

Получена: 21 апреля 2020 / Принята: 8 июня 2020 / Опубликовано online: 31 августа 2020

DOI 10.34689/SH.2020.22.4.010

УДК 616.34-002-06

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, СВЯЗАННЫХ С ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ КИШЕЧНИКА В КАЗАХСТАНЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Алия Уалиева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4776-1988>

Айнаш Ошибаева²,

Джамиля Кайбуллаева³

¹ Казахский Медицинский Университет "ВШОЗ", г. Алматы, Республика Казахстан;

² Казахский национальный университет имени аль-Фараби, г. Алматы, Республика Казахстан;

³ НИИ кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан.

Резюме

Введение. Исследований, посвященных изучению влияния факторов окружающей среды на риск развития воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в странах западного мира очень много, но аналогичные исследования в Казахстане до настоящего времени не проводились.

Цель исследования: изучить факторы риска окружающей среды связанные с ВЗК среди населения Казахстана.

Материалы и методы исследования. Исследование «случай-контроль» проводилось на базе научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней, с применением метода анкетирования для выяснения ассоциаций факторов риска с ВЗК. Опрос проводился с октября 2019 года по январь 2020 года. В исследовании приняли участие 65 пациентов с ВЗК и 173 респондентов без данной патологии. Для выявления ассоциаций между факторами риска и наличием ВЗК использовалась процедура логистической регрессии, оценочным параметром выступил показатель отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты. 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.

Выводы. Наше исследование установило, что среда играет важную роль в модулировании последующего риска развития ВЗК.

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

Summary

DETERMINATION OF ENVIRONMENTAL FACTORS ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN KAZAKHSTAN: A CASE-CONTROL STUDY

Aliya Ualiyeva^{1,2}, Ainash Oshibayeva², Jamilya Kaibullayeva³

¹ Kazakhstan Medical University "KSPH", Almaty, Republic of Kazakhstan;

² Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

³ Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Introduction. There are a lot of studies on the influence of environmental factors on the risk of developing inflammatory bowel diseases (IBD) in the Western world, but similar studies have not yet been conducted in Kazakhstan.

The aim of this study was to examine environmental factors associated with IBD in the population of Kazakhstan.

Materials and methods. The case-control study was conducted at the Kazakh Research Institute of Cardiology and Internal Medicine, using a questionnaire survey to determine the associations of risk factors with IBD. The survey was conducted from October 2019 to January 2020. The study involved 65 patients with IBD and 173 respondents without this pathology. A logistic regression procedure was used to identify associations between risk factors and the presence of IBD.

Results. Factors associated with increased risk of developing IBD were: irregular eating habits ($p = 0.043$; OR = 3.61 [95% CI: 1.04-12.51]), consumption of fish and seafood ($p = 0.000$; OR = 15.77 [95% CI: 4.56-54.59]), consumption of frozen convenience foods ($p = 0.018$; OR = 4.62 [95% CI: 1.3-16.4]), meat-based diet ($p = 0.029$; OR = 3.2 [95% CI: 1.13-9.2]), use of NSAID except aspirin ($p = 0.031$; OR = 3.79 [95% CI: 1.13-12.69]), and smoking ($p = 0.008$; OR = 4.93 [95% CI: 1.52-

15.98]). Other factors showed protective effect: Kazakh nationality ($p = 0.011$; OR = 0.18 [95% CI: 0.05-0.68]), consumption of milk ($p = 0.000$; OR = 0.08 [95% CI: 0.02-0.31]), consumption of alcoholic beverages ($p = 0.000$; OR = 0.04 [95% CI: 0.01-0.16]), and childhood viral infections ($p = 0.042$; OR = 0.52 [95% CI: 0.27-0.98]).

Conclusion. This study found that the environment plays an important role in modulating the subsequent risk of developing IBD.

Keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, risk factors.

Түйіндеме

ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ІШЕКТІҢ ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫМЕН БАЙЛАНЫСТЫ ҚОРШАҒАН ОРТА ФАКТОРЛАРЫН АНЫҚТАУ: ОҚИҒА-БАҚЫЛАУ ЗЕРТТЕУІ

Алия Уалиева^{1,2}, Айнаш Ошибаева², Джамиля Кайбуллаева³

¹ «ҚДСЖМ» Қазақстандық медицина университеті, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

² әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, қ., Қазақстан Республикасы;

³ Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ, Алматы, қ., Қазақстан Республикасы.

Кіріспе. Батыс елдерінде ішектің қабыну ауруларының (ІҚА) даму қаупіне қоршаған орта факторларының әсері туралы көптеген зерттеулер бар, бірақ Қазақстанда мұндай зерттеулердің жоқтың қасы.

Мақсаты: Қазақстан тұрғындары арасында ІҚА байланысты қоршаған орта қауіп-қатер факторларын зерттеу.

Зерттеу материалдар мен әдістері. ІҚА-қатер байланысты қауіп-қатер факторларын «оқиға-бақылау» зерттеуі Қазақ кардиология және ішкі медицина ғылыми-зерттеу институтында сауалнама қолдану арқылы жүргізілді. Сауалнама 2019 жылдың қазанынан 2020 жылдың қаңтарына дейін жүргізілді. Зерттеуге ІҚА ауруы бар 65 пациент және осы патологиясыз 173 респондент қатысты. Қауіп факторлары мен ІҚА болуы арасындағы байланысты анықтау үшін логистикалық регрессия процедурасы қолданылды, нәтижелерді бағалау 95% сенімділік аралығымен (СА) берілген шанстар қатынасы (ШҚ) арқылы жүргізілді.

Нәтижелер. Уақтылы ас қабылдамау ($p = 0.043$; ШҚ = 3.61 [95% СА: 1.04-12.51]), балық және теңіз өнімдерін тұтыну ($p = 0.000$; ШҚ = 15, 77 [95% СА: 4.56-54.59]), мұздатылған жартылай дайын тағамдарды тұтыну ($p = 0.018$; ШҚ = 4.62 [95% СА: 1.3-16.4]), ет өнімдеріне негізделген тамақтану ($p = 0.029$; ШҚ = 3,2 [95% СА: 1.13-9.2]), аспириннен басқа стероидты емес қабынуға қарсы препараттар тұтыну ($p = 0.031$; ШҚ = 3.79 [95% СА: 1.13-12.69]) және темекі шегу ($p = 0.008$; ШҚ = 4.93 [95% СА: 1.52-15.98]) ІҚА даму қаупін арттыратыны анықталды. Керісінше, қазақ ұлты ($p = 0.011$; ШҚ = 0.18 [95% СА: 0.05-0.68]), сүтті тұтыну ($p = 0.000$; ШҚ = 0.08 [95% СА: 0, 0.02-0.31]), алкогольді ішімдіктерді тұтыну ($p = 0.000$; ШҚ = 0.04 [95% СА: 0.01-0.16]), балалардағы вирустық инфекциялар ($p = 0.042$; ШҚ = 0.52 [95% СА: 0.27-0.98]) ІҚА кезінде протективті фактор болып танылды.

Қорытынды. Біздің зерттеуіміз қоршаған орта факторлары ІҚА даму қаупінің өзгергіштігінде маңызды рөл атқаратынын анықтады.

Түйін сөздер: ішектің қабыну ауруы, ойық жаралы колит, Крон ауруы, қауіп факторлары.

Библиографическая ссылка:

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 (Т.22). С. 97-104. doi 10.34689/SH.2020.22.4.010

Ualiyeva A., Oshibayeva A., Kaibullayeva J. Determination of environmental factors associated with inflammatory bowel disease in Kazakhstan: a case-control study // Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 4, pp. 97-104. doi 10.34689/SH.2020.22.4.010

Уалиева А., Ошибаева А., Кайбуллаева Д. Қазақстандағы ішектің қабыну ауруларымен байланысты қоршаған орта факторларын анықтау: оқиға-бақылау зерттеуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 4 (Т.22). Б. 97-104. doi 10.34689/SH.2020.22.4.010

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК), являются хроническими, прогрессирующими с течением времени и иммунологически опосредованными заболеваниями, которые часто дебютируют в молодом возрасте и

характеризуются чередованием периодов обострений и ремиссий [2, 10]. В последнее десятилетие ВЗК стали проблемой общественного здравоохранения во всем мире [19]. 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 [1]. Исследований, посвященных изучению влияния факторов окружающей среды на риск развития ВЗК в странах западного мира очень много [4, 7, 8, 16, 20, 21, 23, 34], но аналогичные исследования в Казахстане до настоящего времени не проводились.

Цель исследования: изучить факторы риска окружающей среды связанные с ВЗК среди населения Казахстана.

Материалы и методы исследования.

Данное исследование «случай-контроль» проводилось на базе научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней (НИИКиВБ), с применением метода анкетирования для выяснения ассоциаций факторов риска с ВЗК. В исследование были вовлечены лица обоих полов, старше 18 лет. Основная группа состояла из лиц с подтвержденным диагнозом [13] ЯК или БК. 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 01-октября по 30-ноября 2019 года. Опрос проводился после получения устного информированного согласия.

Всего было роздано 81 анкета, полностью корректно заполненными вернулись 65 анкет, частота отклика на опрос составила 81,2%. Набор респондентов в контрольную группу проводился в период с 02 декабря 2019 года по 31 января 2020 года. Соотношение численности основной группы к численности контрольной группе составило 1:2,7.

Опросник был разработан авторами на основе опубликованных аналогичных работ зарубежных исследователей [30]. 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.

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 биостатистики, эпидемиологии и доказательной медицины № 4 от 17-сентября 2019 года).

Данное исследование было проведено в рамках проекта «Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника в Казахстане», одобренного локальной этической комиссией НИИКиВБ (Протокол №4 от 21.09.2016).

Среди респондентов с ВЗК анкета распространялась на бумажном носителе, среди

контрольной группы опрос проводился с использованием сервиса SurveyMonkey (www.surveymonkey.ru).

Статистическая обработка

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% доверительным интервалом (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 признавались результаты при значении $p < 0.05$.

Результаты

В основную группу вошли 65 пациентов с ВЗК, из них 47 человек с ЯК, 18 – БК. В группу контроля было набрано 173 человек. Социально-демографические характеристики обеих групп представлены в таблице 1.

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.

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 категоризовали переменную ИМТ (≤ 25 и > 25), результаты процедуры логистической регрессии отражены в таблице 2.

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]).

Таблица 1.

Социально-демографические показатели респондентов.

(Table 1 – Sociodemographic data of respondents).

Показатели	Группа		p
	Основная	Контроль	
Пол (n (%))			
Мужчины	24 (36,9%)	60 (34,7%)	0,350
Женщины	41 (63,1%)	113 (65,3%)	
Возраст, лет (Среднее±CO)	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%)	
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±CO)	23,4±4,9	25,5±6,7	0,022

Таблица 2.

Ассоциация факторов риска с ВЗК.

(Table 2 – Association of risk factors with IBD).

Переменные	ВЗК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]
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]
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 ягод и фруктов	22 (33,8%)	79 (45,7%)	0,354	0,69 [0,32-1,5]
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]
Потребление очень горячих напитков	34 (52,3%)	116 (67,1%)	0,444	0,63 [0,2-2,04]
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]

Продолжение таблицы 2.

Переменные	ВЗК	Контроль	p	ОШ [95% ДИ]
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

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 ЯК 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 ЯК. 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 ЯК. В таблице 3 представлены только те переменные, которые имели статистически значимые связи с наличием ЯК.

Таблица 3.

Ассоциация факторов риска с ЯК.

Table 3 – Association of risk factors with UC.

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 [11,41-725,63]
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	13,25 [1,46-120,52]
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 БК использовался только одновариантный анализ, так как количество больных с БК, вошедших в

исследование, было недостаточным для применения логистической регрессии. Все выявленные статистически значимые ассоциации снижали шансы наличия БК (Таблица 4).

Таблица 4.

Ассоциация факторов риска с БК.

Table 4 - Association of risk factors with CD.

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

Обсуждение

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.

Традиционно, подверженность ВЗК азиатских народов, которым относятся казахи, считаются более низким по сравнению с другими этническими группами [5, 13]. Это также подтверждается результатами нашего исследования, шансы наличия ВЗК, в частности, и ЯК, и БК, 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 [11, 15], Испании [24] и США [26], показывают, что курение является защитным фактором в развитии ЯК. Тем не менее, по данным других исследований, курение увеличивает риск развития БК [7, 26]. Курение может оказывать подавляющее влияние на Т-клетки, что приводит к изменению микробиома кишечника [28]. В нашем исследовании курение (текущий статус и бывший статус) имело положительную статистическую связь с ВЗК, но при рассмотрении связи раздельно с ЯК и БК 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 ЯК, но не БК, и эти данные аналогичны тем, о которых сообщалось в Испании [24], Австралии [31] и Японии [27]. Однако, Ng et al. сообщили, что аппендэктомия не влияла на риск ВЗК у азиатов [29]. Проведенное когортное исследование продемонстрировало, что в детском или подростковом возрасте аппендицит и брыжеечный лимфаденит, но не сама аппендэктомия, связаны со значительно сниженным риском развития ЯК [6]. Что касается БК, мета-анализ, проведенный в Канаде, показал, что риск развития БК 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 БК [18]. В нашем исследовании аппендэктомия значительно снижала риск возникновения ЯК, но при БК 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 ЯК [32].

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 [11]. Исследование, проведенное в Испании, показало, что респираторные и кишечные инфекции являются защитными факторами от ВЗК у детей [24]. В то же время, другое исследование показало, что острые желудочно-кишечные инфекции являются фактором риска, особенно инфекции у пациентов в возрасте 1 года [14]. В отличие от предыдущих данных, Ng et al. [29] не сообщили о связи между какими-либо детскими инфекциями и риском развития БК или ЯК. Наше исследование пришло к выводу, что детские вирусные инфекции могут выступить протективным фактором при ВЗК, и, в частности, ЯК, но не БК, что согласуется с данными испанского исследования [24].

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 [12, 33]. 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 [15], 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 в ЯК и БК [29]. 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 [20]. 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 БК и ЯК, но эти результаты не применимы к аспирину [3]. 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 ЯК. Что совершенно не согласуется с данными другого исследования, которое утверждает об увеличении риска ВЗК среди женщин, принимающих оральные контрацептивы [20].

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 [17].

Мы проанализировали 14 пунктов, касающихся диетических факторов, и пришли к выводу, что некоторые из них были связаны с ЯК, 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 ЯК по сравнению с пациентами с БК, и это различие может быть связано с меньшим размером выборки пациентов с БК. Одно из предыдущих исследований в Азии показало, что потребление чая может снизить риск развития БК и ЯК [29].

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 ЯК и БК [15]. 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 ЯК 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 [9, 22].

Немногое исследования ВЗК в Азии сообщают о влиянии наследственности на развитие ВЗК [25]. В нашем случае, наличие родственников с ВЗК увеличивало риск развития ЯК, но не БК.

Настоящее исследование имело несколько ограничений. Учитывая небольшой размер выборки, некоторые важные результаты могут быть случайными в результате ошибки многочисленного сравнения. Во-вторых, нельзя избежать «ошибки памяти». В частности, некоторые вопросы были нацелены на оценку условий в детстве. Чтобы уменьшить смещение, мы ввели вариант «затрудняюсь ответить», чтобы предотвратить ответы наугад. Частота «неуверенных» ответов была относительно на вопросы, связанные с перенесенными заболеваниями в детстве и применением антибиотиков в детстве. Данные пункты исследования анализировались одновариантным анализом.

Заключение

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. 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 БК и ЯК, может помочь снизить заболеваемость этими заболеваниями и дать важные подсказки относительно патогенеза ВЗК.

Вклад авторов:

Все авторы внесли равноценный вклад в написании статьи.

Конфликт интересов. Авторы статьи не имеют конфликта интересов. Руководство клиники ознакомлено с результатами исследования и не возражает о дальнейшем предоставлении данных в открытой печати.

Финансирование: Работа выполнена без финансовой поддержки.

Авторы заверяют, что результаты данного исследования не были опубликованы ранее в других изданиях и не находятся на рассмотрении в других издательствах.

Литература:

1. Abegunde A. T. [et al.]. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review // World Journal of Gastroenterology. 2016. № 27 (22). С. 6296–6317.
2. Abraham C., Cho J. H. Inflammatory bowel disease // The New England Journal of Medicine. 2009. № 21 (361). С. 2066–2078.
3. Ananthakrishnan A. N. [et al.]. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study // Annals of Internal Medicine. 2012. № 5 (156). С. 350–359.
4. Andersson R. E. [et al.]. Appendectomy and protection against ulcerative colitis // The New England Journal of Medicine. 2001. № 11 (344). С. 808–814.
5. Aniwan S. [et al.]. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010 // Therapeutic Advances in Gastroenterology. 2019. (12).
6. 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 // Inflammatory Bowel Diseases. 2010. № 2 (16). С. 356–357.
7. Bernstein C.N. [et al.]. A population-based case control study of potential risk factors for IBD // The American Journal of Gastroenterology. 2006. № 5 (101). С. 993–1002.

8. 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 // *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004. № 6 (10). C. 751–757.
9. Clarke K., Chintanaboina J. Allergic and Immunologic Perspectives of Inflammatory Bowel Disease // *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2019. № 2 (57). C. 179–193.
10. Cosnes J. [et al.]. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. 2011. № 6 (140). C. 1785–1794.
11. Danese S., Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases // *World Journal of Gastroenterology*. 2006. № 30 (12). C. 4807–4812.
12. De Vroey B. [et al.]. Editorial: Antibiotics earlier, IBD later? // *The American Journal of Gastroenterology*. 2010. № 12 (105). C. 2693–2696.
13. DeLisser M. [et al.]. Variation in IBD Prevalence by Race/Ethnicity Within an Integrated Healthcare Delivery System: 607 // *American Journal of Gastroenterology*. 2018. (113). C. S348.
14. García Rodríguez L.A., Ruigómez A., Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease // *Gastroenterology*. 2006. № 6 (130). C. 1588–1594.
15. Geary R.B. [et al.]. Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2010. № 2 (25). C. 325–333.
16. Higuchi L.M. [et al.]. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women // *The American Journal of Gastroenterology*. 2012. № 9 (107). C. 1399–1406.
17. Hou J.K., Abraham B., El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature // *The American Journal of Gastroenterology*. 2011. № 4 (106). C. 563–573.
18. Kaplan G.G. [et al.]. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis // *The American Journal of Gastroenterology*. 2008. № 11 (103). C. 2925–2931.
19. Kaplan G.G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025 // *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2015. № 12 (12). C. 720–727.
20. Khalili H. [et al.]. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease // *Gut*. 2013. № 8 (62). C. 1153–1159.
21. Klement E. [et al.]. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis // *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004. № 5 (80). C. 1342–1352.
22. Kotlyar D.S. [et al.]. Non-pulmonary allergic diseases and inflammatory bowel disease: A qualitative review // *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014. № 32 (20). C. 11023–11032.
23. Loftus E.V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences // *Gastroenterology*. 2004. № 6 (126). C. 1504–1517.
24. López-Serrano P. [et al.]. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010. № 12 (45). C. 1464–1471.
25. Luo C.H. [et al.]. The differences between American and Chinese patients with Crohn's disease // *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2011. № 2 (13). C. 166–170.
26. Mahid S.S. [et al.]. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis // *Mayo Clinic Proceedings*. 2006. № 11 (81). C. 1462–1471.
27. 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 // *The American Journal of Gastroenterology*. 2001. № 4 (96). C. 1123–1126.
28. Ng S.C. [et al.]. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease // *Gut*. 2013. № 4 (62). C. 630–649.
29. Ng S.C. [et al.]. Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific // *Gut*. 2015. № 7 (64). C. 1063–1071.
30. 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. № 4 (11).
31. Radford-Smith G.L. [et al.]. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease // *Gut*. 2002. № 6 (51). C. 808–813.
32. Roblin X. [et al.]. Local appendiceal dysbiosis: the missing link between the appendix and ulcerative colitis? // *Gut*. 2012. № 4 (61). C. 635–636.
33. 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 // *The American Journal of Gastroenterology*. 2010. № 12 (105). C. 2687–2692.
34. Ungaro R. [et al.]. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis // *The American Journal of Gastroenterology*. 2014. № 11 (109). C. 1728–1738.

Контактная информация:

Алия Уалиева – PhD-докторант КМУ "ВШОЗ", старший преподаватель кафедры эпидемиологии, биостатистики и доказательной медицины Казахского национального университета имени аль-Фараби.

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

E-mail: a_ualiyeva@mail.ru

Телефон: +77074316857