



УДК 616.348-002.2+913.2+616-039

DOI: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163455

Дорофеев А.Э.¹, Вдовиченко В.И.², Нагурна Я.В.², Хальди Хатем³, Дорофеева А.А.⁴

¹ Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

² Львовский национальный медицинский университет им. Даниила Галицкого, г. Киев, Украина

³ Гастроэнтерологический центр области Гафза, Тунис

⁴ Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины, г. Киев, Украина

Сравнительная распространенность и особенности течения неспецифического язвенного колита в странах одного географического меридиана: Украина — Тунис. Проверка гипотезы «Север — Юг»

For cite: Gastroenterologia. 2019;53(1):34-38. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163455

Резюме. Актуальность. Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона) относятся к тяжелым, неизлечимым страданиям, сопровождающимся в большинстве случаев потерей трудоспособности и ранней смертностью из-за их осложнений. Истинная распространенность этих заболеваний остается недостаточно изученной из-за статистической отчетности, построенной на обращаемости пациентов за медицинской помощью. **Целью** работы было проведение сравнительного анализа распространенности, особенностей течения и терапии НЯК в Украине и Тунисе, находящимся на одном географическом меридиане на расстоянии 1626 км. **Результаты.** При сравнении особенностей течения НЯК у жителей двух стран — Украины и Туниса, находящимся на одном географическом меридиане и удаленных на расстояние более 1600 км, прослеживается градиентный фактор, установленный в пределах европейского континента. Это проявляется в том, что НЯК чаще страдает более молодое население Туниса (средний возраст $(37,13 \pm 1,24)$ года против $(45,33 \pm 1,65)$ года у жителей Украины); кроме того, среди больных НЯК жителей Туниса в 1,5 раза больше мужчин, чем женщин. Отмечается преобладание у пациентов Украины тотального поражения кишечника и тяжелого течения заболевания.

Выводы. Таким образом, при анализе популяции пациентов с НЯК в Украине и Тунисе выявлено увеличение частоты встречаемости пациентов с НЯК в украинской популяции. Неспецифический язвенный колит у украинских пациентов имеет более распространенные формы и тяжелое течение, чем у больных из Туниса. Это связано с особенностями воздействия факторов внешней среды, генетической предрасположенностью, изменениями иммунитета и кишечного микробиома и подтверждает гипотезу «Север — Юг».

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит; распространенность; течение; Украина; Тунис

Введение

Хронические воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) относятся к тяжелым, неизлечимым страданиям, которые приводят в большинстве случаев к потере трудоспособности и ранней смертности из-за их осложнений [1].

Истинная распространенность этих заболеваний остается недостаточно изученной из-за статистической отчетности, построенной на обращаемости пациентов за медицинской помощью [1, 2]. Единственное исследование, выполненное путем непосредственного анкетирования всех жителей города Ходорова Львовской области и пациентов поликлиники № 5 г. Львова

© «Гастроэнтерология» / «Gastroenterologia» («Gastroenterologia»), 2019

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2019

Для корреспонденции: Дорофеев Андрей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, ул. Дорогожицкая, 9, г. Киев, 04112, Украина; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

For correspondence: Andrii Dorofeev, MD, Professor, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: dorofeyevand@gmail.com

с целью изучения реальной распространенности этих заболеваний, было проведено Я.В. Нагурной [2]. Было установлено, что распространенность воспалительных заболеваний кишечника у сельского населения составляет 19, а городского — 26 случаев на 10 000 человек. Что касается заболеваемости воспалительными болезнями кишечника жителей Туниса, то публикации на эту тему отсутствуют.

В литературе, посвященной эпидемиологии воспалительных заболеваний кишечника, твердо установлены векторы убывающей распространенности этих заболеваний в Европе в направлениях север — юг и запад — восток. Существующую разницу объясняют состоянием окружающей среды, материальным уровнем и национальными особенностями образа жизни населения того или иного региона [3].

К сожалению, данные об особенностях течения, например, неспецифического язвенного колита (НЯК) (локализация, распространенность поражения кишечника, тяжесть воспаления) касаются лишь Норвегии и не распространяются на страны, расположенные южнее и восточнее [4].

Целью работы было проведение сравнительного анализа распространенности, особенностей течения и терапии НЯК в Украине и Тунисе, находящихся на одном географическом меридиане на расстоянии 1626 км.

Материалы и методы

Были проанализированы распространенность НЯК среди населения города Ходорова (10 000 жителей) и лиц, территориально относящихся к 5-й коммунальной поликлинике (60 000 человек) г. Львова (Западная Украина), и населения области Гафза, расположенной на западе центральной части Туниса (260 000 человек).

Количество больных НЯК среди украинского населения определялось путем опросника с использованием математической модели риска. При высокой степени риска определялся кальпротектин, и при его концентрации в кале более 50 мг/г выполнялась колоноскопия [5]. После колоноскопии с биопсией указывалась активность и распространенность поражения, тяжесть клинического течения по клиническим, эндоскопическим и гистологическим показателям, а также наличию осложнений.

Для оценки особенностей клинического течения болезни у украинского населения были произволь-

но отобраны материалы 97 пациентов, страдающих НЯК и проходивших обследование в последние 3 года на клинической базе кафедры терапии № 1 и медицинской диагностики ФПДО Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого.

Распространенность НЯК у жителей Туниса была рассчитана по обращаемости пациентов в течение последних 3 лет в гастроэнтерологический центр г. Гафза. Клинический диагноз и тяжесть течения оценивались по тем же параметрам, что и у пациентов Украины.

Результаты

Тотальное обследование жителей г. Ходорова позволило выявить воспалительные заболевания кишечника у 19 человек на 10 000 населения, из них НЯК — у 12, среди лиц, территориально относящихся к 5-й поликлинике г. Львова, — у 26 (НЯК — у 18). Среди жителей области Гафза Туниса НЯК был выявлен в 107 случаях, что составляет 6,7 в пересчете на 10 000 населения. Конечно, судить о 2–3-кратном превосходстве распространенности НЯК у жителей Украины по сравнению с населением Туниса следует с осторожностью, учитывая разные методы набора материала — по обращаемости или путем поголовного обследования. Однако и официальные статистические данные о распространенности НЯК по Львовской области значительно превышают показатели у жителей Туниса [6].

Для оценки особенностей течения НЯК у жителей упомянутых стран мы проанализировали средний возраст больных, соотношение мужского и женского полов, преимущественную локализацию поражения кишечника и степень тяжести болезни у 97 больных НЯК в Украине и 107 жителей Туниса.

Как показал анализ, средний возраст больных, проживающих в Украине, достоверно выше, чем у жителей Туниса (соответственно $(45,33 \pm 1,65)$ года против $(37,13 \pm 1,24)$ года, $p < 0,001$). Соотношение больных по полу в Украине составляло 1 : 1, у жителей Туниса — 1,5 : 1.

В табл. 1 представлена локализация преимущественного поражения кишечника у пациентов из обеих стран.

Как видно из табл. 1, у больных НЯК, проживающих в Украине, в отличие от пациентов из Туниса достоверно преобладают тотальное поражение кишечника (практически у 30 %) и левосторонний колит

Таблица 1. Сравнение локализации поражения кишечника у больных НЯК из Украины и Туниса

Локализация	Пациенты из Украины		Пациенты из Туниса		Достоверность, р
	п	%	п	%	
Проктит	15	15,46	46	42,99	< 0,001
Проктосигмоидит	20	20,62	25	23,36	> 0,05
Левосторонний колит	33	34,02	21	19,63	< 0,05
Тотальный колит	29	29,90	15	14,02	< 0,001
Всего	97	100,00	107	100,00	

(у каждого третьего больного). В то же время изолированное поражение прямой кишки в большей степени свойственно больным НЯК, живущим в Тунисе (40 % случаев).

В табл. 2 приведены данные о тяжести течения НЯК у больных обеих стран.

Как видно из табл. 2, среди больных, проживающих в Украине, половина страдает НЯК средней тяжести, как и среди пациентов из Туниса. В то же время тяжелое течение свойственно 28,9 % пациентов из Украины, что достоверно чаще, чем у пациентов из Туниса (12,1 %; $p < 0,01$). Легкое течение НЯК более чем в 2 раза чаще имеет место у больных НЯК из Туниса по сравнению с пациентами из Украины.

Полученные данные свидетельствуют о том, что при сравнении особенностей течения НЯК у жителей двух стран — Украины и Туниса, находящихся на одном географическом меридиане и удаленных на расстояние более 1600 км, прослеживается градиентный фактор, установленный в пределах европейского континента. Это проявляется в том, что НЯК чаще страдает более молодое население Туниса (средний возраст — 37 лет против 45 лет у жителей Украины); кроме того, среди больных НЯК жителей Туниса в 1,5 раза больше мужчин, чем женщин. У пациентов из Украины отмечается преобладание тотального поражения кишечника и тяжелое течение заболевания.

Обсуждение

В последние годы в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) в целом и НЯК в частности особое внимание уделяется четырем основным патогенетическим механизмам: генетической предрасположенности, изменениям местного и общего иммунитета, нарушениям микробиома и факторам окружающей среды. Безусловно, воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды является доминирующим, так как может влиять на изменения генома, иммунома и микробиома. По данным, полученным нами в других исследованиях, в украинской популяции больных ВЗК чаще всего встречаются три однонуклеотидных полиморфизма, способствующих активации воспаления [7]. Это аллель А и генотип AA SNP Asp299Gly гена TLR4; аллель С и генотип CC SNP Thr399Ile гена TLR4 и генотип AA SNP A-8202G гена ММР9. Еще два найденных нами полиморфизма уменьшают активность факторов, ограничивающих воспалительный ответ. К ним относятся аллель А и генотип AA SNP C-592A гена IL-10 и аллель С

(OR = 8,71), а также аллель С и генотип GC SNP 915 G/C гена TGF- β 1 [7]. Следовательно, все пять однонуклеотидных полиморфизмов способствуют более выраженному воспалительному ответу (в первую очередь на микробную стимуляцию кишечной флорой) по сравнению со здоровыми людьми [7]. По данным R. Magrakchi с соавт. (2009) [8], в популяции больных ВЗК в Тунисе основной генетической предрасположенностью является полиморфизм генов IL-10, что, возможно, в меньшей степени оказывает влияние на изменения прежде всего кишечного микробиома этих пациентов, тогда как полиморфизм генов толл-подобных рецепторов, выявленный у украинских пациентов с ВЗК, обуславливает значительные изменения колонизации и метаболизма толстокишечной флоры. При этом у больных НЯК и в украинской, и в тунисской популяции отмечены генетические полиморфизмы, индуцирующие изменения синтеза основного противовоспалительного цитокина IL-10. Следовательно, нарушения местного и системного иммунного ответа у пациентов с НЯК являются одним из ключевых звеньев патогенеза у этих больных. Нарушения местного кишечного иммунного ответа могут способствовать нарушениям микробиома. Кроме того, особенности национального питания, которые, несмотря на «вестернизацию» диеты, остаются распространенными в Украине и в Тунисе, существенно влияют на состояние и метаболическую активность кишечной микробиоты. В Тунисе пациенты с НЯК чаще переносили кишечные инфекции или глистные инвазии, чем в Украине. Это приводило к существенным отличиям кишечного микробиома у этих когорт больных. По результатам нашего исследования, проведенного ранее, у украинских пациентов с НЯК отмечаются существенные изменения кишечной микробиоты [9]. В украинской популяции больных НЯК уменьшается количество *Bacteroidetes*, а уровень *Actinobacteria* увеличивается, а также изменяется количество регуляторных бактерий: число *Akkermansia muciniphila* увеличивается, а *Faecalibacterium prausnitzii* — снижается, что может приводить к развитию и прогрессированию заболевания [9]. У пациентов с НЯК из Туниса в энтеротипах могут доминировать *Proteobacterium*, которые создают основу для изменения микробиома, в том числе и за счет снижения синтеза короткоцепочечных жирных кислот, но при этом адаптируют слизистый барьер кишечника к низкой метаболической активности флоры [10]. Особенности климата, урбанизация, стрессы,

Таблица 2. Сравнительная тяжесть течения НЯК у больных из Украины и Туниса

Тяжесть течения	Пациенты из Украины		Пациенты из Туниса		Достоверность, р
	п	%	п	%	
Легкое	21	21,6	45	42,1	< 0,01
Средней тяжести	48	49,5	49	45,8	> 0,05
Тяжелое	28	28,9	13	12,1	< 0,01
Всего	97	100	107	100	

физическая активность, культурные и пищевые привычки и другие факторы внешней среды, безусловно, играют важную роль в развитии НЯК. Тенденция к глобализации нивелирует многие различия между группами пациентов, однако на сегодняшний день сохраняются тенденции увеличения частоты встречаемости НЯК — более распространенного поражения кишечника и заболевания с более высокой активностью — у украинской когорты больных. Это требует проведения тщательного скрининга, а при постановке диагноза — тщательного мониторинга и назначения адекватной противовоспалительной терапии.

Все пациенты получали базисную противовоспалительную терапию НЯК. В качестве препарата первой линии использовали месалазин. Больные, включенные в исследование, лечились согласно рекомендациям Европейского общества колита и болезни Крона (ЕССО) [11]. Пациентам с проктитом назначали месалазин 1,0 г в сутки ректально, что является одинаково эффективным по сравнению с дозировками 2,0 и 3,0 г в сутки. Пероральные формы месалазина у таких пациентов не применялись, так как они менее эффективны, чем местное применение препарата [1, 11, 12]. Больным НЯК с левосторонним и тотальным поражением толстой кишки назначался месалазин как *per os*, так и *per rectum*, что значительно повышает биодоступность действующего вещества и сравнимо по эффективности с применением системных глюкокортикостероидов (ГКС) [11, 13]. При этом стоит отметить, что использование месалазина вызывает значительно меньшее количество побочных эффектов, чем применение ГКС, и поэтому является предпочтительным. В Украине, как и в Тунисе, более половины пациентов, находившихся под нашим наблюдением, принимали Пентасу. Это препарат микрогранул месалазина с этилцеллюлозной полупроницаемой мембраной с замедленным высвобождением действующего вещества. Такая форма лекарственного препарата позволяет добиться длительного поддержания необходимой концентрации месалазина в очаге воспаления — толстом кишечнике даже при однократном применении [14]. Кроме того, в Украине зарегистрированы и широко применяются ректальные формы Пентасы — свечи по 1,0 г, клизмы по 1,0 г, таблетки по 500 мг, гранулы по 2,0 г, что дает возможность подбирать оптимальные суточные дозировки месалазина у пациентов с распространенными формами НЯК. Также следует отметить, что высвобождение Пентасы не зависит от pH среды, и, следовательно, при выраженном воспалении в кишечнике в сочетании с дисбиозом, когда может происходить некоторое смещение pH в кислую сторону, месалазин высвобождается из гранул Пентасы и оказывает выраженный терапевтический эффект.

Выводы

Таким образом, при анализе популяции пациентов с НЯК в Украине и Тунисе выявлено увеличение частоты встречаемости больных НЯК в украинской популяции. Неспецифический язвенный колит у украинских пациентов имеет более распространенные формы и тя-

желое течение, чем у больных из Туниса. Это связано с особенностями воздействия факторов внешней среды, генетической предрасположенностью, изменениями иммунитета и кишечного микробиома и подтверждает гипотезу «Север — Юг».

Конфликт интересов. Не заявлен.

References

1. ECCO guidelines for ulcerative colitis. 2016. Available from: <http://www.e-guide.ecco-ibd.eu>. Accessed: February 2017.
2. Nahurna YaV. Screening for Bowel Disease in the Population of the Western Region of Ukraine. *Gastroenterologia*. 2015;(55):46-49. (in Ukrainian).
3. Moum B, Hovde Ø, Høivik ML. What have we learnt about the role of the environment and natural course of IBD in the new Millenium? 20-year follow-up of the IBSEN cohort. *Dig Dis*. 2014;32 Suppl 1:2-9. doi: 10.1159/000367818.
4. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: result from Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007 Aug;133(2):412-22.
5. Nahurna YaV. Factory risiku chronichnih zahvoruvan kishhechniku sered naseleण्या zahidnogo region Ukraini [Risk factors of chronic bowel diseases in patients of Westen Ukraine]. *Diss PhD med sci*. 2017. 17 p.
6. StepanovYuM, Skyrda IYu, Petishko OP. Chronic inflammatory bowel diseases: epidemiological features in Ukraine. *Gastroenterologia*. 2017;51(2):97-105. doi: 10.22141/2308-2097.51.2.2017.101703.
7. Dorofeyev AE, Kharchenko NV, Rudenko NN, et al. The peculiarities of genetic profile in patients with inflammatory bowel disease in Ukraine and strategy for their management. *Modern Gastroenterology*. 2017;(93):22-29.
8. Marrakchi R, Moussa A, Ouerhani S, et al. Interleukin 10 promoter region polymorphisms in inflammatory bowel disease in Tunisian population. *Inflamm Res*. 2009 Mar;58(3):155-60. doi: 10.1007/s00011-008-8265-5.
9. Legaki E, Gazouli M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016 Feb 6;7(1):112-25. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i1.112.
10. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al., Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017 Jul 1;11(7):769-784. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009.
11. D'Haens G, van Bodegraven AA. Mesalazine is safe for the treatment of IBD. *Gut*. 2004;53(1):154-158.
12. Farup PG, Hinterleitner TA, Lukas M, et al. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2001 Aug;7(3):237-42.
13. De Vos M. Clinical pharmacokinetics of slow release mesalazine. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Aug;39(2):85-97. doi: 10.2165/00003088-200039020-00001.

Получено 20.01.2019 ■

Дорофеев А.Е.¹, Вдовіченко В.І.², Нагурна Я.В.², Хальден Хатем³, Дорофеева А.А.⁴

¹ Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

² Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

³ Гастроентерологічний центр області Гафза, Туніс

⁴ Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України, м. Київ, Україна

Порівняльна поширеність і особливості перебігу неспецифічного виразкового коліту в країнах одного географічного меридіана: Україна — Туніс. Перевірка гіпотези «Північ — Південь»

Резюме. Актуальність. Хронічні запальні захворювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона) належать до тяжких, невилковних страждань, що супроводжуються в більшості випадків втратою працездатності та передчасною смертністю через їх ускладнення. Справжня поширеність цих захворювань залишається недостатньо вивченою через статистичну звітність, побудовану на зверненні пацієнтів за медичною допомогою. **Метою** роботи було проведення порівняльного аналізу поширеності, особливостей перебігу та терапії НВК в Україні та Тунісі, що знаходяться на одному географічному меридіані на відстані 1626 км. **Результати.** При порівнянні особливостей перебігу НВК у жителів двох країн — України та Тунісу, що знаходяться на одному географічному меридіані й віддалені на відстань понад 1600 км, простежується градієнтний фактор, установлений в межах європейського континенту. Це проявляється в тому, що від

НВК частіше страждає молодше населення Тунісу (середній вік $(37,13 \pm 1,24)$ року проти $(45,33 \pm 1,65)$ року серед жителів України); крім того, серед хворих на НВК жителів Тунісу в 1,5 раза більше чоловіків, ніж жінок. Відзначається переважання у пацієнтів України тотального ураження кишечника й тяжкого перебігу захворювання. **Висновки.** Таким чином, при аналізі популяції пацієнтів із НВК в Україні та Тунісі виявлено збільшення частоти зустрічаємості пацієнтів із НВК в українській популяції. Неспецифічний виразковий коліт у українських пацієнтів має більш поширені форми й тяжкий перебіг, ніж у хворих із Тунісу. Це пов'язано з особливостями впливу факторів зовнішнього середовища, генетичною схильністю, змінами імунітету й кишкового мікробіома та підтверджує гіпотезу «Північ — Південь».

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт; поширеність; перебіг; Україна; Туніс

A.E. Dorofeyev¹, V.I. Vdovichenko², Ya.V. Nahurna², Khaldi Hatem³, A.A. Dorofeyeva⁴

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³ Gastroenterology Center of Gafsa, Tunisia

⁴ State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Comparative prevalence and features of the course of ulcerative colitis in countries of the same geographical meridian: Ukraine-Tunisia. Testing the North-South hypothesis

Abstract. Background. Chronic inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease) are severe, incurable illnesses accompanied by loss of work ability and early death due to their complications in most cases. The real prevalence of these diseases remains poorly understood because of statistical reporting built on patients' access to medical care. The purpose of the work was to carry out a comparative analysis of the prevalence and features of UC course in Ukraine and Tunisia located on the same geographic meridian at a distance of 1,626 km. **Results.** When comparing the features of UC course in the inhabitants of two countries — Ukraine and Tunisia located on the same geographical meridian at a distance of more than 1,600 km, the gradient factor within the European continent can be traced. This is manifested

in the fact that UC is more often affect the younger population of Tunisia (the average age is 37 years, compared to 45 years for Ukrainians); in addition, among Tunisians patients with UC, there are 1.5 times more men than women. There is the predominance of pancolitis and severe course of the disease in Ukrainian patients with UC. **Conclusions.** Thus, when analyzing the population of UC patients in Ukraine and Tunisia, the incidence of UC in the Ukrainian population appeared to be increased. Ulcerative colitis in Ukrainian patients has more common forms and severe course than in patients from Tunisia. This is due to the peculiarities of environmental factors, genetic predisposition, changes in immunity and intestinal microbiome and confirms the North-South hypothesis.

Keywords: ulcerative colitis; prevalence; course; Ukraine; Tunisia