические исследования в России были в Московской области, по данным которых следует, что распространенность ВЗК в европейской части России соответствует 20,4 на 100 тысяч населения для

язвенного колита и 3,7 на 100 тысяч населения для болезни Крона [38]. В РК отсутствуют исследования эпидемиологического характера для данных патологий, а официальная статистика скудна. По данным медицинского портала для врачей и пациентов в РК заболеваемость болезни Крона составляет 2-3 человека на 100 тыс., а распространенность – 20-40 на 100 тыс. населения [39]. Эпидемиология язвенного колита в целом по Казахстану неизвестна [40, 41].

Особенностью заболеваемости в России является трехкратное преобладание тяжелых осложненных форм ВЗК с высокой летальностью, что связано с поздней диагностикой, так, например, диагноз язвенный колит в течение первого года болезни устанавливают только в 25% случаев, в остальных случаях диагноз устанавливается на протяжении 3-12 лет от начала клинических симптомов. При установлении диагноза болезнь Крона в период до трех лет частота осложнений составляет 55%, при более поздней диагностике – в 100% случаев. При поздней диагностике язвенного колита тяжелые осложнения развиваются в 29% случаев [42].

1.2 Факторы риска развития воспалительных заболеваний кишечника

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 [43].

Генетическая эпидемиология и генетика

Поддержка роли генетических факторов в патогенезе ВЗК изначально была получена из исследований случаев заболеваемости ВЗК двух и более членов семьи [2, р. 2066]. Если оба родителя имели заболевание ВЗК, риск развития данной патологии до 30 лет оценивается как один из трех [44]. 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 развиваться болезнь Крона, тогда как у некурящего близнеца проявляется язвенный колит [44, р. 3669].

Также были обнаружены генетический локус, ассоциированный с ВЗК, в последствии охарактеризованный как локус NOD2 в 2001 году с тремя общими вариантами, которые влияют на восприимчивость к болезни Крона [45]. Гомозиготность в локусе NOD2 связана с 20-40-кратным увеличением

риска заболевания, тогда как гетерозиготность дает более скромную 2-4-кратную величину риска заболевания [46].

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 [47, 48]. 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. идентифицировали штаммы AIEC у 22% пациентов с болезнью Крона по сравнению с 6,2% здорового контроля с локализацией в подвздошной кишке [49]. 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 [48, p. 605].

Инфекция

Кишечный бактериальный состав пациентов с ВЗК значительно отличается от такового у пациентов без ВЗК [50, 51]. Однако исследования по выявлению микробных патогенов, вызывающих ВЗК, имели ограниченный успех. Не была доказана связь ни одного из патогенных микроорганизмов с возникновением ВЗК [52]. Патобионты – это симбиотические организмы в кишечнике, которые обычно не вызывают воспалительный ответ, однако при определенных условиях окружающей среды патобионты могут вызвать воспаление, приводящее к заболеванию [53]. Это привело к мысли, что этиологическими агентами ВЗК не обязательно являются возбудители, а скорее всего, заболевание возникает из-за непропорциональности популяций патобионтов [54]. Дисбактериоз включает аномальное изменение состава микробиоты кишечника, в результате чего число симбионтов уменьшается, и / или количество патобионтов увеличивается. Различные причины этого изменения в микробиоте не совсем ясны, однако, результатом является неспецифическое воспаление кишечника, которое может вызвать ВЗК у генетически восприимчивых людей. Это воспаление кишечника может усугубляться оппортунистическими организмами, такими как вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. Таким образом, предшествующие инфекции могут приводить к хроническому ВЗК у пациентов с генетической предрасположенностью, в то время как существующее ВЗК может предрасполагать пациентов к кишечным инфекциям.

Считается, что гельминты, играют иммуномодулирующую роль при ВЗК, а гельминтозные инфекции были предложены в качестве возможного объяснения низкой заболеваемости и распространенности ВЗК в

развивающихся странах («Гигиеническая гипотеза ВЗК») [55]. Гельминты стимулируют секрецию IL10, регуляторного цитокина, который подавляет реакции Th1 и колит на мышинной модели ВЗК [56]. Гельминты стимулируют рост IL4-продуцирующих клеток Th2, которые ингибируют ответы Th1, подтверждая важность индуцированных паразитами цитокинов Th2 для контроля заболевания [57]. Также было показано, что гельминты увеличивают количество регуляторных T-клеток, которые помогают поддерживать слизистую оболочку кишечника в состоянии иммунного спокойствия и ограничивают потенциал для развития ВЗК [58].

Окружающая среда, санитария, индустриализация и социально-экономический статус

Стратегии общественного здравоохранения, такие как вакцинация и соблюдение санитарии окружающей среды, а также растущее использование антибиотиков привели к изменениям во взаимодействии человека и микроорганизмов в окружающей среде. Следовательно, улучшение гигиены и здравоохранения может изменить состав микробиоты кишечника и привести к состоянию дисбаланса между защитными и патогенными бактериями (дисбиоз) [59].

Когортное исследование 2144660 канадских иммигрантов показало, что более молодой возраст по прибытии в Канаду был связан с повышением риска ВЗК у иммигрантов [21, р. 557]. Родившиеся в Канаде дети иммигрантов из стран Африки к югу от Сахары, Ближнего Востока/Северной Африки, Южной Азии, Северной Америки/Западной Европы имели такой же риск развития ВЗК, что и дети неиммигрантов. Тем не менее, заболеваемость ВЗК оставалась ниже среди детей иммигрантов из стран Восточной Азии и Тихого океана, что указывает на то, что основной риск активируется при более раннем воздействии канадской среды в определенных группах [21, р. 560].

Систематический обзор случай-контроль и когортных исследований обнаружили положительную связь между городской средой и распространенностью ВЗК, однако различия в дизайне исследования, качестве исследования и отсутствии данных из регионов с низкой распространенностью (то есть из развивающихся стран) ограничивают возможность обобщения результатов [60]. Данные о связи социально-экономического статуса и риска ВЗК являются смешанными; популяционное исследование из Канады показало, что пациенты с ВЗК не имеют более высокого социально-экономического статуса [61]. Исследование из Франции показало, что относительный риск для болезни Крона и язвенного колита был выше в сельских и пригородных районах без связи с социально-экономическим статусом [62], в то время как другое исследование из Франции сообщило, что относительный риск болезни Крона был выше в районах города с плохим санитарным обеспечением [33, р. 818]. Тем не менее, не было обнаружено существенной связи между социально-экономическими переменными и частотой возникновения язвенного колита [33, р. 819]. Данные исследования из Китая, быстро индустриализирующейся страны с исторически низкой распространенностью

ВЗК [63], показали, что заболеваемость болезнью Крона была значительно выше в богатых районах, чем в менее богатых, что позволяет предположить, что высокий социально-экономический статус был связан с увеличением заболеваемости ВЗК [64].

Загрязнение воздуха

В последние годы резко возросло загрязнение воздуха, особенно в развивающихся странах Азии, где наблюдается быстрая индустриализация и самый высокий рост заболеваемости ВЗК [63, p. 177; 64, p. 471].

Kaplan и др. показали, что отрицательное воздействие диоксида серы (SO₂) может увеличить риск раннего появления язвенного колита, а воздействие оксида азота (NO₂) – болезни Крона [65]. Предполагается, что влияние загрязнения воздуха на частоту развития ВЗК опосредуется кишечной микробиотой; однако убедительных научных данных не хватает [66].

Загрязнение воды

Попадание загрязняющих веществ и твердых частиц через водные источники может вызывать системные эффекты, которые могут влиять на частоту возникновения заболевания, частоту рецидивов и успешности терапии при ВЗК [67, 68]. Исследования *in vitro* предполагают, что глюкокортикоидный рецептор и PPAR- γ могут играть важную роль в патогенезе ВЗК. Тем не менее, нет никаких подтверждающих исследований *in vivo* о влиянии химических факторов на риск развития ВЗК, прогрессирования заболевания и рецидива [69].

Витамин Д

Витамин Д обладает иммунорегуляторными свойствами при некоторых аутоиммунных заболеваниях благодаря своему геномному действию на рецептор витамина Д [70]. Накапливаются доказательства того, что витамин Д может играть неотъемлемую роль в заболеваемости и исходе при ВЗК [71-76]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что заболеваемость ВЗК выше у жителей северных широт по сравнению с южными широтами, что, возможно, объясняется различиями в воздействии ультрафиолетового света [77]. Тем не менее, другие исследования сообщают об отсутствии географической / широтной разницы [71, p. 486]. Данные исследования здоровья медсестер показали, что у женщин в наивысшем квартиле прогнозируемого уровня витамина Д риск развития болезни Крона снизился на 40% за 22 года наблюдения по сравнению с женщинами в самом низком квартиле (OR = 0,54, 95% ДИ: 0,30-0,99), но, при этом, не было никакого влияния на риск развития язвенного колита [71, p. 487].

Доказательства в пользу связи дефицита витамина Д с большей активностью заболевания более убедительны [78-80]. Два небольших открытых исследования показали, что добавление витамина Д было связано с более низкими показателями CDAI [76, p. 4; 81]. Еще одно большое проспективное когортное исследование показало, что низкий уровень витамина Д был связан с более высокой заболеваемостью и более тяжелым течением ВЗК [80, p. 301].

Мета-анализ 14 исследований «случай-контроль» показал, что ВЗК в значительной степени ассоциировался с повышением вероятности дефицита витамина Д [72, p. 2711].

В целом, влияние витамина Д на частоту развития ВЗК неясно. Дефицит витамина Д связан с несколькими хроническими заболеваниями, и связь с ВЗК не является причинно-следственной [75, p. 401; 82].

Рацион питания

На рацион человека влияет экологическая и культурная практика. Диета может влиять на воспаление кишечника несколькими путями, такими как изменение кишечного микробиома, воздействие на желудочно-кишечную проницаемость и прямое воздействие пищевых компонентов, действующих в качестве пищевых антигенов [83].

Данные, полученные на животных [84, 85] и эпидемиологических исследованиях [83, p. 39; 86], свидетельствуют о том, что диетические факторы играют важную роль в воспалении кишечника и риске развития ВЗК.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Циклооксигеназы (ЦОГ) является важным ферментом, который содержится в двух изоформах в организме ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 присутствует на постоянных уровнях в некоторых тканях, тогда как ЦОГ-2 является индуцибельным ферментом, который может регулироваться воспалением. ЦОГ-1 продуцирует простагландины в кишечнике для поддержания эпителиального барьера кишечника, а ЦОГ-2 опосредует воспаление. Простагландины способствуют воспалению, выработке слизи и кровотоку в кишечнике. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, тогда как ингибиторы ЦОГ-2 избирательно ингибируют ЦОГ-2.

Воспаление толстой кишки приводит к увеличению синтеза простагландинов и активизации ЦОГ-2. Таким образом, представляется логичным, что ингибирование ЦОГ-2 может играть защитную роль при ВЗК. Однако роль других медиаторов еще не была определена, и истинный эффект ингибирования ЦОГ-2 до конца не выяснен. Можно также утверждать, что поскольку ЦОГ-1 защищает кишечный эпителий, НПВП могут вызывать или ухудшать течение ВЗК, разрушая барьер между иммунной системой и кишечными просветными антигенами. Тем не менее, причинно-следственная связь между использованием НПВП и ВЗК не установлена.

Высокие дозы НПВП были связаны с повышением активности заболевания у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, в то время как низкие дозы НПВП не были связаны с более высоким показателем индекса активности заболевания (СДАИ) среди пациентов с болезнью Крона [87]. Напротив, другое исследование сообщило об отсутствии связи между использованием НПВП и повышенной активностью заболевания при ВЗК, предполагая, что использование НПВП при ВЗК заслуживает дальнейшего изучения, прежде чем рекомендовать пациентам воздерживаться от их использования при любых обстоятельствах [88].

Антибиотики

Исследование типа «случай-контроль» показало, что лечение пневмонии до первых 5 лет жизни увеличивало риск развития болезни Крона у детей и у взрослых [89]. Другое исследование показало, что людям с диагнозом ВЗК чаще всего назначали антибиотики за 2-5 лет до постановки диагноза [90]. Проведенный мета-анализ показал, что воздействие антибиотиков было в значительной степени связано с недавно диагностированной болезнью Крона (ОР=1,74, 95% ДИ: 1,35-2,23), но не с язвенным колитом (ОР = 1,08, 95% ДИ: 0,91-1,27) [91]. В систематическом обзоре РКИ антибиотики превосходили плацебо при индукции ремиссии у пациентов с активной болезнью Крона (ОР=0,85; 95% ДИ: 0,73-0,99, $p = 0,03$), антибиотики также превосходили плацебо для уменьшения дренирования свища у пациентов с болезнью Крона с перианальными свищами (ОР=0,8, 95% ДИ: 0,66-0,98). При активном язвенном колите антибиотики превосходили плацебо по индукции ремиссии (ОР = 0,64, 95% ДИ: 0,43-0,96) [51, р. 667]. Антибиотики также превосходили плацебо (ОР рецидива = 0,62, 95% ДИ: 0,46-0,84) при предотвращении рецидива у пациентов с болезнью Крона в стадии ремиссии [51, р. 663]. Было показано, что нитроимидазолы (метронидазол и орнидазол) эффективны для предотвращения послеоперационного рецидива болезни Крона [92, 93]. Доказательства о влиянии антибиотиков на активность заболевания и рецидив при ВЗК ограничены, поскольку различные группы антибиотиков с различными спектрами активности были сгруппированы вместе, что затрудняет интерпретацию и обобщение. Однако, несмотря на отсутствие надежных данных, антибиотики широко используются в терапии ВЗК [69, р. 6304].

Оральные контрацептивы

Применение оральных контрацептивов было положительно ассоциировано с язвенным колитом и болезнью Крона в мета-анализе 14 исследований «случай-контроль» [94]. Совокупный ОР для женщин, которые на момент исследования применяли ОК, составил 1,46 (ДИ 95%: 1,26-1,70, $p < 0,001$, с учетом статуса курения) для болезни Крона и 1,28 (ДИ 95%: 1,06-1,54, $p = 0,011$, с учетом статуса курения) для язвенного колита [94, р. 2395]. Риск болезни Крона был выше при длительном воздействии ОК, и женщины, которые прекратили прием ОК, больше не имели значительно повышенного риска болезни Крона [94, р. 2398]. Точно так же было показано, что ОК увеличивают риск язвенного колита и болезни Крона в другом исследовании, однако риск язвенного колита был только повышен у пациентов с курением в анамнезе, предполагалось, что курение является конфаудером [95]. Было показано, что гормонозаместительная терапия у женщин в постменопаузе повышает риск развития язвенного колита, но не болезни Крона [96].

Курение

Курение сигарет является самым ранним обнаруженным фактором риска ВЗК [97]. Механизм, посредством которого курение оказывает влияние на возникновение ВЗК, недостаточно изучен. Однако предполагаемые механизмы, с помощью которых курение модулирует иммунную систему при язвенном

колите, могут включать снижение продукции фактора некроза опухоли (альфа-ФНО) посредством действия никотина на субъединицу никотинового ацетилхолинового рецептора $\alpha 7$, увеличение продукции ИЛ-10 в ответ на угарный газ в сигаретном дыме, усиление синтеза муцина, снижение экспрессии ИЛ-8, гипоперфузия прямой кишки и повреждение тканей толстой кишки. При болезни Крона повышенное содержание окиси углерода в сигаретном дыме может привести к нарушению сосудорасширяющей способности в хронически воспаленных микрососудах, что приводит к ишемии и увековечению изъязвления и фиброза. Снижение общего антиоксидантного потенциала захвата радикалов и аномалии микроциркуляторного русла, а также дефект бактериального клиренса или дефицит макрофагов также могут играть роль [98].

Связь между курением и язвенным колитом была впервые описана Harries et al., который отметил более низкую частоту курения среди пациентов с язвенным колитом по сравнению со здоровым контролем [99]. 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 болезни Крона выше на 90% (ОР=1,9; 95% 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 болезни Крона, 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 болезни Крона 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 [100]. При этом пассивное курение в детстве не рассматривается как фактор риска развития болезни Крона [101].

При болезни Крона курение увеличивает риск прогрессирования болезни и ухудшает эффективность лечения. Это увеличивает риск кишечных осложнений, стриктур или свищей, а также необходимости хирургических резекций [101, р. 436; 102]. Прекращение курения приводит к снижению риска прогрессирования болезни Крона, снижению риска обострений, снижению потребности в стероидах и иммуносупрессивной терапии [103, 104].

Текущий статус курения связан с более высокой частотой рецидивов при болезни Крона [97, р. 1465; 102, р. 553; 103, р. 1096]. Отказ от курения связан с 32%-м снижением риска рецидива по сравнению с постоянными курильщиками [97, р. 1466].

В отличие от болезни Крона, текущий статус курения защищает от язвенного колита, однако механизм, посредством которого курение оказывает свое защитное действие при язвенном колите, не был точно определен [98, р. 926]. Исследование «случай-контроль» влияния курения на риск

возникновения язвенного колита среди 212 человек показало, что относительный риск язвенного колита среди бывших курильщиков увеличился пропорционально кумулятивному количеству сигарет, выкуриваемых до начала заболевания, что позволяет предположить причинно-следственную связь между курением и заболеваемостью [105]. Анализ 400 случаев из исследования здоровья медсестер показал, что текущий статус курения оказывает протективный эффект при язвенном колите (многовариантное ОР = 0,86 (95% ДИ: 0,61-1,20)), в то время как отказ от курения увеличивает риск язвенного колита (ОР = 1,56 (95% ДИ: 1,26-1,93)). Риск язвенного колита значительно увеличивался через 2-5 лет после прекращения курения (ОР = 3,06 (95% ДИ: 2,00-4,67)) и оставался повышенным в течение 20 лет [100, p. 1403].

В настоящее время курение связывают с доброкачественным течением заболевания, низкими показателями госпитализации, снижением потребности в стероидах при язвенном колите, что указывает на менее тяжелую клиническую картину и лучший долгосрочный прогноз, чем у некурящих [106]. Тем не менее, как госпитализация, так и колэктомия чаще встречались среди курильщиков, которые бросили курить до начала заболевания. Кроме того, госпитализация и колэктомия чаще всего встречались у самых заядлых курильщиков, которые бросили курить до начала заболевания [107].

В целом, в обсервационных исследованиях и мета-анализах имеются убедительные доказательства связи курения с ВЗК. Несмотря на то, что курение было определено как модифицируемый фактор риска при ВЗК, конкретный механизм, с помощью которого оно точно влияет на язвенный колит и болезнь Крона, остается неясным.

Алкоголь

Употребление алкоголя связано с широким спектром пагубных последствий для здоровья, такими как заболевания печени и кардиомиопатия [108]. Кроме того, было показано, что острое и хроническое употребление алкоголя изменяет иммунную систему и, следовательно, может играть важную роль в ВЗК. Было показано, что потребление алкоголя подавляет иммунную систему за счет снижения активности Т-клеток и уровней ИЛ-12 у здоровых людей [109]. Алкоголь также может увеличивать выработку моноцитами противовоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-10 [110]. Хронически алкоголь увеличивает активность купферовских клеток печени и связан с повышенным образованием провоспалительных медиаторов, таких как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 [111]. Также было показано, что алкоголь резко нарушает барьерную функцию кишечника и может увеличить проницаемость кишечника у людей, к которым особенно восприимчивы пациенты с ВЗК [112].

Несмотря на то, что алкоголь оказывает разнообразное воздействие на иммунную систему, потребление алкоголя при ВЗК редко изучалось, а проведенные исследования касались влияния алкоголя на течение заболевания [113, 114].

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 [115]. Этот эффект ограничивается аппендэктомией до достижения 20-летнего возраста. В отличие от этого, одна и та же когорта обнаружила повышенный риск заболевания болезни Крона на протяжении 20 лет после аппендэктомии, однако, когда пациенты были оперированы в возрасте до 10 лет, риск заболевания болезни Крона был снижен [116].

Гигиеническая гипотеза

Гигиеническая гипотеза была впервые предложена Strachan et al., чтобы объяснить рост заболеваемости аутоиммунными заболеваниями в развитых странах [59, p. 1259]. Действительно, несколько исследований подтвердили эту гипотезу по отношению к ВЗК. Большая семья, употребление не пастеризованного молока, проживание в сельской местности и контакт с домашними животными (особенно на раннем этапе детства) снижали риск болезни Крона или язвенного колита [117]. Тем не менее, последние данные свидетельствуют о том, что гигиеническая гипотеза не применима ко всем группам населения во всем мире, и, скорее всего, эта гипотеза актуальна для стран переживающих активный рост благосостояния населения, либо для лиц, мигрировавших из бедных стран в более благополучные [118].

Стресс

Было опубликовано несколько исследований вмешательства, которые изучали влияние стресса [119, 120]. Проведение психологических консультаций было связано с уменьшением рецидивов в некоторых, но не во всех исследованиях [121, 122]. В одном небольшом исследовании использование антидепрессантов было связано со снижением частоты рецидивов в течение года после начала терапии [123].

Тем не менее, нет никаких доказательств того, что стресс связан с повышенным риском развития ВЗК.

Низкий уровень стресса был связан с уменьшением рецидива в когортном исследовании 101 пациента с болезнью Крона в стадии ремиссии с периодом наблюдения в один год [124]. Исследование INSPIRE оценило роль психотерапии в управлении стрессом у пациентов с активным ВЗК с высоким уровнем стресса (> 60 по шкале воспринимаемого стресса) [125]. Сто четырнадцать пациентов были разделены на две группы, первая группа получала обычное лечение, а вторая группа получала обычное лечение и психотерапию. Вмешательство не снизило активности заболевания и не уменьшило частоты рецидива; однако наблюдалось небольшое увеличение показателя IBDQ (средние различия $16,3 \pm 6,1$, $p=0,009$) у пациентов с язвенным колитом [125, p. 1869]. Кокрановский обзор 21 исследования и 1745 пациентов также не показал какого-либо снижения частоты рецидивов или увеличение

периодов ремиссии ВЗК при применении психологических вмешательств, направленных на снижение стресса [122, p. 18].

Сон

Нарушения сна тесно связаны с ВЗК и другими хроническими воспалительными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и системная красная волчанка [126]. Нарушения сна при этих заболеваниях происходят из-за цитокинов, вырабатываемых хроническим воспалением, которые также влияют на сон. Воспаление играет роль в регуляции сна, а взаимодействие воспалительных цитокинов и цикла сна является сложным. Лишение сна усугубляет воспаление и замедляет заживление на мышинной модели колита [127]. У пациентов с ВЗК чаще наблюдались плохое качество сна, длительная латентность сна и увеличение использования снотворного по сравнению со здоровым контролем [128].

Существует предположение, что нарушения сна являются не просто результатом, но скорее причиной хронических воспалительных заболеваний, и есть некоторые доказательства в поддержку этой гипотезы. Сон состоит из нескольких стадий, 2 из которых составляют медленный сон, который, считается наиболее восстановительной стадией сна, где имеет место наибольшее влияние иммунной регуляции. Эффекты медленного сна могут привести к снижению сократительной способности толстой кишки, что считается «периодом отдыха» толстой кишки, поэтому изменения на этой стадии сна могут оказывать непосредственное влияние на физиологию желудочно-кишечного тракта, такую как нарушение целостности слизистой оболочки [129].

Прививки

Влияние прививок на частоту ВЗК является спорным. Ранее считалось, что вакцинация снизила частоту ранних детских инфекций, которые в свою очередь, могут способствовать началу иммунологических заболеваний [130]. При этом вирусные или бактериальные компоненты и химические адъюванты (например, алюминий), содержащиеся во многих вакцинах, считались факторами риска развития ВЗК из-за потенциального риска стимуляции иммунной системы, приводящей к нерегулированному воспалительному ответу [131].

В 1995 году впервые было сообщено, что вакцина против кори повышает риск развития ВЗК. Последующие исследования не показали никакой связи между вакцинацией против кори и ВЗК. Эпидемиологические исследования, в которых исследовались другие вакцины, такие как БЦЖ, дифтерия, столбняк, полиомиелит, оспа, коклюш, краснуха и эпидемический паротит, сообщили о противоречивых результатах [132, 133]. Большой метаанализ, включающий 11 исследований (2400 пациентов с ВЗК и 34000 контролей), не выявил какого-либо значительного повышенного риска развития ВЗК после иммунизации детей БЦЖ, дифтерией, столбняком, оспой, коклюшем, корью, эпидемическим паротитом и краснухой [134]. Интересно, что после вакцинации против полиомиелита был повышенный риск ВЗК, однако исследования, включенные в

мета-анализ, имели значительную гетерогенность среди них, что ограничивает возможность обобщения результатов [134, p. 1410].

Грудное вскармливание

Грудное вскармливание – это раннее воздействие окружающей среды, которое влияет на развитие иммунной системы и кишечного микробиома [135]. Грудное вскармливание играет очень важную роль в защите от ранних кишечных инфекций [136]. Микробиом кишечника регулируется грудным вскармливанием, поскольку он ингибирует рост некоторых бактерий благодаря своим антибактериальным компонентам и способствует росту некоторых бактерий, таких как *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, продуцируя факторы роста [135, p. 170]. Грудное молоко обладает противовоспалительными свойствами, лактоферрин связывается с бактериальными токсинами, такими как LPS, РАФ-ацетилгидролаза, и расщепляет медиаторы воспаления, IL-10 и TGF-1 модулируют воспалительные лейкоциты [137]. Мета-анализ исследований случай-контроль со значительной гетерогенностью показал, что грудное вскармливание было защитным как для болезни Крона, так и для язвенного колита [138]. Однако другие исследования показали, что грудное вскармливание является либо фактором риска, либо не связано с ВЗК [139, 140].

1.3 Организация медицинской помощи больным с воспалительными заболеваниями кишечника

На сегодняшний день система здравоохранения по всему миру продолжает сталкиваться с новыми вызовами, связанными с оказанием качественной и доступной медицинской помощи больным с хроническими заболеваниями [141]. Наряду с достижениями по профилактике и лечению острых инфекционных заболеваний, увеличением продолжительности жизни населения современная система здравоохранения столкнулась с проблемой увеличения роста числа хронических заболеваний среди населения [142]. Сложившаяся эпидемиологическая обстановка по неинфекционным заболеваниям требует совершенствование организации медицинской помощи населению как среди узких специалистов, так и среди медицинского персонала первичного звена.

ВЗК, к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, представляют собой комплекс, характеризующийся рецидивирующим расстройством кишечника. ВЗК являются типичным примером хронического заболевания. Естественно, специализированная помощь при данной патологии очень важна, особенно при тяжелых течениях данного заболевания, но и в первичном звене медицинской помощи может быть дана бóльшая нагрузка при ведении пациентов с ВЗК. Такой многосторонний подход при ведении больных с ВЗК даст оптимальные результаты лечения, включая стойкую ремиссию и профилактику осложнений. Существуют рекомендации по ведению пациентов с ВЗК, в том числе от Всемирной Гастроэнтерологической Организации и Европейской Организации по изучению болезни Крона и колитов (ЕССО) [143,

144]. Однако эти рекомендации сложны и недостаточно подробны для врачей первичного звена, так как они предназначены для специалистов узкого профиля. На практике большинство врачей первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) от силы ведут 2-10 пациентов с ВЗК [145]. Несмотря на низкую распространенность данного заболевания, актуальных вопросов связанных с оказанием медицинской помощи таким больным на амбулаторно-поликлиническом уровне довольно много [146]. И как показывают проведенные исследования, ожидать от терапевтов и врачей общей практики первичного звена детального выполнения рекомендаций по ведению пациентов с ВЗК, таких как представленных ЕССО, нереально [145, р. 804].

Так как язвенный колит и болезнь Крона являются хроническими рецидивирующими заболеваниями с разнообразными вариантами течения болезни, пациентам требуются периодические визиты к специалистам для корректировки терапии, возникает необходимость в госпитализации, а 50-80% пациентов с болезнью Крона вынуждены прибегнуть к оперативному вмешательству из-за таких осложнений, как свищи, стриктуры, абсцессы и перфорации кишечника [147]. Но в то же время, как показали два исследования, большая часть медицинской помощи оказывается на уровне ПМСП [146, р. 1557; 148]. В одном из этих исследований говорится, что в первые 12 месяцев после установления диагноза пациентами было получено в среднем $3,94 \pm 3,15$ консультаций узких специалистов и $3,34 \pm 3,55$ консультаций врачей общей практики по вопросам ВЗК [146, р. 1555]. Другое исследование показало, что около 32% пациентов были под наблюдением исключительно врачей общей практики [26, р. 1277]. Выбор терапевтической стратегии зависит от характера заболевания, ответом на препарат, наличия побочных эффектов и осложнений. Хотя большинство пациентов с ВЗК характеризуются тяжелым течением болезни и резистентностью к лечению, существует когорта пациентов, которым не понадобится стероидная и иммуномодулирующая терапия, т.е. они могут ограничиться приемом 5-АСК терапии. Т.е. именно эта когорта с более легким течением заболевания может проходить лечение исключительно у специалистов первичного звена. Но, по данным другого исследования, больные ВЗК не наблюдавшиеся у специалистов по данной проблеме практически имеют статус пациентов с неконтролируемым заболеванием [149]. Тем не менее, существует ряд способов улучшения медицинской помощи пациентам с ВЗК на амбулаторно-поликлиническом уровне: это повышение квалификации врачей первичного звена и предоставление им адаптированных рекомендаций по лечению и диагностике данных пациентов. Часто помощь узкого специалиста труднодоступна в связи с их ограниченным количеством, отсутствием таковых служб в регионе и т.д. Экономически, врачи первичной помощи могут обеспечить более эффективное обслуживание, будучи более доступны пациентам, поэтому есть смысл в обеспечении их инструментами для лучшего управления ВЗК.

С накоплением знаний в области терапевтических стратегий в лечении пациентов с ВЗК можно с уверенностью утверждать, что результаты лечения

зависят от качества управления данным заболеванием, особенно в первые годы от установления диагноза [150]. Следовательно, большое значение имеет раннее направление к специалисту гастроэнтерологу для точной постановки диагноза и структурированного плана ведения ВЗК [150, р. 16]. Тем не менее, данное обращение к специалисту не снимает всю заботу о пациенте с врача первичного звена, так как многосторонний подход к управлению данным заболеванием является ключом успеха в лечении данного заболевания. Но готовы ли врачи первичного звена к такому вызову? По результатам вышеупомянутого исследования [145, р. 805] 30% врачей первичного звена испытывали трудность в ведении пациентов с ВЗК в целом, а 71% затруднялись при назначении иммуномодулирующих и 91% при назначении биологических препаратов.

Мы не нашли исследований, касающихся изучения осведомленности медицинских работников относительно ВЗК в Казахстане и странах СНГ. Учитывая относительную редкость данного заболевания в РК (заболеваемость болезнью Крона составляет 3,9 человека на 100 тыс., а распространенность – 9,9 на 100 тыс. населения; заболеваемость язвенным колитом составляет 11,8 человека на 100 тыс., а распространенность – 46,1 на 100 тыс. населения, по данным РЦЭЗ за 2015 год) возможно, необходимо говорить о низкой осведомленности и настороженности врачей по данной патологии. По данным отечественных авторов, занимающихся проблемой ВЗК. (Кайбуллаева Д.А.) многие пациенты с ВЗК находятся на лечении у специалистов по сопутствующим нозологиям и не получают соответствующего диагнозу ВЗК лечения [151].

Подытоживая хочется отметить необходимость проведения исследований в нашей стране по осведомленности врачей терапевтов, ВОП, гастроэнтерологов о ВЗК для выяснения сложившейся ситуации и, при необходимости, усовершенствования или разработки новых инструментов по ведению таких пациентов.

Резюме

Как видно из проведенного обзора эпидемиология ВЗК очень глубоко и всесторонне изучалась исследователями Европы, Северной Америки и Восточной Азии, где были получены данные о различиях заболеваемости и распространенности данного заболевания. Ситуация по заболеваемости ВЗК, а так же ее особенности в Казахстане остаются не изученными, таким образом, назрела необходимость проведения эпидемиологического исследования по изучению болезни Крона и язвенного колита в нашей стране.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как известно, целью эпидемиологии неинфекционных заболеваний является изучение закономерностей заболеваемости и распространенности патологий, выявление причинно-следственных связей между факторами риска и развитием для разработки мер профилактики и контроля управляемых процессов или условий для улучшения состояния здоровья населения.

Как отмечалась ранее в данной работе, эпидемиологические исследования посвященные изучению ВЗК, которое также относится к хроническим неинфекционным заболеваниям, в Казахстане ранее не проводились. В данном диссертационном исследовании мы использовали комбинацию количественных и качественных методов исследования для достижения цели и задач, поставленных в ходе планирования.

2.1 Объекты и объемы исследования

В процессе нашего исследования использовались следующие данные:

1. Отчетные данные РЦЭЗ о заболеваемости и распространенности язвенного колита и болезни Крона за 2015-2019 годы (Данные по смертности не были проанализированы, так как ВЗК относится к вялотекущим хроническим заболеваниям и смертность регистрируется по другим причинам) [152, 153].

2. Данные Бюро национальной статистики Агентства по стратегическому планированию и реформам Республики Казахстан по численности и половозрастному составу населения РК за 2015-2019 годы.

3. Выписки из медицинских карт амбулаторного, стационарного больного (Форма №027/у) терапевтического отделения №1 НИИКиВБ (156 выписок пациентов с ВЗК).

4. Результаты активного выявления ВЗК среди населения РК (115 556 участников).

5. Результаты опроса по выявлению факторов факторов окружающей среды, связанных с воспалительным заболеванием кишечника в Казахстане (в основную группу вошли 65 пациентов с ВЗК, из них 47 человек с язвенным колитом, 18 – болезнью Крона. В группу контроля было набрано 173 человек).

6. Запись фокус-групп специалистов, вовлеченных в менеджмент ВЗК (6 гастроэнтерологов, 6-терапевтов и ВОП).

2.2 Методы исследования

В кросс-секционное исследование по активному выявлению лиц с ВЗК были включены лица обоих полов от 18 лет и старше после устного информированного согласия в участии. Исследование проводилось в 5 регионах РК: север и центральный округ – Астана, Петропавловск, Павлодар, Костанай, Караганды; юг – Шымкент, Тараз, восток – Семей, Усть-Каменогорск, западный регион – Актобе, юго-восток – Алматы и Алматинская область. Такое деление по регионам отражает распределение по плотности населения в РК. Опросники распространялись в бумажной форме, также проводился онлайн-

опрос на ресурсе www.ncvb.kz/anketa/. Опрос проводился с января по декабрь 2017 года. Анкеты были распространены среди студентов 2-3 курсов бакалавриата и среди магистрантов независимо от факультета и специальности, в каждом регионе было представлено по одному университету. Также опрос проводился среди работников офисов и других организованных рабочих коллективов, таких как заводы и фабрики. Кроме этого, анкеты предлагались врачами общей практики всем посетителям. Среди общего количества респондентов посетители поликлиник составили 57,5%, студенты – 11,0% и сотрудники различных организаций – 31,5%.

Использованный метод квотной выборки на основе возраста, пола, географического положения и социально-профессиональной категории для обеспечения точного представления населения используется при проведении кросс-секционных исследований распространенности различных заболеваний [154-156], в частности ВЗК [157].

Определение случая

Определение случая ВЗК происходило поэтапно:

1-этап. Активное выявление случаев ВЗК среди взрослого населения РК путем анкетирования с использованием специализированного опросника сигналов тревоги ВЗК (CalproQuest) (Приложение Б), предложенный Susann Hasler и др., для определения группы риска с симптомами ВЗК [158].

2-этап. В случае анкеты с положительными симптомами ВЗК участник исследования приглашался на прием к гастроэнтерологу.

Затем участники, которые перешли ко второму этапу (тестирование фекального кальпротектина), подписывали информированное согласие на оставшуюся часть исследования. Комитет по этике Казахского научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней утвердил протокол исследования (Протокол №4 от 21.09.2016 г.).

Если гастроэнтеролог при визите не выявлял симптомы других заболеваний гастроэнтерологического профиля, кроме ВЗК, участник направлялся на экспресс-диагностику – определение фекального кальпротектина в стуле полуколичественным методом (PreventID® CalDetect® 50/200).

3-этап. Если тест на фекальный кальпротектин также был положительным, участник исследования направлялся на клиничко-диагностическое обследование на амбулаторном уровне для верификации диагноза.

Валидация метода

Так как на момент начала исследования отчет авторов об оценке применимости опросника CalproQuest в практике не был готов [159], для оценки параметров опросника CalproQuest и комплекса опросника CalproQuest в сочетании с полуколичественным определением фекального кальпротектина, используемых в качестве диагностического метода было проведено мини-исследование на базе отделения гастроэнтерологии КазНИИ КиВБ целью которого было определение чувствительности и специфичности опросника

CalproQuest и комплекса CalproQuest+фекальный кальпротектин (результат теста ≥ 50 мкг/г).

В исследование было включено 40 пациентов, которые были набраны сплошным методом в период с 05.09.2016 года по 28.10.2016 года.

Были разработаны следующие критерии включения и исключения для участников исследования:

1. Критерии включения:

– пациенты отделения гастроэнтерологии, достигшие полных 18 лет на момент исследования.

2. Критерии исключения:

– лица, не достигшие 18 лет на момент исследования;

– принимавшие лечение стероидами и/или аminosалицилатами, а также биологические препараты в течение 30 дней до включения в это исследование.

На первом этапе у всех набранных пациентов провели опрос CalproQuest, второй шаг – среди положительных по критериям CalproQuest определение уровня фекального кальпротектина (полуколичественным методом).

Опросник CalproQuest считался позитивным, если:

1. Положительно ответили на 2 и более вопроса из категории основных критериев.

2. Положительно ответили на 1 основной вопрос и 2 и более дополнительных вопросов.

Результат больше 50 мкг/г теста фекального кальпротектина также считался положительным.

Из 40 пациентов 24 были женщины, 16 – мужчины. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $40,3 \pm 11,1$ лет.

Результаты первого этапа – определение чувствительности и специфичности опросника CalproQuest даны в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты по использованию опросника CalproQuest

Результат	Диагноз ВЗК		Всего
	ВЗК +	ВЗК-	
CalproQuest позитивный	8	7	15
CalproQuest негативный	0	25	25
Всего пациентов	8	32	40

На основании этих данных были рассчитаны следующие критерии диагностических тестов (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка опросника CalproQuest

Показатель	Значение	95% ДИ
	1	2
Чувствительность	100.00%	63.06-100.00%
Специфичность	78.12%	60.03-90.72%

Продолжение таблицы 3

1	2	3
Отношение правдоподобия положительного результата	4.57	2.38-8.80
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0.00	-
Превалентность (*)	20.00%	9.05-35.65%
Прогностическая ценность положительного результата (*)	53.33%	37.26-68.75%
Прогностическая ценность отрицательного результата (*)	100.00%	
Точность (*)	82.50%	67.22-92.66%
* – Данные показатели зависят от превалентности		

По оценке самих авторов, основанной на результатах исследования применимости опросника, CalproQuest является удобным инструментом для использования в первичном звене в качестве диагностического инструмента для выявления ВЗК [159].

На втором этапе, лицам с положительными результатами опросника CalproQuest проводили определение уровня фекального кальпротектина (полуколичественным методом). Из 8 пациентов, впоследствии с подтвержденным диагнозом ВЗК, у 7 был положительный тест на ФК, у 1 пациента – отрицательный. Из 7 пациентов, с группы ВЗК-, у одного пациента ФК показал положительное значение, впоследствии у него выявили синдром раздраженного кишечника. Обобщенный результат по комплексу CalproQuest+ фекальный кальпротектин показан в таблице 4.

Таблица 4 – Результаты по использованию комплекса CalproQuest+ фекальный кальпротектин

Результат	Диагноз ВЗК		Всего
	ВЗК +	ВЗК-	
Позитивные по комплексу CalproQuest+ФК	7	1	8
Негативные по комплексу CalproQuest+ФК	1	31	32
Всего пациентов	8	32	40

По этим данным также были рассчитаны критерии оценки диагностического теста (таблица 5).

Таблица 5 – Оценка комплекса CalproQuest+ фекальный кальпротектин\

Показатель	Значение	95% ДИ
1	2	3
Чувствительность	87.50%	47.35-99.68%
Специфичность	96.88%	83.78-99.92%
Отношение правдоподобия положительного результата	28.00	4.00-196.18
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0.13	0.02-0.81
Превалентность (*)	20.00%	9.05-35.65%

Продолжение таблицы 5

1	2	3
Прогностическая ценность положительного результата (*)	87.50%	49.98-98.00%
Прогностическая ценность отрицательного результата (*)	96.88%	83.20-99.49%
Точность (*)	95.00%	83.08-99.39%
* – Данные показатели зависят от превалентности		

Площадь под кривой рассчитанная в ходе ROC-анализа было равным 0,92 [0,78-1,00], что тоже свидетельствует о хорошей диагностической ценности (рисунок 3).

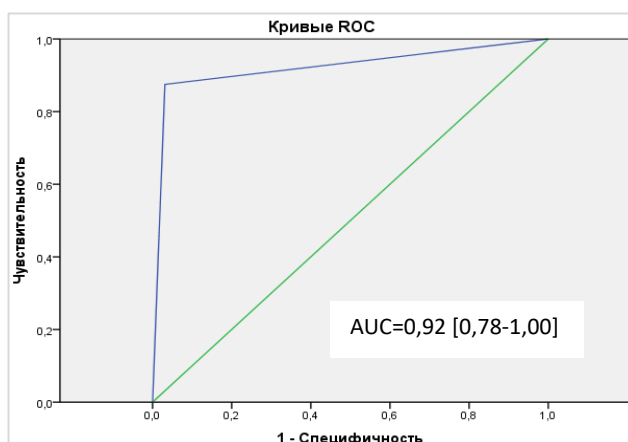


Рисунок 3 – ROC-анализ оценки чувствительности и специфичности комплекса CalproQuest+ фекальный кальпротектин

Хотя условия отделения гастроэнтерологии КазНИИ КиВБ не отражали полевые условия планируемого эксперимента, в целом высокие показатели чувствительности и специфичности позволили применить опросник CalproQuest и полуколичественное определение фекального кальпротектина при активном выявлении лиц страдающих ВЗК.

Сбор данных

Для сбора данных на начальном этапе были разосланы информационные письма для получения разрешения на проведение опроса у руководства организаций (различных компаний, университетов, поликлиник) по указанным ранее регионам. После получения разрешения интервьюеры проводили анкетирование в назначенные дни сплошным методом среди всего контингента организации.

Обоснование размера выборки

Был рассчитан минимальный требуемый размер выборки из 99174 респондентов, предполагая низкую распространенность заболевания основываясь на количестве взрослого населения из казахстанской переписи и метода расчета размера выборки [160], чтобы оценить распространенность с хорошей точностью.

Нами была использована формула (1) расчета простой случайной выборки для доли:

$$n = \frac{z^2 P(1-P)N}{d^2 N + z^2 P(1-P)} \quad (1)$$

где n – численность выборки;

P – показатель распространенности изучаемого явления в популяции;

N – численность генеральной совокупности;

z – значение функции стандартного нормального распределения при заданной вероятности (при вероятности 0,95, $z=1,96$);

d – предельная ошибка доли, находится по формуле (2):

$$d = z \sqrt{\frac{P(1-P)}{n}} \quad (2)$$

где d – предельная ошибка доли;

n – численность выборки;

P – показатель распространенности изучаемого явления в популяции;

z – значение функции стандартного нормального распределения при заданной вероятности (при вероятности 0,95, $z=1,96$).

По официальным данным показатель ВЗК в странах СНГ колеблется в районе 40 на 100 000 населения, являясь редким заболеванием.

$$\text{Тогда, } d = 1,96 \sqrt{\frac{0,0004 \times (1 - 0,0004)}{100000}} = 0,0001239$$

По официальным источникам население РК от 18 лет и старше равно 12293659, тогда $N=12293659$

Таким образом,

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,0004(1-0,0004) \times 12\,293\,659}{0,0001239^2 \times (12\,293\,659 - 1) + 1,96^2 \times 0,0004 \times (1 - 0,0004)} = 99174$$

Было распространено 135 000 анкет с учетом возможных потерь в процессе распределения и сбора. Общее количество правильно заполненных вопросников составило 115 556 (85,6%).

В анкете помимо вопросов относительно симптомов ВЗК указывались возраст и место проживания (город/село), а также контактные данные для связи в случае выявления симптомов ВЗК.

При установлении случая ВЗК собирались социо-демографические данные участника, а также данные по некоторым клиническим особенностям

заболевания ВЗК (активность заболевания, сопутствующие заболевания, наличие оперативных вмешательств на ЖКТ, индекс массы тела (Приложение В). Для оценки активности при Язвенном колите использовался Индекс Мейо, при Болезни Крона – Crohn's Disease Activity Index (CDAI).

Исследование «случай-контроль» по выявлению факторов окружающей среды, связанных с воспалительным заболеванием кишечника в Казахстане проводилось на базе научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней (НИИКиВБ), с применением метода анкетирования для выяснения ассоциаций факторов риска с ВЗК (Приложение Г). Выбор места исследования был обусловлен тем, что на сегодняшний день НИИКиВБ является ведущим учреждением Республики Казахстан, где оказывается стационарная помощь пациентам с гастроэнтерологическими заболеваниями со всех регионов Республики Казахстан.

Опросник был разработан авторами на основе опубликованных аналогичных работ зарубежных исследователей [161]. До начала исследования была проведена фокус-группа среди преподавателей и специалистов факультета медицины и здравоохранения Казахского национального университета имени аль-Фараби для оценки доступности вопросов анкеты для опрашиваемых лиц (Протокол заседания кафедры биostatистики, эпидемиологии и доказательной медицины №4 от 17-сентября 2019 года).

Опросник состоял из 3 блоков вопросов:

1. Общая информация – социально-демографические данные, сведения о работе и семейном статусе.
2. Образ жизни и пищевое поведение до постановки диагноза ВЗК.
3. Другие показатели – наследственность, аллергоанамнез, перенесенные заболевания, применение НПВС.

В исследование были вовлечены лица обоих полов, старше 18 лет. Основная группа состояла из лиц с подтвержденным диагнозом язвенный колит или болезнь Крона. В контрольную группу вошли резиденты Республики Казахстан, не имеющие на момент опроса диагноза ВЗК. Основная группа набиралась сплошным методом из числа пациентов НИИКиВБ в период с 1 октября по 30-ноября 2019 года. Опрос проводился после получения устного информированного согласия. Всего была роздана 81 анкета, полностью корректно заполненными вернулись 65 анкет, частота отклика на опрос составила 81,2%. Набор респондентов в контрольную группу проводился в период с 2 декабря 2019 года по 31 января 2020 года. Соотношение численности основной группы к численности контрольной группе составило 1:2,7.

Теоретически, можно подбирать различные соотношения «контроли»: «случаи» – 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 10:1 и выше, но в реальной исследовательской практике существует предел такого увеличения. Известно, что при фиксированном количестве «случаев» увеличение соотношения «контроли»: «случаи» будет увеличивать размер выборки, а по законам статистики увеличение размера выборки увеличивает статистическую мощность

исследования, то есть вероятность того, что в исследовании будут найдены статистически значимые различия, если эти различия действительно существуют. Но в реальной практике размер выборки лимитирован имеющимися ресурсами, выделенными на проведение исследования. Значит, следует выбрать некую «золотую середину» – такое соотношение «контролей» и «случаев», при котором статистическая мощность была бы оптимальной при допустимых затратах [162]. На рисунке 4 представлен график зависимости статистической мощности исследования от соотношения выборок.

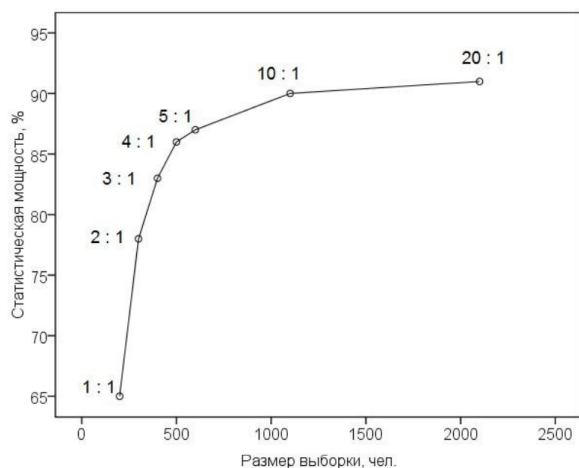


Рисунок 4 – График зависимости статистической мощности исследования от соотношения выборок

Основываясь на вышесказанном, мы посчитали достаточным подбор контролей в соотношении 1:2,5-1:3.

Среди респондентов с ВЗК анкета распространялась на бумажном носителе, среди контрольной группы опрос, с использованием этой же анкеты, проводился с использованием сервиса SurveyMonkey (www.surveymonkey.ru).

Качественное исследование по изучению организации медицинской помощи пациентам с воспалительными болезнями кишечника проводилось в 3 этапа:

1. Контент-анализ печатных-ресурсов, Интернет-источников для выявления проблем пациентов с ВЗК при получении медицинской помощи.

2. Проведение фокус-группы среди врачей-гастроэнтерологов с целью выявления проблем диагностики и лечения ВЗК – как для пациентов, так и для врачей, а также разработка предложений для повышения эффективности оказываемой медицинской помощи при указанной патологии.

3. Проведение фокус-группы среди врачей первичного звена с целью выявления проблем диагностики и лечения ВЗК на уровне амбулаторно-поликлинической помощи.

В этом качественном исследовании используются два обсуждения в фокус-группах. Мы выбрали этот метод исследования, потому что фокус-группы позволяют сопоставить широкий круг участников и мнений: например, за счет включения сотрудников с различным опытом работы с ВЗК. Также

модератор фокус-групп может отвечать на вопросы участников для уточнения вопросов и может запрашивать у участников более подробные ответы, когда требуется разъяснение их ответов [163]. Лица, принимающие решения, все чаще используют качественные данные для понимания различных социально-экономических условий, систем здравоохранения и сообществ. Этот тип фактических данных полезен для оценки потребностей, ценностей, восприятия и опыта заинтересованных сторон, включая разработчиков политики, поставщиков медицинских услуг, сообщества и пациентов, и поэтому имеет решающее значение для принятия сложных решений в области здравоохранения. Стремясь учесть мнения конечных пользователей и поставщиков медицинских услуг, ВОЗ недавно разработала три рукописи, чтобы посмотреть, как включить качественные данные в методы разработки рекомендаций. Качественное исследование изучает потребности, ценности, восприятие и опыт людей в мире вокруг них. Это включает их здоровье или болезнь, медицинские услуги и, в более широком смысле, социальные системы, их политику и процессы. Качественные данные были включены в некоторые недавние руководящие принципы ВОЗ с использованием синтеза качественных данных, некоторые из которых были опубликованы в Кокрановской библиотеке [164, 165].

Фокус-группы проводились онлайн, через платформу видеоконференций ZOOM.

Видеозаписи фокус-групп были дословно расшифрованы и проверены на точность. Все имена участников были удалены, чтобы провести анонимный анализ. Затем транскрипты анализировали с использованием стратегий тематического анализа [166]. Анализ и кодирование транскриптов были выполнены с использованием MAXQDA 12.0 (программное обеспечение для качественного анализа данных от VERBI GmbH).

Статистический анализ

Для описания показателей заболеваемости и распространенности по официальным данным применялись нестандартизованные и стандартизованные прямым методом по половозрастному составу показатели инцидентности и превалентности.

Для выявления статистической связи между показателями заболеваемости и распространенности ВЗК и обеспеченностью населения гастроэнтерологами использовался коэффициент корреляции (Tau_b) Кендалла.

Для оценки распространенности ВЗК, выявленного активным методом, были рассчитаны относительные показатели с 95% доверительными интервалами (95% ДИ) по методу Вальда с коррекцией по Агрести-Коуллу. Для нивелирования половозрастных различий участников исследования по регионам применялся прямой метод стандартизации с расчетом 95% ДИ. Для изучения встречаемости клинических признаков при первичной заболеваемости и у лиц с установленным ранее диагнозом ВЗК использовался двусторонний точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат Пирсона.

Для описания полученных количественных данных применялись средний арифметический показатель (Среднее) и стандартное отклонение (СО). Для оценки межгрупповых различий количественных данных использовался U-критерий Манна-Уитни, так как не во всех группах наблюдений наблюдалось нормальное распределение, оцененное с применением критерия Шапиро-Уилка.

Для выявления ассоциаций между факторами риска и наличием ВЗК использовалась процедура логистической регрессии, оценочным параметром выступил показатель отношения шансов (ОШ) с 95% ДИ.

Переменные с нулевым откликом (если частотное значение в какой-либо группе было равно нулю) не были включены в процедуру логистической регрессии, и наличие ассоциаций между такими переменными с исследуемым диагнозом было оценено одновариантным анализом. Также вопросы, на которые не были получены ответы от всех участников (вызвавшие затруднения при ответе), были исключены из многовариантного анализа. При одновариантном анализе рассчитывались ОШ с 95% ДИ, точный тест Фишера (для таблиц сопряженности 2x2) и критерий отношения правдоподобия (для таблиц сопряженности со степенью свободы от 2 и больше).

Статистически значимыми считались значение p меньше 0,05.

Для прогнозирования значений заболеваемости и распространенности ВЗК применялся расчет 3-периодного скользящего среднего значения; экспоненциальное сглаживание с константой равной 0,3; прогноз, основанный на линейной регрессии и прогноз, основанный на полиномиальной регрессии. Оценка качества прогнозов производилась по следующим показателям:

1. Среднее абсолютное отклонение (Mean absolute deviation – MAD).
2. Средняя абсолютная ошибка в процентах (Mean absolute percentage error – MAPE).
3. Сигнал слежения (Tracking signal - TS).

Самым точным по оценочным показателям MAD, MAPE, TS оказались прогнозы на основе 3-периодного скользящего среднего значения и прогноз, основанный на полиномиальной регрессии (таблица 6).

Для оценки применимости метода активного выявления рассчитывались следующие параметры диагностических тестов: чувствительность, специфичность, отношение правдоподобия положительного результата, отношение правдоподобия отрицательного результата, прогностическая ценность положительного результата, прогностическая ценность отрицательного результата, точность. Все отмеченные параметры приводились с 95%ДИ. Также проводился ROC-анализ.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (IBM Corp., USA) version 19.0 и MS Excel 2019 в Windows 10.

Таблица 6 – Оценка примененных методов прогнозирования заболеваемости ВЗК в Казахстане

Прогноз		Заболеваемость		Распространенность	
		БК	ЯК	БК	ЯК
3-периодное среднее	MAD	0,3	0,7	0,5	0,9
	MAPE	11,5	9,7	4,6	2,6
	TS	0,8	-1,3	2,0	2,0
Экспоненциальное сглаживание с константой =0,3	MAD	0,6	1,4	0,6	3,6
	MAPE	20,2	18,4	5,9	11,2
	TS	3,6	-2,6	-1,7	-4,0
Линейная регрессия	MAD	0,4	1,0	0,4	2,3
	MAPE	14,6	12,6	4,2	6,7
	TS	0,0	-0,3	0,0	0,1
Полиномиальная регрессия	MAD	0,3	0,8	0,4	2,2
	MAPE	9,4	10,7	3,8	6,6
	TS	0,0	0,0	0,0	0,0

В таблице 7 представлены методы и материалы использованные при выполнении данной диссертационной работы.

Таблица 7 – Материалы и методы, которые были применены в ходе диссертационного исследования

Задача	Дизайн исследования	Предметы и субъекты исследования
Провести анализ заболеваемости взрослого населения Казахстана воспалительными заболеваниями кишечника в 2015 по 2019 гг.	Описательное исследование	Отчетные данные РЦЭЗ о заболеваемости и распространенности язвенного колита и болезни Крона за 2015-2019 годы Данные годовой отчетной формы 17 "Отчет о медицинских и фармацевтических кадрах" в системе здравоохранения (в государственном и частном секторе)
	Поперечное исследование	Население РК, всего – 115 556 участников
Определить наиболее значимые факторы, влияющие на развитие и течение ВЗК среди населения РК	Исследование случай-контроль	В основную группу вошли 65 пациентов с ВЗК, из них 47 человек с язвенным колитом, 18 – болезнью Крона. В группу контроля было набрано 173 человек.
Провести опрос и изучить мнение гастроэнтерологов и терапевтов об организации медицинской помощи больным ВЗК	Контент-анализ интервью и обращений пациентов с ВЗК	6 источников, находящихся в свободном доступе в сети Интернет
	Метод фокус-групп	Врачи, из них 6 – гастроэнтерологи, 6 – терапевты и ВОП

Резюме

По итогам вышеописанного в разделе, отметим тщательность подхода к выбору объектов и методов исследования. Соблюдены принципы случайности выборочной совокупности по демографическому, территориальному принципу. Все инструменты были ранее апробированы в различных исследованиях, при необходимости были проведены процедуры валидации для изучения применимости инструментов.

3 ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА В КАЗАХСТАНЕ

Раннее начало и хроническое течение, свойственные ВЗК, значительно снижают качество жизни и увеличивают количество случаев стойкой утраты трудоспособности населения, ложась тяжелым бременем для пациента с ВЗК, их семей и системы здравоохранения [167-170]. Исторически ВЗК в основном считались болезнью западных стран; но в настоящее время, они превратились в глобальную проблему, распространяющуюся во многих странах Азии, Африки и Южной Америки [171]. По данным РЦЭЗ, распространенность болезни Крона и язвенного колита в 2017 году составила 5,8 и 33,5 на 100 000 населения соответственно. Однако, из-за отсутствия соответствующих баз данных и реестров по ВЗК в Казахстане, эта распространенность была зарегистрирована на основании количества госпитализаций, что недооценивает истинную распространенность заболевания. Несмотря на это, опубликованных данных по эпидемиологии ВЗК в Центральной Азии и Казахстане было недостаточно. Поэтому мы стремились изучить распространенность ВЗК и осведомленность пациентов среди взрослых в Казахстане [172, 173].

3.1 Регистрируемая заболеваемость и ее особенности

На конец 2019 года в Казахстане по официальным данным было зарегистрировано 1450 случаев болезни Крона и 6256 случаев язвенного колита. Из них 764 случаев болезни Крона и 3016 случаев язвенного колита были у мужчин, в то время как у женщин было зарегистрировано 686 случаев болезни Крона и 3240 случаев язвенного колита. В целом, за исследуемый период (2015-2019) заболеваемость и распространенность болезни Крона и язвенного колита по Республике характеризовалась небольшими волновыми колебаниями с незначительной тенденцией снижения (рисунок 4).

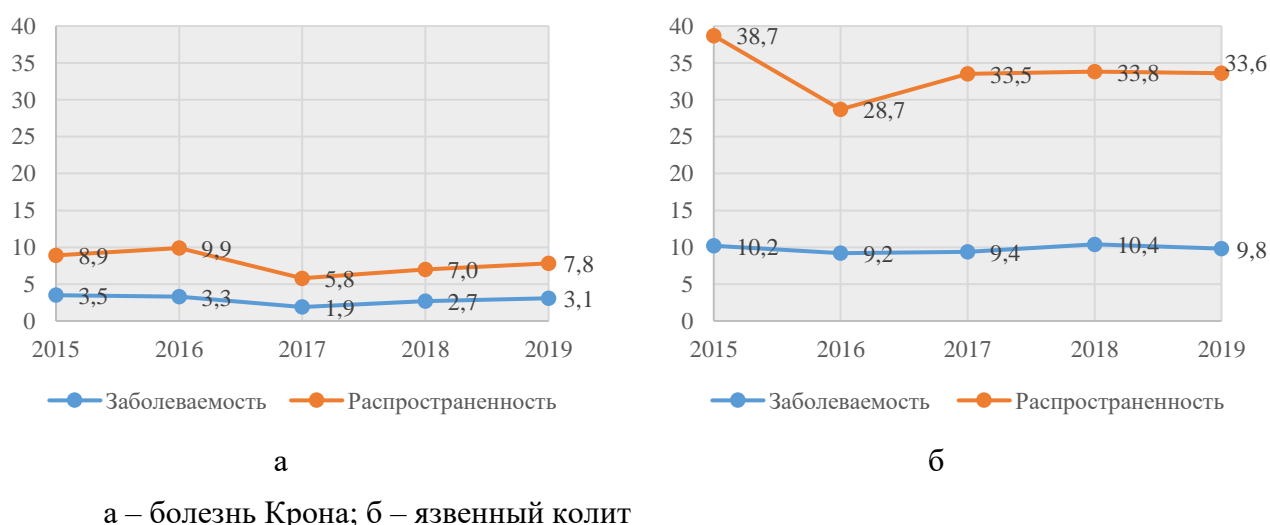


Рисунок 4 – Заболеваемость и распространенность болезни Крона и язвенного колита в Казахстане за 2015-2019 годы (на 100 тыс. населения)

Уровни заболеваемости болезнью Крона ниже республиканского значения или равные ему на протяжении всего периода исследования продемонстрировали Актюбинская, Восточно-Казахстанская, Западно-Казахстанская, Костанайская, Кызылординская, Мангистауская, Павлодарская области. В Северо-Казахстанской и Карагандинской областях в целом наблюдались наиболее низкие значения по стране. Примечательно что с введением отдельной статистики города Шымкент, стало видно, что заболеваемость болезнью Крона в самом городе выше, чем по области. Также, если в 2015 году заболеваемость болезнью Крона в Алматинской области превышала средний показатель по стране порядка в 4 раза, то с 2016 года данный показатель стал ниже общереспубликанского в 2,5 раза, но с этого же года начали расти показатели по г. Алматы, которые на конец рассматриваемого периода стали выше среднего значения по стране в 2,6 раза. Город Нур-Султан и Атырауская область – регионы, которые стабильно имели более высокий уровень заболеваемости болезнью Крона по сравнению с другими регионами Казахстана (таблица 8).

Как было отмечено выше, изменения уровня общереспубликанской заболеваемости носили мягкий волнообразный характер. Но, при этом есть отдельные регионы, в которых колебания заболеваемости и распространенности ВЗК были значительны, к таким регионам можно отнести Алматинскую, Атыраускую области, а также города Алматы и Нур-Султан (рисунок 5).

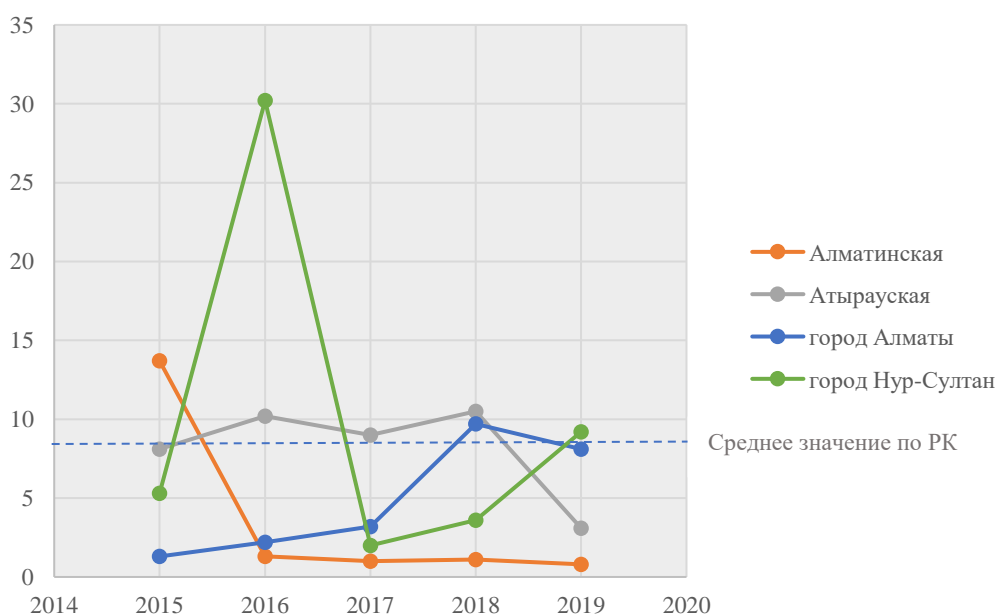


Рисунок 5 – Регионы с нестабильным уровнем заболеваемости болезнью Крона (на 100 тыс. населения)

Таблица 8 – Заболеваемость болезнью Крона по регионам Казахстана (на 100 тыс. населения)

Регион/область	2015 год		2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	crude*	standard**	crude	standard	crude	standard	crude	standard	crude	standard
Акмолинская	1,1	1,2	1,2	1,3	0,3	0,2	0,3	0,3	4,1	3,8
Актюбинская	1,2	1,2	0,9	0,9	1,4	1,4	0,8	0,8	1,4	1,4
Алматинская	13,7	13,5	1,3	1,3	1,0	1,0	1,1	1,1	0,8	0,8
Атырауская	8,1	8,4	10,2	10,6	9,0	9,4	10,5	11,1	3,1	3,3
Восточно-Казахстанская	1,6	1,6	1,3	1,3	2,1	2,0	2,5	2,4	2,1	2,1
Жамбылская	0,7	0,7	0,6	0,6	1,7	1,6	0,8	0,8	5,6	5,4
Западно-Казахстанская	0,8	0,7	0,5	0,4	0,6	0,6	2,0	1,9	2,3	2,1
Карагандинская	0,1	0,1	0,1	0,1	0,4	0,3	0,6	0,6	1,7	1,6
Костанайская	2,3	1,9	2,4	2,7	1,6	1,4	1,1	1,0	1,3	1,2
Кызылординская	3,1	3,2	0,9	0,9	1,4	1,4	0,9	0,9	0,7	0,8
Мангистауская	0,9	1,0	1,6	1,5	0,2	0,2	0,9	0,9	2,3	2,3
Павлодарская	1,8	1,7	1,8	1,8	1,9	1,7	1,7	2,7	2,1	2,1
Северо-Казахстанская	0,4	0,3	0,9	1,0	0,7	0,7	0,3	0,3	0,2	0,2
Туркестанская	-	-	-	-	-	-	1,9	2,4	0,9	1,1
Шымкент	-	-	-	-	-	-	3,2	3,2	3,9	3,9
Южно-Казахстанская	4,2	4,5	2,1	2,1	2,5	2,6	-	-	-	-
город Алматы	1,3	1,3	2,2	2,0	3,2	2,9	9,7	8,8	8,1	7,4
город Нур-Султан	5,3	5,4	30,2	31,0	2,0	2,1	3,6	3,7	9,2	9,5
Республика Казахстан	3,5	3,4	3,3	3,3	1,9	1,9	2,7	2,6	3,1	3,1

* – crude – нестандартизованные («грубые») показатели;
** – standard – показатели, стандартизованные по полу и возрасту
Примечания – Цветом выделены показатели, превышающие общереспубликанские значения

Средний уровень распространенности болезни Крона по стране за рассматриваемый период варьировался в пределах от 5,8 (2017 год) до 9,9 (2016) случаев на 100 тыс. населения. Показатели распространенности болезни Крона в Акмолинской области и в г. Нур-Султан превышали общереспубликанские значения в течение всего изучаемого периода. Самые высокие значения превалентности в течение четырехлетнего периода наблюдались в Атырауской области, которые превышали средние значения по стране в 2-3 раза, но в 2019 году произошел резкий спад распространенности и данный показатель равный 5,0 случаев на 100 тыс. населения опустился ниже общереспубликанского уровня, который был равен 7,8 случаев 100 тыс. населения (таблица 9).

Несмотря на относительно стабильный уровень заболеваемости и распространенности язвенного колита по Республике, также как при рассмотрении тенденций распространения болезни Крона, были обнаружены значительные расхождения по уровням инцидентности и превалентности язвенного колита по отдельным регионам страны. В разные отрезки изучаемого периода значения по первичной заболеваемости язвенным колитом превышали общереспубликанские уровни в Алматинской, Восточно-Казахстанской, Костанайской, Кызылординской, Мангистауской областях и в городах Шымкент и Нур-Султан. На рисунке 6 отражена динамика изменений уровней заболеваемости в регионах со значительными колебаниями относительно республиканского значения.

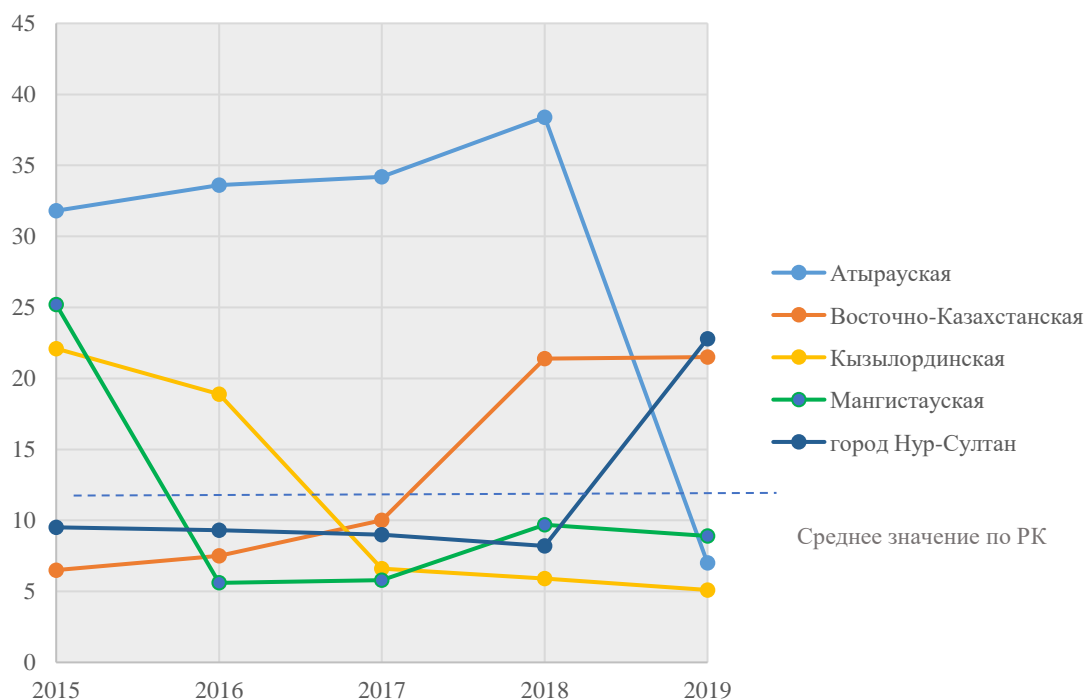


Рисунок 6 – Регионы с нестабильным уровнем заболеваемости язвенным колитом (на 100 тыс. населения)

Таблица 9 – Распространенность болезни Крона по регионам Казахстана (на 100 тыс. населения)

Регион/область	2015 год		2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	crude*	standard**	crude	standard	crude	standard	crude	standard	crude	standard
Акмолинская	17,4	16,4	15,8	14,9	15,0	14,2	12,8	12,2	11,1	10,4
Актюбинская	2,7	2,7	2,7	2,7	5,5	5,4	4,1	4,1	8,5	8,4
Алматинская	21,7	21,6	2,3	2,3	3,1	3,1	3,9	4,0	3,5	3,6
Атырауская	20,7	21,4	21,4	22,3	20,5	21,6	20,9	22,2	5,0	5,3
Восточно-Казахстанская	6,3	5,9	6,0	5,4	6,4	5,8	7,1	6,6	8,4	7,9
Жамбылская	1,9	1,8	1,2	1,1	2,1	2,1	2,1	2,2	7,1	7,0
Западно-Казахстанская	3,6	3,3	4,7	4,3	5,3	5,0	6,6	6,3	14,9	14,3
Карагандинская	1,4	1,3	2,2	2,0	3,2	2,9	4,0	3,7	6,1	5,7
Костанайская	5,2	4,6	7,7	7,5	5,6	5,2	4,3	3,9	4,3	4,0
Кызылординская	5,4	5,6	3,5	3,6	3,8	4,0	3,6	3,9	2,0	2,1
Мангистауская	1,6	1,7	4,0	4,2	2,9	3,1	6,3	6,7	4,0	4,2
Павлодарская	6,9	6,4	6,5	5,9	8,6	7,9	5,8	8,7	10,2	9,6
Северо-Казахстанская	4,1	3,8	3,7	3,6	3,8	3,5	3,4	3,3	4,0	3,7
Туркестанская	-	-	-	-	-	-	5,8	6,2	5,6	5,9
Шымкент	-	-	-	-	-	-	9,6	9,9	10,5	10,9
Южно-Казахстанская	13,7	14,8	6,5	6,8	2,9	2,9	-	-	-	-
город Алматы	3,4	3,2	5,8	5,3	9,0	8,3	10,1	9,2	8,1	7,4
город Нур-Султан	10,5	10,4	85,4	87,5	8,8	8,8	13,6	13,7	22,4	23,2
Республика Казахстан	8,9	8,6	9,9	9,9	5,8	5,8	7,0	6,9	7,8	7,8
* – crude – нестандартизованные («грубые») показатели; ** – standard – показатели, стандартизованные по полу и возрасту Примечания – Цветом выделены показатели, превышающие общереспубликанские значения										

Сравнивая официальные уровни заболеваемости и распространенности болезни Крона в Казахстане и в мире, можно утверждать, что Казахстан относится к регионам с более низкой подверженностью населения болезни Крона, сопоставимой со странами Восточной и Юго-Восточной Азии. Но, при этом, заболеваемость и распространенность в Атырауской области в период с 2015 года по 2018 год более близка по своим значениям странам Северной Европы, таких как Дания и Финляндия. Наивысшие показатели инцидентности и превалентности болезни Крона (30,2 и 85,4 на 100 тыс. населения, соответственно), которые наблюдались в городе Нур-Султан (Астана) в 2016 году приблизились к наблюдаемым значениям в странах традиционно с высоким уровнем заболеваемости и распространенности болезни Крона, таким как Австралия и США [171, p. 2775].

Атырауская область также опережала по показателям заболеваемости и распространенности язвенного колита в течение 2015-2018 годов (таблицы 10, 11). Но в 2019 году происходит резкое снижение и уровень заболеваемости и распространенности язвенного колита становится ниже среднего по стране аналогично с ситуацией с болезнью Крона.

Отдельного упоминания заслуживают данные по распространенности язвенного колита в Мангистауской области: в 2015 году в этом регионе был зафиксирован рекордно высокий уровень распространенности язвенного колита – 162,1 случая на 100 тыс. населения, но, уже в следующем 2016 году превалентность язвенного колита снижается практически в 10 раз и становится ниже среднего значения по стране. Помимо указанных областей, распространенность язвенного колита в разные периоды была выше общереспубликанских значений в Акмолинской, Восточно-Казахстанской, Западно-Казахстанской, Костанайской, Кызылординской, Павлодарской, Северо-Казахстанской, Южно-Казахстанской областях, а также в городах Шымкент и Нур-Султан. Но коэффициент превышения в этих регионах был более умеренным и не выходил за пределы $2 \pm 0,5$. Иммуноопосредованные заболевания, к которым относятся ВЗК, обычно преобладают у женщин. Если рассматривать все аутоиммунные заболевания вместе взятые, 8 из 10 пациентов – женщины. При ВЗК сообщалось о гендерных различиях для болезни Крона, но не для язвенного колита, хотя данные противоречивы и, возможно, зависят от географических регионов. В Европе и США распространенность болезни Крона у женщин выше, чем у мужчин, тогда как в Азии наблюдается обратное. Недавнее крупное исследование выявило еще более сложную связь между полом и эпидемиологией ВЗК. У молодых женщин в возрасте 10-14 лет риск болезни Крона был значительно ниже, чем у мужчин. Сообщается о снижении риска заболеваемости болезнью Крона для женщин по сравнению с мужчинами до 20%. Напротив, женщины в возрасте 25–29 лет и особенно те, кто старше 35 лет, более подвержены болезни Крона по сравнению со своими сверстниками-мужчинами. Наблюдается повышенный риск до 40%. У пожилых мужчин (младше 45 лет) частота случаев ЖК на 20% выше, чем у женщин [174].

Таблица 10 – Заболеваемость язвенным колитом по регионам Казахстана (на 100 тыс. населения)

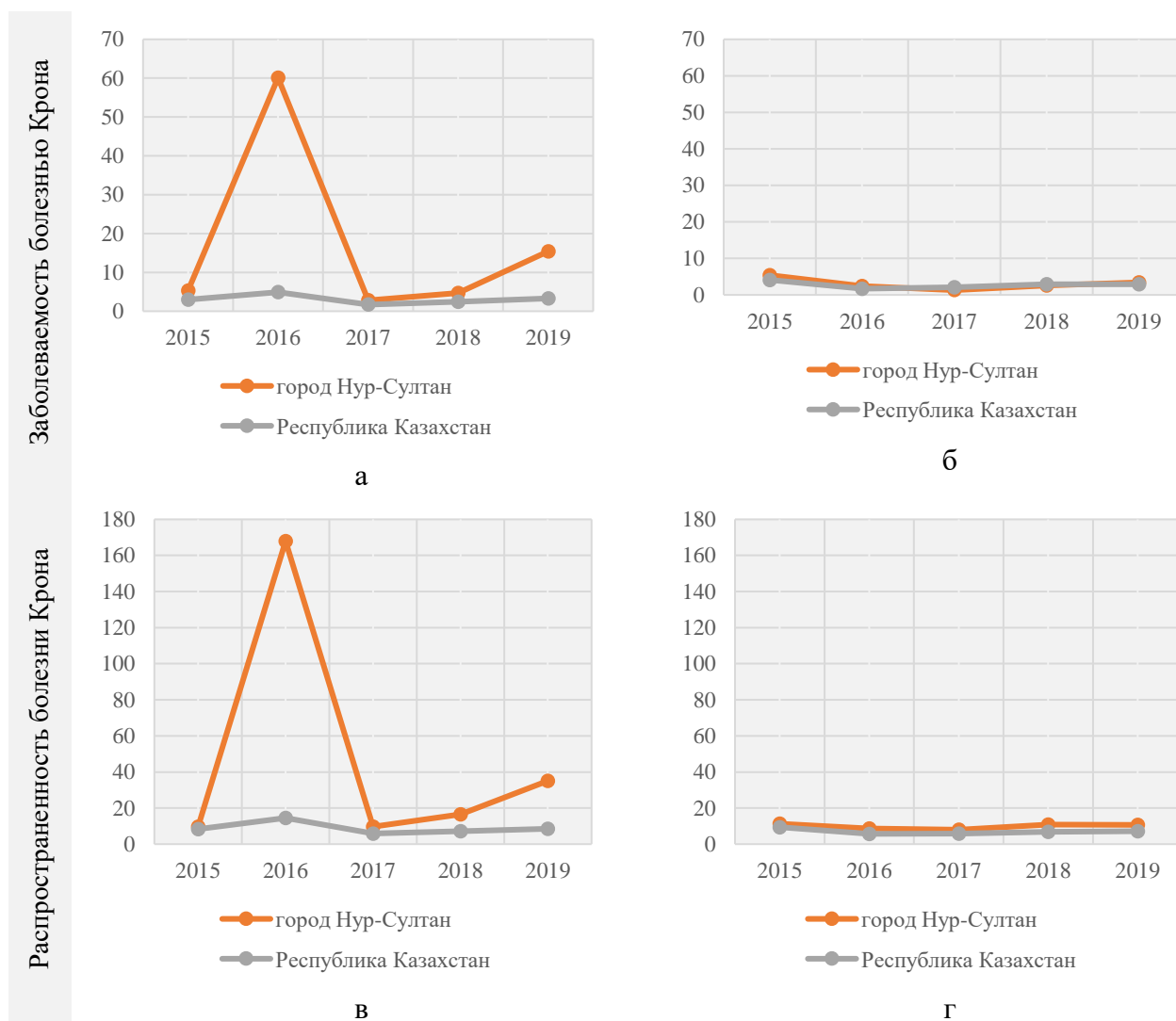
Регион/область	2015 год		2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	crude*	standard**	crude	standard	crude	standard	crude	standard	crude	standard
Акмолинская	5,4	5,2	4,2	4,0	3,8	3,5	3,2	3,0	2,7	2,5
Актюбинская	7,3	7,1	7,6	7,4	5,6	5,4	9,8	9,7	9,9	9,8
Алматинская	13,7	13,6	3,8	3,9	3,9	4,0	4,4	4,5	4,2	4,4
Атырауская	31,8	32,4	33,6	34,1	34,2	35,1	38,4	39,8	7,0	7,3
Восточно-Казахстанская	6,5	6,0	7,5	7,3	10,0	9,2	21,4	19,3	21,5	19,5
Жамбылская	5,7	6,0	9,6	9,9	6,5	6,8	9,2	9,5	8,5	8,8
Западно-Казахстанская	7,5	6,9	8,6	7,9	9,1	8,6	10,4	10,0	7,8	7,4
Карагандинская	3,7	4,4	5,8	6,6	6,1	6,4	4,0	4,0	6,4	6,3
Костанайская	5,7	5,0	13,5	12,4	13,7	12,7	8,3	7,4	6,7	5,9
Кызылординская	22,1	22,4	18,9	19,6	6,6	6,9	5,9	6,2	5,1	5,3
Мангистауская	25,2	26,4	5,6	5,8	5,8	6,0	9,7	10,4	8,9	9,6
Павлодарская	7,4	6,7	11,1	10,4	16,7	15,8	9,0	13,3	13,0	12,2
Северо-Казахстанская	7,8	6,9	8,3	7,6	9,0	7,7	7,5	7,0	4,6	4,2
Туркестанская	-	-	-	-	-	-	7,4	7,4	9,2	10,4
Шымкент	-	-	-	-	-	-	17,3	18,0	10,3	10,7
Южно-Казахстанская	12,1	12,7	10,4	11,2	11,8	12,8	-	-	-	-
город Алматы	4,8	4,4	6,6	6,2	9,1	8,4	12,4	11,3	11,5	10,5
город Нур-Султан	9,5	9,2	9,3	9,2	9,0	9,0	8,2	8,2	22,8	23,5
Республика Казахстан	10,2	10,0	9,2	9,1	9,4	9,3	10,4	10,3	9,8	9,7

* – crude – нестандартизованные («грубые») показатели;
 ** – standard – показатели, стандартизованные по полу и возрасту
 Примечания – Цветом выделены показатели, превышающие общереспубликанские значения

Таблица 11 – Распространенность язвенного колита по регионам Казахстана (на 100 тыс. населения)

Регион/область	2015 год		2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	crude*	standard**	crude	standard	crude	standard	crude	standard	crude	standard
Акмолинская	40,6	36,8	38,9	35,2	41,1	37,4	33,7	30,9	23,5	22,0
Актюбинская	21,5	21,1	21,8	21,3	21,9	21,4	31,1	30,7	33,0	32,9
Алматинская	38,6	38,5	10,0	10,1	10,7	10,9	14,2	14,6	14,1	14,5
Атырауская	68,1	70,0	66,7	68,2	69,0	71,3	72,0	75,1	17,7	18,4
Восточно-Казахстанская	26,8	24,1	25,8	23,9	31,7	28,9	56,2	51,1	59,1	54,2
Жамбылская	8,7	9,0	15,4	16,0	13,2	13,8	18,1	19,1	17,4	18,2
Западно-Казахстанская	32,9	30,6	38,2	35,6	40,3	37,9	48,6	46,4	63,5	60,6
Карагандинская	21,1	22,2	27,2	27,0	26,6	25,4	23,1	21,6	27,3	25,8
Костанайская	14,2	12,5	32,3	29,7	40,7	36,3	31,8	28,4	28,3	24,9
Кызылординская	44,8	45,9	40,1	41,8	13,3	13,8	13,3	14,1	12,4	13,1
Мангистауская	162,1	171,3	16,5	17,2	15,4	16,2	18,1	19,6	20,3	22,0
Павлодарская	28,1	25,6	42,3	38,7	60,9	56,1	34,7	51,0	54,8	50,5
Северо-Казахстанская	44,6	39,8	48,8	43,2	47,8	42,2	45,1	42,2	45,6	40,6
Туркестанская область	-	-	-	-	-	-	22,5	22,1	22,0	24,8
Шымкент	-	-	-	-	-	-	51,6	53,7	45,5	47,9
Южно-Казахстанская	63,0	64,0	28,8	31,3	50,9	55,5	-	-	-	-
город Алматы	12,3	11,0	26,3	23,3	31,4	28,3	40,1	36,3	36,0	33,0
город Нур-Султан	31,0	30,3	34,2	33,6	37,8	37,3	47,1	47,0	73,4	75,3
Республика Казахстан	38,7	38,0	28,7	27,9	33,5	32,7	33,8	33,3	33,6	33,3
* – crude – нестандартизованные («грубые») показатели; ** – standard – показатели, стандартизованные по полу и возрасту Примечания – Цветом выделены показатели, превышающие общереспубликанские значения										

Нами также были рассмотрены половые различия заболеваемости и распространенности болезни Крона и язвенного колита. Согласно таблицам 12 и 13, гендерные различия по общереспубликанским значениям заболеваемости и распространенности болезни Крона не выражены. Но при этом выяснилось, что взрывной рост заболеваемости и распространенности болезни Крона, наблюдаемый в 2016 году в городе Астана, был обусловлен резким скачком количества мужчин с болезнью Крона. В указанном периоде общереспубликанский показатель заболеваемости болезнью Крона был равен 4,9 случаев на 100 тыс. мужчин, тот же показатель по городу Астана составил 60,1 случаев на 100 тыс. населения. Аналогичная ситуация наблюдалась и с распространенностью болезни Крона, республиканский уровень распространенности был равен 14,5 случаев на 100 тыс. населения, а показатель г. Астана – 167,9 случаев на 100 тыс. населения. На рисунке 7 продемонстрированы колебания заболеваемости и распространенности болезни Крона среди мужчин и женщин по РК и в г. Нур-Султан.



а, в – мужчины; б, г – женщины

Рисунок 7 – Заболеваемость и распространенность болезни Крона среди мужчин и женщин (на 100 тыс. населения)

Таблица 12 – Заболеваемость болезнью Крона по полу (на 100 тыс. населения)

Регион/Область	2015 год		2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Акмолинская	1,1	1,1	1,8	0,6	0,3	0,3	0,5	0,0	2,6	5,6
Актюбинская	0,9	1,5	0,5	1,5	1,6	1,2	1,1	0,5	1,3	1,4
Алматинская	19,0	8,2	1,0	1,5	1,0	1,0	1,2	1,0	0,9	0,7
Атырауская	7,5	8,7	11,0	9,4	10,2	7,9	11,6	9,4	2,4	3,8
Восточно-Казахстанская	1,9	1,2	0,7	2,0	2,2	2,0	2,7	2,1	1,4	2,9
Жамбылская	0,5	0,9	0,4	0,9	2,1	1,3	0,9	0,7	7,2	3,9
Западно-Казахстанская	1,5	0,0	0,3	0,6	0,9	0,3	1,8	2,2	3,0	1,6
Карагандинская	0,0	0,2	0,1	0,0	0,4	0,3	0,7	0,6	1,5	1,8
Костанайская	3,2	1,2	2,2	2,6	1,5	1,7	1,3	1,0	1,8	0,7
Кызылординская	3,4	2,8	1,0	0,8	2,0	0,8	0,5	1,3	0,2	1,2
Мангистауская	0,9	0,9	0,9	2,2	0,3	0,0	1,1	0,6	2,0	2,6
Павлодарская	2,0	1,7	1,0	2,8	2,3	1,4	3,2	1,0	1,3	3,1
Северо-Казахстанская	0,0	0,7	0,3	1,5	0,3	1,1	0,0	0,7	0,3	0,0
Туркестанская	-	-	-	-	-	-	2,1	1,5	0,9	1,0
Шымкент	-	-	-	-	-	-	3,2	3,1	4,1	3,6
Южно-Казахстанская	3,9	4,4	2,3	1,9	3,1	1,9	-	-	-	-
Алматы	1,2	1,5	2,8	1,5	3,5	2,8	10,7	8,5	9,4	6,6
Нур-Султан	5,4	5,3	2,4	60,1	1,3	2,8	2,6	4,7	3,4	15,4
Республика Казахстан	4,1	3,0	1,7	4,9	2,1	1,7	2,9	2,4	2,9	3,3

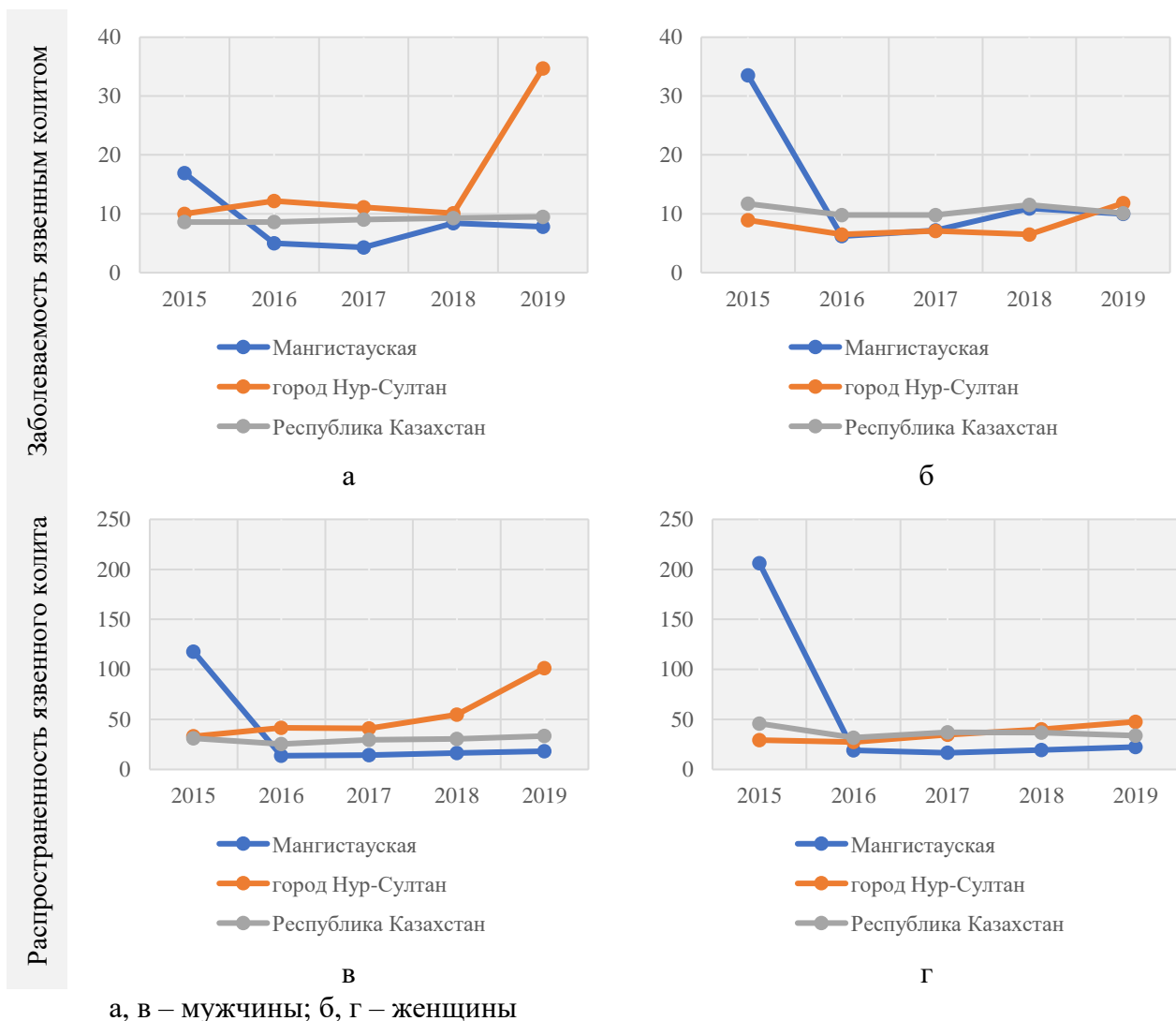
Примечания – Цветом выделены показатели, превышающие общереспубликанские значения в 1,5 и более раза

Таблица 13 – Распространенность болезни Крона по полу (на 100 тыс. населения)

Регион / Область	2015 год		2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Акмолинская	11,9	23,4	12,1	19,7	10,2	20,1	9,1	16,8	10,3	12,0
Актюбинская	2,3	3,2	2,3	3,2	5,9	5,1	4,4	3,8	9,5	7,5
Алматинская	27,7	15,6	2,1	2,5	3,4	2,8	4,0	3,8	3,6	3,4
Атырауская	27,2	14,1	21,1	21,7	19,0	21,9	19,9	22,0	3,7	6,3
Восточно-Казахстанская	5,9	6,8	6,2	5,7	6,8	5,9	7,8	6,4	7,4	9,5
Жамбылская	2,3	1,5	0,9	1,5	2,3	2,0	2,4	1,8	8,9	5,2
Западно-Казахстанская	5,1	1,9	5,4	3,9	6,3	4,1	6,1	7,0	14,8	15,1
Карагандинская	1,5	1,4	2,2	2,1	3,7	2,6	4,5	3,5	6,6	5,5
Костанайская	7,1	3,1	7,3	8,2	5,0	6,3	3,9	4,8	3,5	5,1
Кызылординская	6,5	4,4	2,8	4,1	3,3	4,3	1,2	6,1	1,2	2,7
Мангистауская	1,5	1,6	3,7	4,4	2,7	3,0	6,6	6,0	2,9	5,2
Павлодарская	5,8	8,1	6,0	7,0	8,3	9,0	10,2	3,6	9,3	11,2
Северо-Казахстанская	2,4	5,9	2,0	5,6	2,1	5,6	1,7	5,1	2,8	5,3
Туркестанская область	-	-	-	-	-	-	4,7	7,4	5,3	5,9
Шымкент	-	-	-	-	-	-	11,1	8,0	11,7	9,2
Южно-Казахстанская	12,9	14,5	6,7	6,2	3,4	2,3	-	-	-	-
город Алматы	3,2	3,6	7,3	4,0	9,5	8,5	11,0	9,0	9,4	6,6
город Нур-Султан	11,3	9,6	8,7	167,9	8,0	9,7	10,9	16,6	10,7	35,0
Республика Казахстан	9,4	8,3	5,7	14,5	5,8	5,9	6,8	7,2	7,1	8,5
Примечания – Цветом выделены показатели, превышающие общереспубликанские значения в 1,5 и более раза										

Примечательно, что в следующем 2017 году показатели как распространенности, так и заболеваемости болезнью Крона в г. Астана не столь сильно отличались от республиканского уровня, более того, уровень распространенности болезни Крона среди мужчин г. Астана в 2017 году гораздо ниже количества первичной заболеваемости 2016 года, что нехарактерно для хронических заболеваний, к которым относится болезнь Крона.

По значениям заболеваемости и распространенности язвенного колита в РК в целом также не было обнаружено выраженных половых различий (таблицы 14, 15). Также выяснилось, что отмеченный в 2015 году высокий уровень распространенности язвенного колита в Мангистауской области в большей степени обусловлены высоким уровнем распространенности язвенного колита среди женщин, хотя уровень распространенности язвенного колита среди мужчин также сильно превышали данный показатель по стране. В 2019 году заболеваемость и распространенность язвенного колита в г. Нур-Султан резко повысились среди мужчин (рисунок 8).



а, в – мужчины; б, г – женщины

Рисунок 8 – Заболеваемость и распространенность язвенного колита среди мужчин и женщин (на 100 тыс. населения)

Таблица 14 – Заболеваемость язвенным колитом по полу (на 100 тыс. населения)

Регион/Область	2015 год		2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Акмолинская	6,6	4,2	5,8	2,5	4,5	3,1	2,6	3,9	2,1	3,4
Актюбинская	6,9	7,8	6,2	9,0	6,3	4,8	11,4	8,2	11,2	8,4
Алматинская	15,4	11,9	3,2	4,5	3,4	4,4	4,6	4,2	4,4	4,0
Атырауская	32,1	31,4	34,3	32,8	35,6	32,7	37,9	38,9	6,4	7,5
Восточно-Казахстанская	6,5	6,5	7,6	7,4	10,9	9,1	27,5	14,5	26,4	16,1
Жамбылская	6,3	5,1	10,4	8,8	6,3	6,7	10,8	7,4	9,8	7,2
Западно-Казахстанская	9,7	5,2	10,6	6,4	10,2	8,0	9,9	10,8	8,9	6,6
Карагандинская	3,4	4,0	6,0	5,5	6,7	5,3	4,5	3,4	5,3	7,6
Костанайская	6,9	4,3	13,6	13,4	13,0	14,4	10,1	6,3	7,5	5,8
Кызылординская	27,4	16,8	23,3	14,5	6,1	7,1	5,9	5,8	5,5	4,7
Мангистауская	33,5	16,9	6,2	5,0	7,2	4,3	10,9	8,4	10,0	7,8
Павлодарская	8,5	6,2	10,5	11,7	17,9	15,4	14,4	6,4	10,4	16,0
Северо-Казахстанская	9,9	5,6	10,5	5,9	12,3	5,2	8,9	6,1	4,9	4,2
Туркестанская	-	-	-	-	-	-	6,6	8,7	11,3	7,2
Шымкент	-	-	-	-	-	-	20,2	14,2	12,8	7,6
Южно-Казахстанская	15,8	8,4	12,7	8,0	13,1	10,5	-	-	-	-
город Алматы	5,3	4,2	6,7	6,4	8,4	10,0	13,4	11,3	12,5	10,2
город Нур-Султан	8,9	10,0	6,5	12,2	7,1	11,1	6,5	10,1	11,8	34,7
Республика Казахстан	11,7	8,6	9,8	8,6	9,8	9,0	11,5	9,3	10,1	9,5

Примечания – Цветом выделены показатели, превышающие общереспубликанские значения в 1,5 и более раза

Таблица 15 – Распространенность язвенного колита по полу (на 100 тыс. населения)

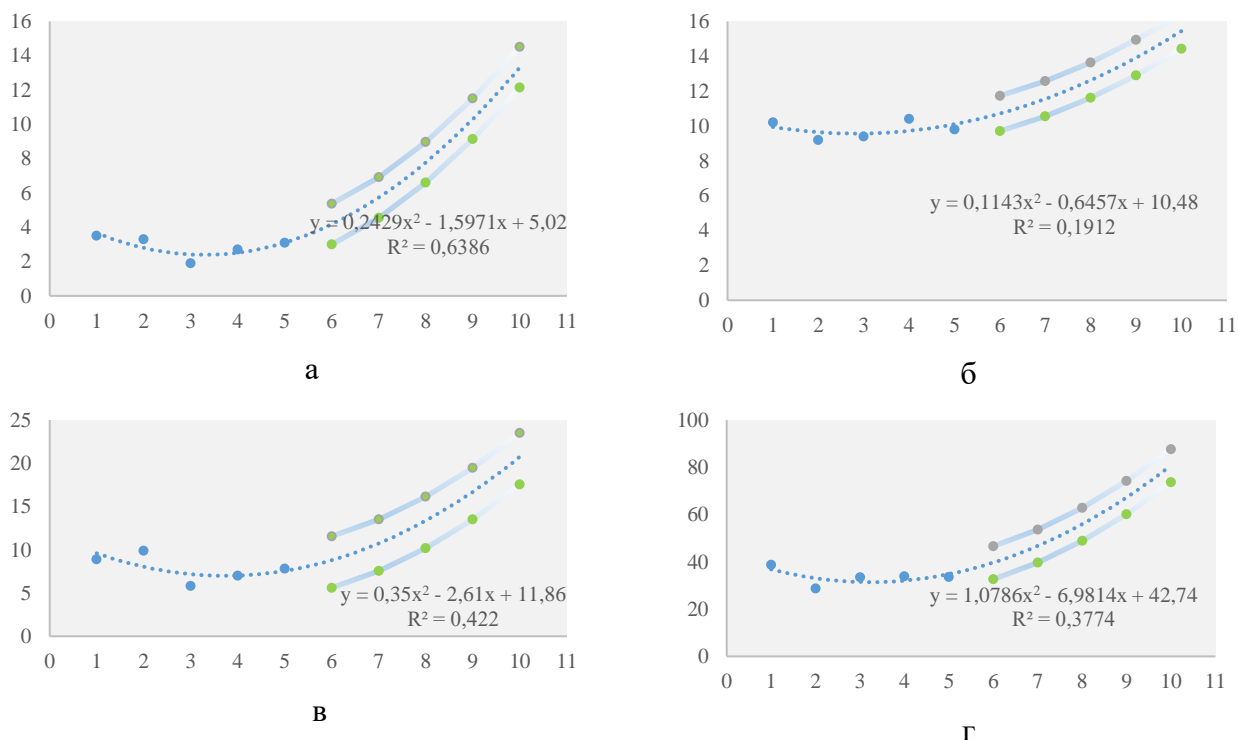
Регион/Область	2015 год		2016 год		2017 год		2018 год		2019 год	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
Акмолинская	54,9	25,3	53,0	23,9	54,6	26,8	45,7	20,7	22,9	24,0
Актюбинская	21,1	22,0	20,4	23,2	23,5	20,2	33,5	28,6	32,4	33,7
Алматинская	43,1	34,0	7,9	12,3	8,5	12,9	13,4	15,1	13,4	14,8
Атырауская	77,1	58,9	78,1	54,9	79,0	58,6	81,6	61,9	14,7	20,7
Восточно-Казахстанская	33,8	19,2	26,5	24,9	33,6	29,7	67,6	43,6	64,8	52,9
Жамбылская	10,4	6,9	17,1	13,7	12,7	13,6	17,3	18,9	20,8	14,0
Западно-Казахстанская	39,6	25,8	45,3	30,6	46,8	33,5	54,0	42,7	68,9	57,7
Карагандинская	23,4	18,6	31,6	22,3	31,1	21,5	24,8	21,2	27,7	26,9
Костанайская	16,4	11,8	32,4	32,2	44,3	36,6	35,8	27,3	32,7	23,5
Кызылординская	56,2	33,3	51,5	28,7	15,4	11,2	12,4	14,2	12,7	12,2
Мангистауская	206,1	117,8	19,2	13,7	16,6	14,3	19,5	16,5	22,5	18,1
Павлодарская	30,1	26,0	43,6	40,8	63,1	58,5	58,4	23,2	50,8	59,2
Северо-Казахстанская	49,3	39,4	55,4	41,6	51,8	43,5	49,8	40,5	47,5	43,4
Туркестанская	-	-	-	-	-	-	19,1	27,6	24,1	20,0
Шымкент	-	-	-	-	-	-	60,4	42,1	51,7	38,8
Южно-Казахстанская	80,3	45,5	32,9	24,7	61,0	40,7	-	-	-	-
город Алматы	14,5	9,6	31,9	19,7	33,6	28,8	43,1	36,4	37,4	34,3
город Нур-Султан	29,2	33,1	27,4	41,6	34,8	41,1	40,2	54,8	47,7	101,3
Республика Казахстан	45,9	31,1	31,8	25,4	37,1	29,7	36,7	30,6	33,8	33,4
Примечания – Цветом выделены показатели, превышающие общереспубликанские значения в 1,5 и более раза										

Согласно прогнозу, основанному на полиномиальной регрессии, заболеваемость и распространенность как болезни Крона, так и язвенного колита будет расти в ближайшие 3 года, при условии сохранения тенденции заболеваемости ВЗК, наблюдаемых за последние 5 лет (таблица 16).

Таблица 16 – Прогнозные значения ВЗК, полученные на основе полиномиальной регрессии

Показатели (на 100 тыс. населения)	Фактическое значение			Прогноз (значение±2σ)		
	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год	2021 год	2022 год
Заболеваемость БК	1,9	2,7	3,1	4,2±1,2	5,7±1,2	7,8±1,2
Распространенность БК	5,8	7	7,8	8,8±2,8	10,7±2,8	13,4±2,8
Заболеваемость ЯК	9,4	10,4	9,8	10,7±1,0	11,6±1,0	12,6±1,0
Распространенность ЯК	33,5	33,8	33,6	39,7±6,9	46,7±6,9	55,9±6,9

Необходимо отметить, что необходимо относиться с осторожностью к данному прогнозу, так как величина коэффициента детерминации R^2 далека от единицы (рисунок 9), тем не менее, можно проследить тенденцию к росту показателей заболеваемости как болезни Крона, так и язвенного колита.



а – заболеваемость болезнью Крона; б – заболеваемость Язвенным колитом; в – распространенность болезни Крона; г – распространенность Язвенного колита

Рисунок 9 – Прогноз заболеваемости и распространенности ВЗК, основанный на полиномиальной регрессии

Примечания:

1. По оси абсцисс указаны периоды с 2015года по 2024 год
2. По оси ординат расположены показатели заболеваемости и распространенности на 100 тыс. населения

По 3-периодному скользящему среднему также ожидается увеличение показателей заболеваемости болезнью Крона и язвенного колита, причем темпы прироста заболеваемости болезнью Крона более высоки, чем темпы прироста заболеваемости язвенного колита (таблица 17).

Таблица 17 – Прогнозные значения ВЗК, полученные на основе 3-периодного скользящего среднего значения

Показатели (на 100 тыс. населения)	Фактическое значение			Темп прироста, %	Прогноз на 2020 год
	2017 год	2018 год	2019 год		
Заболеваемость БК	1,9	2,7	3,1	63,2	2,6
Распространенность БК	5,8	7	7,8	34,5	6,9
Заболеваемость ЯК	9,4	10,4	9,8	4,3	9,9
Распространенность ЯК	33,5	33,8	33,6	0,3	33,6

Прогнозы, основанные на скользящих средних, также не лишены недостатков, основной из которых, запаздывание данных из-за влияния более ранних низких значений, это хорошо видно на рисунке 10.



а – заболеваемость болезнью Крона; б – заболеваемость Язвенным колитом; в – распространенность болезни Крона; г – распространенность Язвенного колита

Рисунок 10 – Прогноз заболеваемости и распространенности ВЗК, основанный 3-периодном скользящем среднем (на 100 тыс. населения)

В связи тем, что были обнаружены аномальные всплески в заболеваемости было решено изучить влияние количества гастроэнтерологов на регистрируемую заболеваемость.

Врачебные кадры являются наиболее значимой частью профессиональных ресурсов здравоохранения, так как отвечают за достижение клинических результатов и эффективность работы отдельных объектов и структур здравоохранения [175].

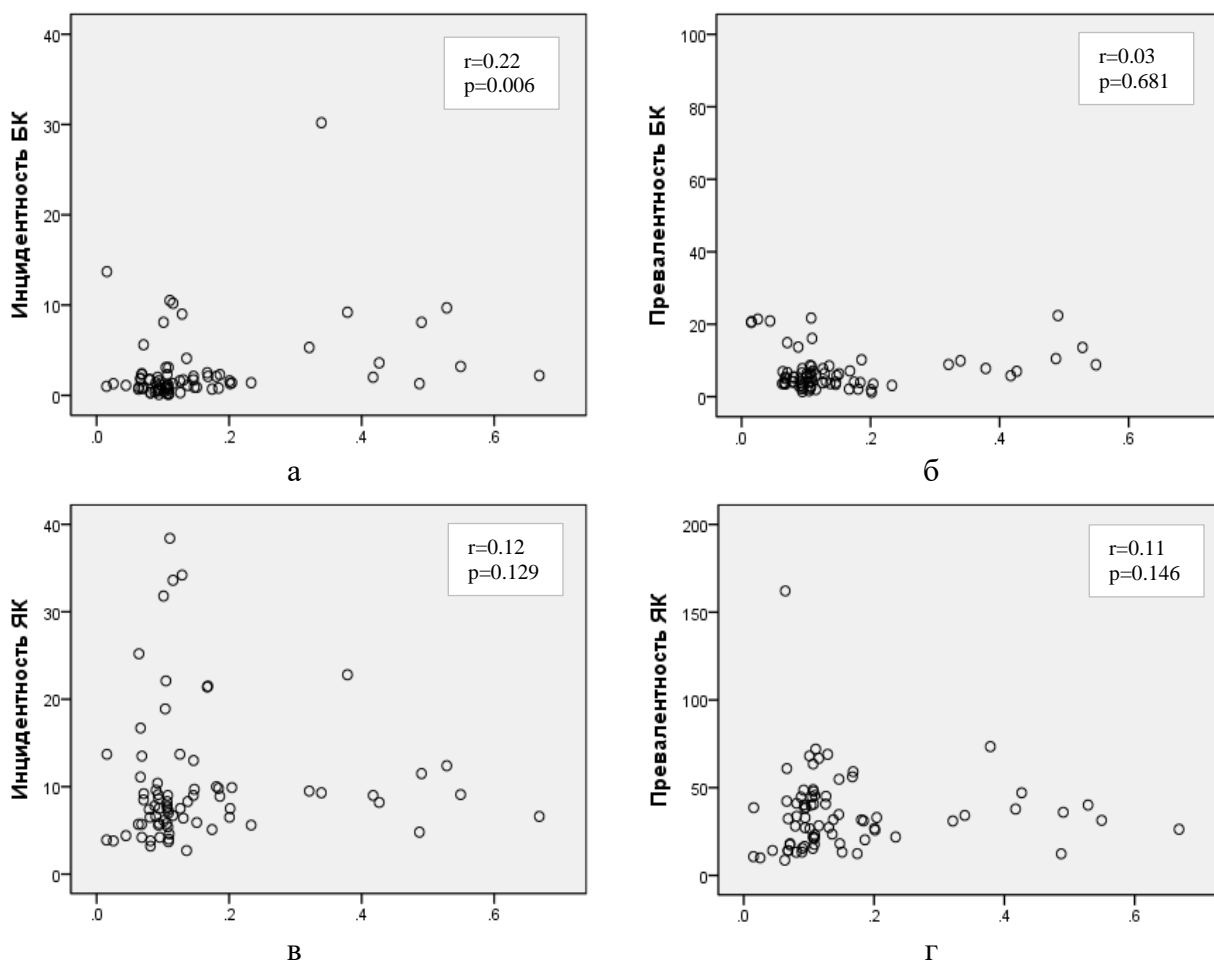
Согласно приказу МЗ РК от 25 ноября 2020 года №21679 «Об утверждении минимальных нормативов обеспеченности регионов медицинскими работниками» минимальный норматив обеспеченности регионов гастроэнтерологами равен 0,05 врача на 10 000 населения (В приказе МЗ РК от 7 апреля 2010 года №238 минимальный норматив обеспеченности взрослого населения гастроэнтерологами был равен 0,05 врача на 10 000 населения, детского населения – 0,03 врача на 10 000 населения). По данным годовой отчетной формы 17 "Отчет о медицинских и фармацевтических кадрах" в системе здравоохранения (в государственном и частном секторе) обеспеченность населения врачами гастроэнтерологами по регионам имела ощутимые различия, при этом только в Алматинской области наблюдалось несоответствие минимальным требованиям (таблица 18).

Таблица 18 – Обеспеченность населения врачами гастроэнтерологами за 2015-2019 годы

Наименование региона	Обеспеченность на 10 000 населения				
	2015	2016	2017	2018	2019
Республика Казахстан	0,14	0,17	0,17	0,17	0,18
Акмолинская	0,11	0,10	0,08	0,08	0,14
Актюбинская	0,11	0,11	0,23	0,18	0,20
<i>Алматинская</i>	<i>0,02</i>	<i>0,03</i>	<i>0,01</i>	<i>0,04</i>	<i>0,07</i>
Атырауская	0,10	0,12	0,13	0,11	0,11
Восточно-Казахстанская	0,20	0,20	0,18	0,17	0,17
Жамбылская	0,06	0,09	0,08	0,07	0,07
Западно-Казахстанская	0,09	0,09	0,09	0,09	0,11
Карагандинская	0,11	0,09	0,10	0,11	0,13
Костанайская	0,07	0,07	0,13	0,14	0,12
Кызылординская	0,10	0,10	0,09	0,15	0,17
Мангистауская	0,06	0,09	0,11	0,15	0,19
Павлодарская	0,08	0,07	0,07	0,15	0,15
Северо-Казахстанская	0,09	0,11	0,11	0,13	0,11
Южно-Казахстанская	0,11	0,11	0,12	-	-
Туркестанская	-	-	-	0,07	0,07
г. Шымкент	-	-	-	0,17	0,16
г. Алматы	0,49	0,67	0,55	0,53	0,49
г. Нур-Султан	0,32	0,34	0,42	0,43	0,38

Для проверки гипотезы влияния количества врачей гастроэнтерологов и выставленных диагнозов ВЗК мы провели корреляционный анализ между указанными показателями, включающих в себя данные за 2015–2019 годы по 16 региональным единицам Казахстана.

В результате статистически значимая корреляция обеспеченности населения врачами гастроэнтерологами была обнаружена только с инцидентностью болезни Крона, но значение коэффициента равное 0,22 свидетельствует о слабой зависимости, с остальными показателями заболеваемости и распространенности ВЗК статистически значимой связи вовсе не было (рисунок 11).



а, б, в, г – обеспеченность население гастроэнтерологами

Рисунок 11 – Корреляция обеспеченности населения гастроэнтерологами с показателями заболеваемости и распространенности ВЗК

3.2 Распространенность воспалительных заболеваний кишечника при их активном выявлении

С 1 января по 31 декабря 2017 года по регионам Казахстана было проведено перекрестное исследование по активному выявлению случаи ВЗК среди населения. В исследование вошло 115556 респондентов со всей страны. В ходе исследования было подтверждено 128 случаев ВЗК, из которых 36

случаев заболевания – болезни Крона и 92 случая – язвенного колита. Распространенность ВЗК с поправкой на возраст и пол составила 113,9 на 100 000 населения. Стандартизованная по полу и возрасту распространенность язвенного колита составила 84,4 случаев на 100 000 населения, а болезни Крона – 29,5 на 100 000 населения. На рисунке 12 представлены этапы проведенного кросс-секционного исследования.

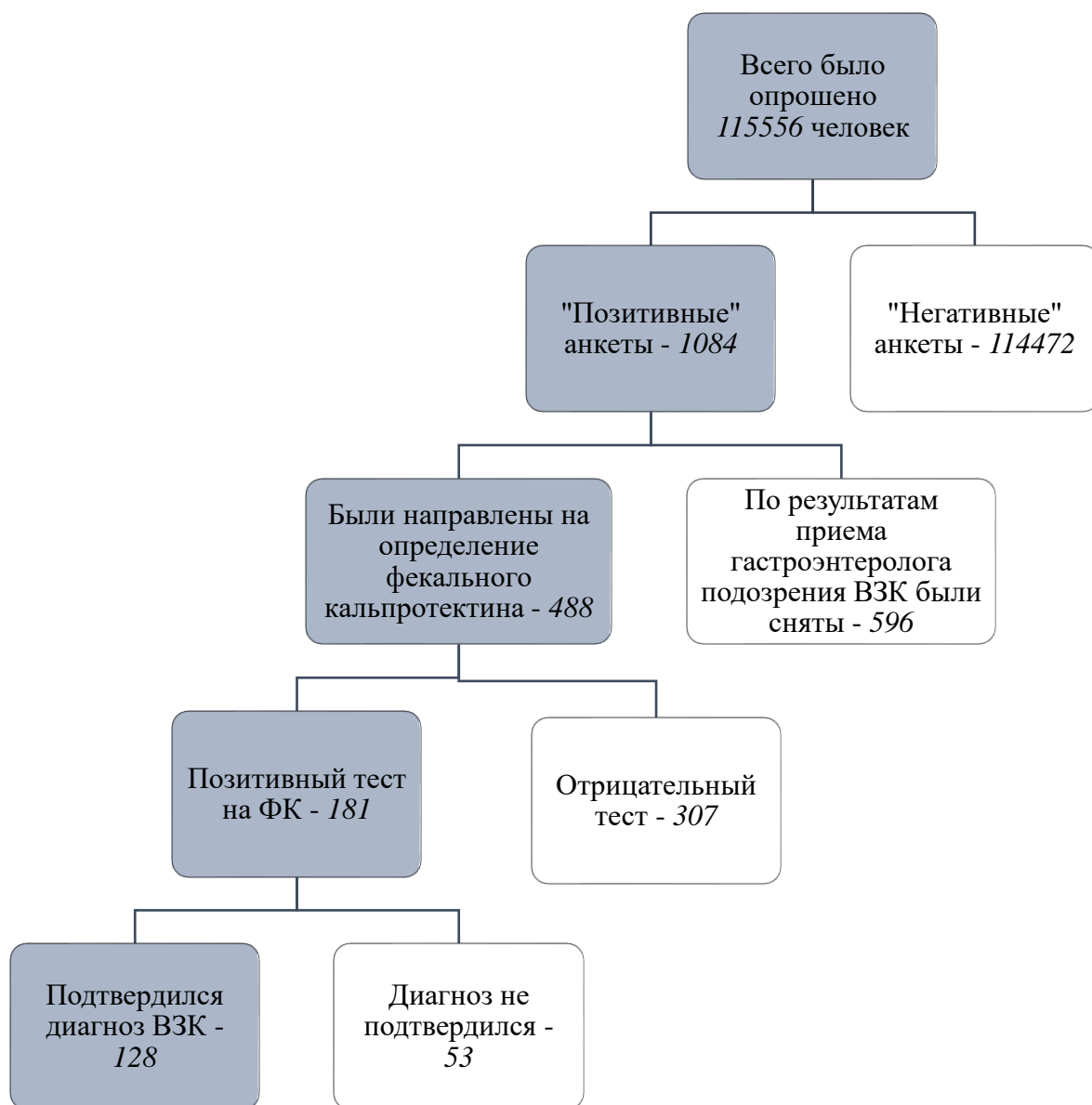


Рисунок 12 – Этапы выявления случаев ВЗК в исследовании

Средний возраст респондентов составил $44,2 \pm 15,1$ года, 36,1% были мужчинами и 63,9% были женщинами. Демографические характеристики описаны в таблице 19.

Таблица 19 – Демографические характеристики участников исследования

Показатель		n (%)
Возрастные категории, в годах	18-29	24707 (21,4)
	30-39	21224 (18,4)
	40-49	21364 (18,5)
	50-59	27973 (24,2)
	60 и старше	20288 (17,6)
Пол	Мужчины	41708 (36,1)
	Женщины	73848 (63,9)
Место проживания	Город	92908 (80,4)
	Село	22648 (19,6)
Регион	Алматы	37444 (32,4)
	Восток	25332 (21,9)
	Запад	11108 (9,6)
	Север	29107 (25,2)
	Юг	12565 (10,9)

Общий отклик респондентов (response rate) составил 86,5%. Доля участников исследований, набранных в поликлиниках, составила 57,5%, студентов высших учебных заведений – 11,0, и 31,5% были работниками различных учреждений. При этом отклик респондентов в поликлиниках, университетах и на предприятиях был, соответственно, на уровне 83,6, 92,4% и 90,2%.

Самая высокая распространенность ВЗК была в возрастной группе от 30 до 39 лет – $155,5^{0/0000}$ [95% ДИ: $100,9-210,1^{0/0000}$], язвенный колит также чаще встречался именно в этой возрасте – $117,8^{0/0000}$ [95% ДИ: $69,8-165,7^{0/0000}$]. Распространенность болезни Крона была наиболее высока в возрастной категории 40-49 лет – $42,1^{0/0000}$ [95% ДИ: $11,7-72,5^{0/0000}$], но разница этого показателя была минимальной с возрастными категориями 18-29, 30-39 лет (таблица 20).

В целом ВЗК были более распространенными у мужчин ($129,5^{0/0000}$ [95% ДИ: $94,3-164,6^{0/0000}$]), чем у женщин ($100,2^{0/0000}$ [95% ДИ: $77,1-123,3^{0/0000}$]), при этом язвенным колитом чаще страдали мужчины ($107,9^{0/0000}$ [95% ДИ: $75,7-140,1^{0/0000}$]), болезнь Крона же чаще присутствовала у женщин ($36,6^{0/0000}$ [95% ДИ: $22,3-50,9^{0/0000}$]).

Городское население имеет более высокую распространенность ВЗК ($114,1^{0/0000}$ [95% ДИ: $92,2-136,0^{0/0000}$]), чем сельское население ($97,1^{0/0000}$ [95% ДИ: $54,8-139,5^{0/0000}$]). Различия в распространенности ВЗК и его типах по возрасту, полу и географическому положению показаны в таблице 20.

В восточном регионе наблюдалась самая высокая распространенность ВЗК с поправкой на возраст и пол ($126,5^{0/0000}$ [95% ДИ: $15,4-237,6^{0/0000}$]), в то время как южный регион имел самый низкий показатель пол ($87,7^{0/0000}$ [95% ДИ: $0-176,2^{0/0000}$]).

Таблица 20 – Распространенность ВЗК и ее типов по возрасту, полу и географическому положению в Казахстане

Показатель	ВЗК		ЯК		БК	
	на 100 тыс. населения	95%ДИ	на 100 тыс. населения	95%ДИ	на 100 тыс. населения	95%ДИ
Возрастные категории, в годах						
18-29	129,5	83,3-175,7	89,0	50,2-127,9	40,5	13-67,9
30-39	155,5	100,9-210,1	117,8	69,8-165,7	37,7	8,5-66,9
40-49	117,0	69,4-164,7	74,9	36-113,8	42,1	11,7-72,5
50-59	75,1	41,5-108,7	53,6	24,7-82,5	21,4	1,6-41,3
60 и старше	83,8	41,7-125,9	69,0	30,4-107,6	14,8	0-36,4
Всего	110,8	91,5-130,1	79,6	63,2-96,1	31,2	20,7-41,6
Пол						
Мужчины	129,5	94,3-164,6	107,9	75,7-140,1	21,6	6,0-37,2
Женщины	100,2	77,1-123,3	63,6	45,1-82,2	36,6	22,3-50,9
Место проживания						
Город	114,1	92,2-136,0	81,8	63,2-100,4	32,3	20,4-44,2
Село	97,1	54,8-139,5	70,6	33,9-107,3	26,5	2,0-51,0

Распространенность язвенного колита с поправкой на возраст и пол была самой высокой в восточном регионе (108,2⁰/₀₀₀₀ [95% ДИ: 3,6-212,9⁰/₀₀₀₀]), а самая низкая - в Алматы (72,4⁰/₀₀₀₀ [95% ДИ: 9,4-135,5⁰/₀₀₀₀]) и западном регионе (72,5⁰/₀₀₀₀ [95% ДИ: 0-190,7⁰/₀₀₀₀]). Напротив, самая высокая распространенность болезни Крона с поправкой на возраст и пол была отмечена в Алматы (48,7⁰/₀₀₀₀ [95% ДИ: 0-98,2⁰/₀₀₀₀]), а самая низкая - в южном регионе (6,6⁰/₀₀₀₀ [95% ДИ: 0-35,5⁰/₀₀₀₀]). Разница в распространенности ВЗК и ее типов по регионам показана в таблице 21.

Таблица 21 – Распространенность ВЗК по регионам

Регион	ВЗК		ЯК		БК	
	на 100 тыс. населения	95%ДИ	на 100 тыс. населения	95%ДИ	на 100 тыс. населения	95%ДИ
1	2	3	4	5	6	7
Нестандартизованные показатели						
Алматы	120,2	84,3-156,1	72,1	43,9-100,3	48,1	24,7-71,5
Восток	114,5	71,5-157,5	94,7	55,3-134,2	19,7	0-40,2
Запад	108,0	42,0-174,0	72,0	16,3-127,8	36,0	0-79,2
Север	106,5	67,8-145,2	79,0	45,4-112,7	27,5	6,2-48,8
Юг	87,5	31,3-143,7	79,6	25,6-133,6	8,0	0-35,0
Всего	110,8	91,5-130,1	79,6	63,2-96,1	31,2	20,7-41,6
Показатели, стандартизованные по полу и возрасту						
Алматы	121,1	41,0-201,3	72,4	9,4-135,5	48,7	0-98,2

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6	7
Восток	126,5	15,4-237,6	108,2	3,6-212,9	18,3	0-55,5
Запад	102,4	0-235,3	72,5	0-190,7	29,9	0-90,5
Север	109,4	20,7-198,1	84,9	4,6-165,3	24,5	0-62,0
Юг	87,7	0-176,2	81,1	0-164,8	6,6	0-35,5
Всего	113,9	69,0-158,9	84,4	44,8-123,9	29,5	8,2-50,9

Большинство выявленных случаев язвенного колита приходились на левосторонний колит (E2) – 44,6%, а при болезни Крона наиболее распространенными были случаи терминального илеита (L1) – 41,7 и илеоколита (L3) – 38,9% (таблица 22).

Таблица 22 – Клинические характеристики ВЗК на основе Монреальской классификации

Тип ВЗК	Классификация	Субтип	n (%)
ЯК (N=92)	По локализации	E1 (Проктит)	30 (32,6)
		E2 (Левосторонний колит)	41 (44,6)
		E3 (Панколит)	21 (22,8)
	По тяжести	S1 (Легкая форма)	21 (22,8)
		S2 (Умеренная форма)	47 (51,1)
		S3 (Тяжелая форма)	24 (26,1)
БК (N=36)	По локализации	L1 (Терминальный илеит)	15 (41,7)
		L2 (Колит)	7 (19,4)
		L3 (Илеоколит)	14 (38,9)
	По течению	V1 (Воспалительное течение)	20 (55,6)
		V2 (Стриктурирующее течение)	14 (38,9)
		V3 (Фистулизирующее течение)	2 (5,6)
		p (Перианальная болезнь)	1 (2,8)

Также мы изучали влияние демографических и клинических характеристик на осведомленность населения о своем статусе ВЗК.

Из 128 выявленных случаев ВЗК 25 (19,5%) не знали о своем диагнозе. Среди этих неосведомленных субъектов о своем заболевании в 16 (64%) случаях был язвенный колит и в 9 (36%) была болезнь Крона.

Таблица 23 показывает, что демографические характеристики, такие как возраст, пол и географическое положение, статистически не были связаны с уровнем осведомленности о ВЗК.

Таблица 23 – Связь между состоянием осведомленности о своем статусе ВЗК и демографическими характеристиками

Показатель		Неосведомленные N=25	Осведомленные N=103	P-value
Пол	Мужчины	7 (28%)	47 (45.6%)	0,121 ^a
	Женщины	18 (72%)	56 (54.4%)	
Возраст	18 - 40 лет (A2)	16 (64%)	50 (48.5%)	0,187 ^a
	>40 лет (A3)	9 (36%)	53 (51.5%)	
Место проживания	Город	19 (76%)	75 (72.8%)	0,943 ^a
	Село	6 (24%)	28 (27.2%)	
Примечания – ^a – Точный тест Фишера				

Из всех изученных нами клинических проявлений ВЗК только частота стула и гепатобилиарных нарушений статистически значимо были связаны со статусом осведомленности (таблица 24). При этом частота стула меньше 5 раз в сутки гораздо чаще наблюдалась среди неосведомленных о своем заболевании ВЗК (92%), а нарушения гепатобилиарных заболеваний чаще встречались среди тех, кто знал о своем диагнозе (32%). Таким образом, неосведомленность о своем диагнозе было обусловлено более легким течением заболевания.

Таблица 24 – Связь между состоянием осведомленности о своем статусе ВЗК и клиническими проявлениями

Показатель		Неосведомленные N=25	Осведомленные N=103	P-значимость
1		2	3	4
Диагноз	ЯК	16 (64%)	76 (73,8%)	0,332 ^b
	БК	9 (36%)	27 (26,2%)	
Частота стула, в сутки	<5	23 (92%)	49 (47,6%)	0,000 ^a
	6-10	2 (8%)	37 (35,9%)	
	>10	0 (0%)	17 (16,5%)	
Необходимость стероидного лечения	Да	9 (37,5%)	42 (48,3%)	0,367 ^b
	Нет	15 (62,5%)	45 (51,7%)	
Боли в животе	Да	8 (32%)	19 (18,4%)	0,171 ^b
	Нет	17 (68%)	84 (81,6%)	
Лихорадка	Да	10 (40%)	33 (32%)	0,487 ^b
	Нет	15 (60%)	69 (67%)	
Перианальные заболевания	Да	2 (8%)	22 (21,4%)	0,159 ^a
	Нет	23 (92%)	81 (78,6%)	
Афты	Да	5 (20%)	23 (22,3%)	1,000 ^b
	Нет	20 (80%)	80 (77,7%)	
Абдоминальный инфильтрат	Да	3 (12%)	8 (7,8%)	0,448 ^a
	Нет	22 (88%)	95 (92,2%)	
Заболевания кожи	Да	4 (16%)	8 (7,8%)	0,248 ^a
	Нет	21 (84%)	95 (92,2%)	

Продолжение таблицы 24

1		2	3	4
Заболевания опорно-двигательного аппарата	Да	11 (44%)	58 (56,3%)	0,371 ^b
	Нет	14 (56%)	45 (43,7%)	
Заболевания гепатобилиарной системы	Да	2 (8%)	33 (32%)	0,022 ^a
	Нет	23 (92%)	70 (68%)	
ИМТ	<18,5	2 (8%)	11 (10,7%)	0,243 ^b
	18,5-24,99	16 (64%)	68 (66%)	
	25-30	7 (28%)	18 (17,5%)	
	>30	0 (0%)	6 (5,8%)	
Примечания:				
1. ^a – Точный тест Фишера				
2. ^b – Хи-квадрат тест				

Резюме

1. По официальному уровню заболеваемости и распространенности ВЗК Казахстан с наивысшими оценочными показателями за 2015-2019 года по болезни Крона=3,5⁰/₀₀₀₀ и 9,9⁰/₀₀₀₀; по язвенному колиту=10,4⁰/₀₀₀₀ и 38,7⁰/₀₀₀₀ (заболеваемость и распространенность, соответственно) относится к странам с невысоким уровнем заболеваемости и распространенности ВЗК, соотносимо со странами Восточной и Юго-Восточной Азии.

2. Наиболее высокий уровень заболеваемости и распространенности болезни Крона по Казахстану за исследуемый период наблюдался в городе Нур-Султан и Атырауской области, язвенного колита – в Атырауской, Павлодарской, Восточно-Казахстанской областях и в конце периода в г. Нур-Султан.

3. Различия по заболеваемости и распространенности болезни Крона и язвенного колита среди мужчин и женщин по регионам не выражены, за исключением г. Нур-Султан – в 2016 году отмечено резкое превышение показателей у мужчин по заболеваемости и распространенности болезни Крона, Мангистауской области – в 2015 году показатели заболеваемости и распространенности язвенного колита были гораздо выше среди женщин, и 2019 году в г. Нур-Султан пик заболеваемости и распространенности язвенного колита среди мужчин. Стоит отметить названные аномальные выбросы не длились больше 1 года, и в следующем году происходило значительное снижение этих показателей к средним по данным регионам.

4. Обеспеченность гастроэнтерологами населения статистически значимо не связано с ростом количества пациентов с ВЗК, этот показатель значимо связан только с инцидентностью болезни Крона, но коэффициент корреляции обозначил связь слабой силы ($r=0,22$, $p=0,006$).

5. По данным активного выявления ВЗК среди населения РК нестандартизованная распространенность ВЗК по Казахстану составляет 110,8 [95% ДИ: 91,5-130,1] случаев на 100 тыс. человек. Из них 79,6 [95% ДИ:

63,2-96,1] случаев на 100 тыс. – распространенность язвенного колита, а 31,2 [95% ДИ: 20,7-41,6] случаев – болезнь Крона. По сравнению с официальными данными 2017 года, согласно которым распространенность болезни Крона и язвенного колита в 2017 году составила 5,8 и 33,5 на 100 000 населения соответственно, распространенность болезни Крона в 2017 году была выше на 25,4 случаев, а язвенного колита на 46 случаев на 100 тыс. населения.

6. Самая высокая стандартизованная распространенность язвенного колита наблюдалась в восточном регионе Казахстана (108,2 [95% ДИ: 3,6-212,9] случаев на 100 тыс. населения), болезни Крона – в г. Алматы (48,7 [95% ДИ: 0-98,2] случаев на 100 тыс. населения).

7. Язвенным колитом мужчины болеют чаще (107,9 [95% ДИ: 75,7-140,1] случаев на 100 тыс.), болезни Крона более подвержены женщины (36,6 [95% ДИ: 22,3-50,9] случаев на 100 тыс.).

8. Городское население имеет более высокую распространенность ВЗК (114,1 [95% ДИ: 92,2-136,0] случаев на 100 тыс.), чем сельское население (97,1 [95% ДИ: 54,8-139,5] случаев на 100 тыс.).

Полученные данные не противоречат результатам предыдущих мировых исследований, и демонстрируют промежуточные показатели распространенности ВЗК среди населения Казахстана между странами западного мира и азиатскими странами.

4 ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Болезнь Крона и язвенный колит, являются хроническими, прогрессирующими с течением времени и иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте и характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий [1, р. 1785; 2, р. 2066]. В последнее десятилетие ВЗК стали проблемой общественного здравоохранения во всем мире [3, р. 726]. 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 [69, р. 6316]. Исследований, посвященных изучению влияния факторов окружающей среды на риск развития ВЗК в странах западного мира очень много [11, р. 993; 12, р. 1504; 87, р. 751; 91, р. 1728; 95, р. 1153; 100, р. 1399; 115, р. 808; 138, р. 1342], но аналогичные исследования в Казахстане до настоящего времени не проводились.

Нами было проведено исследование на базе НИИ КиВБ, целью которого было изучить факторы риска окружающей среды, связанные с ВЗК среди населения Казахстана [176].

В основную группу вошли 65 пациентов с ВЗК, из них 47 человек с язвенным колитом, 18 – с болезнью Крона. В группу контроля было набрано 173 человек. Социально-демографические характеристики обеих групп представлены в таблице 25.

По полу возрасту, адресу проживания и семейному статусу статистически значимых различий не было, но были различия по таким показателям как национальность, рабочий статус и ИМТ.

Таблица 25 – Социально-демографические показатели респондентов

Показатели	Группа		р
	основная	контроль	
1	2	3	4
Пол (n (%))			
Мужчины	24 (36,9%)	60 (34,7%)	0,350
Женщины	41 (63,1%)	113 (65,3%)	
Возраст, лет (Среднее±СО)	36,3±11,5	36,9±9,5	0,684
Национальность (n (%))			
Казахи	39 (60,0%)	148 (85,5%)	0,011
Другие	26 (40,0%)	25 (14,5%)	
Проживание (n (%))			
Город	58 (89,2%)	149 (86,1%)	0,876
Село	7 (10,8%)	24 (13,9%)	

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4
Рабочий статус (n (%))			
Рабочий	10 (15,4%)	42 (24,3%)	0,001
Служащий (специалист)	26 (40%)	83 (48%)	
Учащийся/студент	4 (6,2%)	11 (6,4%)	
Безработный	11 (16,9%)	9 (5,2%)	
Пенсионер	4 (6,2%)	0 (0%)	
Другое	10 (15,4%)	28 (16,2%)	
Семейный статус (n (%))			
Состоит в браке	41 (63,1%)	115 (66,5%)	0,397
Не состоит в браке	24 (36,9%)	58 (33,5%)	
ИМТ (Среднее±СО)	23,4±4,9	25,5±6,7	0,022

При построении мультивариантной модели для оценки факторов риска окружающей среды мы вместо рабочего статуса использовали переменную «Вид деятельности» с двумя вариантами ответов (преимущественно интеллектуальная деятельность, физическая + смешанная деятельность). Помимо этого, возраст поделили на 2 категории (до 40 лет и 40 лет и старше), а также категорировали переменную ИМТ (≤ 25 и > 25), результаты процедуры логистической регрессии отражены в таблице 26.

Таблица 26 – Ассоциация факторов риска с ВЗК

Переменные	ВЗК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]
1	2	3	4	5
Мужской пол	24 (36,9%)	60 (34,7%)	0,350	0,56 [0,16-1,89]
Возраст >40	18 (27,7%)	52 (30,1%)	0,951	1,04 [0,27-3,99]
ИМТ >25	25 (38,5%)	76 (43,9%)	0,071	0,29 [0,08-1,11]
Казахская национальность	39 (60%)	148 (85,5%)	0,011	0,18 [0,05-0,68]
Высшее образование	46 (70,8%)	152 (87,9%)	0,467	0,55 [0,11-2,74]
Состояние в браке	41 (63,1%)	115 (66,5%)	0,397	0,62 [0,2-1,89]
Физическая и смешанная виды деятельности	28 (43,1%)	58 (33,5%)	0,867	1,12 [0,29-4,26]
Высокий уровень стресса на работе	14 (21,5%)	71 (41%)	0,079	0,35 [0,11-1,13]
Проживание в городе в течение последних 5 лет	58 (89,2%)	149 (86,1%)	0,876	0,88 [0,17-4,58]
Нерегулярный прием пищи	39 (60%)	100 (57,8%)	0,043	3,61 [1,04-12,51]
Потребление мяса	61 (93,8%)	169 (97,7%)	0,309	0,27 [0,02-3,35]
Потребление молока	24 (36,9%)	124 (71,7%)	0,000	0,08 [0,02-0,31]
Потребление соленой и копченой еды	35 (53,8%)	114 (65,9%)	0,435	0,6 [0,17-2,16]
Потребление сахара и сладостей	29 (44,6%)	93 (53,8%)	0,671	1,13 [0,64-1,98]
Потребление рыбы и морских продуктов	42 (64,6%)	71 (41%)	0,000	15,77 [4,56-54,59]

Продолжение таблицы 26

1	2	3	4	5
Потребление замороженных полуфабрикатов	25 (38,5%)	55 (31,8%)	0,018	4,62 [1,3-16,4]
Потребление свежих овощей	34 (52,3%)	98 (56,6%)	0,643	0,85 [0,42-1,71]
Потребление чая	65 (100%)	160 (92,5%)	0,051	-*
Потребление кофе	28 (43,1%)	99 (57,2%)	0,755	0,85 [0,29-2,44]
Питание, основанное на мясных блюдах	25 (38,5%)	51 (29,5%)	0,029	3,2 [1,13-9,2]
Курение	34 (52,3%)	56 (32,4%)	0,008	4,93 [1,52-15,98]
Потребление алкогольных напитков	14 (21,5%)	85 (49,1%)	0,000	0,04 [0,01-0,16]
Физическая активность	36 (55,4%)	103 (59,5%)	0,800	1,16 [0,36-3,72]
Средняя продолжительность сна в сутки <7 часов	26 (40%)	98 (56,6%)	0,827	0,87 [0,26-2,9]
Наличие родственников с ВЗК	7 (10,8%)	17 (9,8%)	0,119	3,41 [0,73-15,95]
Аллергические заболевания	20 (30,8%)	73 (42,2%)	0,136	0,61 [0,33-1,11]
Домашние животные	20 (30,8%)	45 (26%)	0,805	0,86 [0,25-2,91]
Аппендэктомия	3 (4,6%)	27 (15,6%)	0,108	0,16 [0,02-1,49]
Грудное вскармливание	38 (58,5%)	98 (56,6%)	0,835	1,06 [0,59-1,91]
Рождение путем Кесарева сечения	2 (3,1%)	6 (3,5%)	0,655	1,89 [0,12-30,95]
Потребление антибиотиков в детстве	25 (58,1%)	47 (54%)	0,710	1,18 [0,57-2,47]*
Кишечные инфекции в детстве (до 14 лет)	6 (13%)	19 (19,2%)	0,480	0,63 [0,23-1,71]*
Перенесенные детские вирусные инфекции	22 (39,3%)	70 (55,6%)	0,042	0,52 [0,27-0,98]*
Потребление НПВС, кроме аспирина	44 (67,7%)	101 (58,4%)	0,031	3,79 [1,13-12,69]
Потребление аспирина	30 (46,2%)	86 (49,7%)	0,761	0,85 [0,29-2,45]
Применение оральных контрацептивов	12 (29,3%)	52 (46,0%)	0,067	0,49 [0,23-1,05]*
Перенесенные паразитические инфекции, глистные инвазии	6 (9,2%)	23 (13,3%)	0,632	0,66 [0,12-3,67]
* – данные показатели были получены при одновариантном анализе				

Факторами, ассоциированными с повышением шансов ВЗК были нерегулярный прием пищи ($p=0,043$; ОШ=3,61 [95% ДИ: 1,04-12,51]), потребление рыбы и морских продуктов ($p=0,000$; ОШ=15,77 [95% ДИ: 4,56-54,59]), потребление замороженных полуфабрикатов ($p=0,018$; ОШ=4,62 [95% ДИ: 1,3-16,4]), питание, основанное на мясных блюдах ($p=0,029$; ОШ=3,2 [95% ДИ: 1,13-9,2]), потребление НПВС, кроме аспирина ($p=0,031$; ОШ=3,79 [1,13-12,69]) и курение ($p=0,008$; ОШ=4,93 [95% ДИ: 1,52-15,98]). В то время как казахская национальность ($p=0,011$; ОШ=0,18 [95% ДИ: 0,05-0,68]), потребление молока ($p=0,000$; ОШ=0,08 [95% ДИ: 0,02-0,31]), потребление алкогольных напитков ($p=0,000$; ОШ=0,04 [95% ДИ: 0,01-0,16]), перенесенные

детские вирусные инфекции ($p=0,042$; ОШ=0,52 [95% ДИ: 0,27-0,98]) являлись протективными факторами при ВЗК.

При рассмотрении связи факторов риска с наличием язвенного колита были выявлены следующие ассоциации: нерегулярный прием пищи ($p=0,028$; ОШ=6 [1,21-29,74]), потребление рыбы и морских продуктов ($p=0,000$; ОШ=91,0 [11,41-725,63]), питание, основанное на мясных блюдах ($p=0,005$; ОШ=11,55 [2,13-62,7]), наличие родственников с ВЗК ($p=0,022$; ОШ=13,25 [1,46-120,52]) повышали шансы наличия язвенного колита. Напротив, казахская национальность ($p=0,005$; ОШ=0,11 [0,02-0,51]), потребление молока ($p=0,006$; ОШ=0,11 [0,02-0,51]), аппендэктомия ($p=0,005$; ОШ=0,11 [0,02-0,51]), перенесенные в детстве вирусные инфекции ($p=0,005$; ОШ=0,11 [0,02-0,51]), применение оральных контрацептивов ($p=0,005$; ОШ=0,11 [0,02-0,51]) снижали шансы наличия язвенного колита. В таблице 27 представлены только те переменные, которые имели статистически значимые связи с наличием язвенного колита.

Таблица 27 – Ассоциация факторов риска с язвенным колитом

Переменные	ЯК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]
Казахская национальность	30 (63,8%)	148 (85,5%)	0,005	0,11 [0,02-0,51]
Нерегулярный прием пищи	28 (59,6%)	100 (57,8%)	0,028	6 [1,21-29,74]
Потребление молока	16 (34%)	124 (71,7%)	0,006	0,11 [0,02-0,52]
Потребление рыбы и морских продуктов	33 (70,2%)	71 (41%)	0,000	91,0 [11,4-725,6]
Питание, основанное на мясных блюдах	20 (42,6%)	51 (29,5%)	0,005	11,55 [2,13-62,7]
Наличие родственников с ВЗК	5 (10,6%)	17 (9,8%)	0,022	13,3 [1,5-120,5]
Аппендэктомия	0 (0%)	27 (15,6%)	0,002	-*
Перенесенные инфекции в детстве, корь, краснуха, паротит, и т.д. (до 14 лет)	12 (30%)	70 (55,6%)	0,006	0,34 [0,16-0,73] *
Применение оральных контрацептивов	7 (23,3%)	52 (46,0%)	0,036	0,36 [0,14-0,90] *
* – данные показатели были получены при одновариантном анализе				

При отдельном анализе статистических зависимостей между предикторами и наличием болезни Крона использовался только одновариантный анализ, так как количество больных с болезнью Крона, вошедших в исследование, было недостаточным для применения логистической регрессии. Все выявленные статистически значимые ассоциации снижали шансы наличия болезни Крона (таблица 28).

Таблица 28 – Ассоциация факторов риска с болезнью Крона

Переменные	БК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]*
Казахская национальность	9 (50%)	148 (85,5%)	0,001	0,17 [0,06-0,47]
Потребление молока	8 (44,4%)	124 (71,7%)	0,029	0,32 [0,12-0,85]
ИМТ>25	3 (16,7%)	76 (43,9%)	0,042	0,26 [0,07-0,91]
* – все показатели были получены при одновариантном анализе, показаны только статистически значимые результаты				

Представленное исследование случай-контроль факторов окружающей среды, связанных с ВЗК, подтвердило связь между развитием ВЗК и некоторыми установленными факторами риска и выявило некоторые новые ассоциации.

Хотя язвенный колит и болезнь Крона объединены в одну группу заболеваний кишечника, результаты эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что язвенный колит и болезнь Крона являются отдельными патологическими состояниями с общими этиологическими факторами в виде генетической обусловленности, повышенной восприимчивости к некоторым факторам окружающей среды.

Такие особенности образа жизни, как курение, большие физические нагрузки, питание с высоким содержанием жиров и сахара, а также стрессы играют немалую роль в развитии ВЗК. Однако нет никаких убедительных доказательств, что именно указанные причины вызывают болезнь Крона или язвенный колит, хотя они могут усугубить течение данной патологии.

Нами было изучено различия встречаемости факторов риска при болезни Крона и язвенном колите, а также их влияние на течение заболевания по данным медицинских карт пациентов, проходивших лечение в КазНИИКиВБ [177].

Были проанализированы данные медицинских карт 156 больных, пролеченных в 1-м терапевтическом отделении по профилю гастроэнтерология за четырехлетний период. Диагноз болезнь Крона и язвенный колит устанавливали с использованием критериев, рекомендованных экспертами ЕССО (European Crohn's and Colitis Organisation), с обязательным эндоскопическим и гистологическим подтверждением диагноза.

Для анализа факторов, ассоциированных с ВЗК, была собрана информация по блокам: демографические данные (пол, возраст, этническую принадлежность, место жительства и др.), место работы и профессиональные вредности, вредные привычки, данные анамнеза жизни и анамнеза заболевания, сопутствующие заболевания и приём лекарственных средств, характеристика течения заболевания.

Из 156 больных 34 (21,8%) пациентам был поставлен диагноз болезнь Крона и 122 (78,2%) – язвенный колит. Демографические данные пациентов приведены в таблице 29.

Таблица 29 – Демографические данные пациентов

Показатель	Болезнь Крона	Язвенный колит	p	ОШ	95%ДИ
Пол					
Мужской	15 (44,1)	67 (54,9)	0,357	0,648	0,302-1,393
Женский	19 (55,9)	55 (45,1)			
Национальность					
Казахи	22 (64,7)	86 (70,5)	0,663	0,767	0,344-1,715
Другие	12 (35,3)	36 (29,5)			
Возраст					
Me, IQR	37 (17)	35 (16)	0,640	-	-
Когда появились первые симптомы ВЗК					
Me, IQR	26 (21)	30 (15)	0,178	-	-
Время до постановки диагноза ВЗК, месяцы					
Me, IQR	12 (38)	5 (17)	0,017	-	-

Активность процесса при болезни Крона оценивалась по шкале CDAI, язвенного колита – по индексу Мейо. При язвенном колите тяжелое и среднетяжелое течение констатируются при значении индекса (сумма оценок по 4 параметрам) от 6 и выше [143, p. 1003]. При болезни Крона говорят о легкой форме при наличии 150 – 300 баллов, о средней тяжести – 300-450 баллов, о тяжелой – более 450 баллов [144, p. 40]. Согласно вышесказанному, 22 (64,7%) пациентов с болезнью Крона имели легкую форму заболевания, 12 (35,3%) – тяжелое и среднетяжелое течение. У 64 (52,5%) пациентов с язвенным колитом заболевание протекало в тяжелой и среднетяжелой форме, у 58 (47,5%) – в более легкой форме. Другие данные анамнеза заболеваний показаны в таблице 30.

Таблица 30 – Данные анамнеза заболеваний

Показатель	Болезнь Крона	Язвенный колит	p	ОШ	95%ДИ
1	2	3	4	5	6
Активность по результатам колоноскопии					
Высокая	14 (41,2)	47 (28,5)	0,065	-	-
Средняя	18 (52,9)	49 (40,2)			
Минимальная	2 (5,9)	26 (21,3)			
Гормонозависимость					
Да	15 (44,1)	20 (16,4)	0,001	4,026	1,757-9,229
Нет	19 (55,9)	102 (83,6)			

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6
Внекишечные проявления					
Да	16 (47,1)	24 (19,7)	0,003	3,63	1,618-8,142
Нет	18 (52,9)	98 (80,3)			
Кишечные осложнения					
Да	12 (35,3)	14 (11,5)	0,002	4,208	1,716-10,319
Нет	22 (64,7)	108 (88,5)			
Регулярность посещения врача по причине ВЗК					
1 раз в год	9 (26,5)	27 (22,1)	0,865	-	-
2 раза в год	15 (44,1)	58 (47,5)			
Чаще, чем 2 раза в год	10 (29,4)	37 (30,3)			

Как уже говорилось выше, такие особенности образа жизни, как курение, большие физические нагрузки, питание с высоким содержанием жиров и сахара, а также стрессы играют немалую роль в развитии ВЗК. Однако нет никаких убедительных доказательств, что именно указанные причины вызывают болезнь Крона или язвенный колит, хотя они могут усугубить течение данной патологии.

В таблице 31 приведены некоторые факторы риска, которые по литературным данным являются провоцирующими факторами ВЗК.

Таблица 31 – Ассоциация факторов риска с болезнью Крона и язвенным колитом

Показатель	Болезнь Крона	Язвенный колит	p	ОШ	95%ДИ
Наличие родственников с ВЗК					
Да	6 (17,6)	7 (5,7)	0,045	3,52	1,097-11,292
Нет	28 (82,4)	115 (94,2)			
Курение					
Да	6 (17,6)	11 (9)	0,209	2,16	0,736-9,352
Нет	28 (82,4)	111 (91,0)			
Предыдущие операции на абдоминальной области, включая аппендэктомию					
Да	14 (41,2)	5 (4,1)	0,000	16,38	5,313-50,499
Нет	20 (58,8)	117 (95,9)			
Исход					
Ремиссия	2 (5,9)	24 (19,7)	0,067	0,255	0,057-1,140
Другое	32 (94,1)	98 (80,3)			

Резюме

Настоящее исследование является первым исследованием случай-контроль, в котором изучаются факторы окружающей среды, связанные с развитием ВЗК в Казахстане. Наше исследование установило, что среда играет важную роль в модулировании последующего риска развития ВЗК. Факторами, ассоциированными с повышением шансов ВЗК были нерегулярный прием пищи ($p=0,043$; ОШ=3,61 [95% ДИ: 1,04-12,51]), потребление рыбы и морских продуктов ($p=0,000$; ОШ=15,77 [95% ДИ: 4,56-54,59]), потребление замороженных полуфабрикатов ($p=0,018$; ОШ=4,62 [95% ДИ: 1,3-16,4]), питание, основанное на мясных блюдах ($p=0,029$; ОШ=3,2 [95% ДИ: 1,13-9,2]), потребление НПВС, кроме аспирина ($p=0,031$; ОШ=3,79 [1,13-12,69]) и курение ($p=0,008$; ОШ=4,93 [95% ДИ: 1,52-15,98]). Многие результаты нашего исследования – влияние этнического фактора, пищевого поведения, перенесенных детских вирусных инфекций, потребления НПВС схожи описанными результатами ранее проведенных исследований. В то время как влияние курения и применения оральных контрацептивов различаются от описанных в других исследованиях.

Определение факторов риска окружающей среды, которые могут оказывать сходное или различное воздействие на болезнь Крона и язвенный колит, может помочь снизить заболеваемость этими заболеваниями и дать важные подсказки относительно патогенеза ВЗК.

Хотя язвенный колит и болезнь Крона объединены в одну группу заболеваний кишечника, результаты эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что язвенный колит и болезнь Крона являются отдельными патологическими состояниями с общими этиологическими факторами в виде генетической обусловленности, повышенной восприимчивости к некоторым факторам окружающей среды. В нашем исследовании факторами риска, которые встречаются при болезни Крона чаще чем при язвенном колите были наличие родственников с ВЗК ($p=0,045$; ОШ=3,52 [95% ДИ: 1,10-11,29]) и предыдущие операции на абдоминальной области, включая аппендэктомию ($p<0,001$; ОШ=16,4 [95% ДИ: 5,3-50,5]). При изучении течения заболевания обнаружилось, что при болезни Крона чаще возникает гормонозависимость ($p=0,001$; ОШ=4,03 [95% ДИ: 1,76-9,23]), внекишечные проявления ($p=0,003$; ОШ=3,63 [95% ДИ: 1,62-8,14]) и кишечные осложнения ($p=0,002$; ОШ=4,21 [95% ДИ: 1,72-10,32]).

5 ОРГАНИЗАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКА

При изучении организации медицинской помощи пациентам с ВЗК первым шагом было проведение контент-анализа Интернет-источников, посвященных данной теме. Использовалась поисковая система Google, ключевыми словами были «ВЗК КАЗАХСТАН ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЕ ДИАГНОСТИКА», прописанные одновременно в строке поиска. Анализу были подвергнуты начальные 2 страницы поиска, как наиболее релевантные, с которых было отобрано 2 полнотекстовых интервью [178, 179], 2 обращения руководителя общественного фонда помощи и поддержки лиц с ВЗК [180, 181]. Скачанная информация была импортирована в программу MAXQDA для дальнейшего анализа текста. Было создано облако тегов, представляющих собой гиперссылки к фрагментам документов, из 50 наиболее встречаемых слов (рисунок 13).



Рисунок 13 – Облако тегов отобранных для изучения интервью и обращений

Изучение тегов в свою очередь помогло создать систему кодов для анализа документов (рисунок 14), которая позволила обозначить 6 направлений вопросов для дальнейшего изучения:

1. Общая характеристика пациентов с ВЗК.
2. Диагностика ВЗК (используемые методы, наличие оборудования и специалистов, доступность для пациентов, проблемы поздней диагностики).
3. Лечение ВЗК (наличие и доступность препаратов, список ГОБМП, проведение биологической терапии, приверженность пациентов лечению).
4. Организационные вопросы (организация специализированных центров, занимающихся проблемой ВЗК, нормативная база, протоколы лечения и диагностики).
5. Регистр пациентов (необходимость или нет).
6. Обучение специалистов.

Система кодов	Ами...	Нер...	Обр...	СУМ...
Трудности оформления инвалидности			■	2
Организация помощи				0
Протокол лечения				0
Низкая приверженность лечению пац				0
Низкая осведомленность пациентс	■	■		2
Психологическая помощь				0
Специализированная помощь		■		1
Мультидисциплинарная команда				0
Амбулаторное лечение		■	■	2
Диагностика в ГОБМП		■		1
Недоступные методы диагностики		■	■	3
Необходимость Регистра		■	■	2
Трудности получения терапии	■		■	3
Эффективность биологической тер	■	■		2
Доступность препаратов ГОБМП	■	■		2
Доступность препарата	■		■	5
Низкая осведомленность врачей	■	■		2
Обучение врачей и медсестер		■		1
Σ СУММА	6	10	12	28

Рисунок 14 – Система кодировки данных

Для более детального изучения данных была организована фокус-группа, 6 гастроэнтерологов и 6 ВОП, представителями городов Алматы, Нур-Султан, Тараз, Балхаш. Фокус-группа проводилась на платформе ZOOM (<https://zoom.us/ru-ru/meetings.html>) с ведением видеозаписи. Было получено устное согласие на участие в фокус-группе и ведение видеозаписи. Длительность фокус-группы составила 1 час 53 минуты. Вопросы заданные в ходе исследования отражены в таблице 32.

Врачи не получали никаких стимулов за свое участие. Транскрибирование видеозаписи проводилось самостоятельно исследователями.

Общая характеристика ведения пациентов с ВЗК

Частота встреч с пациентами с ВЗК в ходе их врачебной практики были различными, если 1 гастроэнтеролог сообщил о 10-15 пациентов в неделю, то врачи ВОП сообщили об 1-2 пациентах в месяц. При этом все единогласно отметили, что пациенты с ВЗК отличаются низкой комплаентностью, обусловленной проблемой понимания течения заболевания. Низкая приверженность пациентов выражается неточным следованием рекомендаций лечения, самовольным сокращением лечения, не соблюдением дозы препарата и отменой некоторых препаратов.

Диагностика ВЗК

Из-за многогранности клинических проявлений ВЗК возникают сложности постановки первичного диагноза. При постановке диагноза врачи следуют алгоритмам протокола диагностики и лечения болезни Крона и язвенного колита. Но при этом участники исследования отметили проблему низкой настороженности у специалистов первичного звена.

Таблица 32 – Вопросы фокус-группы

Раздел	Вопросы
Общие вопросы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Расскажите, пожалуйста, какое количество пациентов с ВЗК к вам приходит на приём в месяц? 2. Какие особенности больных с ВЗК от других гастроэнтерологических больных можете отметить?
Диагностика ВЗК	<ol style="list-style-type: none"> 1. Расскажите, пожалуйста, о диагностике ВЗК, какие методы используете? 2. Направляете ли другим специалистам? Если да, то каким? Доступны ли эти специалисты в вашем регионе? 3. Все ли методы диагностики – лабораторные, инструментальные, гистологические, рентгенологические доступны для диагностики ВЗК? 4. Всегда ли пациенты проходят процедуры диагностики, назначенные Вами? Если нет, в чем причина? 5. Существует ли проблема поздней диагностики ВЗК? Как Вы думаете с чем связаны поздние сроки первичной диагностики?
Лечение ВЗК	<ol style="list-style-type: none"> 1. Какие препараты назначаете для лечения ВЗК? Все ли препараты, которые Вы назначаете для лечения ВЗК доступны для пациента? 2. С какими трудностями Вы сталкивались при лечении пациентов с ВЗК? 3. Давайте, поговорим о списке бесплатно предоставляемых государством (ГОБМП) для пациентов с ВЗК? Устраивает ли Вас этот список? Если нет, какие изменения нужно ввести? 4. Проводите ли биологическую терапию в своем учреждении? Есть ли трудности при проведении биологической терапии, какие?
Организационные вопросы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Есть ли в Вашем регионе специализированные центры, занимающиеся проблемой ВЗК? Если, да, то какие? 2. Какими документами руководствуетесь при постановке диагноза и/или назначении лечения ВЗК? Есть ли возможность выполнения всех рекомендаций протокола? 3. Есть ли необходимость повышения уровня самоменеджмента пациентов, путем внедрения программ управления заболеванием? 4. На Ваш взгляд, нужны ли изменения в нормативные документы, связанные с ведением пациентов ВЗК? 5. Как Вы думаете, необходим ли Регистр пациентов с ВЗК? Почему?
Обучение специалистов	<ol style="list-style-type: none"> 1. Поговорим про обучение специалистов на курсах, посвященных проблемам ВЗК. Расскажите, когда в последний раз проходили обучение, повышение квалификации, где были охвачена тематика ВЗК? 2. Как часто по вашему мнению, необходимо проходить обучение на курсах, посвященных проблемам ВЗК?
Заключение	<ol style="list-style-type: none"> 1. Есть ли еще что-то важное, чего мы не касались? 2. Если бы Вас попросили дать рекомендации для улучшения организации помощи пациентам с ВЗК, то что бы Вы порекомендовали?

Участники фокус-группы отметили, что пациенты с ВЗК достаточно обеспечены диагностическими методами по сравнению с другими гастропатологиями, ревматологическими заболеваниями и т.д. Рутинные лабораторные методы и эндоскопические методы бесплатны для лиц с ВЗК, но также отметили отдельные проблемы, связанные с диагностикой:

– не входит в список бесплатных анализов: определение фекального кальпротектина, МР-энтерография, энтероскопия, ПЦР на ЦМВ и определение

Cl. difficile, если учесть, что некоторые виды исследований необходимо проходит ежемесячно, получается накладно для пациента, что служит фактором развития не приверженности лечению пациентов;

– помимо платности указанных исследований, существует проблема недоступности, особенно в регионах. К таким труднодоступным видам исследований относятся МР-энтерография, энтероскопия, ПЦР на ЦМВ, определение *Cl.difficile*, определение концентрации биопрепаратов (инфликсимаба, голимумаба, адалимумаба и др.);

– низкий уровень подготовки врачей-диагностов, т.е. врачи-гастроэнтерологи не всегда удовлетворены тем как проводят эндоскопические исследования, техникой проведения биопсии, МР-энтерографии, а также описанием результатов проведенных исследований.

Участники фокус-группы отметили, что в основном пациенты проходят назначенные процедуры диагностики, но бывают проблемы с доступностью, связанные отмеченными выше причинами, а также, иногда пациенты попросту не успевают пройти все виды исследования из-за короткого цикла получения терапии, перед которой необходимо пройти диагностические исследования.

В то же время врачи отметили, что запущенные случаи ВЗК в последнее десятилетие встречаются редко благодаря специалистам, которые вплотную начали заниматься этим вопросом, эта проблема больше афишируется, пациенты не ходят необследованными.

Лечение ВЗК

Лекарственная обеспеченность в рамках ГОБМП пациентов ВЗК на удовлетворительном уровне. Если 5-лет назад в список АЛЮ входили только препараты 5-АСК, сейчас этот список гораздо шире, включены даже биологические препараты (моноклональные антитела). Но все же пациенты сталкиваются с проблемами получения назначенных им препаратов в своих поликлиниках, это связано с проблемами формирования и подачи заявок в самих медицинских организациях. При этом в списках бесплатного лекарственного обеспечения отсутствуют топические стероиды, а препарат азатиоприн хоть и входит в этот список, не зарегистрирован в Казахстане – пациенты вынуждены приобретать необходимый цитостатик за рубежом. Так же для стомированных пациентов не доступны калоприемники в рамках ГОБМП (их выдают только онкологическим пациентам).

Биологическая терапия

Согласно 666-приказу МЗ РК с дополнениями от 09.01.2020 года в перечень лекарственных средств и медицинских изделий в рамках ГОБМП и в системе ОСМС для лечения болезни Крона и язвенного колита входят препараты Адалимумаб, Устекинумаб, Голимумаб, также начали вводить Ведолизумаб. С обеспечением указанных препаратов проблем со стороны государства нет, но участники исследования выделили несколько проблем с проведением биологической терапии у пациентов:

– в связи неправильным формированием заявок в поликлиниках, а также с трудностями оформления дополнительных заявок при выявлении новых

случаев ВЗК пациенты не всегда обеспечены дорогостоящими биологическими препаратами;

- врачи в регионах боятся стартовать биологическую терапию;
- недостаточно медсестер, обученных введению биологических препаратов, это приводит к тому, что пациенты, получив препарат в аптеке поликлиники, идут искать специалистов, которые введут лекарство. При этом не всегда соблюдают температурный режим и другие условия транспортировки и хранения;

- невозможность получить препарат без прописки. Например, если в городе нет препарата, но есть в области, пациенту приходится прописываться там, прикрепляться к соответствующей медицинской организации, чтобы получить препарат;

- Низкая осведомленность врачей первичного звена о биологической терапии – встречаются случаи изменения схемы и дозы препарата на местах.

- низкая приверженность пациентов лечению.

Организационные вопросы

Из-за низкой плотности населения и относительной редкости заболевания организация специализированных центров по лечению ВЗК не является оправданным решением. Но врачи считают необходимым иметь хотя бы одно учреждение гастроэнтерологического профиля с 1-2 специалистами серьезно занимающимися проблемой ВЗК. Также, по их мнению, целесообразно выделить кабинет для ВЗК на базе гепатологических центров для проведения инфузии биопрепаратов. Гастроэнтерологи хотели бы централизовать оказание медпомощи по областям, потому что в поликлиниках не всегда выдерживают схему лечения ВЗК, хотя признают, что это, возможно, причинит некоторые неудобства пациентам.

Участники фокус-группы отметили, что казахстанские протоколы диагностики и лечения болезни Крона и язвенного колита, основаны на международных руководствах, и отвечают всем современным требованиям мирового уровня. Нормативная база также постоянно совершенствуется, перечень обеспечения диагностическими процедурами и лекарственными средствами в рамках ГОБМП и ОСМС постоянно пополняются. Но не все медицинские организации и пациенты в полной мере пользуются предоставляемыми государством возможностями по объективным (нехватка специалистов, отсутствие или выход из строя оборудования, перебои с поставками лекарств, тест-систем, расходных материалов, несовершенство тендерной системы закупок, отсутствие регистрации лекарственного средства в стране) и субъективным причинам (недостаточный объем лекарственных средств в заявке в следствие неправильного планирования расхода лекарственных средств, несоблюдение врачами и пациентами назначенной схемы диагностики и лечения).

Регистр пациентов с ВЗК

Врачи гастроэнтерологи настаивали о необходимости регистра пациентов с ВЗК. Аргументы за создание Регистра выглядели следующим образом:

1. Имеющиеся в РК регистры и порталы не имеют всей необходимой информации. Данные РЦЭЗ основаны только на количестве больных, состоящих на Д-учете, но у нас много пациентов, которые лечатся в частных центрах и не состоят на Д-учете. Поэтому мы не знаем даже точное количество пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.

2. Регистр поможет корректировать терапию или методы диагностики, это все помогло бы пациентам.

3. Регистр актуален также для планирования объема препаратов, контроля эффективности препаратов и осложнений ВЗК.

4. Послужил бы неплохим подспорьем в научных исследованиях.

Но специалисты поликлиник возражали введению отдельного регистра для пациентов с ВЗК. Их доводы:

1. Я сама непосредственно работаю с порталами: Регистры сахарного диабета, беременных, гепатитов. Регистров очень много – их около 10 и все это должен заполнять один участковый врач, это дополнительная нагрузка. Регистр нужен, но, если вести будет его гастроэнтеролог, но не ВОП.

2. Проблема в том, что все регистры не имеют интеграции с паспортом здоровья в системе ЕИСЗ. Т.е. специалистам на местах приходится дублировать введение информации по всем порталам, что создает дополнительную нагрузку на врачей. В условиях интеграции с паспортом здоровья введение такого регистра было бы оправдано.

Работа с пациентами ВЗК

Врачи, как гастроэнтерологи, так и ВОП, неоднократно отметили, что пациенты с ВЗК отличаются от других пациентов гастроэнтерологического профиля низкой приверженностью точному следованию рекомендаций лечения, часто больные самовольно сокращают лечение, меняют дозу препаратов, отменяют некоторые препараты, также обращаются к нетрадиционной медицине. Пациенты не понимают тяжести заболевания, с чем они могут столкнуться, какие осложнения и операции могут ждать их. Лечащие специалисты не всегда находят подход к пациенту, поэтому по мнению участников фокус-группы, необходима консультация психолога, и работа с родственниками. К тому же, как отметили врачи, психоэмоциональный фон и течение ВЗК взаимосвязаны между собой, и психологическая помощь повысила бы эффективность проводимой терапии.

Мнения насчет внедрения программ управления заболеваниями (ПУЗ) при ВЗК разделились, были высказаны мнения как за, так и против. Специалисты сошлись во мнении, что для начала необходимо отработать ПУЗ по внедренным пилотным проектам (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет), так как на данном этапе ПУЗ – это «это дополнительная ходьба для пациентов».

Врачи также отметили, что у пациентов с ВЗК хорошая ситуация с фондами, ассоциациями больных ВЗК, которые активно ведут свою деятельность: взаимодействуют с специалистами, занимающимися ВЗК; ведут просветительную работу, к примеру, организуют «Школы ВЗК» в онлайн-

формате; озвучивают проблемы пациентов с ВЗК на государственном уровне, взаимодействуют с местными и международными ассоциациями по проблемам ВЗК; могут посодействовать в нахождении необходимого лекарства и т.д. К сожалению, не все, особенно старшее поколение, не знают об этом, но врачи гастроэнтерологи информируем пациентов о существовании такого фонда.

Обучение специалистов

Все участники исследования поддержали необходимость обучения специалистов на курсах, посвященных проблемам ВЗК. При этом врачи-гастроэнтерологи сообщили о неизвестной результативности проводимых конференций, тренингов, мастер-классов. По их мнению, в участии в такого рода мероприятиях больше заинтересованы специалисты стационарного звена, но со стороны специалистов первичного звена такой заинтересованности нет. Как отметили участники исследования, что на обучающих мероприятиях зачастую встречаются «одни и те же лица». Низкая эффективность обучения специалистов выражается двумя способами:

1. Не желанием участвовать в обучающих курсах, тренингах, мастер-классах, обусловленных, возможно, сильной загруженностью специалистов.
2. Даже ознакомленные с новыми методами лечения и диагностики врачи в регионах продолжают использовать привычные старые схемы, которые неэффективны.

Отдельно врачи отметили необходимость обучения медицинских сестер биологического кабинета: «...у нас все самоучки, централизованного обучения по ВЗК, нет, все знания передаются по старинке из уст в уста. Еще технику введения биологических препаратов редко обсуждают, считается что априори все знают-но на самом деле не все знают, и делает неправильно, бывают нежелательные реакции, вплоть до анафилактического шока».

Одной большой проблемой вызывающий недостаток специалистов, владеющих современными методами диагностики и лечения, участники фокус-группы выделили недостаточный уровень владения английским языком необходимого для прохождения обучения за рубежом.

Также по мнению опрошенных у обучения очень много подводных проблем, но самая большая – это с основным образованием: «Я закончил интернатуру по хирургии, резидентура по хирургии. Но сложилось так, что я в основном занимаюсь терапией, т.е. гастроэнтерологическими пациентами, точнее ВЗК. Но так как у меня нет сертификата гастроэнтеролога я не имею права официально заниматься всем терапевтическим спектром, по крайней мере, биологическую терапию назначать я не имею права. Но первичной подготовки для получения сертификата гастроэнтеролога нет, остается только – резидентура».

Регистр пациентов с ВЗК

Учитывая понимание специалистами неоднородности заболевания и неотъемлемых ограничений исследований клинической эффективности при ВЗК, необходимо определить клинические подтипы заболевания, изучить

паттерны течения заболевания и эффективность медикаментозной терапии в клиниках амбулаторной и стационарной помощи.

Пациенты с ВЗК часто нуждаются в постоянной медицинской помощи и хирургическом вмешательстве. Эти пациенты являются большим бременем для системы здравоохранения. Таким образом, надежная база данных может значительно помочь в будущем планировании объема ресурсов. Создание единой базы данных (Регистра) с целью изучения заболеваемости и распространенности ВЗК в Казахстане и для содействия будущим исследованиям для лучшего понимания этиологии, новых вариантов лечения и факторов, влияющих на прогноз, рецидивы, развитие осложнений, качество жизни.

В Регистр целесообразно включить следующую информацию:

1. Анализ полноты диагностики и соответствие национальным КП диагностики и лечения язвенного колита и болезни Крона.
2. Демографические показатели возрастное распределение ВЗК в РК.
3. Сопутствующая патология (оппортунистические инфекции).
4. Анализ адекватной терапии.
5. Базисная терапия (распределение между ЯК и БК).
6. Частота назначения системных стероидов (в разрезе патологии, регионов, влияние на развитие осложнений).
7. Доступность биологической терапии.
8. Частота не-ответа на биологические препараты.
9. Соответствующая коррекция осложнений.
10. Анализ взаимосвязи стратегий менеджмента и исходами.

Пациент должен предоставить письменное информированное согласие на передачу его данных в Регистр в соответствии с мировой практикой ведения регистров. Только пациенты, с официально установленным диагнозом, подтвержденным документально (первичная документация), могут быть включены в Регистр.

Необходимо будет избегать двойного учета пациентов, направленных в разные центры одного кластера. Важный шаг - связать все записи, относящиеся к физическому лицу, чтобы избежать дублирования регистрации. Персональные идентификационные номера (Индивидуальный идентификационный номер - ИНН) идеально подходят для этой цели.

При проведении фокус-группы врачи первичного звена признавая необходимость Регистра данного заболевания, все же высказались против введения на амбулаторно-поликлиническом уровне дополнительных баз данных для заполнения. Мы считаем, возможным введение Регистра на уровне специализированной гастроэнтерологической помощи по всей стране.

Необходимо пригласить все медицинские центры в регионах РК, вовлеченные в менеджмент ВЗК, к ведению Регистра, чтобы получить полные данные о паттернах диагностических и лечебных подходов в Казахстане. Участие медицинских организаций и специалистов должно быть добровольным.

Должен быть один координирующий орган на национальном уровне, который будет организовывать работу Регистра по всем уровням и аспектам. На наш взгляд, КазНИИ КиВБ хорошо подходит на эту роль, так как разработка и реализация научных достижений в практику внутренней медицины, осуществление координации работы региональных терапевтических, кардиологических, эндокринологических центров республики в целях повышения качества оказания медицинской помощи населению является миссией данной организации.

На рисунке 15 мы предлагаем модель Регистра ВЗК.

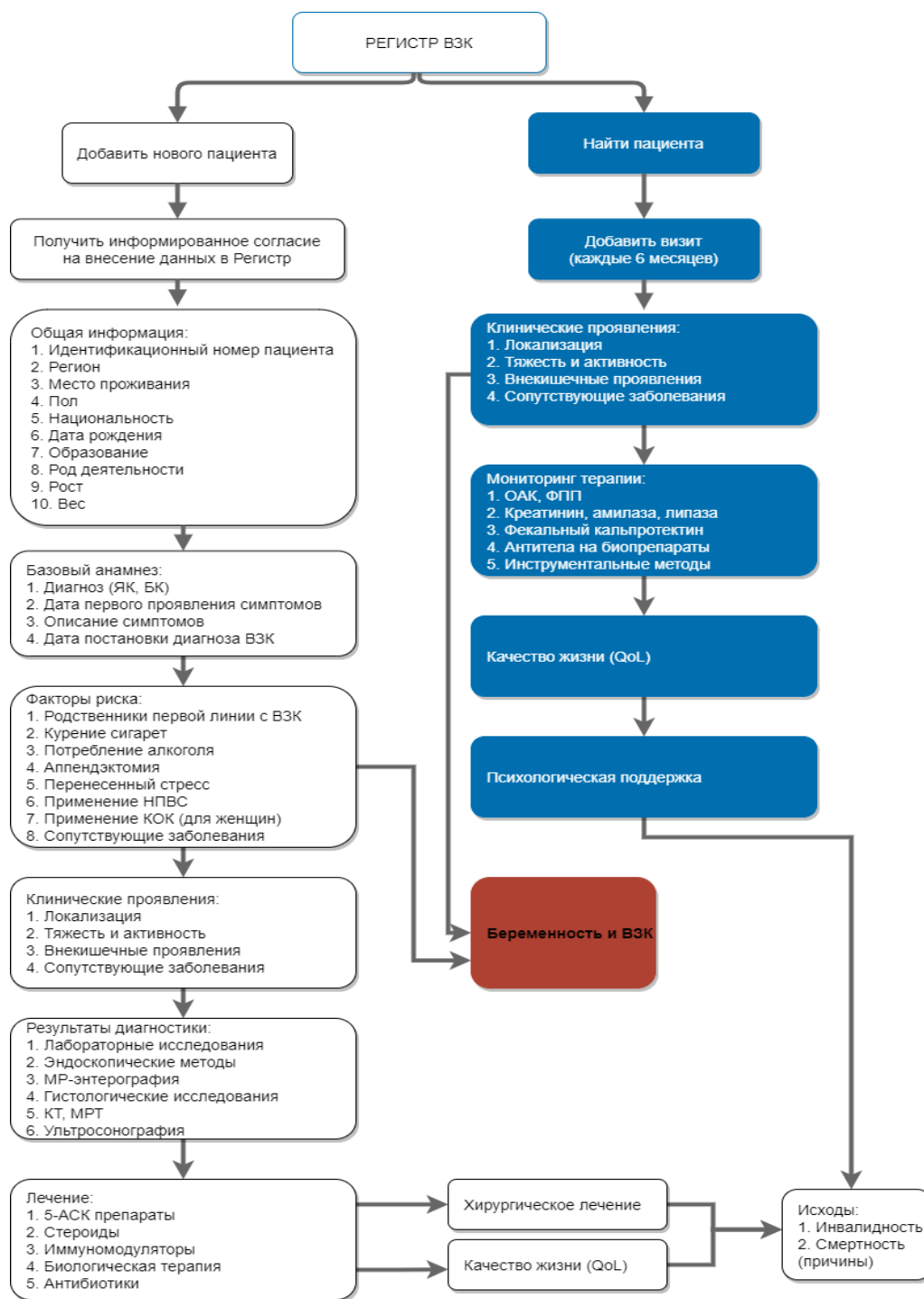


Рисунок 15 – Модель Регистра ВЗК

Резюме

ВЗК, являясь хроническим заболеванием с множеством проявлений вызывает ряд трудностей как в диагностике, так и в лечении. Изучая организацию медицинской помощи пациентам с ВЗК, мы выделили следующие позитивные и негативные моменты:

Позитивные:

1. Обеспеченность пациентов диагностическими процедурами и лекарственными средствами в рамках ГОБМП и ОСМС заметно улучшилось, пациентам предоставлен бесплатный доступ к множеству рутинных и высокоспециализированных методов диагностики (рутинные лабораторные анализы, эндоскопические методы, гистологические исследования), а также к большинству препаратов, назначаемых при лечении ВЗК (начиная от препаратов 5-АСК, заканчивая дорогостоящими биологическими препаратами).

2. Сформировалась команда специалистов, которая активно занимается проблемами ВЗК, широко освещая этот вопрос среди специалистов, в результате доля запущенных случаев ВЗК снижается.

3. У пациентов с ВЗК хорошая ситуация с фондами, ассоциациями больных ВЗК, которые активно ведут свою деятельность: взаимодействуют со специалистами, занимающимися ВЗК; ведут просветительную работу, к примеру, организуют «Школы ВЗК» в онлайн-формате; озвучивают проблемы пациентов с ВЗК на государственном уровне, взаимодействуют с местными и международными ассоциациями по проблемам ВЗК; могут посодействовать в нахождении необходимого лекарства и т.д.

Негативные:

1. Есть несколько часто используемых диагностических методов, которые не являются бесплатными для пациентов с ВЗК – определение фекального кальпротектина, МР-энтерография, энтероскопия, ПЦР на ЦМВ и определение *C1.difficile*.

2. В список бесплатных препаратов не входят топические стероиды, а также отсутствует регистрация у цитостатика «Азатиоприн».

3. Не всегда медицинские организации могут предоставить все необходимые препараты из-за неправильно рассчитанной заявки, либо при возникновении новых случаев.

4. Отсутствует регистр пациентов с ВЗК, который может значительно помочь в будущем планировании объема ресурсов здравоохранения, необходимых для борьбы с этими заболеваниями.

5. Наблюдается низкая приверженность пациентов лечению из-за недостатка знаний о заболевании и отсутствия психологической поддержки.

6. Недостаточность знаний врачей и медицинских сестер по вопросам ведения пациентов ВЗК, а также низкая мотивированность в обучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные по заболеваемости и по распространенности ВЗК в мире крайне противоречивы, в то же время в рассмотренных нами источниках говорится о более высокой распространенности этого диагноза в странах Северной Европы (язвенный колит – 505 на 100 000 человек, болезнь Крона – 322 на 100 000 человек) и Северной Америки (язвенный колит – 249 на 100 000 человек, болезнь Крона – 319 на 100 000 человек) [182]. В азиатских странах показатель распространенности ВЗК ниже: наиболее высокая распространенность ВЗК наблюдается в западноазиатских странах, к примеру, превалентность болезни Крона и язвенного колита в Ливане по данным 2013 года составила 53,1 и 106,2 на 100 тыс., соответственно. В остальных регионах Азии уровень ВЗК еще ниже, к примеру, в Японии распространенность болезни Крона составила 18,6, язвенного колита – 57,3 на 100 тыс., а в Тайване 1,05 и 4,59 на 100 тыс., соответственно [171, р. 2774]. В этих работах не были рассмотрены эпидемиологические показатели ВЗК в странах СНГ, в том числе и Казахстана по причине отсутствия данных.

Первые эпидемиологические исследования в России были проведены в Московской области, из которых следует, что распространенность ВЗК в европейской части России соответствует 20,4 на 100 тысяч населения для язвенного колита и 3,7 на 100 тысяч населения для болезни Крона [183].

Таким образом, по показателю распространенности ВЗК с поправкой на возраст и пол составляющей по результатам проведенного исследования 110,8 (95% ДИ, 91,5–130,1) на 100 000 населения, язвенного колита – 79,6 [95% ДИ, 63,2–96,1] на 100 000 населения и болезни Крона – 31,2. [95% ДИ, 20,7–41,6] на 100 000 населения наш регион занимает промежуточное место между странами восточной и западной Азии. В целом, ситуация распространенности ВЗК в странах Азии очень напоминает западно-восточный градиент 2:1 в Европе, описанного в исследовании Эпидемиологического комитета (EpiCom) [184], но с более низкими показателями.

Болезнь Крона и язвенный колит преимущественно впервые диагностируются во втором и третьем десятилетии жизни, но на самом деле встречаются во всех возрастах [185]. Подобно большинству хронических заболеваний с низкой смертностью, распространенность увеличивается в старших возрастных группах населения, и самые высокие показатели распространенности ВЗК, как правило, отмечается в возрастной группе более 50 лет [186]. В нашем исследовании наиболее высокие показатели распространенности отмечались в возрасте 30-49 лет, возможно это связано с ростом заболеваемости на территории Казахстана за последние 20-30 лет.

Увеличение заболеваемости ВЗК также связано с ростом урбанизации [3, р. 725], особенно сильно это заметно при педиатрической заболеваемости [159, р. 160]. В нашем исследовании тоже наблюдалось некоторое преобладание распространенности ВЗК среди городского населения, в частности распространенность болезни Крона среди городских жителей было 32,3 на 100

тыс., среди сельских – 26,5 на 100 тыс. (ОШ=1,158 [95%ДИ: 0,675-1,986]), а при язвенном колите распространенность среди городских жителей составила 81,8 на 100 тыс., а среди жителей села – 70,6 на 100 тыс. (ОШ=1,219 [95%ДИ: 0,507-2,929]). Как видно разница небольшая и статистически незначимая, возможно это связано с тем, что в исследование были включены лица старше 18 лет, а как отмечалось ранее разница заболеваемости между городским и сельским населением наиболее очевидна при анализе детской заболеваемости болезнью Крона.

Выявленные в ходе этого исследования недиагностированные случаи ВЗК могут свидетельствовать о скрытом бремени болезни. Причин низкой регистрации заболеваемости ВЗК может быть несколько. Во-первых, затрудненный доступ к гастроэнтерологической помощи, особенно в сельской местности. Следующая причина кроется в низкой настороженности специалистов по отношению к ВЗК, в особенности к болезни Крона, которая отличается многообразием симптоматики.

Симптомы и сопутствующие заболевания, которые встречались реже при первично выявленной заболеваемости в нашем исследовании, могут говорить о необращаемости к специалистам из-за более легкого течения заболевания. Но возможно и другое объяснение, что при более длительном течении заболевания состояние больного ВЗК ухудшается, так как лица с ранее установленным диагнозом, как правило, имеют более длительный стаж заболевания ВЗК [187].

Традиционно, подверженность ВЗК азиатских народов, которым относятся казахи, считаются более низким по сравнению с другими этническими группами [188, 189]. Это также подтверждается результатами нашего исследования, шансы наличия ВЗК, в частности, и язвенного колита, и болезни Крона, среди казахов были гораздо ниже, чем у лиц других национальностей, вовлеченных в данное исследование.

Курение сигарет является наиболее широко и последовательно описанным фактором окружающей среды, связанным с ВЗК. Большинство исследований, в том числе проведенные в Новой Зеландии [190, 191], Испании [192] и США, показывают, что курение является защитным фактором в развитии язвенного колита. Тем не менее, по данным других исследований, курение увеличивает риск развития болезни Крона. Курение может оказывать подавляющее влияние на Т-клетки, что приводит к изменению микробиома кишечника [193]. В нашем исследовании курение (текущий статус и бывший статус) имело положительную статистическую связь с ВЗК, но при рассмотрении связи отдельно с язвенным колитом и болезнью Крона эта связь не подтвердилась. Причина этих различных эффектов может быть объяснена маленьким количеством наблюдений, поэтому мощности критерия не хватило для выявления данной связи.

Связь между аппендэктомией и ВЗК остается неясной. Данные из большинства западных и азиатских стран показывают, что предыдущая аппендэктомия защищает от развития язвенного колита, но не болезни Крона, и эти данные аналогичны тем, о которых сообщалось в Испании, Австралии [194]

и Японии [195]. Однако, Ng et al. сообщили, что аппендэктомия не влияла на риск ВЗК у азиатов [196]. Проведенное когортное исследование продемонстрировало, что в детском или подростковом возрасте аппендицит и брыжеечный лимфаденит, но не сама аппендэктомия, связаны со значительно сниженным риском развития язвенного колита [197]. Что касается болезни Крона, мета-анализ, проведенный в Канаде, показал, что риск развития болезни Крона значительно возрастает в течение 4 лет после аппендэктомии (ОР=1,99, [95% ДИ: 1,66–2,38]); однако через 5 и более лет риск снижается до базовых уровней (ОР=1,08, [95% ДИ: 0,99–1,18]), что, возможно, указывает на проблемы диагностики начинающейся болезни Крона [198]. В нашем исследовании аппендэктомия значительно снижала риск возникновения язвенного колита, но при болезни Крона никаких статистически значимых связей не было обнаружено. Роль аппендэктомии в патогенезе ВЗК сложна. Некоторые исследователи предполагают, что аппендикс играет роль в регуляции микробиоты кишечника, и изменения иммунных реакций слизистой, приводящие к аппендициту или возникающие в результате аппендэктомии, могут влиять на патогенез язвенного колита [199].

Факторы риска ВЗК, связанные младенчеством и детством включают кишечные инфекции, применение антибиотиков и кормление грудью, хотя фактических данных о связи между кишечными инфекциями и риском развития ВЗК недостаточно. Исследование, проведенное в Испании, показало, что респираторные и кишечные инфекции являются защитными факторами от ВЗК у детей. В то же время, другое исследование показало, что острые желудочно-кишечные инфекции являются фактором риска, особенно инфекции у пациентов в возрасте 1 года [200]. В отличие от предыдущих данных, Ng et al. не сообщили о связи между какими-либо детскими инфекциями и риском развития болезни Крона или язвенного колита. Наше исследование пришло к выводу, что детские вирусные инфекции могут выступить протективным фактором при ВЗК, и, в частности, при язвенном колите, но не при болезни Крона, что согласуется с данными испанского исследования.

Использование антибиотиков в детском возрасте может увеличить восприимчивость к ВЗК, поскольку антибиотики нарушают микрофлору кишечника, особенно в детском возрасте, который является ключевым периодом для формирования нормального баланса кишечной флоры [201, 202]. В нашем исследовании мы не смогли подтвердить связь между потреблением антибиотиков в детстве и наличием ВЗК, одной из возможных причин этого является «ошибка памяти», так как многие респонденты затруднились дать ответ на данный вопрос.

Грудное вскармливание как защитный фактор от развития ВЗК был выявлен исследованием в Новой Зеландии, а в другом исследовании случай-контроль сообщалось, что защитный эффект грудного вскармливания был значительным только в том случае, если продолжительность грудного вскармливания было более 12 месяцев при язвенном колите и болезни Крона. В отличие от предыдущих данных, мы не подтвердили связь между ВЗК и

кормлением грудью. В целом, факторы младенчества и детства могут влиять на состав кишечного микробиома, и это понятие связано с нарушением кишечного барьера во время появления ВЗК.

Оральные контрацептивы были отмечены как фактор риска развития ВЗК на Западе. Что касается использования НПВП, проспективное когортное исследование в Соединенных Штатах подтвердило, что пациенты женского пола, которые использовали НПВП более 15 дней в месяц, имели высокий риск развития болезни Крона и язвенного колита, но эти результаты не применимы к аспирину [203]. Согласно нашему исследованию, использование НПВП чаще 1-2 раз в месяц до постановки диагноза может предрасполагать людей к развитию ВЗК.

Применение оральных контрацептивов, по данным настоящего исследования снижало риск развития язвенного колита. Что совершенно не согласуется с данными другого исследования, которое утверждает об увеличении риска ВЗК среди женщин, принимающих оральные контрацептивы [95, р. 1558]. Авторы предположили влияние другого фактора, которое ассоциировано как с возникновением ВЗК, так и применением ОК. Таким фактором предположительно могли бы быть национальность, возраст, статус курения, но ни один из этих факторов в данном исследовании не коррелировал с применением оральных контрацептивов, поэтому данный вопрос остается открытым.

Систематический обзор литературы из западных стран, таких как Соединенные Штаты и Канада, и азиатских стран, включая Японию, показал, что диета с низким содержанием овощей и высоким содержанием жиров, мяса и жирных кислот омега-6 может увеличить риск возникновения ВЗК [86, р. 570]. Мы проанализировали 14 пунктов, касающихся диетических факторов, и пришли к выводу, что некоторые из них были связаны с язвенным колитом, такие как частые случаи нерегулярного приема пищи, потребление рыбы и морских продуктов, питание, основанное на мясных блюдах. При этом употребление молока, потребление соленой и копченой еды, а также потребление алкоголя имело обратную связь с наличием ВЗК. Возможно, это связано с тем, что люди, сталкиваясь с симптомами заболевания, ограничивали потребление данных продуктов, имеющих славу вредных для ЖКТ, до постановки истинного диагноза. Эффект модификаций диеты был более очевидным у пациентов с язвенным колитом по сравнению с пациентами с болезнью Крона, и это различие может быть связано с меньшим размером выборки пациентов с болезнью Крона. Одно из предыдущих исследований в Азии показало, что потребление чая может снизить риск развития болезни Крона и язвенного колита [196, р. 1070]. Наше исследование не показало статистически значимой связи между употреблением чая и развитием ВЗК, возможно из-за того, что Казахстан традиционно считается «чайной» страной, и потребление чая одинаково часто распространено в обеих группах исследования.

Исследование из Испании показало, что городская жизнь, высокий уровень образования и социальный класс при рождении являются факторами риска развития язвенного колита и болезни Крона [190, р. 330]. В нашем исследовании не было обнаружено значительной связи между проживанием в городе, уровнем образования и риском развития ВЗК.

Многомерный логистический регрессионный анализ не подтвердил связь между язвенным колитом и аллергическими заболеваниями. Доступные данные о влиянии аллергии на предрасположенность пациентов к развитию ВЗК ограничены. Но некоторые из них говорят о возможной взаимосвязи между развитием аллергии и возникновением ВЗК [204, 205].

Немногие исследования ВЗК в Азии сообщают о влиянии наследственности на развитие ВЗК [206]. В нашем исследовании наличие родственников с ВЗК увеличивало риск развития язвенного колита, но не болезни Крона.

ВЗК, к которым относятся язвенный колит и болезнь Крона, представляют собой комплекс, характеризующийся рецидивирующим расстройством кишечника. ВЗК являются типичным примером хронического заболевания. Естественно, специализированная помощь при данной патологии очень важна, особенно при тяжелых течениях данного заболевания, но и в первичном звене медицинской помощи может быть дана бóльшая нагрузка при ведении пациентов с ВЗК. Такой многосторонний подход при ведении больных с ВЗК даст оптимальные результаты лечения, включая стойкую ремиссию и профилактику осложнений. Существуют рекомендации по ведению пациентов с ВЗК, в том числе от Всемирной Гастроэнтерологической Организации и Европейской Организации по изучению болезни Крона и колитов (ЕССО). Однако эти рекомендации сложны и недостаточно подробны для врачей первичного звена, так как они предназначены для специалистов узкого профиля. На практике большинство врачей первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) от силы ведут 2-10 пациентов с ВЗК [145, р. 805]. Несмотря на низкую распространенность данного заболевания, актуальных вопросов связанных с оказанием медицинской помощи таким больным на амбулаторно-поликлиническом уровне довольно много [146, р. 1557]. И как показывают проведенные исследования, ожидать от терапевтов и врачей общей практики первичного звена детального выполнения рекомендаций по ведению пациентов с ВЗК, таких как представленных ЕССО, нереально [145, р. 807], данный факт также подтверждается участниками гастроэнтерологами проведенной нами фокус-группы.

Так как язвенный колит и болезнь Крона являются хроническими рецидивирующими заболеваниями с разнообразными вариантами течения болезни, пациентам требуются периодические визиты к специалистам для корректировки терапии, возникает необходимость в госпитализации, а 50-80% пациентов с болезнью Крона вынуждены прибегнуть к оперативному вмешательству из-за таких осложнений, как свищи, стриктуры, абсцессы и перфорации кишечника [147, р. 807]. Но в то же время, как показали два

исследования, большая часть медицинской помощи оказывается на уровне ПМСП [146, р. 1559; 148, р. 56]. Выбор терапевтической стратегии зависит от характера заболевания, ответом на препарат, наличия побочных эффектов и осложнений. Хотя большинство пациентов с ВЗК характеризуются тяжелым течением болезни и резистентностью к лечению, существует когорта пациентов, которым не понадобится стероидная и иммуномодулирующая терапия, т.е. они могут ограничиться приемом 5-АСК терапии. Т.е. именно эта когорта с более легким течением заболевания может проходить лечение исключительно у специалистов первичного звена. Но, по данным другого исследования, больные ВЗК не наблюдавшиеся у специалистов по данной проблеме практически имеют статус пациентов с неконтролируемым заболеванием [149, р. 70]. Тем не менее, существует ряд способов улучшения медицинской помощи пациентам с ВЗК на амбулаторно-поликлиническом уровне: это повышение квалификации врачей первичного звена и предоставление им адаптированных рекомендаций по лечению и диагностике данных пациентов. Часто помощь узкого специалиста труднодоступна в связи с их ограниченным количеством, отсутствием таковых служб в регионе и т.д. Экономически, врачи первичной помощи могут обеспечить более эффективное обслуживание, будучи более доступны пациентам, поэтому есть смысл в обеспечении их инструментами для лучшего управления ВЗК.

С накоплением знаний в области терапевтических стратегий в лечении пациентов с ВЗК можно с уверенностью утверждать, что результаты лечения зависят от качества управления данным заболеванием, особенно в первые годы от установления диагноза [150, р. 18]. Следовательно, большое значение имеет раннее направление к специалисту гастроэнтерологу для точной постановки диагноза и структурированного плана ведения ВЗК [150, р. 18]. Тем не менее, данное обращение к специалисту не снимает всю заботу о пациенте с врача первичного звена, так как многосторонний подход к управлению данным заболеванием является ключом успеха в лечении данного заболевания. Но готовы ли врачи первичного звена к такому вызову? По результатам вышеупомянутого исследования [145, р. 804] 30% врачей первичного звена испытывали трудность в ведении пациентов с ВЗК в целом, а 71% затруднялись при назначении иммуномодулирующих и 91% при назначении биологических препаратов.

Мы не нашли исследований, касающихся изучения осведомленности медицинских работников относительно ВЗК в Казахстане и странах СНГ. Учитывая относительную редкость данного заболевания в РК, возможно, необходимо говорить о низкой осведомленности и настороженности врачей по данной патологии. Но благодаря проводимой работе специалистов по ВЗК в РК в последнее время осведомленность специалистов о данной патологии растет, что подтверждают участники нашего исследования.

Выводы по результатам исследования:

1. Регистрируемые в Казахстане в 2015-2019 годах уровни заболеваемости и распространенности болезни Крона (соответственно, 3,5⁰/0000

и $9,9^{0/0000}$) и язвенного колита ($10,4^{0/0000}$ и $38,7^{0/0000}$) имеют тенденцию роста заболеваемости, относятся к невысоким и сравнимы с регистрируемыми в странах Восточной и Юго-Восточной Азии.

2. При активном выявлении ВЗК их распространенность в Республике, составляет $110,8^{0/0000}$, в том числе $79,6^{0/0000}$ – язвенного колита и $31,2^{0/0000}$ – болезни Крона. Таким образом, показатели распространенности при активном выявлении превышают регистрируемые при язвенном колите на $40,9^{0/0000}$, а при болезни Крона на $24,4^{0/0000}$.

3. Темп прироста заболеваемости и распространенности болезни Крона за последние три года составил $+63,2\%$ и $+34,5\%$, соответственно. Темп прироста заболеваемости и распространенности язвенного колита за аналогичный период был, соответственно, $+4,3\%$ и $+0,3\%$. Согласно прогнозу, за пятилетний период предполагается увеличение заболеваемости болезнью Крона до $13,3^{0/0000}$, распространенности болезни Крона до $20,8^{0/0000}$, заболеваемости язвенным колитом до $15,5^{0/0000}$, распространенности язвенного колита до $80,8^{0/0000}$.

4. За исследуемый период наиболее высокий уровень распространенности болезни Крона отмечен в городе Нур-Султан ($85,4^{0/0000}$), а язвенного колита – в Мангистауской области ($162,1^{0/0000}$). При этом наиболее высокие стандартизованные показатели распространенности язвенного колита характерны в восточном регионе Казахстана ($108,2^{0/0000}$), а болезни Крона – в г. Алматы ($48,7^{0/0000}$).

5. Факторами, ассоциированными с повышением шансов развития ВЗК, определены: нерегулярный прием пищи (ОШ= $3,61$ [$1,04-12,51$]); потребление рыбы и морских продуктов (ОШ= $15,77$ [$4,56-54,59$]); потребление замороженных полуфабрикатов (ОШ= $4,62$ [$1,3-16,4$]); питание, основанное на мясных блюдах (ОШ= $3,2$ [$1,13-9,2$]); потребление НПВС, кроме аспирина (ОШ= $3,79$ [$1,13-12,69$]) и курение (ОШ= $4,93$ [$1,52-15,98$]). Протективными факторами ВЗК определены: казахская национальность (ОШ= $0,18$ [$0,05-0,68$]); потребление молока (ОШ= $0,08$ [$0,02-0,31$]); потребление алкогольных напитков (ОШ= $0,04$ [$0,01-0,16$]); перенесенные детские вирусные инфекции (ОШ= $0,52$ [$0,27-0,98$]).

6. При болезни Крона чаще, чем при язвенном колите, отмечены наличие родственников с ВЗК (ОШ= $3,52$ [$1,10-11,29$]) и предыдущие операции на абдоминальной области, включая аппендэктомию (ОШ= $16,4$ [$5,3-50,5$]), также чаще возникают гормонозависимость (ОШ= $4,03$ [$1,76-9,23$]), внекишечные проявления (ОШ= $3,63$ [$1,62-8,14$]) и кишечные осложнения (ОШ= $4,21$ [$1,72-10,32$]).

7. Актуальными проблемами при оказании медицинской помощи пациентам с ВЗК, по мнению врачей и самих пациентов, является отсутствие регистра пациентов с ВЗК. Введение такого регистра позволило бы уточнить и получить более информативные данные по заболеваемости, распространенности и исходах заболеваний, изучить факторы риска.

8. Проведенное исследование позволило установить, что основными проблемами, связанными с организацией медицинской помощи больным ВЗК,

являются: относительно низкая приверженность пациентов лечению и низкий уровень психологической поддержки среди больных ВЗК.

Практические рекомендации:

1. Следует применять активное выявление ВЗК, в том числе, возможно, с применением апробированного метода с применением специальной анкеты и теста на фекальный кальпротектин.

2. При планировании объемов оказания медицинской помощи населению в связи с ВЗК следует учитывать различия в уровнях заболеваемости по регионам Республики и их прогнозируемые значения.

3. При осуществлении профилактики и ведении больных следует учитывать факторы, обуславливающие повышение и уменьшение шансов развития изучаемой патологии.

4. Внедрить Регистр ВЗК в Казахстане с целью систематизации и сбора соответствующих данных для более глубокого изучения заболеваемости и распространенности, факторов риска и исходов заболевания.

5. Результаты проведенного качественного исследования можно применить как основу для планирования исследований в области организации оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Cosnes J. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, №6. – P. 1785-1794.
- 2 Abraham C., Cho J.H. Inflammatory bowel disease // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, №21. – P. 2066-2078.
- 3 Kaplan G.G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2015. – Vol. 12, №12. – P. 720-727.
- 4 Burisch J. et al. The burden of inflammatory bowel disease in Europe // *J Crohns Colitis*. – 2013. – Vol. 7, №4. – P. 322-337.
- 5 Kaplan G.G., Ng S.C. Understanding and Preventing the Global Increase of Inflammatory Bowel Disease // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 152, №2. – P. 313-321.
- 6 Na M. et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, №1. – P. 46-54.
- 7 Frolkis A. et al. Environment and the inflammatory bowel diseases // *Can. J. Gastroenterol*. – 2013. – Vol. 27, №3. – P. e18-e24.
- 8 Rocchi A. et al. Inflammatory bowel disease: a Canadian burden of illness review // *Can. J. Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 26, №11. – P. 811-817.
- 9 Ng S.C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *Lancet*. – 2018. – Vol. 390, №10114. – P. 2769-2778.
- 10 Loftus E. et al. Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival // *Gut*. – 2000. – Vol. 46, №3. – P. 336-343.
- 11 Bernstein C.N. et al. A population-based case control study of potential risk factors for IBD // *Am. J. Gastroenterol*. – 2006. – Vol. 101, №5. – P. 993-1002.
- 12 Loftus E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126, №6. – P. 1504-1517.
- 13 Thia K.T. et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia // *Am. J. Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 103, №12. – P. 3167-3182.
- 14 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. – Vol. 145, №1. – P. 158-165.
- 15 Archampong T.N., Nkrumah K.N. Inflammatory bowel disease in Accra: what new trends // *West Afr J Med*. – 2013. – Vol. 32, №1. – P. 40-44.
- 16 Ukwenya A.Y. et al. Inflammatory bowel disease in Nigerians: still a rare diagnosis? // *Ann Afr Med*. – 2011. – Vol. 10, №2. – P. 175-179.
- 17 Klarin I. et al. Epidemiology and clinical presentation of inflammatory bowel disease in Zadar County, Croatia // *Coll Antropol*. – 2013. – Vol. 37, №4. – P. 1161-1170.

- 18 Salkic N.N. et al. Ulcerative colitis in the Tuzla region of Bosnia and Herzegovina between 1995 and 2006: epidemiological and clinical characteristics // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2010. – Vol. 22, №3. – P. 346-353.
- 19 Benchimol E.I. et al. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, №1. – P. 423-439.
- 20 Benchimol E.I. et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2014. – Vol. 20, №10. – P. 1761-1769.
- 21 Benchimol E.I. et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 110, №4. – P. 553-563.
- 22 Shivashankar R. et al. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010 // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15, №6. – P. 857-863.
- 23 Jacobsen B.A. et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002 // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 18, №6. – P. 601-606.
- 24 Hein R. et al. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49, №11. – P. 1325-1335.
- 25 Kurti Z. et al. Nationwide prevalence and drug treatment practices of inflammatory bowel diseases in Hungary: A population-based study based on the National Health Insurance Fund database // *Dig Liver Dis.* – 2016. – Vol. 48, №11. – P. 1302-1307.
- 26 Stone M.A., Mayberry J.F., Baker R. Prevalence and management of inflammatory bowel disease: a cross-sectional study from central England // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2003. – Vol. 15, №12. – P. 1275-1280.
- 27 Geary R.B. et al. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12, №10. – P. 936-943.
- 28 Studd C. et al. Never underestimate inflammatory bowel disease: High prevalence rates and confirmation of high incidence rates in Australia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 31, №1. – P. 81-86.
- 29 Coward S. et al. The Rising Burden of Inflammatory Bowel Disease in North America from 2015 to 2025: A Predictive Model: 1959 // *American Journal of Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 110. – P. 829.
- 30 Kim H.J. et al. Incidence and natural course of inflammatory bowel disease in Korea, 2006-2012: a nationwide population-based study // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2015. – Vol. 21, №3. – P. 623-630.
- 31 Yang S.-K. et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2008. – Vol. 14, №4. – P. 542-549.

32 Nerich V. et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12, №3. – P. 218-226.

33 Nerich V. et al. Fine-scale geographic variations of inflammatory bowel disease in France: correlation with socioeconomic and house equipment variables // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16, №5. – P. 813-821.

34 Bernstein C.N. et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 101, №7. – P. 1559-1568.

35 Wilks S., Moxon W. *Lectures on Pathological Anatomy.* – Ed. 3rd. – Stanford: Longmans, 1889. – 486 p.

36 Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis; a pathologic and clinical entity // *Am. J. Med.* – 1952. – Vol. 13, №5. – P. 583-590.

37 Kaplan G.G., Ng S.C. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 1, №4. – P. 307-316.

38 Главнов П.В. и др. Язвенный колит и болезнь Крона. Современное состояние проблемы этиологии, ранней диагностики и лечения (обзор литературы) // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* – 2015. – №4. – С. 48-51.

39 Жакупова З. Болезнь Крона и язвенный колит казахстанские врачи назвали новой угрозой обществу. 2018 // <https://informburo.kz/novosti/bolezni-krona-i-yazvennyy-kolit-kazahstanskije-vrachi-nazvali-novoy-ugrozoy>. 24.06.2020.

40 Смаилова Ф.К. и др. Опыт применения препарата инфликсимаб при неспецифическом язвенном колите: клиническое наблюдение // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* – 2015. – №2. – С. 537-540.

41 Уалиева А., Ошибаева А., Кайбуллаева Д. Основные тенденции заболеваемости и распространенности воспалительных заболеваний кишечника // *Фараби элемі: матер. междунар. науч. конф. студентов и молодых ученых.* – Алматы: Казахстан, 2016. – С. 104-105.

42 Златкина А.Р., Белоусова Е.А., Никулина И.В. Эпидемиологические аспекты воспалительных заболеваний кишечника в Московской области // *Альманах клинической медицины.* – 1999. – №2. – С. 445-463.

43 Уалиева А., Ошибаева А., Нурбакыт А. Эпидемиология и факторы риска воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) // *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* – 2018. – №2. – С. 430-432.

44 Halme L. et al. Family and twin studies in inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, №23. – P. 3668-3672.

45 Ogura Y. et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease // *Nature.* – 2001. – Vol. 411, №6837. – P. 603-606.

46 Hugot J.P. et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // *Nature.* – 2001. – Vol. 411, №6837. – P. 599-603.

- 47 Gevers D. et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease // *Cell Host Microbe*. – 2014. – Vol. 15, №3. – P. 382-392.
- 48 Manichanh C. et al. The gut microbiota in IBD // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2012. – Vol. 9, №10. – P. 599-608.
- 49 Darfeuille-Michaud A. et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 127, №2. – P. 412-421.
- 50 Sokol H. et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, №8. – P. 1183-1189.
- 51 Khan K.J. et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, №4. – P. 661-673.
- 52 Chassaing B., Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, №6. – P. 1720-1728.
- 53 Sartor R.B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, №2. – P. 577-594.
- 54 Lepage P. et al. Biodiversity of the mucosa-associated microbiota is stable along the distal digestive tract in healthy individuals and patients with IBD // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2005. – Vol. 11, №5. – P. 473-480.
- 55 Weinstock J.V., Elliott D.E. Helminths and the IBD Hygiene Hypothesis // *Inflamm Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, №1. – P. 128-133.
- 56 Kabeerdoss J. et al. Exposure to hookworms in patients with Crohn's disease: a case-control study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34, №8. – P. 923-930.
- 57 Ramanan D. et al. Helminth infection promotes colonization resistance via type 2 immunity // *Science*. – 2016. – Vol. 352, №6285. – P. 608-612.
- 58 Setiawan T. et al. *Heligmosomoides polygyrus* promotes regulatory T-cell cytokine production in the murine normal distal intestine // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75, №9. – P. 4655-4663.
- 59 Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *BMJ*. – 1989. – Vol. 299, №6710. – P. 1259-1260.
- 60 Soon I.S. et al. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis // *BMC Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 12. – P. 1-14.
- 61 Bernstein C.N. et al. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, №7. – P. 2117-2125.
- 62 Declercq C. et al. Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16, №5. – P. 807-812.
- 63 Zheng J.J. et al. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research // *Chin J Dig Dis.* – 2005. – Vol. 6, №4. – P. 175-181.

64 Hu D. et al. Geographic mapping of Crohn's disease and its relation to affluence in jiangsu province, an eastern coastal province of china // *Gastroenterol Res Pract.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 467-473.

65 Kaplan G.G. et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, №11. – P. 2412-2419.

66 Salim S.Y., Kaplan G.G., Madsen K.L. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease // *Gut Microbes.* – 2014. – Vol. 5, №2. – P. 215-219.

67 Masuyama H. et al. Endocrine Disrupting Chemicals, Phthalic Acid and Nonylphenol, Activate Pregnane X Receptor-Mediated Transcription // *Mol Endocrinol. Oxford Academic.* – 2000. – Vol. 14, №3. – P. 421-428.

68 Soares A. et al. Nonylphenol in the environment: a critical review on occurrence, fate, toxicity and treatment in wastewaters // *Environ Int.* – 2008. – Vol. 34, №7. – P. 1033-1049.

69 Abegunde A.T. et al. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, №27. – P. 6296-6317.

70 Cantorna M.T., Mahon B.D. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2004. – Vol. 229, №11. – P. 1136-1142.

71 Ananthakrishnan A.N. et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142, №3. – P. 482-489.

72 Del Pinto R. et al. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2015. – Vol. 21, №11. – P. 2708-2717.

73 Froicu M. et al. A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases // *Mol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 17, №12. – P. 2386-2392.

74 Hughes D.J. et al. Common variation in the vitamin D receptor gene and risk of inflammatory bowel disease in an Irish case-control study // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 23, №9. – P. 807-812.

75 Narula N., Marshall J.K. Management of inflammatory bowel disease with vitamin D: beyond bone health // *J Crohns Colitis.* – 2012. – Vol. 6, №4. – P. 397-404.

76 Yang L. et al. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients // *Clin Transl Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 4. – P. 1-8.

77 Nerich V. et al. Low exposure to sunlight is a risk factor for Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33, №8. – P. 940-945.

78 Miheller P. et al. Comparison of the effects of 1,25 dihydroxyvitamin D and 25 hydroxyvitamin D on bone pathology and disease activity in Crohn's disease patients // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15, №11. – P. 1656-1662.

79 Raffner Basson A. et al. Vitamin D Deficiency Increases the Risk for Moderate to Severe Disease Activity in Crohn's Disease Patients in South Africa, Measured by the Harvey Bradshaw Index // *J Am Coll Nutr.* – 2016. – Vol. 35, №2. – P. 163-174.

80 Ulitsky A. et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2011. – Vol. 35, №3. – P. 308-316.

81 Jørgensen S.P. et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 32, №3. – P. 377-383.

82 Pappa H.M., Grand R.J., Gordon C.M. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2006. – Vol. 12, №12. – P. 1162-1174.

83 Chapman-Kiddell C.A. et al. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16, №1. – P. 137-151.

84 Devkota S. et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10^{-/-} mice // *Nature.* – 2012. – Vol. 487, №7405. – P. 104-108.

85 Ma X. et al. High-fat diet modulates non-CD1d-restricted natural killer T cells and regulatory T cells in mouse colon and exacerbates experimental colitis // *Clin. Exp. Immunol.* – 2008. – Vol. 151, №1. – P. 130-138.

86 Hou J.K., Abraham B., El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, №4. – P. 563-573.

87 Bonner G.F., Fakhri A., Vennamaneni S.R. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2004. – Vol. 10, №6. – P. 751-757.

88 Bonner G.F. et al. Tolerance of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95, №8. – P. 1946-1948.

89 Hildebrand H. et al. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 43, №8. – P. 961-966.

90 Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, №12. – P. 2133-2142.

91 Ungaro R. et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109, №11. – P. 1728-1738.

92 Rutgeerts P. et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128, №4. – P. 856-861.

93 Rutgeerts P. et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108, №6. – P. 1617-1621.

94 Cornish J.A. et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, №9. – P. 2394-2400.

95 Khalili H. et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, №8. – P. 1153-1159.

96 Khalili H. et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143, №5. – P. 1199-1206.

97 Mahid S.S. et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – Vol. 81, №11. – P. 1462-1471.

98 Johnson G.J., Cosnes J., Mansfield J.C. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21, №8. – P. 921-931.

99 Harries A.D., Baird A., Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis // *Br Med J (Clin Res Ed)*. – 1982. – Vol. 284, №6317. – P. 706.

100 Higuchi L.M. et al. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women // *Am. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107, №9. – P. 1399-1406.

101 Mahid S.S. et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, №4. – P. 431-438.

102 Louis E. et al. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype // *Gut*. – 2003. – Vol. 52, №4. – P. 552-557.

103 Cosnes J. et al. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120, №5. – P. 1093-1099.

104 Nunes T. et al. Impact of Smoking Cessation on the Clinical Course of Crohn's Disease Under Current Therapeutic Algorithms: A Multicenter Prospective Study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 111, №3. – P. 411-419.

105 Boyko E.J. et al. Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316, №12. – P. 707-710.

106 Mokbel M. et al. Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1998. – Vol. 22, №11. – P. 858-862.

107 Boyko E.J. et al. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 23, №9. – P. 1147-1152.

108 Klatsky A.L. Alcohol, cardiovascular diseases and diabetes mellitus // *Pharmacol Res.* – 2007. – Vol. 55, №3. – P. 237-247.

109 Mandrekar P. et al. Inhibition of myeloid dendritic cell accessory cell function and induction of T cell anergy by alcohol correlates with decreased IL-12 production // *J Immunol.* – 2004. – Vol. 173, №5. – P. 3398-3407.

110 Norkina O. et al. Acute alcohol activates STAT3, AP-1, and Sp-1 transcription factors via the family of Src kinases to promote IL-10 production in human monocytes // *J Leukoc Biol.* – 2007. – Vol. 82, №3. – P. 752-762.

111 Khoruts A. et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients // *Hepatology.* – 1991. – Vol. 13, №2. – P. 267-276.

112 Wyatt J. et al. Increased gastric and intestinal permeability in patients with Crohn's disease // *Am J Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 92, №10. – P. 1891-1896.

113 Swanson G.R. et al. Pattern of Alcohol Consumption and its Effect on Gastrointestinal Symptoms in Inflammatory Bowel Disease // *Alcohol.* – 2010. – Vol. 44, №3. – P. 223-228.

114 Jowett S.L. et al. Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study // *Gut.* – 2004. Vol. 53, №10. – P. 1479-1484.

115 Andersson R.E. et al. Appendectomy and protection against ulcerative colitis // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344, №11. – P. 808-814.

116 Ye Y. et al. The epidemiology and risk factors of inflammatory bowel disease // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol. 8(12). – P. 22529-22542.

117 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. – Vol. 29, №6. – P. 429-437.

118 Leong R.W., Mitrev N., Ko Y. Hygiene Hypothesis: Is the Evidence the Same All Over the World? // *Dig Dis.* – 2016. – Vol. 34, №1-2. – P. 35-42.

119 Goodhand J.R., Wahed M., Rampton D.S. Management of stress in inflammatory bowel disease: a therapeutic option? // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – Vol. 3, №6. – P. 661-679.

120 Levenstein S. et al. Stress and exacerbation in ulcerative colitis: a prospective study of patients enrolled in remission // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 95, №5. – P. 1213-1220.

121 Wahed M. et al. Does psychological counseling alter the natural history of inflammatory bowel disease? // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16, №4. – P. 664-669.

122 Timmer A. et al. Psychological interventions for treatment of inflammatory bowel disease // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2011. – №2. – P. 1-139.

123 Goodhand J.R. et al. Do antidepressants influence the disease course in inflammatory bowel disease? A retrospective case-matched observational study // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18, №7. – P. 1232-1239.

124 Bitton A. et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model // *Gut.* – 2008. – Vol. 57, №10. – P. 1386-1392.

125 Boye B. et al. INSPIRE study: does stress management improve the course of inflammatory bowel disease and disease-specific quality of life in distressed patients with ulcerative colitis or Crohn's disease? A randomized controlled trial // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, №9. – P. 1863-1873.

126 Dickstein J.B., Moldofsky H. Sleep, cytokines and immune function // *Sleep Med Rev.* – 1999. – Vol. 3, №3. – P. 219-228.

127 Tang Y. et al. Sleep deprivation worsens inflammation and delays recovery in a mouse model of colitis // *Sleep Med.* – 2009. – Vol. 10, №6. – P. 597-603.

128 Graff L.A. et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, №9. – P. 1882-1889.

129 Kinnucan J.A., Rubin D.T., Ali T. Sleep and Inflammatory Bowel Disease: Exploring the Relationship Between Sleep Disturbances and Inflammation // *Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol. 9, №11. – P. 718-727.

130 Bach J.-F. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases // *New England Journal of Medicine.* – 2002. – Vol. 347, №12. – P. 911-920.

131 Baron S. et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study // *Gut.* – 2005. – Vol. 54, №3. – P. 357-363.

132 Hansen T.S. et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort // *J Crohns Colitis.* – 2011. – Vol. 5, №6. – P. 577-584.

133 Gilat T. et al. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1987. – Vol. 22, №8. – P. 1009-1024.

134 Chambrun G.P. de et al. Vaccination and Risk for Developing Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis of Case-Control and Cohort Studies // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2015. – Vol. 13, №8. – P. 1405-1415.

135 Koloski N.A., Bret L., Radford-Smith G. Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: A critical review of the literature // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, №2. – P. 165-173.

136 Goldman A.S. The immune system in human milk and the developing infant // *Breastfeed Med.* – 2007. – Vol. 2, №4. – P. 195-204.

137 Brock J.H. The physiology of lactoferrin // *Biochem. Cell Biol.* – 2002. – Vol. 80, №1. – P. 1-6.

138 Klement E. et al. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2004. – Vol. 80, №5. – P. 1342-1352.

139 Ekblom A. et al. Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study // *Am. J. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 132, №6. – P. 1111-1119.

140 Thompson N.P. et al. Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 2000. – Vol. 12, №1. – P. 25-30.

141 Dorland J., McColl M. *Emerging Approaches to Chronic Disease Management in Primary Health Care.* – Ed. 1. – Kingston: Queen's School of Policy Studies, 2007. – 224 p.

142 Dobrow M. Caring for people with chronic conditions: a health system perspective // *Int J Integr Care.* – 2009. – Vol. 9. – P. 1-2.

143 Dignass A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management // *J Crohns Colitis.* – 2012. – Vol. 6, №10. – P. 991-1030.

144 Dignass A. et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management // *J Crohns Colitis.* – 2010. – Vol. 4, №1. – P. 28-62.

145 Tan M. et al. General practitioners' knowledge of and attitudes to inflammatory bowel disease // *Intern Med J.* – 2012. – Vol. 42, №7. – P. 801-807.

146 Rubin G.P. et al. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – Vol. 14, №12. – P. 1553-1559.

147 Ng S.C., Kamm M.A. Management of postoperative Crohn's disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, №4. – P. 1029-1035.

148 Cheung W.Y. et al. Shared care in gastroenterology: GPs' views of open access to out-patient follow-up for patients with inflammatory bowel disease // *Fam Pract.* – 2002. – Vol. 19, №1. – P. 53-56.

149 Hirakawa T. et al. Disparity in clinical care for patients with inflammatory bowel disease between specialists and non-specialists: 1 // *Open Journal of Gastroenterology. Scientific Research Publishing.* – 2013. – Vol. 3, №1. – P. 64-71.

150 Barlow C. et al. A critical review of self-management and educational interventions in inflammatory bowel disease // *Gastroenterol Nurs.* – 2010. – Vol. 33, №1. – P. 11-18.

151 Уалиева А.Е. Особенности организации медицинской помощи больным с воспалительными заболеваниями кишечника на амбулаторно-поликлиническом уровне // *Вестник КазНМУ.* – 2016. – №2. – С. 258-260.

152 Jussila A. et al. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland // *J Crohns Colitis.* – 2014. – Vol. 8, №9. – P. 1088-1096.

153 Kassam Z. et al. Inflammatory bowel disease cause-specific mortality: a primer for clinicians // *Inflamm Bowel Dis.* – 2014. – Vol. 20, №12. – P. 2483-2492.

154 Wolkenstein P. et al. Acne prevalence and associations with lifestyle: a cross-sectional online survey of adolescents/young adults in 7 European countries // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32, №2. – P. 298-306.

155 Aziz I. et al. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the

UK: a cross-sectional population-based study // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 3, №4. – P. 252-262.

156 Varela-Centelles P. et al. Oral cancer awareness in Spain: A pilot study // *Oral Dis.* – 2018. – Vol. 24, №1-2. – P. 124-127.

157 Angelberger S. et al. Public awareness of Crohn's disease and ulcerative colitis: A national survey // *J Crohns Colitis.* – 2009. – Vol. 3, №3. – P. 157-161.

158 Hasler S. et al. Validation of an 8-item-questionnaire predictive for a positive caLprotectin tEst and Real-life implemenTation in primary care to reduce diagnostic delay in inflammatory bowel disease (ALERT): protocol for a prospective diagnostic study // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5, №3. – P. e007306.

159 Chmiel C. et al. Feasibility of an 8-item questionnaire for early diagnosis of inflammatory bowel disease in primary care // *J Eval Clin Pract.* – 2019. – Vol. 25, №1. – P. 155-162.

160 Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences. – Ed. 11th // <https://www.wiley.com/en-us/Biostatistics>. 29.01.2021.

161 Niu J. et al. Identification of Environmental Factors Associated with Inflammatory Bowel Disease in a Southwestern Highland Region of China: A Nested Case-Control Study // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, №4. – P. 1-7.

162 Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // *Наука и здравоохранение.* – 2015. – №4. – С. 5-17.

163 Wong L.P. Focus group discussion: a tool for health and medical research // *Singapore Med J.* – 2008. – Vol. 49, №3. – P. 256-261.

164 Using qualitative research to strengthen guideline development / WHO // <http://www.who.int/reproductivehealth/QES-for-guidelines/en>. 18.04.2021.

165 Qualitative evidence to improve guidelines and health decision-making / WHO // <http://www.who.int/bulletin/volumes/96/2/17-206540/en>. 18.04.2021.

166 Braun V., Clarke V. Using thematic analysis in psychology // *Qualitative Research in Psychology.* – 2006. – Vol. 3, №2. – P. 77-101.

167 Longobardi T., Jacobs P., Bernstein C.N. Work losses related to inflammatory bowel disease in the United States: results from the National Health Interview Survey // *Am J Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, №5. – P. 1064-1072.

168 Cosnes J. et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 140, №6. – P. 1785-1794.

169 Graff L.A. et al. The relationship of inflammatory bowel disease type and activity to psychological functioning and quality of life // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 4, №12. – P. 1491-1501.

170 Anderson A. et al. The Association Between Sustained Poor Quality of Life and Future Opioid Use in Inflammatory Bowel Disease // *Inflamm Bowel Dis.* – 2018. – Vol. 24, №7. – P. 1380-1388.

171 Ng S.C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies // *The Lancet.* – 2017. – Vol. 390, №10114. – P. 2769-2778.

172 Kaibullayeva J. Cross-sectional study using real world data on the active detection of patients with inflammatory bowel disease in Kazakhstan // *Proced. symp. 218 Current Challenges of Inflammatory Bowel Disease*. – Mexico: Falk Foundation, 2020. – Vol. 218. – P. 21.

173 Kaibullayeva J. et al. Prevalence and patient awareness of inflammatory bowel disease in Kazakhstan: a cross-sectional study // *Intest Res*. – 2020. – Vol. 18, №4. – P. 430-437.

174 Shah S.C. et al. Sex-Based Differences in Incidence of Inflammatory Bowel Diseases-Pooled Analysis of Population-Based Studies From Western Countries // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 155, №4. – P. 1079-1089.

175 Chen L. et al. Human resources for health: overcoming the crisis // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364, №9449. – P. 1984-1990.

176 Уалиева А., Ошибаева А., Кайбуллаева Д. Определение факторов окружающей среды, связанных с воспалительным заболеванием кишечника в казахстане: исследование «случай-контроль» // *Наука и здравоохранение*. – 2020. – №4(22). – С. 21-22.

177 Уалиева А., Кайбуллаева Д., Ошибаева А. Эпидемиологический портрет пациентов с ВЗК // *Современные вопросы медицины и общественного здравоохранения: матер. 2-й междунар. науч.-практ. конф., посв. 70-летию ВОЗ*. – Алматы: Казахстан, 2018. – P. 33-35.

178 С какими проблемами сталкиваются пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника? // <https://pharm.reviews/stati/aktualnye-intervyu/item/3096-s-kakimi-problemami-stalkivayutsya>. 31.01.2021.

179 Рациональный подход к терапии ВЗК // https://pharmnewskz.com/ru/article/racionalnyu-podhod-k-terapii-vzk_15159. 31.01.2021.

180 (20+) Фонд Помощи и Поддержки Лиц с Воспалительными Заболеваниями Кишечника // <https://www.facebook.com>. 31.01.2021.

181 (20+) Обращение / Фонд помощи и поддержки лиц с ВЗК // <https://www.facebook.com/hashtag/>. 31.01.2021.

182 Molodecky N.A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142, №1. – P. 46-54.

183 Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alexeeva O.P. et al. Social and demographic characteristics, features of disease course and treatment options of inflammatory bowel disease in Russia: results of two multicenter studies // *Almanac Clin Med*. – 2018. – Vol. 46. – P. 445-463.

184 Burisch J. et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort // *Gut*. – 2014. – Vol. 63, №4. – P. 588-597.

185 Loftus E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126, №6. – P. 1504-1517.

- 186 Kappelman M.D. et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, №12. – P. 1424-1429.
- 187 Knight C., Murray K. Hepatobiliary associations with inflammatory bowel disease // *Expert review of gastroenterology & hepatology.* – 2009. – Vol. 3. – P. 681-691.
- 188 DeLisser M. et al. Variation in IBD Prevalence by Race/Ethnicity Within an Integrated Healthcare Delivery System// *American Journal of Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 113. – P. 607-608.
- 189 Aniwani S. et al. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010 // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 12. – P. 358-359.
- 190 Geary R.B. et al. Population-based case control study of inflammatory bowel disease risk factors // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2010. – Vol. 25, №2. – P. 325-333.
- 191 Danese S., Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12, №30. – P. 4807-4812.
- 192 López-Serrano P. et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 45, №12. – P. 1464-1471.
- 193 Ng S.C. et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease // *Gut.* – 2013. – Vol. 62, №4. – P. 630-649.
- 194 Radford-Smith G.L. et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease // *Gut.* – 2002. – Vol. 51, №6. – P. 808-813.
- 195 Naganuma M. et al. Appendectomy protects against the development of ulcerative colitis and reduces its recurrence: results of a multicenter case-controlled study in Japan // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, №4. – P. 1123-1126.
- 196 Ng S.C. et al. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific // *Gut.* – 2015. – Vol. 64, №7. – P. 1063-1071.
- 197 Beaugerie L., Sokol H. Appendicitis, not appendectomy, is protective against ulcerative colitis, both in the general population and first-degree relatives of patients with IBD // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16, №2. – P. 356-357.
- 198 Kaplan G.G. et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, №11. – P. 2925-2931.
- 199 Roblin X. et al. Local appendiceal dysbiosis: the missing link between the appendix and ulcerative colitis? // *Gut.* – 2012. – Vol. 61, №4. – P. 635-636.
- 200 García Rodríguez L.A., Ruigómez A., Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, №6. – P. 1588-1594.
- 201 De Vroey B. et al. Editorial: Antibiotics earlier, IBD later? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, №12. – P. 2693-2696.

202 Shaw S.Y., Blanchard J.F., Bernstein C.N. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, №12. – P. 2687-2692.

203 Ananthakrishnan A.N. et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156, №5. – P. 350-359.

204 Kotlyar D.S. et al. Non-pulmonary allergic diseases and inflammatory bowel disease: A qualitative review // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, №32. – P. 11023-11032.

205 Clarke K., Chintanaboina J. Allergic and Immunologic Perspectives of Inflammatory Bowel Disease // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2019. – Vol. 57, №2. – P. 179-193.

206 Luo C.H. et al. The differences between American and Chinese patients with Crohn's disease // *Colorectal Dis.* – 2011. – Vol. 13, №2. – P. 166-170.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акты внедрения



Акт

о внедрении результатов диссертационного исследования Уалиевой А.Е.
«Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в Республике
Казахстан»

Данный акт подтверждает, что отдельные результаты диссертационной работы соискателя Уалиевой Алии Ержановны «Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в Республике Казахстан» использованы в процессе разработки Регистра больных с воспалительными заболеваниями кишечника в Казахстане.

Председатель Попечительского



Кайбуллаева Д.А

ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТИ
КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ

МЕДИЦИНА ЖӘНЕ
ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ
ФАКУЛЬТЕТИ



ФАКУЛЬТЕТ
МЕДИЦИНЫ И
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

аль-Фараби даңғылы 71
050040, Алматы қ.
Қазақстан Республикасы

8 (727)-221-16-17
www.kaznu.kz

пр. аль-Фараби 71,
050040, г. Алматы,
Республика Казахстан

20 20 жыл "3" "08

№ 2605

Акт

о внедрении результатов диссертационного исследования Уалиевой А.Е.
«Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в Республике
Казахстан»

Данный акт подтверждает, что отдельные результаты диссертационной работы соискателя Уалиевой Алии Ержановны «Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в Республике Казахстан» использованы при изучении дисциплины «Патологии пищеварительной системы и печени, пищеварение» студентами образовательной программы «6В10103-Общая медицина» и при изучении дисциплины «Биостатистика и эпидемиология» магистрантами научно-педагогического направления по специальности «Общественное здравоохранение».

Декан

Ж. Калматаева

001423

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Опросник сигналов тревоги CalproQuest

Тип	Показатель	Да	Нет	Комментарии
Основные критерии	У Вас болел живот больше 3 раз в неделю в течение последних 4 и более недель подряд?			
	Бывает ли у Вас диарея (жидкий стул более 3 раз в день) в течение 7 дней подряд?			
	Бывает ли у Вас диарея в ночное время? / Просыпаетесь ли Вы ночью из-за боли в животе или от поноса?			
	Наблюдали ли Вы у себя стул с кровью?			
Дополнительные критерии	Замечали ли Вы слизь у себя в кале в течение 4 и более недель подряд?			
	Вы сильно потеряли в весе за последние 6 месяцев (более 5% от нормального веса тела)?			
	Была ли у Вас лихорадка в течение последних 4-х недель (повышение температуры тела до 38°C и выше)?			
	Чувствуете ли Вы усталость в течение последних 4-х недель?			

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Таблица В.1 – Для базы пациентов с ВЗК

Активность заболевания, сопутствующие заболевания, наличие оперативных вмешательств на ЖКТ, индекс массы тела	
1	
Диагноз	а) болезнь Крона; б) язвенный колит
Локализация	а) тонкая кишка (<i>Двенадцатипёрстная кишка, То́щая кишка челове́ка, Подвздо́шная кишка челове́ка</i>); б) толстая кишка (<i>Слепа́я кишка, Ободо́чная кишка, Сигмови́дная ободо́чная кишка</i>); в) прямая кишка; г) анальное отверстие; д) верхний отдел ЖКТ (<i>ротовая полость, глотка, пищевод, желудок</i>)
Активность/тяжесть	а) легкая степень; б) средняя степень; в) тяжелая степень
Внекишечные проявления	а) костно-мышечная система; б) кожа и слизистые; в) глаза; г) система крови; д) гепатобилиарная система
Кишечные осложнения	а) кишечное кровотечение; б) токсическая дилатация; в) перфорация толстой кишки; г) тромбозы и тромбоэмболии; д) сепсис; е) рак толстой кишки
Пол	а) мужской; б) женский;
Дата рождения	
Национальность	
Профессия	а) учащийся/студент; б) рабочий; в) служащий; г) пенсионер; д) безработный (ая)
Тип населенного пункта	а) город; б) село

Продолжение таблицы В.1

1	
Есть ли родственники первой линии родства с ВЗК	а) есть; б) нет
Когда появились первые симптомы ВЗК (дата)	
Когда впервые диагностировали ВЗК (дата)	
Курит ли?	а) да; б) нет
Если курит, сколько сигарет в день?	
Регулярность посещения врача	а) чаще чем 2 раза в год; б) 2 раза в год; в) 1 раз в год; г) 1 раз в 2 года; д) реже чем 1 раз в 2 года
Предыдущие оперативные вмешательства на абдоминальной области, включая аппендэктомию	а) да; б) нет
Если да, то название операции	
Дата проведения операции (дата)	
Применение лекарственных препаратов	а) да; б) нет
Если применяет	а) стероидная терапия; б) иммуносупрессорная терапия; в) ингибиторы альфа-ФНО
Дата начала приема (дата)	
На фоне приема какого препарата, развилось данное обострение	
Сколько курсов гормонотерапии получает в среднем в год (количество)	
Количество обострений в год	

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Анкета

Уважаемый пациент!

Просим Вас внимательно прочитать и ответить на вопросы. Информация, предоставленная Вами, будет использоваться строго анонимно. Указанные Вами данные необходимы для установления факторов риска заболеваемости воспалительными заболеваниями кишечника.

Отвечая на вопросы, Вы выражаете свое добровольное согласие на использование предоставленных Вами данных в этой анкете.

Ваш диагноз:

Язвенный колит Болезнь Крона

Есть ли у вас другие серьезные проблемы со здоровьем, не описанные или не упомянутые в этой форме?

Да Если есть, опишите: _____

Нет

Общая информация:

1. Пол: мужской женский

2. Возраст: ____ (лет)

3. Рост: ____ (см)

4. Вес: _____ (кг)

5. Национальность: Казахи Русские Другое, укажите,

6. Образование: среднее среднее специальное высшее

7. Вид деятельности:

Рабочий Служащий (специалист) Учащийся/студент

Безработный

Пенсионер Другое

8. Семейный статус:

не женат / не замужем состоит в браке разведен (а) вдовец /

вдова

9. Сведения о работе:

9.1 Вид деятельности:

Физическая работа Смешанная Интеллектуальная деятельность

9.2 Уровень стресса на работе: Низкий Средний Высокий

10. Проживание за последние 5 лет: Город Село Пригород

Образ жизни и пищевое поведение до постановки диагноза ВЗК:

1. Нерегулярный прием пищи: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю

2. Потребление мяса: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю

3. Потребление молока: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю

4. Потребление жареной еды: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю

5. Потребление соленой и копченой еды: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю
7. Потребление сахара и сладостей: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю
9. Потребление рыбы и морских продуктов: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю
10. Потребление замороженных полуфабрикатов: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю
11. Потребление свежих овощей: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю
12. Потребление ягод и фруктов: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю
12. Потребление чая: нет черный чай зеленый чай
13. Потребление кофе: никогда 1-2 раза в неделю ≥ 3 раз в неделю
14. Часто ли пьете очень горячий чай или кофе: Да Нет
15. Ваше питание в основном состоит из:
 растительной пищи смешанные блюда основана на мясных блюдах
16. Курите ли Вы:
 Никогда не курил(а) Курю Бросил(а): ____ (когда бросили)
- 16.1 Если курите, сколько сигарет в день? < 10 сигарет 10-20 сигарет > 20 сигарет
- 16.2 Как долго курите? < 1 года 1-5 лет 5-10 лет ≥ 10 лет
17. Употребляете ли алкогольные напитки: Нет Да
- 17.1 Если да, как часто: 1-2 раз в месяц 1-2 раз в неделю ≥ 3 раз в неделю
- 17.2 Тип алкоголя: Водка Вино Пиво Другое:
18. Физическая активность: не занимаюсь 1-2 раз в неделю ≥ 3 раз в неделю
19. Средняя продолжительность сна в сутки: < 7 часов ≥ 7 часов
- Другие показатели:*
1. Есть ли родственники с ВЗК (*язвенный колит или болезнь Крона*):
 Нет Да
2. Аллергические заболевания: Нет Да
3. Домашние животные: Нет Да, укажите какие
4. Аппендэктомия: Нет Да
5. Были ли Вы на грудном вскармливании в младенчестве:
 Нет < 3 месяцев ≥ 3 месяцев Не знаю
6. Вы родились: естественные роды путем Кесарева сечения
7. Потребление антибиотиков в детстве (до 14 лет):
 Нет 1-2 раз в год ≥ 3 раз в год затрудняюсь ответить
8. инфекции желудочно-кишечного тракта в детстве (до 14 лет):
 Нет 1-2 раз в год ≥ 3 раз в год затрудняюсь ответить
9. Перенесенные инфекции в детстве, корь, краснуха, свинка (паротит), и т.д. (до 14 лет):

Нет Да, какие _____ затрудняюсь ответить

10. Потребление нестероидных противовоспалительных препаратов, кроме аспирина _____ (*парацетамол, ибупрофен, диклофенак, и т.д.*):

никогда < 1 раз в месяц ≥ 1 раза в месяц

11. Потребление аспирина: никогда < 1 раз в месяц ≥ 1 раза в месяц

12. Применение оральных контрацептивов:

нет принимала в прошлом принимаю, < 5 лет принимаю, ≥ 5 лет

13. Перенесенные паразитические инфекции, глистные инвазии:

нет да затрудняюсь ответить

Благодарим за участие!