

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Башкирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Галимов Нажип Мажитович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ
БОЛЕЗНИ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ**

14.01.17 - хирургия

диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Хидиятов Ильдар Ишмурзович

Уфа 2019

Оглавление

Список сокращений.....	4
Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	13
1.1 Эпидемиология дивертикулярной болезни ободочной кишки	13
1.2 Этиология и патогенез дивертикулярной болезни ободочной кишки	14
1.3 Клиническая картина дивертикулярной болезни ободочной кишки.....	22
1.4 Инструментально - лабораторные методы исследования в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки.....	25
1.5 Консервативное и хирургическое лечение дивертикулярной болезни ободочной кишки.....	28
Глава 2. Характеристики больных и методы исследования.....	35
2.1 Дизайн исследования, критерии включения и не включения.....	35
2.2 Общая характеристика больных.....	36
2.3 Материалы и методы исследования.....	41
2.4 Сравнительная оценка результатов внутрикишечной регистрации миоэлектрической активности толстой кишки у пациентов с различными клиническими проявлениями дивертикулеза и пациентов без дивертикулов ободочной кишки	43
2.5 Изучение диагностической значимости уровня фекального кальпротектина при определении активности заболевания и прогнозировании рецидива у пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом.....	45
2.6 Применение ректальной пены Салофальк в комплексном лечении больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом.....	48

2.7 Изучение эффективности превентивной аргон - плазменной коагуляции перидивертикулярных сосудов в профилактике рецидивных дивертикулярных кровотечений.....	53
2.8 Статистическая обработка полученных данных.....	55
Глава 3. Результаты собственных исследований	56
3.1 Результаты внутрикишечной регистрации миоэлектрической активности толстой кишки у пациентов с различными клиническими проявлениями дивертикулеза и пациентов без дивертикулов ободочной кишки.....	56
3.2 Результаты изучения диагностической значимости уровня фекального кальпротектина при определении активности заболевания и прогнозировании рецидива у пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом.....	71
3.3 Результаты применения ректальной пены Салофальк в комплексном лечении больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом.....	78
3.4 Результаты изучения эффективности превентивной аргон - плазменной коагуляции перидивертикулярных сосудов в профилактике рецидивных дивертикулярных кровотечений.....	89
Глава 4. Заключение.....	101
Выводы.....	107
Практические рекомендации.....	109
Список литературы.....	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДБОК** - дивертикулярная болезнь ободочной кишки;
- ДОК** – дивертикулез ободочной кишки;
- ПП** - постоянный потенциал;
- ДК** - дивертикулярное кровотечение;
- ХД** - хронический дивертикулит;
- ПЭГ** - полиэтиленгликоль;
- СРК** - синдром раздраженного кишечника;
- КТ** - компьютерная томография;
- КТК** - компьютерно - томографическая колоноскопия;
- ВКК** - «виртуальная» компьютерная колонография;
- ФКС** - фиброколоноскопия;
- ФК** - фекальный кальпротектин;
- СРБ - С** - реактивный белок;
- СОЭ** - скорость оседания эритроцитов;
- мВ** – милливольт, единица измерения напряжения постоянного тока;
- СНДБ** - симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь;
- ВЗК** - воспалительные заболевания кишечника;
- ЯК** - язвенный колит;
- ИБС** - ишемическая болезнь сердца;
- ФК** – функциональный класс;
- ПИКС** – постинфарктный кардиосклероз;
- ЭИ** - эндоскопический индекс;
- ГИ** - гистологический индекс;
- ИМТ** - индекс массы тела;
- ИДК** - ирригография с двойным контрастированием;
- ЖКТ** - желудочно- кишечный тракт;
- ЖКК** - желудочно- кишечные кровотечения;
- НЖКК** - «нижние» желудочно- кишечные кровотечения;

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения;

ДИ - доверительный интервал;

ОР - относительный риск;

СГПОД - скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы;

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь;

ЦВЗ - цереброваскулярное заболевание;

ПЦЦ (PPV) - позитивная прогностическая ценность (англ. positive predictive value) - вероятность заболевания при положительном (патологическом) результате диагностического исследования (теста);

НЦЦ (NPV) - негативная прогностическая ценность (англ. negative predictive value) - вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате диагностического исследования (теста);

5- АСК- 5 – аминосалициловая кислота;

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства;

ROC- кривая (англ. Receiver Operating Characteristic) - характеристическая кривая, которая показывает зависимость верно диагностированных положительных случаев от количества неверно диагностированных отрицательных случаев;

AUC - (англ. Area Under Curve) - площадь под ROC-кривой, отражающая качество диагностического исследования (теста);

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия рост дивертикулеза ободочной кишки (ДОК) в индустриально развитых странах наблюдался не только у представителей пожилого возраста (до 70%), но и у более молодых пациентов до 45 лет (с 5 до 10%) [7,18,21,50,93,111,120,129]. По разным оценкам, у 15-25% пациентов с дивертикулезом со временем может развиваться дивертикулярная болезнь ободочной кишки (ДБОК) [20,21,60]. Клинические проявления ДБОК могут варьировать от слабо выраженных неспецифических жалоб до тяжелой атаки острого дивертикулита с развитием осложнений у 25% и летальностью у 9,8% больных [21,25,60,101,163]. За последние десятилетия диагностическая тактика к заболеваниям толстой кишки претерпела некоторые изменения, что связано с внедрением в практику таких современных методик визуализации толстой кишки, как ирригография с двойным контрастированием (ИДК), фиброколоноскопия (ФКС), компьютерная томография (КТ), «виртуальная» компьютерная колоноскопия (ВКК). Определенный интерес вызывают исследования уровня кальпротектина в сравнении с эндоскопической оценкой активности воспалительного процесса у больных с хроническим дивертикулитом (ХД), показавшего высокую диагностическую ценность при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). Большинство работ по изучению миоэлектрической активности ободочной кишки при дивертикулезе проводились на небольшом количестве исследуемых пациентов и в неоднородных группах, а в некоторых исследованиях регистрация была ограниченной ректосигмоидным отделом [94,99,152,155,195]. Не достаточно изучены изменения миоэлектрической активности толстой кишки в зависимости от морфологических изменений мышечной оболочки ободочной кишки у пациентов с ДБОК, в том числе у больных с ХД. В лечении ДБОК применение препаратов 5- АСК изначально считалось перспективным, однако, в последних и более крупных исследованиях не было подтверждена их доказанная эффективность [125,153]. В то же время пероральный прием месалазина имеет ограничения, связанные с доставкой

активного вещества без применения «защитных» фармакологических технологий и побочными эффектами [8,156,157]. В этой связи интерес вызывает применение способов доставки 5- АСК в левые отделы толстой кишки в виде свечей, клизм и пены, показавших высокую эффективность в лечении дистальных форм язвенного колита [115], ранее не изученное при ДБОК. Дивертикулярные кровотечения (ДК) являются частой причиной тяжелых нижних желудочно-кишечных кровотечений (НЖКК) у взрослых, которые, как правило, в 80% случаев останавливаются при консервативном лечении. Однако рецидив ДК наблюдается у 30-50% больных [1,19,135,171,196,197]. Идентификация источника НЖКК часто представляет собой сложную задачу, и вероятность обнаружения источника ДК при эндоскопическом исследовании в неподготовленной кишке не достигает 20% [96,171,196,197]. Очищение толстой кишки с помощью лаважа препаратами полиэтиленгликоля (ПЭГ) у больных с ДК традиционно не применяется и колоноскопия чаще выполняется вне эпизода кровотечения. В литературе недостаточно работ, посвященных эндоскопическим находкам стигматов кровотечения у больных с ДК. В настоящее время эффективные способы профилактики рецидивирующего ДК не разработаны. Таким образом, многие аспекты диагностики и лечения ДБОК требуют дальнейшего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - улучшение результатов диагностики и лечебно-профилактических мероприятий при дивертикулярной болезни ободочной кишки.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить миоэлектрическую активность ободочной кишки у пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом, в зависимости от морфологических изменений слизистой оболочки перидивертикулярной области и мышечного слоя ободочной кишки.

2. Определить диагностическую ценность уровня фекального кальпротектина в оценке активности воспалительного процесса в слизистой оболочке перидивертикулярной области и риска рецидива хронического

дивертикулита.

3. Оценить эффективность применения ректальной пены Салофальк в комплексном лечении больных с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом.

4. Выявить эффективность превентивной аргон - плазменной коагуляции перидивертикулярных сосудов в профилактике рецидива дивертикулярного кровотечения.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Определены возможности метода электромиографического исследования при проведении фиброколоноскопии в оценке функционального состояния мышечного слоя ободочной кишки у пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки. Показана диагностическая ценность уровня фекального кальпротектина (ФК) в оценке активности воспаления при дивертикулярной болезни ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом, а также в дифференциации воспалительных и функциональных кишечных заболеваний. При регрессионном моделировании выявлено, что ФК у пациентов с ДБОК при уровне значимости («точка отсечения» cut- off value) более 130 мг/л является высокочувствительным предиктором рецидива воспаления при хроническом дивертикулите, коррелирующий (χ^2) с такими критериями, как эндоскопический индекс DICA и гистологический индекс Reily. Впервые в клинической практике применена ректальная пена Салофальк в лечении больных с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом. Установлена её эффективность в комплексном лечении дивертикулитов и в профилактике развития его рецидивов. Впервые проведена и показана эффективность превентивной эндоскопической аргон - плазменной коагуляции (АПК) перидивертикулярных сосудов, позволяющей в 2,89 раз снизить риск возникновения рецидивов острых, а также хронических скрытых дивертикулярных кровотечений.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Применение внутрикишечной регистрации миоэлектрической активности ободочной кишки позволяет оценить функциональное состояние мышечного слоя ободочной кишки, а также степень замещения его соединительной тканью при хроническом рецидивирующем дивертикулите. Последнее может стать дополнительным объективным критерием для установления показаний к оперативному лечению. Уровень ФК позволяет оценивать активность воспаления слизистой дивертикулов у пациентов с хроническим дивертикулитом, а также эффективность проводимой противовоспалительной терапии, прогнозировать рецидив дивертикулита и своевременно назначать профилактическую терапию. Полученные результаты исследования показывают, что использование ректальной пены Салофальк позволяет эффективнее добиться купирования явлений хронического дивертикулита и снижения рецидивов заболевания в 1,875 раза. У больных с ДБОК при положительном тесте на скрытую кровь в кале, а также после эпизодов дивертикулярного кровотечения, проведение бензидиновой пробы в полости дивертикулов при колоноскопии позволяет выявить потенциальный источник кровотечения. Превентивные АПК перидивертикулярных сосудов позволяют в 2,89 раз снизить число рецидивов дивертикулярного кровотечения и хронической оккультной гематошезии.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. У больных с хроническим рецидивирующим дивертикулитом в отличие от симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни происходит замещение гладкомышечных клеток мышечного слоя ободочной кишки соединительной тканью, что при электромиографическом исследовании проявляется в виде снижения миоэлектрической активности левых отделов ободочной кишки.

2. Уровень фекального кальпротектина является значимым маркером в диагностике активности воспаления слизистой оболочки дивертикулов у

пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом и предиктором рецидива дивертикулита. Исследование кальпротектина позволяет дифференцировать рецидивирующий дивертикулит от синдрома раздраженного кишечника.

3. Применение ректальной пены Салофальк является эффективным методом лечения дивертикулярной болезни левого фланга ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом, а также в профилактике его рецидивов.

4. Эндоскопическая аргон - плазменная коагуляция перидивертикулярных сосудов потенциальных источников кровотечения является эффективным способом превентивного гемостаза, позволяющим в 2,89 раз снизить риск рецидива кровотечения.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

В процессе работы над диссертацией автором лично проанализирована современная литература по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи научной работы, разработаны дизайн исследования и первичные карты исследования. Автором лично проведены подбор и осмотр больных, эндоскопические диагностические и лечебные манипуляции, измерения миоэлектрической активности толстой кишки, оценка эффективности превентивной аргон-плазменной коагуляции в профилактике рецидива дивертикулярного кровотечения, а также применения пены Салофальк в комплексном лечении ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом. Автором выполнены анализ и статистическая обработка результатов исследования, интерпретация полученных данных, публикации по выполненной работе, оформлены основные положения и выводы диссертационной работы, практические рекомендации.

СООТВЕТСТВИЕ ДИССЕРТАЦИИ ПАСПОРТУ НАУЧНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Диссертационная работа Галимова Н.М. включает разработку и оценку диагностической ценности метода внутрикишечной регистрации миоэлектрической активности толстой кишки, проводимой при колоноскопии у пациентов с различными клиническими проявлениями дивертикулеза ободочной кишки, изучение значимости уровня фекального кальпротектина в оценке активности воспалительных изменений слизистой оболочки при ДБОК, исследована эффективность и безопасность применения ректальной пены Сальфалк в лечении больных с хроническим дивертикулитом, изучена эффективность применения селективных превентивных аргон - плазменных коагуляций в профилактике рецидивирующих дивертикулярных кровотечений, что соответствует паспорту специальности 14.01.17- Хирургия. Медицинские науки.

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Разработанный диагностический алгоритм и методика лечения внедрены в практическую деятельность эндоскопического и хирургического отделения, а также поликлинических отделений ГБУЗ РБ Городская клиническая больница № 13 г. Уфы, ГКУЗ РБ Республиканская клиническая больница №2.

ПУБЛИКАЦИЯ И АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Полученные результаты исследований доложены на научной конференции кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии, посвященной 50- летию Оренбургской ГМА (г. Оренбург, 2010), на заседании Ассоциации хирургов Республики Башкортостан (г. Уфа, 2016), научной конференции Ассоциации эндоскопистов Республики Башкортостан, посвященной 45-летию эндоскопической службы Республики Башкортостан (г. Уфа, 2017), проблемной комиссии ФГБОУ ВО БГМУ по специальности «Хирургические болезни» (г. Уфа,

2018г.), на XIV конгрессе Международной ассоциации морфологов (МАМ) (г. Астрахань, 2018г.).

По теме диссертационной работы опубликованы 10 научных работ, в т.ч. 6 работ в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация состоит из 131 страниц машинописного текста, иллюстрирована 29 таблицами и 24 рисунками. Оформление работы является традиционной и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы, содержит 76 источников отечественных и 127 источников зарубежных авторов.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология дивертикулярной болезни ободочной кишки

В прошлом столетии распространенность ДОК существенно возросла в странах «западной» цивилизации, таких как США, Канада, Австралия и страны Европы, в том числе и в России [9,20,21,90,111]. За последние десятилетия распространенность ДОК увеличилась более чем в 10 раз, а ДБОК заняла одно из ведущих мест среди гастроэнтерологических заболеваний [27,49,202]. Так, если в начале XX века по данным аутопсий в западных странах заболеваемость дивертикулёзом составляла от 2 до 5 %, то уже в 70-х годах она достигла 35-50% [20,21,25]. Также выросло и число госпитализаций по поводу ДБОК. По данным ФГБУ «Государственный Научный Центр Колопроктологии» среди колопроктологических больных дивертикулы ободочной кишки обнаружены в 2002 г. у 14,2%, в 2012 г. 28,8% [26]. Дивертикулёз ободочной кишки до 40 лет выявляется менее чем у 5% населения, однако, в последнее годы отмечается тенденция к росту частоты у молодых пациентов [18,21,30,50]. В целом гендерные различия по выявлению дивертикулов незначительны, однако, до 50 лет дивертикулёз чаще встречается у мужчин, в возрасте 50-70 лет отмечается небольшой перевес у женщин, старше 70 лет чаще встречается у женщин [21,26,57,93,109,111,124]. Установлено, что географические различия по заболеваемости ДБОК высоко коррелируют с особенностями образа жизни, а именно с особенностями питания и физической активности [98,104,120,120,121,137]. Одним из ведущих этиопатогенетических факторов в возникновении дивертикулёза общепризнанным является дефицит пищевых волокон в рационе питания в «западных» диетах. Так, например, встречаемость ДОК у азиатов, мигрировавших в США и перенявших западный тип питания, со временем практически становится равной таковой у американцев [98,160].

Необходимо также помнить, что истинную частоту дивертикулеза ободочной кишки определить довольно трудно из-за большого количества так называемых «необследованных» лиц, особенно среди пациентов бессимптомной формы дивертикулеза, доля которых достигает, по разным данным от 17 до 50 % [7,11,20,21]. По данным разных авторов, частота развития дивертикулярной болезни на фоне дивертикулёза составляет 5-20% [7,21,25,202]. Дивертикулярная болезнь занимает одно из ведущих мест среди причин хронической абдоминальной боли и может значительно снижать качество жизни пациентов. Прогрессирование ДБОК чревато различными грозными осложнениями. Так, у 5-25% больных ДБОК развивается острый дивертикулит, а у 35% все другие осложнения: перфоративный дивертикулит, паракишечный инфильтрат и абсцесс. В последние годы среди пациентов отделений колопроктологии осложненная ДБОК в структуре экстренной стационарной помощи стала занимать третье место после геморроя и острого парапроктита - 7- 8 % [5,25]. Кровотечения из дивертикулов случаются у 3-15% больных с ДБОК [29,73]. Принимая во внимание вышеизложенное, актуальным представляется дальнейшее изучение этиологии и патогенеза дивертикулеза, разработка новых методов исследования, лечения и профилактики ДБОК, и её осложненных форм.

1.2 Этиология и патогенез дивертикулярной болезни ободочной кишки

Анатомически дивертикул представляет собой грыжевидное выпячивание стенки. Дивертикулёз- это наличие одного и более дивертикула в ободочной кишке [25]. Дивертикулез ободочной кишки является приобретенной патологией. Этиология дивертикулярной болезни до конца не изучена. Существует множество теорий этиологии и патогенеза ДБОК. Для формирования дивертикулов необходимы определенные предрасполагающие функциональные и морфологические изменения кишечника, а также производящие факторы. Из обзора литературы следует, что дивертикулы возникают при сочетании двух основных факторов: 1) формирования «слабых» участков кишечной стенки; 2) значительного повышения внутрикишечного давления. К первым относятся такие

особенности строения кишки, как наличие нервно-сосудистых образований в виде «тоннелей» [3,20,21,37,45,201]. Таким образом, дивертикулы формируются в местах наименьшего сопротивления кишечной стенки и, как правило, в зонах, где кровеносные сосуды (*vasa recta*) проникают через циркулярный мышечный слой по направлению к слизистой оболочке. Предрасположенность ободочной кишки к формированию дивертикулов объясняется наличием в ней более тонкого мышечного слоя. В отличие от прямой кишки, где в состав стенки входит два мышечных слоя, стенка ободочной кишки содержит лишь один полноценный круговой мышечный слой, а наружный продольный слой разделен на три ленты. Весомую роль в возникновении дивертикулов ободочной кишки играет слабость опорного аппарата кишечной стенки. Замещение жировой клетчаткой соединительнотканного каркаса мышечного слоя создаёт условия для появления дивертикулов. В.М. Тимербулатовым (2007) были установлены изменения концентрации сиаловой кислоты и С - реактивного белка, величины трипанового индекса, указывающие на явления дезорганизации в системе соединительнотканной стромы стенки ободочной кишки при дивертикулярной болезни. На прочность кишечной стенки оказывают влияние изменения соединительной ткани, о чем говорит частое сочетание дивертикулярной болезни с такими заболеваниями, как грыжи, варикозное расширение вен, геморрой [20,21]. Исследованиями В.В. Рыбачкова и соавт. было установлено, что степень дисплазии соединительной ткани влияет на внутрипросветное давление, а снижение концентрации в крови гидроксипролина отражает преобладание деструктивных изменений в стенке кишки. Изменения в мышечном слое ободочной кишки является важным прогностическим критерием течения ДБОК [41, 60]. Характерным патологическим изменением при дивертикулезе является утолщенная сигмовидная кишка, обусловленная мышечной гипертрофией [64,201]. Однако некоторые авторы не всегда при дивертикулезе толстой кишки находят мышечную гипертрофию и отмечают её только в 30-40 % случаев. Однако, кишечная гипертензия может приводить к гипертрофии миоцитов

мышечного слоя [21,66]. При наличии дивертикулов в толстой кишке электронной микроскопия миоцитов показала отсутствие структурных изменений мышечных волокон на фоне двукратно увеличенного количества эластина между ними [93]. Увеличенное отложение эластина между мышечными клетками приводит к формированию сокращенных форм гладкомышечных волокон, что вызывает укорочение теней ободочной кишки и циркулярных мышц. Причины повышенного образования эластина у пациентов с дивертикулярной болезнью неизвестны, однако предполагается, что это связано с высоким потреблением пролина, содержащегося в большом количестве в западном рационе питания [108].

Нейрогенная теория возникновения дивертикулов опирается на обнаруженные регрессивные изменения ганглионарных клеток мезентерического сплетения [20,21,45]. В свою очередь нарушения нервной системы приводят к нарушению моторной функции и трофики кишечника [20,21,16,31,]. Кроме того, важным этиологическим факторами считается уменьшение количества окончательных клеток Кахаля и глиальных клеток. При этом установлена прямая корреляционная связь наличия олигонейронального гипоганглиоза с развитием функциональных нарушений моторной функции кишечника [21]. Другие исследования были посвящены изучению роли серотонина в возникновении ДБОК, поскольку участвует в механизмах регуляции гладкой мускулатуры стенки кишечника. Результаты показали, что при низком уровне серотонина значительно снижается способность к релаксации и возникают спазмы мышечной стенки толстой кишки [21,93,200].

В патогенезе дивертикулеза большое значение имеет повышение внутрикишечного давления [3,20,21,31]. У больных с дивертикулезом при динамическом исследовании моторно-эвакуаторной функции давление в толстой кишке достигало 80 см.вод.ст. и более (при норме 7-10 см. вод. ст.) [20,21,66,68]. Указанные изменения обусловлены дискоординацией деятельности продольных и циркулярных мышц кишечной стенки. Painter N.S. выдвинул теорию

возникновения дивертикулеза, основанную на том, что дивертикулы возникают при повышении внутрикишечного давления в сегментах ободочной кишки [20]. Дивертикулез чаще наблюдается в сигмовидной и нисходящем отделе толстой кишки, менее часто в правой половине ободочной кишки и совсем не встречается в прямой кишке. Развитию мышечной дисфункции способствует бесшлаковая диета, способствующая образованию плотного кала и замедлению пассажа каловых масс. Продвижение плотного кала приводит к нарастанию давления в отдельных сегментах толстой кишки [20,21]. Так, например, исследования ряда авторов при 24- часовой манометрии с помощью зондов с твердотельными датчиками, установленных в разных отделах до печеночного изгиба у пациентов с неосложненным левосторонним дивертикулезом, показали значительное повышение двигательной активности в сравнении со здоровыми лицами. Особенно отличалось постпрандильное повышение давления в ободочной кишке у больных с дивертикулезом. У них была выявлена высокая амплитуда и мультифазные сегментные волны повышенного давления в левой половине ободочной кишки с ретроградным распространением. Кроме того, данные исследования позволили авторам высказать предположения, что выраженные сегментарные сокращения могут явиться источником основных симптомов при ДБОК, повышенной висцеральной чувствительности и функциональных расстройств [94,99,152,179,200].

Исследования подтверждают влияние содержания пищевых волокон на формирование дивертикулов. Так, было установлено, что распространенность дивертикулеза очень низкая у вегетарианцев [107,108,116,]. До недавнего времени у жителей с большим населением, такие как Индия и Китай, а также страны Африки и других восточных стран, где традиционно рацион питания богат растительной клетчаткой, распространенность дивертикулеза была очень низкая. Со временем и в этих странах по мере продвижения "западных диет" частота дивертикулярной болезни стала иметь тенденцию к росту [98,108,116]. Однако, отличительной особенностью дивертикулеза в восточных странах является

преобладание правосторонней локализации дивертикулов: 55,3% имеют правостороннюю локализацию, 32,6% имеют двустороннее поражение и только у 12,1% пациентов с дивертикулезом выявлена исключительно левосторонняя локализация дивертикулов. Данную особенность ряд авторов связывают с генетическими факторами, нежели с изменениями диеты [77,131,133,107,184].

В.М. Тимербулатов (2007) в патогенезе ДБОК выделяет 1-ю стадию - «патологической сегментации» с функциональными изменениями; 2-ю стадию - «преддивертикулез»; 3-ю стадию - собственно дивертикулез. Последняя отличается превалированием морфологических изменений стенки толстой кишки [20,21]. В последние годы всё большее внимание исследователей привлекает «перекрест» симптомов ДБОК и СРК, имеющих на первый взгляд совершенно различный патогенез [20,21,106,155]. Исследованиями В.М. Тимербулатова было показано, что синдром раздраженного кишечника может являться преддивертикулярным состоянием толстой кишки [20]. В результате исследования Н.Д. Соhen показано, что у больных, имеющих в анамнезе дивертикулит, в дальнейшем увеличен риск развития так называемого постдивертикулитного - СРК [138]. Последнее предположение авторы объясняют тем, что после перенесенной атаки острого дивертикулита воспаление дивертикулов ободочной кишки воздействует на нервно - мышечные взаимодействия в сегментах ободочной кишки, что может быть причиной развития СРК. В этой связи определенный интерес представляют сравнительные исследования механической и электрической активности толстой кишки у пациентов с ДБОК и СРК. Ранее учеными проводились изучения функциональной активности толстой кишки при помощи баллонографии, электроколографии, а также методом «открытых катетеров». Так, было показано, что при дивертикулезе базальное внутрикишечное давление не отличалось от контрольной группы, но было больше в активный период и после введения прозерина [20,94,99]. В большинстве случаев (78,2%) регистрировались гиперкинетический и гипертонический типы моторики [20,31,94,99,152,155]. Исследования А.З.

Росляковой и А.П. Тупиковой (1990) свидетельствуют о повышенной миоэлектрической активности толстой кишки при дивертикулезе [68]. Показано существование тесной взаимосвязи между электрической и сократительной деятельностью ЖКТ. В настоящее время электрофизиологические методы исследования моторно-эвакуационной функции ЖКТ можно разделить на две группы: периферическая электрогастроэнтерография, при которой регистрация электрической активности производится с поверхности тела - брюшной стенки или конечностей, прямая электрогастроэнтерография, с регистрацией электрических потенциалов с помощью вживленных в стенку органа электродов или со стороны слизистой с помощью электрода-зонда [24,54]. Среди феномена сверхмедленных волн наиболее изучен постоянный потенциал (ПП). ПП-устойчивый или базисный потенциал, амплитуда которого изменяется в течении десятков минут. Изучено, что значения ПП непосредственно отражают состояние тонуса гладких мышц. Однако подобных исследований при дивертикулезе и ДБОК не проводилось. Определенную диагностическую ценность при ДБОК может представлять оценка миоэлектрической активности толстой кишки путём внутрикишечной регистрации постоянного потенциала, что ранее в доступной нам литературе не встречалось.

В отличие от врожденных (истинных) дивертикулов, содержащих все слои толстой кишки, приобретенные дивертикулы состоят из двух слоев - слизистого и серозного. По морфофункциональным особенностям они являются пульсионными. Приобретенные дивертикулы бывают полными (экстрамуральные) и неполными (интрамуральные). В дивертикуле выделяют шейку (устье) и дно. Неполные дивертикулы представляют собой узкие рукавообразные выпячивания слизистой оболочки в толще подслизистой основы или мышечной оболочки стенки кишки. Они имеют узкую шейку и часто Т-образное дно. Опорожнение неполных дивертикулов зачастую затруднено, что может стать причиной хронического воспаления. Неполные дивертикулы располагаются часто группами. Такие дивертикулы обычно плохо выявляются

при ирригографии. Полные дивертикулы считаются стадией дальнейшего развития неполного дивертикула и часто обнаруживаются в сальниковых отростках [9,20,93,201]. При ирригографии они выглядят как мешотчатые образования по наружному контуру кишки. Часто полные дивертикулы располагаются в два ряда. Полные и неполные дивертикулы могут встречаться в ободочной кишке вместе. Миоциты стенки дивертикула, как правило, атрофированы, вследствие чего активное опорожнение приобретенных дивертикулов затруднено и создаются благоприятные условия для возникновения копростазов в просвете дивертикула с дальнейшим образованием каловых камней. Особенно затруднено опорожнение дивертикулов с узкой шейкой, что способствует застойным явлениям. Все вышеперечисленное, как правило, приводит к мацерации и микротравматизации, а также трофическим расстройствам слизистой оболочки дивертикула, что впоследствии может привести к инфицированию и некрозу стенки дивертикула [20,21,92,93]. Риск перфорации увеличивает также то, что стенка дивертикулов часто бывает атрофированной и истонченной. В.М. Тимербулатов отмечает следующие патогистологические изменения при развитии острого дивертикулита в стенке кишки в отличие от невоспаленных дивертикулов: в 37% эрозирование, в 23% - атрофию и в 40% случаев – воспалительную инфильтрацию с переходом на другие слои кишечной стенки [20]. Дивертикулит начинается со слизистой оболочки дивертикула, которая постепенно атрофируется и изъязвляется, особенно при травмировании устья дивертикула каловыми камнями [20,21]. Узкая шейка дивертикула имеет особое значение в возникновении дивертикулита [20,21,92,93,201]. По другим данным, концепция обструкции дивертикула в развитии осложнений ДБОК правомочна лишь в редких случаях. Механизм развития дивертикулита ряд ученых связывают с наличием перфорации дивертикула как макроскопической, так и микроскопической. Увеличенное внутрипросветное давление, набившиеся частички пищи, и каловые камни повреждают стенку дивертикула с последующим воспалением и фокусом

некроза, ведущим к микро/макроперфорации [93,177]. Клиническая картина перфорации зависит от ее размера и способности организма ограничивать воспалительный процесс. Перфорации, которые организм способен локализовать имеют как следствие формирование периколитического инфильтрата или абсцесса, в то время как невозможность локализации приводит к перфорации в свободную брюшную полость. Необходимо отметить исследования, показавшие значимость таких факторов, как курение и прием нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС) в повышении риска развития как симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни (СНДБ), так и осложнений ДБОК - перфорации дивертикула и дивертикулярного кровотечения [21,81,86,101,132]. Причиной «хронизации» дивертикулита считается персистенция повреждающего агента. [20,21,72,92, 201].

Среди всех желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) до 20% занимают НЖКК, источник которых находится дистальнее связки Трейтца. Годовая заболеваемость НЖКК составляет 36 на 100 000 человек, что примерно в 5 раз меньше, чем из верхних отделов ЖКТ. В структуре НЖКК у взрослых в Западных странах наиболее частой причиной острых кровотечений является ДК [19,20,21,29]. Доля ДК среди НЖКК достигает 30-40 %. ДК спонтанно прекращается после консервативной терапии в 70% случаев, но часто рецидивирует [21,196,197,199]. По данным разных авторов ДК рецидивирует в 22-38% после первого эпизода и более чем на 50% после второго эпизода [21,96,171,196]. Пожилой возраст, курение, потребление алкоголя, использование НПВС, антитромботических средств, наркотиков, наличие распространенного атеросклероза и связанных с ним заболеваний (гипертония, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца и ожирение) являются факторами риска развития дивертикулярного кишечного кровотечения, а также увеличивают риск долгосрочных рецидивов кровотечения [171]. В крупных проспективных исследованиях показано, что прием НПВС повышает риск возникновения ДК [21,95,171,198]. 30% случаев ДК приводит к массивной кровопотере, требующая

госпитализации в реанимационное отделение, переливания крови, экстренного оперативного вмешательства и сопровождается значительной летальностью. Основной причиной летальных исходов является рецидив кровотечения. Среди всех умерших от ДК 60- 80% - это больные с рецидивом кровотечения [5,10, 59, 60, 135]. У пациентов с ДБОК дивертикулярные кровотечения могут быть скрытыми в виде хронической гематошезии. Примерно у 20% больных дивертикулезом обнаруживается скрытая кровь в кале [20,73]. Возникновение ДК объясняется аррозированием поверхностно лежащих кровеносных сосудов в слизистой шейки и купола дивертикула. В.М. Тимербулатов выделяет следующие предрасполагающие факторы ДК: 1. Атрофия и истончение слизистой стенки дивертикула. 2. Эрозивно - язвенные поражения слизистой дивертикулов. 3. Травматизация слизистой каловыми камнями. 4. Ишемизация слизистой дивертикула. 5. Воспалительные процессы в области устья и дна дивертикула [20,21].

1.3 Клиническая картина дивертикулярной болезни толстой кишки

При обследовании пациентов дивертикулы часто становятся случайной находкой при ирригографии или колоноскопии. В таких случаях при отсутствии каких-либо жалоб говорят о дивертикулезе без клинических проявлений. Это наиболее частая клиническая форма проявления дивертикулеза ободочной кишки, встречается в 75–80% случаях [20,21, 23]. При этом должны отсутствовать какие-либо проявления болезни, связанные с наличием дивертикулов, в противном же случае имеет место симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь. К этой категории относят пациентов при отсутствии признаков воспаления дивертикула [21, 45]. Однако, даже при отсутствие клинических проявлений, у 15% пациентов бессимптомный дивертикулез нередко манифестирует серьёзными осложнениями [4,20,21,93]. При клинически выраженном дивертикулезе симптомы чаще носят неспецифический умеренный характер, что обычно не побуждает пациентов обращаться за медицинской помощью. В этой форме

дивертикулеза пациентов периодически беспокоят боли внизу живота и левой подвздошной области. Пациенты предъявляют также неспецифические жалобы, обусловленные дисфункцией толстой кишки, такие как хронические запоры или неустойчивый стул, метеоризм. Симптомокомплекс неосложненной ДБОК во многом имеет сходства с таковым при синдроме раздраженного кишечника. При этом СРК некоторые исследователи считают лишь сопутствующей патологией [93,106]. В клинической картине у пациентов с дивертикулами толстой кишки могут выявляться различные симптомы и синдромы, поэтому группа больных с ДБОК крайне неоднородна. Традиционно считается, что ДБОК можно назвать патологическое состояние, которое в отличие от дивертикулеза, развивается при наличии воспаления дивертикулов [20,201]. Однако, ранее многочисленными исследованиями было показано, что возникновение клинических симптомов при многих заболеваниях толстой кишки (не только воспалительных, но и функциональных) во многом зависит от нарушений моторики и скорости кишечного транзита, изменений внутрикишечного давления и др. [16,20,21,31,167]. Степень воздействия на нервные окончания кишки напрямую зависит от величины внутрикишечного давления [20,167]. Некоторые исследователи считают, что в понятие ДБОК необходимо включать такие патологические состояния ободочной кишки, клинические проявления которых обусловлены не только воспалительным процессом, но и такими факторами, как повышение внутрикишечного давления, изменения электрической и механической активности кишечника, нарушениями микроциркуляции, иннервации и трофики стенки толстой кишки [20,21,32,37,93]. Для симптомокомплекса ДБОК без признаков воспаления дивертикулов характерны: жалобы на периодические боли в животе, чаще в левой подвздошной области, при этом боли могут быть длительными, усугубляющимися после приема пищи иррадиирущими в поясницу, крестец, ягодицы, задний проход, паховую область. Приносят облегчение обычно дефекация и отхождение газов. Пациенты так же могут предъявлять и другие жалобы, характерные для дисфункции толстой

кишки: запоры, диарею, вздутие, выделения слизи. Запоры при дивертикулярной болезни нередко носят упорный характер, возможна смена запоров поносами. Также для больных с ДБОК является характерным отсутствие ощущения полного опорожнения кишки после стула. При объективном осмотре часто наблюдаются болезненность при пальпации по ходу кишечника, вздутие живота. При глубокой пальпации можно определить спастически сокращенную и болезненную кишку. Симптомов защитного напряжения мышц передней брюшной стенки не отмечается. При неосложненном течении дивертикулярной болезни должны отсутствовать такие симптомы воспаления, как гипертермия или нейтрофилия, а также признаки кровотечения [20,21,40,53,75]. В силу бессимптомного течения и неспецифичности симптомов дивертикулярную болезнь часто диагностируют лишь при развитии тяжелых, угрожающих жизни осложнений (перфорация, кровотечения, внутренние и наружные свищи), которые можно было бы предупредить своевременным назначением адекватной терапии. Как указывалось, выше, в основе развития осложнений ДБОК лежит воспаление дивертикула [21,25,178]. Осложнения ДБОК подразделяют на острые и хронические. Хронические осложнения: дивертикулит, паракишечный инфильтрат, свищи и стеноз ободочной кишки [21,25,42,51,65]. Хронический дивертикулит представляет собой хроническое воспаление одного или нескольких дивертикулов в течении не менее 6 месяцев, хотя есть мнения, что в данную категорию следует включать всех пациентов, перенесших первую атаку острого дивертикулита [21,86,72,169,201]. Хроническое воспаление кишечной стенки при дивертикулите со временем способствует развитию фиброзирующего сигмоидита со стенозом кишки, явлениями кишечной непроходимости [20,21,47,72,97,201]. При перфорации дивертикула толстой кишки способность параколлитических тканей ограничивать распространение воспалительного процесса будет определять последующие клиническое течение заболевания и лечение. При ограниченном распространении инфекции может формироваться паракишечный инфильтрат, либо локальные или удаленные абсцессы. Сдавление

кишки гнойником может привести к возникновению илеуса, нередко околокишечные абсцессы могут быть приняты за рак сигмовидной кишки. Диагностика данного осложнения может быть очень затрудненной, даже во время операции. Прогрессирование абсцесса приводит часто к образованию гнойника, который может опуститься в таз с образованием ишио - ректального гнойника, а может вскрыться в виде наружного свища на брюшной стенке. Внутренний свищ может вскрыться в полый орган. Чаще всего наблюдаются перфорации гнойника в мочевой пузырь, что проявляется пневматурией, фекалурией. Такие свищи чаще встречаются у мужчин, чем у женщин, у которых матка играет роль барьера. До 57% всех дивертикулярных свищей составляют кишечно-везикальные фистулы. Реже встречаются сигмовидно- маточные, сигмовидно-влагалищные, сигмовидно-тонкокишечные и сигмовидно- мочеточниковые свищи [4,15,20,21,22,56,159].

1.4 Инструментально - лабораторные методы исследования в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки

Диагноз, поставленный исключительно на основе клинических данных, бывает неправильным в 33% случаев [9,20,21,175]. Применяются лабораторные исследования, рентгенологические методы (обзорная рентгенография брюшной полости, ирригография), эндоскопические методы (колоноскопия, лапароскопия), лучевая диагностика (ультразвуковое исследование, компьютерная томография). Оценка активности воспаления при дивертикулитах остается сложной задачей. Взятие биопсии при эндоскопическом исследовании является самым надежным диагностическим методом, но, однако, одновременно инвазивным, опасным и неприемлемым при данной патологии. Ранее в исследованиях была показана информативность таких маркеров, как С- реактивный белок (СРБ), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) и уровень лейкоцитов для определения активности заболевания при осложненных формах ДБОК [14,28,35,43,60,64], но ни один из них не является специфическим для воспаления слизистой оболочки кишечника. Клинические показатели активности дивертикулита не разработаны, а существующие гастроинтестинальные опросники отражают лишь благополучие

пациента и качество жизни, нежели степень воспаления слизистой оболочки [76]. При гистологических исследованиях резецированных сегментов ободочной кишки при дивертикулитах было установлено, что характерной особенностью является нейтрофильная гранулоцитарная инфильтрация слизистой и подслизистого слоя дивертикулов [14,21,28,35,43,60,64,85,92,140]. В этой связи интерес представляет диагностическая значимость уровня фекального кальпротектина (ФК) как простого, объективного и высокочувствительного показателя активности воспаления слизистой оболочки [123,172,187]. Методы визуализации, применяющиеся в диагностике ДБОК, имеют свои преимущества и недостатки. Методом выбора в диагностике неосложненного дивертикулеза является ирригография, позволяющая судить о количестве и локализации дивертикулов, выявить косвенные признаки дивертикулита [20,21,126,128]. Ограничение данного метода заключается в невозможности полноценно оценить состояние слизистой оболочки кишечника, выраженность воспалительных изменений, исключить наличие эрозивно - язвенных поражений и колоректального рака, нередко бывают трудности в отличии дивертикула от полипа. Колоноскопия позволяет непосредственно визуально оценить состояние слизистой ободочной кишки и дивертикула, осмотреть его шейку и дно, содержимое дивертикула, определить наличие язвенных и неопластических процессов, при необходимости произвести забор материала на гистологическое исследование [127]. Недостатком колоноскопии является ограничение проведения исследования в таких случаях, как фиброзирующие и рубцовые изменения толстой кишки, особенно со стенозированием просвета, а также явления острого воспаления. Данные состояния преподносят технические трудности для проведения колоноскопии, что чревато возникновением такого серьёзного осложнения исследования, как перфорация кишечника. Поэтому проведение не только колоноскопии, но и ирригографии считают противопоказанием при остром дивертикулите. Однако есть опыт исследователей, указывающих на чрезвычайную редкость данного осложнения. Так, из 750

колоноскопий при остром дивертикулите перфорация случилась только в 2 случаях, что достоверно не отличалось от пациентов контрольной группы без дивертикулов, в данной связи они рекомендуют проведение ФКС при дивертикулите сразу после купирования острой воспалительной реакции на 5-7 сутки [186]. Проведение колоноскопии в обязательном порядке после купирования явлений острого воспаления с целью исключения ассоциации дивертикулита с аденомами и колоректальным раком остается предметом дискуссии [100,112,114,119,135,144,142,183,203]. Учитывая вышеуказанные ограничения применения ирригографии и колоноскопии ведущими методами исследования при остром дивертикулите становятся компьютерная томография (КТ) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП). При подозрении на осложненное течение дивертикулярной болезни рекомендовано начать исследование с рентгенографии брюшной полости [9,12,20,21,25,80,92,128]. КТ позволяет выявить прямые и косвенные признаки дивертикулита, а также получить изображение прилегающих структур. Чувствительность КТ ОБП при остром дивертикулите достигает 69–95%, а специфичность – 75–100% [82,103,145]. ВКК по многим показателям точности диагностики превосходит ИДК и некоторыми авторами рекомендуется в качестве скринингового метода, способным заменить колоноскопию [63]. УЗИ ОБП по данным некоторых авторов также является достаточно чувствительным и доступным методом диагностики дивертикулита, но в большей степени зависит от профессионализма и опыта специалиста. Чувствительность УЗИ ОБП при дивертикулите достигает 84–98%, а специфичность – 80–98% [48,79,128]. Результаты широкого внедрения скрининга раннего рака толстой кишки говорят о том, что ДОК и КРР демонстрируют демографические, эпидемиологические, экологические и клинические сходства, что в разные годы привлекало внимание многих исследователей. В медицинской литературе существуют противоречивые данные относительно ассоциации между ДОК и кишечными неоплазиями. [110,113,142,173,182].

1.5 Консервативное и оперативное лечение ДБОК

Дивертикулез без клинических проявлений не требует специальной терапии. С целью профилактики рекомендуется растительная диета. Благоприятное влияние оказывает включение в рацион пищевых волокон, способных увеличивать объем фекалий. Это ускоряет транзит каловых масс по кишке, устраняются запоры, снижается внутрикишечное давление [13,20,21,116,175]. Дивертикулез с клиническими проявлениями требует проведения курсов консервативной терапии 2-3 раза в год с продолжительностью 3-6 месяцев [7,17,20,21,41]. Амбулаторному лечению подлежат пациенты с жалобами на умеренные абдоминальные боли, но с отсутствием симптомов раздражения брюшины и системной воспалительной реакции. Основные направления консервативного лечения неосложненной ДБОК включают: 1. Базовая терапия пищевыми волокнами. 2. Восстановление моторной функции толстой кишки (спазмолитики или прокинетики в зависимости от типа моторных нарушений). 3. Слабительные препараты. 4. Нормализация микробиоты. Стационарное лечение необходимо при развитии осложнений ДБОК [20,21,25,46]. В отдельных случаях при остром неосложненном дивертикулите пациенты со слабовыраженной клинической симптоматикой, незначительными общесоматическими отклонениями и изменениями в анализе крови могут лечиться амбулаторно [20,21,34,36]. При клинически выраженном остром дивертикулите и остром паракишечном инфильтрате (периколической флегмоне) необходимо стационарное лечение. Показана консервативная терапия, включающая: 1. Постельный режим. 2. Разгрузка кишечника с применением бесшлаковой диеты. 2. Спазмолитические средства. 3. Антибактериальная терапия [21,25,38,59,84,91,128,141,154,164,168]. При периколической флегмоне требуется парентеральное введение антибиотиков [20,21,25]. 4. Проведение дезинтоксикационной терапии. 5. Противовоспалительная терапия препаратами на основе 5- АСК (Месалазин, Салофальк и др.) [117,188,193]. В отличие от отрубей даже в период обострения дивертикулита рекомендуется прием псиллиума

(Мукофальк) [13,17]. В более тяжелых случаях полностью прекращается прием пищи, при этом назначается парентеральное питание. Антибиотики применяются внутривенно капельно на протяжении 7–10 суток [21,25]. В большинстве случаев после начала терапии наступает улучшение, что позволяет постепенно расширить диету. При отсутствии эффекта от проводимой терапии необходимо заподозрить наличие у больного осложнений дивертикулита и внести изменения в тактику ведения больного [7, 16, 21, 30, 43, 51, 59, 60, 83, 100].

В последние годы для профилактики и лечения воспалительных заболеваний кишечника успешно применяются препараты 5-АСК (или месалазина) [8,87,156,157]. Данные последних исследований о сходстве клеточных механизмов воспаления слизистой оболочки при ДБОК и ВЗК возлагает определенные перспективы на применение препаратов 5-АСК при дивертикулярной болезни [85,192,193,194]. Показана эффективность месалазина в купировании приступа острого дивертикулита и поддержании ремиссии [188]. Несмотря на это, результаты их применения при ДБОК носят противоречивый характер. В более крупных исследованиях месалазин не приводил к предотвращению рецидивов дивертикулита [125,153]. Недостаточная эффективность пероральных форм 5-АСК, возможно, обусловлена имеющимися при ДБОК грубыми нарушениями моторной функции кишки и микробиоты, а также закисления внутрикишечной среды вследствие воспаления слизистой кишки [20,21,]. Последнее требует повышения дозы 5- АСК, что чревато такими серьезными побочными эффектами сульфасалазина, как головная боль, тошнота, слабость, лихорадка, лимфаденит, гепатит, угнетение костномозгового кроветворения, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, бесплодие у 80% мужчин, тошнота, нарушение всасывания фолиевой кислоты (мегалобластная анемия), пневмонит, аллергические реакции [8]. Полученные противоречивые результаты привело к разработке способов доставки препаратов 5-АСК в левые отделы толстой кишки в виде свечей, клизм и пены. Так, например, высокую эффективность в последние годы в лечении дистальных форм

ЯК (проктосигмоидит, проктит) показали ректальные формы 5-АСК [115,166]. Пена Салофальк имеет ряд преимуществ- применение пены позволяет обеспечить адекватную доставку активной субстанции во все дистальные отделы толстой кишки, а отсутствие адсорбции в тонкой кишке сводит к минимуму побочные эффекты. Учитывая вышеизложенное, определенный интерес представляет применение ректальной пены Салофальк у больных ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом.

Оперативные вмешательства при ДБОК выполняются в экстренном, срочном и плановом порядке. В настоящее время показания к плановому оперативному лечению являются предметом дискуссий. По данным ряда авторов, оперативному вмешательству подвергаются примерно 15–30% больных дивертикулитом [21]. Очевидными показаниями к экстренному хирургическому лечению служат: 1. Перфорация толстой кишки. 2. Образование свищей. 3. Обструкция толстой кишки и острая кишечная непроходимость. 4. Абсцесс в брюшной полости. Что касается такого частого осложнения ДБОК как дивертикулит, то существуют различные мнения о необходимости оперативного вмешательства. Показано, что рецидивы дивертикулита возникают у 10–30% больных, перенесших первую воспалительную атаку. Ранее существовало мнение, что плановое хирургическое вмешательство показано уже после двух рецидивов неосложненного дивертикулита. Данный подход объясняли тем, что при повторном обострении дивертикулита эффективность консервативного лечения заметно снижается, а риск развития потенциально смертельных осложнений существенно возрастает [21,39,55]. Неэффективность консервативного лечения должно быть подтверждено наличием признаков разрушения одного из дивертикулов следующими методами исследований: УЗИ, КТ, МРТ, ультразвуковая колоноскопия [21,55,70,78]. При подтверждении разрушения одного из дивертикулов во время или после первой атаки острого воспаления, вне зависимости от результатов проведённого лечения, показано плановое хирургическое лечение [21,72,78]. При плановой операции наиболее часто

проводят частичную резекцию ободочной кишки. Резекция обычно выполняется через 6-8 недель после эпизода острого воспаления. Она может быть выполнена открытым путем либо лапароскопическим способом. Первичная резекция в настоящее время является плановой операцией выбора, что подтверждается целым рядом исследований: 1. Первичная резекция сокращает пребывание пациента в стационаре [55,163]. 2. Снижает заболеваемость по сравнению с результатами колостомии или дренирования [151,162,165,166]. 3. Приводит к снижению смертности по сравнению с результатами колостомии (7% против 26%). 4. Способствует продолжительному выживанию [165,166,180]. Первичное анастомозирование является более предпочтительной операцией для большинства пациентов с адекватной подготовкой кишечника, но противопоказана у нестабильных пациентов, имеющих каловый перитонит, тяжелое нарушение питания или нарушенный иммунитет [6,21,52,71,181]. В последнее время тактика выполнения плановой резекции толстой кишки после двух эпизодов острого дивертикулита пересматривается. Так, например, при анализе результатов лечения более 25 000 больных с острым дивертикулитом Anaya D. и Flum D. показали, что среди больных, лечившихся консервативно при первичной госпитализации, у 19% возник повторный эпизод дивертикулита, при этом только в 18,1% наблюдений (5,5% всех наблюдений) потребовалось экстренное оперативное вмешательство [83]. Таким образом, чтобы избежать в последующем неотложной операции при повторной атаке дивертикулита достаточно произвести плановые вмешательства лишь у 5,5% всех пациентов. Вторым важным вопросом - предотвращает ли плановая резекция толстой кишки развитие осложнений дивертикулярной болезни. Установлено, что у большинства больных с перфорацией дивертикулов ободочной кишки ранее не наблюдались явления дивертикулита, а многие даже никогда не отмечали симптомов, связанных с дивертикулярной болезнью [181]. Подобные исследования доказывают, что профилактическая операция не уменьшает значительно риск неотложного вмешательства при рецидивном дивертикулите, так как в большинстве случаев

требуется экстренная операция при первом проявлении дивертикулярной болезни [21,83,93,118,185]. Особый интерес представляют исследования внутриполостного давления после продольного или поперечного пересечения мышечного слоя кишечной стенки или после резекции кишки. Показано, что после резекции сигмовидной кишки и наложения анастомоза между нисходящей ободочной и прямой кишкой у больных с дивертикулярной болезнью сохраняется повышенный уровень внутриполостного давления [139]. Из этого следует, что резекции части кишки недостаточно, чтобы остановить прогрессирование заболевания, когда уже поражены другие отделы толстой кишки. Исходя из современных концепций патогенеза дивертикулеза толстой кишки М. Reily в 1964 г. предложил хирургическое вмешательство - серозомиотомию сигмовидной кишки. Цель операции заключается в нормализации моторной и эвакуаторной функции кишки путем рассечения в продольном направлении ее циркулярных мышечных волокон. Сторонники этой операции стали выполнять ее в различных модификациях. Исследования показали, что серозомиотомия значительно снижает внутрикишечное давление, ликвидирует спазм мышечных волокон сигмовидной кишки, нормализует двигательную и эвакуаторную функцию кишки, приводит к исчезновению или значительному уменьшению болевого синдрома, уменьшает вероятность возникновения осложнений дивертикулеза, а также появления новых дивертикулов. По данным различных авторов коломиотомии дают положительный эффект в 85,7- 87,8% случаев [21,88,93]. Однако в литературе встречаются сведения, что серозомиотомия имеет временный положительный эффект. Измерения внутрикишечного давления показали, что показатели моторики максимально снижались в течение 1-го года после операции, но затем снова начинали постепенно расти, достигая к 3-5-му году первоначально высокого уровня или даже превышая его. По данным гистологических исследований резецированной толстой кишки, проведенных после продольной серозомиотомии, происходит гофрирование кишки на участке миотомического

разреза, где края слипаются и срастаются с образованием соединительнотканых мостиков. Данные послеоперационные изменения в стенках кишки значительно уменьшают эффект операции.

С момента первых публикаций о лапароскопических вмешательствах интерес к малоинвазивной хирургии у больных с ДБОК продолжает расти [2,10,21,69,170]. В настоящее время можно назвать трендом преобладающую модальность лапароскопической резекции сигмовидной кишки с восстановлением непрерывности в лечении рецидивирующего дивертикулита. Однако остается неясным, следует ли также рекомендовать лапароскопические технологии для оперативного лечения осложненного дивертикулита сигмовидной кишки, существует много опасений относительно времени и типа операции. Роль малоинвазивной хирургии в лечении заболеваний толстой кишки постепенно увеличивается и результаты последних рандомизированных контролируемых исследований демонстрируют лучшие результаты лапароскопических операций и промываний в сравнении с эффективностью операции Гартмана или резекции с анастомозированием [146,147,148,190].

В прошлом с целью гемостаза при ДК у больных с нестабильной гемодинамикой предполагалось проведение экстренной лапаротомии и множественных колотомий. В последние десятилетия ведущими методами остановки кровотечения становятся малоинвазивные способы диагностики и лечения, такие как эндоскопия и ангиография [96,122,150]. При ангиографическом способе использование меченых технецием эритроцитов применяется исключительно для установления активного кровотечения. Если кровоточащий сосуд идентифицирован, внутриартериальная инъекция сосудосуживающих препаратов может остановить кровотечение. Однако, кровотечение возобновляется, как только действие препаратов прекращается. Для остановки ДК технически возможна высокоселективная висцеральная ангиография с эмболизацией, но она имеет ограничения из-за 10% риска толстокишечной ишемии или некроза [183]. В этой связи колоноскопия

рекомендуется в качестве первой линии диагностики и терапевтического подхода. При ДК колоноскопия позволяет обнаружить источник кровотечения и применить для гемостаза широкий спектр эндоскопических терапевтических манипуляций: инъекции сосудосуживающих средств или склерозантов, электрокоагуляция, аргон-плазменная коагуляция, клипирование, эндоскопическое лигирование дивертикулов [21,122,150,196,197]. Однако, это может быть чрезвычайно трудно осуществить в неподготовленной толстой кишке, содержащий большой объем крови и тромбов. Диагностическая эффективность неподготовленной экстренной колоноскопии при остром кровотечении составляет только 10-20%, при этом высока вероятность неэффективности консервативных мероприятий или рецидива кровотечения [196,197]. Пусть и с задержкой для выполнения экстренной эндоскопии, а также с трудностями достижения адекватной подготовки, подготовка - это важный и необходимый аспект колоноскопии [96].

Глава II. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, критерии включения и не включения

Исследование состоит из нескольких связанных между собою частей. В первой части изучены возможности электромиографического исследования, проводимого внутрикишечным способом при колоноскопии, у пациентов с различными клиническими проявлениями ДОК, в том числе у пациентов с бессимптомным дивертикулезом ободочной кишки, с СНДБ, с синдромом раздраженной кишки и у пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом. Исследована взаимосвязь морфологических изменений и электрической активности ободочной кишки у пациентов с рецидивирующим хроническим дивертикулитом. Во второй части проведено описательное поперечное исследование диагностической ценности уровня фекального кальпротектина в оценке активности воспалительных изменений слизистой ободочной кишки и прогнозирования риска рецидива у пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом, в сопоставлении с клиническими, лабораторно - инструментальными и гистологическими данными. Третья часть представляет собой проспективное рандомизированное контролируемое исследование, посвященное изучению эффективности применения ректальной пены Салофальк в комплексном лечении пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом. В четвертой части в рандомизированном контролируемом исследовании изучена эффективность превентивной эндоскопической аргон - плазменной коагуляции в профилактике рецидивов дивертикулярного кровотечения.

Критериями включения в исследования служили:

- Возраст старше 18 лет;

- Отсутствие ранее установленных диагнозов колоректальных неоплазий и воспалительных заболеваний толстой кишки.

Критерии не включения в исследование:

- острые воспалительные осложнения ДБОК (острый дивертикулит, паракишечный инфильтрат, абсцесс, перфоративный дивертикулит);

- резекции толстой кишки;

- тяжелое соматическое состояние пациента;

- острые заболевания ЖКТ;

- воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит, болезнь Крона), другие формы хронического колита (например, лимфоцитарный, коллагенозный или ишемический);

- ранее выявленный рак толстой кишки;

- беременность;

2.2 Общая характеристика больных

Настоящее исследование выполнено на базе эндоскопического и хирургического отделений стационара, поликлинических отделений №1, №2 и №3 ГБУЗ РБ ГKB №13 г. Уфа, ГБУЗ РБ Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн. Эндоскопическая служба ГKB № 13 г. Уфа обслуживает потребности всех отделений хирургического и терапевтического профиля, отделений оториноларингологии и реанимации, ведется прием амбулаторных больных поликлиник №13/1, 13/2, 13/3 (121 тыс. 400 человек), а также межмуниципального онкологического центра на базе поликлиники № 13/1, поликлиники № 2 (47 тыс. человек) и поликлиники № 38 (31 тыс. человек). Общее количество обслуживаемого населения ГKB № 13 г. Уфа - 200 тысяч человек, а

количество прикрепленного населения поликлиники Республиканского клинического госпиталя ветеранов войн - 9600 человек.

Набор клинического материала проводился в течение 2009 – 2018 гг. среди скрининговых пациентов, а также пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении у колопроктолога с дивертикулярной болезнью ободочной кишки. В исследовании учитывались распространенность болезни по полу, возрасту, локализации дивертикулеза; изучены диагностические возможности методов визуализации ободочной кишки у больных с ДБОК; исследована ассоциация дивертикулеза с эпителиальными новообразованиями толстой кишки; изучалась эндоскопическая картина воспалительных осложнений ДБОК; оценена эффективность применения ректальной пены Салофальк в комплексном лечении ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом, изучена эффективность и безопасность превентивных АПК перидивертикулярных сосудов в профилактике рецидивов дивертикулярных кровотечений.

В течение периода исследования 3360 колоноскопий были выполнены: 872 колоноскопии провели стационарно, 2488 были проведены в амбулаторных условиях. Колоноскопия была выполнена как скрининговое исследование у 2076 пациентов и у 1284 пациентов по поводу кишечных симптомов (боль в животе, запор, диарея, ректальное кровотечение).

Среди всех обследованных больных дивертикулы были выявлены в 706 случаях (21%), из них женщин было 432 (61,2%), мужчин - 274 (26,8%) в возрасте от 25 до 92 лет. Средний возраст пациентов составил $58,5 \pm 1,0$ год. Среди всех обследованных пациентов у 29% выявлены единичные дивертикулы (в количестве до 15), у 71% - (> 15 дивертикулов) множественные дивертикулы ободочной кишки. Из общей возрастной характеристики (таблица 1) видно, что после 55 лет наблюдается значительный рост удельного веса пациентов с дивертикулезом. Однако, необходимо отметить, что пациенты с дивертикулами > 75 лет составили лишь 19,7%, что связано с меньшим количеством обследованных пациентов

данной группы. По половому признаку отмечается преобладание женщин (61,2% против 38,7%). Гендерные различия по возрасту были достоверными только для возрастных групп до 45 лет и 45- 55 лет, в которых также преобладали женщины- 1,8%, 6,2% у мужчин против 4% и 20% у женщин соответственно.

Таблица 1 - Распределение пациентов с выявленными дивертикулами ободочной кишки по полу и возрасту

Пол \ Возраст	P	Муж		Жен		Всего	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
до 45	0,00321	5	1,8	17	4	22	3,2
45- 55	0,00127	17	6,2	85	20	102	14,4
56- 65	0,354	95	34,6	103	23,8	198	28
66- 75	0,512	107	39	138	31,2	245	34,7
Старше 75	0,032	50	18,4	89	21	139	19,7
Итого		274	100	432	100	706	100,0

Данные по локализации дивертикулов в различных возрастных группах в зависимости от возраста представлены в таблице 2.

Таблица 2- Локализация дивертикулов в зависимости от пола и возраста

Отделы ободочной кишки	м	ж	до 45		45-55		56- 65		66- 75		>75		Всего n= 706
			м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
Сигмовидная кишка	241	197	5	3	11	48	81	72	87	61	57	13	438 62%
Сигмовидная + нисходящая кишка	51	58	2	5	4	7	22	28	15	13	8	5	109 15,5%
Сигмовидная + нисходящая +поперечная кишка;	29	63	–	–	4	13	9	17	9	21	7	12	92 13,1%
Слепая кишка	6	3	1	–	4	3	1	–	–	–	–	–	9 1,3%
Слепая+ восходящая + поперечная кишка	9	4	4	1	5	3	–	–	–	–	–	–	13 1,8%
Тотальный дивертикулез	16	29	–	–	1	2	2	5	2	9	11	13	45 6,3%

Локализация дивертикулов ободочной кишки представлена следующим образом: левосторонний дивертикулез выявлен в 90,6% случаев, правосторонний в 3,2%, тотальный в 6,2% случаев. Отмечается преобладание изолированного дивертикулеза сигмовидной кишки - 62,0%, а также, возрастающее с возрастом, распространение дивертикулеза на другие отделы левого фланга ободочной кишки. Самой частой локализацией явилось изолированное поражение дивертикулами сигмовидной кишки- 62%, однако, необходимо отметить, что данная локализация была более характерной для мужчин- 34,1% против 28% у женщин. Преобладание женщин наблюдается при левосторонней и тотальной локализации дивертикулов: в сигмовидной и нисходящей ободочной кишке- 8,9% против 4,1%, при тотальном поражении- 4,1% против 2,2% у мужчин соответственно. Локализации дивертикулов в слепой и восходящей ободочной кишке чаще встречались у мужчин- 1,27% против 0,5% у женщин. Кроме того, правосторонняя локализация дивертикулов была выявлена у более молодой возрастной категории - до 45 лет у 9 мужчин и 4 женщин, от 45 до 55 лет в пяти и трех случаях соответственно; изолированная локализация дивертикулов в слепой кишке также чаще встретилась у мужчин до 55 лет - пять пациентов, и у трех женщин.

Клинические формы ДОК у обследованных пациентов согласно классификации «Рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки» [28] представлены в таблице 3. В структуре клинических форм наибольшее число случаев представлено бессимптомным дивертикулезом- 61%, ДБОК составила 27,6%. Число случаев по всем клиническим формам возрастает с возрастом и преобладает у женщин, за исключением клинически выраженного дивертикулеза, который чаще встречался у мужчин, однако, в целом, составил наименьшую долю (11,4%).

Таблица 3- Клинические варианты ДОК в зависимости от пола и возраста

Клинические формы ДОК	м	ж	до 45		45-55		56- 65		66- 75		>75		Всего n= 706
			м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	
Дивертикулёз ободочной кишки	173	257	3	11	10	32	68	75	51	88	41	51	430 61%
Клинически выраженный дивертикулёз	57	24	21	15	28	9	8	–	–	–	–	–	81 11,4%
Дивертикулярная болезнь ободочной кишки	89	106	8	5	8	28	31	42	27	21	12	13	195 27,6%

Обращает на себя внимание большее количество клинически выраженного дивертикулеза у мужчин в группе пациентов до 45 и до 55 лет.

Таблица 4 - Сопутствующие заболевания у обследованных больных с ДБОК

Заболевание	Абс. n =706	%
Гипертоническая болезнь	218	41,3
Ишемическая болезнь сердца	83	15,8
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	170	32,4
Геморрой	454	88
СГПОД, недостаточность кардии, ГЭРБ	364	69
Ожирение 2-3ст	198	37,5
Грыжи передней брюшной стенки	69	13
ЖКБ	250	47,5
Мочекаменная болезнь	82	15,5
Язвенно- эрозивные поражения желудка и 12 п.к.	65	12,3
Хронический панкреатит	275	52,2
Сахарный диабет	442	8,4
ЦВЗ, атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения	203	38,7
другие	520	98,8

При изучении сопутствующей патологии у пациентов с ДОК чаще выявлялись следующие заболевания: геморрой - 88%, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы и недостаточность кардиального сфинктера- 69%,

хронический панкреатит- 52,2%, ЖКБ- 47,5%, ожирение – 37,5%, варикозная болезнь нижних конечностей- 32,4% (таблица 4). Необходимо отметить, что среди них отчетливо прослеживаются заболевания триады Сента: СГПОД, ЖКБ и дивертикулез. Также частой сопутствующей нозологией при ДБОК явились следующие заболевания, характерные для гериатрической патологии: гипертоническая болезнь- 41,3%, атеросклероз сосудов головного мозга- 38,7%, ИБС- 15,8%.

2.3 Материалы и методы исследования

В рамках проводимого исследования проводились следующие клинические и инструментально - лабораторные методы исследования:

1) Клиническое исследование (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр); 2) Лабораторные методы: общий и биохимический анализы крови (исследование уровня СРБ, СОЭ, лейкоцитоз, фекальный кальпротектин), анализ кала на скрытую кровь; 3) Ирригография; 4) УЗИ толстой кишки (у пациентов ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом); 5) Виртуальная компьютерная колонография, КТ ОБП (по показаниям); 6) Колоноскопия.

На УЗИ толстой кишки оценивалось: наличие округлых или овальных гипо- или гиперэхогенных участков, прилежащих к стенке толстой кишки с признаками нарушения ее типичной эхо-структуры, которые могут давать акустическую тень, утолщение стенки толстой кишки; дивертикулита с распространением воспалительных явлений на паракишечную клетчатку отмечался при повышении эхогенности кишечной стенки с появлением отдельных гипозоногенных участков без четких контуров; при околокишечных абсцессах фиксировались участки гипозоногенности, содержащие гиперэхогенные включения. При необходимости с целью исключения осложнений у пациентов с ДБОК проводилось КТ брюшной полости аппаратом "Siemens SOMATOM Definition Flash". На КТ признаками осложнений ДБОК являлось: утолщение стенки кишки, отек паракишечной клетчатки, утолщение основания брыжейки,

наличие выпота вокруг кишки; отек стенки кишки в области шейки дивертикула ("симптом треугольной стрелки"); наличие абсцессов, свищей, синусовых ходов. Дивертикулы ободочной кишки при ВКК имеют вид выпячивания стенки кишки по наружному ее контуру, с четкими ровными границами, без признаков утолщения стенки кишки в зоне поражения, наличие остаточного содержимого в просвете дивертикула, о воспалительных изменениях в области дивертикула свидетельствуют утолщение стенки кишки в зоне расположения дивертикулов, признаки локальной инфильтрации окружающей жировой клетчатки. Хронические воспалительные процессы в толстой кишке при ВКК характеризуются сглаженностью гаустрации, утолщением стенки кишки на значительном протяжении, ригидностью стенки кишки, сужением просвета кишки в области изменений. Колоноскопия выполнялась фиброколоноскопами «Olympus CF-T31» и видеоэндоскопами «Pentax FC-3890». При эндоскопии дивертикулез устанавливался при обнаружении одного или более устьев дивертикулов ободочной кишки, также оценивалась слизистая и состояние тонуса стенок кишечника, выраженность складчатости и гаустрации, наличие характерных признаков осложненного течения ДБОК - воспаления дивертикулов и междивертикулярной слизистой ободочной кишки, дивертикулярного кровотечения, ригидности стенок кишки, стеноза, наличие колоректальных неоплазий. Для эндоскопической оценки степени воспаления слизистой оболочки толстой кишки применялась шкала Мейо (таблица 5).

Таблица 5- Эндоскопический индекс оценки воспалительных изменений слизистой оболочки толстой кишки Мейо (Meyo Score, 1987г.)

Индекс	Эндоскопическая характеристика изменений слизистой оболочки
0	Нормальная интактная слизистая
1	Легкое воспаление: пятнистая эритема, смазанность сосудистого рисунка, легкая контактная кровоточивость
2	Умеренное воспаление: пятнистая эритема, потеря сосудистого рисунка, контактная кровоточивость, эрозии
3	Тяжелое воспаление: спонтанная кровоточивость, язвы

Данная шкала ранее показала высокую валидность в оценке активности воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника, однако, применяется, в том числе и в исследованиях, посвященных изучению воспалительных изменений слизистой при ДБОК [85,140]. Для гистологической оценки воспалительных изменений биопсия со слизистой оболочки каждого отдела толстой кишки, а также со всех выявленных полиповидных образований. Микроскопическая оценка воспаления слизистой ободочной кишки проводилась с применением индекса гистологической активности Рейли (таблица 6) [105].

Таблица 6 - Индекс гистологической активности Рейли (Reily Score, 1991г.)

Активность воспаления	Баллы	Гистологическая характеристика
Неактивное	0	Нет нейтрофильной инфильтрации эпителия
Легкое	1	Нейтрофильная инфильтрация <50% отобранных крипт или перекрестных срезов, без язв и/или эрозий
Среднее	2	Нейтрофильная инфильтрация \geq 50% отобранных крипт или перекрестных срезов, без язв и/или эрозий
Тяжелое	3	Эрозии или изъязвления, независимо от других особенностей

Степень воспаления для каждого биоптата была зарегистрирована следующим образом: 0- неактивное /отсутствует, 1-слабая; 2-умеренная или 3-тяжелая.

2.4 Сравнительная оценка результатов внутрикишечной регистрации миоэлектрической активности толстой кишки у пациентов с различными клиническими проявлениями дивертикулеза и пациентов без дивертикулов ободочной кишки

Пациенты были распределены следующим образом: 1 группа - бессимптомный дивертикулез (БД) - 36 пациентов, у кого случайно выявлены дивертикулы ободочной кишки во время скрининговой колоноскопии, но без каких-либо симптомов, без признаков воспаления дивертикулов; 2 группа

пациентов с симптоматической ДБОК без признаков воспаления (СНДБ) - 39 пациентов, из тех, кто прошел полную колоноскопию по поводу продолжительных или периодических болей в брюшной полости, причиной которых нельзя не считать наличие дивертикулов ободочной кишки [12]; 3 группа- пациенты с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом – 38 пациентов, страдающих от хронического дивертикулита (симптоматическая ДБОК с признаками воспаления дивертикулов, но без осложнений).

Критерии исключения: пациенты с кишечными полипами (в том числе гиперпластическими полипами) или раком толстой кишки; личный или семейный анамнез кишечных неоплазий; ВЗК; сегментарный колит, ассоциированный с дивертикулезом; пациенты, перенесшие резекции кишечника;

Контрольные группы были сформированы из следующих пациентов: 1 группа - 40 пациентов без дивертикулов ободочной кишки, 2 группа- 42 пациента с СРК, согласно Римским критериям IV, сопоставимых по полу и возрасту.

Эндоскопическое исследование. Всем пациентам проводили одинаковую стандартную подготовку толстой кишки, состоящей из перорального приема 4 литров раствора полиэтиленгликоля накануне исследования. Для внутрикишечной регистрации миоэлектрической активности применена методика дискретной регистрации уровня постоянного потенциала (ПП), при которой потенциалы измеряются через определённые промежутки времени [24]. Для регистрации ПП в толстой кишке использовался милливольтметр с высоким входным напряжением и двумя хлорсеребряными электродами ЭВЛ- 1МЗ. Контакт активного электрода со слизистой оболочкой толстого кишечника осуществлялся при помощи специального «солевого мостика», который представляет из себя катетер с агаровым блоком на конце, заполненный насыщенным раствором NaCl. При проведении колоноскопии вначале проводился традиционный осмотр, при котором оценивали состояние слизистой оболочки, выраженность складок и гаустр, ригидность стенок и т.д. Затем «солевой мостик» вводился через инструментальный канал фиброколоноскопа, пассивный электрод

устанавливался на голень пациента. Регистрацию миоэлектрической активности проводили 1-кратно в дистальной части, средней трети и проксимальной части каждого отдела толстой кишки, таким образом, что у каждого пациента с 6 отделов толстой кишки снимали 18 показаний уровня потенциала. Полученные данные подвергли статистическому анализу.

2.5 Изучение диагностической значимости уровня ФК при определении активности заболевания и прогнозирования рецидива у пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом

В исследование включены тридцать пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом (возраст: 57.5 ± 11.7 лет), у всех пациентов воспаление локализовалось в сигмовидной кишке. Лабораторные исследования также включали измерение количества лейкоцитов (WBC) (диапазон: 4,000–10,000/мм³), СОЭ (диапазон: 0-20 мм/ч) и СРБ (0-7.44 мг/дл). Колоноскопия была выполнена всем пациентам с эндоскопической оценкой активности заболевания по индексу DICA [243]. Гистологическая оценка воспаления осуществлялась по шкале Рейли (Reily score, 1987) в биоптатах перидивертикулярной слизистой. Контрольная группа составили из двух подгрупп: 1) – 28 пациентов с СРК согласно Римским критериям IV, 2) - 20 «здоровых» испытуемых, сопоставимых по полу и возрасту, с подтвержденным отсутствием патологии в верхней или нижней части пищеварительного тракта (возраст: $50.8 \pm 11,9$ лет).

Каждому пациенту было поручено собрать образец стула в пластиковые контейнеры и доставить течение 24 часов после дефекации в лабораторию для исследования, где уровень ФК был проанализирован с помощью количественного метода иммуноферментного анализа (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany). Результаты анализа выражали в мг/л.

Критерии включения в исследование:

- наличие эндоскопических признаков ДБОК с признаками хронического дивертикулита (ХД)

Критерии исключения:

- ВЗК, сегментарный колит, ассоциированный с дивертикулезом (СКАД);
- болезнь Крона;
- резекции кишки;
- ранее установленный диагноз рака толстой кишки;
- другие формы колитов (например, лимфоцитарный, коллагенозный или ишемический);
- острый дивертикулит;

Всем пациентам была проведена тотальная колоноскопия, за исключением 5 пациентов с рецидивирующим дивертикулитом. У них удалось провести эндоскоп лишь до ригидного участка проксимальной трети сигмовидной кишки, очевидно, до того участка, где хронический воспалительный процесс привел к фиксации дивертикулов, фиброзу стенозу и деформации просвета ободочной кишки. Однако, несмотря на вышеуказанные затруднения при проведении исследования, у данных пациентов в сигмовидной кишке были визуализированы множественные дивертикулы, в том числе, в непосредственной близости к стенотическому участку с признаками дивертикулита. У всех вышеуказанных больных определялся гипертонус стенки сигмовидной кишки, высокие складки слизистой.

При проведении колоноскопии применена оценка слизистой по эндоскопической шкале DICA (таблица 7) [192]. DICA 1 (от 1 до 3 баллов): Дивертикулез без риска осложнений; DICA 2 (от 4 to 7 баллов): Дивертикулярная болезнь ободочной кишки с умеренными воспалительными явлениями, с низким риском развития осложнений; DICA 3 >7 баллов: Дивертикулярная болезнь ободочной кишки с выраженными воспалительными явлениями, с высоким риском развития осложнений;

Таблица 7 - Эндоскопическая шкала дивертикулярного воспаления и прогноза развития осложнений DICA (Diverticular Inflammation and Complication Assessment)

Эндоскопические признаки		Баллы
Локализация дивертикулов	Слева	2
	Справа	1
Количество дивертикулов	1 степень ≤ 15	0
	2 степень >15	1
Воспаление	Нет признаков воспаления	0
	Отёк и гиперемия	1
	Эрозии	2
	СКАД	3
Наличие осложнений	Ригидность стенки кишки	4
	Стеноз	4
	Гной в полости дивертикула	4
	Кровотечение	4

В рамках проводимого исследования производилась оценка гистологической активности воспаления слизистой оболочки сигмовидной кишки по шкале Рейли. Производился забор биопсийного материала по 2 куса со слизистой проксимальной, средней и дистальной трети сигмовидной кишки.

Для изучения прогностического значения уровня ФК проведено проспективное наблюдение у пациентов с хроническим дивертикулитом за период 36 недель. С этой целью 30 пациентов с ХД в клинической ремиссии проспективно прослежены до 36-й недели с запланированными исследованиями каждые 12 месяцев, включающие физикальное обследование, колоноскопию с эндоскопической оценкой по шкале DICA, биопсией перидивертикулярной слизистой с оценкой по шкале Рейли, лабораторные анализы (лейкоциты, СРБ, СОЭ и фекальный кальпротектин). Все пациенты получали одинаковое лечение для поддержания ремиссии: Месакол 400мг. по 2 таблетки в сутки/10 дней/месяц

+ Линекс Форте 1 капсула/день 10 дней/месяц + Рифаксимин 400мг. по 2 таблетки /сутки 7 дней/месяц. Клиническая ремиссия определялась как отсутствие повторяющихся абдоминальных болей продолжительностью ≥ 24 ч., с эндоскопическим индексом DICA 1 ст. и гистологическим индексом Рейли ≤ 2 . Во время периода исследования рецидив дивертикулита клинически был определен как усиление абдоминальных болей с продолжительностью более 24ч., с потребностью стационарного консервативного лечения и/или хирургического вмешательства.

2.6 Применение ректальной пены Салофальк в комплексном лечении больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом

Одноцентровое рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами было проведено для оценки эффективности лечения и профилактики рецидива ДБОК, осложненной ХД. С января 2013 по декабрь 2016 года были отобраны на проведение лечения 62 амбулаторных пациентов (возраст >18 лет) с ДБОК, осложненной ХД. Из них в анамнезе у 15 больных была ранее перенесенная одна атака острого дивертикулита, у 3 больных два эпизода обострения дивертикулита. Обязательным было подтверждение на КТ отсутствие каких-либо осложнений (стенозы, абсцессы, фистулы). ХД верифицирован по клиническим данным при наличии абдоминальных симптомов (в основном болей в животе, а также запоров, диареи и вздутия живота) у пациентов с ДБОК, а также эндоскопическими и лабораторными признаками дивертикулита. Боль в брюшной полости является наиболее важным клиническим симптомом хронического дивертикулита: при дивертикулитах боль в животе долгосрочная, в то время как абдоминальная боль при СРК, как правило, имеет краткосрочный характер [76]. У всех отобранных для исследования больных наблюдались характерные боли в животе в нижнем левом квадранте с продолжительностью >24 часов. Боль в животе оценивалась с помощью по 10-балльной визуальной шкале, с присвоением

числовых значений 0 при отсутствии боли, 1-4 при легкой боли, 5-7 при умеренной боли и 8 -10 при сильной боли. При ХД характерным явилось наличие баллов по шкале абдоминальной боли ≥ 5 с продолжительностью не менее 24 часов подряд у пациентов с ДБОК при отсутствии каких-либо осложнений (стенозы, абсцессы, фистулы). 10- балльная шкала так же использовалась для оценки других симптомов, таких как диарея, запор, кровотечение прямой кишки, вздутие живота, ощущение неполного опорожнения и выделений слизи.

Критерии включения:

- 1) мужчины и женщины в возрасте >18 лет;
- 2) ДБОК, осложненная хроническим дивертикулитом, диагностированный не менее чем за 1 месяц до начала исследования;

Все пациенты дали свое добровольное и осознанное согласие.

Критерии исключения:

- 1) острый дивертикулит (неосложненный и осложненный);
- 2) ВЗК;
- 3) наличие осложнений дивертикулита (свищей, абсцессы и / или стенозы);
- 4) неспособность дать действительное осознанное согласие или правильно следовать протоколу;
- 5) пациенты с предполагаемой или установленной беременностью и лактацией;
- 6) пациенты с ранее выявленными кишечными неоплазиями любого типа, или злокачественными новообразованиями в анамнезе;
- 7) использование пробиотических препаратов менее 2 недель до начала исследования;
- 8) ранее перенесенные хирургические вмешательства на толстой кишке;
- 9) недавняя история или подозрение на злоупотреблении алкоголем или наркоманией;

10) тяжелые заболевания печеночной, почечной, эндокринной, дыхательной, неврологической или сердечно - сосудистой систем, хроническая почечная недостаточность;

11) аллергические реакции на салицилаты;

Все пациенты прошли тотальную колоноскопию до начала исследования. На 6 и 12 месяце наблюдения после начала лечения всем пациентам проводилась контрольная сигмоскопия. Подготовка к эндоскопическим исследованиям осуществлена с помощью препаратов полиэтиленгликоля (Фортранс 4 пакета). На колоноскопии оценивали наличие дивертикулов толстой кишки, степень распространенности дивертикулеза была оценена путем разделения ободочной кишки на четыре сегмента (слепую и восходящую ободочную кишку, поперечную, нисходящую кишку и сигмовидную) с оценкой по шкале класса от 1 (вовлечение одного сегмента) до 4 (по всей ободочной кишке). Тяжесть поражения дивертикулезом была оценена с использованием следующей условной шкалы: слабая (<10 дивертикулов на сегмент), умеренная (10- 20 дивертикулов на каждый сегмент) и тяжелые (>20 дивертикулов в сегменте). С целью оценки «заживления» слизистой оболочки (ЗСО), помимо макроскопической оценки по шкале Мейо и DICA, проводился забор гистологического материала путем биопсии с перидивертикулярной слизистой воспаленных дивертикулов с последующей оценкой по шкале Рейли. Также был проведен забор промывных вод из дивертикулов с последующим бактериологическим посевом с определением микрофлоры и устойчивости к антибиотикам. Всем пациентам до начала исследования и на 3, 6, 9 и 12 месяц после начала лечения проводилось УЗ- исследование с измерением толщины сигмовидной кишки, а также лабораторные тесты, включающие определение фекального кальпротектина, СРБ, СОЭ и уровня лейкоцитов.

На рисунке 1 представлен дизайн данного исследования. Всех пациентов подвергли рандомизации методом случайной выборки. В группу наблюдения и сравнения были набраны 32 и 30 пациентов соответственно.

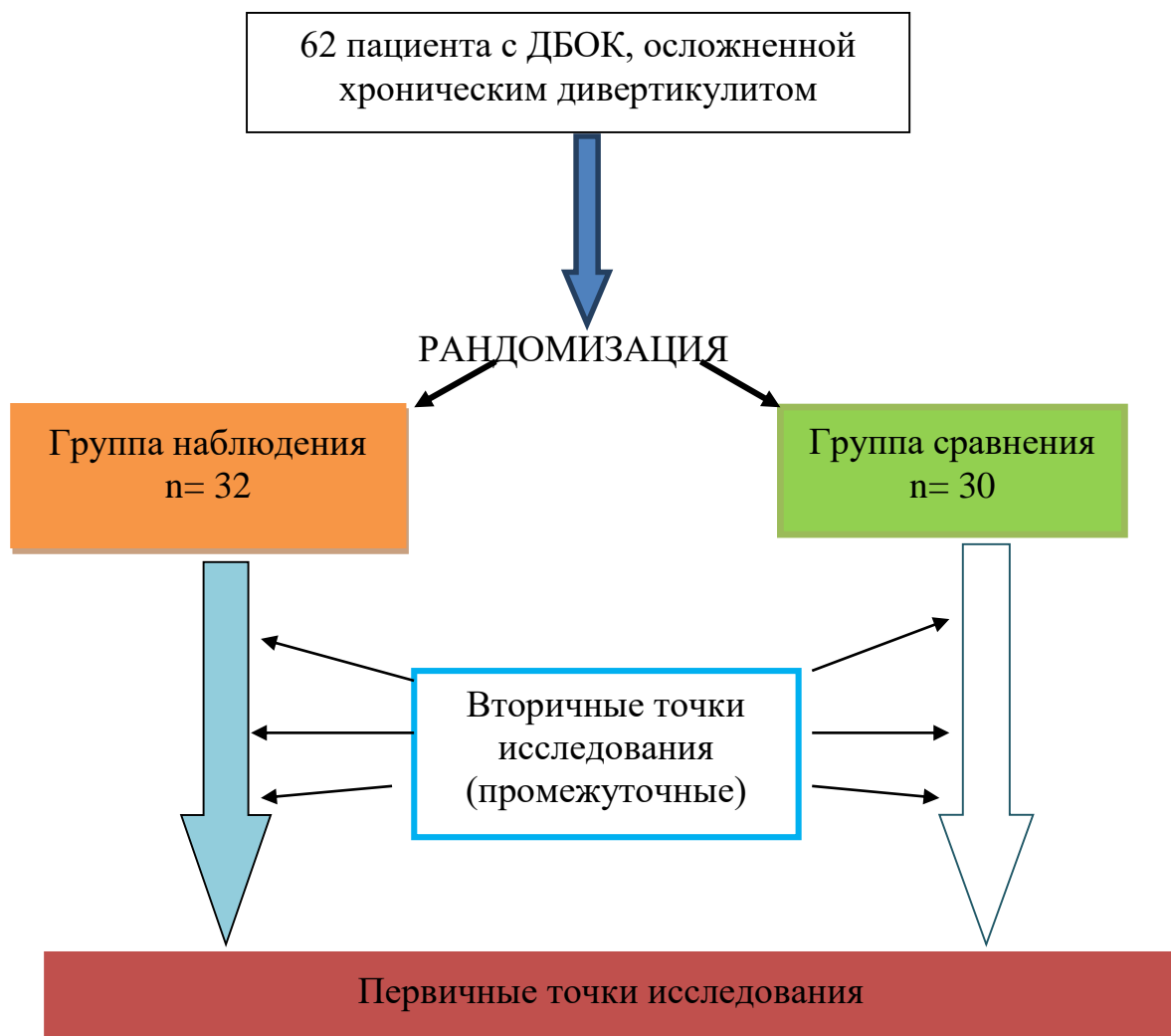


Рисунок 1 - Дизайн рандомизированного клинического исследования

При первичном визите пациента были зарегистрированы демографические характеристики, история болезни и текущие принимаемые лекарства. Все симптомы и сопутствующие диагнозы были документированы согласно классификации. Продолжительность исследования составила 12 месяцев. Сопутствующие препараты были разрешены, если прием начат по крайней мере за 1 месяц до начала исследования во время курса исследования, если использовались в постоянной дозировке и при невозможности их отмены. Применение обычных слабительных средств разрешали, если были абсолютно

обязательны. Сопутствующую терапию также регистрировали в индивидуальной карте.

Пациенты были рандомизированы в одну из следующих групп лечения:

1) группа наблюдения: в течении 12 месяцев ректальная пена Салофальк 1 клизма/день 10 дней / месяц + Линекс Форте 1 капсула/день 10 дней/ месяц + Рифаксимин 400мг. 2 таблетки/сутки 7 дней/месяц;

2) группа сравнения: в течении 12 месяцев Месакол 400мг. по 2 таблетки в сутки/10 дней/месяц + Линекс Форте 1 капсула/день 10 дней/месяц + Рифаксимин 400мг. 2 таблетки /сутки 7 дней/месяц;

Первичные конечные точки

Первичной конечной точкой была доля пациентов в ремиссии в течении периода наблюдения. Сохранение ремиссии определялось как отсутствие повторяющейся боли, зарегистрированное за время исследования в животе по шкале ≥ 5 баллов по крайней мере в течении 24 часов подряд, а также отсутствие развития осложнений и последующего хирургического вмешательства. Если рецидив произошел, пациент был исключен из исследования. При подозрительных симптомах острого дивертикулита (например, боль в брюшной полости, связанная с лихорадкой) выполнялась компьютерная томография.

Вторичные конечные точки

1) влияние степени распространенности и тяжести поражением дивертикулезом на продолжительность ремиссии;

2) изменения лабораторных анализов в группах при получении противорецидивного лечения;

2) влияние активности воспаления слизистой оболочки ободочной кишки и дивертикулов на продолжительность ремиссии (ЭИ и ГИ);

3) влияние типа лекарства, используемые для получения ремиссии в поддержание ремиссии;

4) влияние НПВС на поддержании ремиссии;

б) воздействие сопутствующей патологии на сохранении ремиссия;

- 7) влияние сопутствующих препаратов на сохранении ремиссии;
- 8) профилактика возникновения острого дивертикулита толстой кишки;

2.7 Изучение эффективности превентивной аргон - плазменной коагуляции в профилактике рецидивирующих дивертикулярных кровотечений

Проведено одноцентровое проспективное рандомизированное исследование в период с ноября 2013 года по январь 2018 года у 67 пациентов с дивертикулярным кровотечением, госпитализированных в экстренном порядке в отделение хирургической реанимации. В исследование были зачислены только пациенты с гематошезией, которые имели признаки дивертикулеза на колоноскопии при отсутствии других источников кровотечения. С целью исключения источников кровотечения из верхних отделов ЖКТ всем пациентам выполнялась фиброэзофагогастродуоденоскопия. Пациенты получали консервативное лечение, включающее инфузионную и гемостатическую терапию, также проводилось переливание эритроцитарной массы при тяжелой анемии и плазмы для коррекции коагулопатии. В ходе исследования оценивали клинические характеристики пациентов, наличие сопутствующих болезней, использование антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, эндоскопические характеристики дивертикулеза ободочной кишки, в том числе распространенность поражения и размер дивертикулов, обнаружение стигматов кровотечения, факт периодических или постоянных кровотечений в анамнезе и методов лечения. Всем пациентам на 3-и сутки при стабильной гемодинамике после госпитализации была проведена панколоноскопия. Предварительно для очищения толстой кишки от сгустков крови и кала всем пациентам проводился лаваж препаратами полиэтиленгликоля перорально у 63 пациентов и через назогастральный зонд в 4 случаях. На колоноскопии выявляли стигматы дивертикулярного кровотечения, и, при обнаружении продолжающегося кровотечения выполнялся эндоскопический гемостаз комбинацией следующих

способов (инъекционный способ+ клипирование или аргон-плазменная коагуляция (АПК)) (рисунок 2).

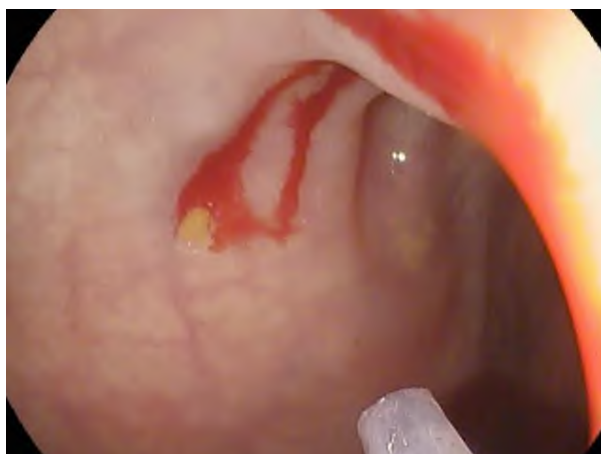


Рисунок 2 - К устью кровоточащего дивертикула подведен зонд для проведения АПК

После успешного эндоскопического гемостаза при выявлении активного кровотечения или в случае обнаружения признаков состоявшегося кровотечения пациенты были рандомизированы в две группы: 1) в группе наблюдения (32 пациента) выполнялась электрокоагуляция АПК перидивертикулярных сосудов; 2) в группе сравнения (35 пациентов) проводилось лишь консервативное лечение. В течении последующего периода наблюдения через 12 месяцев проводили иммунохимический анализ на скрытую кровь, регистрировали возникновение ректальных выделений крови и рецидива ДК.

Критерии включения: 1. Пациенты с продолжающимся ДК при успешном эндоскопическом гемостазе, и пациенты с выявленными источниками состоявшегося ДК. 2. Стабильная гемодинамика пациента.

Критерии исключения: 1. Потенциальные источники кровотечения в верхних отделах ЖКТ, включая варикозное расширение вен пищевода и желудка, сосудистые эктазии и мальформации желудка, язвы пищевода, двенадцатиперстной кишки и желудка, неопластические процессы (полипы и рак), эрозивный эзофагит и гастродуоденит. 2. Наличие в анамнезе потенциальных источников кровотечения в тонкой кишке, включая язвы, полипы и рак, ангиодисплазии и сосудистые эктазии, дивертикул Меккеля. 3. Потенциальные

источники кровотечений в толстой кишке, включая ангиодисплазии, сосудистые эктазии, полипы и рак толстой кишки, ВЗК, ишемический колит, геморрой.

2.8 Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ данных проведен с использованием программ «Microsoft Excel 2010» и «Statistica 6.0». Применяли сравнение групповых средних и корреляционный анализ с последующим подтверждением или опровержением достоверности проведенного исследования. Для оценки достоверности отклонений использовался t- критерий Стьюдента. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$. Характер распределения результатов оценивался критериями Колмогорова-Смирнова и Уилкоксона. Из методов непараметрической статистики использовали парный критерий Манн- Уитни, для сравнения более двух независимых выборок использовался тест Крускала– Уоллиса. При оценке нечисловых значений использовался критерий Фишера и χ^2 . Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критериев Пирсона, Спирмена. Метод Каплан-Майера был использован для анализа «выживаемости» и определения вероятности сохранения клинической ремиссии. Для исследования независимых факторов, связанных с клинической ремиссией, был проведен многомерный анализ с помощью регрессионной модели Кокса с определением отношения рисков (hazard ratio- HR).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты внутрикишечной регистрации миоэлектрической активности толстой кишки у пациентов с различными клиническими проявлениями дивертикулеза и пациентов без дивертикулов ободочной кишки

Для исследования толстой кишки были набраны пациенты с различными клиническими вариантами патологических состояний толстой кишки, обусловленных наличием дивертикулов ободочной кишки (в том числе с бессимптомным дивертикулезом (БД), с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью (СНДБ) и ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом (ХД). Демографические характеристики данных пациентов не отличались от пациентов контрольных групп (таблица 8).

Таблица 8 - Демографические характеристики пациентов

Примечание: P = n.s.- не значимая разница.

	«Здоровые» N= 40	Дивертикулез N= 36	СРК N= 42	СНДБ n= 39	ДБОК n= 38
Мужчины/женщины	17/23	16/20	17/25	18/21	16/22
Медиана возраста (стандартное отклонение)	60.6 (±12)	58.2 (±13)	63.6 (±13)	64.6 (±11)	61.4 (±11)
p	//	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Гистограммы кривых плотности нормального распределения показателей регистрации уровня потенциалов показаны на рисунке 3. Критерий Колмогорова-Смирнова оказался равным 0,136, Шапиро- Уилкса- 0,960. Вероятность нулевой гипотезы для уровня ПП $p < 0,05$.

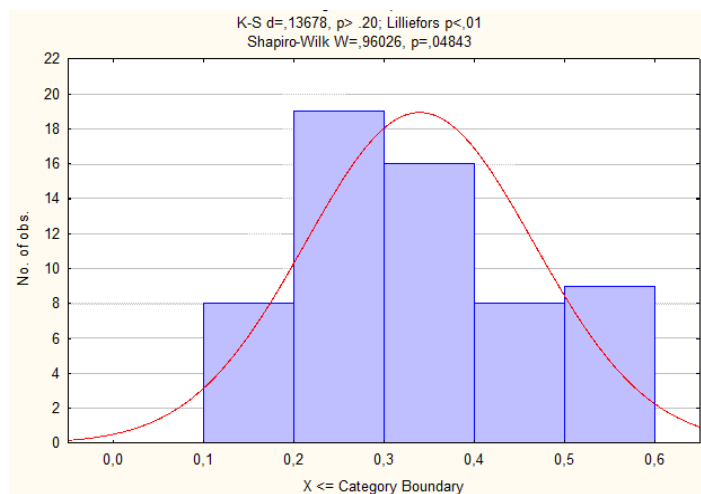


Рисунок 3 - Кривая плотности нормального распределения уровней ПП
ободочной кишки

Расчет показателей описательной статистики регистрации ПП толстой кишки в различных группах представлен в таблице 9.

Таблица 9 - Описательные статистики результатов регистрации ПП толстой кишки по всем отделам в различных группах

	Mean	Median	Mode	Min	Max	Lower	Upper	Range	Quar. range	Var	Std. Dev.	Std. error
1	0,34	0,31	Multi	0,10	0,6	0,265	0,422	0,490	0,157	0,01	0,12	0,016
2	0,38	0,35	0,395	0,12	0,68	0,288	0,478	0,559	0,190	0,01	0,13	0,014
3	1,21	1,25	Multi	0,37	1,82	0,767	1,681	1,440	0,914	0,23	0,48	0,051
4	0,87	0,68	0,681	0,46	1,88	0,597	0,819	1,407	0,222	0,19	0,44	0,046
5	0,24	0,17	0,308	0,05	0,58	0,103	0,328	0,534	0,225	0,03	0,18	0,019

Примечание: №- группы 1 группа- «здоровые», 2 группа- дивертикулез, 3 группа- СРК, 4- СНДБ, 5- ДБОК, осложненная хр.дивертикулитом, Mean- среднее, Median- медиана, Mode- мода, Min и Max- минимум и максимум 95%- доверительного интервала, lower, upper - нижний и верхний квартили, Rang - размах, Quar. range- интерквартильная ширина, Var (Variance) - дисперсия, Std.dev. - стандартное отклонение, Std. error- стандартная ошибка среднего;

Для группы «здоровых» пациентов среднее значение уровня ПП равно 0,339 мВ, медиана 0,317 мВ, дисперсия 0,015 мВ. При анализе описательных статистик отмечается близкие по значению показатели средних значений, моды и дисперсии

между группой «здоровых» пациентов и бессимптомного дивертикулеза, а также между пациентами СРК и СНДБ. Необходимо отметить, что самые низкие средние значения ПП наблюдаются в группе ДБОК, а самые высокие в группе СРК.

T - критерий для независимых выборок по уровню ПП

Результаты установления достоверной статистической разницы между средними значениями выборок в сравнении со здоровыми пациентами на основе t-критерия Стьюдента представлены в таблице 10.

Таблица 10 - T- тест для независимых выборок по уровню постоянного потенциала

	Mean	Mean	t	df	p	Std.Dev.	Std.Dev.	F-ratio	p
Здоровые vs. Здоровые	0,34	0,34	0,000	118	1,000	0,126360	0,12636	1,000	1,000
Здоровые vs. Дивертикулез	0,34	0,38	-1,822	148	0,070	0,126360	0,13646	1,166	0,531
Здоровые vs. СРК	0,34	1,21	-13,63	148	0,000	0,126360	0,48432	14,691	0,000
Здоровые vs. СНДБ	0,34	0,87	-9,198	148	0,000	0,126360	0,43840	12,037	0,000
Здоровые vs. хр.дивертикулит	0,34	0,25	3,442	148	0,000	0,126360	0,18341	2,106	0,002

Примечание: Mean- среднее, t- критерий Стьюдента, df – степень свободы, Std.dev. - стандартное отклонение, Std. error- стандартная ошибка среднего; F- ratio - критерий Фишера;

По парное сравнение средних величин ПП показало достоверное различие между всеми вариантами опыта, кроме вариантов группы «Здоровые» и группы пациентов с БД. Нулевую гипотезу в последнем случае отбросить нельзя, так как ее вероятность является высокой ($p=0,531$). Таким образом, статистически подтверждается отсутствие различий средних значений уровня ПП между здоровыми и пациентами с БД.

Результаты вычисления описательных статистик уровня ПП по различным отделам толстой кишки представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Описательные статистики уровня постоянного потенциала по различным отделам толстой кишки в исследованных группах

	Прямая	Сигмовидная	Нисходящая	Поперечная	Восходящая	Слепая
Здоровые						
Mean	0,178727	0,275222	0,2943	0,3243	0,4259	0,5492
Std. error	0,015876	0,004502	0,013749	0,01278	0,012093	0,010195
Median	0,187	0,274	0,303	0,3235	0,422	0,5525
Moda	Multi	Multi	0,308	Multi	Multi	Multi
Std. Dev.	0,052654	0,013507	0,043477	0,040415	0,03824	0,032238
Variance	0,002772	0,000182	0,00189	0,001633	0,001462	0,001039
Дивертикулез						
Mean	0,1824	0,2771	0,3101	0,3144	0,4268	0,5836
Std. error	0,014573	0,003526	0,004231	0,013912	0,011638	0,020033
Median	0,198	0,2755	0,313	0,315	0,419	0,594
Moda	Multi	Multi	0,301	Multi	0,395	Multi
Std. Dev.	0,046085	0,01115	0,013379	0,043993	0,036802	0,063349
Variance	0,002124	0,000124	0,000179	0,001935	0,001354	0,004013
СРК						
Mean	0,5694	1,6875	0,6475	0,8136	1,7289	1,4609
Std. error	0,022865	0,007294	0,068165	0,030029	0,018302	0,068723
Median	0,5685	1,68	0,718	0,84	1,7215	1,555
Moda	Multi	Multi	Multi	Multi	Multi	Multi
Std. Dev.	0,072305	0,023066	0,215556	0,094961	0,057876	0,217321
Variance	0,005228	0,000532	0,046464	0,009018	0,00335	0,047228
СНДБ						
Mean	0,8068	1,7179	1,5868	0,5836	0,7289	0,5694
Std. error	0,013754	0,013312	0,083982	0,020033	0,018302	0,022865
Median	0,791	1,704	1,621	0,594	0,7215	0,5685
Moda	0,791	Multi	Multi	Multi	Multi	Multi
Std. Dev.	0,043494	0,042096	0,26575	0,063349	0,057876	0,072305
Variance	0,001892	0,001772	0,07053	0,004013	0,00335	0,005228
ДБОК						
Mean	0,1658	0,1073	0,0927	0,081	0,316455	0,550444
Std. error	0,010927	0,00155	0,005173	0,005937	0,025406	0,011313
Median	0,176	0,1065	0,09	0,0725	0,308	0,567
Moda	Multi	Multi	Multi	Multi	0,308	Multi
Std. Dev.	0,034554	0,0049	0,016357	0,018774	0,084263	0,033938
Variance	0,001194	0,00405	0,000268	0,000352	0,0071	0,001152

Примечание: Mean- среднее, Median- медиана, Mode- мода, Variance - дисперсия, Std.dev. - стандартное отклонение, Std. error- стандартная ошибка среднего;

При построении графика диаграммы размахов также очевидны сходства уровня ПП отделов толстой кишки между группой пациентов без дивертикулов («здоровые») и пациентов с дивертикулезом (рисунок 4 и рисунок 5).

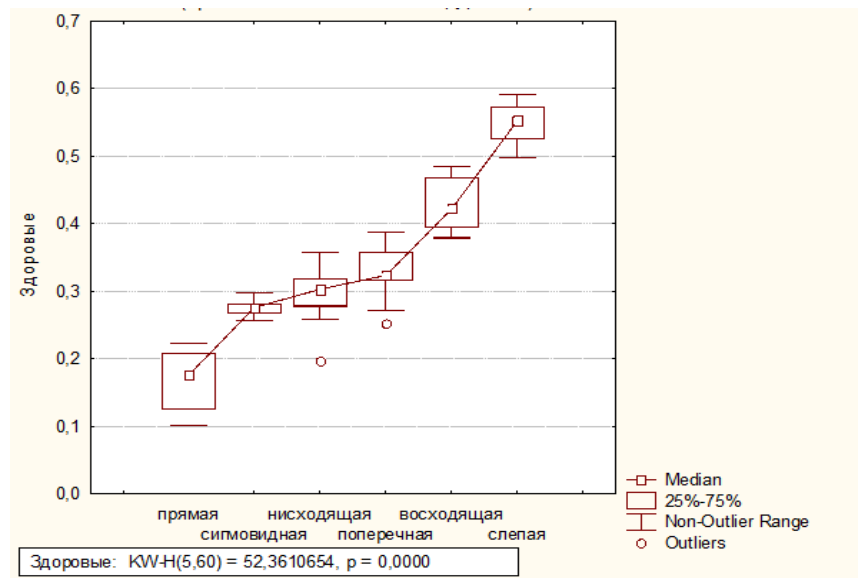


Рисунок 4 - Диаграмма размахов, построенная по данным уровня ПП для различных отделов толстой кишки у «здоровых» пациентов без ДОК

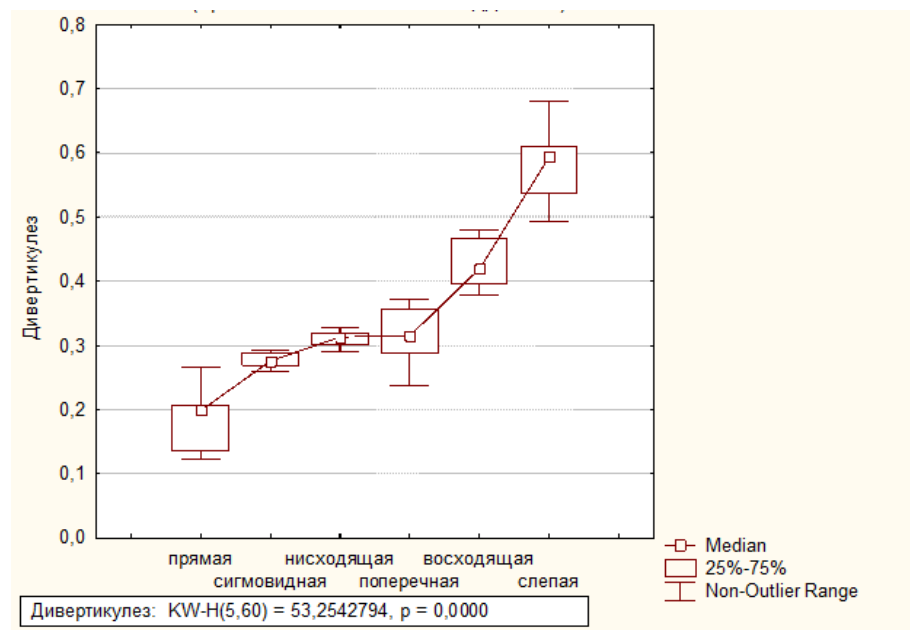


Рисунок 5- Диаграмма размахов, построенная по данным уровня ПП для различных отделов толстой кишки у пациентов с дивертикулёзом

Для пациентов группы СРК характерным явилось наличие двух подъёмов в диаграмме размахов - высокие уровни ПП регистрировались в сигмовидной и восходящей и слепой ободочной кишке, с низкими значениями в нисходящей и поперечной кишке (рисунок 6).

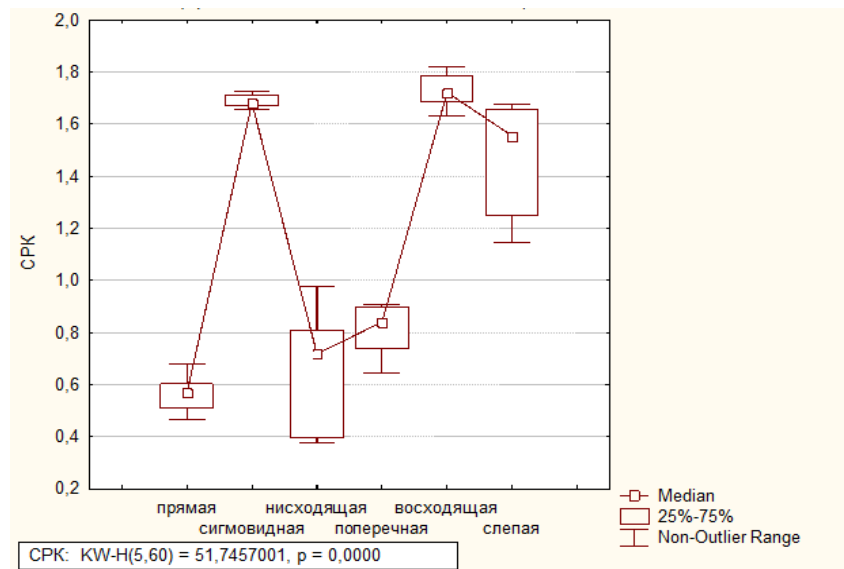


Рисунок 6- Диаграмма размахов, построенная по данным уровня ПП для различных отделов толстой кишки у пациентов с СРК

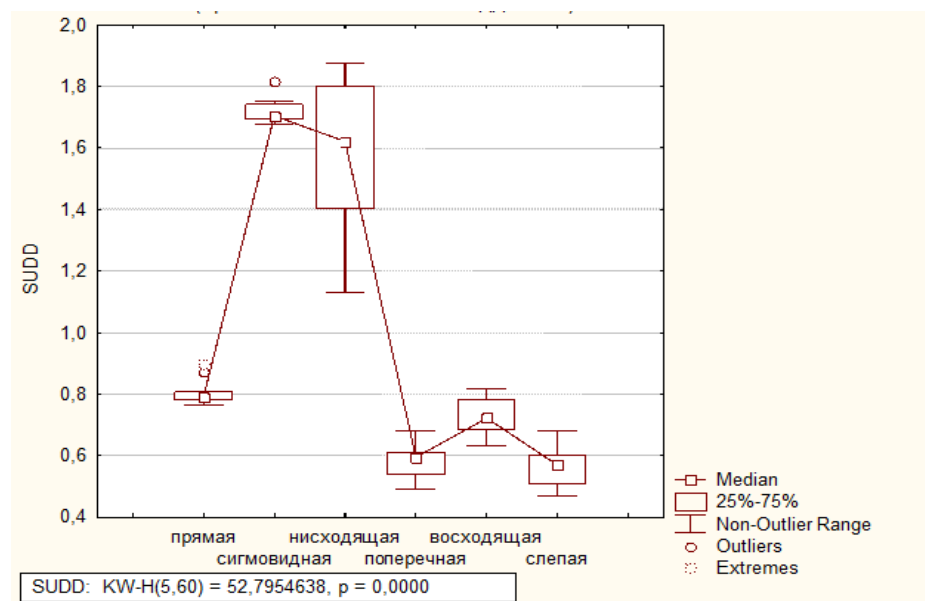


Рисунок 7- Диаграмма размахов, построенная по данным уровня ПП для различных отделов толстой кишки у пациентов с СНДБ

Несмотря на отсутствие достоверных различий между средними значениями уровней ПП между группой СРК и СНДБ (1,212мВ и 0,875мВ соответственно, $p=0,0001$), для пациентов группы СНДБ характерным явилось

наличие одного подъёма в диаграмме размахов- высокие уровни ПП левой половины ободочной кишки (рисунок 7).

У пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом диаграмма размахов уровней ПП по отделам разительно отличалась от всех других групп (рис. 13). Так, у данных пациентов отмечались самые низкие значения уровня ПП в левых отделах ободочной кишки: в сигмовидной кишке - 0.103мВ, в нисходящей- 0.093мВ, а также в поперечной ободочной кишке- 0,081мВ (рисунок 8).

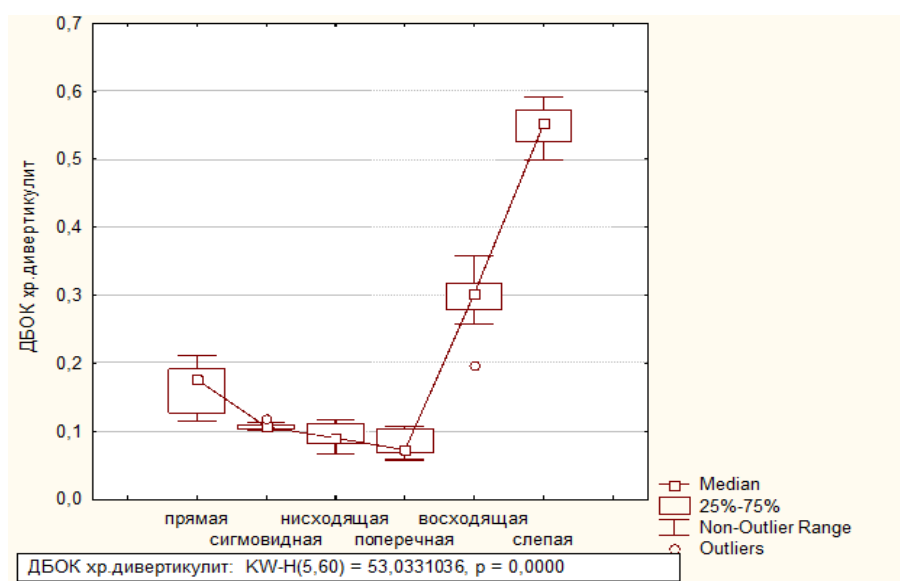


Рисунок 8 - Диаграмма размахов, построенная по данным уровня ПП для различных отделов толстой кишки у пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом

Таким образом, уровень ПП, как один из показателей миоэлектрической активности, демонстрирует существенные отличия в различных клинических проявлениях дивертикулеза ободочной кишки. На диаграмме размахов видно, что для «здоровых» пациентов характерным явился градиент снижения значений уровня ПП справа налево. Необходимо отметить, что, несмотря на близкие значения уровней ПП между группами СРК и СНДБ, градиент их показателей по отделам отличался: для СРК характерным явилась «пилообразная» диаграмма с

двумя подъемами в сигмовидной и восходящей ободочной кишке, а для СНДБ были отмечены повышенные значения в левых отделах ободочной кишки. Не было установлено достоверно значимых отличий ($p=0,531$) уровней ПП отделов толстой кишки между группами «Здоровые» и «Дивертикулез».

Уровень потенциалов сигмовидной кишки в зависимости от изменений в мышечной пластинке слизистой перидивертикулярной области

Изучены количество рядов миоцитов мышечной пластинки слизистой оболочки перидивертикулярной области в биоптатах, взятых при колоноскопии у 27 пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом и 25 пациентов с симптоматической неосложненной ДБОК, в зависимости от миоэлектрической активности исследуемых сегментов сигмовидной кишки. При гистологическом исследовании выявлено, что уровень миоэлектрической активности достоверно ($p < 0.05$) различался в зависимости от толщины мышечной пластинки слизистой оболочки (таблица 12).

Таблица 12 - Показатели миоэлектрической активности при различных изменениях мышечной пластинки слизистой оболочки сигмовидной кишки

Количество рядов миоцитов в мышечной пластинке слизистой оболочки перидивертикулярной зоны	Средние значения потенциала, мВ	Диапазон, мВ	p, χ^2
0,5- 3,0	0,05±0,002	0,01-0,001	0,028
>3≤5,0	0,7±0,003	0,1- 0,75	0,001
>5,0	1,5±0,07	0,2-3,3	0,003

В области устьев дивертикулов толщина мышечной пластинки имела прямую сильную положительную корреляционную связь с уровнем миоэлектрической активности. При повышенных показателях потенциалов мышечная пластинка была утолщённой, тогда как при пониженных значениях наблюдалось её резкое истончение вплоть до полного отсутствия (диапазон 0,2-

3,3 мВ соответствует количеству рядов миоцитов более 5,0, диапазон 0,01-0,001мВ 0,5- 3,0 рядов миоцитов) (рис. 9,10,11).

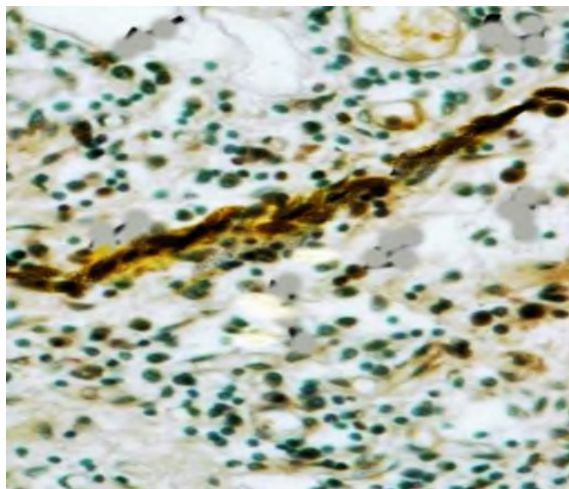


Рисунок 9 - Слизистая устья дивертикула сигмовидной кишки с уровнем потенциала 0,0068 мВ. Отмечается выраженная диффузная воспалительная инфильтрация, неравномерное разрушение мышечной пластинки устья дивертикула, инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами и эритроцитами в зоне мышечной пластинки, которая местами представлена 1-2 рядами миоцитов.

Окраска на гладкомышечный актин. Увеличение: об.40, ок. 15

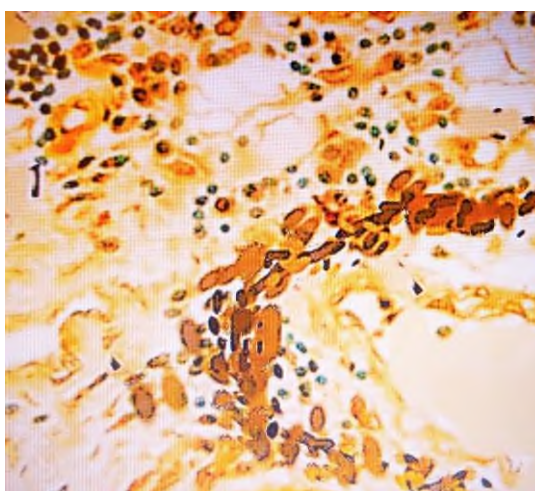


Рисунок 10 - Слизистая устья дивертикула сигмовидной кишки с уровнем потенциала 2,8мВ. Отмечается утолщение мышечной пластинки, очаговая воспалительная инфильтрация в подслизистой оболочке. Окраска на

гладкомышечный актин. Увеличение: об.40, ок. 15

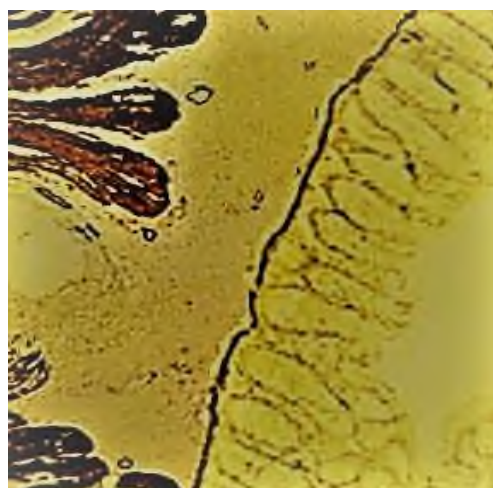


Рисунок 11 - Дно дивертикула сигмовидной кишки с уровнем потенциалов слизистой 0,035 мВ. Диффузная воспалительная инфильтрация, истончение мышечной пластинки слизистой оболочки и дефрагментация мышечной оболочки. Окраска на гладкомышечный актин. Увеличение: об.4, ок. 10

При сравнении УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки с уровнем потенциалов наблюдалась следующая тенденция: при увеличении толщины стенки кишки до $>0,2 \leq 0,4$ см. средние значения потенциалов равняются 0,3 мВ., а при утолщении до 0,5см. и более снижение потенциалов достигает 0,01мВ (в сравнение 1,2 мВ при толщине 0,2см.) (таблица 13). Таким образом, при ДБОК с хроническим дивертикулитом наблюдается отрицательная обратная корреляция показателей толщины ободочной кишки и миоэлектрической активности.

Таблица 13 - Средние значения потенциалов сигмовидной кишки при ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом в зависимости от показателей УЗ - исследования толщины стенки кишки

УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки, см	Средние значения потенциала, мВ	Стандартное отклонение, мВ	Диапазон, мВ	p, χ^2
$\leq 0,2$	1,2	0,05	0,7-2,3	0,0032
$>0,2 \leq 0,4$	0,3	0,007	0,08- 0,55	0,0015
$\geq 0,5$	0,01	0,0001	0,001-0,25	0,028

Изменения в мышечном слое перидивертикулярной области в зависимости от УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки

Проведено гистологическое изучение препаратов сегментов сигмовидной ободочной кишки, резецированных по типу операции Гармана у 10 больных с перфоративным дивертикулитом. При морфологическом исследовании измерялась толщина стенки сигмовидной кишки, количество рядов гладких миоцитов в мышечной пластинке и в мышечном слое (рисунок 12).

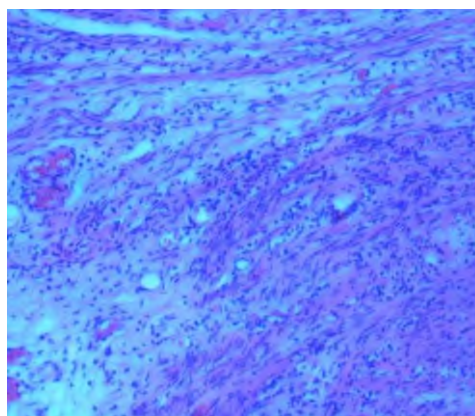


Рисунок 12- Фрагмент ложного дивертикулярного выпячивания серозного покрова без мышечного слоя, по краям резко выраженная гипертрофия мышечного слоя со склеротическими изменениями; в утолщенной серозной оболочке и субсерозной жировой ткани- очаговые лимфоидно клеточные инфильтраты с формированием «воспалительной опухоли». Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: Об.40, ок. 15

При оценке зависимости толщины стенки сигмовидной кишки от количества рядов миоцитов мышечной пластинки слизистой оболочки и мышечного слоя получены следующие показатели (таблица 14). На фоне возрастания толщины сигмовидной кишки наблюдается снижение количества обнаруженных рядов миоцитов мышечной оболочки и мышечной пластинки, при этом количества рядов миоцитов в мышечной пластинке может полностью отсутствовать в области дна дивертикула.

Таблица 14 - Показатели УЗ - толщины стенки сигмовидной кишки при различных изменениях мышечной оболочки сигмовидной кишки

УЗИ – толщина стенки сигмовидной кишки	Количество рядов миоцитов в мышечной пластинке сигмовидной кишки перидивертикулярной области, диапазон	Количество рядов миоцитов в мышечной пластинке сигмовидной кишки дна дивертикулов, диапазон	Количество рядов миоцитов в мышечной оболочке сигмовидной кишки, диапазон
4,8-5,2	6,0-8,0	0,1-1,0	39-98
4,3-5,5	5,0-7,0	0,1-0,5	42- 137
3,7-5,1	7,0-9,0	0,3-0,7	31- 128
3,8- 4,7	5,0-8,0	0,4-0,8	42- 115

Полученные морфологические данные со свидетельствуют о том, что при хроническом дивертикулите утолщение стенки сигмовидной кишки происходит за счет увеличения соединительнотканого компонента на фоне уменьшения количества рядов гладкомышечных клеток в мышечной оболочке и мышечной пластинке слизистой устьев дивертикулов. При этом данная тенденция сохраняется и достигает наибольшего значения при стенозах, вплоть полного отсутствия рядов гладких миоцитов в мышечной пластинке дна дивертикула.

Оценка степени связи между уровнем ПП и УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки

Поскольку значения уровня ПП и данных УЗИ толщины стенки распределены нормально, был использован коэффициент корреляции Пирсона для оценки степени связи между двумя признаками (таблица 15).

Таблица 15 - Коэффициент корреляции Пирсона для оценки степени связи между значениями УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки и уровнем миоэлектрической активности в различных группах

Группы	Коэффициент корреляции Пирсона, r
«здоровые»	0,8969
дивертикулез	0,8563
СРК	0,5357
СНДБ	0,5670
ДБОК	- 0,5633

Корреляция между уровнем ПП и УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки для группы «Здоровые» и «Дивертикулез» является прямой, сильной и достоверной ($r = 0,9$ и $r = 0,85$ соответственно; рисунок 13).

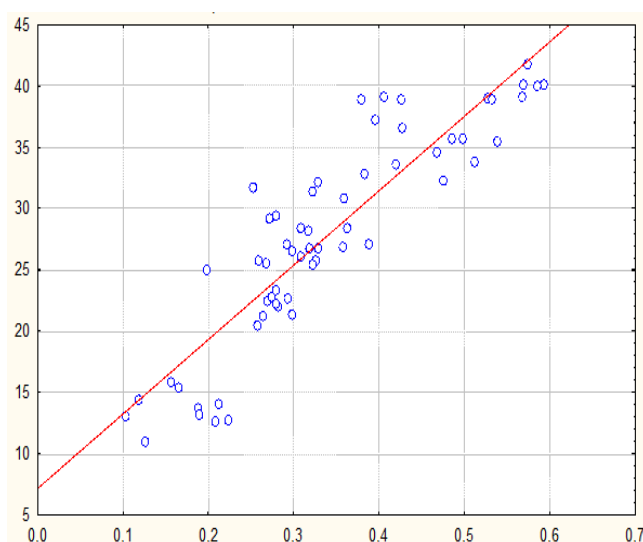


Рисунок 13 - График корреляции между уровнем ПП и УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки для группы пациентов «Дивертикулез» и группы без дивертикулов («Здоровые»)

Корреляция между уровнем ПП и УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки для групп СНДБ и СРК является прямой, средней и достоверной ($r = 0,56$ и $0,53$ соответственно; рисунок 14).

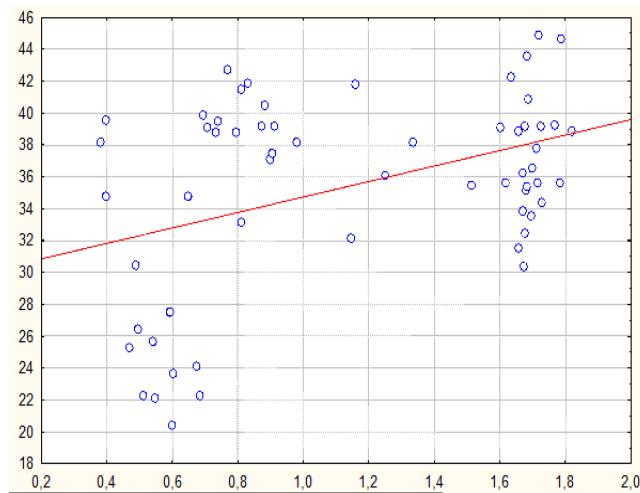


Рисунок 14 - График корреляции между уровнем ПП и УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки для групп СНДБ и СРК

Корреляция между уровнем ПП и УЗИ толщины стенки сигмовидной кишки для группы ДБОК является обратной, средней и достоверной ($r = 0,31$; рисунок 15).

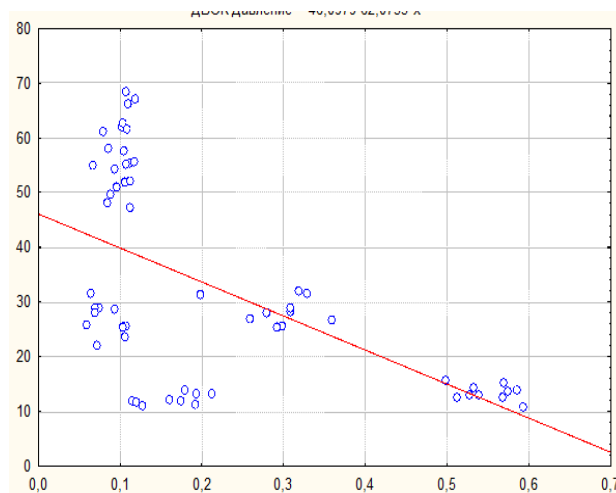


Рисунок 15 - График корреляции между уровнем ПП и УЗИ толщины для группы ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом

Таким образом, результаты данного исследования указывают на то, что у пациентов с дивертикулезом и «здоровых» (пациентов без дивертикулов) миоэлектрическая активность не различалась, также как между пациентами с СНДБ и СРК. Актуальной клинической проблемой является то, что бывает очень

сложной задачей отличить симптоматическую неосложненную дивертикулярную болезнь от СРК. Поскольку СНДБ и СРК разделяют большинство симптомов (боль в животе/дискомфорт, метеоризм, изменение стула), то нельзя исключить, что СНДБ и СРК могут сосуществовать у одного больного. Клиническое значение данного исследования заключается в том, что измерение уровня ПП может использоваться для дифференциальной диагностики висцеральной гиперчувствительности СРК – подобных симптомов при СНДБ. Результаты проведенного исследования указывают на то, что измерение уровня ПП может быть эффективным в различении симптоматической неосложненной ДБОК от функциональных заболеваний. Использование способов регистрации миоэлектрической активности во время колоноскопии позволяет получить дополнительную ценную информацию о функциональном состоянии ободочной кишки, что может быть полезным в назначении специфической терапии, избегая риск избыточного лечения. Результаты исследования демонстрируют, что при морфологическом исследовании количество рядов гладкомышечного актина мышечной пластинки слизистой и мышечной оболочки было прямо пропорциональным уровню постоянного потенциала. УЗИ толщины сигмовидной кишки показывает прямую достоверную корреляцию с уровнем миоэлектрической активности, кроме ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом. В последнем случае наблюдалась отрицательная обратная корреляция. Данные результаты могут быть обусловлены мышечной дисфункцией, изменениями мышечных слоев кишечной стенки, обусловленные дистрофией и атрофией гладких миоцитов, а также структурными соединительнотканными перестройками гладкой мускулатуры ободочной кишки, что было наиболее выраженным при стенотических изменениях. Последнее было подтверждено при морфологическом исследовании в биоптатах и в резецированных сегментах сигмовидной кишки у пациентов с перфоративным дивертикулитом.

3.2 Результаты изучения диагностической значимости уровня фекального кальпротектина при определении активности заболевания и прогнозировании рецидива у пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом

Клинико - демографические характеристики и уровень ФК, СРБ и СОЭ в исследуемых группах

Выявлена значительная разница уровня ФК между пациентами с хроническим дивертикулитом (группа «ХД») и пациентами с СРК ($p < 0,01$) (рисунок 16).

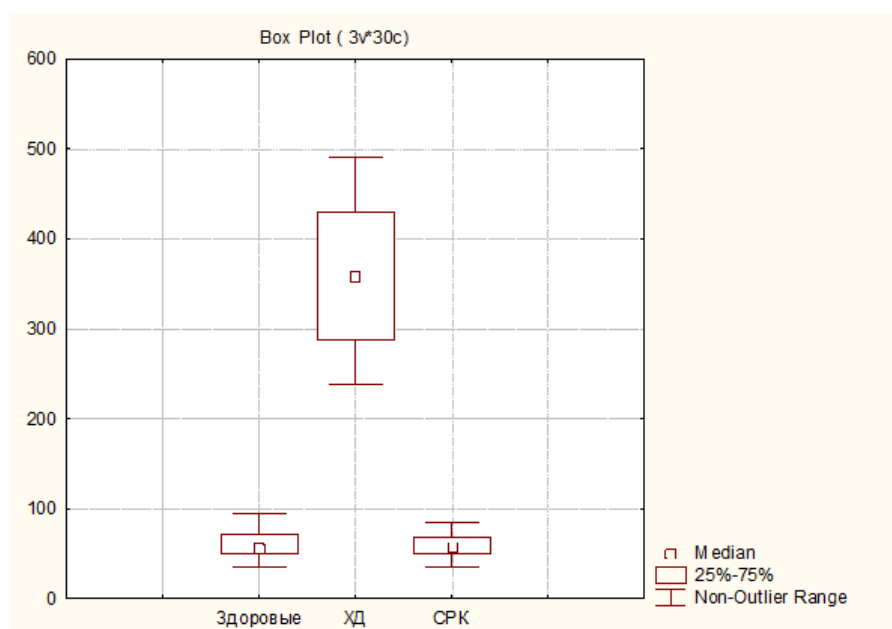


Рисунок 16 - Уровень ФК в исследуемых группах «Здоровые», «ХД» и СРК

Не было достоверно значимой разницы концентрации кальпротектина у пациентов с СРК и у пациентов без патологии толстой кишки (группа «здоровые») в контрольной группе ($p > 0,05$). Пациенты с хроническим дивертикулитом также имели более высокие уровни СРБ, СОЭ и лейкоцитов, чем у больных с СРК и группы «здоровые», но единственное значимое отличие наблюдалось в СРБ (таблица 16).

Таблица 16 - Клинические и демографические характеристики пациентов с хроническим дивертикулитом, СРК и группой «здоровые»

	«Здоровые» (n=20)	«ХД» (n=30)	СРК (n=28)	P*
Возраст (лет) †	52.8±12.7	57.5±11.7	42,5±7.7	> 0,05
Муж/жен (n)	12/8	9/21	19/11	> 0,05
Продолжительность заболевания (лет) †	–	5±3.7	9±4,5	> 0,05
Фекальный кальпротектин ‡	6.5 (0.5-512)	242.5 (1.75-635)	12.7 (0.2-625)	< 0,05
Лейкоциты /x10 ⁹ /л †	6.8±1.2	9.2±2.5	7.8±1.2	< 0,05
СРБ мг/дл ‡	2.8 (2-5)	14.2 (0.8- 37.2)	3.1 (0.5- 10.5)	< 0,05
СОЭ мм/ч ‡	11±3.5	23±9,7	11.5±4.2	< 0,05

Примечание: † - mean±SD, ‡ - median (min- max), СРБ- С-реактивный белок, СОЭ- скорость оседания эритроцитов, *- статистическая значимость при <0,05.

Пациенты с хроническим дивертикулитом также имели более высокие уровни СРБ, СОЭ и лейкоцитов, чем у больных с СРК и группы «здоровые», но среди последних единственное значимое отличие наблюдалось в уровне СРБ. Не выявлено существенной разницы между пациентами с СРК и группы «здоровые» в отношении этих параметров (p>0,05).

Уровень кальпротектина был больше у пациентов с более тяжелым эндоскопическим индексом (ЭИ), высоким индексом гистологической активности (ГИ), повышенным СРБ, лейкоцитозом (p <0,05) (Таблица 17).

Таблица 17 - Концентрация фекального кальпротектина и других маркеров активности воспалительных процессов слизистой толстой кишки

	Фекальный кальпротектин (мг/л) †	P*
ЭИ DICA 1	7,5 (1,75- 635)	0,015
ЭИ DICA 2	55,2 (2,2- 635)	< 0,001
ЭИ DICA 3	242,5 (1.75-635)	< 0,001
ГИ 1	11,5 (2,7- 635)	0,119
ГИ 2	123,2 (43,1- 635)	< 0,001
ГИ 3	242,5 (157-635)	< 0,001
Пациенты с повышенным СРБ (>7,44мг/дл)	321 (7,1-635)	< 0,001
Пациенты с нормальным СРБ	12,3 (1,7- 635)	
Пациенты с повышенным СОЭ (>20мм/ч)	113,8 (2,5- 635)	0,185
Пациенты с нормальным СОЭ	41 (1,9- 635)	
Пациенты с лейкоцитозом	311 (75,2- 635)	0,025
Пациенты без лейкоцитоза	52,2 (2,2- 635)	

Примечание: † - mean±SD, ‡ - median (min- max), СРБ- С-реактивный белок, СОЭ- скорость оседания эритроцитов, ЭИ- эндоскопический индекс, ГИ- гистологический индекс, *- статистическая значимость при <0,05.

Как показано в таблице 18, концентрации ФК и СРБ существенно коррелируют с активностью воспалительного процесса и индексами эндоскопической и гистологической активности воспаления при хроническом дивертикулите ($p < 0.05$), однако, только ФК показал значительную корреляцию со степени выраженности воспаления. Соотношение коэффициенты между активностью воспаления при хроническом дивертикулите и концентрации ФК, СРБ, СОЭ и количество лейкоцитов составили 0.583, 0.368, 0.035 и 0.031 соответственно.

Таблица 18 - Коэффициент корреляции Спирмена между уровнем фекального кальпротектина и другими маркерами активности заболевания у больных с хроническим дивертикулитом

	Группа ХД (n=30)	ГИ	ЭИ
Фекальный кальпротектин (mg/L)	0.583*	0.588*	0.579*
СРБ (mg/dl)	0.368*	0.373*	0.355*
СОЭ (mm/hr)	0.035	0.31*	0.028
лейкоцитоз (/mm ³)	0.031	0.027	0.033

Примечание: СРБ- С-реактивный белок, СОЭ- скорость оседания эритроцитов, ЭИ- эндоскопический индекс, ГИ- гистологический индекс, *- статистическая значимость при <0,05.

Результаты изучения значения уровня фекального кальпротектина и СРБ для прогноза рецидива хронического дивертикулита

За исследуемый период (с декабря 2016 г. по декабрь 2017 г.) наблюдались 30 пациентов с хроническим дивертикулитом в клинической ремиссии (средний возраст 57.5 ± 11.7 ; 70% женщины), получавших одинаковое консервативное лечение (базовые характеристики представлены в таблице 23). За 12 месяцев наблюдения рецидив случился у 8 пациентов (26,7%). Медиана времени от начала исследования до рецидива составила 9 месяцев, интерквартильный диапазон (IQR) = 6-11 месяцев. Для всех 30 пациентов медиана фекального кальпротектина, СРБ, уровня СОЭ и лейкоцитов составили 242.5 (диапазон 1.75-635), 14.2 (диапазон 0.8- 37.2), 23 (диапазон 2-25) и 9.2 (диапазон 5.0- 10,5) соответственно.

В начале наблюдения эндоскопическая оценка DICA1 была выявлена у 21 пациентов (70%), DICA 2 у 5 (16,6%) и DICA 3 у 4 пациентов (13,3%). Частота последующего рецидива была выше у пациентов с DICA 3 (у 3 из 4 пациентов) и с DICA 2 ст. (у 3 из 5 пациентов), чем у пациентов с DICA 1 (у 2 из 21 пациента- 9,5%), разница явилась статистически значимой ($P = 0,0012$). Кумулятивный показатель безрецидивных случаев достоверно различался между пациентами с

эндоскопической шкалой DICA 1, 2 и 3 ($p = 0.11$).

Выявлена существенная взаимосвязь между возникновением рецидива и уровнем исследуемых маркеров воспаления. Так, в начале наблюдения медиана кальпротектина и СРБ были достоверно выше у пациентов ($n = 8$) с рецидивом, чем у пациентов ($n = 22$) с сохранением ремиссии - медиана ФК 282 (IQR 165.5–368) против 92 (IQR 51.5–121.5) mg/l соответственно, $p < 0,0001$; медиана СРБ 25 (IQR 12-28) против 5 (IQR 5-11) mg/dl соответственно, $p < 0,0001$), в то время как различия уровней СОЭ и лейкоцитов оказались недостоверными - СОЭ 22 (IQR 12-28) против 16 (IQR 8- 25) mm/hr соответственно, $P=0,075$; уровень лейкоцитов 10 (IQR 5.5–11,5) против 9 (IQR 5.5–10,5) mm³ соответственно, $p=0.097$. Медиана уровней ФК и СРБ были значительно выше ($p < 0,0001$) у пациентов, перенесших рецидив в течение 36 месяцев наблюдения ($n = 8$), по сравнению с теми, кто оставался в ремиссии ($n = 22$) (рисунок 17).

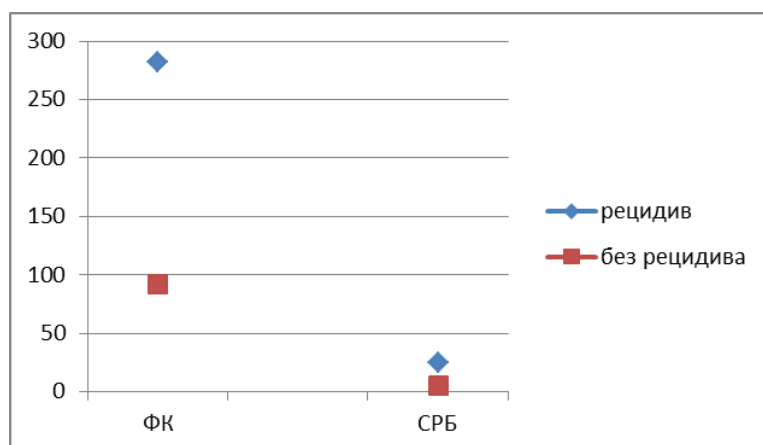


Рисунок 17 - Уровни исследуемых биомаркеров в зависимости клинических случаев возникновения рецидива у пациентов с хроническим дивертикулитом

Фекальные биомаркеры для прогнозирования последующего рецидива

Построение ROC- кривых позволило определить оптимальные значения исследуемых биомаркеров воспаления для прогнозирования рецидивов. Порог значения 135 mg/l ФК для прогнозирования рецидива имеет чувствительность

87% (95% ДИ 78-97%), специфичность 82% (95% ДИ 71-85%), положительная прогностическая ценность (PPV) 67% (95% ДИ 59-73%), отрицательная прогностическая ценность (NPV) 89% (95% ДИ 82-92%), AUC =0,819±0,058; $p < 0,001$ (95% ДИ 0.75–0.83). Для уровня СРБ предельное значение 28 mg/dl имеет чувствительность 72% (95% ДИ 57-81%), специфичностью 75% (95% ДИ 68-81%), PPV 53% (95% ДИ 42-71%) и NPV 85% (95% ДИ 75-82%), AUC AUC 0.687±0.057; $p < 0,001$ (95% ДИ 0.62–0.77). Порог значения 25 mm/hr СОЭ имело чувствительность 55% (95% ДИ 59-72%), специфичностью 53% (95% ДИ 45-61%), PPV 42% (95% ДИ 35-47%) и NPV 68% (95% ДИ 41-74%), AUC AUC 0.407±0.069; $p > 0,05$ (95% ДИ 0.38–0.51). Для уровня лейкоцитов порог значения 15 mm³ показал чувствительность 52% (95% ДИ 47-58%), специфичностью 43% (95% ДИ 38-51%), PPV 45% (95% ДИ 32-51%) и NPV 48% (95% ДИ 39-54%), AUC, 0.312±0.067; $p > 0.05$ (95% ДИ 0.28–0.43). Таким образом, AUC был значительно ниже у уровня СОЭ и лейкоцитов по сравнению с кальпротектином и СРБ (СОЭ против ФК $P = 0,03$; СОЭ против СРБ $P = 0,012$, лейкоциты против ФК, $p = 0,0002$, лейкоциты против СРБ, $P = 0,0001$). AUC существенно отличался между ФК и СРБ ($P = 0,035$). Для дифференциации активности хронического дивертикулита специфичность и чувствительность были наиболее высокими у ФК (рисунок 18).

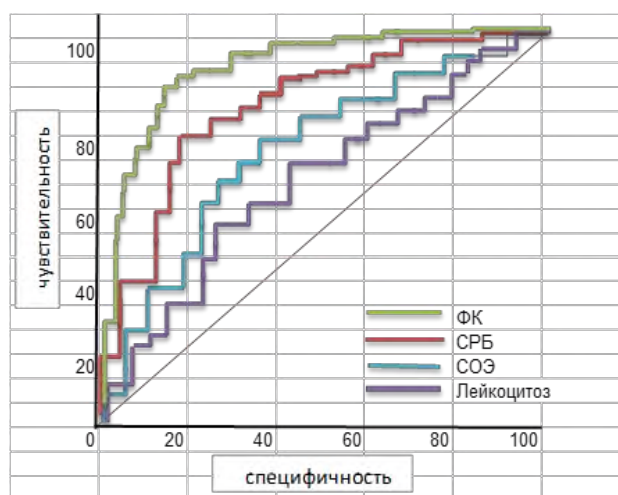
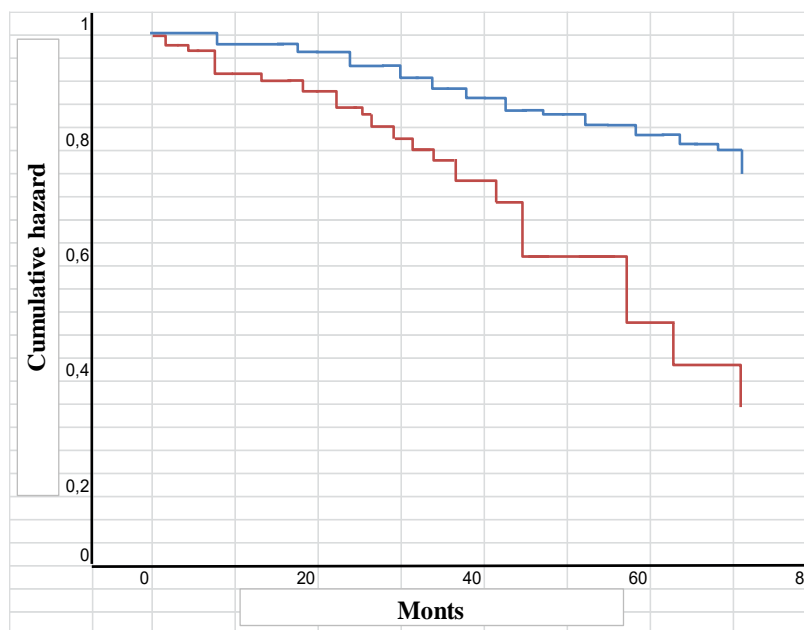


Рисунок 18 - Анализ ROC-Кривой по возможности ФК, СРБ, СОЭ и лейкоцитоза в дифференциации активности воспалительного процесса при хроническом дивертикулите

Оптимальные уровни порога значимости фекального кальпротектина, СРБ, СОЭ и уровня лейкоцитов для прогнозирования будущего рецидива у пациентов с ХД составили 135 mg/l, 28 mg/dl, 25 mm/hr и 15 mm³ соответственно.

Кумулятивная частота безрецидивных случаев была достоверно выше у пациентов с низким уровнем ФК (<135 mg/l) по сравнению с пациентами с более высоким уровнем ФК (≥ 135 mg/l, $p < 0,0001$) (рисунок 19), а также у пациентов с уровнем СРБ (<28 mg/dl) по сравнению с пациентами с более высоким уровнем (≥ 28 mg/dl, $P < 0,0001$). Для уровней СОЭ и лейкоцитов разница в кумулятивной частоте сохранения ремиссии явилась незначимой ($p > 0,05$), однако наблюдалась сходная тенденция: число безрецидивных случаев преобладало у пациентов с более низким уровнем СОЭ (<25 mm/hr) и лейкоцитов (<15 mm³).



Риснок 19 - Графики Каплана-Мейера, отражающие кумулятивные безрецидивные случаи у пациентов с ХД в зависимости от уровня фекального кальпротектина (синий цвет- пациенты с уровнем ФК <135 mg/l, красный цвет- пациенты с уровнем ФК ≥ 135 mg/l)

Таким образом, результаты нашего исследования согласуются с литературными данными, в которых показано, что ФК является презентативным маркером для установления активности воспалительных процессов в слизистой

толстой кишки. Диагностическая ценность при хроническом дивертикулите ФК была более эффективна, чем у СРБ, и значительно превосходила СОЭ и лейкоцитоз. Помимо этого, корреляция была сильнее, чем таковая между СОЭ и активностью заболевания. Как параметр дифференциации активности воспаления ФК, а также СРБ, значительно коррелируют с эндоскопической и гистологической активностью ($p < 0,05$), и этот вывод согласуется с литературой [194,245,247]. Найденные различия могут быть обусловлены тем, что ФК является локальным и прямым признаком воспаления кишечника, в то время как СРБ, СОЭ и лейкоцитоз являются системными и косвенными показателями заболевания желудочно-кишечного тракта. Кроме того, ФК имеет диагностическую точность для отличия воспалительных и функциональных кишечных заболеваний [245]. В нашем исследовании мы наблюдали существенную разницу уровня ФК между пациентами с хроническим дивертикулитом и СРК ($p < 0,05$). Фекальный кальпротектин с пороговым значением 130мг/л достоверно прогнозирует клинический рецидив активности заболевания у пациентов с хроническим дивертикулитом и может являться предиктором рецидива в данной категории больных.

3.3 Результаты применения ректальной пены Салофальк в комплексном лечении больных с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом

В таблице 19 продемонстрированы демографические и клинические характеристики пациентов с хроническим дивертикулитом, существенных различий между группами отмечено не было. У всех пациентов дивертикулит локализовался в сигмовидной ободочной кишке.

Таблица 19 - Основные демографические и клинические характеристики исследуемых групп

	Группа наблюдения n= 32	Группа сравнения n= 30	p *
Средний возраст, (95% ДИ) лет	62 (55- 72)	64 (58-75)	0,341
Пол, муж n (%)	8 (25)	7 (23,3)	0,313
Первично выявленная ДБОК, осложненная хр. дивертикулитом, n (%)	15 (46,9)	12(46,6)	0,085
Продолжительность симптомов до начала лечения, мес. (95% CI)	3 (1,93- 4,57)	2 (1,51- 4,95)	0,181
Коморбидность	28 (87,5)	26(86,6)	0,757
Прием НПВС	4 (12,5)	3 (10)	0,313
Прием слабительных	6 (18,7)	4 (13,3)	0,087
Прием спазмолитиков	7(21,9)	8 (26,6)	0,075
Антибиотики	2 (6,25)	3 (10)	0,691
Степень распространенности дивертикулеза			
Один сегмент	5 (15,6)	4 (13,3)	0,084
Два сегмента	17 (53,1)	19 (63,3)	0,095
Три сегмента	7 (21,9)	5 (16,7)	0,085
Четыре сегмента	3 (9,4)	2 (6,7)	0,062
Эндоскопический индекс DICA до начала лечения			
DICA 1	0	0	0,052
DICA 2	20 (62,5)	21 (70)	0,065
DICA 3	12 (37,5)	9 (30)	0,061
Эндоскопический индекс Мейо до начала лечения			
1- Легкая степень	0	0	0,075
2- Средняя степень	24	21	0,065
3- Тяжелая степень	8	9	0,083
Гистологический индекс Рейли до начала лечения			
1- Легкая степень	0	0	
2- Средняя степень	20 (62,5)	17 (56,6)	0,055
3- Тяжелая степень	12 (37,5)	13 (43,4)	0,061
Симптомы до начала лечения			
Диарея n (%)	4 (12,5)	5 (16,6)	0,215
Запоры n (%)	28 (87,5)	25(83,4)	0,157
Абдоминальная боль медианна (95% ДИ)	4 (2-5)	3 (1-4)	0,115
N кол-во дефекаций/нед медианна (95% ДИ)	6 (2-8)	6 (3- 7)	0,533
Ректальное кровотечение медианна (95% ДИ)	0 (0- 0)	0 (0-0)	0,282
Слизь в кале медианна (95% ДИ)	2 (0- 4)	3 (0- 5)	0,123
Неполное опорожнение медианна (95% ДИ)	2 (1-4)	3 (2-4)	0,175
Метеоризм медианна (95% ДИ)	4 (1-5)	3 (2- 4)	0,137

Примечание: ДИ- доверительный интервал, НПВС- нестероидные противовоспалительные препараты; *- критерий Крускала – Уоллиса для непрерывных данных; критерий Фишера и хи –квадрат для категориальных переменных;

Первичные конечные точки

Первичной конечной точкой была доля пациентов в ремиссии после предыдущего эпизода обострения хронического дивертикулита. Ведущим синдромом обострения хронического дивертикулита является абдоминальный болевой синдром, при котором регистрируется увеличение силы, продолжительности и интенсивности болей. Сохранение клинической ремиссии определялось как отсутствие повторяющихся болей в животе более ≥ 5 баллов в течение, по крайней мере, 24 часов подряд и зарегистрированных в любое время во время наблюдения. За 12 месяцев приступы абдоминальных болей ≥ 5 баллов в течение 24 часов подряд были зафиксированы у четырех пациентов (12,5%) в группе наблюдения и у 12 (40%) пациентов в группе сравнения (группа наблюдения vs. группы сравнения, $p = 0.015$). Стойкость клинической ремиссии у пациентов с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом в течение 1 года наблюдения представлена на рисунке 20.

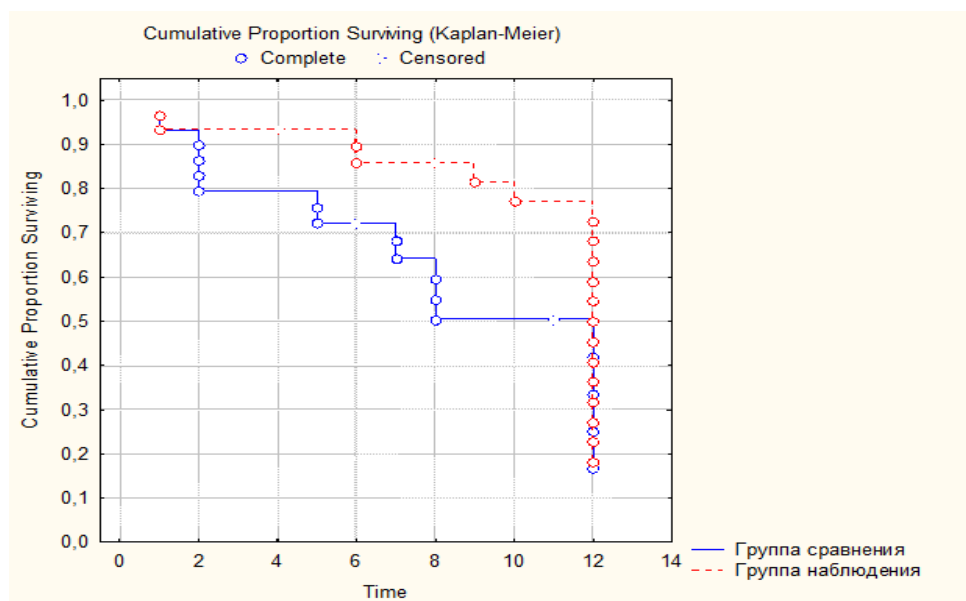


Рисунок 20 - Анализ Каплан-Майера кумулятивных показателей стойкости клинической ремиссии ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом в группах исследования

Применение ректальной пены Салофальк в комплексном лечении обеспечило отсутствие рецидивов дивертикулита в течение 12 месяцев у 87,5%

пациентов в группе наблюдения. При этом уже через 3 месяца терапии вероятность оставаться в ремиссии в группе наблюдения была достоверно выше ($p < 0,0001$). После проведенного курса лечения 23 (71,9%) пациента в группе наблюдения и 5 (16,6%) пациентов в группе сравнения имели 0 баллов по шкале боли (группа наблюдения vs. группа сравнения, хи-квадрат тест $p = 0,008$). Таким образом, в группе сравнения наблюдалось значительное количество рецидивов по сравнению с группой наблюдения. Выявлена существенная разница относительного риска (RR - relative risk) устойчивости клинической ремиссии между группами. Так, относительный риск группы наблюдения против группы сравнения составил $RR = 1.875$ (95% ДИ 1.325- 2.411) при $p = 0.000$, что говорит о том, что при применении в группе наблюдения ректальной пены Салофальк позволяет сохранять пациентов в ремиссии в 1,875 раз чаще по сравнению с пероральным приемом Месалазина в группе контроля. «Число больных, которых необходимо лечить» (NNT -Number Needed to Treat) свидетельствует о том, что среднестатистическое количество пациентов, которых необходимо лечить данным образом, чтобы предотвратить рецидив дивертикулита по сравнению с контрольной группой в группе составило 1.364 (95% ДИ 1.135 - 2.327).

Возникновение острого дивертикулита во время наблюдения

Острый дивертикулит за 12 месяцев не был зафиксирован в группе наблюдения. Однако, острый дивертикулит случился у 1 (10 %) пациента в группе сравнения (группа наблюдения vs. группа сравнения, хи - квадрат тест $P = 0.000$), при этом у всех данных пациентов острый дивертикулит был неосложненным и ни одному не потребовалась операция.

Вторичные конечные точки

В целях поиска предикторов стойкости клинической ремиссии был проведен однофакторный и многофакторный анализ с оценкой исходных клинических характеристик пациентов, влияющих на вероятность сохранения

клинической ремиссии в последующем периоде наблюдения. За исключением типа проводимого лечения в группах никакие другие базовые исходные характеристики существенно не влияли на устойчивость клинической ремиссии (таблица 20).

Таблица 20 - Однофакторный и многофакторный анализ в оценке исходных клинических характеристик пациентов, влияющих на вероятность сохранения клинической ремиссии в последующем периоде наблюдения

	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	Отношение рисков	95% ДИ	p	Отношение рисков	95% ДИ	p
Группа наблюдения	3.432	1.647–7.713	0.001	0.219	0.185–0.751	0.001
Группа сравнения	3.605	1.825–7.321	0.001	0.282	0.134–0.598	0.005
Возраст	-	-	-	1.029	0.832–1.041	0.629
Пол	1.105	0.488–2.075	0.685	0.768	0.387–1.712	0.672
Первично выявленный дивертикулит n (%)	1.326	0.712–2.288	0.585	0.785	0.385–1.921	0.671
Продолжительность симптомов до начала лечения	-	-	-	1.006	0.923–1.312	0.325
Коморбидность	0.895	0.364–1.911	0.713	1.287	0.617–2.915	0.615
Прием НПВС	1.112	0.055–2.566	0.569	2.697	0.417–2.322	0.381
Прием слабительных	0.778	0.401–2.237	0.673	0.795	0.279–2.531	0.672
Прием спазмолитиков	1.291	0.571 - 2.534	0.567	2.234	0.657- 1.645	0.423
Антибиотики	1.742	0.698–4.935	0.181	1.737	0.795–3.828	0.217
Распространенность дивертикулеза						
Два сегмента	0.564	0.312–1.615	0.387	0.876	0.191–4.115	0.817
Три сегмента	1.361	0.231–4.812	0.765	0.789	0.215–4.321	0.831
Четыре сегмента	0.634	0.127–3.343	0.768	1.285	0.313–7.115	0.657
Эндоскопический индекс DICA до начала лечения						
DICA 1	-	-	-	1.312	0.756–2.115	0.215
DICA 2	-	-	-	2.782	0.317–1.112	0.113
DICA 3	-	-	-	0.815	0.218–2.632	0.081
Эндоскопический индекс Мейо до начала лечения						
2- Средняя степень	-	-	-	1.314	0.719–2.832	0.128
3- Тяжелая степень	-	-	-	2.657	0.367–2.412	0.422
Гистологический индекс Рейли до начала лечения						
2- Средняя степень	0.643	0.119–1.716	0.128	2.102	0.563–7.116	0.645
3- Тяжелая степень	0.521	0.121–1.287	0.141	1.118	0.482–2.872	0.712

Данные лабораторных исследований в группах

Маркеры воспалительной реакции до начала лечения, как и изменения уровня лейкоцитов крови не отличалось в группах (таблица 21). Однако, за период наблюдения, через 3, 6 и 12 месяцев уровень СОЭ и СРБ различался между группами наблюдения и сравнения.

Таблица 21 - Динамика лабораторных данных в двух группах

показатели		Группа сравнения n= 30				Группа наблюдения n= 32			
		сроки до лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.	сроки до лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
лейкоцитоз	всего	10	5	2	2	12	2	1	1
	1. 9-12	7	4	2	2	9	1	1	1
	2. более 12	3	1	—	—	3	1	—	—
СОЭ	1-10	15	13	8	13*	17	6	5*	3
	10-20	12	3	8*	7*	10	2*	2*	—
	20-30	3	2	3*	3*	4	2*	—	—
повышение СРБ	1. всего	19	12	17*	17*	16	8*	5*	3
	2. 5,1-10	11	7*	8*	13*	9	5*	3*	3
	3. более 10	8	5*	9*	4*	7	3*	2*	—
Фекальный каль- протектин	<50 мкг/г	23	26	29	26	20	27	31*	32*
	50-200 мкг/г	7	6	4*	6*	8	4	1*	—
	более 200 мкг/г	5	3	2*	3*	4	2	—	—

Примечание: * - χ^2 тест $p \leq 0,05$

Так, через 3 месяца наблюдалось уменьшение доли пациентов с повышенным СОЭ > 10 мм/ч с 42,8% до 14,3% в группе контроля и с 43,7% до

12,5% в группе сравнения, но, через 6 и 12 месяцев их доля возросла в группе контроля до 31,4% и 28,6% соответственно, в то время как в опытной группе снизилась до 6,2% через 6 месяцев и не было ни одного пациента через 12 месяцев. Аналогичные «волнообразные» изменения наблюдались и для количества пациентов с повышенным СРБ. Так, например, в группе контроля доля больных с уровнем СРБ от 5,1 до 10 снизилась с 31,4% до 20% и 22,9% через 3 и 6 месяцев соответственно, но возросла к 12 месяцам до 37,1%; доля пациентов с уровнем СРБ > 10 также снизилась до 14,3% к 3 месяцам, а затем возросла к 12 месяцам до 25,7%. В опытной группе доля больных с уровнем СРБ от 5,1 до 10 и с уровнем СОЭ > 10 стабильно снижалась с 28,1% и 21,8% соответственно до 9,4% и 6,25% через 6 месяцев; через 12 месяцев доля больных с уровнем СРБ от 5,1 до 10 составила 9,4%, и, не было ни одного пациента в группе контроля с уровнем СРБ более 10. Уровень ФК достоверно различался между группами через 6 и 12 месяцев лечения. Так, в группе контроля ФК <50 мкг/г у 82,9% и 74,3%, а в опытной группе у соответственно 75% и 100% соответственно. Доля пациентов с повышенными уровнями ФК (50-200 мкг/г и более 200мкг/г) прогрессивно снижалась в обеих группах, однако, в группе наблюдения через 12 месяцев не было не отмечено ни одного пациента, в то время, как в группе контроля их доля составила 17,15% и 8,65% (26 и 6 пациентов соответственно).

В таблице 22 демонстрируются данные ультразвукового исследования толщины сигмовидной кишки у исследуемых пациентов. У всех пациентов с хроническим дивертикулитом до начала лечения было выявлено утолщение мышечного слоя кишечной стенки до 4-5 мм и/или наличие тонкого соединительно-тканного слоя между мышечными слоями. Только у 5 пациентов группы сравнения и 4 пациентов группы наблюдения были визуализированы дивертикулы сигмовидной кишки с гиперэхогенным контуром и умеренным уплотнением паракишечной клетчатки вокруг него в виде чередования гипер- и гипоехогенных сигналов. Ни у одного пациента не было выявлено признаков разрушения стенок дивертикула.

Таблица 22 - УЗ - динамика средней толщины стенки сигмовидной кишки
(мм.) в двух группах

Группы сроки	Группа наблюдения	σ	Группа сравнения	σ	p
до лечения	4,5	1,1	4,2	1,2	0,012
3 мес.	3,8	0,6	3,9	0,8	0,013
6 мес.	2,8*	0,7	3,7*	0,7	0,001
12 мес.	2,2*	0,2	3,2*	0,4	0,001

Примечание: * - χ^2 тест $p \leq 0,05$

На фоне терапии за период наблюдения отмечалось положительная УЗ-динамика у всех пациентов обеих групп (таб. 30). Разница толщины кишечной стенки через 3 месяца в группах была недостоверной. Однако, в группе наблюдения через 6 и 12 мес. отмечено достоверное снижение локальной толщины стенки сигмовидной кишки до 2,8мм. и 2,2мм. против 3,7мм. и 3,2мм. в группе сравнения соответственно ($p=0,001$). Таким образом, в группе наблюдения на фоне применения ректальной пены Салофальк средняя толщина стенки толстой кишки через 12 месяца соответствовала нормальным величинам по данным УЗИ (0.22см), что свидетельствовало о полном купировании воспаления в дивертикулах.

Немаловажной характеристикой результативности проводимого лечения является оценка эндоскопической картины воспаления дивертикулов по шкале эндоскопической оценки дивертикулярного воспаления и риска осложнений DICA. В обеих группах до начала терапии не было достоверных различий по шкале DICA. В группе наблюдения через 6 и 12 месяцев отмечается достоверное увеличение больных с индексом DICA 1 до 94 и 97% соответственно, а в группе сравнения их количество увеличилось лишь до 13% и 50% ($p=0,0125$) (таблица 23).

Таблица 23 - Прогноз вероятности развития осложнений дивертикулита у пациентов по эндоскопической шкале DICA (Diverticular Inflammation and Complication Assessment) до и после лечения в двух группах

Сроки индекс	Группа наблюдения n= 32						Группа сравнения n= 30					
	до лечения		6 мес		12 мес		до лечения		6мес		12 мес	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
DICA 1	0	0	30*	94*	31*	97	0	0	13*	43,4	15*	50
DICA 2	25	78	2*	6*	1*	3*	26	86,7	15*	50	13*	43,4
DICA 3	7	22	0	0	0	0	4	13,3	2	6,6	2	6,6

Примечание: * p < 0.005

Достоверным явилось снижение доли пациентов с индексом DICA 2 в группе наблюдения через 6 и 12 месяцев до 6% и 1% соответственно, сходное снижение, но в гораздо меньшей степени, наблюдалось в группе сравнения (до 50% и 43,4%). Изменения количества пациентов с высоким риском развития осложнений с эндоскопическим индексом DICA 3 не были достоверными, что может быть обусловлено малым количеством наблюдения пациентов данной категории. Однако, в абсолютных цифрах можно отметить снижение количества пациентов с индексом DICA 3 в течении года в опытной группе до 0%, в отличие от группы сравнения, где за весь период наблюдения у 2 пациентов группы сравнения эндоскопический индекс соответствовал DICA 3. Таким образом, результаты лечения в группе наблюдения показывают, что применение ректальной пены достоверно снижает количество пациентов со средним и высоким риском рецидивов и развития осложнений дивертикулитов левого фланга ободочной кишки, с одновременным увеличением доли пациентов с эндоскопической оценкой дивертикулита DICA 1 (с отсутствием риска развития осложнений).

Регистрация ассоциированных абдоминальных симптомов во время наблюдения. Данные рейтинговой шкалы гастроинтестинальных симптомов (GSRS)

Проведён анализ качества жизни (КЖ) больных до лечения, через 6 мес. и 12 мес. после лечения с помощью гастроэнтерологического опросника GSRS. Полученные данные представлены в таблице 24.

Таблица 24- Показатели качества жизни пациентов по опроснику GSRS до лечения, через 6 мес. и 12 мес. после лечения

	до лечения		p	Через 6 мес.		p	Через 12 мес.		p
	Группа наблюдения n = 32 (Me; Min- Max)	Группа сравнения n = 30 (Me; Min- Max)		Группа наблюдения n = 32 (Me; Min- Max)	Группа сравнения n = 30 (Me; Min- Max)		Группа наблюдения n = 32 (Me; Min- Max)	Группа сравнения n = 30 (Me; Min- Max)	
АБ	7,3± 0,116 (5; 1-7)	7,38±0,2 (5; 1-7)	0,56	4,21 ±0,1 (4; 1-7)	5,35±0,2 (5; 1-7)	0,68	2,1 ±0,113 (4; 1-7)	5,12 ±0,2 (4; 1-7)	0,12
ДС	3,4± 0,092 (2; 1-5)	2,8±0,1 (3; 1-5)	0,23	1,85 ±0,09 (3; 1-5)	1,74±0,1 (2; 1-4)	0,4	1,1 ±0,097 (2; 1-5)	1,2 ±0,1 (2; 1-4)	0,35
ДПС	2,3± 0,119 (5; 1-7)	2,1±0,2 (5; 1-7)	0,15	1,6 ±0,1 (5; 1-7)	1,92±0,2 (5; 1-7)	0,89	1,1 ±0,102 (5; 1-7)	1,3 ±0,24 (5; 1-7)	0,41
РС	2,5± 0,118 (5; 1-7)	2,54±0,2 (5; 1-7)	0,27	2,35 ±0,1 (5; 1-7)	2,4±0,2 (5; 1-7)	0,77	2,0 ±0,112 (4; 1-7)	2,2 ±0,2 (5; 1-7)	0,42
СЗ	6,4± 0,091 (2; 1-5)	6,5±0,1 (3; 1-5)	0,32	3,2 ±0,02 (2; 1-5)	5,1±0,08 (2,5;1-4)	0,26	2,36 ±0,087 (2; 1-5)	4,4 ±0,15 (2,5;1-4)	0,37
ШСИ	25,4± 0,092 (2; 1-5)	24,32±0,1 (3; 1-5)	0,15	17,32 ±0,09 (3; 1-5)	20,44±0,1 (2; 1-4)	0,45	16,3 ±0,097 (2; 1-5)	18,3 ±0,1 (2; 1-4)	0,26

Примечание: АБ- абдоминальная боль, ДС- диарейный синдром, ДПС- диспептический синдром, РС- рефлюксный синдром, СЗ- синдром запоров, ШСИ – шкала суммарных измерений.

Данные опросника GSRS до лечения свидетельствуют об отсутствии различий между группами по шкалам опросника. В течение года после начала наблюдения имелась положительная динамика в обеих группах. Однако, за

указанный период времени отмечены достоверные различия выраженности гастроинтестинальных синдромов между группами. Так, например, в группе наблюдения установлены достоверно более низкие значения показателей по шкале абдоминальная боль и синдром запоров – в течении года отмечено снижение на 70,9% и 32,6% соответственно, диспепсического синдрома – на 47,4%, диарейного синдрома – на 36,6%, в то время как в группе сравнения снижение показателя «АБ» - на 41,4%, «СЗ» – на 31,4%, «ДПС» - на 49,5%. В группе сравнения были не достоверными улучшения по шкале диарейный синдром, а в обеих группах не достоверными явились изменения шкалы рефлюкс - синдрома. Полученные данные по опроснику GSRS до лечения демонстрируют, что ведущими синдромами у больных с ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом у пациентов обеих групп были абдоминальная боль и синдром запоров. После начала терапии в течении года выраженность данных синдромов в обеих группах снижалась, что говорит об улучшении качества жизни пациентов и эффективности проводимого лечения. Обращает на себя внимание, что снижение вышеуказанных показателей, равно как и повышение КЖ пациентов были достоверно более значимым в группе наблюдения. Последнее может говорить о том, что применение ректальной пены Салофальк в комплексном лечении хронического дивертикулита приводит к повышению эффективности проводимой терапии.

Таким образом, проведенное исследование комплексного применения ректальной пены Салофальк, Рифаксимины и пребиотиков показывает достоверное ($p < 0,05$) улучшение результатов лечения хронического дивертикулита с левосторонним поражением ободочной кишки. Полученные данные согласуются с исследованиями иностранных ученых об эффективности вышеуказанной схемы лечения - терапия хронического дивертикулита с применением препаратов Рифаксимины и Месалазина. [188,193]. Однако применение пероральных форм препаратов 5- АСК требует увеличения разовой дозы до 2-4 мг в сутки, что приводит к появлению побочных эффектов

(лейкопения, диспепсии, эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки) и увеличению стоимости лечения. Одним из механизмов усиления эффективности терапии является применение ректальных форм Салофалька. Радиоизотопные исследования меченного технецием пены Салофальк показали, что данная пена при ректальном введении распространяется ретроградно по сигмовидной и нисходящей кишке вплоть до селезеночного угла толстой кишки, а у некоторых пациентов препарат достигает поперечной ободочной и даже восходящей кишки [167]. Таким образом, при применении пены обеспечивается адекватная доставка активной субстанции во все дистальные отделы толстой кишки, а отсутствие адсорбции в тонкой кишке сводит к минимуму побочные эффекты. За счет высоких адгезивных свойств пена Салофальк обеспечивает оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью слизистой оболочки. Это позволяет уменьшить суточную дозу месалазина, вводимого ректально до 1–2 г. Кроме того, уменьшение вводимого ректально объема препарата особенно важно для пациентов, которым трудно «удерживать» клизмы в течение 30 минут.

3.4 Результаты превентивной аргон - плазменной коагуляции перидивертикулярных сосудов в профилактике рецидивных дивертикулярных кровотечений

При проведении колоноскопии из 67 пациентов в 62 случаях (92,5%) источник дивертикулярного кровотечения был установлен, у 5 пациентов кровоточащий дивертикул не был верифицирован. Были выявлены следующие признаки ДК (таблица 25): у 3 пациентов активное кровотечение (у одного из дивертикула сигмовидной кишки и у двух в восходящей ободочной кишке), у 8 пациентов некровоточащий видимый сосуд (у пяти в восходящей и у трех в поперечной ободочной кишке, у 56 пациентов фиксированный тромб (у 9 в сигмовидной кишке, у 11 в нисходящей, у 14 в поперечной и в 22 случаях в восходящей ободочной кишке (рисунок 21).

Таблица 25- Выявленные источники дивертикулярного кровотечения

Дивертикулярное кровотечение, n=62		Абс. количество	%
1. Активное кровотечение	1.Активное кровотечение из видимого сосуда дивертикула	3	4,8
	2. Подтекание крови из- под сгустка дивертикула	5	8
2. Состоявшееся кровотечение	1. Видимый тромбированный сосуд дивертикула	2	3,2
	2. Фиксированный сгусток дивертикула	52	84



Рисунок 21- Фиксированный сгусток в устье дивертикула явился самой частой эндоскопической находкой при дивертикулярных кровотечениях

Для изучения эффективности превентивной АПК для профилактики рецидивов дивертикулярных кровотечений все пациенты были разделены на две группы (группа наблюдения -32 пациента, группа сравнения- 35 пациентов). В таблице 26 приведены характеристики пациентов обеих групп, существенных различий по каким-либо параметрам между ними не было отмечено. Все

пациенты завершили наблюдение (100%), их медиана срока наблюдения (межквартильный диапазон) составил 40,8 (61,4) месяцев. В группе наблюдения 32 пациентам (из них 21 мужчин, 11 женщин; средний возраст 68.5 (\pm 11.3) лет) была проведена эндоскопическая элективная аргон-плазменная коагуляция перидивертикулярных сосудов, у 35 пациентов в группе сравнения (22 мужчин, 13 женщин, средний возраст 66.7 (\pm 13.9) лет) эндоскопических вмешательств не проводилось. В обеих группах в течение года проводилось одинаковое консервативное лечение: Дицинон 1т 3 раза в день 10 дней в месяц, Месалазин 700 мг. 2 раза в день 7 дней в месяц, отменены антиагрегантные и антикоагулянтные препараты. У 13 пациентов группы наблюдения (40,6%) и у 15 пациентов в группе сравнения (42,8%) ранее в анамнезе был один эпизод дивертикулярного кровотечения, остановившийся спонтанно после проведения консервативного лечения.

Таблица 26- Клинические характеристики пациентов обеих групп

	Группа наблюдения (n = 32)	Группа сравнения (n = 35)	P
Возраст, среднее (стандартное отклонение)	68.5 (11.3)	66.7 (13.9)	>0,05
Пол/ муж:жен	21:11	22:13	>0,05
ДК в анамнезе, n (%)	13 (40.6)	15 (42.8)	>0,05
Курение, n (%)	15 (46.8)	18 (51.4)	>0,05
Прием алкоголя, n (%)	27 (84,3)	29 (46.7)	>0,05
Прием НПВС, n (%)	1 (3.8)	6 (9.7)	>0,05
Прием дезагрегантов, n (%)	5 (19.2)	9 (14.5)	>0,05
Прием антикоагулянтов, n (%)	0 (0)	2 (3.2)	>0,05
Коморбидность, n (%)	19 (73.1)	34 (54.8)	>0,05

Результаты иммунохимического фекального гемоккультного теста через 6 и 12 месяцев

У 4 (12,5%) из 32 пациентов, пролеченных эндоскопически и у 16 (45,7%) из 35 пациентов без эндоскопического вмешательства наблюдались положительные фекальные гемоккультные тесты в течение последующего периода наблюдения через 6 месяцев. Через 12 месяцев скрытая кровь в кале обнаружена у лишь у 2 пациентов группы наблюдения (6,25%) и у 12 пациентов группы сравнения (34,3%) группы сравнения (таблица 27)

Таблица 27- Результаты иммунохимического фекального гемоккультного теста через 6 и 12 месяцев (нг/мл)

	Через 6 месяцев			Через 12 месяцев		
	≤50	50-300	>300	≤50	50-300	> 300
Группа наблюдения n= 32	28	4	—	30	2	—
Группа сравнения n= 35	19	2	14	5	23	7

Результат фекального гемоккультного теста показывает, что через 6 и 12 месяцев в группе сравнения у 65,7% и 40% соответственно и лишь у 4 и 2 пациентов (6,25%) в группы наблюдения определялась скрытая гематошезия, источником которой можно предположить, учитывая данные обследования и наличие эпизодов кровотечения в анамнезе, явились дивертикулы ободочной кишки.

Рецидив дивертикулярного кровотечения за период наблюдения

Анализ Каплана–Мейера показал, что рецидив значительно реже наблюдался ($p < 0,05$) у больных (2 пациента, 6,25%), перенесших эндоскопическое вмешательство в группе наблюдения, чем в группе сравнения (16 пациентов,

45,7%) (рис. 25). По времени возникновения рецидив также значительно раньше возник в группе сравнения, где среднее время возникновения рецидива 32.0 месяца (95% ДИ 19.5–38.5) против 57.2 месяцев (95% ДИ 35.3–60.9) соответственно в группе наблюдения.

Доля объектов исследования, у которых рецидив ДК не случился на определённый момент времени («выживаемость») в группе наблюдения оказалась выше, чем у пациентов группы сравнения (рисунок 22).

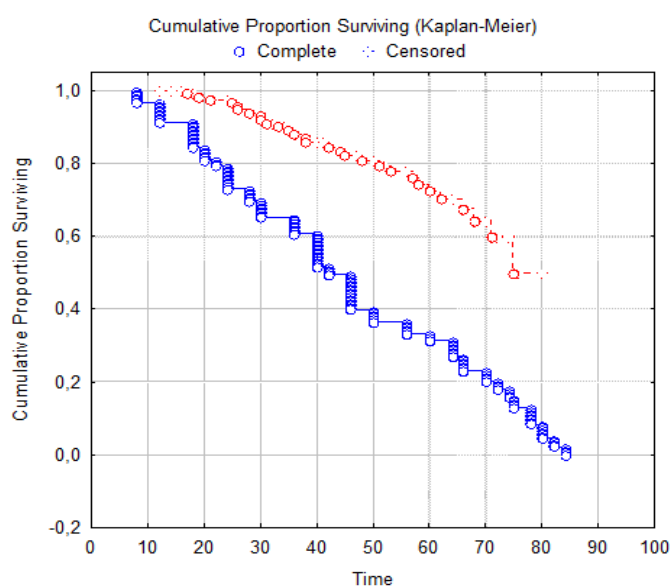


Рисунок 22 - Кумулятивная «выживаемость» по рецидивам дивертикулярного кровотечения в группах (красным цветом выделена группа наблюдения, синим группа сравнения)

Относительный риск (RR - relative risk) устойчивости клинической ремиссии между группами составил $RR = 2,89$ (95% ДИ 1.105- 3.531) при $p = 0.0001$. Последнее говорит о том, что применение в группе наблюдения превентивных перидивертикулярных аргон-плазменных коагуляций позволило сохранить пациентов в ремиссии в 2,89 раз чаще по сравнению с группой контроля.

В таблице 28 приведены результаты однофакторного анализа риска факторов для рецидивов ДК. Из таблицы видно, что доля пациентов с рецидивом ДК среди группы наблюдения, кому проведено эндоскопическая превентивная

АПК, была значительно меньше (11,2%), чем среди пациентов группы сравнения (88,8%).

Таблица 28 - Однофакторный анализ факторов риска рецидива ДК

Факторы риска		Рецидив ДК (n = 18)	Нет рецидива ДК (n = 49)	p
Возраст, лет, среднее (SD)		62.3 (10.3)	65.5 (11.5)	0.028
Пол, n (%)	Мужской	14 (77.7)	35 (71.4)	
	Женский	4 (22.3)	14 (28,6)	
Анамнез ДК, n (%)		15 (83,3)	13 (26,5)	ns
Курение, n (%)		10 (55,5)	16 (32,6)	ns
НПВС, n (%)		8 (44,4)	6 (12,2)	0,013
Антиагреганты, n (%)		5 (27,7)	11 (22,4)	0,0025
Антикоагулянты, n (%)		5 (27,7)	2 (4,1)	0,0001
Коморбидность, n (%)				
Гипертензия		11 (61,1)	23 (46,9)	0,035
Сахарный диабет		2 (10,0)	10 (20,8)	0,021
Гиперлипидемия		4 (11,1)	8 (16,3)	0,012
Локализация дивертикулеза, n (%)				
Левосторонний		2 (11,1)	25 (51)	0,032
Правосторонний		3 (16,6)	18 (36,7)	0,015
Двусторонний		13 (72,3)	6 (12,2)	0,0001
Группа наблюдения n (%)		2 (11,2)	30 (61,3)	0,0001
Группа сравнения n (%)		16 (88,8)	19 (38,7)	0,025

p= ns при $\geq 0,05$ (статистически не значимые различия)

Регрессионный анализ Кокса указывает на то, что наиболее важным риском фактором повторного кровотечения явилось наличие дивертикулярного

кровотечения в анамнезе (OR=3.27). Кроме того, немаловажным фактором представляется коморбидность, в особенности ИБС (OR= 3.15), а также прием НПВС, антиагрегантов и антикоагулянтов (OR 2.11, 2.67 и 1.20 соответственно, $p < 0,05$) (таблица 29).

Таблица 29 - Регрессионный анализ Кокса факторов риска рецидива дивертикулярного кровотечения

	Относительный риск	95% ДИ	p
Возраст, лет	1.95	0.92–1.03	0.027
Анамнез ДК	3.27	0.95–5.11	0.012
Курение	2.05	0.67–4. 42	0.191
Прием алкоголя	1,71	0,27- 3,15	0,256
НПВС	2.11	0.75–4.05	0.002
Антикоагулянты	1.20	0.78-3,98	0.003
Антиагреганты	2.67	0.73–4.93	0.001
Коморбидность, n (%)			
Гипертензия	0.5	0.23–3.28	0.031
ИБС	3,15	0,35-2,72	0,001
Сахарный диабет	0.47	0.21–1.45	0.028
Гиперлипидемия	0.18	0.13–1.21	0.001
Локализация дивертикулеза (сравнительно с левосторонним)			
Правосторонний	1.5	0.17–1.98	0.043
Двусторонний	3. 48	0.23–4.19	0.015
Эндоскопическое вмешательство	0.18	0.84–3.36	0.235
Консервативное лечение	2,89	0.35- 4.87	0,003

Последнее согласуется с сообщениями ряда исследователей о том,

использование аспирина или НПВС, а также антикоагулянтов повышает риск возникновения ДК и его рецидива [11, 12, 23]. Наличие двустороннего дивертикулеза явилось гораздо более значимым фактором риска ДК, чем правостороннее поражение (ОР= 3.48 и 1,5 соответственно, $p < 0,05$). Однако, в нашем исследовании, не было обнаружено значимых ассоциаций между рецидивом ДК и вредными привычками (курение, употребление алкоголя).

Анализ Каплана–Мейера демонстрирует значительно большее количество рецидивов кровотечения в консервативной группе лечения по сравнению с группой наблюдения, пациентам которой проводилось эндоскопическое вмешательство (ОР= 2,89 в группе сравнения против ОР=0,18 в группе наблюдения).

Клинический случай №1. 67-летний мужчина Л. в течении последних семи лет наблюдался с хронической ишемической болезнью сердца, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) (2004г.), нарушением ритма сердца с фибрилляцией предсердий, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 2А, функциональный класс (ФК) 2ст. В 2014г. перенес аортокоронарное шунтирование, в 2015г. установку электрокардиостимулятора. С 2014г. проводилась антикоагулянтная терапия варфарином и клексаном, при этом пациент отмечал периодически примесь крови в стуле. Первый эпизод массивного толстокишечного кровотечения состоялся в марте 2015г., в связи с чем пациент был госпитализирован в колопроктологическое отделение больницы г.Уфы с Диагнозом: Дивертикулярная болезнь ободочной кишки; осложнение: дивертикулярное кровотечение. Гемостаз достигнут консервативными методами, включая проведение гемотрансфузий.

В последующем в течении года, учитывая сопутствующую патологию, пациент продолжал прием варфарина, но также отмечал примеси крови в стуле. В феврале 2016г. на фоне приема антикоагулянтов у пациента повторился эпизод массивной гематошезии. Показатели гемодинамики были следующими: артериальное давление 90/55 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений 128 в

минуту. Лабораторные данные на момент поступления составили: уровень гемоглобина 55 г/л., количество эритроцитов $2,3 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитов $12 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $175 \times 10^9/\text{л}$, гематокрит 27%. По данным фиброзофагогастродуоденоскопии было исключено кровотечение из верхних отделов ЖКТ. После проведения гемостатической и гемотрансфузионной терапии, включающей переливания свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы состояние пациента стабилизировалось, кровотечение спонтанно остановилось в течении 1-х суток. Однако, на 2-и сутки гематошезия возобновилась и после подготовки к исследованию препаратом ПЭГ была выполнена колоноскопия. Проведена тотальная колоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки. В сигмовидной ободочной кишке визуализирован дивертикул с широким устьем (1,5X1,0см.) с тромботическими массами в дне, из- под которых подтекала свежая кровь (рисунок 23).



Рисунок 23 - В полости дивертикула визуализируются тромботические массы, из-под которого подтекает свежая кровь

Полость дивертикула была тампонирована гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar», через 5 минут кровотечение остановилось (рисунок 24).



Рисунок 24 - Тампонирование полости дивертикула гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar»

В течении последующего 1 месяца наблюдения повторных кровотечений не отмечалось, и пациент был взят на повторную колоноскопию. При повторном осмотре полость дивертикула сигмовидной кишки была свободной, слизистая розовая, в шейке которого располагалась поверхностно лежащая сосудистая сеть. Произведена АПК всех видимых сосудов устья дивертикула, осложнений и никаких побочных эффектов не было отмечено. Пациент наблюдался у участкового терапевта и кардиолога, продолжил прием антикоагулянтов. В течении года наблюдения после проведенной колоноскопической манипуляции у пациента не было отмечено рецидивов толстокишечного кровотечения, и пациент не отмечал примеси крови в стуле, тест на оккультную кровь в кале был отрицательным.

Клинический случай № 2. 72-летний мужчина С. с Диагнозом: ИБС, ПИКС (2009), нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, ХСН 2ст., ФК 2ст. В октябре 2015 года во время стационарного лечения в кардиологическом отделении получал НПВС (аспирин 0,25г. 1 раз в сутки), дезагреганты (пентоксифиллин). Ранее кровь в стуле не отмечал, обследование толстой кишки не проводилось, язвенной болезни не было. На 7 – сутки стационарного лечения у больного началась массивная гематошезия, резкая слабость, артериальное давление 85/50 мм.рт.ст., частота сердечных сокращений 138 в минуту.

Лабораторные показатели: эритроциты $2,1 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин 58 г/л, гематокрит 29%, лейкоциты $16 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов $198 \times 10^9/\text{л}$. В отделение реанимации пациенту была проведена интенсивная терапия с гемотрансфузией препаратами свежезамороженной плазмы и эритроцитарной массы. Фиброэзофагогастродуоденоскопия исключала кровотечение из верхних отделов ЖКТ. После стабилизации состояния (АД 100/75 мм.рт.ст., пульс 105 в минуту) на 2 – сутки после начала гематохезии пациенту решено было провести колоноскопию, поскольку у больного продолжалось выделение крови со стулом, хотя и в меньшем количестве. Подготовка была проведена путем пероральной лаважа раствором препарата ПЭГ. На колоноскопии выявлена в небольшом количестве свежая кровь в просвете сигмовидной кишки, затрудняющая детальный осмотр. После интенсивной промывки просвета кишки водой и аминокaproновой кислотой через инструментальный канал эндоскопа в сигмовидной ободочной кишке визуализированы единичные дивертикулы (в количестве 5) с устьем 0,2- 0,5см., в просвете которых определялись сгустки темной крови. С целью уточнения источника кровотечения была проведена бензидиновая проба: после промывания дивертикулов от сгустков в их полость через катетер заливали подготовленный реактив. В одном из дивертикулов сигмовидной кишки с устьем 5мм. были замечена положительная реакция-окрашивание в синий цвет. Просвет дивертикула тампонирован гемостатическим материалом «Surgicell Fibrillar». Кровотечение остановилось в течение четырех минут после тампонирования. В течение 3 недель наблюдения гематохезии не отмечалось. На 21- сутки пациенту после повторной очистки кишечника препаратом ПЭГ проведена повторная колоноскопия. Просвет ранее кровоточащего дивертикула был свободным, в его шейке поверхностно располагались два сосуда. Произведена коагуляция сосудов устья дивертикула с помощью АПК. В последующем повторных кровотечений на протяжении полутора года последующего амбулаторного наблюдения у пациента не наблюдалось.

Таким образом, результаты показывают, что проведенная превентивная аргон - плазменная коагуляция перидивертикулярных сосудов позволила в 2,89 раз уменьшить число рецидивов дивертикулярных кровотечений, нередко требующих интенсивной терапии и гемотрансфузии. Нами выполнена первичная колоноскопия в течение 48 часов после начала гематохезии, подготовка проведена с помощью препарата на основе полиэтиленгликоля. Ранее были описаны различные методы эндоскопического гемостаза, показавшие эффективность при ДК, такие как инъекции эпинефрина, электрокоагуляция, эндоскопическое лигирование дивертикулов. Однако, в доступной литературе не было сообщений о профилактическом применении коагуляции перидивертикулярных сосудов. Наиболее важными факторами риска рецидива ДК являются наличие дивертикулярного кровотечения в анамнезе (ОР=3.27), коморбидность, в особенности ИБС (ОР= 3.15), а также прием НПВС, антиагрегантов и антикоагулянтов (ОР 2.11, 2.67 и 1.20 соответственно, $p < 0,05$), правосторонняя и двусторонняя локализация дивертикулов (ОР 1,5 и 3,48 соответственно).

Глава 4. Заключение

В естественных условиях непосредственно с поверхности толстой кишки миоэлектрическая активность не может быть легко измерена, в этой связи, в данном исследовании была предпринята попытка апробировать и оценить методику внутрикишечной регистрации потенциалов толстой кишки во время проведения колоноскопии. В данном исследовании была выявлена сильная прямая и достоверная корреляционная связь между уровнем потенциалов и количеством рядов глакомышечного актина. При сравнении данных элетромиографических исследований миоэлектрическая активность существенно не различались между пациентами без дивертикулов и пациентами с ДОК, однако, были выявлены аналогичные изменения уровня потенциалов толстой кишки у пациентов с СРК и СНДБ. Вышеуказанные данные указывают на сходные изменения тонической активности между СРК и СНДБ, что, кроме того, может объяснять СРК-подобные симптомы у больных с СНДБ. Иная картина миоэлектрической активности была выявлена у пациентов с ДБОК- в данной группе уровень потенциалов был самым низким (0,24мВ). При корелляционном анализе связи уровня потенциалов и УЗИ толщины сигмовидной кишки в группе пациентов с ДБОК установлена обратная достоверная и сильная по силе корреляционная связь ($r=-0,86$). Для СНДБ коэффициент корреляции между УЗИ толщины стенки и уровнем потенциалов равен 0,4 (прямая, средняя, достоверная связь). Результаты анализа электромиографических и морфологических данных исследования свидетельствует о том, что при ХД для левой половины ободочной кишки характерными являются структурные изменения стенки кишки, а именно замещение гладкой мускулатуры ободочной кишки соединительной тканью, наиболее выраженное при стенозах, а также нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя. Последнее говорит о том, что

внутрикишечная регистрация миоэлектрической активности достоверно отражает функциональное состояние гладкой мускулатуры ободочной кишки, и, наряду с другими критериями может быть использована как объективный маркер при установлении показаний к оперативному лечению.

В настоящем исследовании проведена оценка ФК в качестве маркера активности и предиктора рецидива воспаления при ДБОК, осложненной хроническим дивертикулитом. Результаты данного исследования показали, что ФК является чувствительным и надежным индикатором выраженности воспалительного процесса при хроническом дивертикулите. ФК также коррелирует с тяжестью дивертикулярного воспаления по эндоскопическому индексу DISA, а также степенью гистологической активности. ФК и СРБ явились единственными параметрами, которые были связаны с большей активностью воспаления в дивертикулах, однако, ФК превосходил СРБ по чувствительности и специфичности. Последнее можно объяснить тем, что поскольку нейтрофилы являются основными источниками реактивных производных кислорода, активных липидов, воспалительных цитокинов и протеаз, наличие кальпротектина в фекалиях является прямо пропорциональным количеству миграции нейтрофилов в сторону ЖКТ. Вышеуказанное говорит о том, что уровень ФК может непосредственно отражать активность процессов воспаления слизистой оболочки кишечника, в том числе и при дивертикулите. С другой стороны, такие качества методики измерения ФК, как простота, безвредность и неинвазивность востребованы при дивертикулитах. Результаты нашего исследования согласуются с литературными данными, в которых показано, что ФК является хорошим маркером для установления активности воспалительных процессов в слизистой толстой кишки. Установленное значимое повышение уровня ФК при ХД говорит об имеющем место хроническом неспецифическом воспалении слизистой дивертикулов. Диагностическая ценность ФК была столь же эффективна, как и СРБ, и превосходила СОЭ и лейкоцитоз. Помимо этого, корреляция была сильнее, чем таковая между СОЭ и активностью заболевания. Как параметр

дифференциации активности воспаления ФК значительно коррелирует с эндоскопической и гистологической активностью, и этот вывод согласуется с литературой. Найденные различия могут быть обусловлены тем, что ФК является локальным и прямым признаком воспаления кишечника, в то время как СРБ, СОЭ и лейкоцитоз являются системными и косвенными показателями заболевания ЖКТ.

Полученные данные выявили существенную связь между ФК и эндоскопической и гистологической активностью. Здесь можно провести некоторые сходства с ВЗК. Так, например, ранее было показано, что эндоскопические находки коррелируют с уровнями ФК у пациентов с ВЗК. Кроме того, установлено, что концентрации ФК коррелирует с данными гистологических исследований настолько, что даже было предложено представить его более чувствительным индикатором, чем эндоскопия в оценке активности ВЗК. Последнее можно объяснить тем, что большинство пациентов с ВЗК в клинической ремиссии имеет остаточное воспаление слизистой оболочки толстой без макроскопических изменений, и у некоторых со временем развивается симптоматический рецидив. Кроме того, в исследованиях показано, что ФК может являться предиктором клинических рецидивов при ВЗК и также предложено, что уровень ФК может быть использован в качестве маркера ответа на лечение у пациентов с ВЗК [172,187]. В нашем исследовании было отмечено, что уровень ФК является высоко чувствительным маркером для дифференциации активного воспаления при ХД и его пороговое значение («точка отсечения» - cut-off value) составляет 135 мг/л. Оптимальный уровень значимости уровня кальпротектина для установления активности воспаления при ВЗК окончательно не установлен, тем более не встречались подобные данные в литературе при ХД. Кроме того, разные (cut-off value) «точки отсечения» значений предлагаются для разных категорий пациентов, и, они повышены для пациентов с известными воспалительными явлениями, и уменьшены для целей скрининга. Однако необходимо отметить, что ФК в настоящее время является дополнительным

методом исследования и не является «золотым стандартом» определения активности заболевания при ВЗК, а отсутствие общепринятого порогового значения для ФК ограничивает его использование в клинической практике. Практикующие врачи должны быть осведомлены о том, что ложноотрицательный тест ФК может привести к задержке диагностики и лечения, а ложноположительный результат к ненужным дополнительным вмешательствам. Образование большого количества нейтрофилиных инфильтратов в слизистой оболочке может быть иметь место при многих инфекционных болезнях, также как повышается уровень ФК при органических заболеваниях ЖКТ. Таким образом, к ограничениям использования ФК необходимо назвать невозможность дифференциации между дивертикулитом и ВЗК, а также другими инфекционными колитами. Вышеуказанные ограничения говорят о том, что ФК не может занять место эндоскопии в диагностике патологии толстой кишки, а лишь являться дополнением к эндоскопическому исследованию в клинической практике. Тем не менее, ФК имеет хорошую диагностическую точность для отличия воспалительных и функциональных кишечных заболеваний [123]. В нашем исследовании мы наблюдали существенную разницу уровня ФК между пациентами с хроническим дивертикулитом и СРК. Таким образом, определение уровня ФК является значимым маркером активности воспаления слизистой оболочки дивертикулов у пациентов с ДБОК, осложненной ХД. Кроме того, ФК может использоваться в качестве показателя эффективности проводимой противовоспалительной терапии и предиктора рецидива ХД.

Результаты лечения пациентов с ДБОК, осложненной ХД оказались лучше в группе наблюдения, где комплексное лечение проводилось совместно с применением ректальной пены Салофальк. Полученные данные согласуются с исследованиями западных ученых об эффективности вышеуказанной схемы лечения - терапия ДБОК с применением препаратов Рифаксимины и Салофалька. В крупных исследованиях показано, что данная схема не позволяет достичь полной ремиссии или избежать рецидивов у половины пациентов, в ряде случаев

таким больным требуется повышение дозы месалазина и /или назначение антибиотиков [125]. Применение более высоких доз препаратов 5-АСК и нерациональное назначение антибиотиков приводит к увеличению частоты побочных эффектов и зачастую к большим экономическим затратам. Доставке преоральных форм 5-АСК к «мишеням» в виде воспаленных дивертикулов, как правило, препятствуют нарушения моторной функции, сегментация и компартментация ободочной кишки, стаз кишечного содержимого в полости дивертикулов в виде фекалитов. Таким образом, одним из путей решения вышеуказанных недостатков перорального приема препаратов 5- АСК является введение в дистальные отделы толстой кишки лекарственного вещества с помощью клизм и пены. Ректальная пена Салофальк имеет ряд преимуществ перед клизмами, такие как: высоковязкая пена обладает великолепными адгезивными свойствами, быстро распространяется по левой половине толстой кишки, и очень долго удерживается на ее слизистой оболочке, вызывает минимальное чувство распирания, отсутствуют проблемы с удержанием. Перечисленные преимущества позволяют достигать высокую эффективность в течении длительного времени. Вышеуказанное накладывает определенные перспективы на применение ректальных форм Салофальк в лечении хронического дивертикулита, поскольку излюбленной локализацией дивертикулитов является сигмовидная кишка. Результаты проведенного исследования показывают, применение ректальной пены Салофальк позволяет в 3,67 раз больше сохранять пациентов в ремиссии. Достоверно большее количество рецидивов в группе сравнения говорит также о том, что применение пены Салофальк усиливает противорецидивный эффект комплексного лечения. Повышение КЖ пациентов и более значимый уровень ремиссии ($p=0,025$) в группе наблюдения свидетельствуют о эффективности и безопасности применения ректальной пены Салофальк в комплексном лечении ДБОК, осложненной ХД.

В данном исследовании при изучении эффективности превентивных АПК перидивертикулярных сосудов были выявлены факторы риска рецидивирующих

ДК. Независимыми факторами риска рецидива ДК являются правосторонняя и двусторонняя локализация дивертикулов, прием НПВС, антиагрегантов и антикоагулянтов, наличие коморбидных заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет), в то время как влияние потребления алкоголя и курение не было значимым. В связи с вышеуказанным у пациентов, принимающих одно или более НПВП и/или антитромбоцитарных препаратов, необходимо оценивать риск возникновения дивертикулярного кровотечения при наличии дивертикулеза, во- вторых, проводить профилактические мероприятия. В настоящее время отсутствует консенсус в отношении наиболее подходящих методов лечения, так же, как и не существует эффективных способов профилактики дивертикулярного кровотечения. Когда и как выполнять колоноскопию в лечении острых дивертикулярных кровотечений находится под дискуссией [59, 60, 75, 135, 150, 154]. Jensen et al. (2009) рекомендуют колоноскопию между 6 и 12 часов после госпитализации, так как неотложная колоноскопия может найти признаки дивертикулярного кровотечения (активное кровотечение, видимый сосуд без активного кровотечения, тромб) у 20% больных с тяжелым кровотечением [135]. Важным ключом к успешной визуализации источника кровотечения является адекватная подготовка толстой кишки к исследованию [59, 60, 75, 135, 150, 154]. Нами выполнена первичная колоноскопия в течении 48 часов после начала гематошезии, подготовка проведена с помощью препарата на основе ПЭГ. Ранее были описаны различные методы эндоскопического гемостаза, показавшие эффективность при дивертикулярного кровотечения, такие как инъекции эпинефрина, электрокоагуляция, эндоскопическое лигирование дивертикулов. Однако, в доступной литературе не было сообщений о профилактическом применении коагуляции перидивертикулярных сосудов. Результаты показывают, что проведенная превентивная аргон- плазменная коагуляция перидивертикулярных сосудов позволяет в 2,89 раз снизить число рецидивов дивертикулярных кровотечений, нередко требующих интенсивной терапии и гемотрансфузии.

ВЫВОДЫ

1. Уровень постоянного потенциала, регистрируемый внутрикишечным способом, имеет прямую, сильную и достоверную корреляционную связь с количеством рядов гладкомышечных волокон мышечного слоя. У больных с хроническим рецидивирующим дивертикулитом ободочной кишки при длительном течении, в отличие от симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни, при электромиографическом исследовании наблюдается снижение уровня постоянного потенциала левых отделов ободочной кишки: в сигмовидной кишке до 0,103 мВ; в нисходящей ободочной кишке до -0,093 мВ; в поперечно-ободочной до -0,081 мВ., что при морфологическом исследовании соответствует замещению гладкой мускулатуры мышечного слоя ободочной кишки соединительной тканью, достигающее наибольшей выраженности при стенозах. Исследование уровня потенциала ободочной кишки наряду с другими критериями может стать объективным маркером при установлении показаний к оперативному лечению.

2. Показатель уровня концентрации фекального кальпротектина с пороговым значением уровня значимости («точка отсечения» cut-off value) 135 мг/л, является высокочувствительным предиктором рецидива воспаления при хроническом дивертикулите, коррелирующий (x^2) с такими высоковалидными критериями активности воспаления, как гистологический индекс Рейли и эндоскопическая шкала DISA. Исследование фекального кальпротектина позволяет дифференцировать хронический дивертикулит от синдрома раздраженного кишечника, не прибегая к повторной колоноскопии.

3. При комплексном лечении больных с хроническим дивертикулитом применение пены салофальк, в отличие от приема препарата салофальк внутрь, позволяют достоверно снизить интенсивность воспаления слизистой оболочки ободочной кишки (Гистологический индекс Рейли с 3 баллов до 1,2, эндоскопический индекс DISA с 3 баллов до 1), достоверно ($p=0,0021$) уменьшить патогенную микрофлору, высеиваемую из дивертикулов, отечность кишечной

стенки (УЗИ регистрируемая средняя толщина с $4,5\pm 0,02$ до $2,2\pm 0,05$ мм), обеспечивая уменьшение рецидивов заболевания на 87%, и, по данным гастроэнтерологического опросника GSRS - повышение качества жизни.

4. После состоявшегося кровотечения из толстой кишки у больных с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, после исключения других источников кровотечения и при стабильном состоянии пациента, на 3-4 сутки показано проведение колоноскопии после предварительной подготовки к исследованию препаратами полиэтиленгликоля, что позволяет в 75-85 % случаев обнаружить дивертикул, приведший к гематохезии. Эндоскопическая привентивная аргон - плазменная коагуляция перидивертикулярных сосудов потенциальных источников кровотечения является эффективным и безопасным способом гемостаза, позволяющим в 2,89 раз снизить риск рецидива кровотечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внутрикишечная регистрация миоэлектрической активности позволяет получить дополнительные данные о функциональном состоянии ободочной кишки и может стать полезным инструментом для дифференциальной диагностики и коррекции лечения.
2. Определение уровня кальпротектина является значимым маркером при диагностике активности воспаления слизистой дивертикулов у пациентов с дивертикулярной болезнью, осложненной хроническим дивертикулитом. Кальпротектин является дополнением к эндоскопическому исследованию в клинической практике и может быть использован в качестве показателя эффективности проводимой противовоспалительной терапии и предиктором рецидива при хроническом дивертикулите.
3. Применение ректальной пены Салофальк является эффективным и безопасным в лечении больных с дивертикулярной болезнью ободочной кишки, осложненной хроническим дивертикулитом и позволяет добиться купирования воспалительного процесса в дивертикулах и достичь стойкой ремиссии.
4. Колоноскопия в большинстве случаев при дивертикулезе ободочной кишки является безопасной и может быть ключевым моментом в диагностической программе и адекватного клинического лечения у пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки. При наличии распространенного дивертикулеза, крупных дивертикулов, стенотических ригидных участков ободочной кишки колоноскопию необходимо проводить осторожно с минимальной инсуфляцией воздуха. При эндоскопической находке дивертикулита исследование необходимо завершить, поскольку риск перфорации не может быть полностью исключен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы лечения геронтологических больных с дивертикулярной болезнью, осложненной кровотечением / А.А. Погосян, М.Л. Скобло, И.В. Ефросинина [и др.] // Колопроктология. - 2015. - № S1. - С. 106-107.
2. Андреев, А.Л. Лапароскопическая хирургия осложненного дивертикулеза толстой кишки / А.Л., Андреев, А.Б. Морозов, А.О. Самойлов // Колопроктология. - 2015. - №1. - С. 96.
3. Ачкасов, С.И. Патоморфология дивертикулеза толстой кишки / С.И. Ачкасов // Архив патологии. - 1994. - Т.56, №3. - С. 30 - 35.
4. Болихов, К. В. Острые воспалительные осложнения дивертикулярной болезни ободочной кишки. Клиника, диагностика, лечение: дис.... канд. мед. наук 14.00.17 / Болихов Кирилл Валерьевич. - М., 2006 - 238 с.
5. Борисов, А.Е. Кровотечение из дивертикулов ободочной кишки / А.Е. Борисов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2001. - Т.160, №3. - С.96 - 98.
6. Борота, А.В. Оценка результатов лечения пациентов по поводу осложненных форм дивертикулеза толстой кишки/ А.В. Борота, А.П. Кухто, А.К. Чихрадзе // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2012. - Т.3, №4.- С. 470 - 471.
7. Буторова, Л.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение: пособие для врачей/ Л.И. Буторова. - М.: Медицина, 2011. - 48 с.
8. Возможности повышения эффективности терапии при язвенном колите / С.И. Ситкин, Т.Н. Жигалова, Н.О. Коновалова [и др.] // Врач. - 2011. - № 10. - С. 42-46.
9. Воробьев, Г.И. Основы колопроктологии/ Г.И. Воробьев. - М.: Медицина, 2006-432с.
10. Галиуллин, Р.Н. Лапароскопические операции в неотложной хирургии органов брюшной полости / Р.Н. Галиуллин // Креативная хирургия и онкология. - 2014. - № 4. - С. 25-28.

11. Гапонов, И.В. Дивертикулярная болезнь толстой кишки как причина толстокишечных кровотечений / И.В. Гапонов, Е.А. Ярошенко // Медицина транспорта Украины. - 2014. - № 3 (51). - С. 34-40.
12. Гапонов, И.В. Особенности диагностики и лечения острого дивертикулита толстой кишки / И.В. Гапонов // Новости хирургии. - 2014. - Т. 22, № 6. - С. 687-692.
13. Головенко, О.В. Эффективность пищевых волокон из оболочки семян подорожника овального (псиллиум) в лечении внутренних болезней / О.В. Головенко, Т.Л. Михайлова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2010. - № 2. - С. 15- 23.
14. Гудкова, Р.Б. Клиническое значение сывороточных цитокинов при дивертикулярной болезни толстой кишки у пожилых / Р.Б. Гудкова, С.В. Левченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010. - № 12. - С. 27-30.
15. Диагностика и хирургическое лечение перфорации дивертикула ободочной кишки / К.В. Болихов, А.Г. Манвелидзе, Л.Б. Мишуков [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2009. - № 3. - С. 14 - 20.
16. Диагностика ишемических повреждений кишечника при некоторых острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости / В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, Р.Б. Сагитов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. - 2017. - Т. 7, № 3. - С. 12-19.
17. Дивертикулярная болезнь (дивертикулез) толстой кишки. Усовершенствованная медицинская технология: методические рекомендации / Ком. по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, М-во здравоохранения и соц. развития Российской Федерации, Санкт-Петербургская гос. мед. акад. им. И. И. Мечникова; [принимали участие: В. Г. Радченко, С.И. Ситкин, А.И. Кяккенен и др.]. - Спб., 2010. - 23с.

18. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика и наблюдение в условиях поликлиники / О.Н. Минушкин, М.А. Кручинина, Т.В. Стеблецова [и др.] // Кремлевская медицина. - Клинический вестник. - 2013. - № 3. - С. 90-95.
19. Дивертикулярная болезнь толстой кишки, осложненная кровотечением / Н.В. Ташкинов, В.И. Ташкинов [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. - 2001. - № 3.- С. 56-58.
20. Дивертикулярная болезнь толстой кишки / В.М. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев [и др.] - М.: «Джангар», 2007. - 192 с.
21. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки / В.М. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, Д.И. Мехдиев [и др.] - М.: Медицинская книга, 2016. - 260 с.
22. Дивертикулярная болезнь толстой кишки, осложненная свищами // М.В. Тимербулатов, Ф.М. Гайнутдинов [и др.] // Колопроктология. - 2013.- № 3 (45).- С. 21-25.
23. Зароднюк, И.В. Использование рентгенологического метода для оценки изменений кишечной стенки при дивертикулезе толстой кишки / И.В. Зароднюк // Вестник рентгенологии и радиологии. - 1995. - №3.- С.34 - 37.
24. Илюхина, В.М. Сверхмедленные физиологические процессы организма человека / В.М. Илюхина. - М.: Медицина, 1984. - 235с.
25. «Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки». Экспертная комиссия Общероссийской общественной организации «Ассоциация колопроктологов России». / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, Л.А. Благодарный [и др.] - М., 2013. - 23с.
26. Клинико-морфологические варианты дивертикулярной болезни толстой кишки / С.В. Левченко, Л.Б. Лазебник, В.Б. Потапова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2013. - № 3.- С. 23-30.
27. Ковальская, С.Ф. Диагностика и лечение сочетаний дивертикулярной болезни с некоторыми заболеваниями толстой кишки у лиц пожилого и старческого

возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Ковальская Светлана Флюсовна. - Уфа, 2000. - 23с.

28. Козлова, И.В. Клинико-лабораторные критерии оценки эффективности рифаксими́на в комбинированной терапии дивертикулярной болезни кишечника / И.В. Козлова, Ю.Н. Мясина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2009. - № 5. - С. 37-41.

29. Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта / С. Г. Штофин, М.Н. Чеканов, А.М. Чеканов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2011. - Т. 4, № 3. - С. 605-611.

30. Кручинина, М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика, лечение, профилактика обострений в условиях поликлиники: дис. ...канд. мед. наук: 14.00.05 / Кручинина Марина Анатольевна. - М.: 2015. - 166с.

31. Лазебник, Л. Б. Моторная активность толстой кишки при дивертикулезе / Л.Б. Лазебник, А.Э. Лычкова, С.В. Левченко // Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. - 2008. - Т. 1, Прил. № 1. - С. 183 – 184.

32. Лазебник, Л.Б. Симптоматическая дивертикулярная болезнь толстой кишки у больных старших возрастных групп: клиника и диагностика ее ишемического варианта / Л.Б. Лазебник, С.В. Левченко // Практическая медицина. -2014. - № 1 (77). - С. 94-98.

33. Левченко, С.В. Дивертикулярная болезнь ободочной кишки: современное состояние проблемы / С.В. Левченко // Клиническая геронтология. - 2008. - Т.14, №1.- С.35-37.

34. Левченко, С.В. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: подходы к лечению / С.В. Левченко // Фарматека. - 2014. - № 2 (275). - С. 16-22.

35. Левченко, С.В. Роль иммунной системы в развитии структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки при дивертикулезе / С.В. Левченко // Терапевтический архив. - 2011. - Т.83, №2. - С.29-33.

36. Левченко, С.В. Медикаментозная терапия неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки / С.В. Левченко, Л.Б. Лазебник // *Consilium Medicum*. -2014. -Т. 16, № 8. - С. 21-23.
37. Левченко, С.В. Этиология и патогенез дивертикулярной болезни толстой кишки / С.В. Левченко// *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2011. - № 2. - С. 93-96.
38. Лутков, И.В. Изучение эффективности препарата Альфа - Нормикс (Рифаксимин) в лечении пациентов с дивертикулярной болезнью, ассоциированной со средним и тяжелым дисбактериозом кишечника / И.В. Лутков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. - 2009. - № 2. - С. 99- 103.
39. Малиновский, С.Ю. Трудности выбора хирургической тактики при перфорации дивертикулов сигмовидной кишки / С.Ю. Малиновский // *Клиническая хирургия*. - 1990. - №2. - С.49 - 50.
40. Малосимптомная дивертикулярная болезнь толстой кишки: морфология её слизистой / С.В. Левченко, В.Б. Потапова, Р.Б. Гудкова [и др.] // *Клиническая геронтология*. - 2010. - Т. 16, № 1-2.- С. 9-13.
41. Морфологические аспекты и прогнозирование течения дивертикулярной болезни / В.В. Рыбачков, З.В. Таратынова, К.И. Панченко [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. -2015. - № 6. - С. 80.
42. Москалев, А.И. Клинико-морфофункциональные параллели при хронических осложнениях дивертикулярной болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Москалев Алексей Игоревич. - Москва, 2007. - 24 с.
43. Мялина, Ю.Н. Клинико-лабораторные и инструментальные критерии диагностики и прогнозирования течения дивертикулярной болезни кишечника: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05 / Мялина Юлия Николаевна. - Саратов, 2008. - 24 с.
44. Новые методики эндоскопического скрининга предопухолевого патологического процесса и колоректального рака и необходимые условия их эффективного применения в

- клинической практике / С.В. Кашин, Д.В. Завьялов, А.С. Надежин [и др.] // Клиническая эндоскопия. - 2009. - № 3. - С. 7-13.
45. Николаев, В.Н. Дивертикулез ободочной кишки. Концепция этиопатогенеза / В.Н. Николаев // Кремлевская медицина. - 2000.- №2.- С.47-49.
46. Оперативное лечение пациентов с дивертикулярной болезнью толстой кишки в стадии острых и хронических осложнений / Л.А. Комарова, Б.Н. Жуков, В.Р. Исаев [и др.] // Врач-аспирант. - 2013. - Т. 61, № 6.2. - С. 342-348.
47. Орехов, О.О. Клинико - морфологические особенности осложненного дивертикулита толстой кишки / О.О. Орехов// Архив патологии. - 1999. - Т.61, №6. - С.24-26.
48. Орлова, Л.П. Возможности современной ультразвуковой диагностики дивертикулеза ободочной кишки / Л.П. Орлова, Ю.Л. Трубачева // Медицинская визуализация. - 2010. - № 1.- С. 128-129.
49. Осадчук, М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: эпидемия 21 века / М.А. Осадчук, А.А. Свистунов // Поликлиника. - 2014. - № 2. - С.-10- 16.
50. Осложненный дивертикулит толстого кишечника в молодом возрасте / Л. Ланцберг, Х. Муалем, Д. Гринберг и др. // Международный медицинский журнал. -1999. - №11 - 12. - С. 660-662.
51. Осложненные формы дивертикулярной болезни толстой кишки в практике хирурга отделения экстренной медицинской помощи/ О.В. Дмитриев, Г.И. Синенченко, Р.В. Вашетко [и др.] //Скорая медицинская помощь. - 2013. - Т. 14, № 4. - С. 071-075.
52. Острый дивертикулит сигмовидной кишки: клиника, диагностика и лечение / Г.И. Воробьев, Ю.М. Панцырев, А.П. Жученко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2007. - Т. 17, № 4. - С. 44-49.
53. Пасечников, В.Д. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта / В.Д. Пасечников, С.З. Чуков // Consilium medicum/ приложение / гастроэнтерология. - 2007. - № 2. - С. 3–12. 5.

54. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике / Смирнова Г.О., Силуянов С.В.; под ред. В.А. Ступина - М.: 2009. - 20 с.
55. Помазкин, В.И. О необходимости плановой резекции толстой кишки при осложненной дивертикулярной болезни / В.И. Помазкин // Хирургия. - 2010. - №11. - С.80-83.
56. Попков, О.В. Осложнения дивертикулярной болезни толстой кишки, методы диагностики и лечения / О.В. Попков, С.О. Попков // Колопроктология. - 2014. - № 3. - С. 96.
57. Прилепская, С.И. Распространенность дивертикулеза и опухолей толстой кишки среди взрослого населения г. Москвы с запорами и симптомами тревоги (по данным популяционного исследования МУЗА) / С.И. Прилепская, Е.Н. Барышников, Т.А. Косачева // Эксперимент. и клин. Гастроэнтерол. - 2011. - №2-С. 22-26.
58. Применение салофалька при дивертикулярных кровотечениях /А.А. Погосян, М.Л. Скобло, Л.М. Григорян [и др.] // Колопроктология. - 2015. - № S1. - С. 105.
59. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. - М.: Литтерра, 2003. - 1046 с. 24.
60. Рыбачков В.В. Результаты лечения больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки / В.В. Рыбачков, З.В. Таратынова, А.Н. Прохоцкий // Вестник национального медико - хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2014. - Т. 9, № 5. - С. 56- 58.
61. Сацукевич, В.Н. Клиническая и ультразвуковая диагностика дивертикулита толстой кишки и его осложнений / В.Н. Сацукевич // Хирургия. - 2005. - №5. - С.47-50.
62. Собственный опыт лечения осложненных форм дивертикулярной болезни толстой кишки / В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2009. - Т. 19, № 5. - С. 68 - 71.

63. Тарасенко, Т.Д. Возможности мультиспиральной томографической колонографии (виртуальной колоноскопии) в диагностике новообразований толстой кишки / Т.Д. Тарасенко, А.Р. Зубарев // Вестник РГМУ. - 2009.- №1.- С. 52- 56.
64. Таратынова, З.В. Клинические и морфологические аспекты дивертикулярной болезни: дис...канд. мед. Наук / Таратынова Зинаида Викторовна - Ярославль, 2016. - 152с.
65. Тимербулатов, М.В. Осложнения хронического дивертикулита ободочной кишки / М.В. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, Э.Н. Гайнуллина // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2016. - Т.11, №2. - С.95 - 99.
66. Тимербулатов, Ш.В. Синдромы внутриполостной и внутриорганной гипертензии. Патологические и клинические аспекты/ Ш.В. Тимербулатов // Креативная хирургия и онкология. - 2010. - № 2.- С. 32-37.
67. Трубачева, Ю.Л. Роль ультразвуковых методов исследования в диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее хронических воспалительных осложнений / Ю.Л. Трубачева, Л.П. Орлова, И.В. Калинина // Колопроктология. - 2014. - № 1. - С. 86 - 92.
68. Тупикова, А.П. Особенности моторной функции толстой кишки у больных дивертикулезом / А.П. Тупикова, Л.Ф. Подмаренникова // Тезисы докл. Региональной научно- практической конференции. - Куйбышев. - 1990. - С. 40 - 41.
69. Фёдоров, И.В. Роль лапароскопии в лечении острого дивертикулита / И.В. Фёдоров // Московский хирургический журнал. - 2012. - № 4. - С. 36-40.
70. Хирургия дивертикулярной болезни толстой кишки / М.В. Тимербулатов, А.А. Ибатуллин, Ф.М. Гайнутдинов [и др.] // Колопроктология. - 2014. - № S3. - С. 108 -108а.
71. Хирургическое лечение больных с осложнёнными формами дивертикулярной болезни толстой кишки / Г.И. Чибисов, А.Н. Блинников, М.М. Бубнов [и др.] // Колопроктология. - 2014. - № S3. - С. 100-101.

72. Хронический дивертикулит (клиника, диагностика, лечение, прогноз) / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2011. - №4. - С.4-12.
73. Шашко, М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки, осложненная кровотечением / М.А. Шашко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2001. - №3. - С.56-58.
74. Шельгин, Ю.А. Классификация дивертикулярной болезни / Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, А.И. Москалёв // Колопроктология. - 2014. - № 4 (50). - С. 5 - 13.
75. Шептулин, А.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика, лечение / А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - Т. 16, №5. - С.44 - 49.
76. Шкляев, А.Е. Динамика качества жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника в процессе медикаментозной и немедикаментозной терапии / А.Е. Шкляев, А.С. Пантюхина, Ю.В. Горбунов // Архивъ внутренней медицины. - № 2(22). - 2015. - С. 45- 48.
77. A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis / A.F. Peery, P.R. Barrett, D. Park [et al.] // Gastroenterology. - 2012. - Vol. 142, № 2. - P. 266 - 272.
78. ACPGBI position statement on elective resection for diverticulitis / J.B. Fozard, N.C. Armitage, J.B. Schofield [et al.] //Colorectal Dis. - 2011.- Vol. 13, № 3. - P. 1-11.
79. Accuracy of CT Colonography for Detection of Large Adenomas and Cancers / C.D. Johnson, M.H. Chen., A.Y. Toledano [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2008. - Vol. 359, № 12. - P. 1207-1217.
80. Acute colonic diverticulitis: a systematic review of diagnostic accuracy / G. Liljegren, A. Chabok, M. Wickbom [et al.] //Colorectal Dis. - 2007. - Vol. 9, № 6. - P. 480- 488.
81. Aldoori, W. Preventing diverticular disease. Review of recent evidence on high - fibre diets / W. Aldoori, R. Harshman // Can. Fam. Physician. - 2002. – Vol. 48. - P.1632.

82. Ambrosetti, P. Acute diverticulitis of the left colon: value of the initial CT and timing of elective colectomy / P. Ambrosetti // *J. Gastrointest. Surg.* - 2008. - Vol. 12. - P. 1318-1320.
83. Anaya, D. Risk of emergency colectomy and colostomy in patients with diverticular disease / D. Anaya, D. Flum // *Arch. Surg.* - 2005. - Vol. 140. - P. 681- 685.
84. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis / D.M. Shabanzadeh, P. Wille - Jorgensen // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2012. - Vol. 14, № 11. - P 90 - 92.
85. Assesment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease / A. Tursi, G. Brandimarte, W. Elisei [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2008.- Vol. 42. - P. 669- 703.
86. Assessment of Risk for Recurrent Diverticulitis A Proposal of Risk Score for Complicated Recurrence / V. Sallinen, J. Mali, A. Leppäniemi [et al.] // 2015. - *Medicine.* - Vol. 94, № 8. - P. 1115-1117.
87. Assisi, R.F. Trattamento combinato acido butirrico/mesalazina nella rettocolite ulcerosa in attivita lieve-moderata. Risultati di uno studio policentrico pilota / R.F. Assisi // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* - 2008. - Vol. 54, № 3. - P. 231- 238.
88. Aydin, H.N. Diverticulitis: when and how to operate? / H.N. Aydin, F.H. Remzi // *Dig. Liver Dis.* - 2004. - Vol. 36.- P. 435–445.
89. Brandimarte, G. Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease / G. Brandimarte, A. Tursi // *Med. Sci. Monit.* - 2004. - Vol. 10, № 5. - P. 170- 173.
90. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A.F. Peery, E.S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology.* -2012. - Vol. 143, № 5. - P. 1179 - 1187.
91. Byrnes, M.C. Antimicrobial therapy for acute colonic diverticulitis / M.C. Byrnes, J.E. Mazuski // *Surg. Infect. (Larchmt).* - 2009. - Vol. 10, № 2. - P. 143-154.
92. Chronic Diverticulitis: Clinical, Radiographic, and Pathologic Findings / L. Shaiman, M. Levine, A. Levin [et al.] // *A.J.R.* - 2008. – Vol. 191. - P. 522 - 528.

93. Collins, D. Modern Concepts in Diverticular Disease / D. Collins, C. Winter // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2015- Vol. 49. - P. 358 - 369.
94. Colonic high-amplitude propagated contractions (mass movements): repeated 24-h studies in healthy volunteers / G. Bassotti, C. Betti, C. Fusaro [et al.] // *J. Gastrointest. Motil.* - 1992. - Vol. 4. - P.187-191.
95. Colonic diverticular hemorrhage associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, low-dose aspirin, antiplatelet drugs, and dual therapy/ N. Nagata, R. Niikura, T. Aoki // *J. Gastroenterol. Hepatol.* -2014. - Vol. 29. - P. 1786- 1793.
96. Effective Management of Severe Diverticular Bleeding in Japanese Patients/ Y. Nakagawa, T. Kamano, N. Ohmiya [et al.] // *J. Colitis. Diverticulitis.* - 2006. - Vol. 1. - P. 106.
97. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management - a prospective study of 542 patients / P. Ambrosetti, C. Becker, F. Terrier // *Eur. Radiol.* - 2002. - Vol. 12. - P. 1145- 1149.
98. Colonic diverticulosis in Hong Kong distribution pattern and clinical significance / C.C. Chan, K.K. Lo, E.C. Chung [et al.] // *Clin. Radiol.* - 2008. - Vol. 53(11). - P. 842-844.
99. Colonic motility in man: features in normal subjects and in patients with chronic idiopathic constipation / G. Bassotti, G. Iantorno, S. Fiorella [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 1999. - Vol. 94- P. 1760 -1770.
100. Colonoscopy following nonoperative management of uncomplicated diverticulitis may not be warranted / M.S. Brar, G. Roxin, P.B. Yaffe, J. Stanger [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* - 2013. - Vol. 56. - P. 1259- 1264.
101. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: A population-based case-control study / D.J. Humes, K.M. Fleming, R.C. Spiller [et al.] // *Gut.* - 2011. - Vol. 60, № 2. - P. 219 -224.
102. Conservative treatment of acute colonic diverticulitis: are antibiotics always mandatory? / F. Hjern, T. Josephson, D. Altman [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2007. - Vol. 42. - P. 41–47.

103. CT-colonography in the follow-up of acute diverticulitis: patient acceptance and diagnostic accuracy/ A. Chabok, K. Smedh, S. Nilsson [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* - 2013. - Vol. 48. - P. 979 - 986.
104. Delvaux, M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention / M. Delvaux // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2003. - Vol. 18, № 3. - P.71-74.
105. Development and validation of histological index for UC / M. Mahmoud, G. Brian, Z. Guangyong [et al.] // *Gut.* - Vol. 66. - P. 50- 58.
106. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: A population-based study / H.K. Jung, R.S. Choung, G.R. Locke [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 105, № 3. - P. 652 -661.
107. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease / D.M. Commane, R.P. Arasaradnam, S. Mills [et al.] // *World J. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 15(20). - P. 2479 - 2488.
108. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians / FL. Crowe, P.N. Appleby, N.E. Allen [et al.] // *B.M.J.* -2011. - Vol.19. - P. 343.
109. Diverticular disease in the elderly / G. Comparato, A. Pilotto, A. Franze [et al.] // *Dig Dis.* - 2007. - Vol. 25. - P.151–159.
110. Diverticular disease and the risk of colon cancer - a population-based case-control study / J. Granlund, T. Svensson, F. Granath [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2011.-Vol. 34, № 6. - P. 675 - 681.
111. Diverticulitis in the United States: 1998-2005. Changing patterns of disease and treatment / D.A. Etzioni, T.M. Mack, R.W. Beart [et al.] // *Ann. Surg.* - 2009. - Vol. 249. - P. 210-217.
112. Diverticulosis and colorectal cancer: between lights and shadows / S. Morini, A. Zullo, C. Hassan // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2008. - Vol. 42. - P. 763- 765.

113. Diverticulosis and diverticulitis form no risk for polyps and colorectal neoplasia in 4,241 colonoscopies / M.M. Meurs-Szojda, J.S. Terhaar sive Droste, D.J. Kuik // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2008.-Vol. 23.- P. 979- 984.
114. Does a colonoscopy after acute diverticulitis affect its management? : A single center experience / H. Schmilovitz-Weiss, E. Yalunin, M. Boaz [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2012. - Vol. 46, № 4. - P. 317- 320.
115. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study / H. Yokoyama, S. Takagi, Y. Kinouchi [et al.] // *Inflamm. Bowel. Dis.* - 2007. - Vol. 13. - P.1115-11120.
116. Eastwood, M. Colonic diverticula / M. Eastwood // *Proceedings of the Nutrition Society.* - 2003. -Vol. 62, № 1. - P. - P. 31- 36.
117. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease / L. Gatta, N. Vakil, D. Vaira [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2010. - Vol. 44, № 2. - P. 113-119.
118. Elective surgery after acute diverticulitis / S. Janes, A. Meagher, F.A. Frizelle // *Br. J. Surg.* - 2005. - Vol. 92. - P.133–142.
119. Endoscopic evaluation of the colon after an episode of diverticulitis: A call for a more selective approach / B.J. Wall, E.M. Reuling, E.C. Consten [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2012. - Vol. 27, № 9. - P. 1145 - 1150.
120. Epidemiological trends and geographic variation in hospital admissions for diverticulitis in the united states / G.C. Nguyen, J. Sam, N. Anand // *World J. Gastroenterol.* -2011. - Vol. 17. - P. 1600 - 1605.
121. Everhart, J.E. Burden of digestive diseases in the United States part II: Lower gastrointestinal diseases / J.E. Everhart, C.E. Ruhl // *Gastroenterology.* - 2009. - Vol. 120, № 3. - P. 741- 754.
122. Farrell, J.J. Treatment of bleeding colonic diverticula by endoscopic band ligation: an in-vivo and ex-vivo pilot study/ J.J. Farrell, F. Graeme-Cook, P.B. Kelsey // *Endoscopy.* - 2003. - Vol. 35, № 10. - P. 823 - 829.

123. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case - control study / A. Tursi, G. Brandimarte, W. Elisei [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2009. - Vol. 24. - 49 - 55.
124. First results of epidemiological study MUZe (prevalence of colon diverticulosis, colorectal polyps and colorectal cancer among adult population of Moscow with chronic constipation and alarm symptoms) / L. Lazebnik, E. Baryshnikov, A. Parfenov [et al.] // *Scandinavian J. of Gastroent.* - 2010. - V. 45, № 247. - P. 86.
125. For the DIVA Investigator Group. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial / N. Stollman, S. Magowan, F. Shanahan [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2013. - Vol. 47. - P. 621- 629.
126. Frieri, G. Management of colonic diverticular disease / G. Frieri, M.T. Pimpo, C. Scarpignato // *Digestion.* - 2006. - Vol. 73, №1. - P. 58 - 66.
127. Ghorai, S. Endoscopic findings of diverticular inflammation in colonoscopy patients without clinical acute diverticulitis: prevalence and endoscopic spectrum / S. Ghorai, T.M. Ulbright, D.K. Rex // *Am. J. Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 98.- P. 802-806.
128. Guidelines of diagnostics and treatment of acute left-sided colonic diverticulitis/ C.S. Andeweg, I.M. Mulder, R.J. Felt - Bersma [et al.] // *Dig. Surg.* - 2013. - Vol. 30 - P. 278 -292.
129. Guzzo, J. Diverticulitis in young patients: is resection after a single attack always warranted? / J. Guzzo, N. Hyman // *Dis Colon Rectum.* - 2004.- Vol. 47.- P. 1187–1190.
130. Hansen, O. Prophylaktische operation bei der divertikelkrankheit des kolons–stufenkonzeptdurchexaktstadieteilung / O. Hansen, W. Stock // *Langenbecks Arch. Chir. (Suppl II.)* - 1999.- P. 1257-1260.
131. Heritability and familial aggregation of diverticular disease: A population-based study of twins and siblings / L.L. Strate, R. Erichsen, J.A. Baron [et al.] // *Gastroenterology.* - 2013. - Vol. 144, № 4. - P. 736 -742.

132. Hjern, F. Smoking and the risk of diverticular disease in women / F. Hjern, A. Wolk, N. Håkansson // *B. J. Surg.* - 2011. – Vol. 98, № 7. - P. 997-1002.
133. High-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis / F.P. Anne, R. B. Patrick, P. Doyun [et al.] // *Gastroenterology.* - 2012. - Vol. 2. - P. 266 -272.
134. Histologic Inflammation Is a Risk Factor for Progression to Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis: A Cohort Study / G. Roopeli, H. Noan, I. Steven [et al.] // *Gastroenterology.* - 2007. - Vol. 133. - P. 201- 205.
135. Hospitalization for acute diverticulitis does not mandate routine elective colectomy / G. Broderick-Villa, R.J. Burchette, J.C. Collins [et al.] // *Arch. Surg.* - 2005.- Vol. 140.- P. 576-581.
136. Huang, W.Y. Association between colonic diverticular disease and colorectal cancer: a nationwide population-based study / W.Y. Huang // *Clin. Gastroenterology and Hepatology* - 2014. - P. 1288- 1294.
137. Humes, D.J. Changing Epidemiology: Does It Increase Our Understanding? / D.J. Humes // *Dig Dis.* - 2012. - Vol. 30. - P. 6–11.
138. Increased risk for irritable bowel syndrome after acute diverticulitis / H.D. Cohen, G. Fuller, R. Bolus [et all.] // *Clin. Gastroentrol. Hepatol.* - 2013. - Vol.11. - P. 1614 - 1619.
139. Indications for elective sigmoid resection in diverticular disease / B.R. Klarenbeek, M. Samuels, M.A. Wal [et al.] // *Ann. Surg.* - 2010. - Vol. 251, № 4.- P. 670-674.
140. Inflammatory manifestations at colonoscopy in patients with colonic diverticular disease / A. Tursi, W. Elisei, G.M. Giorgetti [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2011. - Vol. 33. - P. 358-365.
141. Intermittent versus every-day mesalazine therapy in preventing complications of diverticular disease: a long-term follow-up study / A. Tursi, F. Mario, G. Brandimarte [et al.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* - 2013. - Vol. 17. - P. 3244 - 3248.

142. Is colonoscopy still mandatory after a CT diagnosis of leftsided diverticulitis: can colorectal cancer be confidently excluded? / K.C. Lau, K. Spilsbury, Y. Farooque [et al.] // *Dis Colon Rectum*. - 2011. - Vol. 54. - P. 1265 -1270.
143. Itzkowitz, S.H. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases / S.H. Itzkowitz, N. Harpaz // *Gastroenterology*. - 2004. - Vol. 126, № 6. - P. 1634- 1648.
144. Is early colonoscopy beneficial in patients with CT-diagnosed diverticulitis? / A. Elmi, S.S. Hedgire, V. Pargaonkar [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* - 2013. - Vol. 200. - P. 1269 -1274.
145. Jacobs, D.O. Clinical practice. Diverticulitis / D.O. Jacobs // *N. Engl. J. Med.*- 2007. - Vol. 357, № 20. - P. 2057- 2066.
146. Laparoscopic lavage for perforated diverticulitis: a population analysis / A.C. Rogers, D. Collins, G.C. O’Sullivan [et al.] // *Dis Colon Rectum*. - 2012. – Vol. 55. - P. 932 - 938.
147. Laparoscopic Lavage for Perforated Diverticulitis With Purulent Peritonitis: A Randomized Trial / A. Thornell, E. Angenete, T. Bisgaard [et al.] // *Ann. Intern. Med.* 2016.- Vol. 164.- P. 137.
148. Laparoscopic vs. open resection for diverticular disease: A metaanalysis of non-randomized studies / S. Purkayastha, V.A. Constantinides, P.P. Tekkis [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. - 2006. - Vol. 49. - P. 446 - 463.
149. Lee, K.M. Clinical significance of colonic diverticulosis associated with bowel symptoms and colon polyp / K.M. Lee // *J. Korean Med. Sci.*- 2010.- Vol. 25.- P. 1323- 1329.
150. Long- Term Clinical Course after Conservative and Endoscopic Treatment of Colonic Diverticular Bleeding Digestion / A. Mizuki, M. Tatemichi, A. Nacazawa et al.// *Digestion*. - 2016. - Vol. 94, № 4. - P. 186- 191.
151. Long-term follow-up after first acute episode of sigmoid diverticulitis: is surgery mandatory?: a prospective study of 118 patients / R.C. Chautems, P. Ambrosetti, A. Ludwig [et al.] // *Dis. Colon Rectum*.-2002.- Vol. 45.- P.962–966.

152. Low amplitude propagated contractile waves: a relevant propulsive mechanism of human colon / G. Bassotti, M. Clementi, E. Antonelli [et al.] // *Digest. Liver. Dis.* - 2001. - Vol. 33. - P. 36- 40.
153. Mesalamine did not prevent recurrent diverticulitis in phase 3 controlled trials / J.B. Raskin, A.K. Michael, M.M. Jamal [et al.] // *Gastroenterology.* - 2014. - Vol. 147, № 4. - P. 793- 802.
154. Meta - analysis: longterm therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease / M. Bianchi, V. Festa, A. Moretti [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2011. - Vol. 33. - P. 902-910.
155. Myoelectric and manometric patterns of human rectosigmoid colon in irritable bowel syndrome and diverticulosis / M. Katschinski, P. Lederer, Ellerman A. [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1990. - Vol. 25. P. 761- 768.
156. Once daily 3 g mesalamine is the optimal dose for maintaining clinical remission in ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized, controlled dose-ranging study / W. Kruis, L. Jonaitis, J. Pokrotnieks [et al.] // *Gastroenterology.* - 2008. - Vol. 134, № 4. - P. 489.
157. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double- blind, double-dummy, randomized, noninferiority trial / W. Kruis, G. Kiudelis, I. Racz [et al.] // *Gut.* - 2009. - Vol. 58, № 2. - P. 233–240.
158. One stage sigmoid colon resection for perforated diverticulitis (Hinchey stages III and IV) / S. Richter, W. Lindemann, O. Kollmar [et al.] // *World J. Surg.*- 2006. – Vol. 30. - P. 1027-1032.
159. Oral intake of poppy seed: a reliable and simple method for diagnosing vesico-enteric fistula / H. Schwaibold, C. Popiel, E. Geist [et al.] // *J. Urol.* - 2001.- Vol. 166, № 2.- P. 530 - 531.
160. Physical activity decreases diverticular complications / L.L. Strate, Y.L. Liu, W.H. Aldoori [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 104. - P. 1221 - 1230.

161. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study / F.S. Velayos, E.V. Loftus, T. Jess [et al.] // *Gastroenterol.* - Vol. 130. - P. 1941 - 1949.
162. Primary resection with anastomosis vs. Hartmann procedure in nonelective surgery for acute colonic diverticulitis: a systematic review / V.A. Constantinides, P.P. Tekkis, T. Athanasiou [et al.] // *Dis. Colon Rectum.* - 2006. - Vol. 49, № 7. - P. 966- 981.
163. Progression from incidental diverticulosis to acute diverticulitis / K. Shahedi, G. Fuller, R. Bolus [et al.] // *Gastroenterology.* - 2012. - Vol. 142, № 5. - P. 144.
164. Prospective randomized trial comparing short-term antibiotic therapy versus standard therapy for acute uncomplicated sigmoid diverticulitis / C. Schug - Pass, P. Geers, O. Hügel [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2010.- Vol. 25, № 6. - P. 751- 759.
165. Prospective study of primary anastomosis following sigmoid resection for suspected acute complicated diverticular disease / A.W. Gooszen, R.A. Tollenaar, R.H. Geelkerken [et al.] // *Br. J. Surg.* - 2001. - Vol. 88. - P. 693- 697.
166. Primary anastomosis after intraoperative colonic lavage vs. Hartmann's procedure in generalized peritonitis complicating diverticular disease of the colon / N. Regenet, P. Pessaux, S. Hennekinne [et al.] // *Int. J. Colorectal Dis.* - 2003.- Vol.18.- P. 503–507.
167. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis (review) / J.K. Marshal, M. Thabane, A.H. Steinhart [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2010. - № 1. - P. CD004115.
168. Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis / P. F. Ridgway, A. Latif, J. Shabbir [et al.] // *Colorectal Disease.* -2008. – Vol. 11. - P. 941- 946.
169. Recurrent left colonic episodes: more severe than the initial diverticulitis? / O. Pittet, N. Kotzampassakis, S. Schmidt [et al.] // *World J. Surg.* - 2009. - Vol. 33, № 3. - P. 547-552.
170. Results from percutaneous drainage of Hinchey stage II diverticulitis guided by computer tomography scan / Y. Durmishi, P. Gervaz, D. Brandt [et al.] // *Surg. Endosc.* -2006. - Vol. 20. - P.1129 - 1133.

171. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study / K. Suzuki, S. Uchiyama, K. Imajyo [et al.] // *Digestion*. - 2012. - Vol. 85. - P.261- 265.
172. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease / J.A. Tibble, G. Sigthorsson, S. Bridger [et al.] // *Gastroenterology*. - 2000.- Vol.119. - P. 15–22.
173. «Risk of colorectal adenomas, advanced adenomas and cancer in patients with colonic diverticular disease: Systematic review and meta-analysis» / V. Jaruvongvanich, A. Sanguankeo, K. Wijarnpreecha [et al.] // *Digestive Endoscopy*. - 2017- Vol. 29 - P. 73-82.
174. Routine screening for colon cancer after conservative treatment of diverticulitis / P.J. Schout, E.J. Spillenaar Bilgen, M.J. Groenen // *Dig. Surg.* - 2012. - Vol. 29, № 5. - P. 408 - 411.
175. Salzman, H. Diverticular disease: diagnosis and treatment / H. Salzman, D. Lillie // *Am. Fam. Physician*. - 2005. - Vol. 72. - P. 1229 - 1234.
176. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis / M. Rutter, B. Saunders, K. Wilkinson [et al.] // *Gastroenterology*. - 2004. - Vol. 126. - P. 189- 194.
177. Sigmoid diverticulitis: a systematic review / A.M. Morris, S.E. Regenbogen, K.M. Hardiman // *JAMA*. -2014. - Vol. 311. - P. 287- 297.
178. Spectrum of disease and outcome of complicated diverticular disease / A.M. Bahadursingh, K.S. Virgo, D.L. Kaminski [et al.] // *Am. J. Surg.* - 2003.- Vol. 186. - P. 696 -701.
179. Spiller, R. How inflammation changes neuromuscular function and its relevance to symptoms in diverticular disease / R. Spiller // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2006. - Vol. 40, № 3. - P. 117- 120.
180. Standards Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Practice parameters for sigmoid diverticulitis / J. Rafferty, P. Shellito, N.H. Hyman [et al.] // *Dis. Colon Rectum*. - 2006. – Vol. 49. - P. 939 - 944.

181. Surgery for diverticulitis in the 21st century: a systematic review / S.E. Regenbogen, K.M. Hardiman, S. Hendren [et al.] // *JAMA Surg.* - 2014. – Vol. 149. - P. 292–303.
182. Systematic review and metaanalysis of the role of routine colonic evaluation after radiologically confirmed acute diverticulitis / P.V. Sharma, T. Eglinton, P. Hider [et al.] // *Ann. Surg.* - 2014. - Vol. 259. - P. 263- 272.
183. The changing paradigm for the treatment of colonic hemorrhage: superselective angiographic embolization / J. Barros, L. Rosas, J. Cohen [et al.] // *Dis Colon Rectum.* -2002. - Vol. 45, № 6. - P. 802-808.
184. The genetic influence on diverticular disease - a twin study / J. Granlund, T. Svensson, O. Olen [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* - 2012. - Vol. 35, № 9. - P. 1103- 1107.
185. The Hartmann procedure. First choice or last resort in diverticular disease? / C. Belmonte, J.V. Klas, J.J. Perez [et al.] // *Arch. Surg.* - 1996. - Vol. 131. - P. 612 - 615.
186. The feasibility and risk of early colonoscopy in acute diverticulitis: a prospective controlled study / A. Lahat, H. Yanai, Y. Menachem [et al.] // *Endoscopy.* - 2007. - Vol. 39, № 6. - P. 521-524.
187. The role of calprotectin in predicting endoscopic post-surgical recurrence in asymptomatic Crohn's disease: a comparison with ultrasound / A.1.Orlando, I. Modesto, F. Castiglione // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* - 2006.- Vol. 10.- P.17-22.
188. Therapeutic and prophylactic role of mesalazine (5-ASA) in symptomatic diverticular disease of the large intestine. 4 year follow-up results / E. Trepsi, C. Colla, P. Panizza [et al] // *Minerva Gastroenteroloġo Dietol.* – 1999.- Vol. 45. P. 245 - 252.
189. There is no increased risk for colorectal cancer and adenomas in patients with diverticulitis: a retrospective longitudinal study / T.J. Lam, M.M. Meurs - Szojda, L. Gundlach [et al.] // *Colorectal Dis.* - 2010. - Vol. 12. - P. 1122–1126.
190. Treatment of acute diverticulitis laparoscopic lavage vs resection (DILALA): Study protocol for a randomized controlled trial / A. Thornell, E. Angenete, E. Gonzales [et al.] // *Trials.* - 2011. - Vol. 12. - P. 186.

191. Tsiamoulos, Z.P. Does diverticular disease protect against sigmoid colon cancer / Z.P. Tsiamoulos // *Int. J. Colorectal Disease*. - 2014. - Vol. 16. - P.70 - 71.
192. Tursi, A. Diverticular disease: a therapeutic overview /A. Tursi // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* - 2010. - Vol. 1. - P. 27-35.
193. Tursi, A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon / A. Tursi // *Expert Opin. Pharmacother.* - 2007. - Vol. 8. - P. 299 - 307.
194. Tursi, A. Segmental colitis associated with diverticulosis: complications of diverticular disease or autonomic entity? / A. Tursi // *Dig. Dis Sci.* – 2011. - Vol. 56. - P. 27 - 34.
195. Twenty-four-hour recordings of colonic motility in patients with diverticular disease /G. Bassotti, E. Battaglia, F. Spinuzzi [et al.] // *Dis. Colon. Rectum.* – 2001. - Vol. 44. - P.1814- 1819.
196. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial / B.T. Green, D.C. Rockey, G. Portwood [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2005. - Vol. 100, № 11. - P. 2395 - 2402.
197. Urgent Colonoscopy for the diagnosis and Treatment of Severe Diverticular Hemorrhage / D.M. Jensen, Machiado G.A., Jutabha R. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2000. - Vol. 342. - P. 78- 82.
198. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding / L.L. Strate, Y.L. Liu, E.S. Huang [et al.] // *Gastroenterology.* - 2011. - Vol. 140, № 5. - P. 1427 - 1433.
199. Utility of endoscopic hemoclippping for colonic diverticular bleeding / A. Hokama, T. Uehara, T. Nakayoshi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 1997. - Vol. 92, № 3. - P. 543-546.
200. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low-grade inflammation / D.J. Humes, J. Simpson, J. Smith [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* - 2012. - Vol. 24, № 4. - P. 318- 319.

201. Wedel, D. Morphologic Basis for Developing Diverticular Disease, Diverticulitis, and Diverticular Bleeding / D. Wedel // *Viszeralmedizin*. - 2015. - Vol. 31. - P. 76 - 82.
202. Weizman, A.V. Diverticular disease: epidemiology and management / A.V. Weizman, G.C. Nguyen // *Can. J. Gastroenterol.* - 2011. - Vol. 25. - P. 285-289.
203. Westwood, D.A. Routine colonoscopy following acute uncomplicated diverticulitis / D.A. Westwood, T.W. Eglinton, F.A. Frizelle // *Br. J. Surg.* - 2011. - Vol. 98, № 11 - P. 1630–1634.