DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.3.002>
УДК 616.34-007.64-02-092

Воробей А.В., Костюк С.А., Полуян О.С., Хаджи Исмаил И.А.
Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Vorobey A., Kostiuk S., Poluyan O., Haji Ismail I.
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Этиопатогенетические механизмы формирования дивертикулеза и дивертикулярной болезни ободочной кишки

Ethiopathogenetic Mechanisms of Formation
of Diverticulosis and Diverticular Disease

Резюме

Дивертикулы ободочной кишки – наиболее частое анатомическое изменение, диагностируемое при колоноскопии. Распространенность данного заболевания выше у пожилых пациентов старше 65 лет со сдвигом в сторону снижения возраста (40–45 лет). Несмотря на высокую распространенность заболевания (по разным данным, от 7 до 20%), патофизиологические механизмы его формирования до конца не изучены. Установлено, что в формировании дивертикулов участвует множество факторов, которые в настоящее время признаны факторами риска развития данного патологического процесса: генетическая предрасположенность, нарушение моторики кишечника, образ жизни (в том числе употребление алкоголя, курение, избыточная масса тела), пищевое поведение (употребление красного мяса, низкое потребление клетчатки и т. д.), нарушение состава микробиоты толстого кишечника, а также прием лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные средства, аспирин и др.).

Ключевые слова: ободочная кишка, дивертикул, дивертикулит, дивертикулярная болезнь, эпидемиология, патогенез, факторы риска.

Abstract

Colon diverticula are the most common anatomical changes diagnosed with colonoscopy. The prevalence of this disease is higher in elderly patients over 65 years old with a shift towards decrease of age (40–45 years). Despite the high prevalence of the disease (according to various sources, from 7 to 20%), the pathophysiological mechanisms of its formation are not fully understood. It was found that many factors are involved in the formation of diverticula that are currently recognized as risk factors of development of this pathological process: genetic predisposition, alteration of colonic motility, lifestyle conditions (including alcohol consumption, smoking, overweight), eating behavior (consumption of red meat, low fiber intake, etc.), alterations in colonic microbiota composition, as well as certain medications (non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin, etc.).

Keywords: colon, diverticulum, diverticulitis, diverticular disease, epidemiology, pathogenesis, risk factors.

В образовании дивертикулов ключевую роль играют изменения, происходящие в архитектонике стенки ободочной кишки, приводящие к потере ее эластичности, а также отложения незрелых волокон коллагена во внеклеточном матриксе.

■ ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулы (грыжевидные выпячивания в стенке кишечника) являются наиболее частыми анатомическими изменениями ободочной кишки. Дивертикулез ободочной кишки (дивертикулоносительство) – патологическое состояние, характеризующееся наличием в стенке кишки множественных интактных дивертикулов. Началом дивертикулярной болезни ободочной кишки (ДБОК) является развитие воспаления в слизистой уже имеющихся дивертикулов. В развитии приобретенного дивертикулеза ключевым фактором является образ жизни человека: погрешности питания (отсутствие в рационе клетчатки, свежих фруктов и овощей, употребление полуфабрикатов, нерегулярные приемы пищи), малоподвижный образ жизни, ожирение, нарушение моторики кишечника и др., что обуславливает рост заболеваемости дивертикулезом в развитых странах [1]. Патогенез дивертикулеза до конца не изучен. В настоящее время доказано, что в образовании дивертикулов ключевую роль играют изменения, происходящие в архитектонике стенки ободочной кишки, приводящие к потере ее эластичности, а также отложения незрелых волокон коллагена во внеклеточном матриксе [2].

Выделяют два типа дивертикулярной болезни ободочной кишки – «западный» и «восточный». При «западном» типе ДБОК в первую очередь поражаются левые отделы ободочной кишки. В 95% дивертикулы располагаются в сигмовидной или сигмовидной и нисходящей ободочной кишках. Наибольшее количество дивертикулов и высокая плотность их расположения имеют место в сигмовидной кишке. Эти показатели снижаются в проксимальном направлении, однако нередко бывает сегментарное поражение ободочной кишки дивертикулами, например, они локализуются в сигмовидной и поперечной ободочной кишках, а в других отделах их нет. Преимущественная географическая распространенность «западного» типа ДБОК – США, Канада, Европа, Беларусь, Россия, Австралия. «Восточный» тип ДБОК характерен для стран Азии и Африки; основная локализация дивертикулов – слепая и восходящая кишка. Распространенность этого типа в сотни раз меньше, чем его «западного» варианта.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обобщить имеющиеся литературные данные по проблеме.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать эпидемиологические данные о заболеваемости дивертикулярной болезнью, определить половозрастные различия в формировании патологического процесса.
2. Изучить основные патофизиологические механизмы формирования дивертикулита и дивертикулярной болезни.
3. Установить факторы риска развития дивертикулярной болезни.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

«Истинная» распространенность и частота дивертикулеза и ДБОК неизвестны. Эпидемиологические данные, содержащиеся в соответствующих реестрах, зачастую не содержат сведений о конкретном

фенотипе заболевания и включают любое патологическое состояние, характеризующее ДБОК.

ДБОК характеризуется множественностью клинических проявлений [3]. В связи с тем, что дивертикулез протекает бессимптомно, часто выявляется случайно при проведении диагностических манипуляций при других патологических состояниях, оценить его истинную частоту и распространенность в популяции не представляется возможным. Тем не менее можно с уверенностью утверждать, что заболеваемость дивертикулезом растет во всем мире, особенно в развитых странах, что подтверждается увеличением частоты выявления данного патологического состояния у взрослого (старше 18 лет) населения при плановом обследовании относительно другой патологии.

В Мексике распространенность дивертикулеза составляет 1,9–9,2%, тогда как в Африке распространенность колеблется от 2% в Египте до 9,4% в Нигерии [1]. Среди азиатских стран распространенность составляет 12,5% в Южной Корее и 70,1% в Японии; в Европе самый низкий уровень распространенности был зарегистрирован в Румынии (2,5%), а самый высокий – в Италии (51,4%) [1].

В западных странах дивертикулез обнаруживали в сигмовидной (левой) кишке в 90% случаев, тогда как в Японии [4] и Южной Корее [5] его чаще выявляли в восходящей (правой) кишке (75–85% случаев). Кроме того, у афроамериканцев доля дивертикулов (как по распределению, так и по общему количеству) в правых отделах ободочной кишки выше, чем у представителей белой расы [6]. Распространенность дивертикулеза, обнаруженного при колоноскопии, в странах Азии увеличилась с 13% (в период 1990–2000-х гг.) до 24% (в период 2001–2010-х гг.). Частота его выявления в правых отделах ободочной кишки также имеет тенденцию к увеличению и в западных странах [1].

Частота возникновения СНДБ ободочной кишки у пациентов с дивертикулезом составляет $\approx 25\%$ [1], острого дивертикулита – 1% (по данным 11-летнего наблюдения за такими пациентами). При этом у 1/5 пациентов с впервые возникшим острым дивертикулитом фиксируется хотя бы один рецидив заболевания [7]; у 12% пациентов острый дивертикулит осложняется перфорацией, абсцессом или формированием свища ободочной кишки. Такое осложнение, как дивертикулярное кровотечение, является наиболее частой причиной кровотечений из нижних отделов желудочно-кишечного тракта [8].

Среднее время развития эпизода острого дивертикулита составляет 7,1 года. Его частота увеличивается с возрастом пациента [1]. Самые высокие уровни заболеваемости ДБОК зарегистрированы в Японии (13–28 случаев на 1 000 000 человек), США (12–22 случая на 1 000 000 человек) и Западной Европе (8–12 случаев на 1 000 000 человек). Напротив, распространенность ДБОК низкая (0,1–5 случаев на 1 000 000 человек) в Африке и Азии (за исключением Японии). В Европе ее распространенность варьируется от страны к стране, но не зависит от географического положения. Например, Италия, Австрия и Швеция сообщают о низкой распространенности ДБОК, тогда как Германия, Франция и Великобритания – наоборот [1], что объясняется различиями в методологии, используемой для сбора эпидемиологических данных.

В большинстве стран увеличивается количество госпитализаций по поводу ДБОК: так, например, в США в 2012 г. было зарегистрировано более 216 000 госпитализаций по поводу острого дивертикулита, что на 21% превышает данные 2003 г. [7]; в Великобритании частота госпитализаций по поводу ДБОК увеличилась с 0,56 на 1000 человек в 1996 г. до 1,20 на 1000 человек в 2006 г. [1]. В Италии в период 2008–2015 гг. частота госпитализаций по поводу острого дивертикулита постоянно увеличивалась с ежегодным приростом 1,9% за счет молодых мужчин в возрасте до 40 лет, а также увеличились показатели внутрибольничной смертности во время первичной госпитализации [9].

Наиболее важным детерминирующим развитие данной патологии критерием является возраст [1, 3]. Показано, что возрастает количество первично выявленных случаев дивертикулеза у лиц в возрасте младше 40 лет, тогда как данная патология характерна для лиц старше 65 лет [1]. Так, например, в США в период 1998–2005 гг. наиболее значительный рост дивертикулеза наблюдался в группе пациентов от 18 до 44 лет, где заболеваемость за 7 лет выросла с 0,151 до 0,251 на 1000 человек населения, тогда как темпы роста заболеваемости в группе пациентов в возрасте от 45 до 64 лет были не такими значительными – с 0,650 до 0,777 за аналогичный период [10]. По состоянию на 2014 г. зарегистрированная распространенность дивертикулеза в США составила 32,6% среди лиц в возрасте 50–59 лет и 71,4% – среди лиц в возрасте старше 80 лет [7]. По данным Munie S.T. и Nalamati S.P.M., проводивших проспективный анализ данных 207 пациентов, госпитализированных с дивертикулитом в возрасте от 27 до 92 лет, средний возраст составил 61 год. При этом доля пациентов моложе 45 лет составила 21,7% (n=25), преобладали пациенты мужского пола, наблюдалось агрессивное течение заболевания с высокой частотой осложнений и рецидивов [11].

При исследовании зависимости между развитием дивертикулярной болезни и полом было установлено незначительное преобладание заболеваемости у мужчин старше 50 лет с постепенным вовлечением женского населения в возрасте старше 40 лет.

■ КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ДИВЕРТИКУЛЕЗА И ДБОК

Стенка толстой кишки состоит из слизистого, подслизистого, мышечного и серозного слоев. По строению дивертикулы разделяют на истинные, в которых прослеживаются все слои (характерны для «восточного» варианта), и ложные (псевдодивертикулы), в стенке которых отсутствует мышечный слой (характерен для «западного» варианта).

Дивертикулез, как истинный, так и ложный, протекает бессимптомно. Возникновение ДБОК может приводить к развитию острого дивертикулита, перитонита, кровотечений, кишечных перфораций ободочной кишки; межпетлевых, тазовых и забрюшинных абсцессов; межкишечных, каловезикальных и каловагинальных свищей, толстокишечной непроходимости и т. д. [12] (рис. 1).

Основными классификационными признаками ДБОК являются наличие дивертикулов и наличие воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один или несколько дивертикулов ободочной кишки.

Рис. 1. Механизмы формирования дивертикулеза и дивертикулярной болезни ободочной кишки [12]

Fig. 1. Mechanisms of formation of diverticulosis and colon diverticular disease [12]

ДБОК варьирует по степени тяжести заболевания: от симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни, основными симптомами которой являются метеоризм, нарушение моторики кишечника, застой кишечного содержимого, формирование каловых пробок, до осложненной дивертикулярной болезни с развитием вышеназванных осложнений [2, 3].

Несмотря на то что дивертикулы могут возникать в любом отделе желудочно-кишечного тракта, включая пищевод [13], желудок [14] и тонкую кишку [15], дивертикулез ободочной кишки является наиболее часто встречающимся патологическим состоянием [1–3].

■ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДИВЕРТИКУЛЕЗА И ДБОК

В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих основные патогенетические механизмы возникновения дивертикулеза и ДБОК [12] (рис. 2).

Тем не менее установлены общие биологические механизмы, лежащие в основе развития данных патологических состояний. Установлено, что этиология ДБОК отличается многофакторностью, а механизмы,

Рис. 2. Предполагаемые биологические механизмы формирования ДБОК [12]

приводящие к развитию данного патологического процесса, различны для разных проявлений заболевания. Например, патология соединительной ткани, приводящая к нарушению функций коллагена и эластина, является причиной развития бессимптомного дивертикулёза [16]. Наличие микробной флоры, имеющийся дисбактериоз кишечника или неконтролируемый прием лекарственных средств приводят к развитию острого дивертикулита или дивертикулярного кровотечения. Улучшению понимания патофизиологических механизмов развития дивертикулёза и ДБОК, а также осложнений данных патологических состояний будут способствовать результаты проводимых в настоящее время полнотомных исследований.

Наиболее распространенной считается гипотеза о том, что формирование дивертикулита происходит вследствие фекалита – закупорки и блокирования дивертикулярного мешка фекалиями. Эта обструкция,

Fig. 2. Supposed biological mechanisms of diverticular disease [12]

в свою очередь, приводит к бактериальному застою и локальной травме, сопровождающимся развитием ишемии, микроперфорации и инфекционного воспаления. Данную гипотезу подтверждают проведенные исследования операционного материала пациентов с острым дивертикулитом. Основным морфологическим заключением было наличие фекалита [17]. Также дивертикулит имеет много общих клинических и гистопатологических характеристик с острым аппендицитом, включая обструкцию аппендикса фекалитом (аппендиколитом). Однако, несмотря на фекальную закупорку, вызывающую дисбактериоз кишечника, нет прямых доказательств взаимосвязи обструкции дивертикулов фекалитом с развитием острого дивертикулита.

В отличие от острого воспаления, которое возникает при остром дивертикулите, хроническое воспаление слабой степени у пациентов с дивертикулезом приводит к развитию дивертикулита и СНДБ. Установлено, что многочисленные факторы риска развития дивертикулита, такие как диета с низким содержанием клетчатки [18], высокое потребление красного мяса [19], ожирение [20], курение [21] и отсутствие физической активности [22], которые также являются факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, связаны с формированием слабого хронического воспаления. В проведенном авторами масштабном проспективном исследовании, в которое были включены мужчины в возрасте 40–75 лет, было установлено, что степень воспалительной реакции в зависимости от рациона (отсутствие пищевых волокон и потребление красного мяса) коррелирует с риском развития дивертикулита [23]. Воспалительный потенциал рациона оценивался с использованием специального валидированного показателя, представляющего собой взвешенный индекс соотношений 9 провоспалительных и 9 противовоспалительных групп пищевых продуктов, предопределяющих количественные уровни маркеров воспаления С-реактивного белка (СРБ), IL-6 и TNFRSF1B. Было показано, что как при исследовании «случай – контроль», так и в популяции в целом высокие уровни СРБ и IL-6 коррелировали с риском развития дивертикулита, что также является подтверждением взаимосвязи хронического системного воспаления и дивертикулита [23].

Было установлено, что по сравнению с пациентами с дивертикулезом у пациентов с СНДБ происходит усиление экспрессии нейротропного фактора NK1 (тахикинина 1) и провоспалительного цитокина TNF- α , что является следствием хронического воспаления слабой степени [24]. Также у пациентов с СНДБ повышается уровень фекального кальпротектина, свидетельствующего об инфильтрации нейтрофилов в слизистую оболочку толстой кишки [25]. Тем не менее при проведении стандартной колоноскопии у пациентов с СНДБ зачастую не выявляются признаки воспаления слизистых оболочек, а исследование сыворотки крови не показывает увеличения уровней иммунных маркеров IL-6, IL-10, TNF- α и СРБ [26]. При этом эндоскопически и/или гистологически подтвержденное воспаление является фактором риска развития рецидивирующего дивертикулита [27].

■ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ

Различия в уровнях заболеваемости дивертикулезом в разных странах могут быть связаны с особенностями питания с низким содержанием клетчатки, потребляемой в западных странах. Это патогенетически связано с повышением внутрипросветного давления в толстой кишке, приводящего к образованию дивертикула [2]. Однако результаты проведенного в Японии исследования ставят под сомнение роль клетчатки у данной категории пациентов: учеными установлено, что в дополнение к диете с низким содержанием клетчатки [16] факторами риска развития дивертикулеза являются возраст, мужской пол, употребление табака, увеличение веса в зрелом возрасте, преддиабетические состояния, потребление алкоголя и повышенные сывороточные уровни триглицеридов [28].

Выявлены многочисленные факторы риска ДБОК, включая константные факторы, такие как возраст, пол и генетическая предрасположенность [29], и вариабельные факторы риска, такие как состояние микробиоты, нервно-мышечные нарушения, пищевые предпочтения, вредные привычки, образ жизни (диета и физическая активность) и бесконтрольное применение лекарственных средств [16].

Генетическая предрасположенность

В настоящее время существует несколько косвенных доказательств наличия генетической предрасположенности к развитию дивертикулеза и ДБОК. Во-первых, различающаяся четкая локализация патологического процесса (правая и левая части ободочной кишки), более высокая распространенность заболеваний в западных странах по сравнению с восточными могут свидетельствовать о генетической предрасположенности [30]. Во-вторых, ДБОК часто выявляется в составе симптомокомплекса некоторых генетических синдромов, вызванных мутациями в генах, аналогично участвующих и в развитии ДБОК. Так, например, обширный дивертикулез с ранним началом выявляется у пациентов с наследственными заболеваниями соединительной ткани – синдромами Марфана, Элерса – Данлоса, Коффина – Лоури, Вильямса – Бойрена [31]. В-третьих, проведенные популяционные исследования семейных случаев в Скандинавии показали, что риск госпитализации по поводу ДБОК у братьев и сестер в семьях с дивертикулярной болезнью выше, чем в общей популяции. Аналогичная тенденция выявлена для монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными. Таким образом, установлено, что в 50% случаев риск ДБОК, требующей госпитализации, передается по наследству [30].

При проведении исследований методом «случай – контроль» были выявлены генетические вариации в генах-кандидатах формирования дивертикулеза и ДБОК. Установлена взаимосвязь между выявлением геноварианта rs3134646 гена COL3A1, кодирующего коллаген III типа, и развитием дивертикулеза у мужчин; а также геновариантом rs7848647 гена TNFSF15, кодирующего цитокин семейства TNF, и развитием осложнений, требующих хирургического вмешательства [30]. В другом исследовании была также показана взаимосвязь наличия дивертикулеза с выявлением геноварианта RPRM, кодирующего белок, участвующий в регуляции клеточного цикла и репарации ДНК [32]. Кроме того, учеными была выявлена однонуклеотидная замена (SNP) в гене LAMB4, кодирующем субъединицу ламинина $\beta 4$ и составляющем внеклеточный матрикс, предопределяющая дебют манифестации дивертикулита в возрасте до 50 лет [33].

Проведенные масштабные генетические исследования выявили локусы восприимчивости к ДБОК [34]. Учеными из Исландии выявлены гены предрасположенности к этой болезни: ген ARHGAP15, кодирующий белки, регулирующие активность ГТФазы, и COLQ, кодирующий субъединицу коллагенового хвоста ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном соединении. Также авторами было установлено, что генетическая вариабельность гена FAM155A связана с возникновением осложнений ДБОК, в частности, требующих хирургического вмешательства [35]. Учеными из Великобритании при проведении крупномасштабного

исследования, в котором принимали участие более 27 тыс. пациентов с ДБОК (группу контроля составили 382 тыс. практически здоровых лиц), было выявлено 40 генов, имеющих четкую ассоциативную связь с развитием данной патологии, и 112 генов, предположительно связанных с ней [30]. В ходе выполнения данного исследования было дополнительно выявлено 8 генов, достоверно имеющих связь с развитием ДБ, и 2 гена, предположительно участвующих в формировании данной патологии в американской популяции [30], – они выполняют функции организации цитоскелета и внеклеточного матрикса, обеспечивают клеточную адгезию и мембранный транспорт. Использование данных Британского биобанка позволило идентифицировать в общей сложности 48 генов-кандидатов, имеющих четкую достоверную взаимосвязь с развитием дивертикулеза и ДБОК, 12 из которых были выявлены впервые [36] и ассоциируются с развитием ряда моногенных синдромов [34]. Функции данных генов связаны с изменением строения нервно-мышечной и соединительной ткани, а также гладкой мускулатуры, что играет важную роль в патогенезе болезни [34]. Кроме того, идентифицированный ген PHGR1, участвующий в функционировании эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, также имеет четкую взаимосвязь с развитием дивертикулита [36].

Вариабельные факторы риска

В одном из проведенных исследований авторами установлено, что люди из незападных стран, которые мигрировали в Швецию, имели меньший риск госпитализации по поводу ДБОК по сравнению с коренным населением Швеции. Однако после короткого (во времени) периода приспособления и принятия западного образа жизни и питания риск госпитализации по поводу ДБОК увеличивался, достигая показателей коренного шведского населения [18]. На основании полученных данных авторами делается вывод о первостепенном значении образа жизни, нежели этнической принадлежности, как фактора риска развития ДБОК.

Риск госпитализации по поводу острого дивертикулита имеет четкую ассоциацию с переменными факторами риска. В западных странах факторы, повышающие риск госпитализации, включают ожирение, высокое потребление красного мяса, гипертонию, гиперлипидемию, использование оральных контрацептивов, заместительную гормональную терапию, курение и использование некоторых лекарственных средств (аспирин, НПВП и кортикостероиды). Обращает на себя внимание и тот факт, что другие факторы имеют противоположную направленность: интенсивная и регулярная физическая активность, высокий уровень образования, высокое потребление клетчатки и отказ от красного мяса снижают риск госпитализации по поводу ДБОК. Одно из исследований показало, что соблюдение образа жизни с низким уровнем риска, определяемого как низкое потребление красного мяса, высокое потребление клетчатки, энергичная и регулярная физическая активность, ИМТ 18,5–24,9 и отказ от табака, снижает риск возникновения острого дивертикулита [18].

1. Нарушение кишечной микробиоты. На состав и функцию кишечной микробиоты оказывают влияние следующие факторы риска: рацион с низким содержанием клетчатки, ожирение, недостаточная

физическая активность. Установлено, что потребление в пищу достаточного количества пищевых волокон стимулирует выработку бактериями кишечной микрофлоры короткоцепочечных жирных кислот, которые улучшают структуру слизистой кишечника, усиливая барьерную и иммунную функцию, – бутираты короткоцепочечных жирных кислот, попадающие в толстую кишку в составе микрокапсул, снижают риск развития рецидивирующего дивертикулита [37].

В ходе проведенных исследований установлено, что микрофлора кишечника имеет существенные различия у пациентов с острым дивертикулитом в анамнезе, СНДБ, а также с другими кишечными заболеваниями. Так, у пациентов с острым дивертикулитом наблюдается снижение уровня бактерий рода *Clostridiales*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, и повышение уровня бактерий видов *Marvinbryantia* и *Subdoligranulum*, обладающих провоспалительным действием [38], по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц. Также у данных пациентов снижается углеводный метаболизм и биосинтез вторичных метаболитов, подтверждаемый исследованиями маркерных генов кишечной микробиоты, по сравнению с группой пациентов с дивертикулезом [38]. У пациентов с СНДБ также выявляются сниженные (по сравнению с пациентами с дивертикулезом) уровни *Clostridium cluster IX*, *Fusobacterium species* и *Lactobacillus species* – бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты. Также обращает на себя внимание и факт неравномерности ареала обитания микробиоты при СНДБ: количественные уровни содержания *Akkermansia muciniphila* – бактерии, разлагающей муцин и способствующей поддержанию целостности эпителиального барьера посредством подавления воспаления, снижаются по мере приближения непосредственно к дивертикулу [39]. У пациентов с острым дивертикулитом в анамнезе увеличивается содержание микроорганизмов видов *Pseudobutyrvibrio*, *Bifidobacterium* и *Christensenellaceae* [40]; у пациентов с СНДБ наблюдаются изменения фекального и мочевого метаболома [39]. Тем не менее при проведении скрининговой колоноскопии пациентов с дивертикулезом и пациентов без заболеваний толстой кишки установлено отсутствие достоверных различий в составе микробиоты [41].

2. Нервно-мышечные нарушения. Исторически развитие дивертикулеза связывали с повышением внутрикишечного давления, обусловленного низким потреблением клетчатки, и слабостью стенки толстой кишки, зачастую связанной с возрастом. В настоящее время идентифицированы локусы риска развития дивертикулеза, содержащие гены, участвующие в поддержании целостности соединительной ткани и перистальтике кишечника, что свидетельствует о влиянии нервно-мышечных нарушений на развитие дивертикулеза [30], которые, в свою очередь, больше связаны со старением, нежели с генетическими факторами.

У пациентов с дивертикулезом изменен состав соединительной ткани толстой кишки и метаболизм коллагена. При проведении морфологических исследований выявляется гипертрофия продольных и круговых слоев мышц. При проведении колоноскопии данное патологическое состояние характеризуется утолщением складок толстой кишки и уменьшением просвета [17]. Наблюдается увеличение уровней матриксных

У пациентов с острым дивертикулитом наблюдается снижение уровня бактерий рода *Clostridiales*, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты, и повышение уровня бактерий видов *Marvinbryantia* и *Subdoligranulum*, обладающих провоспалительным действием, по сравнению с контрольной группой практически здоровых лиц.

металлопротеиназ [42], снижается количество глиальных и нервных клеток [43], клеток водителей ритма [44], изменение уровней нейротрансмиттеров, их рецепторов и нейротрофических факторов [45]. Исследование моторики толстой кишки методом 24-часовой манометрии показало повышение внутрипросветного давления, усиление реакции толстой кишки на пищу и увеличение высокоамплитудных сокращений в пораженных дивертикулезом сегментах [46]. При этом выявленные нарушения могут как способствовать развитию дивертикулеза, так и являться результатом его наличия.

У пациентов с ДБОК наблюдается повышение чувствительности пораженных сегментов ободочной кишки к вздутию, которая может быть опосредована слабым хроническим воспалением и повышением уровня тахикининов [24]. Кроме того, у пациентов с ДБОК наблюдается разрастание нервных волокон в зоне дивертикулеза, что также может быть причиной висцеральной гиперчувствительности с генерацией симптомов заболевания [47]. В тканях наблюдается повышение соотношения коллагенов I и III типов, сшивание коллагеновых волокон и увеличение уровней матриксных металлопротеиназ [42]. При этом выявленные нарушения могут быть связаны как непосредственно с развитием ДБОК, так и с ее осложнениями.

3. Потребление клетчатки и красного мяса. Снижение потребления клетчатки, которое обычно наблюдается в развитых странах, сопровождается изменением пищевого поведения в сторону увеличения потребления красного мяса. Тем не менее в настоящее время не установлено четкой взаимосвязи между развитием ДБОК и пищевыми предпочтениями. Результаты проводимых исследований являются противоречивыми: по данным Aldoori et al., употребление в пищу независимо от количества красного мяса приводит к увеличению риска развития ДБОК [48], тогда как Peery et al. не выявили дозозависимый эффект по данному показателю [49].
4. Алкоголь, курение. Доступные в литературе данные проведенных метаанализов указывают на отсутствие четкой взаимосвязи между употреблением алкоголя и развитием ДБОК и дивертикулярным кровотечением [11, 12, 29].

При исследовании взаимосвязи курения и развития ДБОК данные последних лет указывают на увеличение частоты развития заболевания и связанных с ним осложнений при употреблении табака [21].

5. ИМТ и физическая активность. По данным Rosemar A. et al., множественный скорректированный риск развития ДБОК у мужчин достоверно увеличивается пропорционально ИМТ: с 2,3 при ИМТ 22,5–25 кг/м² до 4,4 при ИМТ более 30 кг/м². Увеличение физической активности не только способствует снижению риска развития ДБОК, но и значительно уменьшает вероятность развития осложнений [50].
6. Прием лекарственных средств. В многочисленных исследованиях установлено, что прием нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, аспирина, стероидов и опиатов достоверно приводит к увеличению риска развития ДБОК. Также имеются данные, доказывающие снижение риска возникновения ДБОК при приеме статинов, оказывающих протекторное действие, предотвращающее перфорацию дивертикулов [11, 12, 29, 37].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дивертикулез и дивертикулярная болезнь – повсеместно распространенные патологические состояния, поражающие не только пожилых людей, но и пациентов молодого возраста, особенно в странах с «западным» образом жизни (низкое потребление пищевых волокон, высокое потребление рафинированной пищи и красного мяса, снижение физической активности). Несмотря на широкое распространение данных заболеваний в популяции, патофизиологические механизмы их формирования до конца не изучены: не установлен полный комплекс факторов, способствующих возникновению дивертикулеза и ДБ, а также ее хирургических осложнений. В настоящее время продолжаются исследования, которые позволят улучшить наше понимание факторов риска формирования указанных патологических состояний с целью разработки новых методов диагностики, лечения и профилактики дивертикулеза и дивертикулярной болезни ободочной кишки.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Воробей А.В., Костюк С.А.; сбор материала – Полуян О.С., Хаджи Исмаил И.А.; обработка материала, написание текста – Полуян О.С.; редактирование – Воробей А.В., Полуян О.С.

Authors' contribution: concept and design of the study – Vorobey A., Kostiuk S.; collection of material – Poluyan O., Haji Ismail I.; material processing, text writing – Poluyan O.; editing – Vorobey A., Poluyan O.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tursi A. (2015) Diverticulosis today: unfashionable and still under-researched. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol. 9, no 2, pp. 213–228. doi: 10.1177/1756283X15621228
2. Schieffer K.M., Kline B.P., Yochum G.S., Koltun W.A. (2018) Pathophysiology of diverticular disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 12, no 7, pp. 683–692. doi: 10.1080/17474124.2018.1481746
3. Lanas A., Abad-Baroja D., Lanas-Gimeno A. (2018) Progress and challenges in the management of diverticular disease: which treatment? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, vol. 11. doi.org/10.1177/1756283X18789055
4. Yamamichi N. (2015) Trend and Risk Factors of Diverticulosis in Japan: Age, Gender, and Lifestyle/Metabolic-Related Factors May Cooperatively Affect on the Colorectal Diverticula Formation. *PLOS ONE*, vol. 10, no 4, e0123688. doi: 10.1371/journal.pone.0123688
5. Song J.H. (2010) Clinical Characteristics of Colonic Diverticulosis in Korea: A Prospective Study. *The Korean Journal of Internal Medicine*, vol. 25, no 4, pp. 140–146. doi: 10.3904/kjim.2010.25.2.140
6. Golder M. (2011) Demographic determinants of risk, colon distribution and density scores of diverticular disease. *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, no 8, pp. 1009–1017. doi: 10.3748/wjg.v17.i8.1009
7. Peery A.F. (2015) Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*, vol. 149, no 7, pp. 1731–1741. doi: 10.1177/1756283X15621228
8. Gralnek I.M., Neeman Z., Strate L.L. (2017) Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *New England Journal of Medicine*, vol. 376, no 11, pp. 1054–1063. doi: 10.1056/NEJMc1603455
9. Binda G.A. (2018) Trends in hospital admission for acute diverticulitis in Italy from 2008 to 2015. *Techniques in Coloproctology*, vol. 22, no 8, pp. 597–604. doi: 10.1007/s10151-018-1840-z
10. Etzioni D., Mack T., Beart R., Kaiser A. (2009) Diverticulitis in the United States: 1998–2005: Changing Patterns of Disease and Treatment. *Annals of Surgery*, vol. 249, no 2, pp. 210–217.
11. Munie S.T., Nalamati S.P.M. (2018) Epidemiology and Pathophysiology of Diverticular Disease. *Clin Colon Rectal Surg*, vol. 31, no 4, pp. 209–213. doi: 10.1055/s-0037-1607464
12. Tursi A. (2020) Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers*, vol. 6, no 1, pp. 20. doi: 10.1038/s41572-020-0153-5
13. Sato H. (2019) Esophageal diverticulum: New perspectives in the era of minimally invasive endoscopic treatment. *World J. Gastroenterol.*, vol. 25, no 12, pp. 1457–1464. doi: 10.3748/wjg.v25.i12.1457
14. Shah J., Patel K., Sunkara T., Papafragkakis C., Shahidullah A. (2019) Gastric Diverticulum: A Comprehensive Review. *Inflamm Intest Dis*, vol. 3, no 4, pp. 161–166. doi: 10.1159/000495463

15. Rangan V, Lamont J.T. (2020) Small Bowel Diverticulosis: Pathogenesis, Clinical Management, and New Concepts. *Curr Gastroenterol Rep*, vol. 22, no 1, pp. 4. doi: 10.1007/s11894-019-0741-2
16. Wess L, Eastwood M.A., Edwards C.A., Busuttill A., Miller A. (1996) Collagen alteration in an animal model of colonic diverticulosis. *Gut*, vol. 38, no 5, pp. 701–706. doi: 10.1136/gut.38.5.701
17. Wedel T., Barrenschée M., Lange C., Cossais F., Böttner M. (2015) Morphologic Basis for Developing Diverticular Disease, Diverticulitis, and Diverticular Bleeding. *Visceral Medicine*, vol. 31, no 2, pp. 76–82. doi: 10.1159/000381431
18. Liu P.H. (2017) Adherence to a Healthy Lifestyle is Associated With a Lower Risk of Diverticulitis among Men. *American Journal of Gastroenterology*, vol. 112, no 12, pp. 1868–1876. doi: 10.1038/ajg.2017.398
19. Cao Y. (2017) Meat intake and risk of diverticulitis among men. *Gut*, vol. 67, no 3, pp. 466–472. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313082
20. Ma W. (2018) Association Between Obesity and Weight Change and Risk of Diverticulitis in Women. *Gastroenterology*, vol. 155, no 1, pp. 58–66. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.057
21. Hjærn F., Wolk A., Håkansson N. (2011) Smoking and the risk of diverticular disease in women. *British Journal of Surgery*, vol. 98, no 7, pp. 997–1002. doi: 10.1002/bjs.7477
22. Strate L.L., Liu Y.L., Aldoori W.H., Giovannucci E.L. (2009) Physical Activity Decreases Diverticular Complications. *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 104, no 5, pp. 1221–1230. doi: 10.1038/ajg.2009.121
23. Ma W. (2019) Association Between Inflammatory Diets, Circulating Markers of Inflammation, and Risk of Diverticulitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 18, no 10, pp. 2279–2283. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.011
24. Humes D.J. (2012) Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 24, no 4, pp. 318–163. doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01863.x
25. Tursi A. (2008) Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 24, no 1, pp. 49–55. doi: 10.1007/s00384-008-0595-9
26. Peery A.F. (2018) Colonic Diverticula Are Not Associated With Mucosal Inflammation or Chronic Gastrointestinal Symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, no 6, pp. 884–891. doi: 10.1016/j.cgh.2017.05.051
27. Lahat A. (2019) Prolonged Recurrent Abdominal Pain is Associated With Ongoing Underlying Mucosal Inflammation in Patients who had an Episode of Acute Complicated Diverticulitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 53, no 5, pp. 178–185. doi: 10.1097/MCG.0000000000000980
28. Strate L.L., Morris A.M. (2019) Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology*, vol. 156, no 5, pp. 1282–1298. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.033
29. Böhm S.K., Kruis W. (2017) Lifestyle and other risk factors for diverticulitis. *Minerva Gastroenterol Dietol*, vol. 63, no 2, pp. 110–118. doi: 10.23736/S1121-421X.17.02371-6
30. Maguire L.H. (2018) Genome-wide association analyses identify 39 new susceptibility loci for diverticular disease. *Nature Genetics*, vol. 50, no 10, pp. 1359–1365. doi: 10.1038/s41588-018-0203-z
31. Beighton P.H., Murdoch J.L., Voteller T. (1969) Gastrointestinal complications of the Ehlers-Danlos syndrome. *Gut*, vol. 10, no 12, pp. 1004–1008. doi: 10.1136/gut.10.12.1004
32. Beasley W.D., Beynon J., Jenkins G.J.S., Parry J.M. (2008) Reprimo 824 G>C and p53R2 4696 C>G single nucleotide polymorphisms and colorectal cancer: a case-control disease association study. *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 23, no 4, pp. 375–381. doi: 10.1007/s00384-007-0435-3
33. Coble J.L. (2017) Identification of a rare LAMB4 variant associated with familial diverticulitis through exome sequencing. *Human Molecular Genetics*, vol. 26, no 16, pp. 3212–3220. doi: 10.1093/hmg/ddx204
34. Camilleri M., Sandler R.S., Peery A.F. (2020) Etiopathogenetic Mechanisms in Diverticular Disease of the Colon. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, vol. 9, no 1, pp. 15–32. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.07.007
35. Sigurdsson S. (2017) Sequence variants in ARHGAP15, COLQ and FAM155A associate with diverticular disease and diverticulitis. *Nature Communications*, vol. 8, p. 15789. doi: 10.1038/ncomms15789
36. Schafmayer C. (2019) Genome-wide association analysis of diverticular disease points towards neuromuscular, connective tissue and epithelial pathomechanisms. *Gut*, vol. 68, no 5, pp. 854–865. doi: 10.1136/gutjnl-2018-317619
37. Krokowicz L. (2013) Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decreases incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. *International Journal of Colorectal Disease*, vol. 29, no 3, pp. 387–393. doi: 10.1007/s00384-013-1807-5
38. Hullar M.A., Sandstrom R., Lampe J.W., Strate L.L. (2017) The Fecal Microbiome Differentiates Patients with a History of Diverticulitis vs Those with Uncomplicated Diverticulosis. *Gastroenterology*, vol. 152, no 5, pp. 624. doi: 10.1016/S0016-5085(17)32217-5
39. Barbara G. (2016) Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*, vol. 66, no 7, pp. 1252–1261. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312377
40. Kvasnovsky C.L. (2018) Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, vol. 30, no 1, pp. 107–112. doi: 10.1097/MEG.0000000000000995
41. Jones R.B. (2018) An Aberrant Microbiota is not Strongly Associated with Incidental Colonic Diverticulosis. *Scientific Reports*, vol. 8, no 1. doi: 10.1038/s41598-018-23023-z
42. Rosemar A., Ivarsson M.-L., Börjesson L., Holmdahl L. (2007) Increased concentration of tissue-degrading matrix metalloproteinases and their inhibitor in complicated diverticular disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 42, no 2, pp. 215–220. doi.org/10.1080/00365520600960104
43. Wedel T. (2010) Diverticular disease is associated with an enteric neuropathy as revealed by morphometric analysis. *Neurogastroenterology & Motility*, vol. 22, pp. 407–e94. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01445.x
44. Bassotti G. (2005) Alterations in colonic motility and relationship to pain in colonic diverticulosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 3, pp. 248–253. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00614-7
45. Böttner M. (2013) The GDNF System Is Altered in Diverticular Disease – Implications for Pathogenesis. *PLoS ONE*, vol. 8, e66290. doi: 10.1371/journal.pone.0066290
46. Bassotti G. (2005) Interstitial cells of Cajal, enteric nerves, and glial cells in colonic diverticular disease. *Journal of Clinical Pathology*, vol. 58, no 9, pp. 973–977. doi: 10.1136/jcp.2005.026112
47. Barbaro M.R. (2019) Nerve fiber overgrowth in patients with symptomatic diverticular disease. *Neurogastroenterol. Motil.*, vol. 31, no 9, pp. e13575. doi: 10.1111/nmo.13575
48. Aldoori W. (1994) A prospective study of diet and the risk of symptomatic diverticular disease in men. *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 60, pp. 757–764.
49. Peery A. (2012) A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology*, vol. 142, no 2, pp. 266–272.
50. Rosemar A., Angerås U., Rosengren A. (2008) Body Mass Index and Diverticular Disease: A 28-Year Follow-Up Study in Men. *Diseases of the Colon & Rectum*, vol. 51, no 4, pp. 450–455. doi: 10.1007/s10350-007-9172-5

Подана/Submitted: 13.04.2021

Принята/Accepted: 06.09.2021

Контакты/Contacts: olga.poluyan@mail.ru