

© Коллектив авторов, 2021
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-30-39

В ЛАБИРИНТАХ ПАТОГЕНЕЗА: ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА И МЕТАМОРФОЗЫ ОБЛИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

А.В. Ткачев, А.В. Мкртчян, К.Е. Мазовка, Е.Г. Боханова

ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель данного обзора — объединить данные исследований, основанных на оценке влияния окружающей среды на воспалительные заболевания кишечника (ВЗК). В обзоре отражены факторы окружающей среды, оказывающие влияние на заболеваемость ВЗК, а также рассмотрены предикторы, модифицирующие течение заболеваний.

Ключевые слова: язвенный колит, воспалительные заболевания кишечника, факторы окружающей среды, обзор

Для цитирования: Ткачев А.В., Мкртчян А.В., Мазовка К.Е., Боханова Е.Г. В лабиринтах патогенеза: окружающая среда и метаморфозы облика ВЗК. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):30-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-30-39

Контактное лицо: Карина Евгеньевна Мазовка, k.mazovka@gmail.com

IN THE LABYRINTHS OF PATHOGENESIS: THE ENVIRONMENT AND METAMORPHOSIS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

A.V. Tkachev, L.S. Mkrtchyan, K.E. Mazovka, E.G. Bohanova

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

The purpose of this review is to combine evidence from studies based on environmental impacts on inflammatory bowel disease. The review reflects the environmental factors influencing the incidence of IBD, and also considers the predictors that modify the course of the diseases.

Keywords: ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, environmental factors, review

For citation: Tkachev A.V., Mkrtchyan L.S., Mazovka K.E., Bohanova E.G. In the labyrinths of pathogenesis: the environment and metamorphosis of IBD. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):30-39. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-30-39

Corresponding author: Karina E. Mazovka, k.mazovka@gmail.com

Введение

Существует очень мало заболеваний, которые бы за последние десятилетия поменяли свой облик в такой степени, как воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), к которым относится язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Доказано наличие генетической предрасположенности к ВЗК, что тем не менее не объясняет различия в частоте возникновения заболевания и даёт основание предположить, что факторы окружающей среды также оказывают влияние на частоту встречаемости ВЗК [1, 2]. Наряду с этим есть предположение, что рост заболеваемости ВЗК в последние годы связан

с такими причинами, как накопление в популяции мутаций, применение различных лекарственных средств и воздействие факторов окружающей среды, в качестве которых преимущественно рассматривается курение, стресс, непереносимость лактозы, аппендэктомия, инфекции и вакцинации, питание (употребление рафинированных углеводов и некоторых жирных кислот), приём лекарств (антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, оральные контрацептивы), а также факторы, воздействующие на субъект после рождения и / или в детстве (искусственное вскармливание и высокий уровень гигиены), а также ухудшение экологической ситуации [3, 4, 5].

Эпидемиологические особенности

Поиск средовых факторов, связанных с развитием ВЗК, приводит к особенностям эпидемиологии этих заболеваний в разных регионах мира. Впервые рост заболеваемости ВЗК регистрировали после Второй Мировой войны в Северной Европе и Северной Америке. Затем эти заболевания всё чаще стали выявляться в Центральной и Западной Европе, Японии и Австралии, а потом и в Южной Америке и Восточной Европе, и только в последнее десятилетие — в Азиатско-Тихоокеанском регионе [1, 2, 6, 7, 8].

Показательными являются данные, свидетельствующие о воздействии факторов окружающей среды на течение ВЗК. К таким данным относится риск развития заболеваний в популяциях у населения, которое мигрировало из регионов с низким риском в регионы повышенного риска [9]. Подобный феномен имеет место и у африканских аборигенов по сравнению с выходцами из Африки, проживающими в США. Так у африканских аборигенов ВЗК практически не развивается, а у африканского населения, которое иммигрировало в США, частота этих заболеваний сопоставима с таковой среди белых американцев [10]. То есть наблюдается следующая тенденция: субъекты с заданной совокупностью генов повышают свои шансы на возникновение ВЗК только тогда, когда на наследственную предрасположенность наслаиваются средовые факторы, имеющиеся в высокоразвитых регионах мира с большей заболеваемостью.

В 1963 г. Acheson и Nefzger выдвинули предположение о наличии взаимосвязи между жизнью в городе и ЯК. Многочисленные исследования впоследствии выявили увеличение частоты случаев БК и ЯК в наиболее населенных районах. Однако в дальнейшем результаты проводимых исследований были разнородными: часть из них не установила взаимосвязь, другая не подтвердила ассоциацию. Важно определить, выше ли риск развития ВЗК в популяции, проживающей в городских условиях, так как влияние факторов окружающей среды более выражено в городских условиях. В 2020 г. были опубликованы результаты метаанализа, в котором была продемонстрирована ассоциация, указывающая на увеличение риска развития ВЗК, в том числе БК у городских жителей [11].

Гигиена

В конце 80-х гг. отмечался резкий рост атонических заболеваний. Группой исследовате-

лей была выдвинута «гигиеническая теория», которая заключалась в том, что улучшение гигиенической культуры и уменьшение размеров семей приводило к уменьшению микробной нагрузки и, как следствие, к формированию неадекватного иммунного ответа, например, к развитию аутоиммунных заболеваний и аллергических реакций [10]. В дальнейшем в рамках этой теории было выдвинуто предположение об «обеднении» микробиоты, как возможной причине развития ВЗК [12, 13]. Предполагалось, что изменение микрофлоры кишечника, возникающее в результате изменения характера питания и применения антибактериальных средств, привело к нарушению микробно-опосредованному механизму иммунологической толерантности [12]. Позднее появились свидетельства, что данная теория не может быть экстраполирована на людей по всему миру, однако, может быть применима к популяциям в странах с высоким уровнем миграции из слаборазвитых в развитые страны [13].

Питание

Последние годы много внимания уделяют влиянию характера питания на формирование кишечного микробиома [14]. Также известно, что кишечная микробиота не только является важнейшим компонентом патогенеза ВЗК, но и становится важной мишенью для «натаскивания» иммунитета [15].

Пища может воздействовать на кишечное воспаление, влияя на некоторые сигнальные пути, такие как изменение кишечного микробиома в результате воздействия на кишечную проницаемость и прямое воздействие пищевых элементов в качестве антигенов [16].

В систематическом обзоре 19 исследований (198 исследований «случай – контроль» и однокогортное у пациентов с ЯК и БК) было показано, что риск развития ЯК увеличивается при высоком уровне потребления следующих жиров: полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), омега-6 жирные кислоты, насыщенные жиры [17]. Например, у мышей диета с высоким содержанием жиров ухудшает течение колита, индуцированного декстран сульфатом натрия, вероятно, посредством увеличения Т-натуральных киллеров и снижением циркулирующих Т-регуляторных клеток [18]. Было показано, что употребление пищи с высоким содержанием пищевых волокон, особенно фруктов и крестоцветных овощей (капусты — бело- и краснокочанной, цветной, брокколи, кольраби, спаржевой, пекинской,

а также рукколы, шпината, редьки, репы, редисы, кресс-салаты и др.) снижает риск развития БК, но не ЯК [19]. Подобные результаты были также получены в другом исследовании, выявившем положительное влияние при употреблении 22.1 г/день [17]. В ряде исследований было показано, что семена подорожника овального обладают противовоспалительной активностью [20], будучи эффективными также, как и препараты месалазина, для поддержания ремиссии. Однако результаты дальнейших исследований не нашли подтверждения вышеописанным фактам [21].

Курение

Связь между ВЗК и курением давно подтверждена в многочисленных исследованиях, тем не менее до сих пор механизм реализации негативного влияния курения на ВЗК остается неясным [23 – 25].

Предполагается, что при ЯК может наблюдаться снижение продукции ФНО-альфа посредством воздействия никотина на $\alpha 7$ никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, увеличение продукции ИЛ-10 под воздействием оксида углерода в сигаретном дыме, увеличение продукции муцина, снижении экспрессии ИЛ-8, снижение кровоснабжения прямой кишки и пораженной ткани кишечника [24]. При БК увеличение уровня оксида углерода из сигаретного дыма может вести к нарушению вазодилатации в микроциркуляторном русле в зонах хронического воспаления, в последствии развития ишемии, формированию язвенных дефектов и фиброза [24].

Примечательным и до сих пор необъяснимым оказался факт того, что курение противоположно воздействует на разные формы ВЗК: ухудшает течение БК, но ведёт к формированию рефрактерности к проводимой терапии, увеличивает риск осложнений - формирование стриктур, свищей и хирургического лечения [25 – 27]. Напротив, отказ от курения приводит к снижению частоты обострений, снижению потребности в глюкокортикостероидах и иммуносупрессивной терапии [25, 26, 28]. Также имеется связь курения и более высокой частоты обострений БК [25, 26]. По данным литературы отказ от курения снижает риск развития обострения БК на 32% по сравнению с курильщиками [25].

В то же время имеет место протективное влияние курения на характер течения ЯК [24]. Было показано, что риск развития ЯК значительно увеличивается в первые 2 – 5 лет после отказа от курения остается повы-

шенным на протяжении 20 лет [23]. Также необходимо отметить, что у курильщиков отмечается более мягкое течение заболевания, которое характеризуется низкой частотой госпитализации, снижением потребности в глюкокортикостероидах, что определяет более благоприятный прогноз, чем у некурящих пациентов [29]. Тем не менее, частота госпитализации и колэктомии отмечается чаще у курильщиков, которые прекратили курить до начала заболевания. Показана связь между курением и более низкой частотой обострений и колэктомии [30, 31]. В большинстве наблюдательных исследований и мета-анализов были получены доказательства взаимосвязи курения и ВЗК. Стоит отметить, что пассивное курение в детстве не рассматривается как фактор, влияющий на риск возникновения БК [25].

Несмотря на то, что механизмы влияния курения на ВЗК остаются неясными [24], курение относят к модифицируемым факторам риска. И всё же ввиду негативного влияния курения на весь организм оно не может быть рекомендовано пациентам с ЯК.

Стресс

Под влиянием стресса развивается дисбаланс в работе гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС), функционировании надпочечников, что ведёт к активации ГГС, стимуляции надпочечников и, как следствие, синтезу различных цитокинов. В ряде работ было показано, что стресс повышает риск развития рецидива и ЯК, и БК [3]. В Кохрейновском обзоре представлено 21 исследование, в которых участвовало 1745 человек. Было показано, что применение различных психологических техник, целью которых является снижение уровня стресса, не ведёт к улучшению течения и/или наступлению ремиссии ВЗК [32].

Экологические факторы

В последние годы отмечается увеличение загрязнения воздуха, особенно в развивающихся странах Азии, что связано с быстрой индустриализацией [33, 34]. Влияние на кишечник может осуществляться посредством вдыхания поллютантов, загрязнения пищи и воды. Было показано, что экспозиция диоксида углерода и оксида азота может увеличивать риск раннего начала ЯК и БК [34] посредством влияния на кишечную микробиоту, однако научных данных, подкрепляющих данную теорию, недостаточно [35].

Загрязнение питьевой воды различными частицами может индуцировать системные эффекты, которые влияют на уровень заболеваемости ВЗК, частоту обострений, а также эффективность терапии ВЗК [36]. В бутилированной воде были обнаружены антагонисты рецепторов стероидов, которые могут влиять на эффективность терапии [37]. Это связывают с использованием таких химических соединений, как фталевая кислота при производстве пластиковых изделий и нонилфенолов при производстве различных растворителей, моющих средств и т.д.

Санитарно-гигиенические мероприятия

За последние десятилетия широкое распространение вакцинации и санитарно-профилактических мероприятий привело к изменению взаимодействия между человеком и микробами в окружающей среде, что, вероятно, ведёт к изменению видового состава кишечной микробиоты и, соответственно, к дисбалансу между защитными и патогенными бактериями [12]. Проведено исследование, в рамках которого было показано, что лица, иммигрировавшие в Канаду в молодом возрасте, имеют повышенный риск развития ВЗК. Дети иммигрантов из Африки, Юго-Восточной Азии, Северной Америки и Восточной Европы, рождённые в Канаде, имеют одинаковые риски с детьми не-иммигрантов [38]. При этом частота возникновения ВЗК среди детей иммигрантов из этих стран остается низкой.

Имеются неоднородные данные о взаимосвязи между социально-экономическим статусом и риском развития ВЗК. В Канаде были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии связи с социально-экономическим статусом и риском развития ВЗК [39], схожие данные получены и во Франции [40]. Последние результаты исследований, выполненных в Китае, указывают на более высокий уровень заболеваемости в развитых регионах страны, что связывают с высоким социально-экономическим уровнем жизни, несмотря на то что исторически данный регион характеризуется низким уровнем заболеваемости ВЗК [41].

Микробиом кишечника

Качественные и количественные метаморфозы состава кишечной флоры в первые годы жизни определяют риск развития аутоиммунных заболеваний и ВЗК с течением времени. Такая концепция подкреплена доказатель-

ствами, следующими из эпидемиологических анализов, в которых отслеживалась корреляция времени назначения антибиотиков у детей с риском возникновения ВЗК во взрослом возрасте [42]. Вышеописанная взаимосвязь имеет особую клиническую значимость: чем раньше и чем в большем количестве назначаются антибактериальные препараты, тем больше риск развития ВЗК в дальнейшем.

Не утратили своей актуальности и данные об аллергических аспектах при ЯК, так как у большинства больных ЯК регистрируется непереносимость компонентов молока, яиц и злаков, что даже подтверждено наступлением клинического улучшения симптомов заболевания при исключении указанных продуктов из рациона пациентов [43].

Инфекции

Состав кишечной микрофлоры пациентов с ВЗК значительно отличается от микрофлоры здоровых людей [44, 45]. Однако, несмотря на это, выявить патоген, который мог бы вызывать ВЗК, так и не удалось. Существует предположение о том, что ряд микроорганизмов кишечника, которые традиционно не вызывают воспалительный ответ, под влиянием определенных факторов окружающей среды могут вести к развитию воспаления и опосредованно к заболеванию [46]. Это дало возможность предположить, что этиологическим фактором, ведущим к нарушению состава кишечной микрофлоры у больных ВЗК, необязательно является патогенный микроорганизм — скорее, дисбаланс симбиотических микроорганизмов [46, 47]. В исследованиях на животных и людях было показано, что недостаточная популяция или нарушение функции Т-регуляторных клеток являются главным звеном в патогенезе ревматоидного артрита, астмы, диабета 1 типа и ВЗК [48]. Понятие дисбиоз включает себя нарушения в составе кишечной микробиоты, при этом количество симбионтов снижается и / или патобионтов — увеличивается. Разнообразные причины этих изменений микробиоты до сих пор остаются неизвестными, однако результатом является развитие неспецифического воспаления, которое может являться триггером для развития ВЗК у генетически предрасположенных субъектов. Это воспаление может быть спровоцировано инфекционным процессом вирусной, бактериальной или грибковой этиологии. Таким образом, предшествующие инфекции могут вести к ВЗК у пациентов с генетической предрасположенностью, вместе с тем наличие

данных заболеваний может являться фактором риска кишечных инфекций. Бактериальные инфекции могут рассматриваться как провоцирующий фактор рецидива ВЗК [49 – 51]. *Cl.difficile*-инфекция (КИ) у пациентов ВЗК связана со значимой тяжестью заболевания. У госпитализированных больных ВЗК и КИ риск смерти в четыре раза выше, чем без ВЗК-КИ [50]. Иногда рецидивирование ВЗК связывают с цитомегало-, герпесвирусными инфекциями, инфекцией Эпштейн-Барра или с наличием сопутствующего инфекционного заболевания, которые возникают у пациентов ВЗК [52 – 55]. Однако в настоящее время связь между ВЗК и вирусами не доказана.

На сегодняшний день возможным объяснением роста заболеваемости ВЗК в развивающихся странах является снижение уровня паразитарных заболеваний, которые обладают иммуномодулирующими свойствами (так называемая «гигиеническая теория») [56]. При гельминтозах отмечается увеличение секреции ИЛ10, который подавляет секрецию Th1, иммунный ответ и колит на мышиных моделях ВЗК [57]. Опубликованы результаты одного рандомизированного контролируемого исследования безопасности и эффективности, модифицированного *Trichuris Suis* у пациентов с БК, где не было зарегистрировано значимых нежелательных явлений [58]. В рамках последующих систематических обзоров был сделан вывод о недостаточности данных, которые бы позволили сделать положительное заключение об эффективности и безопасности использования гельминтов для лечения ВЗК [59].

Лекарственные средства

Триггерным фактором развития и / или обострения ВЗК, по мнению некоторых исследователей, также может быть бесконтрольный прием таких лекарственных препаратов, как неселективные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и оральные контрацептивы (ОК) [5].

Действие НПВС связано с влиянием на активность циклооксигеназы (ЦОГ)-1 и -2. Известно, что ЦОГ-1 присутствует в определенном количестве в некоторых тканях, когда ЦОГ-2 является ферментом, активируемым при воспалении. ЦОГ-1 участвует в синтезе простагландинов в кишечнике для поддержания эпителиального барьера кишечника, продукции защитной слизи, а ЦОГ-2 участвует в воспалении. Простагландины способствуют развитию воспаления, продукции слизи и уси-

лению кровотока в кишечнике, то есть НПВС ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Теоретически ингибирование ЦОГ-2 могло бы оказывать положительное влияние на воспаление, уменьшая его, однако роль других медиаторов воспаления до конца остается неизвестной, эффекты ингибирования ЦОГ-2 полностью не установлены. Следует помнить и о том, что ЦОГ-1 играет защитную роль в отношении кишечного эпителия, а применение НПВС может вызывать или ухудшать течение ВЗК посредством нарушения барьера между иммунной системой и кишечными антигенами. Тем не менее, причинной связи между использованием НПВС и заболеваемостью ВЗК установлено не было [60].

Необходимо отметить, что применение высоких доз НПВС у больных ВЗК связано с увеличением активности ЯК и БК, тогда как применение низкодозовой терапии НПВС не ассоциировалось с увеличением активности БК [61].

В рамках исследований, касающихся развития рецидива ВЗК, полученные данные неоднородны. При приеме неселективных НПВС в течении девяти дней частота рецидива ВЗК составила 17 – 28% [62]. Применение ингибиторов ЦОГ-2 также ассоциировано с развитием рецидива заболевания у пациентов с БК и ЯК, указывая на то, что использованию любых НПВС, как селективных, так и неселективных, ассоциированы с развитием рецидива у больных ВЗК [63]. Вместе с тем было показано, что использование коротких курсов НПВС у больных с такими внекишечными проявлениями ВЗК, как артралгии и артриты, не увеличивает частоту обострений и обладает хорошим профилем безопасности [64].

Антибактериальные препараты широко используются в терапии ВЗК в настоящее время. При приеме антибиотиков имеет место избирательное подавление и изменение кишечной микробиоты [65, 66]. Результаты исследования «случай – контроль» указывают на то, что лечение пневмонии в первые пять лет жизни повышает риск развития БК в детстве и взрослом возрасте [67]. В другом исследовании было установлено, что лицам, у которых были выявлены ВЗК, чаще назначались антибактериальная терапия за 2 – 5 лет до постановки диагноза [65]. В 2014 г. данные мета-анализа показали связь между применением антибиотиков и впервые выявленной БК (OR = 1.74, 95% CI: 1.35 – 2.23) в отличии от ЯК (OR = 1.08, 95% CI: 0.91 – 1.27) [66].

В систематическом обзоре рандомизированных, плацебо-контролируемых исследо-

ваний было показано, что в группе применения антибактериальных препаратов частота наступления ремиссии у пациентов БК была выше, чем в группе плацебо ($p < 0,5$), в том числе и при свищевой форме заболевания. При рецидиве ЯК в группе пациентов, получавших антибактериальную терапию, по сравнению с группой плацебо чаще наступала ремиссия заболевания [68].

В отношении риска рецидива БК было установлено, что антибиотики предупреждают развитие рецидивов у пациентов в ремиссии ЯК чаще, чем плацебо [68]. Также было показано, что применение антибиотиков группы нитроимидазолов (метронидазола и орнидазола) эффективно в отношении профилактики постоперационных осложнений БК [69]. Тем не менее, существуют трудности в адекватной оценке эффектов антибиотиков в отношении активности и рецидива ВЗК, что связано с многочисленностью применяемых антибиотиков с различным спектром активности.

Также длительное время обсуждается влияние оральных контрацептивов (ОК) в отношении риска развития ВЗК. Была выявлено, что применение ОК ассоциировано с повышением риска развития ЯК и БК в мета-анализе 14 исследований «случай – контроль». Риск развития БК был выше у лиц, длительно принимающих ОК, при прекращении приёма ОК риски нивелировались [70]. Схожие результаты были получены в другом исследовании, однако риск развития ЯК был повышен только у курящих женщин [71]. Также были получены результаты, что гормон-заместительная терапия (ГЗТ) у женщин в постменопаузе повышает риск ЯК, но не БК [72]. В проспективном когортном исследовании было показано, что у курящих пациенток в три раза повышается риск развития обострения БК на фоне приёма ОК [73]. Таким образом, можно предположить, что эстроген усиливает воспаление за счёт влияния на гуморальный иммунитет и пролиферацию макрофагов, в то время как прогестерон подавляет воспаление у пациентов с ВЗК за счёт подавления иммунного ответа [74].

Витамин Д обладает иммунно-регуляторными свойствами при ряде аутоиммунных заболеваний посредством воздействия на рецепторы к витамину Д [75]. В двух небольших открытых исследованиях было показано, что при приёме витамина Д снижался индекс активности БК [76]. В 2011 г. в крупном проспективном исследовании было выявлено, что низкий уровень витамина Д был ассоцииро-

ван с более высокой смертностью и тяжестью течения ЯК и БК [77]. Также в одном рандомизированном исследовании было установлено, что приём витамина Д снижал риск рецидива БК на протяжении 12 месяцев наблюдения по сравнению с плацебо [78]. Однако до настоящего времени не были проведены крупные проспективные, двойные, слепые исследования для того, чтобы определить роль витамина Д для профилактики и лечения ВЗК. Тем не менее, необходимо контролировать уровень витамина Д и корректировать его дефицит у данной категории больных.

В настоящее время вопросы, касающиеся вакцинации (особенно против коронавирусной инфекции), являются крайне актуальными. Данные о влиянии вакцинации на заболеваемость ВЗК являются противоречивыми. Ранее высказывались мнения о том, что в результате массовой вакцинации снижается частота инфекции в детском возрасте, что в свою очередь может способствовать развитию иммунных заболеваний [79]. Вирусные, бактериальные компоненты и химические адъюванты (в том числе алюминий), содержащиеся в большинстве вакцин, также рассматриваются как фактор риска для развития ВЗК, потому что потенциальный риск стимуляции иммунной системы ведёт к нарушению регуляции воспалительного ответа [80].

Аппендэктомия

Обсуждается также роль аппендэктомии в манифестации ВЗК, которая, по мнению некоторых исследователей, является протекторным фактором для ЯК, особенно если была проведена в молодом возрасте [81]. В аппендиксе содержится лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистой оболочкой кишечника, где происходит пролиферации В-клеток [82]. В эксперименте у трансгенных мышей после удаления слепой кишки регистрировалось подавление развития ЯК, что, безусловно, свидетельствует о роли аппендикса в патогенезе ЯК [83]. Остаётся неясным одно: воспалительный процесс, приводящий к аппендициту в молодом возрасте, защищает от последующего развития ЯК или генетическая предрасположенность к ЯК защищает от развития аппендицита [84].

Заключение

Резюмируя обзор средовых факторов, предположительно имеющих влияние на патогенез ВЗК, можно констатировать, что смена

окружающей среды при имеющемся генотипе увеличивает риск заболеваемости, что, несомненно, делает ЯК и БК болезнями, характерными для современного жизненного уклада, а также ставит их в одну цепочку с другими хроническими аллергическими и иммунными воспалительными заболеваниями, такими как бронхиальная астма, псориаз, рассеянный склероз и ревматоидный артрит [85].

Прогресс в изучении генетических и иммунологических аспектов ВЗК способствует пониманию патогенетических механизмов данной группы заболеваний, но всё же не отвечает на вопрос о том, почему у одних ВЗК возникает, а у других нет. Возможно, именно

факторы окружающей среды и их влияние являются тем недостающим звеном в понимании этиологии и отмечающегося в последние годы роста заболеваемости ВЗК.

Сложность заключается в том, что в рамках исследований крайне сложно оценить влияние факторов окружающей среды ввиду невозможности их отграничений друг от друга, для того чтобы установить причинно-следственную связь и оценить механизм заболевания. Несмотря на это, очевидна потребность в проведении высококачественных интервенционных исследований, которые бы позволили оценить влияние факторов окружающей среды и течение ВЗК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Ooi CJ, Ogata H, Fiocchi C. The emergence of inflammatory bowel disease in the Asian Pacific region. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21(4):408-13. PMID: 15930979.
2. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(12):3167-82. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02158.x
3. Румянцев В.Г. *Язвенный колит: руководство для врачей*. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2009. ISBN: 978-5-8948-1777-4
4. Белоусова Е.А. *Язвенный колит и болезнь Крона*. Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. ISBN: 5-94789-015-1
5. Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. *Заболевания кишечника*. Горловка: Ліхтар; 2010.
6. Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. *J Dig Dis*. 2009;10(1):1-6. doi: 10.1111/j.1751-2980.2008.00355.x
7. Wang YF, Ouyang Q, Hu RW. Progression of inflammatory bowel disease in China. *J Dig Dis*. 2010;11(2):76-82. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00421.x
8. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis*. 2010;11(3):134-47. doi: 10.1111/j.1751-2980.2010.00429.x
9. Shanahan F. The gut microbiota—a clinical perspective on lessons learned. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(10):609-14. doi: 10.1038/nrgastro.2012.145
10. Mayberry J, Mann R. Inflammatory bowel disease in rural sub-Saharan Africa: rarity of diagnosis in patients attending mission hospitals. *Digestion*. 1989;44(3):172-6. doi: 10.1159/000199907
11. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, Ghali WA, Barkema HW, Kaplan GG. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:51. doi: 10.1186/1471-230X-12-51
12. Noverr MC, Huffnagle GB. The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(12):1511-20. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02379.x
13. Leong RW, Mitrev N, Ko Y. Hygiene Hypothesis: Is the Evidence the Same All Over the World? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):35-42. doi: 10.1159/000442922
14. Muegge BD, Kuczynski J, Knights D, Clemente JC, González A, Fontana L, et al. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science*. 2011;332(6032):970-4. doi: 10.1126/science.1198719
15. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1713-9. doi: 10.1053/j.gastro.2011.02.011
16. Chapman-Kiddell CA, Davies PS, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1):137-51. doi: 10.1002/ibd.20968
17. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):563-73. doi: 10.1038/ajg.2011.44
18. Ma X, Torbenson M, Hamad AR, Soloski MJ, Li Z. 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;151(1):130-8. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03530.x
19. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-7. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.050
20. Rodríguez-Cabezas ME, Gálvez J, Camuesco D, Lorente MD, Concha A, Martínez-Augustín O, et al. Intestinal anti-inflammatory activity of dietary fiber (*Plantago ovata* seeds) in HLA-B27 transgenic rats. *Clin Nutr*. 2003;22(5):463-71. doi: 10.1016/S0261-5614(03)00045-1
21. Fernández-Bañares F, Hinojosa J, Sánchez-Lombraña JL, Navarro E, Martínez-Salmerón JF, García-Pugés A, et al. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol*. 1999;94(2):427-33. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.872_a.x
22. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н. Особенности метаболизма сыворотки крови при язвенном колите и целиакии по данным газовой хроматографии – масс-спектрометрии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013;3-4:2-10. eLIBRARY ID: 29730010
23. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of

- inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1399-406. doi: 10.1038/ajg.2012.196
24. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(8):921-31. doi: 10.1111/j.1365-2036.2005.02424.x
 25. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71. doi: 10.4065/81.11.1462
 26. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugier L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(1):41-8. doi: 10.1016/s1542-3565(03)00290-8
 27. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, 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;52(4):552-7. doi: 10.1136/gut.52.4.552
 28. Nunes T, Etchevers MJ, Merino O, Gallego S, García-Sánchez V, Marín-Jiménez I, et al. High smoking cessation rate in Crohn's disease patients after physician advice—the TABAC-ROHN Study. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):202-7. doi: 10.1016/j.crohns.2012.04.011
 29. Mokbel M, Carbonnel F, Beaugier L, Gendre JP, Cosnes J. Effet du tabac sur l'évolution à long terme de la rectocolite hémorragique [Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998;22(11):858-62. (In French). PMID: 9881267.
 30. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):391-405. doi: 10.1111/apt.13276
 31. Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1692-701. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01265.x
 32. Фарелл Р., Пепперкорн М. Язвенный колит. *Международный медицинский журнал*. 2003;6(1):73-80.
 33. Hu D, Ren J, Wang G, Gu G, Liu S, Wu X, 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;2014:590467. doi: 10.1155/2014/590467
 34. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2412-9. doi: 10.1038/ajg.2010.252
 35. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: a link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes*. 2014;5(2):215-9. doi: 10.4161/gmic.27251
 36. Vedani A, Smiesko M, Spreafico M, Peristera O, Dobler M. VirtualToxLab - in silico prediction of the toxic (endocrine-disrupting) potential of drugs, chemicals and natural products. Two years and 2,000 compounds of experience: a progress report. *ALTEX*. 2009;26(3):167-76. doi: 10.14573/altex.2009.3.167
 37. Wagner M, Schlüsener MP, Ternes TA, Oehlmann J. Identification of putative steroid receptor antagonists in bottled water: combining bioassays and high-resolution mass spectrometry. *PLoS One*. 2013;8(8):e72472. doi: 10.1371/journal.pone.0072472
 38. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(4):553-63. doi: 10.1038/ajg.2015.52
 39. Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2117-25. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.03946.x
 40. Declercq C, Gower-Rousseau C, Vernier-Massouille G, Salleron J, Baldé M, Poirier G, et al. Mapping of inflammatory bowel disease in northern France: spatial variations and relation to affluence. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(5):807-12. doi: 10.1002/ibd.21111
 41. Zheng JJ, Zhu XS, Huangfu Z, Gao ZX, Guo ZR, Wang Z. Crohn's disease in mainland China: a systematic analysis of 50 years of research. *Chin J Dig Dis*. 2005;6(4):175-81. doi: 10.1111/j.1443-9573.2005.00227.x
 42. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*. 2011;60(1):49-54. doi: 10.1136/gut.2010.219683
 43. Ballegaard M, Bjergstrøm A, Brøndum S, Hylander E, Jensen L, Ladefoged K. Self-reported food intolerance in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(6):569-71. doi: 10.3109/00365529709025101
 44. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugier L, et al. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1183-9. doi: 10.1002/ibd.20903
 45. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16731-6. doi: 10.1073/pnas.0804812105
 46. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1720-28. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.054
 47. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-94. doi: 10.1053/j.gastro.2007.11.059
 48. Zaph C, Du Y, Saenz SA, Nair MG, Perrigoue JG, Taylor BC, et al. Commensal-dependent expression of IL-25 regulates the IL-23-IL-17 axis in the intestine. *J Exp Med*. 2008;205(10):2191-8. doi: 10.1084/jem.20080720
 49. Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, Jørgensen KT, Bager P, Ethelberg S, et al. Enteric Salmonella or Campylobacter infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2011;60(3):318-24. doi: 10.1136/gut.2010.223396
 50. Jodorkovsky D, Young Y, Abreu MT. Clinical outcomes of patients with ulcerative colitis and co-existing Clostridium difficile infection. *Dig Dis Sci*. 2010;55(2):415-20. doi: 10.1007/s10620-009-0749-9
 51. Naser SA, Sagramsingh SR, Naser AS, Thanigachalam S. Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis causes Crohn's disease in some inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7403-15. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7403
 52. Criscuolo V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2006;12(30):4813-8. doi: 10.3748/wjg.v12.i30.4813
 53. Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1059-65. doi: 10.1007/s10620-010-1126-4
 54. Sankaran-Walters S, Ransibrahmanakul K, Grishina I, Hung J, Martinez E, Prindiville T, et al. Epstein-Barr virus replication linked to B cell proliferation in inflamed areas of colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Virol*. 2011;50(1):31-6. doi: 10.1016/j.jcv.2010.09.011

55. Schunter MO, Walles T, Fritz P, Meyding-Lamadé U, Thon KP, Fellermann K, et al. Herpes simplex virus colitis complicating ulcerative colitis: A case report and brief review on super-infections. *J Crohns Colitis*. 2007;1(1):41-6. doi: 10.1016/j.crohns.2007.06.004
56. Weinstock JV, Elliott DE. Helminths and the IBD hygiene hypothesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):128-33. doi: 10.1002/ibd.20633
57. Kabeerdoss J, Pugazhendhi S, Subramanian V, Binder HJ, Ramakrishna BS. Exposure to hookworms in patients with Crohn's disease: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(8):923-30. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04824.x
58. Sandborn WJ, Elliott DE, Weinstock J, Summers RW, Landry-Wheeler A, Silver N, et al. Randomised clinical trial: the safety and tolerability of Trichuris suis ova in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(3):255-63. doi: 10.1111/apt.12366
59. Garg SK, Croft AM, Bager P. Helminth therapy (worms) for induction of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(1):CD009400. doi: 10.1002/14651858.CD009400.pub2.
60. Abegunde AT, Muhammad BH, Bhatti O, Ali T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6296-317. doi: 10.3748/wjg.v22.i27.6296
61. Bonner GF, Fakhri A, Vennamaneni SR. A long-term cohort study of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and disease activity in outpatients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):751-7. doi: 10.1097/00054725-200411000-00009
62. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(2):196-202. doi: 10.1016/s1542-3565(05)00980-8
63. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA, Papadakis KA. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(4):352-6. doi: 10.1097/00054725-200407000-00005
64. Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(4):910-4. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.05608.x
65. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(12):2133-42. doi: 10.1038/ajg.2011.304
66. Ungaro R, Bernstein CN, Garry R, Hviid A, Kolho KL, Kronman MP, et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1728-38. doi: 10.1038/ajg.2014.246
67. Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, Ekblom A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008;43(8):961-6. doi: 10.1080/00365520801971736
68. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):661-73. doi: 10.1038/ajg.2011.72
69. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Norman M, Aerden I, et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;128(4):856-61. doi: 10.1053/j.gastro.2005.01.010
70. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2394-400. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x
71. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Richter JM, Feskanich D, Fuchs CS, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(8):1153-9. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302362
72. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, Manson JE, Feskanich D, Richter JM, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1199-1206. doi: 10.1053/j.gastro.2012.07.096
73. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1143-50. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70419-6
74. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Secchi ME, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1089:538-47. doi: 10.1196/annals.1386.043
75. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229(11):1136-42. doi: 10.1177/153537020422901108
76. Yang L, Weaver V, Smith JP, Bingaman S, Hartman TJ, Cantorna MT. Therapeutic effect of vitamin d supplementation in a pilot study of Crohn's patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(4):e33. doi: 10.1038/ctg.2013.1
77. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, Skaros S, Zadornova Y, Binion DG, 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;35(3):308-16. doi: 10.1177/0148607110381267
78. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(3):377-83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04355.x
79. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002;347(12):911-20. doi: 10.1056/NEJMr020100
80. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54(3):357-63. doi: 10.1136/gut.2004.054353
81. Дорофеев А.Э. *Диагностика и лечение заболеваний пищеварительного тракта*. Донецк: Норд-Пресс; 2009. ISBN: 978-966-380-283-1
82. Russel MG, Dorant E, Brummer RJ, van de Kruis MA, Muris JW, Bergers JM, et al. Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study. South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group. *Gastroenterology*. 1997;113(2):377-82. doi: 10.1053/gast.1997.v113.pm9247453
83. Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rotter JI. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med*. 1986;105(6):883-5. doi: 10.7326/0003-4819-105-6-883
84. Дурлештер В.М., Корочанская Н.В., Вершинина Г.А. Современные представления об этиологии язвенного колита. *Научный вестник здравоохранения Кубани*. 2014;32(2):73-83. eLIBRARY ID: 21969185
85. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008;57(9):1185-91. doi: 10.1136/gut.2007.122143

Информация об авторах

Ткачев Александр Васильевич, д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-5554-7084 E-mail: tkachev@aanet.ru.

Мкртчян Лилит Срапионовна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-1820-4488 E-mail: lilit268@rambler.ru.

Мазовка Карина Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID 0000-0002-0436-6208 E-mail: k.mazovka@gmail.com. .

Боханова Елена Григорьевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Alexander V. Tkachev, Dr. Sci. (Med.), professor, head of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-5554-7084 E-mail: tkachev@aanet.ru.

Lilit S. Mkrtchyan, Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-1820-4488 E-mail: lilit268@rambler.ru.

Karina E. Mazovka, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID 0000-0002-0436-6208 E-mail: k.mazovka@gmail.com. .

Elena G. Bohanova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of department of propaedeutics of internal disease, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 14.08.2021

Принято к печати / Accepted: 21.08.2021