



## ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИВЕРТИКУЛИТА ТОЛСТОЙ КИШКИ\*

Левченко С. В.

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова»

## ANTI-RECURRENT TREATMENT OF COLON DIVERTICULITIS

Levchenko SV

MSMSU n.a. A. I. Evdokimov

\* Схема к статье — на цветной вклейке в журнал.

*Левченко Светлана Владимировна* ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова», кафедра терапии, гериатрии и профилактики.

Левченко  
Светлана Владимировна  
Levchenko Svetlana V  
E-mail:  
sv\_levchenko@list.ru

### Резюме

В статье представлены современные данные отдельных исследований и результаты мета-анализов частоты рецидивов после одного, двух и более эпизодов острого дивертикулита толстой кишки, освещены различные мнения о предикторах рецидивного течения этого заболевания. Большая часть статьи посвящена анализу результатов различных вариантов противорецидивного лечения дивертикулита с оценкой эффективности терапии, сделано заключение, что на сегодняшний день вопрос о наиболее эффективном способе лечения окончательно не решен

**Ключевые слова:** дивертикулит, предикторы рецидива, противорецидивное лечение

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 107 (7):45–54

### Summary

The article presents the recent data of individual studies and meta-analyses of the frequency of relapses after one, two or more episodes of acute colon diverticulitis, lists different opinions about the predictors of the recurrent course of the disease. The bigger part of the article is devoted to the analysis of the results of different variants of anti-recurrent treatment of diverticulitis with the assessment of the effectiveness of therapy, with the conclusion that today the problem of the most effective method of treatment exists

**Keywords:** diverticulitis, predictors of the recurrent course, anti-recurrent treatment

Experimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 107 (7):45–54

## Введение

На этапе первичного звена оказания медицинской помощи абдоминальный болевой синдром остается сложной задачей для терапевта и гастроэнтеролога. Для принятия правильного решения и выбора тактики ведения больного необходимы конкретные знания о распространенности болей в животе, этиологии болевого синдрома, потенциальных рисках заболеваний, являющихся причиной болей и шансах на выздоровление или риске нежелательного течения заболевания.

В результате систематического обзора 14 исследований [1] было определено, что среди всех консультаций на этапе первичного звена абдоминальный болевой симптом как повод обращения за медицинской помощью составляет 2,8%. Наиболее распространенные этиологические причины — гастроэнтерит (7,2–18,7%) и синдром раздраженного кишечника (2,6–13,2%). Необходимо учитывать, что у 5,3% больных выявляются урологические причины боли в животе. Примерно у 1 из 10 пациентов боль в животе требует неотложного оперативного вмешательства. Дивертикулит выявлен у 3,0% больных с абдоминальной болью, по частоте занимая третье место среди заболеваний ЖКТ после гастрита (5,2%) и патологии желчных путей и поджелудочной железы (4,0%) и опережая аппендицит (1,9%) и неопластические заболевания (1,0%).

Острый дивертикулит толстой кишки представляет собой значительное бремя для национальных систем здравоохранения в плане прямых и косвенных затрат. Хотя современные руководства рекомендуют применение антибиотиков для амбулаторного лечения острого неосложненного дивертикулита, доказательств этого недостаточно. Следовательно, значительные усилия сейчас предпринимаются для того, чтобы идентифицировать соответствующий терапевтический подход для лечения и профилактики рецидивов дивертикулита. Амбулаторное лечение было признано безопасным и эффективным у 90% больных с неосложненным течением дивертикулита. Это позволяет уменьшать затраты системы здравоохранения без отрицательного влияния на качество жизни пациентов с неосложненным течением дивертикулита, и снижать расходы на здравоохранение более чем на 60%. [2]

Острый неосложненный дивертикулит традиционно является показанием для стационарного лечения с обеспечением функционального покоя кишки, внутривенного введения антибиотиков и дезинтоксикационной терапии. В последние годы увеличивается число публикаций, пытающихся определить, возможно ли лечение таких больных в амбулаторных условиях с более ранним переводом на энтеральное питание и пероральный прием антибиотиков. Jackson JD и Hammond T представили систематический обзор баз Medline, Embase и Кокрановской библиотеки для оценки безопасности и эффективности такого амбулаторного подхода. В этот обзор были включены все рецензируемые исследования, которые прямо или косвенно исследовали роль амбулаторного лечения острого неосложненного дивертикулита. Как подходящие для включения были определены девять исследований,

в том числе одно рандомизированное контролируемое, семь проспективных когортных исследований и одно ретроспективное исследование. Все, кроме одного, в качестве диагностического критерия использовали компьютерную томографию. Между исследованиями было некоторое несоответствие относительно того, имели ли право на получение амбулаторной помощи пациенты со значимыми сопутствующими заболеваниями, и был ли обеспечен функциональный покой кишечника. Но ни одна из этих переменных не повлияла на результат. Во всех исследованиях, 403 из 415 (97%) участников с острым неосложненным дивертикулитом были успешно пролечены в амбулаторных условиях. Экономия составляла от 35,0 до 83,0%. Таким образом, текущие данные свидетельствуют о том, что более прогрессивный, амбулаторный подход, основанный на большом числе случаев успешного лечения острого неосложненного дивертикулита, оправдано. На основе этих данных, авторы представили возможный алгоритм амбулаторного лечения острого неосложненного дивертикулита. Однако, теперь необходимо проведение рандомизированного контролируемого исследования для определения его безопасности и эффективности в сравнении с традиционным стационарным лечением [3]

Для планирования бюджетов медицинских страховых компаний и систем здравоохранения различных стран важно знать не только заболеваемость, но и прогноз больных различными заболеваниями, в частности дивертикулитом.

В исследовании, проведенном в госпитале Левангер в период с 1988 по 2012 год, дана оценка краткосрочной и долгосрочной перспективы заболевания, относительной выживаемости и причин смерти у пациентов, госпитализированных по поводу острого дивертикулита. Медиана времени наблюдения составила 6,95 лет (диапазон 0,28–24,66). Общее количество госпитализаций по поводу острого дивертикулита за 25 лет — 851 на 650 пациентов. Наиболее часто встречался неосложненный дивертикулит (в 738 случаях). Формирование абсцесса и гнойный перитонит вследствие перфорации был установлен у 44 и 47 пациентов соответственно. Перфорация и каловый перитонит — у 9; и кишечная непроходимость — у 13 больных. За время длительного наблюдения 219 человек умерло, 431 на момент окончания исследования были живы. После первого эпизода дивертикулита 100-дневная относительная выживаемость больных с неосложненным течением дивертикулита составила 97% (ДИ 95–99), у больных с формированием абсцесса — 79% (62–89), у больных с гнойным перитонитом — 84% (от 69 до 92), с каловым перитонитом — 44% (ДИ от 10 до 74), с кишечной непроходимостью — 80% (от 38 до 96). У 609 больных, выживших в первые 100 дней, расчетная 5-летняя относительная выживаемость составила 96% (ДИ 92 до 100) и 10-летняя выживаемость составила 91% (ДИ 84–97). При этом, существенных различий в долгосрочной перспективе относительной выживаемости среди больных с различными клиническими формами дивертикулита не было. Прогноз

заболевания авторы связывают с общим состоянием больного по классификации ASA (American Society of Anaesthesiologists classification of Physical Health) в момент госпитализации. Все пациенты, тяжесть состояния которых по шкале ASA была 4 и выше, умерли в течение 2 лет [4]

По данным систематического обзора Morris и Regenbogen течение заболевания и прогноз неосложненного дивертикулеза у большинства больных является доброкачественным. Например, в когортном исследовании 2366 из 3165 больных, госпитализированных по поводу острого дивертикулита с последующим наблюдением в среднем в течение 8,9 лет, только 13,3 % пациентов имели рецидив после первой атаки дивертикулита и 3,9 % — имели второй рецидив. В отличие от ранее существующего мнения, выявлено, что риск септического перитонита с каждым повторным обострением уменьшается, а не увеличивается. Результаты исследования показывают, что от 20 % до 35 % больных, пролеченных консервативно, страдают от хронической абдоминальной боли, в сравнении с 5 % — 25 % пациентов, лечившихся оперативно. Рандомизированные

испытания и когортные исследования показали, что антибиотики и пищевые волокна не так эффективны, как считалось ранее, и что может быть эффективным прием месаламина при хроническом и рецидивирующем дивертикулите. Хирургическое лечение для данного хронического заболевания не всегда оправдано. Основанием для вышеизложенных заключений Morris и соавторов стало изучение и систематизация в MEDLINE и Кокрановской базе данных для англоязычных статей, относящихся к диагностике и лечению дивертикулита, опубликованных в период между 1 января 2000 г. по 31 марта 2013 года. Ключевыми словами в 4-х тематических разделах выбраны: патофизиология, течение заболевания, виды лечения и показания к операции. При этом были тщательно изучены библиографии включенных исследований, в общей сложности 186 статей для полного обзора. Уровень доказательности и рекомендации классифицировались согласно рекомендациям от American Heart Association Task Force on Practice Guidelines по эффекту лечения. Удовлетворяющими критериям анализа были признаны 80 статей. [5]

## Частота и факторы риска рецидивов

Проблема профилактики дивертикулита толстой кишки и его рецидивов актуальна, поскольку за последние 25 лет показатели госпитализации и заболеваемости этой патологии значительно выросли. Об этом свидетельствуют данные норвежских ученых, которые провели ретроспективный анализ всех случаев пролеченного острого дивертикулита в период 1988–2012 в одном из госпиталей в центре Норвегии. Изучали различия между частотой госпитализации и заболеваемостью. Госпитализация определялась общим числом всех поступлений, в то время как время как уровень заболеваемости определяется числом новых больных, госпитализированных по поводу острого дивертикулита впервые на 100 000 населения. Для анализа факторов, связанных с заболеваемостью дивертикулитом, была использована регрессия Пуассона

Общий процент поступления составил 38,5 (ДИ 35,9–41,1) на 100 000 человеко-лет. Госпитализация увеличилась с 17,9 (ДИ 14,1–22,3) /100,000 в период 1988–1992 гг до 51,1 (ДИ 44,8–58,0) /100,000 в период 2008–2012 гг. Регрессионный анализ Пуассона показал значительный рост случаев госпитализации в 2,8 раза (ДИ 2,2–3,5) за последние 25 лет. Общая заболеваемость составила 29,4 (ДИ на 27,1–31,7) на 100 000 человеко-лет. Отмечен её рост в 2,6 раза (ДИ 1,96 3,34), коэффициент роста для острого дивертикулита, осложненного перфорацией, был еще выше 3,3 (ДИ 1,24–8,58). [6].

Предпринято много попыток проанализировать современное понимание этиологии и лечения острого дивертикулита. Humes DJ и Spiller RC провели поиск в PubMed и Medline баз данных с целью выявить статьи, имеющие отношение к этиологии, патогенезу и лечению острого дивертикулита. В Соединенных Штатах статистика показывает 75 госпитализаций в год по поводу острого дивертикулита в расчете на 100 000 населения. Последние отчеты демонстрируют рост числа госпитализаций

на 26 % за предыдущий семилетний период. Среди факторов, предрасполагающих к развитию острого дивертикулита, называют ожирение, курение, недостаточное потребление пищевых волокон, отсутствие физической активности и использование лекарств, таких как аспирин и нестероидные противовоспалительные препараты. Острый дивертикулит ассоциирован с низкой смертностью после консервативного лечения, примерно 1 %. Госпитальная летальность в тех случаях, которые требуют хирургического вмешательства, возрастает до 4 %. В обзоре есть указания на ограниченные доказательства эффективности индивидуальной антибактериальной терапии, поэтому лечение антибиотиками не должно быть обязательным у всех больных. Частота рецидивов после медикаментозной терапии атаки острого дивертикулита варьируются от 13 % до 36 %. Эффективность хирургического лечения пациентов, не ответивших на консервативную терапию, не имеет достаточной доказательной базы. На основании изучения большого числа исследований авторы приходят к заключению, что необходимо дальнейшее изучение проблемы. [7] Это подтверждается результатами другого системного обзора, в котором патофизиология дивертикулита ассоциировалась с измененной сократительной способностью кишечника, увеличением внутрипросветного давления и нарушением количественного и качественного состава микробиоты толстой кишки. В этом же обзоре, охватывающем 186 статей, несколько исследований продемонстрировали гистологическое сходство дивертикулита с воспалительными заболеваниями кишечника и синдромом раздраженной кишки, но были сосредоточены на сравнении, а не выявлении причинно-следственных связей. [5]

В еще одном обзоре, в который вошли результаты 68 исследований из баз National Guideline Clearinghouse, PubMed и Cochrane, касающиеся диагностики и лечения хронического

и рецидивирующего дивертикулита с 1 января 2000 года до 31 марта 2013 года, были проанализированы и классифицированы первичные данные, лежащие в основе принятия решений, технические особенности и результаты операций на сигмовидной кишке у больных дивертикулитом. Уровень доказательности оценивался в соответствии с American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. Почти все исследования были наблюдательными и ограничивались определенными эффектами лечения. Было выявлено, что после вылеченного эпизода неосложненного дивертикулита риск развития повторного рецидива с осложнениями низок (<5%), и что возраст моложе 50 лет (в противовес другим исследователям [8]), а также два и более рецидива не увеличивают риск осложнений. Хроническая абдоминальная боль может сохраняться у 5%–22% пациентов даже после резекции сигмовидной кишки. Профилактическое хирургическое вмешательство, как правило, не рекомендуется для пациентов со среднетяжелым течением дивертикулита, независимо от количества эпизодов неосложненного обострения заболевания. Решение о резекции толстой кишки не может быть основано только на частоте эпизодов дивертикулита. Таким образом, предварительный стандарт о том, что 2 и более эпизода дивертикулита являются показанием к частичной колэктомии на сегодняшний день не актуален. Решение об оперативном вмешательстве должно быть основано на суммарной оценке рисков рецидива дивертикулита, травматичности операции, текущих симптомов, тяжести заболевания и операционного риска. Лапароскопическая хирургия предпочтительнее открытых доступов (полостных операций). Авторы делают вывод о том, что существующие руководящие принципы должны быть обновлены [9].

При изучении особенностей неосложненного дивертикулита при правостороннем варианте дивертикулярной болезни толстой кишки выявлено, что у большинства больных с этой патологией также, как и при левостороннем варианте, эффективна консервативная терапия. На основании ретроспективного анализа клинических и радиологических особенностей течения заболевания у 469 пациентов, которые были успешно консервативно пролечены после первой атаки неосложненного дивертикулита между 2002 и 2012, авторы попытались выявить возможные факторы риска рецидива дивертикулита.

### Лабораторные и инструментальные предикторы осложненного течения и рецидива дивертикулита

На сегодняшний день нет однозначного ответа и о предикторах дивертикулита, его осложнений и рецидивов.

В исследовании Kechagias A. и соавт. из университета Оулу была проведена ретроспективная оценка обследования и лечения 182 пациентов. Больные были разделены на группы с легким течением заболевания, когда консервативное лечение было успешным (158 пациентов (87%)) и тяжелым течением (24 пациента (13%)), когда требовалось чрескожное дренирование абсцесса и/или хирургическое вмешательство. В результате логистического

При статистической обработке были использованы кривые Каплана-Мейера (Kaplan-Meier) и метод регрессии Кокса (Cox).

Рецидив был у 74 (15,8%) пациентов, у 15 из них (3,2%) потребовалось хирургическое вмешательство (медиана наблюдения 59 месяцев). Средний интервал повторения атаки дивертикулита после первого приступа составил 29 месяцев. В результате одно- и многомерного анализа, к факторам риска рецидива были отнесены множественные дивертикулы (относительный риск (ОР) 2.62; 95% доверительный интервал (ДИ), 1.56–4.40) и внутрибрюшинно локализованный дивертикулит (ОР 3.73; 95% ДИ 2.13–6.52). В случае, когда эти два фактора сочетались, риск рецидива повышался до 54,5%, а риск необходимости оперативного вмешательства — до 15,2%. [10]

На фоне эпидемического роста заболеваемости сахарным диабетом (СД) во всем мире актуальным становится вопрос о влиянии СД на необходимость хирургического лечения острого дивертикулита и его влиянии на исходы оперативного вмешательства. В эпидемиологическом исследовании с III уровнем доказательности были представлены результаты сравнения двух групп пациентов: с СД и без. Они были ретроспективно проанализированы по степени тяжести заболевания (с использованием шкалы Hinchey и компьютерной томографической градации Ambrosetti), с изучением летальности, продолжительности пребывания в стационаре, необходимости операции, послеоперационных осложнений, и уровня повторной госпитализации. Количество наблюдаемых случаев госпитализации 1019. Выявлено, что в группе больных СД течение острого дивертикулита было тяжелее против группы больных без СД (3 или 4 по шкале Hinchey у 12,2% vs 9,2% соответственно,  $p < 0,001$ ), было больше количество сопутствующей патологии и больше число пациентов старших возрастных групп. Но при этом не было никаких существенных различий в неэффективности консервативной терапии (2,2% больных с СД по сравнению с 2,5% больных без СД,  $p = 1,000$ ), в числе повторных госпитализаций или смертности. Среди оперированных пациентов с СД отмечалась более высокая частота госпитальных инфекционных осложнений (28,7% против 8,2%,  $p < 0,001$ ) и высокая частота острой почечной недостаточности (5,5% против 0,7%,  $p < 0,001$ ). [11]

регрессионного анализа авторы пришли к заключению, что независимым фактором риска тяжелого течения острого дивертикулита может служить СРБ с пороговым значением 170 мг/л (87,5% чувствительность, 91,1% специфичности, площадь под кривой 0.942,  $P < 0.00001$ ). При значениях СРБ менее 170 мг/л высока вероятность легкого течения атаки дивертикулита и эффективности консервативной терапии. Пациенты с СРБ выше 170 мг/л имели больший риск пройти хирургическое лечение или, по крайней мере, подвергнуться чрескожному вмешательству [12]

Другая работа посвящена изучению микробиоты у больных острым дивертикулитом для оценки прогностической значимости диагностики на основе комплекса микробиоты. В работе сравнивались результаты микробиологического исследования кала 31 пациента с левосторонним вариантом дивертикулярной болезни с КТ признаками неосложненного дивертикулита и 25 субъектов контрольной группы. Был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) (в оригинале high-throughput polymerase chain reaction (PCR)-based profiling technique -IS-pro) в ДНК -изолятах из базовых образцов кала. Различия в обилии и разнообразии бактериальных штаммов оценивались по индексу Шеннона (Shannon index) с использованием традиционных статистических методов. Чем больше индекс Шеннона, тем больше разнообразие видов микроорганизмов. Различия в микробном спектре основной и контрольной групп определялись анализом координат на основании оценки косинусов промежутков (в оригинале principal coordinate analysis (PCoA) based on cosine distance measures). Для разработки модели прогнозирования в диагностике дивертикулита был использован дискриминантный анализ перекрестной проверки частичных наименьших квадратов (cross-validated partial least squares discriminant analysis (PLS-DA)).

Коэффициенты Firmicutes/Bacteroidetes и нагрузки Proteobacteria были сопоставимы между пациентами с дивертикулитом и контролем ( $p = 0.20$ ). Индекс Шеннона у больных дивертикулитом показал более высокое разнообразие штаммов Proteobacteria ( $p < 0.00002$ ) и всех комбинированных типов ( $p = 0,002$ ). PcoA профилей Proteobacteria продемонстрировал значимые различия кластеров в основной и контрольной группах. Диагностическая точность регрессионной модели PLS-DA составила 84 %. Наиболее отличительные (разнообразные) виды (штаммы) получены в основном из семейства Enterobacteriaceae. Авторами сделан вывод о большей вариабельности микробиоты у больных острым дивертикулитом в сравнении с контролем, а определение кластеров Proteobacteria предложено в качестве нового способа диагностики дивертикулита. [13]

В проспективное когортное исследование по изучению фекального кальпротектина было включено 54 пациента с острым неосложненным дивертикулитом, который был верифицирован компьютерной томографией (КТ). После выздоровления больным в стадии ремиссии каждые 2 месяца проводилось клиническое обследование. После достижения ремиссии при последующем наблюдении проводился контроль фекального кальпротектина (ФК). Рецидив заболевания в данном наблюдении был определен как возобновление боли в левом нижнем квадранте живота с или без других симптомов (например, лихорадки), сопровождающейся лейкоцитозом и/или повышением С-реактивного белка (СРБ). Рецидив дивертикулита подтверждался КТ. Средний период наблюдения составил 20 месяцев (диапазон 12–24 месяцев). Завершили исследование сорок восемь больных, шесть пациентов выбыли из исследования. Повышенный ФК выявлен у 17 пациентов (35,4 %). Рецидив дивертикулита был

констатирован у 8 человек (16,7 %) пациентов: из них семь пациентов (87,5 %) с повышенным уровнем ФК в течение всего последующего периода наблюдения, и только один пациент (12,5 %) с рецидивом заболевания с нормальным значением ФК. Полученные результаты позволили авторам предположить связь между аномальными значениями ФК и рецидивом дивертикулита и рекомендовать повышенный фекальный кальпротектин в качестве предиктора неблагоприятного течения заболевания [14]

В обзорной статье Р. Ambrosetti в качестве предиктора осложненного течения заболевания названы молодой возраст больных и степень тяжести течения дивертикулита по данным компьютерной томографии (КТ). Сравнились данные различных проспективных исследований из MEDLINE и сделан вывод о том, что осложненное течение заболевания после первой атаки и лечения дивертикулита у мужчин моложе 50 лет с верифицированным КТ-исследованием тяжелым течением дивертикулита процент осложнений был выше, чем в группе больных пожилого и старческого возраста с умеренным течением дивертикулита, также верифицированного КТ. Градация тяжести течения дивертикулита по данным КТ помогает прогнозировать неблагоприятный исход после лечения первого эпизода. При этом большее значение для прогноза заболевания имела именно инструментальная оценка (КТ) тяжести течения дивертикулита, а роль возраста была менее отчетливой. Также не до конца выяснено значение семейной истории заболевания, поэтому для уточнения значения генетической предрасположенности к развитию дивертикулита у молодых пациентов необходимы дополнительные исследования. Элективные хирургические резекции должны быть предложены пациентам с остаточными симптомами, которые не реагируют на консервативное лечение. [8]

Поставлено под сомнение и мнение об обязательной колоноскопии (сигмоскопии) после стихания эпизода острого дивертикулита.

Диагноз острого дивертикулита базируется в основном на клинических, лабораторных и КТ признаках. В большинстве рекомендаций избирательная (элективная) колоноскопия рекомендуется после лечения, для исключения другого диагноза и для выявления ассоциированных с основным заболеванием состояний; тем не менее, актуальность этой рекомендации была поставлена под сомнение. Авторы в трех клинических центрах провели ретроспективное исследование, в котором оценивались результаты эндоскопического и гистологического обследования больных, прошедших колоноскопию после атаки острого дивертикулита. При этом из исследования исключались больные с аноректальными кровотечениями и недавно изменившимся характером стула. Средний возраст обследуемых 404 пациентов с эпизодом дивертикулита составил 60,9 лет, преобладали женщины-59 %. Контрольную группу составили 404 человека, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой и проходивших скрининговую колоноскопию. Колоректальная аденома, прогрессирующая (advanced) аденома и рак среди пациентов с острым дивертикулитом были выявлены в 12,1 %, 2,7 % и 0,25 % случаев

соответственно, в сравнении с 14.6 % ( $p = 0.35$ ), 6,7 % ( $p = 0,01$ ) и 0,25 % в контрольной группе. На основании этого авторы сделали вывод, что выявление вышеперечисленной патологии в группе больных с острым дивертикулитом не отличалось от такового в контрольной группе, а в диагностике

прогрессирующей аденомы была даже статистически значимо ниже. Соответственно, после эпизода дивертикулита колоноскопия должна быть назначена не всем пациентам, а только пациентам с симптомами «тревоги» и выявленными факторами риска колоректального рака [15]

## Противорецидивное лечение дивертикулита

### Салицилаты

На сегодняшний день нет доказанного вида лечения для профилактики рецидива дивертикулита. Месалазин (аналог – Mesalamine) показал эффективность в предотвращении рецидивов воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и есть предварительные данные, что он может быть эффективным при дивертикулярной болезни толстой кишки.

В 2012 г Gross V писал, что из-за широкого спектра противовоспалительного действия, месалазин является кандидатом для лечения симптоматической дивертикулярной болезни и её осложнений. В этой статье он ожидал результатов 5 проводимых в то время рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые позволили бы прояснить роль месалазина в предотвращении рецидивов дивертикулита, поскольку к тому времени несколько рандомизированных неконтролируемых исследований уже продемонстрировали эффективность месалазина у пациентов с симптомами неосложненной дивертикулярной болезни и в улучшении симптомов сегментарного колита, ассоциированного с дивертикулезом. [16]. Хотя препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК) доказали свою эффективность в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки, их роль в профилактике рецидивов дивертикулита все еще находится в стадии обсуждения. [17]

По эффективности месалазина в профилактике рецидивов в сравнении с другими группами фарм.препаратов существуют работы и мнения отдельных авторов и коллективов исследователей (уровень доказательности C). Одни считают препараты 5-АСК высокоэффективными в превенции рецидивов [18]. При этом длительный непрерывный прием месалазина в дозе 1,6 г был эффективней, чем прием в той же дозировке по схеме — 10 дней каждого месяца в течение 12 мес (наблюдались 311 больных перенесших недавний эпизод острого дивертикулита в течение 3 лет) [19]

В другом исследовании при сравнении числа рецидивов дивертикулита в течение 5-летнего наблюдения в популяции пациентов, страдающих симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью, на фоне приема 800 мг месаламина по 10 дней каждого месяца и без препаратов 5-аминосалициловой кислоты в первой группе дивертикулит развился у двух больных (4%; 95% CI 1.1–13.5).

### Антибиотики

Использование антибиотиков в лечении острого дивертикулита является по меньшей мере дискуссионным [17].

Доказательств, подтверждающих использование невоспалительных антибиотиков для

В группе без 5-АСК дивертикулит развился у 8 больных (10.4%; 95% CI 5.4–19.2). Разница между двумя группами была несущественной (разница = -6.4% (-15,6 до 4.3); 95% ДИ;  $p = 0.1256$ ) [20]

Значимой и, по-прежнему, не дающей окончательного решения является недавняя публикация результатов двух крупных одинаковых, но разделенных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых исследований (идентичные подтверждающие испытания были проведены по нормативным причинам).

В этих исследованиях оценивалась эффективность и безопасность мультиматриксного месаламина (multimatix mesalamine) против плацебо в профилактике рецидивирующего дивертикулита у 590 (PREVENT1) и у 592 (PREVENT2) взрослых пациентов с одним и более эпизодами острого дивертикулита в предыдущие 24 месяца, устраненные без хирургического вмешательства. Пациенты получали месаламин (1,2 г, 2,4 г, или 4,8 г) или плацебо один раз в день в течение 104 недель. Главной конечной точкой был процент рецидива у пациентов к 104 неделе. Рецидив дивертикулита был определен как хирургическое вмешательство на любом этапе исследования или наличие КТ-признаков дивертикулита (утолщение стенки кишки (более 5 мм) и/или спаянная с дивертикулом жировая ткань). У части больных признаками рецидива было наличие боли в животе и лейкоцитоз.

Неожиданными результатами стали следующие цифры:

mesalamine не уменьшает количество рецидивов к 104 неделе исследования. Среди пациентов PREVENT1, 53%-63% не имели рецидива заболевания по сравнению с 65% тех, кто получал плацебо. Среди пациентов PREVENT2 у 59%-69% пациентов не было рецидивов заболевания по сравнению с 68% тех, кто получал плацебо. Mesalamine не уменьшает число рецидивов и количества больных, требующих хирургического лечения. По этим показателям группы месаламина и плацебо были сопоставимы между собой. Новых побочных эффектов при назначении месаламина не выявлено. Авторами сделано заключение о том, что Mesalamine не превосходит плацебо в профилактике рецидивирующего дивертикулита и не может быть рекомендован в качестве препарата выбора для этой патологии [21]

предупреждения рецидива дивертикулита толстой кишки, так же недостаточно. Возможности рифаксимина оценивались в многоцентровом рандомизированном открытом контролируемом исследовании у 165 пациентов с недавним эпизодом

дивертикулита толстой кишки, находящихся на момент включения в исследование в стадии ремиссии. Пациенты получали диету с высоким содержанием клетчатки (3,5 г) с или без добавления невоссываемого антибиотика рифаксимины в дозе 400 мг в течение одной недели каждого месяца на протяжении 12 мес. Первичной конечной точкой был рецидив дивертикулита, включая эпизоды острой симптоматики с или без осложнений, с последующим многомерным логистическим регрессионным анализом и определением коэффициента Кокса (регрессия Кокса или модель пропорциональных рисков — прогнозирование риска наступления события для рассматриваемого объекта и оценка влияния заранее определенных независимых переменных (предикторов) на этот риск). Рецидивы отмечены у 10,4% пациентов, получавших рифаксимин + волокна против 19,3% пациентов, получающих только пищевые волокна. Логистический анализ с учетом

пола, возраста, длительности заболевания, времени от последнего эпизода обострения и локализации дивертикулита, продемонстрировал значительный эффект лечения (отношение шансов 3.20; (1.16–8.82) с 95% доверительным интервалом;  $P=0.025$ ). Пациенты с диагностированным дивертикулитом более 1 года, получающие рифаксимин, также имели более низкий уровень рецидивов (10% (2–47%); 95% ДИ против 67% (37–100%); 95% ДИ). Оба вида лечения признаны безопасными. Таким образом, профилактический прием рифаксимины с целью снижения риска рецидива дивертикулита признан авторами эффективным. [22]

Сходные результаты по эффективности рифаксимины в снижении риска или прогрессирования осложнений острого дивертикулита были получены в другом ранее проведенном небольшом (36 больных) исследовании [23]. Однако противорецидивный эффект рифаксимины меньше, чем у месалазина [18].

## Пробиотики

Основанием для выбора пробиотиков в качестве патогенетической и профилактической терапии служат результаты работ по изучению микробиоты у пациентов дивертикулярной болезнью толстой кишки и её осложненным формами. [13].

Кишечник хорошо известен как крупнейший лимфоэпителиальный орган человека, ежедневно производящий больше антител, преимущественно секреторного IgA, чем все другие лимфоидные ткани. [24]. По мнению Dughera L и соавт основной причиной острого дивертикулита является аномальное накопление фекальных бактерий в просвете дивертикула и их адгезии к слизистой оболочке кишечника, ведущий к дисбалансу между нормальной микробиотой и патогенными видами: грамотрицательными Enterobacteriaceae, главным образом, *Escherichia coli* и *Proteus spp.*. Целью их исследования была оценка эффективности перорального иммуностимулятора — высокоочищенного полимикробного лизата в профилактике повторных атак дивертикулита. Наблюдались 83 пациента, страдающих рецидивирующим симптоматическим острым дивертикулитом, как минимум с двумя атаками за предшествующий год. Завершили исследование 76 пациентов. В группе принимавших высокоочищенный полимикробный лизат выявлено улучшение симптоматики и снижение числа эпизодов рецидива дивертикулита в сравнении с группой плацебо. Эффективность препарата авторы исследования объясняли прямой стимуляцией IgA-опосредованной защиты слизистой оболочки толстой кишки [25]

Однако при дальнейшем сравнительном изучении эффективности различных групп препаратов и, в частности, полимикробного лизата в профилактике рецидивов дивертикулита оказалось недостаточно аргументов, чтобы рекомендовать этот препарат для иммуностимуляции с позиций доказательной медицины. [26]

По мнению некоторых исследователей сочетание месалазина и пробиотиков может уменьшить число рецидивов дивертикулита. Однако для проверки этого факта необходимы дальнейшие рандомизированные, контролируемые исследования [27]

С этой точки зрения перспективным является *Lactobacillus rhamnosus GG* (ATCC 5353103, LGG) — самый изученный пробиотик в мире. Широкие исследования в различных областях применения проводились как среди добровольцев, так и с использованием лабораторных животных. *L. rhamnosus GG* был впервые выделен в организме человека в 1985 г. и применяется в продуктах питания с 1990 г.

Штамм имеет наибольшее количество характеристик и свойств, рекомендованных для оптимального пробиотика, включая прекрасную выживаемость и транзиторную колонизацию в желудочно-кишечном тракте, которая основана на способности прикрепляться к кишечному слою слизистой оболочки и эпителиальным клеткам. Успешное выделение штамма LGG в образцах стула позволило провести исследования зависимости реакции от дозы препарата и, таким образом, найти оптимальную дозировку (дозу, концентрацию) для использования в продуктах питания. Кроме того, в результате проведенных исследований было обнаружено, что *L. rhamnosus GG* оказывает очень много других положительных эффектов на здоровье человека. Результаты различных исследований показывают: усиливающее влияние *L. rhamnosus GG* не ограничивается образованием антител на инфекции, локализующиеся исключительно в желудочно-кишечном тракте, но также распространяется и на весь организм.

*L. rhamnosus GG*, как правило, влиял на гены, задействованные в иммунной реакции и процессе воспаления (TGF- $\beta$ , также группа TNF, цитокины, синтаза оксида азота 1, дефенсин альфа 1), апоптоза, клеточного роста и деления (циклины, каспазы, онкогены), клеточного сообщения (белки ICAM и интегрины), клеточного соединения (кадгерины), транскрипции и преобразования сообщений, что говорит о способности регулировать иммунную реакцию слизистой оболочки кишечника [28]. Прием *L. rhamnosus GG* также сопровождался системными изменениями в функционировании иммунитета. Среди взрослых субъектов наблюдалось противовоспалительное действие *L. rhamnosus GG*, выраженное в снижении воспалительных

факторов: сенсibilизированного СРБ, воспалительных цитокинов, а также воспалительных факторов, производных от липидов, в особенности лизофосфатидилхолин и сфингомиелин [29]. Кроме того, согласно результатам другого исследования, также среди взрослых субъектов, *L. rhamnosus* GG снизил выделение воспалительных цитокинов через РВМС ex vivo [30], что также наблюдалось среди пациентов с болезнью Крона [31]. При введении внутрь *L. rhamnosus* GG существенно улучшал выработку фагоцитарных рецепторов CR1, CR3, FcγRIII и FcγR в нейтрофильных лейкоцитах среди здоровых взрослых людей [32]

*L. rhamnosus* GG способен стимулировать выработку и экспрессию провоспалительных цитокинов типа Th-1 -TNF-альфа, IL-1бета, IL-6 и IL-18 в мононуклеарных клетках периферической крови, но не цитокинов типа Th-2 IL-4, а также относительно мало IL-10 [33]

Тем не менее требуется проведение дальнейших испытаний с целью выявления оптимальной дозировки при различных состояниях здоровья среди взрослых и детей.

Безопасность *L. rhamnosus* GG изучалась более обширно, чем безопасность любой другой пробиотической культуры. *L. rhamnosus* GG (выделенный у взрослого субъекта) имеет обширную историю безопасного использования в пище, где она применялась с 1990 года. У пробиотической культуры

*L. rhamnosus* GG нет групп риска. Безопасность применения *L. rhamnosus* GG неоднократно описана в экспериментальных и клинических исследованиях. *L. rhamnosus* GG применялся в многочисленных клинических исследованиях, среди больных и здоровых лиц, в различных возрастных группах (пожилые, зрелые, дети, грудные и недоношенные дети) без возникновения каких-либо неблагоприятных побочных эффектов [34]. Обширные эпидемиологические исследования показали, что резкое увеличение употребления данной культуры не ведет к увеличению количества изолятов *Lactobacillus* или *L. rhamnosus* в образцах крови [35]

*L. rhamnosus* GG показал предварительные положительные результаты в поддержании ремиссии среди больных дивертикулитом. *Lactobacillus rhamnosus* GG получила документально подтвержденный статус безопасности от научного комитета европейской комиссии по лекарствам и продуктам питания (EFSA Scientific Committee).

Патогенетические и фармакотерапевтические исследования по неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни и острому дивертикулиту опубликованы в PubMed, www.clinicaltrials.gov и рассмотрены в рамках Международного конгресса. Применение пробиотиков может быть многообещающим, но необходимы дальнейшие надежные исследования, чтобы подтвердить предварительные результаты [17]

### Бутират

Интерес к препаратам масляной кислоты связан с противовоспалительным и регенеративным действием бутирата в отношении слизистой оболочки толстой кишки. В работе Krokowicz L и соавт из Познаньского университета изучалась роль микрокапсулированного бутирата (Microencapsulated sodium butyrate — MSD) у больных с дивертикулезом, его возможный потенциал для снижения частоты эпизодов и в профилактике дивертикулита. В рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование были включены 73 пациента с дивертикулезом (диагноз установлен при колоно- или ирригоскопии, и/или КТ-колонографии). Группы не различались по полу и возрасту. Пациентам исследуемой группы назначали MSB 300 мг в сутки; в контрольной группе назначали плацебо. Через 12 месяцев, завершили исследование в общей сложности 52 пациента (30 — в исследуемой группе и 22-контрольной). Конечными точками исследования были определены количество эпизодов острого дивертикулита (симптоматический диагноз-острая боль, лихорадка и лейкоцитоз), госпитализаций и операций. Кроме того, проводился опрос больных и оценивалось субъективное улучшение симптомов с изменением качества жизни. В течение 12 месяцев наблюдения в исследуемой группе количество эпизодов дивертикулита составило 2 (6.67%) против 7 в контрольной группе (31.8%), что было

статистически значимо ( $p = 0.0425$ ). В сравнении с группой плацебо число случаев ультразвукового подтверждения дивертикулита было значимо ниже (1 vs 5,  $p = 0.0229$ ). Схожие результаты были при КТ — колонографии. Субъективное улучшение оценивали по одному вопросу с ответом «да или нет»: «Чувствовали ли адекватное облегчение симптомов- боль и/или дискомфорт в животе — в течение последних 12 месяцев?». Процент больных, отметивших улучшение самочувствия и повышение качества жизни в группе больных, получавших бутират, был значимо выше в группе лечения (55.67 vs 22.73 %,  $p = 0.0143$ ). За все время наблюдения (12 мес) не отмечено ни одного случая побочных эффектов микрокапсулированного бутирата. Авторы сделали вывод, о том, что прием препаратов масляной кислоты больными с бессимптомным дивертикулезом значимо снижает число эпизодов дивертикулита со снижением числа соответствующих инструментальных методов исследования, требующихся для подтверждения дивертикулита ( $p = 0.0229$ ). После 12-месячного приема бутирата отмечено улучшение самочувствия у большинства больных ( $p = 0.0143$ ), побочных действий препарата при этом не отмечено. Соответственно бутират может рассматриваться как вариант профилактики прогрессирования клинических симптомов дивертикулита [36]

### Хирургическая превенция рецидива

Элективные хирургические резекции должны быть предложены пациентам с остаточными симптомами, которые не реагируют на консервативное лечение. [8]

В ретроспективном исследовании Bridoux V и соавт. оценивалось число рецидивов, структур и других осложнений, требующих оперативного вмешательства, у больных острым осложненным

дивертикулитом, пролеченных консервативно. Диагноз острого осложненного дивертикулита был верифицирован КТ (наличие локальных абсцессов брюшной полости, газовый абсцесс или внепросветное скопление воздуха). Были проанализированы число проведенных плановых операций, рецидивов и боли в животе.

В результате из 114 пациентов (средний возраст 57 лет (диапазон 29–97)) у девяти пациентов из-за неэффективности консервативной терапии потребовалось неотложное хирургическое вмешательство (операция Гартмана:  $n = 6$ ; резекция с формированием колоректального анастомоза:  $n = 3$ ). Из оставшихся 105 больных 24 пациента (22,9%) подверглись отсроченной плановой резекции сигмовидной кишки. 81 неоперированный больной (71%) наблюдались в сроки от 4 до 63 месяцев (медиана наблюдения 32 месяца). Среди них у шести пациентов отмечались повторяющиеся эпизоды дивертикулита, при среднем сроке наблюдения 12 месяцев (6–36); однако ни у одного пациента не потребовалась госпитализация. Шестидесять восемь пациентов (84%) жалоб не предъявляли, 13 больных (16%) отмечали рецидивирующие боли в животе.

На основании проведенного исследования авторы сделали вывод о том, что консервативная терапия осложненного острого дивертикулита в 71% случаев возможна и безопасна, с низким риском рецидива в среднесрочной перспективе [37]

Лапароскопическая резекция сигмовидной кишки с одномоментным восстановлением её целостности является в настоящее время операцией выбора для лечения острого и рецидивирующего дивертикулита сигмовидной кишки. Принцип хирургического лечения дивертикулита заключается в резекции всей сигмовидной кишки или её части

и создании ненапряжного десцендоректоанастомоза. По современным данным удалять весь сегмент кишки, пораженный дивертикулами, не обязательно, потому что такая стратегия не снижает частоту рецидивов. В экстренной ситуации в случае перфорации дивертикула в брюшную полость предпочтение должно быть отдано первичному анастомозу с разгрузочной илеостомой. Операция Гартмана должна быть использована в случае перфорации дивертикула с тяжелыми гнойно-септическими осложнениями. Но окончательное решение о лечении: первичный анастомоз или операция Гартмана должно зависеть от индивидуальных особенностей пациента. Существует ряд недавних публикаций о применении лапароскопического перитонеального лаважа при перфорации дивертикула сигмовидной кишки в качестве альтернативы резекции в хирургии. В случаях кишечного кровотечения из дивертикула, когда кровоточащий участок не обнаружен, должна быть выполнена субтотальная колэктомия [38].

В исследовании De Magistris и соавт в течение 8 лет оценивались результаты лапароскопической сигмоэктомии при дивертикулярной болезни в клинике высокоспециализированной медицинской помощи. В общей сложности 155 пациентов были разделены на две группы: умеренно выраженного острого дивертикулита и тяжелого течения острого дивертикулита. Группы не имели существенных отличий. Сделан вывод о том, что краткосрочные результаты лапароскопических вмешательств при дивертикулите среднетяжелого и тяжелого течения аналогичны. Поэтому элективная лапароскопическая сигмоидэктомия -это фактически стандарт для лечения умеренной и тяжелой форм дивертикулярной болезни в их учреждении. [39]

## Заключение

Таким образом, вопросы выбора лечения (консервативное или хирургическое) различных вариантов дивертикулита у разных групп пациентов,

предикторов осложненного течения и превенции рецидивов окончательно не решены и требуют дальнейшего изучения.

## Литература

1. Viniol A, Keunecke C, Biroga T, Stadje R, Dornieden K, Bösner S, Donner-Banzhoff N, Haasenritter J, Becker A. Studies of the symptom abdominal pain-a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2014 Jul 1. pii: cmu036. [Epub ahead of print]
2. Tursi A. Efficacy, safety, and applicability of outpatient treatment for diverticulitis. *Drug Healthc Patient Saf*. 2014 Mar 31;6:29–36. doi: 10.2147/DHPS.S61277. eCollection 2014.
3. Jackson JD, Hammond T. Systematic review: outpatient management of acute uncomplicated diverticulitis. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Jul;29 (7):775–81. doi: 10.1007/s00384-014-1900-4. Epub 2014 May 25
4. Edna TH, Jamal Talabani A, Lydersen S, Endreseth BH. Survival after acute colon diverticulitis treated in hospital. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Jul 3. [Epub ahead of print]
5. Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA*. 2014 Jan 15;311 (3):287–97. doi: 10.1001/jama.2013.282025.
6. Jamal Talabani A, Lydersen S, Endreseth BH, Edna TH. Major increase in admission- and incidence rates of acute colonic diverticulitis. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Aug;29 (8):937–45. doi: 10.1007/s00384-014-1888-9. Epub 2014 May 8
7. Humes DJ, Spiller RC. Review article: The pathogenesis and management of acute colonic diverticulitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Feb;39 (4):359–70. doi: 10.1111/apt.12596. Epub 2014 Jan 6.
8. P. Ambrosetti, Gervaz, A. Fossung-Wiblishauser. Sigmoid diverticulitis in 2011: many questions; few answers. *Colorectal Disease* Volume 14, Issue 8, pages e439–e446, August 2012
9. Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S, Morris AM. Surgery for diverticulitis in the 21st century: a systematic review. *JAMA Surg*. 2014 Mar;149 (3):292–303. doi: 10.1001/jamasurg.2013.5477..
10. Park HCl, Kim BS, Lee K, Kim MJ, Lee BH. Risk factors for recurrence of right colonic uncomplicated diverticulitis after first attack. *Int J Colorectal Dis*. 2014 Jul 1. [Epub ahead of print]
11. Cologne KG, Skiada D, Beale E, Inaba K, Senagore AJ, Demetriades D. Effects of diabetes mellitus in patients

- presenting with diverticulitis: clinical correlations and disease characteristics in more than 1,000 patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 Mar;76 (3):704–9. doi: 10.1097/TA.0000000000000128.
12. *Kechagias AI, Rautio T, Kechagias G, Mäkelä J.* The role of C-reactive protein in the prediction of the clinical severity of acute diverticulitis. *Am Surg.* 2014 Apr;80 (4):391–5
  13. *Daniels LI, Budding AE, de Korte N, Eck A, Bogaards JA, Stockmann HB, Consten EC, Savelkoul PH, Boermeester MA.* Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014 Jun 4. [Epub ahead of print]
  14. *Tursi AI, Elisei W, Picchio M, Brandimarte G.* Increased faecal calprotectin predicts recurrence of colonic diverticulitis. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Aug;29 (8):931–5. doi: 10.1007/s00384–014–1884–0. Epub 2014 May 7
  15. *Leclère S, Nahon S, Alatawi A, Antonietti M, Chaput U, Di-Fiore A, Alhameedi R, Marteau P, Ducrotté P, Dray X.* Diagnostic impact of routine colonoscopy following acute diverticulitis: A multicenter study in 808 patients and controls. *United European Gastroenterol J.* 2014 Aug;2 (4):301–6. doi: 10.1177/2050640614541765
  16. *Gross V.* Aminosalicylates. *Dig Dis.* 2012;30 (1):92–9. doi: 10.1159/000335906. Epub 2012 May 3
  17. *Tursi A.* New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2014 May;15 (7):1005–17. doi: 10.1517/14656566.2014.903922. Epub 2014 Mar 31.
  18. *Tursi AI, Elisei W, Giorgetti GM, Inchingolo CD, Nenna R, Picchio M, Maiorano M, Penna A, Lecca PG, Brandimarte G.* Effectiveness of different therapeutic strategies in preventing diverticulitis recurrence. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Feb;17 (3):342–8..
  19. *Tursi AI, Di Mario F, Brandimarte G, Elisei W, Picchio M, Loperfido S, Dal Bo N, Ferrara F, Marcello R, Heras Salvat H, Scarpignato C.* Intermittent versus every-day mesalazine therapy in preventing complications of diverticular disease: a long-term follow-up study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013 Dec;17 (23):3244–8.
  20. *Gatta LI, Di Mario F, Curlo M, Vaira D, Pilotto A, Lucarini P, Lera M, Enkleda K, Franzé A, Scarpignato C.* Long-term treatment with mesalazine in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Intern Emerg Med.* 2012 Apr;7 (2):133–7. doi: 10.1007/s11739–011–0509–7. Epub 2011 Jan 29.
  21. *Raskin JB, Kamm MA, Jamal MM, Márquez J, Melzer E, Schoen RE, Szalóki T, Barrett K, Streck P.* Mesalamine Does Not Prevent Recurrent Diverticulitis in Phase 3 Controlled Trials. *Gastroenterology.* 2014 Jul 16. pii: S0016–5085 (14) 00900–7. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.004. [Epub ahead of print]
  22. *Lanas AI, Ponce J, Bignamini A, Mearin F.* One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis.* 2013 Feb;45 (2):104–9. doi: 10.1016/j.dld.2012.09.006. Epub 2012 Oct 23.
  23. *Iosca NI, Ferrieri A.* The rifaximin therapy and prophylaxis of episodes of acute diverticulitis *Recenti Prog Med.* 1993 Jan;84 (1):49–53.
  24. *Groschwitz KR, Hogan SP.* Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 3–20
  25. *Dughera L, Serra AM, Battaglia E, Tibaudi D, Navino M, Emanuelli G.* Acute recurrent diverticulitis is prevented by oral administration of a polybacterial lysate suspension. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2004 Jun;50 (2):149–53.
  26. *Weisberger LL, Jamieson B.* Clinical inquiries: How can you help prevent a recurrence of diverticulitis? *Fam Pract.* 2009 Jul;58 (7):381–2.
  27. *Tursi AI, Joseph RE, Streck P.* Expanding applications: the potential usage of 5-aminosalicylic acid in diverticular disease. *Dig Dis Sci.* 2011 Nov;56 (11):3112–21. doi: 10.1007/s10620–011–1731-x. Epub 2011 May 13
  28. *Di Caro S, Tao H, Grillo A, Elia C, Gasbarrini G, Sepulveda AR, et al.* Effects of Lactobacillus GG on genes expression pattern in small bowel mucosa. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 320–9.
  29. *Kekkonen RA, Sysi-Aho M, Seppanen-Laakso T, Julkunen I, Vapaatalo H, Oresic M, et al.* Effect of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG intervention on global serum lipidomic profiles in healthy adults. *World J Gastroenterol* 2008c; 14: 3188–94
  30. *Schultz M, Linde HJ, Lehn N, Zimmermann K, Grossmann J, Falk W, et al.* Immunomodulatory consequences of oral administration of Lactobacillus rhamnosus strain GG in healthy volunteers. *J Dairy Res* 2003; 70: 165–73.
  31. *Braat H, van den Brande J, van Tol E, Hommes D, Poppelbosch M, van Deventer S.* Lactobacillus rhamnosus induces peripheral hyporesponsiveness in stimulated CD4+ T cells via modulation of dendritic cell function. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1618–25.
  32. *Pelto L, Isolauri E, Lilius EM, Nuutila J, Salminen S.* Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1474–9.
  33. *Kekkonen RA, Lummela N, Karjalainen H, Latvala S, Tynkkynen S, Jarvenpaa S, et al.* Probiotic intervention has strain-specific anti-inflammatory effects in healthy adults. *World J Gastroenterol* 2008b; 14: 2029–36.
  34. *Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Poussa T, Saxelin M, Ristola M, et al.* The efficacy and safety of probiotic Lactobacillus rhamnosus GG on prolonged, noninfectious diarrhea in HIV Patients on antiretroviral therapy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *HIV Clin Trials* 2004; 5: 183–91.
  35. *Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P, et al.* Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. *Clin Infect Dis* 2002;35: 1155–60.
  36. *Krokowicz LI, Stojcev Z, Kaczmarek BF, Kociemba W, Kaczmarek E, Walkowiak J, Krokowicz P, Drews M, Banasiewicz T.* Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decreases incidence of diverticulitis — a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis.* 2014 Mar;29 (3):387–93. doi: 10.1007/s00384–013–1807–5. Epub 2013 Dec 18.
  37. *Bridoux V, Antor M, Schwarz L, Cahais J, Khalil H, Michot F, Tuech JJ* Elective operation after acute complicated diverticulitis: Is it still mandatory? *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 7;20 (25):8166–72. doi: 10.3748/wjg.v20.i25.8166.
  38. *Holmer C, Kreis ME* Diverticular disease — choice of surgical procedure. *Chirurg.* 2014 Apr;85 (4):308–13. doi: 10.1007/s00104–013–2621-x
  39. *De Magistris L, Arru L, De Blasi V, Poulain V, Lens V, Mertens L, Goergen M, Azagra JS* Management of acute diverticulitis in a tertiary care institution. *Bull Soc Sci Med Grand Duche Luxemb.* 2013; (2):25–32..

## К статье

### Противорецидивное лечение дивертикулита толстой кишки (стр. 45–54).

#### Рисунок 1.

Ключевые элементы кишечного барьера и потенциальный механизм действия *L. rhamnosus GG*.

Потенциальный механизм действия *L. rhamnosus GG*:

1. Снижение интенсивности роста патогенов в пищеварительном тракте.
2. Снижение транслокации кишечных бактерий в ткани.
3. Улучшение состояния/нормализация барьера слизистой оболочки, увеличение целостности клеток слизистой оболочки.
4. Увеличение числа производящих антитела клеток.
5. Увеличение производства эпителиальных клеток, изменение митотического индекса, числа и глубины клеток слизистой, высоты ворсинок, а также числа эпителиальных клеток в ворсинках.
6. Модуляция иммунной реакции через эпителиальные клетки.
7. Активация системного иммунного ответа посредством макрофагов и дендритных клеток.

