

Особливості мікробіому пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою товстої кишки, які проживають у центральному регіоні України

А. Е. Дорофєєв ¹, А. С. Е. Ф., Г. А. Дорогавцева ^{*2}, В. С. Д

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, ²Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

дивертикульоз, дивертикулярна хвороба, мікробіом, біфідобактерії, лактобактерії, кишкова паличка, ентеротип, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia muciniphila*.

Запорізький медичний журнал. 2023. Т. 25, № 4(139). С. 316-325

*E-mail:
andorogavtseva@
feofaniya.org

Мета роботи – проаналізувати структуру за віком, кореляцію з індексом маси тіла в пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою (СНДХ), які проживають у центральному регіоні України; визначити поширеність лівобічного, правобічного та тотального дивертикулярного ураження товстої кишки, оцінити склад мікробіоти, виявити особливості ентеротипу.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 125 хворих на СНДХ віком від 18 до 90 років, які перебували в гастроентерологічному стаціонарі в 2019–2022 рр. Усі пацієнти – жителі центрального регіону України. В усіх хворих визначили індекс маси тіла, виконали тотальну колоноскопію, аналіз кала культуральним методом і методом qRT-PCR.

Результати. Захворюваність на СНДХ в осіб, які проживають у центральному регіоні України, зростає з віком і сягає піку у віковій групі 71–80 років. Майже в усіх вікових групах переважають жінки. Лівобічну локалізацію визначили в 84,8 % пацієнтів, правобічну – у 8,0 %, тотальну – у 7,2 %. Більшість пацієнтів із дивертикулярною хворобою (87,2 %) мають надмірну масу тіла та різні ступені ожиріння. Для пацієнтів із СНДХ характерне зниження основних представників облігатної мікрофлори: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. У 46,4 % хворих виявили представників умовно-патогенної флори, у 24,0 % – збільшення грибів роду *Candida*. Крім того, визначили зміни ентеротипів: збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria*, зменшення *Bacteroides*. Кількість *Faecalibacterium prausnitzii* мала тенденцію до зменшення, а кількість *Akkermansia muciniphila* незмінна.

Висновки. Встановили зв'язок між показниками захворюваності на СНДХ у населення центрального регіону України і їхнім віком. Серед пацієнтів із СНДХ майже в усіх вікових групах преvalюють жінки. Надлишкову масу тіла та різні ступені ожиріння мають 87,2 % пацієнтів із СНДХ. У хворих на СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, переважає лівобічна локалізація дивертикулів – 84,8 %. Для пацієнтів із СНДХ, яких залучили в дослідження, характерне зниження основних представників облігатної мікрофлори: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. У 46,4 % хворих на СНДХ виявили представників умовно-патогенної флори, у 24,0 % встановили збільшення грибів роду *Candida*. Визначили зміни ентеротипів: збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria* та зниження *Bacteroides*. *Faecalibacterium prausnitzii* мала тенденцію до зниження, а кількість *Akkermansia muciniphila* залишилася незмінною.

Key words:

diverticulosis, diverticular disease, microbiome, bifidobacteria, lactobacilli, *Escherichia coli*, enterotype, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Akkermansia*.

Zaporozhye medical journal, 2023. 25(4), 316-325

Characteristics of the microbiome in patients with symptomatic uncomplicated colonic diverticular disease in the central region of Ukraine

A. E. Dorofiev, H. A. Dorohavtseva

The aim of the study was to analyze the age structure, correlation with body mass index in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease (SUDD) in the central region of Ukraine. To reveal the prevalence of left-sided, right-sided or total diverticular lesions of the large intestine, to evaluate the microbiota composition, to identify peculiarities of the enterotype.

Materials and methods. The study included 125 patients with SUDD aged 18 to 90 years who were at a Gastroenterology Hospital in the period from 2019 to 2022. All the patients were residents of the central region of Ukraine. Body mass index was calculated for all patients, total colonoscopy was performed, and fecal analysis was done using culturing and qRT-PCR methods.

Results. The incidence of SUDD among patients in the central region of Ukraine increases with age and reaches its peak in the 71–80 age group. Almost all age groups are dominated by women. Left-sided localization of diverticula occurs in 84.8 % of patients, right-sided in 8.0 %, total in 7.2 %. The majority of patients with diverticular disease (87.2 %) are overweight or with varying degrees of obesity. Patients with SUDD are characterized by a decrease in the main representatives of obligate microflora, namely, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. In 46.4 % of patients, representatives of opportunistic flora are detected, in 24.0 % – an increase in fungi from the genus *Candida*. Also, changes in enterotypes are detected, namely an increase in *Firmicutes* and *Actinobacteria*, with a decrease in *Bacteroides*. The number of *Faecalibacterium prausnitzii* tends to decrease, while the *Akkermansia muciniphila* count is unchanged.

Conclusions. The incidence of SUDD increases with age among the population of the central region of Ukraine. Among patients with SUDD, women predominate in almost all age groups. 87.2 % of patients with SUDD are overweight or with various degrees of obesity. The left-sided localization of diverticula prevails among patients with SUDD in the central region of Ukraine – 84.8 %. Patients with SUDD in the central region of Ukraine are characterized by the decrease in the main representatives of obligate

microflora, namely: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. In 46.4 % of patients with SUDD, representatives of conditionally pathogenic flora are found, in 24.0 % – the increase in fungi from the genus *Candida*. Changes in enterotypes are detected, namely the increase in *Firmicutes* and *Actinobacteria*, with the decrease in *Bacteroides*. *Faecalibacterium prausnitzii* tends to decrease, while *Akkermansia muciniphila* are unchanged.

Дивертикул – анатомічна зміна, що характеризується випинанням слизової та серозної оболонок через отвори в м'язовому шарі стінки кишки, прилеглих до vasa recta. Дивертикули товстої кишки – одна з найпоширеніших знахідок під час ендоскопії. За даними А. І. Shagaga, дивертикули виявляють у 27,2 % пацієнтів, яким виконують колоноскопію [1]. Зазвичай дивертикули безсимптомні. Появу абдомінальних симптомів на фоні дивертикульозу слід визначати як дивертикулярну хворобу, що має різні клінічні прояви – від симптоматичного неускладненого перебігу (лікують амбулаторно) до ускладнених форм (потребують хірургічного втручання та мають високий ризик летальності, особливо у пацієнтів похилого віку). Ускладнений гострий дивертикуліт часто рецидивує, особливо протягом першого року [2].

Достовірно частоту дивертикульозу оцінити доволі складно, оскільки його перебіг здебільшого безсимптомний. Є дані, що 60 % американців віком менше ніж 60 років мають дивертикульоз, але менше ніж 5 % із них мають дивертикуліт (12 % – ускладнений, 4 % – хронічний дивертикуліт) [3]. Поширеність дивертикульозу в чоловіків і жінок залежить від віку. Під час скринінгової колоноскопії в чоловіків віком до 50 років дивертикульоз виявляють істотно частіше, ніж у жінок такого самого віку – 27 % проти 21 %. З віком поширеність дивертикульозу в чоловіків і жінок збільшується, стає зівставною. Так, в чоловіків і жінок віком понад 80 років поширеність дивертикульозу становить 72 % [4]. Цей факт пояснюють захисним впливом жіночих статевих гормонів на стінку товстої кишки [5].

Анатомічний розподіл дивертикульозу також відрізняється і залежить від географічного розташування. В західних країнах у понад 90 % пацієнтів дивертикули виявляють у сигмовидній і низхідній кишках [6]. В азіатській популяції частота правобічних дивертикулів становить від 1,7 % до 35,9 %, має тенденцію до збільшення [7].

Кількісних критеріїв для розрізнення одиничних і множинних дивертикулів досі немає.

Етіологія дивертикульозу недостатньо вивчена. Доведені фактори ризику дивертикульозу – похилий вік, генетична схильність та ожиріння, особливо в жінок.

Про генетичну схильність свідчить те, що при певних спадкових захворюваннях сполучної тканини дивертикулярну хворобу діагностують у молодшому віці (при синдромі Еллерса–Данлоса, Марфана, Вільямса–Бойлена, Коффіна–Лоурі). Крім того, під час генетичних досліджень виявили численні локуси, асоційовані з дивертикульозом і дивертикулярною хворобою. Безумовно, генетичні фактори підвищують ризик дивертикулярної хвороби, якщо є фактори ризику в довіллі [8]. Ожиріння, зокрема центральне, – доведений фактор ризику дивертикульозу, дивертикуліту та дивертикулярної кровотечі [9, 10, 11].

Традиційну гіпотезу щодо дефіциту харчових волокон у формуванні дивертикульозу нині дискутують [12, 13]. Втім відомо, що споживання харчових волокон і дієта з високим вмістом фруктів, овочів і цільного зерна

знижують ризик дивертикуліту [14]. Ретельні дослідження мікробіому в пацієнтів із дивертикульозом і без нього є контраверсійними, не завжди підкреслюють істотний вплив кишкової мікробіоти на розвиток, локалізацію та кількість дивертикулів [15]. Крім того, немає доказів, що дивертикульоз пов'язаний із запаленням слизової оболонки товстої кишки [16]. Фактори ризику дивертикуліту, крім уже названих, – жіноча стать, західна модель харчування та спосіб життя [17, 18].

Патогенез дивертикульозу та дивертикуліту залишається недостатньо визначеним. Припускають, що формування дивертикулу на ранніх стадіях зумовлене механічними факторами, й одним із них вважають зміну моторики товстої кишки [19]. На пізніх етапах запалення й ішемія слизової оболонки кишечника внаслідок компресії судин підслизового шару відіграють ключову роль у прогресуванні дивертикулярної хвороби та дивертикуліту [20].

Еволюційно патогенез дивертикуліту вважали подібним до такого при апендициті. Стаз або обструкція вузької шийки дивертикула призводили до надмірного бактеріального росту та місцевої ішемії тканини. Культуральним методом найчастіше виявляли анаероби, грамнегативні аероби, особливо *Escherichia coli* та факультативні грампозитивні бактерії, як-от стрептококи [21].

Сучасна модель патогенезу дивертикуліту передбачає зміни в мікробіомі товстої кишки, що призводять до порушення її функції з підвищенням проникності кишкового бар'єра, та каскадом запальних реакцій. Склад і функціональність кишкової мікробіоти визначають як модулятор місцевого та системного запалення. Проте залучення мікробіому в патогенез дивертикульозу та дивертикулярної хвороби вивчено недостатньо. Нині є небагато досліджень мікробіому в пацієнтів із дивертикулярною хворобою, їхні результати суперечливі [22].

Сучасні наукові дослідження спрямовані на визначення специфічних порушень кишкової мікрофлори, що корелюють із різними проявами дивертикулярної хвороби та дивертикульозу. Одним із маркерів кишкового дисбіозу вважають F/B ratio. Збільшення цього відношення корелює з ожирінням, зниження – із запальним захворюваннями кишківника [23]. Логічно припустити, що модифікацію F/B ratio визначають при дивертикулярній хворобі. Втім, масштабних досліджень F/B ratio у пацієнтів із дивертикулярною хворобою досі немає.

Інший індикатор кишкового гомеостазу – *Akkermansia muciniphila*. Виявили збільшення вмісту *Akkermansia muciniphila* в пацієнтів із неускладненою дивертикулярною хворобою [22]. *Faecalibacterium prausnitzii* – один із найпоширеніших представників здорової кишкової мікробіоти, його кількість істотно зменшується при запальних захворюваннях кишківника. Саме *Faecalibacterium prausnitzii* пропонують використовувати як біомаркер запального процесу кишки будь-якої етіології [24]. Однак

кількість *Faecalibacterium prausnitzii* суттєво не змінюється в пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою та гострим дивертикулітом [25].

Мета роботи

Проаналізувати структуру за віком, кореляцію з індексом маси тіла в пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою, які проживають у центральному регіоні України; визначити поширеність лівобічного, правобічного та тотального дивертикулярного ураження товстої кишки, оцінити склад мікробіоти, виявити особливості енетеротипу.

Матеріали і методи дослідження

Ретроспективно проаналізовано дані 125 хворих на симптоматичну неускладнену дивертикулярну хворобу (СНДХ) віком від 18 до 90 років, які перебували в гастроентерологічному стаціонарі Клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами у 2019–2022 рр. Усі пацієнти проживали в центральному регіоні України, місті Києві.

Усім пацієнтам визначили індекс маси тіла, виконали тотальну колоноскопію, аналіз кала культуральним методом [26] і методом qRT-PCR з використанням праймерів, орієнтованих на 16S рРНК. Враховуючи, що мета дослідження полягала у вивченні клінічних і мікробіологічних особливостей СНДХ у пацієнтів, які проживають у центральному регіоні України, обстежили 65 практично здорових дорослих осіб, які мешкали в тому самому регіоні; у них також здійснили дослідження кишкового мікробіому, їх залучили у контрольну групу (табл. 1).

Крім цього, проаналізували зміни основних бактеріальних енетеротипів методом qRT-PCR із використанням праймерів, орієнтованих на 16S рРНК. Вивчили *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, а також рівень бутират-продукувальних бактерій *Faecalibacterium prausnitzii* та *Akkermansia muciniphila*.

Кількісно визначили різні таксономи методом qPCR, застосувавши праймери, орієнтовані на 16S рРНК, специфічні для *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Akkermansia muciniphila* та *Faecalibacterium prausnitzii*, а також універсальні праймери. Послідовності праймерів наведено в таблиці 2.

Клінічний зразок обробляли лізуючим розчином за наявності частинок силіки – сорбенту. У результаті відбувалася деструкція клітинних мембран, вірусних оболонки та інших біополімерних комплексів і вивільнення ДНК. Розчинена ДНК за наявності лізуючого розчину зв'язувалася з частинками сорбенту, а інші компоненти лізуючого клінічного матеріалу залишалися в розчині, їх видаляли при осадженні сорбенту центрифугуванням і наступним відмиванням. При додаванні розчину для делюції ДНК до сорбенту відбувався перехід ДНК із поверхні силіки в розчин, який відокремлювали від частинок сорбенту центрифугуванням. У результаті цієї процедури отримували високоочищений препарат ДНК, вільний від інгібіторів реакції ампліфікації; це забезпечувало високу аналітичну чутливість ПЛР-дослідження.

Статистичний аналіз здійснили, використавши програму Statistica 12 (StatSoft Inc.). Накопичення, корекцію

Таблиця 1. Склад кишкової мікробіоти у здорових добровольців, Ig КУО/г

| Рід мікроорганізму | M | ±m |
|------------------------|------|------|
| <i>Escherichia</i> | 7,82 | 0,24 |
| <i>Bifidobacterium</i> | 8,72 | 0,25 |
| <i>Lactobacillus</i> | 1,60 | 0,14 |
| <i>Enterococcus</i> | 7,37 | 0,33 |
| <i>Enterobacter</i> | 1,11 | 0,32 |
| <i>Staphylococcus</i> | 4,05 | 0,35 |
| <i>Klebsiella</i> | 0,99 | 0,27 |
| <i>Clostridium</i> | 4,32 | 0,46 |
| <i>Proteus</i> | 0,40 | 0,10 |
| <i>Citrobacter</i> | 1,79 | 0,32 |
| <i>Candida</i> | 3,36 | 0,41 |

Таблиця 2. Характеристика бактеріальних праймерів

| Флора | Структура праймерів |
|-------------------------------------|--|
| <i>Bacteroidetes</i> | 798ebF AAACSTCAAAGAATTGACGG (прямий) cfb967R GGTAAGTTCTCGCGTAT (зворотний) |
| <i>Akkermansia muciniphila</i> | CAGCACGTGAAGGTGGGAC (прямий) CCTTGGCGTTGGCTTCAGAT (зворотний) |
| Universal | 926F AAACSTCAAAGAATTGACGG (прямий) 1062R CTCACRRACAGAGCTGAC (зворотний) |
| <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> | GGAGGAAGAAGGTCTTCGG (прямий) AATCCGCCTACCTCTGCACT (зворотний) |
| <i>Firmicutes</i> | 928F-Firm TGAACSTYAAAGGAATTGACG (прямий) 1040FirmR ACCATGACACCCTGTGTC (зворотний) |
| <i>Actinobacteria</i> | Act920F3 TACGGCCGCAAGGCTA (прямий) Act1200R TCRTCCCCACCTTCTCCG (зворотний) |

та систематизацію вхідної інформації, а також візуалізацію результатів здійснили в електронних таблицях Microsoft Office Excel 2016. Для статистичного аналізу одержаних даних застосували відповідні статистичні методи. Первинний аналіз ґрунтувався на використанні методів варіаційної статистики. Порівняльний аналіз статистичної значущості різниці при порівнянні частотних характеристик (якісних ознак) здійснили, застосовуючи критерій χ^2 Пірсона (χ^2). В окремих випадках для порівняння параметрів, які мали низькі показники кількості (5 і менше), для оцінювання значущості за частотними розподілами використовували точний критерій Фішера. Перевірили статистичну значущість усіх розрахованих статистичних оцінок на рівні не нижче ніж 95,0 % ($p < 0,05$).

Протокол щодо здійснення дослідження схвалено комісією з питань біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (№ 10 від 05.11.2018 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Результати

Захворюваність на СНДХ у населення центрального регіону України зростає з віком і сягає піку в віковій групі 71–80 років. 3-поміж пацієнтів із СНДХ, яких залучили у дослідження, 74 (59,2 %) жінки та 51 (40,8%) чоловік ($p < 0,05$). Жінки переважають майже в усіх вікових групах, крім групи 41–50 років (рис. 1).

Лівобічні дивертикули виявили у 106 (84,8 %) пацієнтів, правобічні та тотальні – у 10 (8,0 %) і 9 (7,2 %) відповідно ($p < 0,05$). При лівобічній і правобічній ло-

1

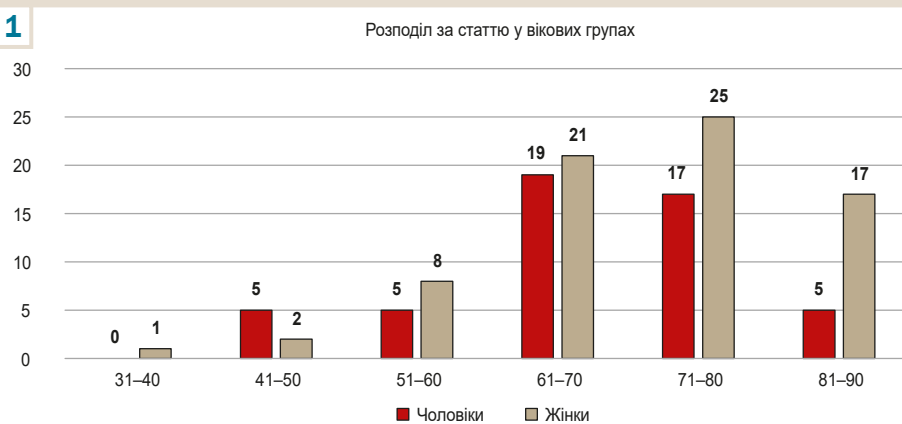


Рис. 1. Вік і стать пацієнтів із СНДХ.

2

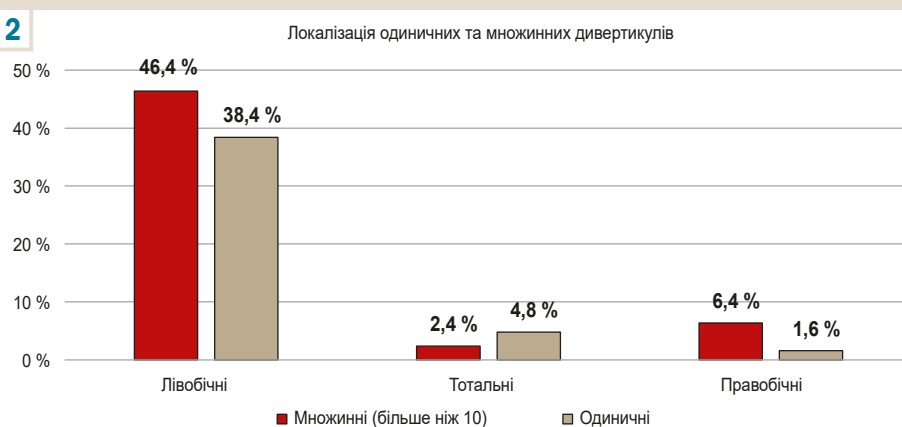
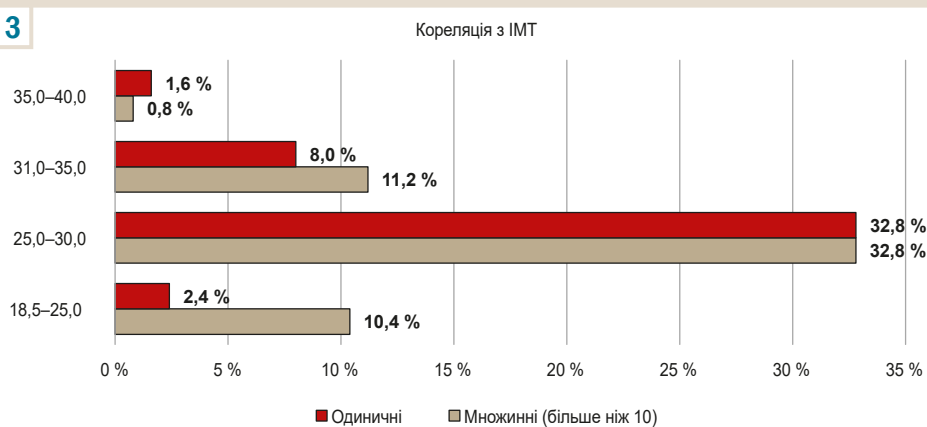


Рис. 2. Локалізація дивертикулів у хворих на СНДХ.

Рис. 3. Наявність дивертикулів залежно від ІМТ.

3



калізації множинні (понад 10) дивертикули визначили у 58 (46,4 %) і 8 (6,4 %) хворих відповідно ($p < 0,05$). При тотальному дивертикулярному ураженні частіше зафіксовані одиничні дивертикули ($p > 0,05$) (рис. 2).

Серед пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою нормальний ІМТ встановили у 16 (12,8 %) випадках, надлишкову масу тіла – в 81 (64,8 %), перший ступінь ожиріння діагностували в 25 (20,0 %) осіб, другий ступінь – в 3 (2,4 %) пацієнтів ($p < 0,05$) (рис. 3). Зазначимо, що у хворих із нормальним ІМТ достовірно частіше виявляли множинні дивертикули – 13 (10,4 %) проти 3 (2,4 %) випадків ($p < 0,05$). З однаковою частотою діагностували множинні й одиничні

дивертикули в пацієнтів із надлишковою масою тіла. В групі пацієнтів з ожирінням I ступеня також частіше визначали множинні дивертикули – 14 (11,2 %) проти 10 (8,0 %) випадків. У пацієнтів з ожирінням II ступеня частіше виявляли одиничні дивертикули. Втім, враховуючи малу вибірку, результати не вірогідні ($p > 0,05$).

У всіх пацієнтів із СНДХ зафіксували зміни кишкового мікробіому й облигатної, й умовно-патогенної флори. Зменшення кількості *Bifidobacterium* визначили в 44 (41,5 %) пацієнтів із лівобічними дивертикулами, в 5 (50,0 %) хворих із правобічними дивертикулами, в 1 (11,1 %) випадку – при тотальному дивертикульозі (рис. 4). Зменшення кількості *Bifidobacterium* у хворих

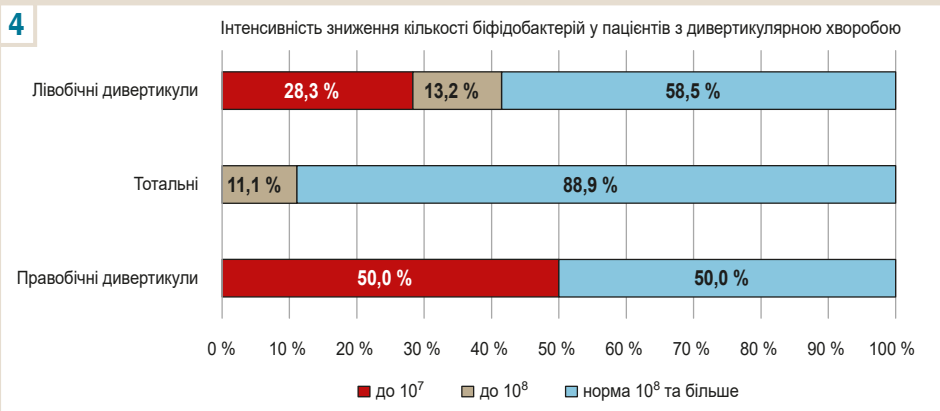
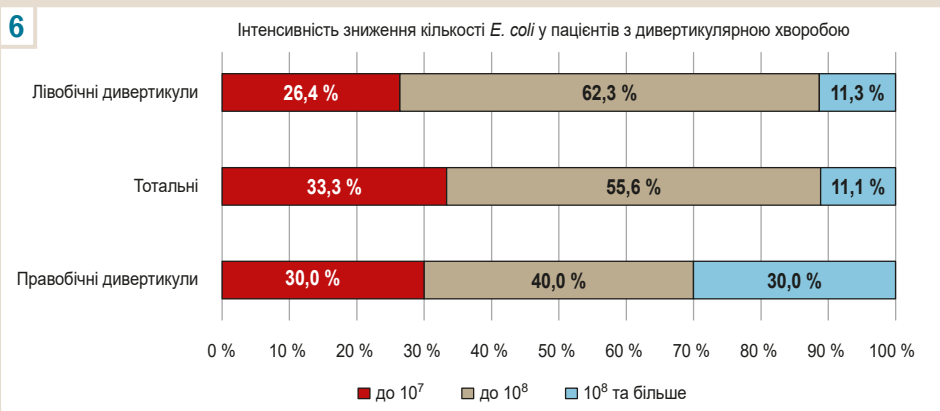
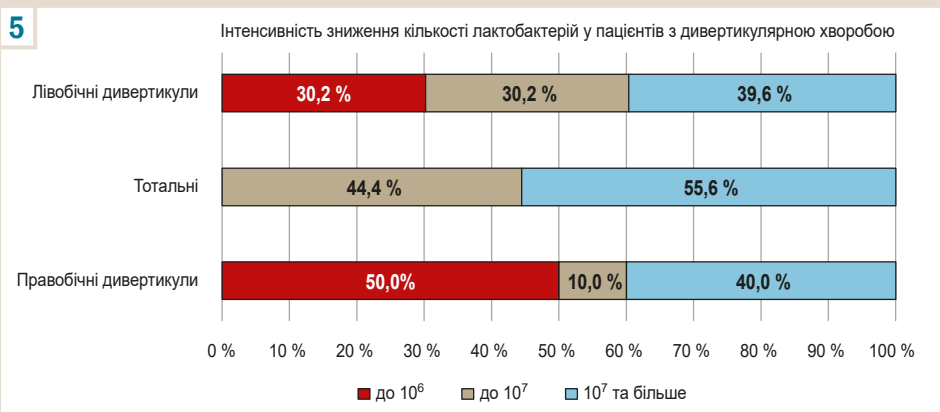


Рис. 4. *Bifidobacterium* у хворих на СНДХ.

Рис. 5. *Lactobacillus* у пацієнтів із СНДХ.

Рис. 6. *E. coli* у хворих на СНДХ.



було достатньо інтенсивним, становило 2 lg КУО/г (до 10⁷ при нормі 8,7 × 10⁸), тобто в 100 разів менше порівняно з нормою (p < 0,05).

На тлі зменшення кількості *Bifidobacterium* у хворих на СНДХ спостерігали зниження рівня *Lactobacillus*. Найчастіше такі зміни визначали при лівобічній і правобічній локалізації дивертикулів – у 64 (60,4 %) і 6 (60,0 %) хворих відповідно; при тотальному ураженні кишечника зменшення кількості *Lactobacillus* встановили тільки у 4 (44,4 %) пацієнтів (p > 0,05) (рис. 5). Інтенсивність зниження *Lactobacillus* становила 4 lg КУО/г (до 10⁶ при нормі 1,6 × 10¹⁰), тобто в 10 000 разів нижче за норму (p < 0,05). Більш інтенсивне зниження *Lactobacillus* спостерігали у хворих із правобічними дивертикулами.

У пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, спостерігали зменшення кількості *E. coli*,

що виявили в усіх групах пацієнтів: при лівобічному ураженні – у 94 (88,7 %) випадках, при тотальному – у 8 (88,9 %), при правобічному – в 7 (70 %) пацієнтів (p < 0,01). Інтенсивність зниження *E. coli* становила 2 логарифми (до 10⁶ при нормі 7,8 × 10⁸), тобто в 100 разів менше за норму (p < 0,05). Максимально виражене зменшення *E. coli* – у хворих на СНДХ із правобічною локалізацією дивертикулів.

Зміни облігатної флори дещо відрізнялися в пацієнтів із одиничними та множинними дивертикулами (табл. 3). При одиничних дивертикулах зниження кількості *Bifidobacterium* виявили тільки в 16 (28,6 %) випадках, а за наявності множинних дивертикулів ці зміни зафіксували в 34 (49,3 %) хворих (p < 0,05). Зниження кількості *Lactobacillus* у пацієнтів з одиничними та множинними дивертикулами виявили у 31 (55,4 %) та 43

Таблиця 3. Зниження облигатної флори залежно від кількості дивертикулів у хворих на СНДХ

| Кількість дивертикулів | <i>Bifidobacterium</i> | <i>Lactobacillus</i> | <i>E. coli</i> |
|------------------------|------------------------|----------------------|----------------|
| Одиничні | 28,6 % | 55,4 % | 89,3 % |
| Множинні | 49,3 % | 62,3 % | 85,5 % |

Таблиця 4. Особливості змін умовно-патогенної флори та *Candida* у хворих на СНДХ із різною кількістю дивертикулів

| Кількість дивертикулів | <i>Candida</i> | Умовно-патогенна флора |
|------------------------|----------------|------------------------|
| Одиничні | 12,0 % | 22,4 % |
| Множинні | 12,0 % | 24,0 % |

Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* в пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, мав тенденцію до незначного зниження – $5,7 \pm 0,6 \times 10^{10}$ копій/мл при нормі $9,2 \pm 1,1 \times 10^{10}$ копій/мл ($p = 0,06$). Зменшення кількості *Faecalibacterium prausnitzii* визначили у 17 (13,6 %) хворих.

Обговорення

Захворюваність на СНДХ у пацієнтів, які проживають у центральному регіоні України, зростає з віком, сягаючи піку у групі 71–80 років. Відомо, що поширеність дивертикулів збільшується з віком, й ураження має ускладнений перебіг, особливо в пацієнтів похилого віку [27]. Втім, останні дослідження свідчать про збільшення захворюваності серед молодих пацієнтів (віком до 40 років), а також їхню схильність до рецидивного перебігу дивертикулярної хвороби [28]. У нашому дослідженні майже в усіх вікових групах переважали жінки, крім вікової групи 41–50 років. Відомості фахової літератури свідчать, що дивертикуліт частіше діагностують у чоловіків віком до 60 років, далі він стає більш поширеним у жінок [29].

Лівобічну локалізацію дивертикулів виявили в 106 (84,8 %) пацієнтів, правобічну – в 10 (8,0 %), тотальну – у 9 (7,2 %) випадках. Результати численних епідеміологічних досліджень підтвердили істотне переважання лівобічних дивертикулів у пацієнтів європеоїдної раси; згідно з повідомленнями з країн Африки та Азії, там переважає правобічна локалізація [30,31,32,33]. Така поширеність лівобічних дивертикулів у пацієнтів, які проживають у центральному регіоні України, можливо, зумовлена «західною» моделлю харчування, яку вважають одним з етіологічних чинників формування та загострення дивертикулів.

Під час дослідження виявили, що переважна більшість пацієнтів із дивертикулярною хворобою, які проживають у центральному регіоні України, зокрема 109 (87,2 %) хворих, мають надмірну масу тіла та різні ступені ожиріння. Чіткої кореляції кількості дивертикулів та ІМТ не виявили. Втім, у пацієнтів з ІМТ 25,0–29,9 однаково часто виявляли одиничні й множинні дивертикули. Відомо, що надмірна маса тіла й ожиріння – незалежні фактори ризику дивертикуліту й дивертикулярної кровотечі [34].

Досліджень, що присвячені вивченню фекальної мікробіоти в пацієнтів із СНДХ, у доступній фаховій літературі обмаль [41]. Усі вони ґрунтуються на визна-

ченні основних представників мікробіому за допомогою полімеразної ланцюгової реакції гена 16S rPНК у біопаті слизової оболонки або зразків калу. У нашому дослідженні виявили, що в усіх пацієнтів із СНДХ відбувається зменшення кількості основних представників кишкової мікробіоти: *Bifidobacterium*, лактобактерій та *E. coli*. Коливання показників залежить від локалізації дивертикулярного процесу. Зменшення кількості *Bifidobacterium* зафіксували в 50,0 % пацієнтів із правобічними, у 41,5 % хворих із лівобічними дивертикулами, а також в 11,1 % випадків із тотальним дивертикулярним ураженням. Інтенсивність зниження *Bifidobacterium* становить 2 логарифми. Дефіцит *Bifidobacterium* визначили у 36,2 % і 16,1 % випадків відповідно при множинних та одиничних дивертикулах.

Відомо, що кількість певних видів *Bifidobacterium* зменшується при запальних захворюваннях кишківника. Зазначимо, що вони здатні зменшувати системне запалення, впливаючи на рівень С-реактивного білка, інтерлейкіну 6 та фактора некрозу пухлини α [35]. Разом із тим, є наукове дослідження, де показано 100 % наявність *Bifidobacterium* у слизовій оболонці пацієнтів із гострим дивертикулітом [36].

Зменшення кількості *Lactobacillus* виявили у 60,0 % пацієнтів із правобічною, 60,4 % із лівобічною, 44,4 % випадків із тотальною локалізацією дивертикулів. Інтенсивність зниження *Lactobacillus* становила 4 логарифми. Зниження *Lactobacillus* визначили у 62,5 % і 55,4 % хворих відповідно при множинних та одиничних дивертикулах. *Lactobacillus* як один з основних представників облигатної флори товстої кишки має протизапальну активність, зокрема вони зменшують експресію прозапальних цитокінів і стимулюють протизапальні фактори [37]. Barbara G. et al. повідомили про значне зниження представників *Lactobacillus* у просвітній флорі в пацієнтів із СНДХ порівняно з гострим дивертикулітом [22].

Виснаження *Lactobacillus* виникає внаслідок інфільтрації слизової оболонки товстої кишки макрофагами [38], тому їх зниження при СНДХ свідчить про запальний процес, а інтенсивність зниження зумовлює клінічні прояви захворювання. Дискутують питання щодо застосування пробіотиків, які містять різні штами *Lactobacillus*, для лікування та профілактики дивертикулярної хвороби [39].

Щодо основних представників облигатної флори, то найчастіше виявляли зниження *E. coli* – у 70,0 %, 88,7 %, 88,9 % пацієнтів відповідно з правобічними, лівобічними та тотальними дивертикулами. Інтенсивність зниження становила 2 логарифми. Значуще зменшення кількості *E. coli* визначили при множинних (85,5 %) та одиничних (89,3 %) дивертикулах. Наукові дані свідчать про збільшення кількості *Escherichia coli*, що асоційована зі слизовою оболонкою, при запальних захворюваннях кишківника [40]. Повідомляють також, що при гострому дивертикуліті в слизовій оболонці товстої кишки найчастіше виявляли *E. coli* [3]. Відомо, що група *Escherichia coli* є неоднорідною популяцією – від коменсальних до патогенних штамів. Коменсальні штами *Escherichia coli* як факультативні анаероби створюють умови для чітко анаеробних бактерій, тобто витісняють умовно-патогенну флору. Можемо припустити, що істотне зниження

Escherichia coli при СНДХ – передумова надмірного росту умовно-патогенних штамів і зниження місцевого захисного бар'єра.

Збільшення кількості умовно-патогенної флори встановили у 46,4 % пацієнтів із симптоматичною неускладненою дивертикулярною хворобою. В 24,0 % випадків визначили збільшення росту грибів роду *Candida*. Умовно-патогенні бактерії частіше висівали при лівобічній локалізації дивертикулів. Частота виявлення грибів роду *Candida* та представників УПФ при одиничному та множинному дивертикульозі суттєво не відрізнялася. Поява у майже 50 % пацієнтів із СНДХ представників умовно-патогенної флори підтверджує результати досліджень, де показано: симптоматична неускладнена дивертикулярна хвороба та її ускладнення корелюють із більшим різноманіттям фекальної мікробіоти та з дисбалансом між симбіонтами та патобіонтами [41,42].

У результаті аналізу енетротипу в пацієнтів із СНДХ виявили збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria* при зменшенні *Bacteroides*, а також значно підвищений рівень інших представників кишкового мікробіому. Втім, у роботі С. L. Kvasnovsky et al. наведено дані про вищу концентрацію *Bacteroides* у пацієнтів із СНДХ порівняно з контрольною групою [43].

Повідомляли також, що пацієнти з дивертикулітом мають більшу різноманітність фекальної мікробіоти, ніж контрольна група, переважно внаслідок *Proteobacteria* [40].

Під час нашого дослідження не виявили вірогідні зміни за кількістю *Akkermansia muciniphila* ($4,2 \pm 0,1 \times 10^{10}$ копій/мл, норма – $6,2 \pm 0,1 \times 10^{10}$) у хворих на СНДХ. Нечисленні наукові дослідження повідомляють про збільшення кількості *Akkermansia muciniphila* при СНДХ, на відміну від запальних захворювань кишківника, коли її кількість зменшується [22,44].

Рівень *Faecalibacterium prausnitzii* у пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, мав тільки тенденцію до зниження – $5,7 \pm 0,6 \times 10^{10}$ копій/мл при нормі $9,2 \pm 1,1 \times 10^{10}$ копій/мл ($p > 0,05$). Зменшення кількості *Faecalibacterium prausnitzii* зафіксували тільки у 17 (13,6 %) хворих. Попри те, що *Faecalibacterium prausnitzii* істотно знижується при запальних захворюваннях кишківника та є маркером запалення в товстій кишці [25], саме при СНДХ її кількість значущо не змінюється. Імовірно, зменшення *Faecalibacterium prausnitzii* корелює з більш вираженим запальним процесом.

Висновки

1. Захворюваність на СНДХ серед населення центрального регіону України зростає з віком та сягає піку у віковій групі 71–80 років. Серед пацієнтів із СНДХ майже в усіх вікових групах превалюють жінки. Більшість пацієнтів із СНДХ (87,2 %) мають надлишкову масу тіла та різні ступені ожиріння.

2. У пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, переважає лівобічна локалізація дивертикулів – 84,8 %; правобічну й тотальну локалізацію виявили у 8,0 % і 7,2 % пацієнтів відповідно. Множинний дивертикульоз характерний для ліво- та правобічної

локалізації. При тотальному дивертикулярному ураженні частіше діагностували одиничні дивертикули.

3. Для пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, характерне зниження основних представників облігатної мікрофлори: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia coli*. У 46,4 % випадків виявили представників умовно-патогенної флори, у 24,0 % – збільшення грибів роду *Candida*.

4. У пацієнтів із СНДХ, які проживають у центральному регіоні України, порівняно з практично здоровими особами виявили зміни енетротипів: збільшення *Firmicutes* та *Actinobacteria* при зниженні *Bacteroides*. З-поміж представників бутират-продукувальної флори кількість *Faecalibacterium prausnitzii* мала тенденцію до зниження, а кількість *Akkermansia muciniphila* незмінна.

Перспективи подальших досліджень. Безумовно, вивчення мікробіоти у пацієнтів з патологіями органів травлення – перспективний напрям сучасної гастроентерології. Детальніші дослідження з застосуванням методу секвенування дадуть змогу виявити зміни мікробіоти, що відбиватимуть запальні зміни в товстій кишці та ступінь цього запалення при різних станах, зокрема в разі дивертикулярної хвороби. Такі дослідження матимуть практичне значення, зокрема сприятимуть розробленню конкретних рекомендацій щодо особливостей харчування та лікувальних заходів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 15.03.2023

Після доопрацювання / Revised: 29.03.2023

Схвалено до друку / Accepted: 04.04.2023

Відомості про авторів:

Дорофєєв А. Е., д-р мед. наук професор, зав. каф. терапії та геріатрії, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ.

ORCID ID: 0000-0002-2631-8733

Дорогавцева Г. А., канд. мед. наук, керівник центру гастроентерології та ендокринології, Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-4080-5992

Information about the authors:

Dorofiev A. E., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy and Geriatrics, Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv.

Dorohavtseva H. A., MD, PhD, Head of the Gastroenterology and Endocrinology Center, Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine.

References

- Sharara, A. I., Ziade, N., Shayto, R. H., Rustom, L. B. O., Chehab, H., Rimmani, H. H., Anna, K., Chalhouh, J. M., Sarkis, F. S., Rahal, M. A., Sowaid, A., Mourad, F. H., Barada, K., & Harb, A. H. (2018). The Natural History of Incidental Colonic Diverticulosis on Screening Colonoscopy. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology*, 2018, 3690202. <https://doi.org/10.1155/2018/3690202>
- Gregersen, R., Andresen, K., Burcharth, J., Pommergaard, H. C., & Rosenberg, J. (2018). Long-term mortality and recurrence in patients treated for colonic diverticulitis with abscess formation: a nationwide register-based cohort study. *International journal of colorectal disease*, 33(4), 431-440. <https://doi.org/10.1007/s00384-018-2990-1>
- Strate, L. L., & Morris, A. M. (2019). Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology*, 156(5), 1282-1298. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.033>

4. Peery, A. F., Keku, T. O., Galanko, J. A., & Sandler, R. S. (2020). Sex and Race Disparities in Diverticulosis Prevalence. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 18(9), 1980-1986. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.022>
5. Kanda, N., & Watanabe, S. (2005). Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *Journal of dermatological science*, 38(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jidmsci.2004.10.011>
6. Tursi, A., Scarpignato, C., Strate, L. L., Lanasa, A., Kruis, W., Lahat, A., & Danese, S. (2020). Colonic diverticular disease. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 20. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0153-5>
7. Turner, G. A., O'Grady, M. J., Purcell, R. V., & Frizelle, F. A. (2021). The Epidemiology and Etiology of Right-Sided Colonic Diverticulosis: A Review. *Annals of coloproctology*, 37(4), 196-203. <https://doi.org/10.3393/ac.2021.00192.0027>
8. Maguire L. H. (2020). Genetic Risk Factors for Diverticular Disease-Emerging Evidence. *Journal of gastrointestinal surgery*, 24(10), 2314-2317. <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04693-5>
9. Hjert, F., Wolk, A., & Håkansson, N. (2012). Obesity, physical inactivity, and colonic diverticular disease requiring hospitalization in women: a prospective cohort study. *The American journal of gastroenterology*, 107(2), 296-302. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.352>
10. Kopylov, U., Ben-Horin, S., Lahat, A., Segev, S., Avidan, B., & Carter, D. (2012). Obesity, metabolic syndrome and the risk of development of colonic diverticulosis. *Digestion*, 86(3), 201-205. <https://doi.org/10.1159/000339881>
11. Nagata, N., Sakamoto, K., Arai, T., Niikura, R., Shimbo, T., Shinozaki, M., Aoki, T., Sekine, K., Okubo, H., Watanabe, K., Sakurai, T., Yokoi, C., Akiyama, J., Yanase, M., Noda, M., Itoh, T., Mizokami, M., & Uemura, N. (2015). Visceral Abdominal Obesity Measured by Computed Tomography is Associated With Increased Risk of Colonic Diverticulosis. *Journal of clinical gastroenterology*, 49(10), 816-822. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000267>
12. Peery, A. F., Sandler, R. S., Ahnen, D. J., Galanko, J. A., Holm, A. N., Shaukat, A., Mott, L. A., Barry, E. L., Fried, D. A., & Baron, J. A. (2013). Constipation and a low-fiber diet are not associated with diverticulosis. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11(12), 1622-1627. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.06.033>
13. Peery, A. F., Barrett, P. R., Park, D., Rogers, A. J., Galanko, J. A., Martin, C. F., & Sandler, R. S. (2012). A high-fiber diet does not protect against asymptomatic diverticulosis. *Gastroenterology*, 142(2), 266-272. e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.035>
14. Strate, L. L., Keeley, B. R., Cao, Y., Wu, K., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2017). Western Dietary Pattern Increases, and Prudent Dietary Pattern Decreases, Risk of Incident Diverticulitis in a Prospective Cohort Study. *Gastroenterology*, 152(5), 1023-1030. e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.038>
15. Jones, R. B., Fodor, A. A., Peery, A. F., Tsilimigras, M. C. B., Winglee, K., McCoy, A., Sioda, M., Sandler, R. S., & Keku, T. O. (2018). An Aberrant Microbiota is not Strongly Associated with Incidental Colonic Diverticulosis. *Scientific reports*, 8(1), 4951. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23023-z>
16. Peery, A. F., Keku, T. O., Addamo, C., McCoy, A. N., Martin, C. F., Galanko, J. A., & Sandler, R. S. (2018). Colonic Diverticula Are Not Associated With Mucosal Inflammation or Chronic Gastrointestinal Symptoms. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 16(6), 884-891. e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.05.051>
17. Violi, A., Cambiè, G., Miraglia, C., Barchi, A., Nounvenne, A., Capasso, M., Leandro, G., Meschi, T., De'Angelis, G. L., & Di Mario, F. (2018). Epidemiology and risk factors for diverticular disease. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 89(9-S), 107-112. <https://doi.org/10.23750/abm.v89i9-S.7924>
18. Cao, Y., Strate, L. L., Keeley, B. R., Tam, I., Wu, K., Giovannucci, E. L., & Chan, A. T. (2018). Meat intake and risk of diverticulitis among men. *Gut*, 67(3), 466-472. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313082>
19. Burgell, R. E., Muir, J. G., & Gibson, P. R. (2013). Pathogenesis of colonic diverticulosis: repainting the picture. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11(12), 1628-1630. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.046>
20. Young-Fadok T. M. (2018). Diverticulitis. *The New England journal of medicine*, 379(17), 1635-1642. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1800468>
21. Brook, I., & Frazier, E. H. (2000). Aerobic and anaerobic microbiology in intra-abdominal infections associated with diverticulitis. *Journal of medical microbiology*, 49(9), 827-830. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-49-9-827>
22. Barbara, G., Scailoi, E., Barbaro, M. R., Biagi, E., Laghi, L., Cremon, C., Marasco, G., Colecchia, A., Picone, G., Salfi, N., Capozzi, F., Brigidi, P., & Festi, D. (2017). Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*, 66(7), 1252-1261. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312377>
23. Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pesoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?. *Nutrients*, 12(5), 1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
24. Lopez-Siles, M., Duncan, S. H., Garcia-Gil, L. J., & Martinez-Medina, M. (2017). Faecalibacterium prausnitzii: from microbiology to diagnostics and prognostics. *The ISME journal*, 11(4), 841-852. <https://doi.org/10.1038/ismej.2016.176>
25. Tursi, A., Mastromarino, P., Capobianco, D., Elisei, W., Campagna, G., Picchio, M., Giorgetti, G., Fabiocchi, F., & Brandimarte, G. (2023). Faecalibacterium prausnitzii is not decreased in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Bioscience of microbiota, food and health*, 42(1), 1-2. <https://doi.org/10.12938/bmfh.2022-046>
26. Testing (2021, November 9). Stool Culture. <https://www.testing.com/tests/stool-culture/>
27. Taluts, S. D., & Kuhnen, F. A. H. (2021). Pathophysiology and Epidemiology of Diverticular Disease. *Clinics in colon and rectal surgery*, 34(2), 81-85. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716698>
28. Bharucha, A. E., Parthasarathy, G., Ditah, I., Fletcher, J. G., Ewelukwa, O., Pendlimari, R., Yawn, B. P., Melton, L. J., Schleck, C., & Zinsmeister, A. R. (2015). Temporal Trends in the Incidence and Natural History of Diverticulitis: A Population-Based Study. *The American journal of gastroenterology*, 110(11), 1589-1596. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.302>
29. Steele, S. R., Hull, T. L., Read, T. E., Saclarides, T. J., Senagore, A. J., & Whitlow, C. B. (Eds.). (2016). *The ASCRS Textbook of Colon and rectal surgery*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-25970-3>
30. Alnzaer, A. A., Mohamedahmed, A. Y. Y., Adam, Y. A., Eltyiep, E., & Suliman, S. H. (2020). Presentation and anatomical distribution of diverticular disease in four hospitals in Sudan. *The Pan African medical journal*, 36, 64. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.64.22987>
31. Mehrzad, R., Mishra, S., Faller, G., Memon, B., & Fiore, J. (2015). Right-Sided Diverticulosis and Disparities from Left-Sided Diverticulosis in the Vietnamese Population Living in Boston, Mass., USA: A Retrospective Cohort Study. *Medical principles and practice*, 24(4), 355-361. <https://doi.org/10.1159/000381548>
32. Delvaux M. (2003). Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 18 Suppl 3, 71-74. <https://doi.org/10.1046/j.0953-0673.2003.01720.x>
33. Hadrian, K. A., Basaj, A., Nehring, P., & Ziolkowski, B. A. (2016). Prevalence and distribution of colonic diverticulosis in patients undergoing colonoscopy. Four years' experience from a single center in Warsaw. *Archives of Medical Science - Civilization Diseases*, 1, 30-35. <https://doi.org/10.5114/amsd.2016.60164>
34. Rodríguez-Wong, U., Cruz-Rubin, C., Pinto-Angulo, V. M., & García Álvarez, J. (2015). Obesidad y enfermedad diverticular del colon complicada [Obesity and complicated diverticular disease of the colon]. *Cirugía y cirujanos*, 83(4), 292-296. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.02.003>
35. Al Bander, Z., Nitert, M. D., Mousa, A., & Naderpoor, N. (2020). The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7618. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207618>
36. Gueimonde, M., Ouwehand, A., Huhtinen, H., Salminen, E., & Salminen, S. (2007). Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis and inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 13(29), 3985-3989. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i29.3985>
37. Dempsey, E., & Corr, S. C. (2022). Lactobacillus spp. for Gastrointestinal Health: Current and Future Perspectives. *Frontiers in immunology*, 13, 840245. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.840245>
38. De Souza, H. L., de Carvalho, V. R., Romeiro, F. G., Sasaki, L. Y., Keller, R., & Rodrigues, J. (2012). Mucosa-associated but not luminal Escherichia coli is augmented in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut pathogens*, 4(1), 21. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-4-21>
39. Ticinesi, A., Nounvenne, A., Corrente, V., Tana, C., Di Mario, F., & Meschi, T. (2019). Diverticular Disease: a Gut Microbiota Perspective. *Journal of gastrointestinal and liver diseases: JGLD*, 28(3), 327-337. <https://doi.org/10.15403/jgl-277>
40. Daniels, L., Budding, A. E., de Korte, N., Eck, A., Bogaards, J. A., Stockmann, H. B., Consten, E. C., Savelkoul, P. H., & Boermeester, M. A. (2014). Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(11), 1927-1936. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2162-3>
41. Tursi, A., Mastromarino, P., Capobianco, D., Elisei, W., Miccheli, A., Capuani, G., Tomassini, A., Campagna, G., Picchio, M., Giorgetti, G., Fabiocchi, F., & Brandimarte, G. (2016). Assessment of Fecal Microbiota and Fecal Metabolome in Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease of the Colon. *Journal of clinical gastroenterology*, 50 Suppl 1, S9-S12. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000626>

42. Jeganathan, N. A., Davenport, E. R., Yochum, G. S., & Koltun, W. A. (2021, August 1). The microbiome of diverticulitis. *Current Opinion in Physiology*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2021.06.006>
43. Kvasnovsky, C. L., Leong, L. E. X., Choo, J. M., Abell, G. C. J., Papagrigoriadis, S., Bruce, K. D., & Rogers, G. B. (2018). Clinical and symptom scores are significantly correlated with fecal microbiota features in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease: a pilot study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 30(1), 107-112. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000995>
44. Knox, N. C., Forbes, J. D., Peterson, C. L., Van Domselaar, G., & Bernstein, C. N. (2019). The Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *The American journal of gastroenterology*, 114(7), 1051-1070. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000305>