

Более 15 доклинических исследований препарата и его компонентов было проведено *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* в России, Франции, Бельгии. На моделях животных современными методами было показано деликатное действие Колофорта и на иммунное воспаление, и на функциональную активность рецепторов гистамина, и на серотонинергические рецепторы, представлена спазмолитическая активность препарата. Также было показано, что препарат обладает противотрепетным и анальгетическим действием. Нами был проведен небольшой пилотный проект, включивший 28 пациентов с СРК, продемонстрировавший хорошую эффективность и переносимость препарата в большей степени у пациентов с СРК с диареей (рис. 2).

Руководствуясь этими данными, мы рекомендовали пациентке Колофорт по 2 таблетки 2 раза в день в течение 1 мес.

Важным аспектом терапии становится питание:

- Ограничение определенных продуктов в случае установления выявления четкой связи между их употреблением и усугублением симптомов.
- Ограничение жира улучшает течение СРК.
- Ограничение углеводов (ферментируемые олиго-, ди- и моносахариды и полиолы – FODMAPs) – фруктанты, галактаны, лактоза, фруктоза, сорбитол, ксилитол, маннитол и т.д. – диета 1-й линии при СРК.

Следует исключить из рациона: артишоки, свеклу, капусту, грибы, лук, чеснок, кукурузу, редис, сельдерей, яблоки, абрикосы, вишню, черешню, нектарины, пер-

сики, груши, виноград, манго, арбуз, сухие фрукты, соки фруктовые, мед, сорбитол, маннитол, молоко, сыры, масло по переносимости.

При назначении питания следует учитывать наличие лактазной недостаточности.

Новые данные появились по применению спазмолитиков у этих больных. По результатам исследования рекомендовано использование спазмолитиков по требованию в те дни, когда пациентов беспокоит абдоминальная боль.

Терапия диарейного синдрома заключается в выявлении стрессора, провоцирующего гастроколитический рефлекс. Назначают для купирования диареи лоперамид, холестирамин и др.

Применение антидепрессантов также показало высокую эффективность в лечении пациентов с СРК.

Терапия, назначенная пациентке:

1. Разъяснение сути болезни.
2. Физическая активность.
3. Колофорт по 2 таблетки 2 раза в день 1 мес.
4. FODMAPs free-питание.
5. Спазмолитики, смекта при необходимости в режиме «по требованию».
6. Психотерапевтическая помощь.

Через месяц у больной была отмечена положительная динамика: пациентка спокойна, большая часть симптомов была купирована.

В настоящее время в мире разрабатывается большое количество новых молекул, предназначенных для терапии СРК, что позволяет и врачам и пациентам смотреть в будущее с оптимизмом.

Таким образом, в ходе симпозиума «Новое лекарственное средство. Синдром раздраженного кишечника: новые ответы на старые вопросы» были представлены современные концепции этиологии, патогенеза и терапии заболевания. Все докладчики были единодушны во мнении, что на сегодняшний день доказано наличие иммунновоспалительных изменений при СРК, это ставит под сомнение функциональную природу заболевания. Кроме того, активную роль в формировании патогенеза СРК играют психологические и стрессовые факторы. Многоуровневый механизм формирования симптомов у пациентов с СРК предполагает комплексный патогенетический подход к его терапии. Колофорт – единственный комбинированный лекарственный препарат для лечения СРК, который воздействует на ключевые звенья патогенеза СРК, что клинически проявляется снижением интенсивности абдоминальной боли, коррекцией моторно-эвакуаторной дисфункции, анксиолитическим и антидепрессивным действием, а также снижением висцеральной гиперчувствительности. Колофорт рекомендован для лечения пациентов с разными вариантами СРК, что позволяет эффективно контролировать заболевание вне зависимости от его клинических проявлений.

Микроскопический колит: дефиниция и критерии диагностики

Д.Н.Андреев, И.В.Маев, Ю.А.Кучерявый

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Введение

По современным представлениям микроскопический колит (МК) – это воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений. Выделяют две основные формы МК, сходные по клинической картине, однако разные по гистологическим критериям: коллагенозный колит (КК) и лимфоцитарный колит (ЛК) [1, 2].

Эпидемиологические данные за последние 10 лет свидетельствуют о неуклонном повышении распро-

страненности и заболеваемости МК [3, 4]. В настоящее время распространенность МК составляет 103 случая (42 – КК; 69 – ЛК) на 100 тыс. населения, что сопоставимо с другими воспалительными заболеваниями кишечника, такими как язвенный колит и болезнь Крона [5]. МК преобладает у пациентов женского пола, как правило, в возрасте старше 50 лет [1, 5, 6].

В настоящее время среди факторов риска МК установлена связь с курением, сопутствующим приемом лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых H₂-рецепторов, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, статины,

тиклопидин, карбамазепин) и аутоиммунной патологией (ревматоидный артрит, глютеновая энтеропатия, заболевания щитовидной железы, псориаз, синдром Шегрена, синдром Рейно) [2, 7, 8].

У всех пациентов, страдающих МК, доминирующим патогномичным симптомом становится водянистая диарея. Несколько реже болезнь проявляется болью в животе и потерей массы тела [1, 9]. Важно отметить, что большинство пациентов могут испытывать симптомы заболевания на протяжении 2–3 лет до установления диагноза [2, 6].

На первичном приеме заподозрить диагноз МК возможно при наличии у пациента из группы риска интермиттирующей или персистирующей, а также ночной водянистой диареи в течение нескольких недель (частота дефекации ≥ 3 раз в день) [1]. С целью подтверждения или исключения диагноза МК необходима дальнейшая диагностика с использованием колоноскопии и биопсии толстой кишки для гистопатологического исследования [9]. При этом большинством специалистов подчеркивается крайняя целесообразность сдачи материала биопсии на анализ осведомленным патоморфологам, способным дать наиболее квалифицированную гистологическую оценку биоптата [6, 10].

Коллагенозный колит

Впервые КК был описан в 1976 г. шведским патоморфологом C.Lindström [11]. У 48-летней женщины, на протяжении 2,5 лет страдавшей хронической водянистой диареей, бактериологические, серологические, рентгенологические и лабораторные методы диагностики не позволяли выявить патологических изменений. При этом, несмотря на то что при колоноскопии признаков органической патологии также не было выявлено, пациентке выполнили биопсию. При проведении гистологического обследования C.Lindström не обнаружил ожидаемой картины естественной слизистой оболочки толстой кишки, так как под базальной мембраной эпителиальной выстилки находилось значительное количество коллагеновых волокон (рис. 1, 2), ввиду чего C.Lindström ввел новый диагноз – КК.

Изначально предполагалось, что лентовидные отложения коллагеновых волокон являются результатом усиленной продукции коллагена миофибробластами [12, 13], однако согласно современным представлениям это не соответствует действительности. Скорее всего, в цикле естественного фиброгенеза и фибринолиза происходит замедление этапа расщепления вновь образованных коллагеновых волокон из-за снижения активности матриксных металлопротеиназ 1-го типа, содержащихся в макрофагах собственной пластинки слизистой оболочки кишечника [14]. Тем не менее до сих пор неясно, почему происходит синтез специфических лентовидных субэпителиальных коллагеновых волокон, а не диффузное отложение коллагеновых волокон в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника.

Первые иммуногистохимические исследования продемонстрировали, что откладываемые при КК волокна представлены 1 и 3-м типами коллагена [15, 16]. Тем не менее впоследствии было показано, что количественное содержание этих двух типов коллагена в слизистой оболочке пациентов не отличается от варианта нормы, однако происходит усиленное отложение коллагена 4-го типа и белка тенасцина [13].

Именно поэтому основной критерий диагностики КК – лентовидное отложение коллагена под базальной мембраной поверхностного эпителия [17, 18]. Кроме того, в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника происходит незначительное увеличение содержания лимфоцитов и плазмочитов с единичными нейтрофилами и эозинофилами [19, 20]. Местами наблюдается отщепление поверхностного эпителия (рис. 3).

Тем не менее это – не «истинная» эрозия, а артефакт гистологического среза, вызванный различием в плот-

Рис. 1. КК при окраске гематоксин-эозином: лентовидное отложение коллагена (окрашено красным) под базальной мембраной плоского поверхностного эпителия с повышенным количеством интраэпителиальных лимфоцитов.

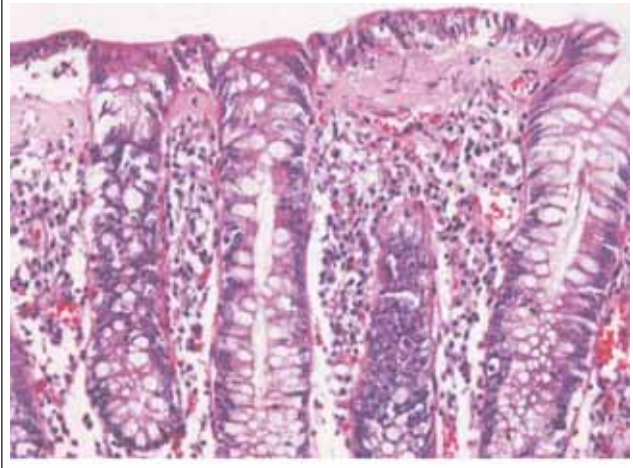


Рис. 2. КК при окраске по Ван Гизону: лентовидное отложение коллагена (окрашено красным).



ности между эпителиальной выстилкой и относительно грубым подлежащим слоем коллагена.

Гистологические признаки КК обычно обнаруживают на всем протяжении толстой и прямой кишки, однако сигмовидная и прямая кишка могут оставаться интактными. Ввиду чего для верификации диагноза необходимо проводить биопсию всех анатомических отделов толстой и прямой кишки [21–23].

На сегодняшний день предметом дискуссий является обоснованность установленной критической толщины отложений коллагена как критерия диагностики КК [24, 25]. В большинстве случаев в качестве основного критерия диагностики КК используется толщина слоя коллагена, превышающая 10 мкм. Тем не менее в двух исследованиях было однозначно показано, что диагноз КК может также быть поставлен у пациентов с водянистой диареей на основании лишь относительно тонких отложений коллагена и гликопротеина тенасцина (рис. 4) [13, 26].

При КК вовлечение других отделов желудочно-кишечного тракта в патологический процесс происходит крайне редко. Отмечены единичные случаи коллагенозного гастрита, коллагенозного дуоденита и коллагенозного илеита [27–31].

В целом стоит отметить, что гистологические признаки КК настолько однозначны, что достаточно сложно обозначить круг дифференциальной диагностики этой формы МК. Тем не менее стоит отметить, что для верификации КК необходимо применение специальных методов окраски препарата. Это позво-

лит доказать, что видимые отложения образованы именно коллагеном, так как при стандартном окрашивании гематоксин-эозином отложения амилоида или легких цепей иммуноглобулина нередко могут имитировать картину КК.

Лимфоцитарный колит

ЛК был впервые описан в 1980 г. N.Read и соавт. и получил название МК [32]. Сам термин ЛК как наименование формы МК был предложен в 1989 г. в исследовании, проведенном A.Lazenby и соавт. [33]. Авторы провели исследование, ставшее в своем роде фундаментальным для становления современной дефиниции и классификации МК. A.Lazenby и соавт., выполнив комплексную сравнительную гистологическую оценку биоптатов толстой кишки пациентов, как с КК, так и с МК, установили, что определяющим гистологическим критерием диагностики МК является повышенное содержание интраэпителиальных лимфоцитов (табл. 1), представив более точное описание данной патологии – ЛК.

В свою очередь, термин МК было предложено использовать как обобщающий для описания пациентов с хронической водянистой диареей и гистологическими признаками КК и ЛК.

«Старший брат» ЛК – КК похож на ЛК по ряду гистологических признаков: при обеих формах колита происходит дегенеративное истончение поверхностного эпителия, и при КК также возникает повышение содержания интраэпителиальных лимфоцитов. При обоих типах МК в сравнении со здоровыми субъектами увеличено содержание лимфоцитов и плазмоцитов, а также отдельных нейтрофилов и/или эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. Единственным дифференциальным признаком КК являются лентовидные отложения коллагена под базальной мембраной поверхностного эпителия (табл. 2).

В 1989 г. эта же группа исследователей опубликовала результаты сравнительного исследования клинических и гистологических признаков КК и ЛК. У одного пациента с ЛК через 2 года развился КК [34], что косвенно подтверждалось результатами других исследований [35]. Согласно современным данным, полученным при длительном проспективном наблюдении 207 пациентов, в 13,3% случаев происходит трансформация ЛК в КК [36].

Иммуногистохимически интраэпителиальные лимфоциты при ЛК представлены CD3+ и CD8+Т-лимфоцитами [37, 38]. Т-клеточные рецепторы этих клеток обычно представлены гете – gd-цепей) [39]. Поверхностные рецепторы к интерлейкину-2 не идентифицированы [39]. В целом результаты большинства иммуногистохимических исследований представляют определенный научный интерес, однако при рутинном обследовании в рамках верификации диагноза ЛК их проведение не требуется.

Таким образом, гистологические критерии ЛК таковы:

- нормальное строение слизистой оболочки;
- повышенное содержание интраэпителиальных лимфоцитов (более 20 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов);
- дегенерация поверхностного эпителия;

Рис. 3. Артефактное отщепление поверхностного эпителия над лентовидным отложением коллагена (окраска по Ван Гизону).

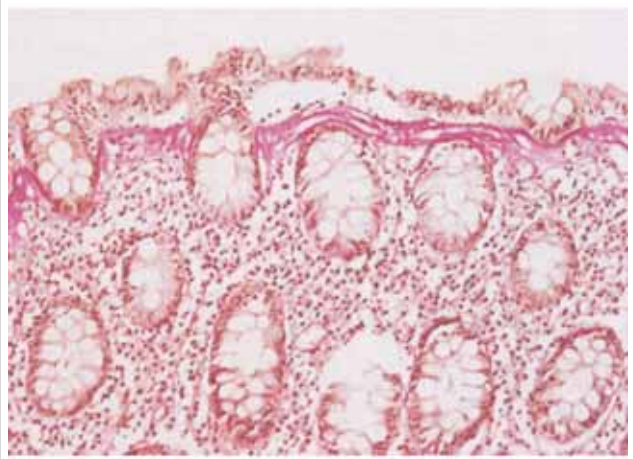
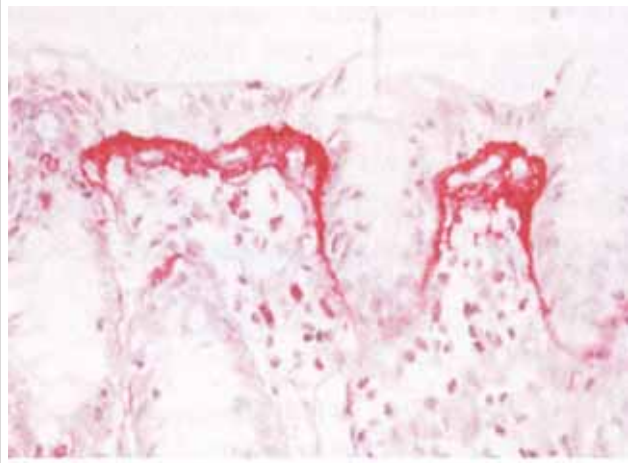


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание белка – тенасцина при КК.



- повышение содержания лимфоцитов и плазмоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки кишки.

Помимо этого интраэпителиально и в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника могут выявляться нейтрофилы и/или эозинофилы.

Диагностические признаки ЛК (рис. 5) должны быть диффузно представлены практически во всех образцах биопсии из разных отделов толстой кишки. Диагноз ставится только при наличии водянистой диареи.

Атипичные формы

В период с конца прошлого – начала этого века в литературе стали появляться упоминания об атипичных гистологических формах МК [40–44]. По нашему мнению, а также мнению иностранных экспертов, эти формы не являются «новыми», а представляются ред-

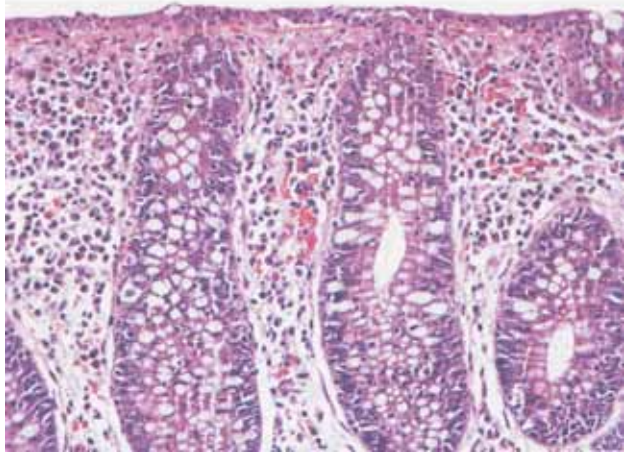
Таблица 1. Морфологические критерии дифференциальной диагностики острого инфекционного колита, язвенного колита, болезни Крона, КК и ЛК (по A.Lazenby и соавт.) [33]

	Норма	Острый инфекционный колит	Язвенный колит и болезнь Крона	КК	ЛК
Истончение эпителия, %	7,3	17,8	8,2	35,4	35,2
Интраэпителиальные лимфоциты (на 100 эпителиоцитов)	4,6	5,2	4,4	21,1	24,6
Лимфоциты криптального эпителия (1–3)	1,1	1,0	1,0	1,6	2,0
Отложения коллагена, %	–	–	–	100	–
Мононуклеары (от 1–3)	0,1	0,8	0,6	0,1	0,2
Нейтрофилы (0–3)	0,1	0,8	0,6	0,1	0,2
Деформация крипт (0–3)	0,3	0,8	1,9	0,5	0,8

Таблица 2. Гистологические критерии основных форм МК

	КК	ЛК
Основной критерий	Утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм)	Повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов)
Дополнительные критерии	Небольшое повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов (>10–20%)	Дегенерация поверхностного эпителия
	Дегенерация поверхностного эпителия	Повышение содержания лимфоцитов и плазмочитов в собственной пластинке слизистой оболочки
	Повышение содержания лимфоцитов и плазмочитов в собственной пластинке слизистой оболочки	Нормальное строение крипт

Рис. 5. ЛК при окраске гематоксин-эозином: значительно повышено количество интраэпителиальных лимфоцитов в истонченном поверхностном эпителии с признаками дегенерации, незначительно повышено содержание плазмочитов и лимфоцитов, а также встречаются единичные эозинофилы в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки.



кими морфологическими изменениями, возникающими на фоне КК и ЛК [1, 6].

К сегодняшнему дню были описаны 4 случая развития гигантоклеточного МК [40]. У 3 пациентов признаки заболевания соответствовали критериям КК, а у 4-го – критериям ЛК. Кроме того, у всех 4 больных в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника были обнаружены многоядерные гигантские клетки. Это явление может быть обусловлено слипанием макрофагов, разрушающих отложения коллагена.

Случаи криптального ЛК были описаны у двух пациентов [41]. У обоих больных было повышено количество интраэпителиальных лимфоцитов не только в поверхностном эпителии, но и в эпителии крипт. Скорее всего, повышение количества интраэпителиальных лимфоцитов в эпителии крипт связано с увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов в поверхностном эпителии.

МК без дополнительных уточнений [42] описан как «хроническое воспаление» (инфильтрация собственной пластинки иммунокомпетентными клетками) без увеличения содержания интраэпителиальных лимфоцитов и без отложения коллагена. Стоит отметить, что повышение количества лимфоцитов и плазмочитов в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, возможно, связано с естественными функциями толстой кишки как органа иммунной системы.

Существование олигоклеточного ЛК [43] должно быть подтверждено в дополнительных исследованиях. У 19 пациентов с хронической водянистой диареей было обнаружено содержание интраэпителиальных лимфоцитов от 11,1 до 24 на 100 эпителиоцитов, в то время как при классическом ЛК в группе сравнения (n=38) их содержание составило 29,3 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов. Тем не менее в данном исследовании не исключалась глютеновая энтеропатия, которая могла объяснять данные находки.

В настоящее время псевдомембранозный КК [44] также не может считаться отдельной формой МК. Скорее всего, псевдомембранозный колит является предшественником МК. Так, при длительном, в течение 10 лет, наблюдении за 47 пациентами с КК инфекционного колита предшествовал МК в 11 случаях, включая 4 случая псевдомембранозного колита.

Тактика терапии

Основными целями лечения МК являются индукция клинической ремиссии и улучшение или нормализация качества жизни пациента [1, 2, 6, 7, 45]. В целом стоит отметить, что у части пациентов с МК возможна спонтанная ремиссия заболевания, особенно характерная для ЛК, однако существенная часть пациентов нуждаются в назначении терапии [46].

В настоящее время топический глюкокортикоид будесонид является единственным препаратом с существенной доказательной базой эффективности как с целью индукции, так и для поддержания ремиссии МК. Согласно имеющимся метаанализам (2009, 2011 г.) индукция ремиссии при лечении МК будесонидом в дозе 9 мг/сут в течение 6–8 нед составляет около 80% с показателем NNT=2 (число больных, которых требуется пролечить определенным препаратом, чтобы получить клинический эффект у 1-го пациента) для КК и NNT=3 для ЛК [47, 48]. С учетом высокой частоты рецидивов после завершения индукционной терапии, которая составляет 60–80%, целесообразно рассматривать тактику назначения длительной поддерживающей терапии. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что клиническая ремиссия в сочетании с гистологическим ответом может поддерживаться у большинства пациентов с КК при терапии будесонидом в дозе 6 мг/сут в течение 6 мес [49, 50]. Аналогичных исследований в рамках поддерживающей терапии ЛК нет, однако существенная разница в результатах не предполагается [7, 45].

Исходя из доказательной базы применение будесонида как препарата выбора для индукции и поддержания ремиссии при лечении МК предложено рекомендациями Европейской группы по изучению микроскопического колита (European Microscopic Colitis Group – EMCG) [51].

Заключение

Таким образом, заподозрить диагноз МК возможно при наличии у пациента интермиттирующей или персистирующей, а также ночной водянистой диареей в течение нескольких недель (частота дефекации ≥3 раз в день). С целью верификации диагноза необходимо проведение колоноскопии и биопсии толстой кишки для гистопатологического исследования, которое позволяет дифференцировать две основные формы МК. Основным гистологическим критерием КК является утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (более 10 мкм), а для ЛК – повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (более 20 интраэпителиальных лимфоцитов на 100 эпителиоцитов).

Литература

1. Кучерявый ЮА., Андреев ДН. Микроскопический колит: пособие для врачей. М., 2014.

2. Ianiro G, Cammarota G, Valerio L et al. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (43): 6206–15.
3. Gentile NM, Kbanna S, Jr Loftus EV et al. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12 (5): 838–42.
4. Vigen L, Olesen M, Benoni C, Sjöberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001–2010. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (22): 2821–6.
5. Pardi DS, Jr Loftus EV, Smyrk TC et al. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Gut* 2007; 56: 504–8.
6. Tromm A. Microscopic colitis. Bremen: UNI-MED, 2012.
7. Storr MA. Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management—an update 2013. *ISRN Gastroenterol* 2013; 2013: 352718.
8. Fernández-Bañares F, De Sousa MR, Salas A et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 411–7.
9. Ивашкин В.Т., Шенгулин А.А., Шифрин О.С. и др. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. *РЖГТК*. 2006; 6: 56–60.
10. Andrews CN, Beck PL, Wilsack LH et al. Evaluation of endoscopist and pathologist factors affecting the incidence of microscopic colitis. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 515–20.
11. Lindström CG. Collagenous colitis with watery diarrhea – a new entity? *Pathol Eur* 1976; 11: 87–9.
12. Hochter W, Seib HJ, Elster K et al. Kollagene Colitis. *Dtsch Med Wschr* 1982; 17: 257–60.
13. Aigner T, Neureiter D, Muller S et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136–43.
14. Gunther U, Schuppan D, Bauer M et al. Fibro-genesis and fibrolysis in collagenous colitis – patterns of pro collagen types I and IV, matrix-metalloproteinase-1 and -13, and TIMP-1 gene expression. *Am J Pathol* 1999; 155: 493–503.
15. Huang WS, Kelly IK, Shaffer EA, Herschfield NB. Collagenous colitis: a disease of pericryptal fibroblast sheath? *J Pathol* 1986; 149: 33–40.
16. Widgren S, Jilidi R, Cox JN. Collagenous colitis: histologic, morphometric, immunohistochemical and ultra-structural studies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1988; 413: 287–96.
17. Armes J, Gee DC, Macrea FA et al. Collagenous colitis: jejunal and colorectal pathology. *J Clin Pathol* 1992; 45: 784–7.
18. Tremaine WJ. Collagenous colitis and lymphocytic colitis. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 245–9.
19. Bohr J, Olesen M, Tjysk C, Järnerot G. Collagenous and lymphocytic colitis: a clinical and histopathological review. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 943–7.
20. Jessurun J, Yardley JH, Giardiello FM et al. Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer (collagenous colitis): histopathologic findings in 15 patients. *Hum Pathol* 1987; 18: 839–48.
21. Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis: correlations with disease behaviour and sampling strategy. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903–9.
22. Offner FA, Jao RV, Lewin KJ et al. Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection. *Hum Pathol* 1999; 30: 451–7.
23. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell HR. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992; 33: 65–70.
24. Bogomoletz WV. Collagenous colitis: a clinicopathological review. *Surv Dig Dis* 1983; 1: 19–25.
25. Lee E, Schiller LR, Vendrell D et al. Subepithelial collagen table thickness in colon specimen from patients with microscopic colitis and collagenous colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1790–6.
26. Muller S, Neureiter D, Stolte M et al. Tenascin: a sensitive and specific diagnostic marker of minimal collagenous colitis. *Virchows Arch* 2001; 438: 435–41.
27. Stolte M, Ritter M, Borchard F, Koch-Scherer G. Collagenous gastroduodenitis in collagenous colitis. *Endoscopy* 1990; 22: 186–7.
28. Kajino Y, Kusbima R, Koyama S et al. Collagenous gastritis in a young Japanese woman. *Pathol Int* 2003; 53: 174–8.
29. Lagorce-Pages C, Fabiani B, Bouvier R et al. Collagenous gastritis: a report of six cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1174–9.
30. Meier PN, Otto P, Ritter M, Stolte M. Collagenous duodenitis and ileitis in a patient with collagenous colitis. *Leber Magen Darm* 1991; 21: 231–2.
31. Sapp H, Ithamukkala S, Brien TP et al. The terminal ileum is affected in patients with lymphocytic or collagenous colitis. *Am J Surg Pathol* 2002; 1484–92.
32. Read NW, Krejs GJ, Read MG et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264–71.
33. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM et al. Lymphocytic («microscopic») colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989; 20: 18–28.
34. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM et al. Lymphocytic (microscopic) colitis. Clinicopathologic study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1730–8.
35. Perri J, Annesse V, Pastore M, Andriulli A. Microscopic colitis progressed to collagenous colitis: a morphometric study. *Ital J Gastroenterol* 1996; 147–51.
36. Kusnik BT. Untersuchungen zum Verlauf der lymphozytären mikroskopischen Kolitis. Inaugural-Dissertation, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 2007.
37. Mosnier J-F, Jarvol L, Barge J et al. Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 709–13.
38. Ouyahya F, Michenet P, Gargot D et al. Colite lymphocytaire avec colite collagène associée à un lymphome T de type mycosis fongique. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 16: 115–9.
39. Lazenby AJ, Alianiello RG, Fox WM et al. T-cell receptors in collagenous and lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 1990; 98: A459.
40. Libbrecht L, Croes R, Ectors N et al. Microscopic colitis with giant cell. *Histopathology* 2002; 40: 335–8.
41. Rubio CA, Lindholm J. Cryptal lymphocytic coloproctitis: a new phenotype of lymphocytic colitis? *J Clin Pathol* 2002; 55: 138–40.
42. Warren BF, Edwards CM, Travis SP. Microscopic colitis: classification and terminology. *Histopathology* 2002; 40: 374–6.
43. Goldstein NS, Bhanot P. Paucicellular and asymptomatic lymphocytic colitis. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 405–11.
44. Yuan S, Reyes V, Bronner MP. Pseudomembranous collagenous colitis. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1375–9.
45. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Лечение микроскопического колита: фокус на будесонид. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014; 5: 43–9.
46. Guslandi M. Microscopic colitis: a therapeutic challenge. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (23): 3531–3.
47. Chande N, MacDonald JK, McDonald JWD. Interventions for treating microscopic colitis: a cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders review group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2009; 104 (1): 235–41.
48. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9 (10): 881–90.
49. Mielke S, Madisch A, Bethke B et al. Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 1510–6.
50. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis – a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2009; 58: 68–72.
51. Münch A, Aust D, Bohr J et al. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis* 2012; 6 (9): 932–45.