

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ635770>

УДК 616.348-002-036.22-07-08



Эпидемиология, клиническая картина, сопутствующие факторы и современные тенденции микроскопического колита

Р.Р. Савзиханова¹, Д.Г. Исакова², Е.В. Хазова^{1,3}¹ Казанский государственный медицинский университет, г. Казань, Россия;² Городская клиническая больница № 7 им. М.Н. Садыкова г. Казани, г. Казань, Россия;³ Госпиталь для ветеранов войн, г. Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Микроскопический колит привлекает внимание терапевтов и гастроэнтерологов ввиду возросшей его заболеваемости, а также парадокса знаний о нём. Микроскопический колит, как и другие воспалительные заболевания кишечника, часто вызывает водянистую диарею, особенно у пожилых пациентов, что существенно негативно сказывается на их качестве жизни. Цель обзора — анализ современных представлений о микроскопическом колите на основе публикаций. Проведён поиск публикаций в PubMed и eLibrary.Ru (1976–2024) по ключевым словам «микроскопический колит» и «microscopic colitis». Приведены данные эпидемиологических исследований, указывающих на повышение заболеваемости микроскопическим колитом с вариабельностью мировой распространённости. В статье рассмотрены факторы риска развития микроскопического колита, в том числе изменения микробиоты кишечника, генетические детерминанты, значение инфекционного фактора, включая связь с COVID-19. В ряду значимых факторов риска микроскопического колита признаются курение, приём ряда лекарственных препаратов. Обсуждаются половозрастные особенности развития микроскопического колита, включая дифференциацию для коллагенозного и лимфоцитарного подтипов. Риск развития микроскопического колита, по мнению большинства работ, ассоциирован с женским полом и старшим возрастом. Женщины более тропны к коллагенозному колиту, чем лимфоцитарному. Освещены гистологические критерии, клиническая картина и вопросы дифференциальной диагностики микроскопического колита. Приведены данные о критериях диагностики неполных форм микроскопического колита. Обсуждены неинвазивные маркеры микроскопического колита. Рассмотрена связь микроскопического колита с заболеваниями других систем, включая аутоиммунного, кардиологического профиля. Особого внимания заслуживает частое сочетание микроскопического колита и целиакии. Проанализированы текущие пробелы в знаниях о микроскопическом колите, поставлены вопросы рационального управления (достижения и удержания клинической ремиссии) микроскопическим колитом. В статье суммированы современные представления о микроскопическом колите как одной из причин необъяснимой водянистой диареи, особенно у пожилых пациентов, в том числе в странах с низким зарегистрированным уровнем заболеваемости.

Ключевые слова: микроскопический колит; коллагенозный колит; лимфоцитарный колит; диагностика; эпидемиология; терапия.

Как цитировать:

Савзиханова Р.Р., Исакова Д.Г., Хазова Е.В. Эпидемиология, клиническая картина, сопутствующие факторы и современные тенденции микроскопического колита // Казанский медицинский журнал. 2025. Т. 106, № 1. С. 117–128. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ635770>

DOI: <https://doi.org/10.17816/KMJ635770>

Epidemiology, clinical presentation, associated factors, and current trends in microscopic colitis

Renata R. Savzikhanova¹, Dilyara G. Iskhakova², Elena V. Khazova^{1,3}

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

²Kazan City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov, Kazan, Russia;

³Hospital for war veterans, Kazan, Russia

ABSTRACT

Microscopic colitis has attracted the attention of internists and gastroenterologists due to its increasing incidence and the gaps in knowledge about the disease. Like other inflammatory bowel diseases, microscopic colitis frequently manifests as watery diarrhea, particularly in older patients, and significantly reduces their quality of life. This review aims to analyze the current understanding of microscopic colitis based on published studies. A literature search was conducted in PubMed and eLibrary.Ru (1976–2024) databases using the keywords *microscopic colitis* and *микроскопический колит*. Epidemiological data indicate an increasing incidence of microscopic colitis with global prevalence variability. The present study examines risk factors for microscopic colitis, including gut microbiota alterations, genetic determinants, and infectious factors, as well as the association of the disease with COVID-19. Significant risk factors for microscopic colitis include smoking and certain medications. The review discusses sex- and age-related characteristics of microscopic colitis, as well as the differentiation between collagenous and lymphocytic subtypes. According to most studies, the risk of developing microscopic colitis is associated with female sex and older age. The prevalence of collagenous colitis is notably higher among women than among men. The histological criteria, clinical presentation, and differential diagnosis of microscopic colitis are outlined, along with diagnostic criteria for incomplete forms of the disease. In addition, the study discusses non-invasive biomarkers of microscopic colitis and its associations with diseases of other systems, including autoimmune and cardiovascular conditions. Of particular interest is the frequent coexistence of microscopic colitis and celiac disease. Gaps in the knowledge of microscopic colitis are analyzed, and the issues of disease management, including achieving and maintaining clinical remission, are addressed. This review summarizes current evidence on microscopic colitis as a cause of unexplained watery diarrhea, particularly in older patients, including those in countries with low reported disease prevalence.

Keywords: microscopic colitis; collagenous colitis; lymphocytic colitis; diagnosis; epidemiology; therapy.

To cite this article:

Savzikhanova RR, Iskhakova DG, Khazova EV. Epidemiology, clinical presentation, associated factors, and current trends in microscopic colitis. *Kazan Medical Journal*. 2025;106(1):117–128. doi: <https://doi.org/10.17816/KMJ635770>

Received: 08.09.2024

Accepted: 18.11.2024

Published online: 27.01.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

За последние 10-летия прослеживается тенденция повышения заболеваемости микроскопическим колитом (МК) с градиентом в сторону пациентов пожилого возраста [1]. Распространённость МК в некоторых странах превышает язвенную болезнь желудка и болезнь Крона [2]. МК включает клинико-патологическую триаду: 1) хроническая или периодическая водянистая диарея в анамнезе, 2) нормальные или почти нормальные данные при колоноскопии (небольшой отёк, эритема и/или потеря сосудистого рисунка, реже макроскопические изменения — псевдомембраны и «изменения по типу «кошачьих царапин»), 3) патогномоничная картина при микроскопии биоптата толстой кишки.

Первые описания нового воспалительного заболевания слизистой оболочки толстой кишки (так называемый коллагенозный колит) представлены в двух независимых отчётах 1976 года [3, 4]. Дальнейшие клинические и фундаментальные исследования подтвердили природу семейства коллагеновых воспалительных заболеваний слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, а также их связь с целиакией и другими заболеваниями, подобными спру [5–12]. В настоящее время наше понимание коллагенового воспалительного процесса значительно изменилось. Увеличивается количество данных о факторах риска МК, таких как инфекционные агенты и использование новых медикаментов. Кроме того, исследуется генетический риск МК, продолжается изучение связи этого состояния с целиакией и другими иммуноопосредованными заболеваниями [5]. Тем не менее многие аспекты МК остаются малоизученными.

Цель обзора — проанализировать современные представления об МК на основе публикаций. Обзор адресован терапевтам и гастроэнтерологам для повышения осведомлённости и привлечения внимания к проблеме МК, его распространённости, целесообразности проведения гистологического исследования для верификации природы водянистой диареи, организации рационального своевременного лечения.

Поиск, отбор, оценка качества источников литературы осуществлена независимо тремя авторами в базах данных eLibrary.Ru и PubMed по ключевым словам «микроскопический колит» и «Microscopic colitis» в 1976–2024 гг. Анализ источников включал три этапа: скрининг названия и реферата, полного текста потенциального исследования. После исключения публикаций, содержащих только резюме, тезисов, дублирующих источников в описательный обзор включено 60 источников (клинические исследования, клинические случаи, отчёты и систематические обзоры, метаанализы) с последующим контент-анализом, историческим, описательно-аналитическим анализом. С целью выявления дополнительных, не обнаруженных ранее публикаций, изучали библиографический список.

ДИАГНОСТИКА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО КОЛИТА

МК — это хроническое воспалительное заболевание толстой кишки с клиническими проявлениями хронической, водянистой, некровавой диареи и нормальными или почти нормальными эндоскопическими результатами [13]. Верифицируется МК при микроскопии биоптатов толстой кишки, полученных не менее чем из 6 локаций (по три справа и слева) [14]. С. Langner и соавт. (2015) сообщают, что МК диагностируется при гистологическом исследовании биоптатов толстой кишки пациентов с некровавой диареей в 12% случаев [15]. Характерные морфологические изменения, визуализируемые в ходе гистологического исследования биоптатов, способствовали выделению подтипов МК: лимфоцитарный колит (ЛК) и коллагенозный колит (КК) [5].

Гистологическая картина воспалительного инфильтрата при ЛК отличается превалированием лимфоцитов, плазматических клеток, эозинофилов и единичных нейтрофилов [16]. Для верификации ЛК необходима визуализация на 100 поверхностных эпителиальных клеток ≥ 20 интраэпителиальных лимфоцитов [15, 16]. На окрашенном гематоксилином и эозином препарате внутриэпителиальные лимфоциты имеют круглую форму с компактным неправильным ядром и хроматином; эпителиальные клетки могут быть вакуолизированы с уменьшением муцина, т. е. изменены регенеративно или дистрофически [17].

ЛК подразделяют на каналопатический, характеризующийся нарушением регуляции транспорта органических кислот и ионов, и воспалительный, вызванный ответными иммунными реакциями на метаболиты микроорганизмов. Воспалительный ЛК отличается ослабленным иммунным ответом в сравнении с КК и классическими воспалительными заболеваниями кишечника [18].

КК, как правило, протекает доброкачественно, одним из серьёзных осложнений является перфорация кишечника после колоноскопии [19]. Критерий диагностики КК — утолщение слоя субэпителиальной полосы коллагена (≥ 10 мкм), определяемое гистологически [15, 16]. Коллагеновые массы могут находиться в капиллярах, эритроцитах, лимфоцитах [20]. Выраженность и поражённость поверхностного эпителия при КК превышает таковую при ЛК. Одно из характерных морфологических изменений — десквамация эпителиоцитов субэпителиального слоя коллагена. Увеличение количества интраэпителиальных лимфоцитов может наблюдаться и при КК, однако не достигает показателей ЛК. В собственной пластинке слизистой оболочки также происходит изменение клеточного состава — мононуклеарная инфильтрация, в редких случаях — активный воспалительный процесс в криптах с формированием крипт-абсцессов, подобным воспалительному заболеванию кишечника [21].

Г.М. Могильная и соавт. (2019), изучив биоптаты пациентов с клинической картиной синдрома раздражённого кишечника ($n=23$), сообщают, что при КК патогенетическим алгоритмом являются фибробласты собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки; при ЛК ключевым моментом признаётся динамика субпопуляции CD4+ Т- и CD8+ Т-лимфоцитов [22].

Кроме приведённых выше подтипов в публикациях [1, 13–16], упоминаются дополнительные подтипы МК, так называемый неполный КК и неполный ЛК. Неполный МК предполагают у пациентов с клиническими признаками МК, биопсия которых не соответствует гистологическим критериям ЛК и КК. А.К. Fiehn и соавт. (2024) предложили диагностировать неполный ЛК при обнаружении 10–20 лимфоцитов, КК — при толщине коллагена 5–10 мм и несколько повышенном мононуклеарном воспалении собственной пластинки [23].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО КОЛИТА

В течение 15 лет, согласно данным эпидемиологических исследований, сформировался тренд повышения заболеваемости и распространённости МК, более выраженный в Северной Америке и Европе [24]. Обобщённая распространённость МК, опираясь на европейские клинические рекомендации UEG/EMCG (2021), составила 119,4 [95% доверительный интервал (ДИ) 72,9–165,9] случая на 100 тыс. населения [16], достигая в Дании 24,6 на 100 тыс. человек [25], превосходя заболеваемость язвенным колитом (18,6) и болезнью Крона (9,1) [26]. Исследование распространённости подтипов МК определило следующие величины на 100 тыс. населения: для КК — 50,1 (95%ДИ 13,69–76,5), ЛК — 61,7 (95%ДИ 48,2–75,3). Заболеваемость на 100 тыс. человек в год для МК — 11,4 (95%ДИ 9,2–13,6) [15].

В ряде исследований констатируется частое поражение МК лиц старше 60 лет [27–29]. Самые высокие скорректированные по возрасту показатели заболеваемости как мужчин, так и женщин определялись в возрастной группе 60–69 лет [27]. S. Miehle и соавт. констатировали преимущественно МК у женщин, с достижением пика с шестого по восьмое 10-летие жизни [16]. F. Fernández-Bañares и соавт. (2016) в когортном исследовании установили повышение риска МК при достижении 65-летнего возраста [отношение рисков (ОР) 5,25; 95%ДИ 3,81–7,24] [28]. Выявлен больший риск КК у пациентов старше 65 лет [отношение шансов (ОШ) 8,3; 95%ДИ 6,2–11,1] и у лиц женского пола (ОШ 2,8; 95%ДИ 2,0–3,7) [29]. В другой работе сообщается, что возраст ≥ 65 лет увеличивает в 4,1 раза риск развития КК (95%ДИ 3,9–4) и ЛК (95%ДИ 3,8–4,4). В то же время МК диагностирован у 25% пациентов моложе 45 лет, а также описаны случаи КК у детей [30].

Тропность женщин более выражена к КК, риск развития которого трехкратно превышал мужчин (95%ДИ

2,92–3,19), тогда как ЛК — в 1,92 раза (95%ДИ 1,53–2,31) [23]. Женщины 65 лет и старше по сравнению с женщинами моложе 65 лет имели повышенный в 3,6 (95%ДИ 3,4–3,9) раза риск КК, в 3,3 (95%ДИ 3,0–3,6) раза — ЛК [27]. В клинических рекомендациях, включающих 19 исследований, женский пол также обозначен как значимый фактор риска развития МК (ОШ 2,52; 95%ДИ 2,28–2,79) [16].

До настоящего времени этиология и патогенез МК во многом неизвестны, однако признаётся его мультифакториальность [16, 31, 61]. К вероятным триггерам, способствующим развитию МК, относят иммуновоспалительную реакцию на желчные соли, токсины и бактерии, лекарственные препараты, не исключают и аутоиммунные процессы.

Эпидемиологические исследования указывают, что одним из ведущих факторов риска, ассоциированным с МК, является курение [31–34]. J.K. Larsson и соавт. (2016) установили связь МК с женским полом (ОР 3,57; 95%ДИ 2,22–5,74), курением (ОР 2,29; 95%ДИ 1,66–3,84) и высоким потреблением алкоголя (ОР 1,89 для верхнего квартиля; 95%ДИ 0,82–4,33, $R_{\text{для тренда}}=0,032$) [31]. Данные согласуются с работой К.Е. Burke и соавт. (2018), установившими риск развития МК для текущих курильщиков (ОР 2,52; 95%ДИ 1,59–4,00) и для бывших курильщиков (ОР 1,54; 95%ДИ 1,09–2,17). Риск повышался при увеличении стажа курения (ОР 2,52; 95%ДИ 1,59–4,00, $p=0,001$) и снижался после отказа от курения (ОР 0,57; 95%ДИ 0,36–0,91; $p=0,017$). Текущее курение тесно связано с риском КК (ОР 3,68; 95%ДИ 1,94–6,97), чем ЛК (ОР 1,71; 95%ДИ 0,83–3,53) [32]. В метаанализе (2019), включавшем 7 исследований, продемонстрирован риск развития МК у активных курильщиков в сравнении с никогда не курившими лицами (ОР 2,99; 95%ДИ 2,15–4,15), при этом авторы отметили сохранение риска развития МК после отказа от курения (ОШ 1,63, 95%ДИ 1,37–1,94) [33]. В другом метаанализе (8 исследований, $n=1461$) у активно курящих лиц подтверждён риск развития МК (ОШ 3,58; 95%ДИ 2,51–5,11), в также риск развития КК (ОШ 4,43; 95%ДИ 2,68–7,32) и ЛК (ОШ 3,64; 95%ДИ 2,46–5,38) [34].

Инфекционный фактор

Дискутируется роль инфекционного триггера в генезе МК. Н. Khalili и соавт. (2021) выявили больший риск развития МК после перенесённого инфекционного гастроэнтерита (ОШ 2,63; 95%ДИ 2,42–2,85). Установлены ассоциации повышенного риска МК со следующими патогенами: *Clostridium difficile* (ОШ 4,39; 95%ДИ 3,42–5,63), норовирус (ОШ 2,87; 95%ДИ 1,66–4,87) и виды *Escherichia* (ОШ 3,82; 95%ДИ 1,22–11,58). Также они сообщают о связи между желудочно-кишечными инфекциями и риском МК, который был сильнее для подтипа КК [скорректированное отношение шансов (сОШ) 3,23; 95%ДИ 2,81–3,7; $p=0,005$] по сравнению с ЛК (сОШ 2,51; 95%ДИ 2,28–2,76; $p=0,005$) [35]. В ряде работ описана связь между тяжёлой формой COVID-19 с МК (ОР 1,27; 95%ДИ 1,08–1,49) и КК (ОР 1,72; 95%ДИ 1,29–2,28), но не ЛК (ОР 1,11; 95%ДИ 0,91–1,36) [36].

Роль дисбаланса микробиоты кишечника

Изучая микробиоту у лиц с МК, V. Millien и соавт. заметили увеличение провоспалительного семейства *Desulfovibrionales*, уменьшение положительной флоры семейства *Corynebacteriaceae*. Кроме того, наблюдалось увеличение рода *Actinomyces* у пациентов, принимающих ингибиторы протонной помпы, увеличение класса *Bacilli* при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов [38]. В другой работе сообщается о нарушении кишечного микробиома у пациентов с МК, характеризующимся относительным обилием видов провоспалительных бактерий, таких как *Proteobacteria*, *Alistipes* и *Collinsella*, и уменьшению *Faecalibacterium prausnitzii* (*Ruminococcaceae*) [39]. Данные секвенирования показали, что при МК обнаруживаются качественные сдвиги в составе микробиоты по сравнению со здоровыми лицами, а именно истощение представителей порядка *Clostridiales* и обогащение рода *Prevotella* [40].

Факторы риска, связанные с генетической детерминированностью

Ряд исследователей [41, 42] зафиксировал большую заболеваемость ЛК при носительстве HLA-A1- и HLA-DRW53-генотипов, а меньшую заболеваемость КК — при HLA-DQ2-генотипе. E. Stahl и соавт. (2020) установили связь трёх аллелей HLA (HLA-B*08:01, HLA-DRB1*03:01 и HLA-DQB1*02:01) гаплотипа 8.1 с повышенным риском КК, а также общими генетическими рисками других иммуноопосредованных заболеваний, включая целиакию [40]. E. Norén и соавт. (2018) констатируют связь развития МК с однонуклеотидными полиморфизмами генов, снижающих экспрессию белковых структур плотных контактов: rs1234224 гена *PTEN* (ОШ 1,70; 95%ДИ 1,23–2,34; $p=0,001$) и rs17417230 гена *MAG11* (ОШ 1,58; 95%ДИ 1,14–2,19; $p=0,006$) [40].

Факторы риска, связанные с приёмом лекарств

Данные исследований, установивших связь развития МК с применением лекарств, способствовали употреблению рядом авторов термина «лекарственно-индуцированный МК» [41].

В клинических рекомендациях (2021) были установлены связи развития МК с лечением ингибиторами протонной помпы (ОШ 2,95; 95%ДИ 1,82–4,80), которая усиливалась при применении в течение 4–12 мес (ОШ 4,69; 95%ДИ 3,58–6,13), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (ОШ 2,98; 95%ДИ 2,35–3,78), нестероидных противовоспалительных препаратов (ОШ 2,40; 95%ДИ 1,99–2,89) [16].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО КОЛИТА

B.P.M. Verhaegh и соавт. (2021) сообщают, что в течение первого года после постановки диагноза МК у 34% пациентов наблюдались рецидивы МК, у 15% — хроническая активная форма, что ассоциировано с ухудшением качества жизни [42]. При МК установлена следующая распространённость симптомов: боль в животе (50–70%), ночная диарея (25–50%), метеоризм, позывы к дефекации (70%), недержание мочи (40%), потеря веса (до 50%) и усталость (50–60%) [43]. У 87,7% госпитализированных с МК пациентов были жалобы на диарею, у 26,3% — боли в животе, у 17,5% — острое повреждение почек, у 17,5% — ректальное кровотечение, у 16,4% — рвоту и у 7,0% — коллапс или потерю сознания [44]. L.K. Munck и соавт. (2023) констатировали диарею с мальабсорбцией желчных кислот у 36% обследованных: 34% пациентов с КК, 28,5% с ЛК [45]. При однолетнем наблюдении 15% пациентов с МК сообщили о ночном стуле, 28% — о болях в животе, 32% — о потере веса и 21% — о недержании фекалий [46].

МК следует дифференцировать с синдромом раздражённого кишечника с преобладанием диареи. Треть пациентов с МК отмечали симптомы, схожие с синдромом раздражённого кишечника: боль в животе, связанная с дефекацией и/или с изменениями консистенции стула или частоты дефекации [47]. По данным F. Rusu и соавт. (2023), МК диагностирован у 11,2% пациентов с первоначальным диагнозом синдрома раздражённого кишечника, при этом распространённость ЛК превалировала над КК [48]. B. Songtanin и соавт. (2023), установив повышенный уровень фекального кальпротектина у пациентов с МК по сравнению с контрольной группой (95%ДИ 0,3–1,0; $p=0,001$), считают, что определение фекального кальпротектина при хронической диарее целесообразно для неинвазивной идентификации МК [49].

СОПУТСТВУЮЩИЕ МИКРОСКОПИЧЕСКОМУ КОЛИТУ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Z. Varta и соавт. констатировали, что у 45,28% пациентов при постановке диагноза МК было аутоиммунное заболевание [50]. В другой работе установлен больший в 1,83 раза риск развития ревматоидного артрита в когорте пациентов с МК, чем в общей популяцией (скорректированный относительный риск (сОР) 1,83; 95%ДИ 1,39–2,41) [51].

Х. Kang и соавт. (2023) сообщают о большей на 80% распространенности сахарного диабета 1-го типа у пациентов с МК по сравнению с общей популяцией. Ассоциация была сильнее при КК (ОШ 2,15; 95%ДИ 1,70–2,71), чем при ЛК (ОШ 1,62; 95%ДИ 1,37–1,92) [52].

Во французском многоцентровом проспективном исследовании установлена связь МК с возрастом старше 50 лет (ОШ 3,1; 95%ДИ 1,6–5,9), аутоиммунными заболеваниями (ОШ 5,5; 95%ДИ 2,5–12,0) и нестероидными противовоспалительными средствами (ОШ 3,7; 95%ДИ 2,1–6,6) [53]. Согласно наблюдениям А. Madisch, аутоиммунные расстройства чаще сопутствовали пациентам с КК (48,4%), чем с ЛК (29,6%), принимавшим кортикостероиды, антибиотики, висмут или 5-аминосалицилаты. О регулярном приеме нестероидных противовоспалительных средств сообщили 18,6% пациентов с КК и 17,6% пациентов с ЛК [54]. Достаточно часто у пациентов с МК диагностируются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (10–20% случаев), целиакия (5–25%) [49].

D. Bergman и соавт. (2023) констатировали развитие МК в более молодом возрасте у пациентов с целиакией ($53,7 \pm 18,9$ и $62,1 \pm 16,5$ г, $p=0,49$). Исследователи обнаружили 11,6-кратное увеличение риска МК при наличии целиакии (95%ДИ 9,8–13,8) [5]. МК и целиакия одновременно распространены в 6% случаев, преимущественно у рефрактерных больных [16]. Пациенты с целиакией имеют в 50–70 раз больший риск развития МК, в то же время целиакия определяется у 2–9% у пациентов с МК [51]. В. Roth и соавт. (2024) выявили больший в 6,06 раза риск возникновения целиакии при ЛК, чем при КК [52]. Связь целиакии и МК выявлена и в другой работе, свидетельствующей о повышении шансов в 8,3 раза (ОШ 8,276; 95%ДИ 5,888–11,632, $p < 0,001$). Встречаемость МК у пациентов с целиакией составила 6,2% (95%ДИ 4,1–9,2; $p < 0,001$), для пациентов с КК — 1,6% (95%ДИ 0,7–3,5; $p < 0,001$), у пациентов с ЛК — 4,3% (95%ДИ 3,1–5,9; $p < 0,001$) [53].

В. Roth и B. Ohlsson (2024) сообщают об одновременном дебюте МК и целиакии в половине случаев, а также о большей распространенности целиакии при ЛК, чем при КК (12,1 против 3,3%; $p=0,05$) и при МК с одним эпизодом в сравнении с рефрактерным МК (12,9 против 2,3%; $p=0,01$). Глюкокортикоиды чаще применялись при КК (37,0 против 21,2%; $p=0,037$). После коррективки на статус курения целиакия была прямо связана с ЛК (ОШ 4,222; 95%ДИ 1,020–17,469; $p=0,047$) и обратно связана с рефрактерным МК (ОШ 0,210; 95%ДИ 0,042–1,506; $p=0,058$) [52].

А. Altawili и соавт. (2024), обследовав 6836 пациентов с МК (в т. ч. 179 с целиакией), констатировали связь между МК и целиакией (ОШ 22,69; 95%ДИ 19,55–26,33; $p < 0,0001$), а также большую смертность у пациентов с МК при наличии целиакии (2,79 против 0,99%, $p=0,019$), признав целиакию независимым фактором риска смерти для пациентов с МК [54].

А. Forss и соавт. установили у шведских пациентов с МК больший риск серьезных неблагоприятных сер-

дечно-сосудистых событий (ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность и инсульт) (ОР 1,27; 95%ДИ 1,21–1,33) [55]. Р. Hong и соавт. (2023) описали наличие умеренной связи МК с ишемической болезнью сердца ($p=0,02$) [56].

ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С МИКРОСКОПИЧЕСКИМ КОЛИТОМ

Терапевтические подходы, независимо от подтипа МК (ЛК/КК), имеют цель достичь клиническую ремиссию, вторичным направлением считается её поддержание и повышение качества жизни пациентов [43]. Целесообразность гистологической ремиссии неизвестна, поэтому пациентам с клиническим ответом повторная биопсия не рекомендуется [51]. Первостепенным считается модификация вероятных факторов риска — прекращение курения и отмена лекарств с предполагаемой хронологической связью между введением препарата и возникновением диареи [33, 35].

Препаратом первой линии для достижения клинической ремиссии признается будесонид, эффективность которого установлена при многомерном анализе (ОШ 25,0; 95%ДИ 2,63–238,10, $p=0,0052$). Клиническая ремиссия без поддерживающей терапии сохранилась у 100% пациентов с гистологической ремиссией и только у 11,8% пациентов с сохраняющимся гистологическим воспалением ($p=0,0002$) [57]. А. Malik и соавт. (2024) сообщают о большей скорости клинической ремиссии после 6 нед наблюдения за пациентами с МК при приеме будесонида (относительный риск (RR) 2,46; 95%ДИ 2,27–2,67) в сравнении с месаламином (месалазином) (RR 2,24; 95%ДИ 1,95–2,57), сохраняющиеся и после 8 нед наблюдения (RR 2,29; 95%ДИ 2,14–2,45 и RR 1,7; 95%ДИ 1,41–2,05 соответственно, $p=0,003$) [58]. Учитывая частые рецидивы МК после кратковременной терапии будесонидом, рассматривается поддерживающая терапия будесонидом [57].

В случае рефрактерности или непереносимости будесонида пациентами с МК для индукции и поддержания клинической ремиссии, могут рассматриваться дополнительные препараты, такие как лоперамид, дифеноксилат/атропин, месалазин, салицилат висмута, преднизолон, секвестранты желчных кислот или иммуномодуляторы при определенных обстоятельствах [59].

Понимание эффективности ведолизумаба и анти-ФНО- α -терапии (ФНО — фактор некроза опухоли) у пациентов со стероид-рефрактерным МК находится в зачаточном состоянии, и необходимы масштабные клинические исследования [60]. В метаанализе (2023) 14 исследований ($n=164$) продемонстрирована польза ведолизумаба и ингибиторов ФНО- α в достижении клинической ремиссии с приемлемым профилем безопасности у пациентов со стероид-рефрактерным МК: для ведолизумаба — 63,5% [95%ДИ 0,483–0,776; $p=0,08$], инфликсимаба — 57,8%

[95%ДИ 0,3895–0,7571; $p=0,7541$], адалимумаба — 39,3% [95%ДИ 0,0814–0,7492; $p=0,02$]. Поддержание ремиссии составило 65,9% [95%ДИ 0,389–0,889; $p=0,02$], 45,3% [95%ДИ 0,1479–0,7747; $p=0,36$] и 32,5%; 95%ДИ 0,000–0,8508; $p=0,14$] для ведолизумаба, инфликсимаба и адалимумаба соответственно. Частота биологически связанных с терапией побочных явлений, предполагающих прекращение терапии, составила 12,2, 32,9 и 23,0% для групп ведолизумаба, инфликсимаба и адалимумаба соответственно [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МК вызывает беспокойство, связанное с urgenностью и всё чаще верифицируется при гистологическом обследовании пациента с диареей, особенно в группе пожилого возраста, следовательно, заслуживает такого же внимания, как и другие воспалительные заболевания кишечника в стремлении добиться устойчивой ремиссии. Несмотря на повышение нашей осведомлённости об МК, остаётся ряд нерешённых вопросов. Перспективны фундаментальные изыскания для выяснения этиологии и патогенеза МК. Идентификация триггеров МК, таких как дисбиоз микробиоты кишечника, дисбаланс цитокинов, генетическая предрасположенность, способствует открытию горизонтов для предотвращения развития МК, разработки новых рациональных терапевтических стратегий, достижения стойкой ремиссии или излечения. В настоящее время нет градации степени тяжести МК, не валидированы методы неинвазивной диагностики, например, по уровню биомаркеров (фекальный кальпротектин или липокалин), в т. ч. для прогнозирования клинической активности заболевания. Единственный способ верифицировать МК — колоноскопия с забором множественных биоптатов с последующей их обширной гистопатологической оценкой. Выбор лечения во многом определяется тяжестью симптомов с основной целью индукции симптоматической ремиссии при минимизации потенциальных побочных эффектов терапии и повышение качества жизни пациентов в краткосрочной перспективе. Препаратом выбора для индукции

и поддержания ремиссии многие годы у большинства пациентов МК является будесонид, в то же время существует пробел в чётком понимании длительности поддерживающей терапии, а также в профилактических подходах. Важной проблемой остаётся пул пациентов с МК, резистентных к будесониду, указывая на ограничения доступных методов лечения МК и необходимость новых вариантов лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Р.Р.С. — ресурсы, анализ, исследование, создание черновика; Д.Г.И. — исследование, анализ, методология; Е.В.Х. — концептуализация, визуализация, анализ, исследование, редактирование рукописи, общее руководство, проверка, обработка и управление результатами, администрирование проекта.

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. R.R.S. — resources, formal analysis, investigation, writing — original draft; D.G.I. — investigation, formal analysis, methodology; E.V.K. — conceptualization, visualization, formal analysis, investigation, writing — review and editing, supervision, validation, data curation, project administration. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Funding source. The study had no sponsorship.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Marlicz W., Skonieczna-Żydecka K., Yung D.E., et al. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: A systematic review. // *Digestive and Liver Disease*. 2004. Vol. 49. P. 1073–1085. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.015
2. Nielsen O.H., Fernandez-Banares F., Sato T., Pardi D.S. Microscopic colitis: Etiopathology, diagnosis, and rational management // *Elife*. 2022. Vol. 11. P. e79397. doi: 10.7554/eLife.79397
3. Freeman H.J., Weinstein W.M., Shnitka T.K., et al. Watery diarrhea syndrome associated with a lesion of the colonic basement membrane-lamina propria interface // *Ann Royal Coll Phys Surg Canada*. 1976. Vol. 9. P. 45. doi: 10.22037/ghfbb.v16i2.2698
4. Lindstrom C.G. Collagenous colitis with watery diarrhea — a new entity? // *Pathol Eur*. 1976. Vol. 11. P. 87–89.
5. Freeman H.J. Collagenous colitis associated with novel sprue-like intestinal diseases // *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023. Vol. 16, N. 2. P. 145–150. doi: 10.22037/ghfbb.v16i2.2698
6. Stahl E., Roda G., Dobbyn A., et al. Collagenous Colitis Is Associated with HLA Signature and Shares Genetic Risks with Other Immune-Mediated Diseases // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, N. 2. P. 549–561.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.063
7. Burke K.E., D'Amato M., Ng S.C., et al. Microscopic colitis // *Nat Rev Dis Primers*. 2021. Vol. 7, N. 1. P. 39. doi: 10.1038/s41572-021-00273-2

8. Bergman D., Khalili H., Lebwohl B., et al. Celiac disease and risk of microscopic colitis: A nationwide population-based matched cohort study // *United European Gastroenterol J.* 2023. Vol. 11, N. 2. P. 189–201. doi: 10.1002/ueg2.12374
9. Green P.H., Yang J., Cheng J., et al. An association between microscopic colitis and celiac disease // *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009. Vol. 7, N. 11. P. 1210–6. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.011
10. Roth B., Ohlsson B. Microscopic colitis found together with celiac disease in a female population is associated with one episode of lymphocytic colitis // *BMC Gastroenterol.* 2024. Vol. 24, N. 1. P. 70. doi: 10.1186/s12876-024-03158-2
11. Nimri F.M., Muhanna A., Almomani Z., et al. The association between microscopic colitis and celiac disease; a systematic review and meta-analysis // *Ann Gastroenterol.* 2022. Vol. 35. P. 281–289. doi: 10.20524/aog.2022.0714
12. Altawili A., Albalawi M.A., Albalawi S.A., et al. Exploring the association between microscopic colitis and celiac disease: A comprehensive analysis using the national in-patient data (2016–2019) // *Saudi J Gastroenterol.* 2024. Vol. 30, N. 5. P. 319–323. doi: 10.4103/sjg.sjg_92_24
13. Yuan L., Wu T.T., Zhang L. Microscopic colitis: lymphocytic colitis, collagenous colitis, and beyond // *Hum Pathol.* 2023. Vol. 132. P. 89–101. doi: 10.1016/j.humpath.2022.06.027
14. Pervez A., Siddique K., Khan M.A.S. A Literature Review of Microscopic Colitis // *Cureus.* 2024. Vol. 16, N. 1. P. e52862. doi: 10.7759/cureus.52862
15. Langner C., Aust D., Ensari A., et al. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists // *Histopathology.* 2015. Vol. 66, N. 5. P. 613–26. doi: 10.1111/his.12592
16. Miehke S., Guagnozzi D., Zabana Y., et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations // *United Eur Gastroenterol J.* 2021. Vol. 9. P. 13–37. doi: 10.1177/2050640620951905
17. Mahajan D., Goldblum J.R., Xiao S.Y., et al. Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities // *Adv Anat Pathol.* 2012. Vol. 19, N. 1. P. 28–38. doi: 10.1097/PAP.0b013e31823d7705
18. Bhardwaj A., Münch A., Montague J., et al. Lymphocytic colitis can be transcriptionally divided into channelopathic and inflammatory lymphocytic colitis // *United European Gastroenterol J.* 2024. Vol. 12, N. 6. P. 737–748. doi: 10.1002/ueg2.12531
19. Mori H., Miyake T., Shimizu T., et al. A case of spontaneous colonic perforation in collagenous colitis // *Surg Case Rep.* 2019. Vol. 5, N. 1. P. 90. doi: 10.1186/s40792-019-0647-0
20. Chetty R., Govender D. Lymphocytic and collagenous colitis: an overview of so-called microscopic colitis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012. Vol. 9, N. 4. P. 209–18. doi: 10.1038/nrgastro.2012.16
21. Magro F., Langner C., Driessen A., et al; European Society of Pathology (ESP); European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease // *J Crohns Colitis.* 2013. Vol. 7, N. 10. P. 827–51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001
22. Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., и др. Микроскопические колиты. Общность и различия // *Кубанский научный медицинский вестник.* 2019. Т. 26, № 5. С. 65–76. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-65-76
23. Fiehn A.K., Engel P.J.H., Engel U., et al. Number of intraepithelial lymphocytes and presence of a subepithelial band in normal colonic mucosa differs according to stainings and evaluation method // *J Pathol Inform.* 2024. Vol. 15. P. 100374. doi: 10.1016/j.jpi.2024.100374
24. Bergman D., Clements M.S., Khalili H., et al. A nationwide cohort study of the incidence of microscopic colitis in Sweden // *Aliment Pharmacol Ther.* 2019. Vol. 49, N. 11. P. 1395–400. doi: 10.1111/apt.152469
25. Weimers P., Vedel Ankersen D., Lophaven S., et al. Disease Activity Patterns, Mortality, and Colorectal Cancer Risk in Microscopic Colitis: A Danish Nationwide Cohort Study, 2001 to 2016 // *J Crohns Colitis.* 2021. Vol. 15, N. 4. P. 594–602. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa207
26. Lophaven S.N., Lynge E., Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study // *Aliment Pharmacol Ther.* 2017. Vol. 45, N. 7. P. 961–972. doi: 10.1111/apt.13971
27. Verhaegh B.P., Jonkers D.M., Driessen A., et al. Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012 // *Dig Liver Dis.* 2015. Vol. 47, N. 1. P. 30–6. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.019
28. Fernández-Bañares F., Zabana Y., Aceituno M., et al. Prevalence and Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Study with Long-term Clinical Follow-up in Terrassa, Spain // *J Crohns Colitis.* 2016. Vol. 10, N. 7. P. 805–11. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw037
29. Vigren L., Olesen M., Benoni C., Sjöberg K. An epidemiological study of collagenous colitis in southern Sweden from 2001–2010 // *World J Gastroenterol.* 2012. Vol. 18, N. 22. P. 2821–6. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2821
30. El-Matary W., Girgis S., Huynh H., et al. Microscopic colitis in children // *Dig Dis Sci.* 2010. Vol. 55, N. 7. P. 1996–2001. doi: 10.1007/s10620-009-0964-4
31. Larsson J.K., Sonestedt E., Ohlsson B., et al. The association between the intake of specific dietary components and lifestyle factors and microscopic colitis // *Eur J Clin Nutr.* 2016. Vol. 70, N. 11. P. 1309–1317. doi: 10.1038/ejcn.2016.130
32. Burke K.E., Ananthakrishnan A.N., Lochhead P., et al. Smoking is Associated with an Increased Risk of Microscopic Colitis: Results from Two Large Prospective Cohort Studies of US Women // *J Crohns Colitis.* 2018. Vol. 12, N. 5. P. 559–567. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy005
33. Jaruvongvanich V., Poonsombudlert K., Ungprasert P. Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis // *Inflamm Bowel Dis.* 2019. Vol. 25, N. 4. P. 672–678. doi: 10.1093/ibd/izy296
34. Al Momani L., Balagoni H., Alomari M., et al. The association between smoking and both types of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis // *Arab J Gastroenterol.* 2020. Vol. 21, N. 1. P. 9–18. doi: 10.1016/j.ajg.2020.01.004
35. Khalili H., Axelrad J.E., Roelstraete B., et al. Gastrointestinal Infection and Risk of Microscopic Colitis: A Nationwide Case-Control Study in Sweden // *Gastroenterology.* 2021. Vol. 160, N. 5. P. 1599–1607.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.004
36. Khalili H., Zheng T., Söderling J., et al. Association Between Collagenous and Lymphocytic Colitis and Risk of Severe Coronavirus Disease 2019 // *Gastroenterology.* 2021. Vol. 160, N. 7. P. 2585–2587.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.029

37. Millien V., Rosen D., Hou J., Shah R. Proinflammatory Sulfur-Reducing Bacteria Are More Abundant in Colonic Biopsies of Patients with Microscopic Colitis Compared to Healthy Controls // *Dig Dis Sci*. 2019. Vol. 64. P. 432–438. doi: 10.1007/s10620-018-5313-z
38. Morgan D.M., Cao Y., Miller K., et al. Microscopic colitis is characterized by intestinal dysbiosis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020. Vol. 18. P. 984–986. doi: 10.1016/j.cgh.2019.06.035
39. Hertz S., Durack J., Kirk K.F., et al. Microscopic colitis patients possess a perturbed and inflammatory gut microbiota // *Digestive Diseases and Sciences*. 2022. Vol. 67. P. 2433–2443. doi: 10.1007/s10620-021-07045-8
40. Norén E., Mellander M.R., Almer S., Söderman J. Genetic Variation and Gene Expression Levels of Tight Junction Genes Indicates Relationships Between PTEN as well as MAGI1 and Microscopic Colitis // *Dig Dis Sci*. 2018. Vol. 63, N. 1. P. 105–12. doi: 10.1007/s10620-017-4857-7
41. Fernández-Bañares F., de Sousa M.R., Salas A., et al. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study // *Inflamm Bowel Dis*. 2013. Vol. 19. P. 411–7. doi: 10.1002/ibd.23009
42. Verhaegh B.P.M., Münch A., Guagnozzi D., et al. Course of Disease in Patients with Microscopic Colitis: A European Prospective Incident Cohort Study // *J Crohns Colitis*. 2021. Vol. 15, N. 7. P. 1174–1183. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab007
43. Münch A., Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015. Vol. 13, N. 2. P. 228–36. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.026
44. Raju S.A., Rawcliffe M.E., Bowker-Howell F.J., et al. Coeliac Disease and Microscopic Colitis: The Largest Study Assessing Prognosis and Risk of Hospital Admission // *Nutrients*. 2024. Vol. 16, N. 13. P. 2081. doi: 10.3390/nu16132081
45. Munck L.K., Wildt S., Borup C. Bile Acid Diarrhea in Microscopic Colitis // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023. Vol. 23. P. S1542–3565. doi: 10.1016/j.cgh.2023.11.043
46. Redd W.D., Anderson C., Peery A.F., et al. Follow-Up of Microscopic Colitis Patients and Diarrhea Controls at 1 Year // *GastroHep Adv*. 2024. Vol. 3, N. 3. P. 336–343. doi: 10.1016/j.gastha.2023.11.019
47. Mearin F., Lacy B.E., Chang L., et al. Bowel Disorders // *Gastroenterology*. 2016. Vol. 18. P. S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
48. Rusu F., Caragut R.L., Mocanu L.C., Leucuta D.C., Dumitrascu D.L. Microscopic Colitis: A Diagnostic Challenge in Patients with Irritable Bowel Syndrome // *J Gastrointestin Liver Dis*. 2023. Vol. 32, N. 4. P. 469–472. doi: 10.15403/jgld-5025
49. Songtanin B., Kahathuduwa C., Nugent K. Fecal calprotectin level in microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis // *Proc*. 2023. Vol. 36, N. 5. P. 641–646. doi: 10.1080/08998280.2023.2223950
50. Barta Z., Mekkel G., Csípo I., et al. Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients // *World J Gastroenterol*. 2005. Vol. 11, N. 9. P. 1351–5. doi: 10.3748/wjg.v11.i9.1351
51. Kang X., Liu S., Roelstraete B., et al. Type 1 diabetes and microscopic colitis: A nationwide matched case-control study in Sweden // *Aliment Pharmacol Ther*. 2023. Vol. 57, N. 12. P. 1423–1431. doi: 10.1111/apt.17473
52. Bergman D., Ebrahimi F., Sun J., et al. Inflammatory eye disease is a risk factor for future microscopic colitis: A nationwide population-based matched case control study // *United European Gastroenterol J*. 2024. Vol. 12, N. 8. P. 1081–1090. doi: 10.1002/ueg2.12623
53. Macaigne G., Lahmek P., Locher C., et al. Microscopic colitis or functional bowel disease with diarrhea: a French prospective multicenter study // *Am J Gastroenterol*. 2014. Vol. 109, N. 9. P. 1461–70. doi: 10.1038/ajg.2014.182
54. Madisch A., Miehle S., Bartosch F., et al. Microscopic colitis: clinical presentation, treatment and outcome of 494 patients // *Z Gastroenterol*. 2014. Vol. 52, N. 9. P. 1062–5. doi: 10.1055/s-0034-1366281
55. Forss A., Bergman D., Roelstraete B., et al. Patients with Microscopic Colitis Are at Higher Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Matched Cohort Study // *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023. Vol. 21, N. 13. P. 3356–3364.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2023.05.014
56. Hong P., Krawczyk K., Awan R.U., et al. Prevalence of Atherosclerotic Disease in Microscopic Colitis Patients // *Gastro Hep Advances*. 2023. Vol. 2, N. 7. P. 971–978. doi: 10.1016/j.gastha.2023.07.002
57. Miyatani Y., Komaki Y., Komaki F., et al. Factors associated with long-term clinical outcome in microscopic colitis // *Ann Med*. 2024. Vol. 56, N. 1. P. 2365989. doi: 10.1080/07853890.2024.2365989
58. Malik A., Goyal H., Adler D.G., et al. Budesonide Versus Mesalamine in Microscopic Colitis: A Comparative Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *J Clin Gastroenterol*. 2024. doi: 10.1097/MCG.0000000000002025
59. Sebastian S., Wilhelm A., Jessica L., et al. Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019. Vol. 31. P. 919–927. doi: 10.1097/MEG.0000000000001456
60. El Hage Chehade N., Ghoneim S., Shah S., et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in the Treatment of Steroid-refractory Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis // *J Clin Gastroenterol*. 2024. Vol. 58, N. 8. P. 789–799. doi: 10.1097/MCG.0000000000001914

REFERENCES

1. Nielsen OH, Fernandez-Banares F, Sato T, Pardi DS. Microscopic colitis: Etiopathology, diagnosis, and rational management. *Elife*. 2022;11:e79397. doi: 10.7554/eLife.79397
2. Marlicz W, Skonieczna-Żydecka K, Yung DE, et al. Endoscopic findings and colonic perforation in microscopic colitis: A systematic review. *Digestive and Liver Disease*. 2004;49:1073–1085. doi: 10.1016/j.dld.2017.07.015
3. Freeman HJ, Weinstein WM, Shnitka TK, et al. Watery diarrhea syndrome associated with a lesion of the colonic basement membrane-lamina propria interface. *Ann Royal Coll Phys Surg Canada*. 1976;9:45. doi: 10.22037/ghfbb.v16i2.2698
4. Lindstrom CG. Collagenous colitis with watery diarrhea — a new entity? *Pathol Eur*. 1976;11:87–89
5. Freeman HJ. Collagenous colitis associated with novel sprue-like intestinal diseases. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2023;16(2):145–150. doi: 10.22037/ghfbb.v16i2.2698

6. Stahl E, Roda G, Dobbyn A, et al. Collagenous Colitis Is Associated With HLA Signature and Shares Genetic Risks with Other Immune-Mediated Diseases. *Gastroenterology*. 2020;159(2):549–561. e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.063
7. Burke KE, D'Amato M, Ng SC, et al. Microscopic colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):39. doi: 10.1038/s41572-021-00273-2
8. Bergman D, Khalili H, Lebowitz B, et al. Celiac disease and risk of microscopic colitis: A nationwide population-based matched cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2023;11(2):189–201. doi: 10.1002/ueg2.12374
9. Green PH, Yang J, Cheng J, et al. An association between microscopic colitis and celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(11):1210–6. doi: 10.1016/j.cgh.2009.07.011
10. Roth B, Ohlsson B. Microscopic colitis found together with celiac disease in a female population is associated with one episode of lymphocytic colitis. *BMC Gastroenterol*. 2024;24(1):70. doi: 10.1186/s12876-024-03158-2
11. Nimri FM, Muhanna A, Almomani Z, et al. The association between microscopic colitis and celiac disease; a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2022;35:281–289. doi: 10.20524/aog.2022.0714
12. Altawili A, Albalawi MA, Albalawi SA, et al. Exploring the association between microscopic colitis and celiac disease: A comprehensive analysis using the national in-patient data (2016–2019). *Saudi J Gastroenterol*. 2024;30(5):319–323. doi: 10.4103/sjg.sjg_92_24
13. Yuan L, Wu TT, Zhang L. Microscopic colitis: lymphocytic colitis, collagenous colitis, and beyond. *Hum Pathol*. 2023;132:89–101. doi: 10.1016/j.humpath.2022.06.027
14. Pervez A, Siddique K, Khan MAS. A Literature Review of Microscopic Colitis. *Cureus*. 2024;16(1):e52862. doi: 10.7759/cureus.52862
15. Langner C, Aust D, Ensari A, et al. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015;66(5):613–26. doi: 10.1111/his.12592
16. Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology (UEG) and European Microscopic Colitis Group (EMCG) statements and recommendations. *United Eur Gastroenterol J*. 2021;9:13–37. doi: 10.1177/2050640620951905
17. Mahajan D, Goldblum JR, Xiao S.Y, et al. Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities. *Adv Anat Pathol*. 2012;19(1):28–38. doi: 10.1097/PAP.0b013e31823d7705
18. Bhardwaj A, Münch A, Montague J, et al. Lymphocytic colitis can be transcriptionally divided into channelopathic and inflammatory lymphocytic colitis. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(6):737–748. doi: 10.1002/ueg2.12531
19. Mori H, Miyake T, Shimizu T, et al. A case of spontaneous colonic perforation in collagenous colitis. *Surg Case Rep*. 2019;5(1):90. doi: 10.1186/s40792-019-0647-0
20. Chetty R, Govender D. Lymphocytic and collagenous colitis: an overview of so-called microscopic colitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;9(4):209–18. doi: 10.1038/nrgastro.2012.16
21. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827–51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001
22. Mogilnaya GM, Durlshcher VM, Mogilnaya VL, et al. Microscopic colitis. Commonalities and Differences. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019;26(5):65–76. doi: 10.25207/1608-6228-2019-26-5-65-76
23. Fiehn AK, Engel PJH, Engel U, et al. Number of intraepithelial lymphocytes and presence of a subepithelial band in normal colonic mucosa differs according to stainings and evaluation method. *J Pathol Inform*. 2024;15:100374. doi: 10.1016/j.jpi.2024.100374
24. Bergman D, Clements MS, Khalili H, et al. A nationwide cohort study of the incidence of microscopic colitis in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(11):1395–400. doi: 10.1111/apt.152469
25. Weimers P, Vedel Ankersen D, Lophaven S, et al. Disease Activity Patterns, Mortality, and Colorectal Cancer Risk in Microscopic Colitis: A Danish Nationwide Cohort Study, 2001 to 2016. *J Crohns Colitis*. 2021;15(4):594–602. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa207
26. Lophaven SN, Lynge E, Burisch J. The incidence of inflammatory bowel disease in Denmark 1980–2013: a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):961–972. doi: 10.1111/apt.13971
27. Verhaegh BP, Jonkers DM, Driessen A, et al. Incidence of microscopic colitis in the Netherlands. A nationwide population-based study from 2000 to 2012. *Dig Liver Dis*. 2015;47(1):30–6. doi: 10.1016/j.dld.2014.09.019
28. Fernández-Bañares F, Zabana Y, Aceituno M, et al. Prevalence and Natural History of Microscopic Colitis: A Population-Based Study with Long-term Clinical Follow-up in Terrassa, Spain. *J Crohns Colitis*. 2016;10(7):805–11. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw037
29. Vigren 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. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2821
30. El-Matary W, Girgis S, Huynh H, et al. Microscopic colitis in children. *Dig Dis Sci*. 2010;55(7):1996–2001. doi: 10.1007/s10620-009-0964-44
31. Larsson JK, Sonestedt E, Ohlsson B, et al. The association between the intake of specific dietary components and lifestyle factors and microscopic colitis. *Eur J Clin Nutr*. 2016;70(11):1309–1317. doi: 10.1038/ejcn.2016.130
32. Burke KE, Ananthakrishnan AN, Lochhead P, et al. Smoking is Associated with an Increased Risk of Microscopic Colitis: Results From Two Large Prospective Cohort Studies of US Women. *J Crohns Colitis*. 2018;12(5):559–567. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy005
33. Jaruvongvanich V, Poonsombudlert K, Ungprasert P. Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(4):672–678. doi: 10.1093/ibd/izy296
34. Al Momani L, Balagani H, Alomari M, et al. The association between smoking and both types of microscopic colitis: A systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol*. 2020;21(1):9–18. doi: 10.1016/j.ajg.2020.01.004
35. Khalili H, Axelrad JE, Roelstraete B, et al. Gastrointestinal Infection and Risk of Microscopic Colitis: A Nationwide Case-Control Study in Sweden. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1599–1607.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2021.01.004
36. Khalili H, Zheng T, Söderling J, et al. Association Between Collagenous and Lymphocytic Colitis and Risk of Severe Coronavirus Disease 2019. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2585–2587.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2021.02.029
37. Millien V, Rosen D, Hou J, Shah R. Proinflammatory Sulfur-Reducing Bacteria Are More Abundant in Colonic Biopsies of Patients

- with Microscopic Colitis Compared to Healthy Controls. *Dig Dis Sci*. 2019;64:432–438. doi: 10.1007/s10620-018-5313-z
38. Morgan DM, Cao Y, Miller K, et al. Microscopic colitis is characterized by intestinal dysbiosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:984–986. doi: 10.1016/j.cgh.2019.06.035
39. Hertz S, Durack J, Kirk KF, et al. Microscopic colitis patients possess a perturbed and inflammatory gut microbiota. *Dig Dis Sci*. 2022;67:2433–2443. doi: 10.1007/s10620-021-07045-8
40. Norén E, Mellander MR, Almer S, Söderman J. Genetic Variation and Gene Expression Levels of Tight Junction Genes Indicates Relationships Between PTEN as well as MAG11 and Microscopic Colitis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(1):105–12. doi: 10.1007/s10620-017-4857-7
41. 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. doi: 10.1002/ibd.23009
42. Verhaegh BPM, Münch A, Guagnozzi D, et al. Course of Disease in Patients with Microscopic Colitis: A European Prospective Incident Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2021;15(7):1174–1183. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab007
43. Münch A, Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(2):228–36. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.026
44. Raju SA, Rawcliffe ME, Bowker-Howell FJ, et al. Coeliac Disease and Microscopic Colitis: The Largest Study Assessing Prognosis and Risk of Hospital Admission. *Nutrients*. 2024;16(13):2081. doi: 10.3390/nu16132081
45. Munck LK, Wildt S, Borup C. Bile Acid Diarrhea in Microscopic Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;23:S1542–3565. doi: 10.1016/j.cgh.2023.11.043
46. Redd WD, Anderson C, Peery AF, et al. Follow-Up of Microscopic Colitis Patients and Diarrhea Controls at 1 Year. *GastroHep Adv*. 2024;3(3):336–343. doi: 10.1016/j.gastha.2023.11.019
47. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2016;18:S0016–5085(16)00222–5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
48. Rusu F, Caragut RL, Mocanu LC, et al. Microscopic Colitis: A Diagnostic Challenge in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *J Gastrointest Liver Dis*. 2023;32(4):469–472. doi: 10.15403/jgld-5025
49. Songtanin B, Kahathuduwa C, Nugent K. Fecal calprotectin level in microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Proc*. 2023;36(5):641–646. doi: 10.1080/08998280.2023.2223950
50. Barta Z, Mekkel G, Csípo I, et al. Microscopic colitis: a retrospective study of clinical presentation in 53 patients. *World J Gastroenterol*. 2005;11(9):1351–5. doi: 10.3748/wjg.v11.i9.1351
51. Kang X, Liu S, Roelstraete B, et al. Type 1 diabetes and microscopic colitis: A nationwide matched case-control study in Sweden. *Aliment Pharmacol Ther*. 2023;57(12):1423–1431. doi: 10.1111/apt.17473
52. Bergman D, Ebrahimi F, Sun J, et al. Inflammatory eye disease is a risk factor for future microscopic colitis: A nationwide population-based matched case control study. *United European Gastroenterol J*. 2024;12(8):1081–1090. doi: 10.1002/ueg2.12623
53. Macaigne G, Lahmek P, Locher C, et al. Microscopic colitis or functional bowel disease with diarrhea: a French prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1461–70. doi: 10.1038/ajg.2014.182
54. Madisch A, Miehke S, Bartosch F, et al. Microscopic colitis: clinical presentation, treatment and outcome of 494 patients. *Z Gastroenterol*. 2014;52(9):1062–5. doi: 10.1055/s-0034-1366281
55. Forss A, Bergman D, Roelstraete B, et al. Patients with Microscopic Colitis Are at Higher Risk of Major Adverse Cardiovascular Events: A Matched Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(13):3356–3364.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2023.05.014
56. Hong P, Krawczyk K, Awan RU, et al. Prevalence of Atherosclerotic Disease in Microscopic Colitis Patients. *Gastro Hep Advances*. 2023;2(7):971–978. doi: 10.1016/j.gastha.2023.07.002
57. Miyatani Y, Komaki Y, Komaki F, et al. Factors associated with long-term clinical outcome in microscopic colitis. *Ann Med*. 2024;56(1):2365989. doi: 10.1080/07853890.2024.2365989
58. Malik A, Goyal H, Adler DG, et al. Budesonide Versus Mesalamine in Microscopic Colitis: A Comparative Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2024. doi: 10.1097/MCG.0000000000002025
59. Sebastian S, Wilhelm A, Jessica L, et al. Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31:919–927. doi: 10.1097/MEG.0000000000001456
60. El Hage Chehade N, Ghoneim S, Shah S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab and Tumor Necrosis Factor Inhibitors in the Treatment of Steroid-refractory Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(8):789–799. doi: 10.1097/MCG.0000000000001914

ОБ АВТОРАХ

***Савзиханова Рената Рашидовна**, студ.;
адрес: Россия, 420012, Казань, улица Бутлерова, д. 49;
ORCID: 0009-0008-5906-7476;
eLibrary SPIN: 1658-9382;
e-mail: renatasavzihanova@mail.ru

Исхакова Диляра Габдрашидовна, зав., отделение
гастроэнтерологии;
ORCID: 0000-0003-3829-5302;
e-mail: iskhakova_d@mail.ru

Хазова Елена Владимировна, канд. мед. наук, доц., каф.
пропедевтики внутренних болезней им. проф. С.С. Зимницкого;
врач-терапевт консультативной поликлиники;
ORCID: 0000-0001-8050-2892;
eLibrary SPIN: 7013-4320;
e-mail: hazova_elena@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Renata R. Savzikhanova**, Student;
address: 49 Butlerova street, 420012 Kazan, Russia;
ORCID: 0009-0008-5906-7476;
eLibrary SPIN: 1658-9382;
e-mail: renatasavzihanova@mail.ru

Dilyara G. Iskhakova, Head of the Gastroenterology Depart.;
ORCID: 0000-0003-3829-5302;
e-mail: iskhakova_d@mail.ru

Elena V. Khazova, MD, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Depart.
of Propaedeutics of Internal Diseases Named after Professor
S.S. Zimnitsky; general practitioner of the outpatient clinic;
ORCID: 0000-0001-8050-2892;
eLibrary SPIN: 7013-4320;
e-mail: hazova_elena@mail.ru