

A. Tursi и соавт.

Рандомизированное клиническое исследование: месалазин и/или пробиотики при дивертикулярной болезни

AP&T Alimentary Pharmacology and Therapeutics

Рандомизированное клиническое исследование: использование месалазина и/или пробиотиков для поддержания ремиссии симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни – двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование

A. Tursi*, G. Brandimarte[†], W. Elisei[‡], M. Picchio[§], G. Forti[¶], G. Pianese[¶], S. Rodino**, T. D'Amico**, N. Sacca**, P. Portincasa^{††}, E. Capezzuto^{‡‡}, R. Lattanzio^{§§}, A. Spadaccini^{¶¶}, S. Fiorella^{¶¶}, F. Polimeni^{***}, N. Polimeni^{***}, V. Stoppino^{†††}, G. Stoppino^{†††}, G. M. Giorgetti^{‡‡‡}, F. Aiello^{§§§} и S. Danese^{¶¶¶}

АННОТАЦИЯ

Общая информация

В настоящее время плацебо-контролируемые исследования поддержания ремиссии у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью (SUDD) отсутствуют.

Цель

Оценить эффективность использования месалазина и/или пробиотиков для поддержания ремиссии при SUDD.

Методы

Проведено многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование. 210 пациентов случайным образом и с использованием двойного слепого режима набрали в четыре группы: группа M (активное лечение месалазином 1,6 г/день плюс плацебо *Lactobacillus casei subsp. DG*), группа L (активное лечение *Lactobacillus casei subsp. DG* в дозе 24 млрд./сут плюс плацебо месалазина), группа LM (активное лечение *Lactobacillus casei subsp. DG* в дозе 24 млрд./сут плюс активное лечение месалазином), группа P (плацебо *Lactobacillus casei subsp. DG* плюс плацебо месалазина). Пациенты получали лечение на протяжении 10 дней/месяц в течение 12 месяцев. Под рецидивом SUDD подразумевается повторное развитие боли в животе в процессе последующего наблюдения с индексом ≥ 5 (0: наилучшее состояние; 10: наихудшие симптомы) на протяжении не менее 24 последовательных часов.

Результаты

Рецидив SUDD отмечен у 0 (0%) пациентов в группе LM, у 7 (13,7%) пациентов в группе M, у 8 (14,5%) пациентов в группе L и у 23 (46,0%) пациентов в группе P (группа LM в сравнении с группой M, $P = 0,015$; группа LM в сравнении с группой L, $P = 0,011$; группа LM в сравнении с группой P, $P = 0,000$; группа M в сравнении с группой P, $P = 0,000$; группа L в сравнении с группой P, $P = 0,000$). Острый дивертикулит развился в 6 случаях в группе P и в одном случае в группе L ($P = 0,003$).

Вывод

Оба варианта лечения (циклический месалазин и *Lactobacillus casei subsp. DG*), особенно при использовании в комбинации друг с другом показали большую эффективность по сравнению с плацебо для поддержания ремиссии неосложненной дивертикулярной болезни с клиническими симптомами. (номер на сайте ClinicalTrials.gov: NCT01534754).

Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 741–751

*Служба гастроэнтерологии, Больница им. Виктора Эммануила II, Андрия (пров. Барлетта-Андрия-Трани), Италия.

[†]Отделение гастроэнтерологии, больница Кристо Ре, Рим, Италия.

[‡]Отделение гастроэнтерологии, местная служба здравоохранения ASL RMH, Альбано-Лациале (Рим), Италия.

[§]Отделение хирургии, больница П. Коломбо, местная служба здравоохранения ASL RMH, Веллетри (Рим), Италия.

[¶]Центр эндоскопии органов ЖКТ, больница Санта Мария Горетти, Латина, Италия.

**Отделение гастроэнтерологии и эндоскопии органов ЖКТ, больница Пульезе-Чаччо, Катандзаро, Италия.

††Отделение внутренней медицины, Поликлиника города Бари, Бари, Италия.

‡‡Отделение хирургической эндоскопии органов ЖКТ, больница Г.Б. Грасси, Остия (Рим), Италия.

§§Центр эндоскопии органов ЖКТ, больница Пополи, Пополи (Пескара), Италия.

¶¶Отделение гастроэнтерологии и эндоскопии органов ЖКТ, больница имени папы Пия, Васто (пров. Кьети), Италия.

***Отделение гастроэнтерологии, государственная больница Бианчи-Мелакрино-Морелли, Реджо-ди-Калабрия, Италия.

†††Отделение гастроэнтерологии, государственная больница Рьонити, Фоджа, Италия.

‡‡‡Центр эндоскопии органов ЖКТ и питания, больница Сант-Эугенио, Рим, Италия.

§§§Кафедра социальной статистики, Университет Коре, Энна, Италия.

¶¶¶Отделение гастроэнтерологии, Научно-исследовательский клинический институт (IRCCS) Хуманитас, Роццано (Милан), Италия.

Автор, которому следует направлять корреспонденцию:

доктор A. Tursi, Виа-Торино, 49, Андрия (пров. Барлетта-Андрия-Трани) 76123, Италия.

Электронная почта: antotursi@tiscali.it

Дата публикации

Представлено: 7 июля 2013 г.

Первое решение: 31 июля 2013 г.

Предоставлено повторно: 1 августа 2013 г.

Принято: 1 августа 2013 г.

Опубликовано он-лайн: 19 августа 2013 г.

ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулез встречается примерно у двух третей представителей популяции пожилых людей; у подавляющего большинства этих пациентов симптомы отсутствуют. Однако у 20% пациентов может развиваться «дивертикулярная болезнь».¹

Лечение неосложненной дивертикулярной болезни с клиническими симптомами (SUDD) остается предметом обсуждений, особенно с точки зрения профилактики и развития дивертикулита. В одном открытом исследовании было показано, что у 56,6% пациентов, получавших лечение рифаксимин, после 12-месячного лечения симптомы отсутствовали.²

Недавно проведенные наблюдения показали, что у пациентов с дивертикулярной болезнью может обнаруживаться слабо выраженное воспаление. Частично SUDD может объясняться хроническим воспалением и его влиянием на нервно-мышечную функцию кишки.³ Таким образом, недавно месалазин [5-аминосалициловая кислота (5-ASA)] показал свои перспективы в отношении улучшения симптомов у пациентов с SUDD, а также профилактики рецидива данного заболевания.⁴

У пациентов с дивертикулярной болезнью может быть обнаружено изменение микрофлоры толстой кишки, что приводит к снижению количества здоровой микрофлоры и увеличению патогенных бактерий.⁵ Это может обусловить хроническое воспаление и развитие пролиферации эпителиальных клеток в слизистой оболочке толстой кишки, а также вокруг дивертикулов.⁵ Для лечения таких пациентов было предложено использовать пробиотики, которые восстанавливают микроокружение толстой кишки.⁶

К сожалению, большинство известных к настоящему времени данных получено из открытых исследований, а плацебо-контролируемые исследования до настоящего времени не проводились. Недавно проведенное открытое рандомизированное исследование показало, что месалазин и/или *Lactobacillus casei* (*L. casei*) *subsp. DG* эффективны при поддержании ремиссии SUDD.⁷ В частности, обоснование к использованию комбинированной терапии месалазином и пробиотиками заключается в том, что она может бороться с воспалением следующим образом: месалазин контролирует воспаление, тогда как пробиотики восстанавливают нормальное микроокружение толстой кишки.⁷

А. Tursi и соавт.

Рандомизированное клиническое исследование: месалазин и/или пробиотики при дивертикулярной болезни

Насколько нам известно, данное исследование является первым рандомизированным, контролируемым, двойным слепым исследованием, направленным на подтверждение этих предварительных результатов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Условия и участники

С января 2009 г. по декабрь 2010 г. 250 последовательных амбулаторных пациентов (старше 18 лет) с SUDD были признаны в качестве пригодных для участия в исследовании в 14 центрах. Диагноз SUDD устанавливали на основании наличия симптомов (преимущественно боли в животе, но также запора, диареи и вздутия живота) у пациентов с дивертикулезом при отсутствии каких-либо осложнений (стенозов, абсцессов, свищей);⁸ при этом наличие боли в животе регистрировали в нижнем левом квадранте на протяжении >24 последовательных часов.⁹ И хотя определение SUDD является затруднительным и не включает какие-либо стандарты, боль в животе рассматривается в качестве самого важного симптома при SUDD, а динамика данного признака является наилучшим инструментом для дифференциальной диагностики SUDD и Синдром раздраженной кишки (IBS). Так, боль в животе при SUDD обычно имеет длительный характер, тогда как боль в животе при синдроме раздраженной кишки обычно является кратковременной.⁹ Перед постановкой диагноза SUDD у всех пациентов были исключены другие конкурентные диагнозы: IBS по Римским критериям III пересмотра; целиакия – на основании оценки антител к эндомизию и транглутаминазе; заболевания щитовидной железы – на основании уровня тиреотропного гормона, а также свободного Т3 и Т4; бактериальные и/или паразитарные заболевания тонкой кишки – при помощи посева стула. Боль в животе оценивали при помощи 10-бальной визуальной шкалы, при этом 0 баллов обозначали отсутствие боли, 1-4 – легкую боль, 5-7 – умеренную боль и 8-10 – тяжелую боль. Под диагнозом SUDD понимали наличие индекса боли в животе ≥ 5 на протяжении не менее 24 последовательных часов у пациентов с дивертикулезом при отсутствии любых осложнений (стенозы, абсцессы, свищи). Аналогичная шкала использовалась для оценки других изучаемых симптомов (диарея, запор, кровотечение из прямой кишки, вздутие живота, ощущение неполного опорожнения или мукорея). При наборе в исследование у всех пациентов симптомы отсутствовали.

Наличие дивертикулов толстой кишки оценивали при помощи колоноскопии. Степень дивертикулеза оценивали путем разделения толстой кишки на 4 сегмента (восходящая ободочная, поперечная ободочная, нисходящая ободочная и сигмовидная ободочная кишка). Оценку проводили в соответствии с количеством пораженных сегментов и распределением степеней тяжести от 1 (поражен один сегмент) до 4 (вся кишка). Тяжесть дивертикулеза оценивали при помощи следующей произвольной шкалы: легкая (<5 дивертикулов/ сегмент), умеренная (5-10 дивертикулов/ сегмент) и тяжелая (>10 дивертикулов/ сегмент).

Проведено многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с двойным плацебо для изучения наиболее подходящего лечения для профилактики рецидива SUDD. Данное исследование проведено в 3 университетских больницах, 10 больницах общего профиля и 1 больнице амбулаторной помощи.

Протокол был одобрен Этическим комитетом в каждом центре, где производился набор пациентов. Исследование проводилось в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (GCP) и Хельсинской декларации. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Все авторы оценили данные исследования, а также проанализировали и одобрили заключительную рукопись.

Данное исследование зарегистрировано на сайте www.ClinicalTrials.gov под номером NCT01534754.

Размер выборки

В каждой группе требовалось не менее 50 пациентов. Данный расчет основывался на предположении о том, что критерий хи-квадрат с поправкой на непрерывность и ошибкой I типа на уровне 0,01, а также с ошибкой II типа на уровне 0,05 для множественных сравнений позволит обнаружить различие между показателями частоты успеха лечения в группе плацебо на уровне 48%¹⁰, а также в группе месалазина на уровне 85%.⁷

Процедуры исследования

Процедуры исследования проводились у каждого пациента, набранного в исследование. На визите скрининга у каждого пациента регистрировали демографические характеристики, данные медицинского анамнеза и сопутствующие препараты. У способных к деторождению женщин проводился тест на беременность для исключения случаев беременности.

Все нежелательные явления и симптомы документировали, классифицировали и оценивали по степеням тяжести. При включении в исследование, а также в процессе последующего наблюдения участникам исследования выдавали карты ежедневного учета для оценки и регистрации их симптомов. Пациентов наблюдали во время исследования, а также повторно оценивали через 1, 2, 6, 9 и 12 месяцев после начала лечения. Продолжительность исследования составила 12 месяцев.

Все исследуемые препараты, включая пустые упаковки и пустые блистеры, требовалось вернуть в Центр, чтобы провести оценку учета препарата перед уничтожением всех оставшихся лекарственных средств. В соответствии с руководством GCP по клиническим исследованиям все избыточные препараты, а также все упаковки возвращались в Центр даже в случае исключения пациента из исследования или прекращения исследования.

Сопутствующие варианты лечения

Сопутствующие препараты разрешалось использовать в ходе исследования в том случае, если они применялись в постоянной дозе, а также в случае начала их использования не менее 1 месяца до визита исходного уровня. Все сопутствующие препараты регистрировали в индивидуальной регистрационной карте (CRF) с указанием дозы и торгового или генерического названия. Использование обычных слабительных разрешалось в случае их абсолютной необходимости, однако применение лактулозы в периоде исследования было недопустимым. Исследователю разрешалось лечить пациентов любыми поддерживающими вариантами лечения, которые расценивались в качестве необходимых для здоровья пациента. Эти сопутствующие варианты лечения также регистрировались в CRF. Во время исследования рекомендовалось соблюдать диету, не содержащую большое количество волокон, поскольку такая диета могла выступать в качестве сопутствующего фактора для развития ответа на лечение.

Рандомизация

В каждый центр пациентов набирали в соответствии со списком рандомизации. Соответствующих критериям пациентов случайным образом распределяли в группы лечения активными препаратами или плацебо при помощи одного созданного на компьютере списка рандомизации.

Рандомизация проводилась в двойном слепом режиме в группах их 4 участников с использованием распределения по четырем группам в соотношении 1:1:1:1,

Оценка соблюдения схемы лечения

Для оценки соблюдения схемы лечения пациентом использовалось количество коробок с препаратом, выданных и возвращенных во время исследования (пациент должен был принять не менее 80% от назначенных препаратов). Этот показатель анализировали в описательном виде для сравнения групп лечения во время исследования.

Критерии включения

A. Tursi и соавт.

Рандомизированное клиническое исследование: месалазин и/или пробиотики при дивертикулярной болезни

Чтобы быть пригодными для участия в исследовании участники должны были соответствовать всем нижеследующим критериям включения.

- i. мужчины и женщины >18 лет;
- ii. наличие дивертикулеза по данным колоноскопии не ранее 6 месяцев перед включением в исследование;
- iii. эпизод неосложненной дивертикулярной болезни с клиническими симптомами не ранее 4 недель перед включением в исследование;
- iv. пациенты предоставили добровольное информированное согласие.

Также в качестве критерия включения использовали отрицательный тест на беременность при визите скрининга, согласие на использование валидного метода контрацепции на протяжении исследования, пациенты не нуждались в госпитализации, а также желание и способность пациентов предоставить письменное информированное согласие.

Критерии исключения

Участников, которые соответствовали любому из представленных ниже критериев исключения, не включали в данное исследование.

- i. острый дивертикулит (осложненный и неосложненный);
- ii. дивертикулярный колит;
- iii. активная или рецидивирующая пептидная язва;
- iv. хроническая почечная недостаточность;
- v. аллергия на салицилаты;
- vi. пациенты с планируемой или подтвержденной беременностью, лактацией;
- vii. способные к деторождению женщины, не использующие контрацептивы;
- viii. использование лактулозы-лактитола в течение 2 недель до набора в исследование;
- ix. наличие осложнений дивертикулита (свищи, абсцессы и/или стенозы);
- x. использование рецептурных или безрецептурных пробиотических препаратов в течение 2 недель перед включением в исследование;
- xi. неспособность предоставить валидное информированное согласие или надлежащим образом соблюдать протокол;
- xii. пациенты с активным злокачественным новообразованием любого типа, либо с данными анамнеза о злокачественном новообразовании (в исследовании могли принимать участие пациенты с анамнезом других злокачественных новообразований, которые были удалены хирургически, и для которых отсутствовали признаки рецидива в течение не менее 5 лет перед включением в исследование);
- xiii. данные ближайшего анамнеза о злоупотреблении, либо подозрение на злоупотребление алкоголем или наркотическую зависимость;
- xiv. Любая тяжелая патология, которая может влиять на лечение или на результаты клинических и инструментальных тестов в исследовании;
- xv. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 1 недели до исследования, а также на протяжении периода исследования (допустимо использовать только парацетамол).

Значимые заболевания печени, почек, эндокринной, дыхательной системы, нервной системы и сердечно-сосудистой системы по данным оценки исследователем. Другие критерии исключения перечислены ниже: данные анамнеза о тяжелых нежелательных реакциях или известной гиперчувствительности к мальтозе и/или диоксиду кремния; пациенты с необходимостью госпитализации; использование любого исследуемого препарата и/или участие в любом клиническом исследовании в течение 3 месяцев до включения в данное исследование; неспособность предоставить письменное информированное согласие или надлежащим образом соблюдать протокол.

Лечение

Соответствующих критериям пациентов случайным образом распределяли в одну из следующих групп лечения:

- i. **Группа М:** активный препарат Пентакол 800, 2 таблетки/день на протяжении 10 дней/месяц плюс Плацебо Энтеролактис Плюс, 1 саше/ день на протяжении 10 дней/месяц;
- ii. **Группа L:** активный препарат Энтеролактис Плюс, 1 саше/день на протяжении 10 дней/месяц плюс плацебо препарата Пентакол 800, 2 таблетки/день на протяжении 10 дней/месяц;
- iii. **Группа LM:** активный препарат Пентакол 800, 2 таблетки/день плюс активный препарат Энтеролактис Плюс, 1 саше/день на протяжении 10 дней/ месяц;
- iv. **Группа P:** плацебо препарата Пентакол 800, 2 таблетки/день и плацебо препарата Энтеролактис Плюс, 1 саше/день на протяжении 10 дней/ месяц.

Препарат Пентакол 800 представляет собой таблетки, содержащие 800 мг месалазина, препарат вводят в дозе 1600 мг/день на протяжении 10 дней/месяц. Препарат плацебо представляет собой таблетки, идентичные по внешнему виду таблеткам, содержащие активный препарат месалазин. Препарат Энтеролактис Плюс представляет собой саше, содержащие 24 млрд. жизнеспособных лиофилизированных бактерий *L. casei subsp. DG*; препарат используется в виде одного саше в день на протяжении 10 дней/месяц; препарат плацебо представляет собой саше, идентичное содержащим активные лактобактерии.

В группе LM, месалазин и пробиотики вводили одновременно на протяжении 10 дней/месяц. Для упрощения приема препаратов мы предложили проводить лечение в начале каждого месяца (одновременное применение месалазина и пробиотиков).

Препараты Пентакол 800 и Энтеролактис Плюс, а также плацебо поставлялись производственной компанией («Софар С.п.А.», Треццано-Роза, пров. Милан, Италия) на всей протяженности исследования. Поставка экспериментальных препаратов – это единственный аспект участия компании «Софар С.п.А.» в данном исследовании.

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой была доля пациентов с поддержанием ремиссии после предыдущего эпизода SUDD. Под поддержанием ремиссии понимали отсутствие рецидивирующей боли в животе с индексом ≥ 5 на протяжении не менее 24 последовательных часов; данные регистрировали в любой момент времени на протяжении последующего наблюдения. В случае развития рецидива пациента исключали из исследования.

В случае заподозренных симптомов острого дивертикулита (например, боль в животе в сочетании с лихорадкой) выполняли компьютерную томографию.

Вторичные конечные точки

Вторичные конечные точки включали:

A. Tursi и соавт.

Рандомизированное клиническое исследование: месалазин и/или пробиотики при дивертикулярной болезни

- i. влияние степени выраженности дивертикулеза на поддержание ремиссии;
- ii. влияние тяжести дивертикулеза на поддержание ремиссии;
- iii. влияние типа препаратов, используемых для достижения ремиссии, на поддержание ремиссии;
- iv. влияние сопутствующих заболеваний с точки зрения индекса Чарлсона^{11,12} в отношении поддержания ремиссии;
- v. влияние приема ацетилсалициловой кислоты на поддержание ремиссии;
- vi. влияние сопутствующих заболеваний на поддержание ремиссии;
- vii. влияние сопутствующих препаратов на поддержание ремиссии;
- viii. профилактика рецидива острого дивертикулита ободочной кишки.

Статистические методы

Категориальные переменные выражались в виде абсолютных значений и процентов в тексте и таблицах, а непрерывные переменные выражались в виде медианы и диапазона. Статистический анализ выполнялся при помощи точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат для категориальных данных, а в отношении непрерывных данных использовался критерий Крускалла-Уоллиса. Мы анализировали данные при помощи анализа в соответствии с назначенным вмешательством, выявляя вероятность сохранения клинической ремиссии при помощи метода Каплана-Мейера. Различия между кривыми оценивались при помощи логрангового критерия. Для оценки предиктивной ценности сохранения клинической ремиссии между клиническими характеристиками исходного уровня использовали однофакторный анализ с логранговым критерием. Для изучения факторов, независимо связанных с клинической ремиссией, использовали многофакторный анализ при помощи регрессионной модели Кокса. Данные представлены в виде отношения рисков (HR) и 95%-ного доверительного интервала (95% CI). Для сравнения сопутствующих симптомов (кровотечение из прямой кишки, метеоризм, ощущение неполного опорожнения и мукорея) с течением времени с учетом распределения по группам лечения использовали дисперсионный анализ (MANOVA) повторных показателей. Для четырех групп исследования рассчитывали относительный риск (RR), 95%-ный CI и количество пациентов, которым необходимо провести лечение (NNT).

Для оценки статистической значимости использовали двустороннее значение P, равное 0,01.

Сбор и анализ данных проводили при помощи программного обеспечения SPSS, выпуск 13.0 (ЭсПиЭсЭс Инк», Чикаго, шт. Иллинойс, США). Анализ проводили доктор медицины M. Picchio и доктор философии F. Aiello.

РЕЗУЛЬТАТЫ

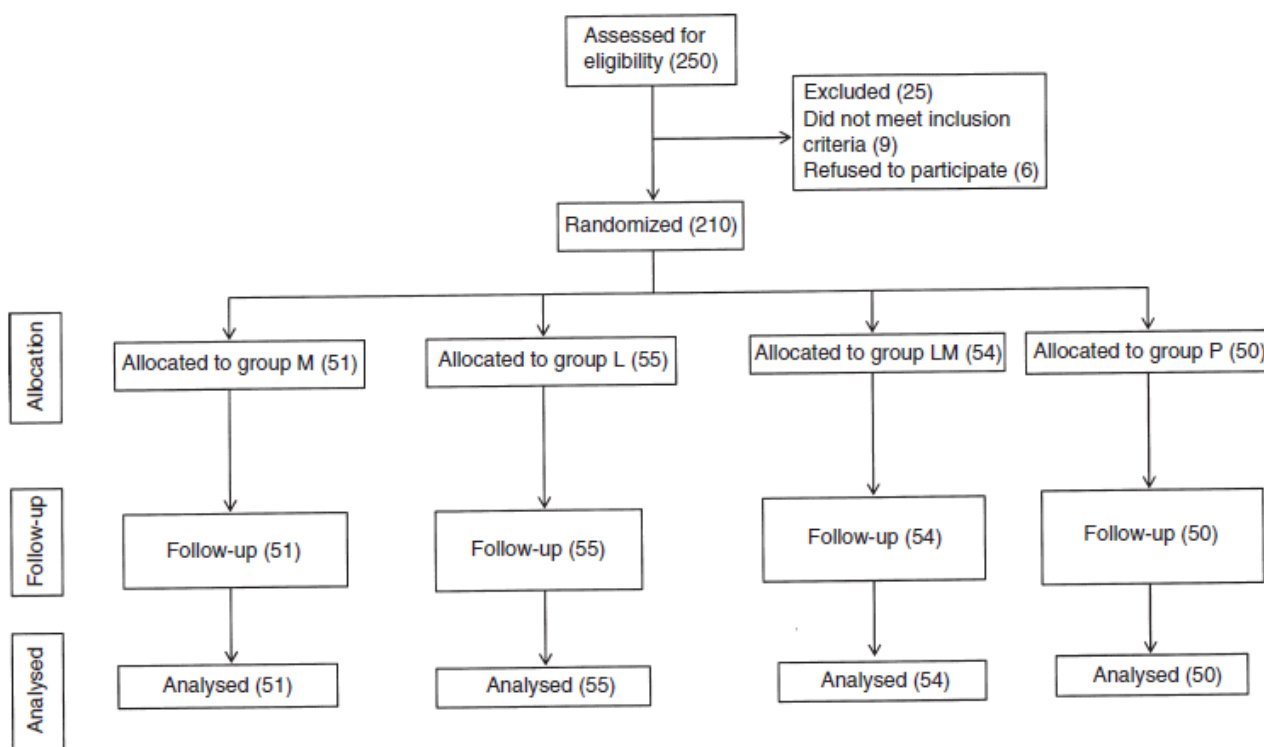
Поток пациентов представлен на рисунке 1, Демографические данные пациентов и клинические характеристики приведены в таблице 1, Значимых различий между группами не отмечалось.

На протяжении последующего наблюдения нулевой индекс боли отмечался у 13 (24,1%) пациентов в группе LM, 8 (14,5%) пациентов в группе L, 5 (9,8%) пациентов в группе M и 2 (4,0%) пациентов в группе P (группа LM в сравнении с группой P; P = 0,009, критерий хи-квадрат).

Первичная конечная точка

Рецидив SUDD развился у 0 (0%) пациентов в группе LM, у 7 (13,7%) пациентов в группе M, у 8 (14,5%) пациентов в группе L и у 23 (46,0%) пациентов в группе P (группа LM в сравнении с группой M, P = 0,015; группа LM в сравнении с группой L, P = 0,011; группа LM

в сравнении с группой P, P = 0,000; группа M в сравнении с группой P, P = 0,000; группа L в сравнении с группой P, P = 0,000; критерий хи-квадрат).



| | | | | |
|------------------------|------------------------------|------------------------------|---|---|
| | | | Оценивались с точки зрения пригодности для исследования (250) | |
| | | | | Исключены (25) Не соответствуют критериям включения (9) Отказались от участия (6) |
| | | | Рандомизированы (210) | |
| Распределение | Распределены в группу M (51) | Распределены в группу L (55) | Распределены в группу LM (54) | Распределены в группу P (50) |
| Последующее наблюдение | Последующее наблюдение (51) | Последующее наблюдение (55) | Последующее наблюдение (54) | Последующее наблюдение (50) |
| Проанализированы | Проанализированы (51) | Проанализированы (55) | Проанализированы (54) | Проанализированы (50) |

Рисунок 1. Блок-схема CONSORT для исследования.

Группа M: активное лечение месалазином + плацебо Lactobacillus casei; группа L: активное лечение Lactobacillus casei + плацебо месалазина; группа LM: активное лечение месалазином + активное лечение Lactobacillus casei; группа P: плацебо месалазина + плацебо Lactobacillus casei.

Таблица 1. Демографические характеристики исходного уровня и клинические характеристики в зависимости от группы лечения

| | | | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| Медиана возраста (95% CI), лет | 60 (57-66) | 64 (62-65) | 64 (60-65) | 62 (59-65) | 0,241 |
| Мужской пол, n (%) | 21 (41,2) | 27 (49,1) | 31 (57,4) | 30 (60,0) | 0,213 |
| Первый диагноз SUDD, n (%) | 25 (49,1) | 26 (47,2) | 38 (70,1) | 25 (50,0) | 0,096 |
| Продолжительность симптомов до постановки диагноза, месяцы (95% CI) | 2 (1,55-4,98) | 1 (1,00-3,25) | 1 (1,8-11,75) | 2 (1,95-4,43) | 0,111 |
| Наличие сопутствующих заболеваний | 37 (72,5) | 37 (72,7) | 34 (59,3) | 36 (48,0) | 0,687 |
| Индекс Чарлсона = 1, n (%) | 11 (21,6) | 12 (21,8) | 8 (14,8) | 12 (24,0) | 0,672 |
| Сопутствующее использование ASA | 3 (5,9) | 7 (12,7) | 10 (18,5) | 9 (18,0) | 0,213 |
| Сопутствующее использование блокаторов кальциевых каналов | 5 (9,8) | 4 (7,3) | 8 (14,8) | 5 (10,0) | 0,632 |
| Сопутствующая противодиабетическая терапия | 7 (13,7) | 6 (10,9) | 5 (9,2) | 7 (14,0) | 0,854 |
| Терапия для достижения ремиссии, n (%) | | | | | |
| Антибиотики | 14 (27,4) | 23 (41,8) | 25 (46,3) | 22 (44,0) | 0,070 |
| Месалазин | 7 (13,7) | 5 (9,0) | 7 (12,9) | 4 (8,0) | 0,756 |
| Пробиотики | 6 (11,8) | 12 (21,8) | 15 (27,8) | 8 (16,0) | 0,093 |
| Распространение, n (%) | | | | | |
| Один сегмент | 36 (70,6) | 40 (72,7) | 35 (64,8) | 37 (74,0) | |
| Два сегмента | 9 (17,6) | 9 (16,4) | 12 (22,2) | 6 (12,0) | 0,887 |
| Три сегмента | 4 (7,8) | 2 (3,6) | 2 (3,7) | 3 (6,0) | |
| Четыре сегмента | 2 (3,9) | 4 (7,2) | 5 (9,2) | 4 (8,0) | |
| Тяжесть до достижения ремиссии, n (%) | | | | | |
| Легкая | 0 | 2 (3,7) | 0 | 3 (6,0) | |
| Умеренная | 25 (49,1) | 26 (47,2) | 29 (53,7) | 26 (52,0) | 0,067 |
| Тяжелая | 26 (50,9) | 27 (49,1) | 25 (46,3) | 21 (42,0) | |
| Симптомы до достижения ремиссии | | | | | |
| Запор, n (%) | 17 (33,3) | 13 (23,60) | 8 (14,8) | 13 (26,0) | 0,241 |
| Диарея, n (%) | 13 (25,5) | 17 (30,9) | 11 (20,4) | 8 (16,0) | 0,137 |
| N дефекаций/ неделю, медиана (95% CI) | 7 (5-8) | 7 (6-8) | 7 (6-8) | 7 (6-8) | 0,949 |
| Кровотечение из прямой кишки, медиана (95% CI) | 0 (0-0) | 0 (0-1) | 0 (0-0) | 0 (0-1) | 0,533 |
| Боль в животе, медиана (95% CI) | 3 (2-4) | 3 (1-3) | 2 (1-3) | 3 (1-3) | 0,709 |
| Мукорей, медиана (95% CI) | 0 (0-1) | 1 (0-2) | 0 (0-1) | 0 (0-0) | 0,262 |
| Неполное опорожнение, медиана (95% CI) | 3 (3-4) | 3 (2-3) | 2 (2-3) | 2 (1-3) | 0,124 |
| Метеоризм, медиана (95% CI) | 3 (3-4) | 3 (3-4) | 3 (3-3) | 4 (3-4) | 0,175 |

CI, доверительный интервал; ASA, ацетилсалициловая кислота.

Группа M: активное лечение месалазином + плацебо *Lactobacillus casei*; группа L: активное лечение *Lactobacillus casei* + плацебо месалазина; группа LM: активное лечение месалазином + активное лечение *Lactobacillus casei*; группа P: плацебо месалазина + плацебо *Lactobacillus casei*.

* Точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат для категориальных данных; критерий Крускала-Уоллиса для непрерывных данных.

Сохранение ремиссии SUDD на протяжении 1-летнего последующего наблюдения представлено на рисунке 2. Значимого увеличения числа рецидивов в группе P по сравнению со всеми остальными группами не наблюдалось. Польза от различных вариантов лечения с точки зрения RR и NNT представлена в таблице S1. Значимого различия относительного риска клинической ремиссии между группами M и L не обнаружено.

Вторичные конечные точки

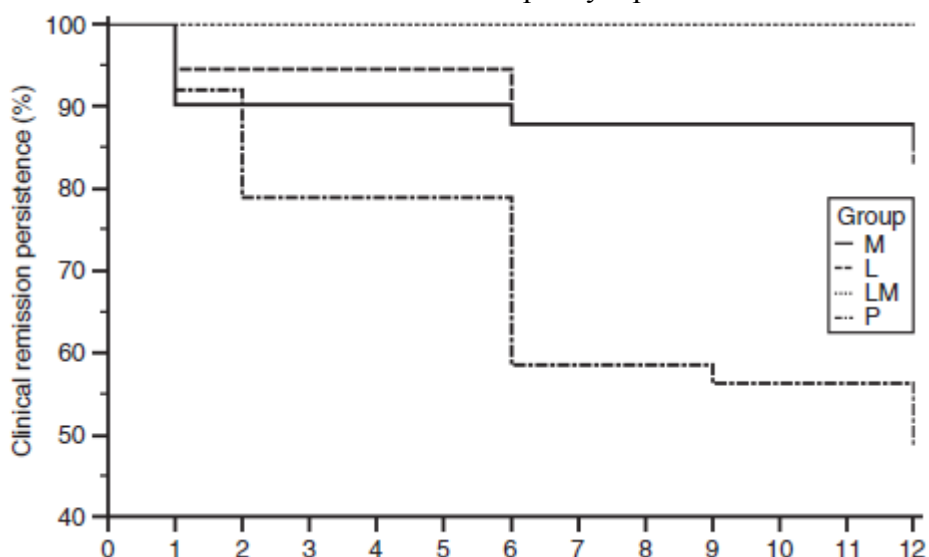
Предикторы сохранения клинической ремиссии. Для оценки того факта, могут ли клинические характеристики на исходном уровне влиять на вероятность сохранения клинической ремиссии при последующем наблюдении проводили однофакторный и

многофакторный анализы. За исключением типа лечения другие характеристики исходного уровня не оказывали значимого влияния на сохранение клинической ремиссии (см. таблицу 2).

Сопутствующие симптомы со стороны живота во время последующего наблюдения. Количество пациентов с развитием запора и диареи в процессе последующего наблюдения представлено в таблице S2. Важных различий данных симптомов между группами исследования не отмечалось.

Индексы кровотечения из прямой кишки, вздутия живота, ощущения неполного опорожнения и мукорее при вступлении в исследование и в процессе последующего наблюдения в 4 группах исследования представлены в таблице S3. По данным анализа MANOVA кровотечение из прямой кишки, метеоризм, ощущение неполного опорожнения и мукорее существенно не различались между группами лечения (группа M: $F = 1,165, P = 0,142$; группа L: $F = 1,801, P = 0,132$; группа LM: $F = 0,842, P = 0,501$; группа P: $F = 1,177, P = 0,139$; соответственно).

Рандомизированное клиническое исследование: месалазин и/или пробиотики при дивертикулярной болезни



По оси X:

По оси Y: сохранение клинической ремиссии (%)

Подпись на рисунке:

Группа

M

L

LM

P

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
| Количество пациентов с риском | | | | | | | | | | | | | |

Количество пациентов с риском

| | | | | | | | | | | | | | |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Группа: M | 51 | 40 | 37 | 37 | 37 | 37 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 36 | 0 |
| Группа: L | 55 | 46 | 42 | 42 | 42 | 42 | 39 | 39 | 39 | 37 | 37 | 37 | 0 |
| Группа: LM | 54 | 49 | 47 | 47 | 47 | 47 | 46 | 46 | 46 | 42 | 42 | 42 | 0 |
| Группа: P | 50 | 42 | 35 | 35 | 35 | 35 | 26 | 26 | 26 | 23 | 23 | 23 | 0 |

Рисунок 2. Анализ методом Каплана-Мейера совокупной частоты сохранения клинической ремиссии неосложненной дивертикулярной болезни с клиническими симптомами в

зависимости от группы исследования. Под клинической ремиссией понимали отсутствие рецидивирующей боли в животе с индексом ≥ 5 на протяжении не менее 24 последовательных часов; данные регистрировали в любой момент времени на протяжении последующего наблюдения. Группа М: активное лечение месалазином + плацебо *Lactobacillus casei*; группа L: активное лечение *Lactobacillus casei* + плацебо месалазина; группа LM: активное лечение месалазином + активное лечение *Lactobacillus casei*; группа P: плацебо месалазина + плацебо *Lactobacillus casei*. $P < 0,0001$, логранговый критерий.

Развитие острого дивертикулита в процессе последующего наблюдения. Острый дивертикулит в процессе последующего наблюдения развился у 7 (3,1%) анализируемых пациентов: у 6 пациентов в группе P и одного пациента в группе L; случаи дивертикулита в двух других группах отсутствовали ($P = 0,003$, критерий хи-квадрат). Острый дивертикулит характеризовался неосложненным течением у 5 из 6 пациентов, однако один пациент, получавший плацебо, перенес оперативное лечение в связи с развитием перфорации в свободную брюшную полость. Для изучения влияния клинической характеристики исходного уровня на развитие острого дивертикулита однофакторный и многофакторный анализы не проводились в связи с отсутствием статистической мощности. Однако у 4 из 6 пациентов с развитием острого дивертикулита отмечалось распространение дивертикулита более чем в двух сегментах, а также наличие тяжелого дивертикулита на исходном уровне.

Соблюдение схемы лечения и безопасность. Все пациенты приняли не менее 80% от назначенных препаратов. Различия соблюдения схемы лечения в изученных группах не наблюдалось. Нежелательные явления, связанные с исследуемыми препаратами, не регистрировались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Естественное течение дивертикулярной болезни остается по большей части неизвестным. Отсутствие любых плацебо-контролируемых исследований препятствовало формированию значимых выводов в отношении соответствующего лечения данного заболевания. Например, мы знаем, что SUDD может рецидивировать с частотой до 35% случаев,¹³ а острый дивертикулит может развиться с частотой до 11% случаев SUDD,¹⁴ Вместе с тем, современные практические указания Американской коллегии гастроэнтерологов не содержат сведения в отношении мероприятий по профилактике рецидива.¹⁵

Высказано предположение, что изменения микрофлоры ЖКТ влияют на этиологию дивертикулярной болезни.^{6, 16} Предполагалось, что ключевым фактором для развития дивертикулярной болезни может быть микробный дисбаланс, связанный с избыточным ростом бактерий в ободочной кишке.¹⁶⁻¹⁸ Недавно было высказано предположение, что определенную роль в этиологии дивертикулярной болезни будет играть хроническое воспаление.^{6, 16} Взаимосвязь между воспалением и дивертикулярной болезнью была впервые заподозрена после обнаружения хронического воспалительного инфильтрата и повышения уровня кальпротектина кала у пациентов с дивертикулярной болезнью и острым дивертикулитом.^{19, 20}

Таблица 2. Предикторы сохранения клинической ремиссии в процессе последующего наблюдения

| | Однофакторный анализ | | | Многофакторный анализ | | |
|---|----------------------|-------------|-------|-----------------------|--------------|-------|
| | Отношение рисков | 95% CI | P | Отношение рисков | 95% CI | P |
| Группа | | | | | | |
| M | 3,575 | 1,746-7,317 | 0,001 | 0,329 | 0,134-0,811 | 0,016 |
| L | 3,506 | 1,728-7,113 | 0,001 | 0,276 | 0,112-0,685 | 0,005 |
| LM | - | - | - | - | - | - |
| Возраст | - | - | - | 1,013 | 0,969-1,059 | 0,574 |
| Пол | 1,085 | 0,574-2,053 | 0,796 | 0,886 | 0,444-1,767 | 0,732 |
| Первый диагноз SUDD | 1,216 | 0,636-2,322 | 0,549 | 0,827 | 0,373-1,833 | 0,640 |
| Длительность симптомов до постановки диагноза | - | - | - | 0,988 | 0,974-1,007 | 0,229 |
| Наличие сопутствующих заболеваний | 0,915 | 0,463-1,806 | 0,789 | 1,300 | 0,589-2,867 | 0,516 |
| Индекс Чарлсона | 1,211 | 0,550-2,665 | 0,606 | 3,069 | 0,397-23,722 | 0,282 |
| Сопутствующие препараты ASA | 0,877 | 0,357-2,149 | 0,778 | 0,870 | 0,310-2,437 | 0,719 |
| Сопутствующие блокаторы кальциевых каналов | 1,312 | 0,650-2,435 | 0,615 | 2,185 | 0,856-18,645 | 0,385 |
| Сопутствующая противодиабетическая терапия | 1,836 | 0,706-4,773 | 0,111 | 1,837 | 0,845-3,992 | 0,127 |
| Распространение | | | | | | |
| 2 сегмента | 0,674 | 0,290-1,565 | 0,402 | 0,922 | 0,198-4,285 | 0,918 |
| 3 сегмента | 1,267 | 0,340-4,718 | 0,687 | 0,992 | 0,175-5,632 | 0,993 |
| 4 сегмента | 0,963 | 0,297-3,117 | 0,949 | 1,353 | 0,229-7,980 | 0,739 |
| Тяжесть | | | | | | |
| Умеренная | 0,5720 | 0,208-1,571 | 0,182 | 2,201 | 0,651-7,446 | 0,204 |
| Тяжелая | 0,4760 | 0,159-1,427 | 0,114 | 1,059 | 0,384-2,921 | 0,912 |

SUDD, неосложненная дивертикулярная болезнь с клиническими симптомами; ASA, ацетилсалициловая кислота.

Под клинической ремиссией понимали отсутствие рецидивирующей боли в животе с индексом ≥ 5 на протяжении не менее 24 последовательных часов; данные регистрировали в любой момент времени на протяжении последующего наблюдения.

Группа M: активное лечение месалазином + плацебо *Lactobacillus casei*; группа L: активное лечение *Lactobacillus casei* + плацебо месалазина; группа LM: активное лечение месалазином + активное лечение *Lactobacillus casei*; группа P: плацебо месалазина + плацебо *Lactobacillus casei*.

Использование месалазина и пробиотиков ранее уже предлагали для лечения SUDD и профилактики дивертикулита.⁶ В 2006 году мы обнаружили, что месалазин и *L. casei* DG обладают эффективностью для профилактики рецидива SUDD, однако из комбинированное использование показало большую перспективу.⁷ Полагают, что эта комбинация обладает синергичным эффектом, однако небольшой размер выборки, отсутствие группы плацебо и открытый набор в исследование выступали в роли ограничивающих факторов в этом раннем исследовании.

Таким образом, мы решили повторить данное исследование с использованием аналогичных доз месалазина и пробиотиков в двойном слепом режиме, добавив группу плацебо.

Недавно проведенные плацебо-контролируемые исследования помогли дополнить изучить противоречивые данные о роли месалазина при дивертикулярной болезни. Например, Kruis и соавт.²¹ обнаружили тенденцию к значимым изменениям при использовании гранул месалазина в дозе 3 г в день по сравнению с использованием плацебо при контроле болей в животе у пациентов с SUDD. Gaman и соавт.²² показали, что использование гранул месалазина в дозе $514,7 \pm 30,5$ мг в день более эффективно по сравнению с плацебо при профилактике рецидива дивертикулита, обострения дивертикулита, а также оперативного лечения. Smith и соавт.²³ обнаружили большую эффективность месалазина по сравнению с плацебо для снижения продолжительности боли в животе при SUDD, а также снижения

А. Tursi и соавт.

Рандомизированное клиническое исследование: месалазин и/или пробиотики при дивертикулярной болезни

относительной выраженности экспрессии генов воспаления в биоптатах ободочной кишки. В данном исследовании было показано, что месалазин эффективен для профилактики рецидива SUID, достижения значимо более высокой частоты поддержания ремиссии по сравнению с плацебо.

Обоснование для использования пробиотиков при лечении дивертикулярной болезни связано с патогенезом заболевания. У пациентов с дивертикулами толстой кишки формируется стаз содержимого в просвете кишки, что может сочетаться с изменениями спектра микрофлоры кишки. Этот процесс может сопровождаться формированием патологических метаболитов, что вызывает функциональные изменения и провоцирует развитие симптомов со стороны живота.²⁴ Действие пробиотиков включает выработку антибактериальных средств, конкурентное метаболическое взаимодействие с провоспалительными микроорганизмами, а также угнетение фиксации и транслокации патогенов. Пробиотики могут также влиять на защиту слизистой оболочки на уровне функции иммунной системы и эпителия, например, подавляя выработку нескольких провоспалительных цитокинов.²⁵ Это первое плацебо-контролируемое исследование, где оценивалась эффективность и безопасность пробиотиков для профилактики рецидивов SUID. В данном исследовании мы использовали *L. casei* в качестве одного пробиотического штамма. Мы выбрали этот конкретный штамм, поскольку ранее была показана его колонизация в кишке человека, а также его способность противостоять воздействию соляной кислоты и солей желчных кислот.²⁶ Показано, что штамм сохраняется в желудочно-кишечном тракте на протяжении около 2 недель после прекращения лечения.²⁶ Этот аспект играет значение, поскольку сохранение штамма в кишке дает возможность циклического применения препарата при условии адекватного соблюдения схемы лечения без риска развития бактериальной резистентности. Кроме того, препарат обладает эффективностью в отношении грамотрицательных анаэробов.^{6, 26} Достигнутые результаты подтвердили предложенную гипотезу: препарат *L. casei* значимо более эффективен по сравнению с плацебо для поддержания ремиссии SUID.

Частота достижения ремиссии в группе LM оказалась особенно впечатляющей. Комбинация месалазина и пробиотиков обеспечивает борьбу с воспалением двумя путями: месалазин угнетает воспалительный каскад за счет ингибирования нескольких провоспалительных факторов, тогда как *L. casei* сохраняет адекватную и сбалансированную колонизацию желудочно-кишечного тракта, ингибируя бактериальный рост в ободочной кишке и метаболизм патогенов, а также снижая выработку некоторых провоспалительных цитокинов.²⁵ Этот подход позволяет поддерживать оптимальное микроокружение толстой кишки, а также обеспечить отсутствие симптомов почти у всех пациентов.

Что касается вторичных конечных точек, то примечательные данные были связаны с тем, что наличие сопутствующих заболеваний или использование сопутствующих вариантов лечения (включая ASA) не выступали в качестве факторов риска для развития рецидива SUID. В данном исследовании подтвердили недавно полученные сведения из исследований Etzioni и соавт.² и Humes и соавт.,²⁸ которые не обнаружили повышенного риска рецидива дивертикулита или перфорации дивертикула у пациентов с высоким индексом Чарлсона или приемом ASA. Тяжесть или степень выраженности дивертикулеза не выступали в качестве фактора риска для рецидива SUID. Этот признак отличается от данных Hall и соавт., которые показали, что обнаружение дивертикулов в сегменте кишки длиной ≥ 5 см было связано с увеличением риска рецидива дивертикулита.²⁹ Это несоответствие могло объясняться различиями тяжести заболевания в популяциях пациентов из двух исследований. SUID связано со слабым воспалением и более низким риском рецидива и осложнений, тогда как дивертикулит сопряжен с выраженным воспалением, причем этот риск рецидива и осложнений связан с тяжестью и степенью выраженности воспаления. В данном исследовании показано, что в группе плацебо острый дивертикулит развивался значимо чаще, чем в группах активного лечения. Это подтверждает гипотезу о том, что воспаление играет ключевую роль в патогенезе дивертикулярной болезни, а также что

профилактика осложнений дивертикулярной болезни может быть обеспечена только контролем воспаления, а не контролем бактерий.^{10, 30} И напротив, в недавнем крупном исследовании месалазина (MMX 5-ASA) был показан его отрицательный эффект с точки зрения профилактики рецидивов дивертикулита.³¹ Вместе с тем, особое внимание в исследовании уделяли приступам дивертикулита, а не симптомам со стороны живота. Таким образом, в недавнем исследовании DIVA оценивали эффективность месалазина с покрытием Эудрагит L с точки зрения снижения симптомов со стороны ЖКТ после острого приступа дивертикулита.³² В этом однолетнем двойном слепом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании пациенты с острым дивертикулитом, подтвержденным данными компьютерной томографии, получали плацебо, месалазин или месалазин + *Bifidobacterium infantis* 35 624 на протяжении 12 недель. Пациенты наблюдались в течение 9 дополнительных месяцев. Частота полного ответа по данным общего индекса симптомов (GSS) при анализе 10 симптомов (боль в животе, болезненность живота при пальпации, тошнота/рвота, вздутие живота, запор, диарея, выделение слизи, неотложные позывы на дефекацию, болезненность при натуживании и дизурия) (GSS = 0) через 6 и 52 недели при использовании месалазина оказалась значимо выше по сравнению с плацебо ($P < 0,05$). Особенно высокий эффект отмечался в отношении симптомов со стороны ректосигмоидного отдела на 6-й, 12-й, 26-й и 52-й неделях. Удивительно, но пробиотики в комбинации с месалазином не обеспечили дополнительной эффективности, хотя причина данного феномена не ясна.³³ Мы с нетерпением ожидаем результаты других продолжающихся рандомизированных исследований, направленных на профилактику рецидивов дивертикулита.

Что касается других симптомов, оцениваемых в данном исследовании, то различия между группами активного лечения и плацебо не отмечались. В частности, отсутствие эффекта месалазина и пробиотиков с точки зрения контроля диареи и запора является неожиданным, и мы в настоящее время не знаем о причине данного феномена. Рарі и соавт. не выявили различий между рифаксимином и плацебо с точки зрения контроля диареи у пациентов с жалобами, характерными для SUDD¹⁰. Таким образом, для изучения данного конкретного вопроса требуется проведение дальнейших исследований.

В данном исследовании есть некоторые недостатки. Определение SUDD до сих пор является спорным. SUDD (другое название – «дивертикулез с клиническими симптомами»¹⁵) характеризуется симптомами со стороны живота (боль в животе, особенно в нижнем левом квадранте, изменение характера дефекации) без макроскопических признаков воспаления (отсутствие воспаления слизистой оболочки по данным колоноскопии, отсутствие увеличения скорости оседания эритроцитов или уровня С-реактивного белка, отсутствие лихорадки). Однако мы знаем, что эпизоды длительной боли более часто связаны с дивертикулярной болезнью, чем с синдромом раздраженной кишки.⁹ Опыт лечения длительной боли в животе у пациентов с дивертикулярной болезнью свидетельствует о том, что данные симптомы со стороны живота могут быть связаны с формированием очагов воспаления в дивертикуле. Выраженность и тяжесть данных проявлений остается субклинической без достижения четких признаков острого дивертикулита.⁹

И хотя использование калпротектина кала может разрешить данные недостатки с точки зрения клинического диагноза SUDD,²⁰ данная методика не была доступной в каждом центре в момент начала исследования, что требовало использования клинической классификации для определения SUDD и его рецидива.

Таким образом, в данном исследовании было показано, что циклический месалазин и *L. casei* subsp. *DG* обеспечивают большую эффективность по сравнению с плацебо с точки зрения поддержания ремиссии при SUDD, особенно при использовании в комбинации друг с другом. Кроме того, оба варианта лечения (в изолированном виде или в комбинации друг с другом) оказались значимо более эффективными по сравнению с плацебо с точки зрения профилактики рецидива острого дивертикулита у пациентов с SUDD. В настоящее время

А. Tursi и соавт.

Рандомизированное клиническое исследование: месалазин и/или пробиотики при дивертикулярной болезни

требуется проведение дальнейших исследований для изучения оптимальной дозы этих препаратов при лечении и профилактике рецидива SUDD, а также для изучения их роли для профилактики дивертикулита.

АВТОРСТВО

Поручитель статьи: Antonio Tursi.

Вклад авторов: Antonio Tursi: концепция и дизайн. Antonio Tursi, Giovanni Brandimarte, Walter Elisei, Marcello Picchio, Giacomo Forti, Giuseppe Pianese, Stefano Rodino', Teresa D'Amico, Natale Sacca', Piero Portincasa, Erminio Capezzuto, Roberto Lattanzio, Antonio Spadaccini, Serafina Fiorella, Ferdinando Polimeni, Natale Polimeni, Vincenzo Stoppino, Giuseppe Stoppino, Gian Marco Giorgetti, Silvio Danese: Получение и сбор данных Antonio Tursi, Giovanni Brandimarte, Walter Elisei, Marcello Picchio, Fabio Aiello, Silvio Danese: анализ и интерпретация данных. Antonio Tursi, Giovanni Brandimarte, Walter Elisei, Marcello Picchio, Fabio Aiello, Silvio Danese: критический анализ с точки зрения важности интеллектуального содержимого. Все авторы одобрили заключительную версию рукописи.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ЗАЯВЛЕНИЯ

Заявление о личной заинтересованности: отсутствует.

Заявление о финансовых интересах: финансирование данного исследования не проводилось. Поставка экспериментальных препаратов – это единственный аспект участия компании «Софар С.п.А.» в данном исследовании.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительная информация может быть получена в онлайн-версии данной статьи:

Таблица S1. Относительный риск (RR) сохранения клинической ремиссии и количество пациентов, которым необходимо провести лечение (NNT), в группах исследования.

Таблица S2. Наличие запора и диареи в процессе последующего наблюдения в 4 группах исследования.

Таблица S3. Индексы сопутствующих симптомов в процессе последующего наблюдения в 4 группах исследования.

ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРУ

1. Humes DJ. Changing epidemiology: does it increase our understanding? *Dig Dis* 2012; 30: 6–11.
2. Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis* 2003; 18: 55–62.
3. Humes DJ, Simpson J, Smith J, et al. Visceral hypersensitivity in symptomatic diverticular disease and the role of neuropeptides and low grade inflammation. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 318-e163.
4. Tursi A, Joseph RE, Streck P. Expanding applications: the potential usage of 5-aminosalicylic acid in diverticular disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3112–21.
5. Floch MH. A hypothesis: is diverticulitis a type of inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(Suppl. 3): S121–5.
6. Tursi A. Antibiotics and probiotics in the treatment of diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(Suppl.): S46–52.
7. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, et al. Mesalazine and/or Lactobacillus casei in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: a prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 312–6.
8. Kohler L, Sauerland S, Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1999; 13: 430–6.

9. Spiller RC. Is it diverticular disease or is it irritable bowel syndrome? *Dig Dis* 2012; 30: 64–9.
10. Papi C, Ciaco A, Koch M, et al. Efficacy of rifaximin in the treatment of symptomatic diverticular disease of the colon. A multicentre double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 33–9.
11. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
12. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1245–51.
13. Moreno AM, Wille-Jørgensen P. Longterm outcome in 445 patients after diagnosis of diverticular disease. *Colorectal Dis* 2007; 9: 464–8.
14. Gatta L, Di Mario F, Curlo M, et al. Long-term treatment with mesalazine in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 133–7.
15. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. Ad Hoc Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3110–21.
16. Tursi A. New physiopathological and therapeutic approaches to diverticular disease of the colon. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 299–307.
17. Zullo A, Hassan C, Maconi G, et al. Cyclic antibiotic therapy for diverticular disease: a critical reappraisal. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010; 19: 295–302.
18. Maconi G, Barbara G, Bosetti C, et al. Treatment of diverticular disease of the colon and prevention of acute diverticulitis: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 1–12.
19. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Assessment and grading of mucosal inflammation in colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 699–703.
20. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24: 49–55.
21. Kruis W, Meier E, Schumacher M, et al.; German SAG-20 Study Group. Randomised clinical trial: mesalazine (Salofalk granules) for uncomplicated diverticular disease of the colon - a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 680–90.
22. Gaman A, Teodorescu R, Georghescu EF, et al. Prophylactic effects of mesalamine in diverticular disease. *Falk Symp* 178 2011; Abstract 13.
23. Smith J, Humes D, Garsed K, et al. Mechanistic randomized control trial of mesalazine in symptomatic diverticular disease. *Gut* 2012; 61(Suppl. 2): A51–2.
24. Tursi A. Antibiotics and probiotics in the treatment of diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45(Suppl. 1): S46–52.
25. Dugas B, Mercenier A, Lenoir- Wijnkoop I, et al. Immunity and probiotics. *Immunol Today* 1999; 20: 387–90.
26. Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MAR, et al. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 429–35.
27. Etzioni DA, Chiu VY, Cannom RR, et al. Outpatient treatment of acute diverticulitis: rates and predictors of failure. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 861–5.
28. Humes DJ, Fleming KM, Spiller RC, et al. Concurrent drug use and the risk of perforated colonic diverticular disease: a population-based case-control study. *Gut* 2011; 60: 219–24.
29. Hall JF, Roberts PL, Ricciardi R, et al. Long-term follow-up after an initial episode of diverticulitis: what are the predictors of recurrence? *Dis Colon Rectum* 2011; 54: 283–8.
30. Tursi A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Detection of endoscopic and histological inflammation after an attack of colonic diverticulitis is associated with higher diverticulitis recurrence. *J Gastrointestin Liver Dis* 2013; 22: 13–9.
31. Shire. Shire Announces Top-line Results of the PREVENT 2 Trial. Volume 2012, 2012. Available at: <http://www.shire.com/shireplc/en/media/shirenews?id=583>.
32. Stollman N, Magowan S, Shanahan F, et al.; for the DIVA Investigator Group. A randomized controlled study of mesalamine after acute diverticulitis: results of the DIVA trial. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 621–9.