

УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОФЛОРА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ ЧЕЛОВЕКА КАК ПРЕДИКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Полуян О. С., Хаджи Исмаил И. А., Костюк С. А., Воробей А. В.

*Государственное учреждение образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В настоящее время дивертикулярная болезнь ободочной кишки является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Местная воспалительная реакция стенки дивертикула обусловлена в первую очередь непосредственным патогенным воздействием микрофлоры кишечника с различной вирулентности. В статье представлен анализ данных молекулярно-генетических исследований по выявлению ДНК условно-патогенной флоры аэробной этиологии в интраоперационных биоптатах у пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки с целью установления возможных микробиологических факторов риска формирования данной патологии.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь ободочной кишки, осложнения, предикторы, микрофлора.

Введение. В последние десятилетия дивертикулярная болезнь ободочной кишки является серьезной нерешенной медицинской проблемой, при этом патогенез данного заболевания до конца не изучен. В 90–95 % случаев развития дивертикулярной болезни ободочной кишки доминирует левосторонняя локализация (сигмовидная и нисходящая кишка), так называемый западный тип дивертикулов [1]. Также имеются научные данные, подтверждающие, что в 20–25 % случаев дивертикулярная болезнь ободочной кишки осложняется появлением воспалительных процессов, таких как инфильтрат стенки кишки, перфорация дивертикула с абсцессом, стриктура с непроходимостью или перитонит, которые часто угрожают жизни пациента и создают определенные сложности в диагностике и лечении [2].

Традиционные теории постулируют, что дивертикулы стенки ободочной кишки появляются как следствие потребления малого количества клетчатки, большого количества рафи-

нированных продуктов растительного и животного происхождения, гиподинамии, ожирения, курения и употребления алкоголя или врожденных патологий соединительной ткани генетического характера [3].

В различных отделах желудочно-кишечного тракта, в том числе в сегментах ободочной кишки, обитают многочисленные микроорганизмы (вирусы, бактерии, простейшие и др.). Их постоянный сбалансированный состав является гарантией нормального функционирования не только желудочно-кишечного тракта, но и организма в целом. Тесная взаимосвязь микроорганизмов (микробиота) со стенкой кишки (микробно-тканевый комплекс) выполняет такие функции, как барьерная (защита от транслокации микрофлоры в стенку кишки и мезентериальные лимфоузлы), регуляции перистальтики и регенерации эпителия слизистой оболочки [4].

Дисбаланс микробиоты обусловлен многими причинами экзогенного и эндогенного

происхождения и приводит к развитию острых и хронических воспалительных процессов и кишечных расстройств (запоры, поносы) [5]. Это вдохновило многих исследователей, в том числе и нас, выдвинуть ее как современную теорию развития дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений [6].

Цель работы — установление микробиологических предикторов риска развития дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений на основании данных проведенных молекулярно-генетических исследований.

Материалы и методы. В исследование включено 180 образцов биологического материала, взятого интраоперационно. Основная группа включала 172 образца пациентов, оперированных по поводу осложненных форм дивертикулярной болезни ободочной кишки, в качестве биологического материала использовали биоптаты слизистой оболочки ободочной кишки из области осложненного дивертикула, неосложненного дивертикула, стенки кишки без дивертикулов, инфильтратов брыжейки, наружного свищевого хода (при наличии), лимфоузлов (параколические, мезоколические, апикальные) ободочной кишки, а также биологическую жидкость из стенок осложненного, неосложненного дивертикула и стенки ободочной кишки без дивертикулов. Контрольная группа включила 8 образцов пациентов, оперированных по поводу рака ободочной кишки без признаков непроходимости и долихоколон. В качестве биологического материала использовали биоптаты слизистой оболочки и биологическую жидкость стенки ободочной кишки.

Выделение ДНК из биологического материала проводили с использованием фенол-хлороформной экстракции (набор реагентов «TRIzol» («Invitrogen», США). Предварительно проводили этап гомогенизации образцов биологического материала с использованием гомогенизатора TissueLyser II (Qiagen) в течение 3 мин (частота 10/с).

Оценку качества и количества выделенной ДНК оценивали спектрофотометрически. Для оценки степени чистоты образцов ДНК использовали отношение между оптической плотностью при 260 и 280 нм. Концентрацию нуклеиновых кислот в растворе рассчитывали после измерения его оптической плотности при 260 нм по формуле

$$C = A_{260}/0,020,$$

где C — концентрация нуклеиновых кислот, мкг/мл; A_{260} — величина оптической плотности при 260 нм.

Молекулярно-генетические исследования с использованием тест-систем «АмплиСенс» (РФ) по выявлению ДНК условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Staphylococcus species*, рода *Streptococcus species*; ДНК метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентных коагулазонегативных *Staphylococcus species* проводились как в качественном, так и количественном формате; ДНК *Herpes simplex virus I, II* типов, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*; ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) канцерогенного риска — в качественном формате. Детекцию результатов проводили в режиме реального времени с использованием программного обеспечения прибора Rotor-Gene-6000 (Corbett research, Австралия). Для качественных исследований результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с пороговой линией, установленной на уровне экспоненциального подъема кривой, что определяло наличие (или отсутствие) для искомой ДНК-мишени значения порогового цикла C_t в соответствующей графе таблицы результатов программного обеспечения прибора. При проведении количественных исследований определяли концентрацию ДНК искомых возбудителей относительно входящих в состав тест-систем стандартов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS версия 16 (SPSS Inc.) [7]. Все количественные данные имели непараметрическое распределение (проверку на нормальность проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова) и были представлены в виде значений медианы и квартилей (Me ($Q_{25/75}$)). Для характеристики частоты изучаемых признаков использовали абсолютные и относительные (%) показатели. Для относительных показателей определяли 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Для решения задачи сравнения двух независимых групп количественных переменных применялся критерий Манна — Уитни с целью сравнения величин измерений признака. Для определения степени сопряженности исследуемых факторов с риском развития дивертикулярной болезни ободочной кишки и ее осложнений использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят уровень

$p < 0,05$. Оценку предсказательной ценности предикторов и выбор их пороговых значений проводили с применением ROC-анализа с вычислением площади под кривой — AUC (*area under the curve*). Для сравнения вероятности развития осложнений дивертикулярной болезни ободочной кишки зависимости от наличия фактора риска использовали расчет относительного риска (ОР). Для сравнения исследуемых подгрупп по частоте выявления факторов риска использовали расчет отношения шансов (ОШ). Данные сводились в таблицу сопряженности 2×2. Расчет показателей проводили с использованием онлайн-калькулятора medstatistic.ru.

Результаты и их обсуждение. На основании проведенных молекулярно-генетических исследований нами были установлены микробиологические характеристики различного биологического материала пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки (основная группа) и пациентов с раком ободочной кишки и долихоколон (контрольная группа).

В биологическом материале из неосложненных дивертикул ($n = 35$) частота выявления микробного фактора бактериальной этиологии составила 100 %, возбудители вирусной этиологии были выявлены в $5,71 \pm 2,37$ % ($n = 2$) случаев (рисунок 1).

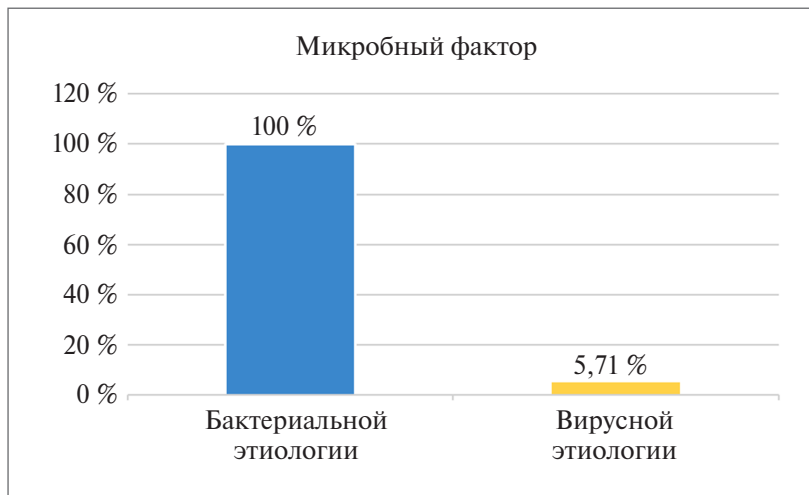


Рисунок 1 — Частота микробного инфицирования биологического материала неосложненных дивертикул

При изучении видового состава выявленной флоры было установлено, что частота выявления условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae* составила $54,28 \pm 6,63$ % ($n = 19$), рода *Streptococcus species* — $48,57 \pm 6,35$ % ($n = 17$), рода *Staphylococcus species* — $40,00 \pm 5,86$ % ($n = 14$). При этом в 18 образцах указанные возбудители присутствовали в виде моноинфекции: ДНК *Enterobacteriaceae* была выявлена в 6 образцах ($17,14 \pm 4,01$ %), ДНК *Streptococcus species* — в 6 образцах ($17,14 \pm 4,01$ %), ДНК *Staphylococcus species* — в 6 образцах ($17,14 \pm 4,01$ %). Дифференциальная диагностика выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species*: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* ($33,33 \pm 5,71$ %, $n = 2$) и метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* ($66,67 \pm 8,00$ %, $n = 4$). В 1 образце ($2,86 \pm 1,68$ %) была выявлена ассоциация ДНК *Enterobacteri-*

aceae + *Herpes simplex virus* I, II, еще в 1 ($2,86 \pm 1,68$ %) — ДНК *Streptococcus species* + *Epstein-Barr virus*. ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) канцерогенного риска не была выявлена ни в одном из образцов исследуемого биологического материала.

В 15 образцах биологического материала из неосложненных дивертикул выявленные возбудители присутствовали в составе микстинфекций: ДНК *Enterobacteriaceae* + *Staphylococcus species* была выявлена в 5 образцах ($16,13 \pm 3,91$ %), ДНК *Enterobacteriaceae* + *Streptococcus species* — в 4 образцах ($12,90 \pm 3,51$ %), ДНК *Staphylococcus species* + *Streptococcus species* — в 3 образцах ($9,68 \pm 3,06$ %), ДНК *Enterobacteriaceae* + *Staphylococcus species* + *Streptococcus species* — в 3 образцах ($9,68 \pm 3,06$ %); дифференциальная диагностика представите-

лей рода *Staphylococcus*: метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* ($35,48 \pm 5,62 \%$, $n = 11$).

Проведенные молекулярно-генетические исследования позволили установить наличие ассоциаций возбудителей бактериальной и вирусной этиологии в биоптатах осложненных

дивертикулов ($n = 19$) во всех (100 %) анализируемых образцах. При этом ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) канцерогенного риска не была выявлена ни в одном из образцов исследуемого биологического материала (таблица 1).

Таблица 1 — Выявленные микробные ассоциации в биологическом материале из осложненных дивертикулов

Ассоциации возбудителей	Частота встречаемости, n (%)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Streptococcus species</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Streptococcus species</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	2 ($10,00 \pm 6,71$)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Streptococcus species</i>	2 ($10,00 \pm 6,71$)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i>	4 ($20,00 \pm 4,38$)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)
<i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Cytomegalovirus</i>	2 ($10,00 \pm 6,71$)
<i>Streptococcus species</i> + <i>Staphylococcus species</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)
<i>Streptococcus species</i> + <i>Herpes simplex virus I, II</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)
<i>Streptococcus species</i> + <i>Epstein-Barr virus</i>	1 ($5,00 \pm 2,22$)

При изучении видового состава выявленной флоры установлено, что ДНК условно-патогенных микроорганизмов аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae* детектировалась в 13 образцах ($68,42 \pm 7,71 \%$); рода *Streptococcus species* — в 12 образцах ($63,16 \pm 7,45 \%$), рода *Staphylococcus species* — в 11 образцах ($57,89 \pm 7,18 \%$) исследуемого биологического материала. Дифференциальная диагностика выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species* была представлена следующим распределением: метициллин-чувствительные *Staphylococcus aureus* — $n = 1$ ($9,09 \pm 3,00 \%$), метициллин-резистентные *Staphylococcus aureus* — $n = 2$ ($18,18 \pm 4,22 \%$), метициллин-резистентные коагулазонегативные *Staphylococcus species* — $n = 8$ ($72,73 \pm 8,18 \%$).

В 1 образце биоптата края наружного свища была выявлена ассоциация возбудителей ДНК *Enterobacteriaceae* + *Streptococcus species*.

При проведении молекулярно-генетических исследований в биоптатах инфильтратов брыжейки ($n = 25$) микробный фактор вирусной этиологии выявлен не был ни в одном из образцов. Бактериальный микробный фактор был детектирован в 20 образцах ($80,00 \pm 8,00 \%$) исследуемого биологического материала. При

этом возбудители выявлялись как в состоянии моноинфекции, так и в виде ассоциаций (рисунков 2).

При проведении дифференциальной диагностики выявленных возбудителей рода *Staphylococcus species* установлено, что все выявленные микроорганизмы ($n = 5$) принадлежали к метициллин-резистентным коагулазонегативным *Staphylococcus species*.

При исследовании биоптатов лимфоузлов было установлено отсутствие микроорганизмов бактериальной этиологии во всех 55 образцах биологического материала. При этом вирусное инфицирование было подтверждено для 24 ($43,64 \pm 5,76 \%$) образцов, при этом для 20 ($36,36 \pm 5,39 \%$) образцов было характерно моноинфицирование: ДНК *Herpes simplex virus I, II* была выявлена в 9 ($16,36 \pm 3,86 \%$) образцах, ДНК *Cytomegalovirus* — в 4 ($7,27 \pm 2,64 \%$) образцах, ДНК *Epstein-Barr virus* — в 8 ($14,55 \pm 3,66 \%$) образцах. В 3-х образцах ($5,45 \pm 2,30 \%$) была выявлена ассоциация ДНК *Herpes simplex virus I, II* + *Cytomegalovirus*. ДНК *Human papilloma virus* высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 типов) и низкого (6, 11 типов) не детектировалась ни в одном из образцов исследуемого биологического материала.

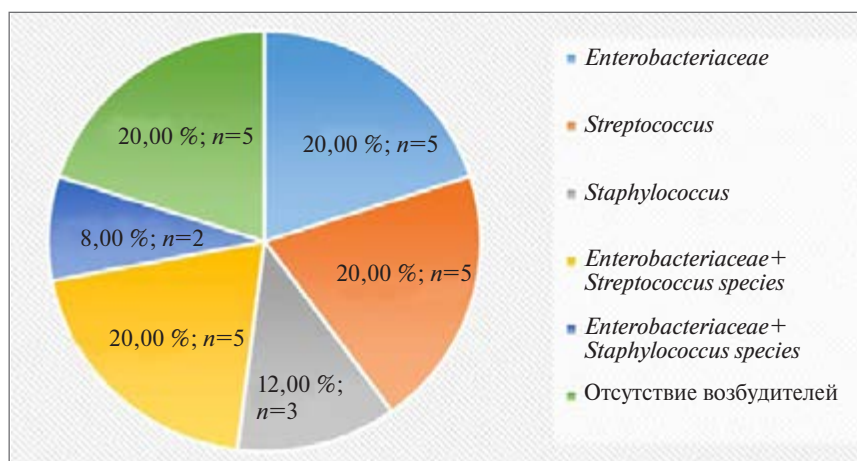


Рисунок 2 — Спектр микробной обсемененности биоптатов инфильтратов брыжейки

При проведении аналогичных исследований в биоптатах стенки и биологической жидкости здоровой кишки без дивертикулов ($n = 37$), а также в биологическом материале контрольной группы ($n = 8$), патогенные микроорганизмы бактериальной и вирусной этиологии выявлены не были. В ходе проведенных молекулярно-генетических исследований по определению микробного спектра инфицирования тканей ободочной кишки было установлено, что бактериальные возбудители в виде моноинфекции выявлялись в биологическом материале из неосложненных

дивертикулов, тогда при в биоптатах из осложненных дивертикулов детектировалось сочетанное бактериально-вирусное инфицирование. На основании указанного факта нами было выдвинуто предположение о возможном влиянии микст-инфицирования бактериально-вирусной этиологии стенки кишки на риск развития осложнений дивертикулярной болезни.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признака оценивали с помощью критерия χ^2 в таблице сопряженности 2×2 (таблица 2).

Таблица 2 — Таблица данных для расчета статистических показателей по признаку «вид инфицирования ткани кишки»

Развитие осложнений	Бактериально-вирусное инфицирование	Бактериальное инфицирование	Всего
Есть	17	2	19
Нет	2	33	35
Всего	19	35	54

Относительный риск развития осложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки составил $OR = 15,658$ (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 4,041–60,675) при $p < 0,05$.

Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 34,301 при $p < 0,001$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,838, что свидетельствует об очень сильной связи между фактором риска и исходом.

Отношение шансов для формирования осложнений дивертикулярной болезни при микст-инфицировании бактериально-вирусными патогенами в виде ассоциаций составило

140,250 (нижняя-верхняя границы 95 % ДИ 18,137–1084,535) при $p < 0,05$.

Показатель диагностической чувствительности теста составил 85,00 %, диагностической специфичности — 94,28 %, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов — 89,47 % и 94,28 % соответственно.

На следующем этапе нами были проведены молекулярно-генетические исследования по определению количественных уровней (концентраций) (рисунок 3) ДНК семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Streptococcus species*, рода *Staphylococcus species* (таблица 3) во всех образцах биологического материала, в которых при проведении качественных исследований детектировалась ДНК указанных возбудителей.

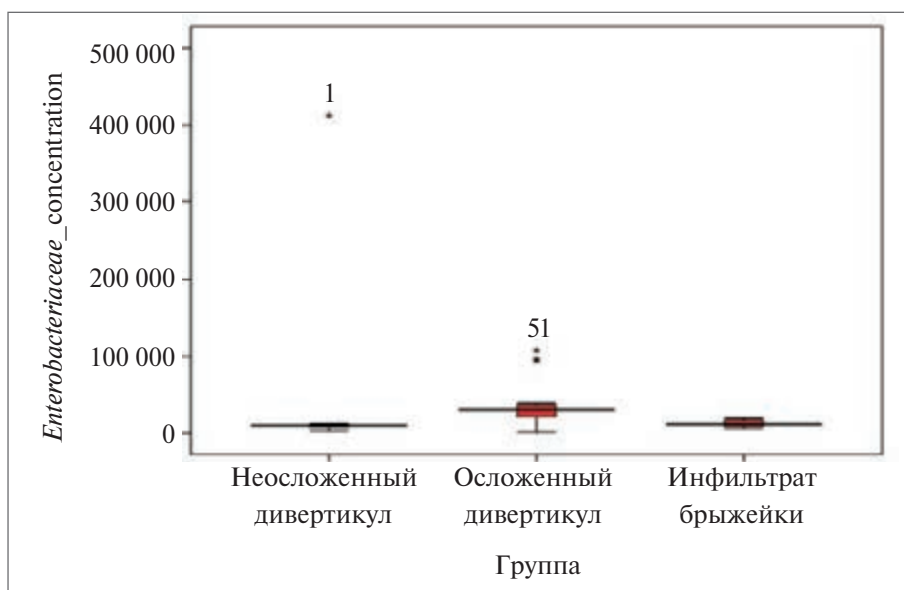


Рисунок 3 — Значения концентраций ДНК *Enterobacteriaceae* в различном биологическом материале

Таблица 3 — Количественные данные определения концентраций ДНК *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus species*, *Streptococcus species* в биоптатах тканей ободочной кишки

Биологический материал	Концентрация ДНК <i>Enterobacteriaceae</i> Ме (Q25/75) копий/мл	Концентрация ДНК <i>Streptococcus species</i> Ме (Q25/75) копий/мл	Концентрация ДНК <i>Staphylococcus species</i> Ме (Q25/75) копий/мл
Неосложненный дивертикул	9232 (7341/10761)	9296 (7671/11159)	8438 (6804/10908)
Осложненный дивертикул	30678 (18996/37073)	9413 (8460/11074)	10601 (9289/11171)
Инфильтрат брыжейки	11577 (8266,5/17274,5)	10404 (6995/13069)	10999 (7036/12827)

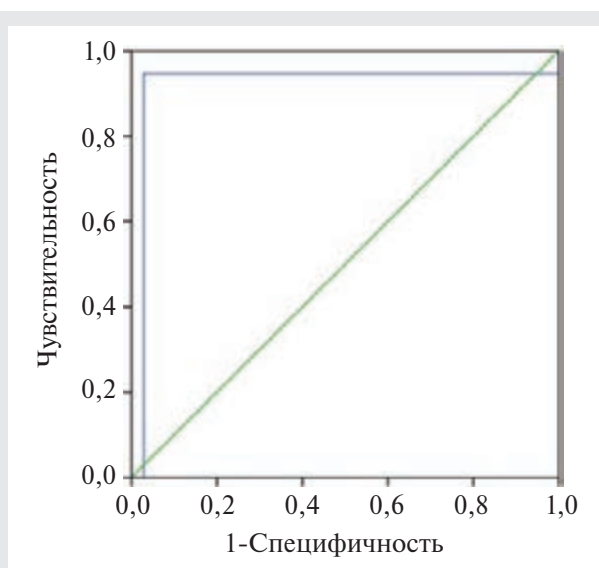


Рисунок 4 — ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и диагностической специфичности в зависимости от величины точки разделения

Использование непараметрического критерия Манна — Уитни позволило сделать вывод о наличии статистически достоверных различий для исследуемых групп: $Z = -5,063$ при $p < 0,001$ (для групп «неосложненный дивертикул-осложненный дивертикул»); $Z = -2,332$ при $p=0,020$ (для групп «неосложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки»); $Z = -4,656$ при $p < 0,001$ (для групп «осложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки»). Затем были произведены статистические расчеты по установлению влияния пороговых уровней концентраций ДНК семейства *Enterobacteriaceae* на риск формирования осложненных дивертикулов ободочной кишки.

Для установления порогового значения количественного предиктора «концентрация ДНК *Enterobacteriaceae*» был проведен ROC-анализ с определением AUC (рисунок 4).

Установлено, что концентрация ДНК *Enterobacteriaceae* $7,4 \cdot 10^3$ копий/мл (т. е. точка отсечения) разделяет с чувствительностью

94,7 % и специфичностью 74,3 % (AUC = 0,920 (95% ДИ 0,810–1,031), $p < 0,001$) пациентов с дивертикулярной болезнью на две подгруппы: без осложненных дивертикулов и с осложненными дивертикулами.

Анализ значимости различий по частоте встречаемости признака оценивали с помощью критерия χ^2 в таблице сопряженности 2×2 (таблица 4).

Таблица 4 — Таблица данных для расчета статистических показателей по признаку «Концентрация ДНК *Enterobacteriaceae*»

Формирование осложненного дивертикула	Концентрация ДНК <i>Enterobacteriaceae</i> >7,4·10 ³ копий/мл	Концентрация ДНК <i>Enterobacteriaceae</i> ≤7,4·10 ³ копий/мл	Всего
Есть	18	17	35
Нет	1	18	19
Всего	19	35	54

Относительный риск формирования осложненных дивертикулов составил ОР = 9,771 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 1,412–67,638) при $p < 0,05$.

Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 9,573 при $p = 0,002$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,462, что свидетельствует об относительно сильной связи между фактором риска и исходом.

Отношение шансов для формирования осложненных дивертикулов в зависимости от концентрации ДНК *Enterobacteriaceae* составило 19,059 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 2,288–158,782) при $p < 0,05$.

Затем проведены исследования по определению концентраций ДНК *Streptococcus species* во всех образцах биологического материала, в которых при проведении качественных исследований детектировалась ДНК данного возбудителя (рисунок 5).

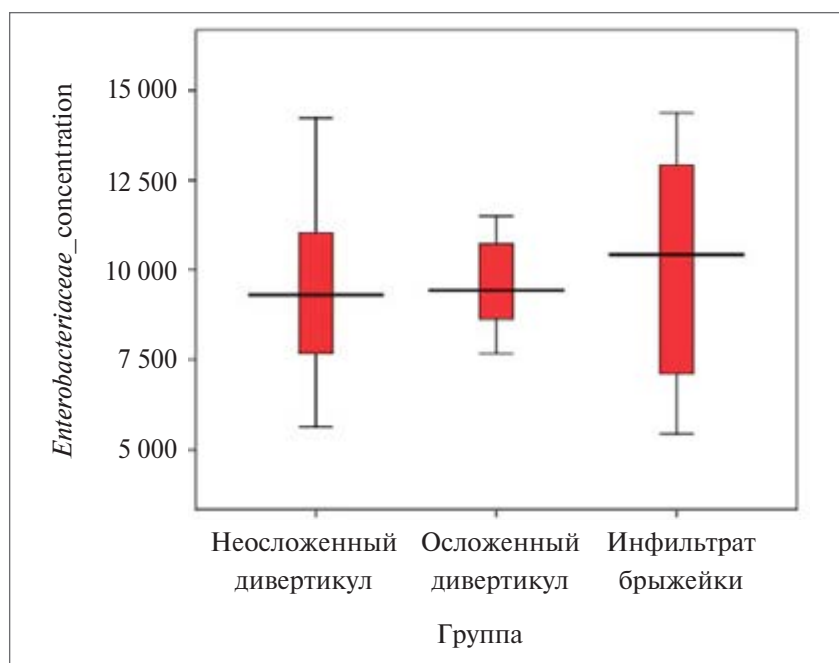


Рисунок 5 — Значения концентраций ДНК *Streptococcus species* в различном биологическом материале

Использование непараметрического критерия Манна — Уитни позволило сделать вывод об отсутствии статистически достоверных различий для исследуемых групп: для групп

«неосложненный дивертикул-осложненный дивертикул» $Z = -0,408$, $p = 0,684$; для групп «неосложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки» $Z = -0,937$, $p = 0,349$; для групп «ослож-

ненный дивертикул-инфильтрат брыжейки» $Z = -0,865, p = 0,387$.

Аналогичные данные, свидетельствующие об отсутствии статистически значимых досто-

верных различий, были получены при определении концентраций ДНК *Staphylococcus species* в различном биологическом материале (рисунок 6).

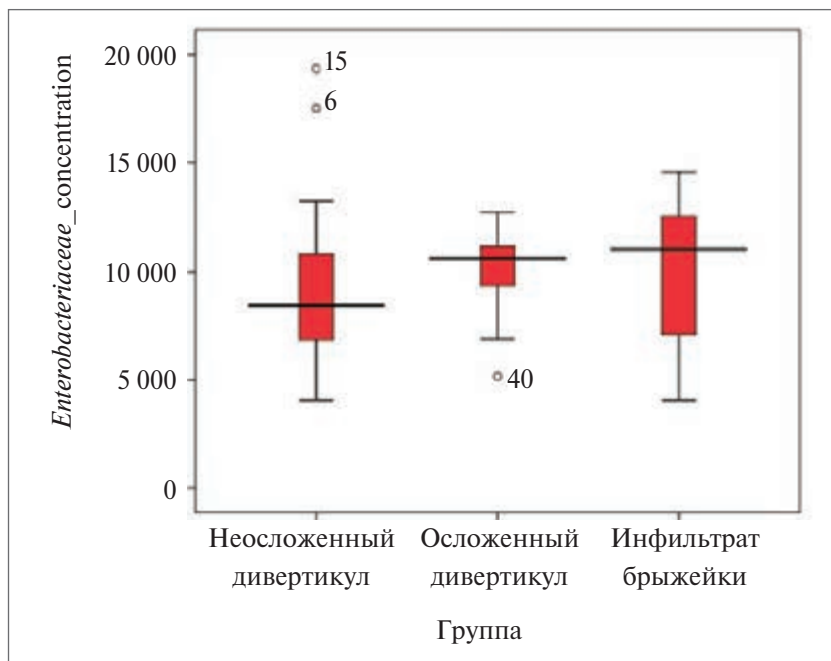


Рисунок 6 — Значения концентраций ДНК *Staphylococcus species* в различном биологическом материале

Критерий Манна-Уитни составил: для групп «неосложненный дивертикул-осложненный дивертикул» $Z = -1,784, p = 0,074$; для групп «неосложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки» $Z = -1,672, p = 0,095$; для групп «осложненный дивертикул-инфильтрат брыжейки» $Z = -0,628, p = 0,530$.

Заключение. Проведение молекулярно-генетических исследований показало: в биоптатах из неосложненных дивертикулов и инфильтратов брыжейки бактериальные агенты выявляются как в моно-, так и в микст-состоянии; тогда как в биоптатах из осложненных дивертикулов возбудители выявляются только в виде ассоциаций. Микробный фактор вирусной этиологии был выявлен в биоптатах лимфоузлов (как в виде моноинфекции, так и в составе ассоциаций), а также в биоптатах неосложненных дивертикулов в ассоциации с бактериальным микробным фактором; в биоптатах стенки и биологической жидкости здоровой кишки без дивертикулов и в контрольной группе патогенные микроорганизмы выявлены не были.

Молекулярно-генетические исследования дали возможность оценить транслокацию ми-

крофлоры в слизистую оболочку, брыжеечные лимфоузлы и установить, что присутствие в стенке кишки ДНК условно-патогенной флоры аэробной этиологии семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Staphylococcus species*, рода *Streptococcus species* является микробиологическим фактором риска развития дивертикулярной болезни; а микст-инфицирование стенки кишки возбудителями бактериальной и вирусной (ДНК *Herpes simplex virus* I, II типов, *Cytomegalovirus*, *Epstein-Barr virus*) этиологии является микробиологическим фактором риска развития осложнений дивертикулярной болезни.

Относительный риск развития осложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки при микст-инфицировании стенки кишки возбудителями бактериально-вирусной этиологии составил ОР = 15,658 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 4,041–60,675) при $p < 0,05$. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 34,301 при $p < 0,001$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ϕ составил 0,838, что свидетельствует об очень сильной связи между фактором риска и исходом. Отношение шансов

для формирования осложнений дивертикулярной болезни при микст-инфицировании бактериально-вирусными патогенами в виде ассоциаций составило 140,250 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 18,137–1084,535) при $p < 0,05$. Показатель диагностической чувствительности теста составил 85,00 %, диагностической специфичности — 94,28 %, предсказательной ценности положительного и отрицательного результатов — 89,47 % и 94,28 % соответственно.

С использованием ROC-анализа установлено, что концентрация ДНК *Enterobacteriaceae* $7,4 \cdot 10^3$ копий/мл (т. е. точка отсечения) разделяет с чувствительностью 94,7 % и специфичностью 74,3 % (AUC = 0,920 (95% ДИ 0,810–1,031), $p < 0,001$) пациентов с дивертикулярной болезнью на две подгруппы: без

осложненных дивертикулосов и с осложненными дивертикулами. Относительный риск формирования осложненных дивертикулосов при наличии в стенке кишки ДНК *Enterobacteriaceae* в концентрации более $7,4 \cdot 10^3$ копий/мл составил ОР = 9,771 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 1,412–67,638) при $p < 0,05$. Критерий χ^2 с поправкой Йейтса составил 9,573 при $p = 0,002$, что свидетельствует о статистически достоверной значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Критерий ф составил 0,462, что свидетельствует об относительно сильной связи между фактором риска и исходом. Отношение шансов для формирования осложненных дивертикулосов в зависимости от концентрации ДНК *Enterobacteriaceae* составило 19,059 (нижняя-верхняя границы 95% ДИ 2,288–158,782) при $p < 0,05$.

Список цитированных источников

1. Long-term outcome of mesocolic and pelvic diverticular abscesses of the left colon: a prospective study of 73 cases / P. Ambrosetti [et al.] // *Terrier. Dis. Colon. Rectum.* — 2005. — Vol. 48 (4). — P. 787–791. DOI: 10.1007/s10350-004-0853-z.
2. Baker, M. E. Imaging and interventional techniques in acute left-sided diverticulitis / M. E. Baker // *J. Gastrointest Surg.* — 2008. — Vol. 12(8). — P. 1314–1317. URK: <https://doi.org/10.1007/s11605-008-0490-2>.
3. Water enema multidetector CT technique and imaging of diverticulitis and chronic inflammatory bowel diseases / A. H. Norsa [et al.] // *Insights. Imaging.* — 2013. — Vol. 4 (3). — P. 309–320. DOI: 10.1007/s13244-013-0239-7.
4. Colonic diverticular disease / A. Tursi [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* — 2020. — Vol. 6 (1). — P. 20. DOI: 10.1038/s41572-020-0153-5.
5. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease / G. Barbara [et al.] // *Gut.* — 2016. — Vol. 66 (7). — P. 1252–1261. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312377.
6. An Aberrant Microbiota is not Strongly Associated with Incidental Colonic Diverticulosis / R. B. Jones [et al.] // *Scientific Reports.* — 2018. — Vol. 8 (1). DOI: 10.1038/s41598-018-23023-z.
7. Наследов, А. Д. SPSS 15: профессиональный статистический анализ данных. — СПб. : Питер, 2008. — 416 с.

Conditionally pathogenic microflora of the human colon as a predictor of the diverticular disease and its complications formation

Poluyan O. S., Hadji-Ismail I. A., Kostiuk S. A., Vorobej A. V.

*State Educational Establishment “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”,
Minsk, Republic of Belarus*

Currently, diverticular disease of the colon is one of the most common gastrointestinal tract diseases. The local inflammatory reaction of the diverticulum wall is caused, first of all, by the direct pathogenic effect of the intestinal microflora with different virulence. The article presents an analysis of the data of molecular genetic studies on the aerobic etiology opportunistic flora DNA detection in intraoperative biopsy specimens from patients with diverticular disease of the colon in order to establish possible microbiological risk factors for this pathology formation.

Keywords: diverticular disease of the colon, complications, predictors, microflora.

Поступила 10.06.2022