

Сведения об авторах:

Насухова Аида Махмудовна, аспирант кафедры фармакогнозии; тел.: 89898658086; e-mail: nasuhov.5@mail.ru

Оробинская Валерия Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры окружающей среды; тел.: 89283519325; e-mail: orobinskaya.val@yandex.ru

Коновалов Дмитрий Алексеевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии; тел.: (8793)322076, 89283519349; e-mail: d.a.konovarov@pmedpharm.ru

Кузьмина Ульяна Андреевна, аспирант; тел.: 89287130709; e-mail: ulyashka_@mail.ru

Шханукова Зурьяна Хасанбиевна, аспирант; тел.: 89188762705; e-mail: sh_zuryana@mail.ru

© П. В. Корой, А. В. Ягода, 2016

УДК 616.348.002-008.314.4

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11148>

ISSN – 2073-8137

СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА МИКРОСКОПИЧЕСКОГО КОЛИТА

П. В. Корой, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

MODERN PARADIGM OF MICROSCOPIC COLITIS

Koroy P. V., Yagoda A. V.

Stavropol State Medical University, Russia

Освещено современное состояние проблемы относительно редко пока ещё диагностируемого заболевания – микроскопического колита, включая вопросы эпидемиологии, патогенеза, клиники, новых диагностических подходов и терапевтических стратегий.

Ключевые слова: микроскопический колит, лимфоцитарный колит, коллагеновый колит, диарея, лечение, будесонид

The article presents the current state of the problem of rarely yet diagnosed disease – microscopic colitis, including epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, new diagnostic approaches and therapeutic strategy.

Kew words: microscopic colitis, lymphocytic colitis, collagenous colitis, diarrhea, treatment, budesonide

Микроскопический колит – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание толстой кишки неизвестной этиологии, характеризующееся водянистой диареей продолжительностью более 4 недель, отсутствием эндоскопических и наличием характерных гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки [20, 45, 50]. Микроскопический колит подразделяется на лимфоцитарный и коллагеновый колиты, имеющие схожую клиническую картину и различающиеся морфологическими проявлениями [44, 51].

Эпидемиология

Предполагается, что от 4 до 10–20 % случаев хронической диареи обусловлены микроскопическим колитом, а его заболеваемость и распространенность сопоставимы с таковыми при язвенном колите и болезни Крона [8, 20, 36, 46]. В Европе и Северной Америке ежегодная заболеваемость коллагеновым и лимфоцитарным колитами составляет 2,6–10,8 и 2,2–14,0 случаев на 100 000 населения соответственно [20, 37, 40, 46, 58]. В западных странах заболеваемость микроскопическим колитом колеблется от 1 до 19 случаев на 100 000 населения в год, а его распространенность достигает 48–219 человек на 100 000 населения [15, 43, 46, 55, 58].

В 80–90-е годы прошлого века отмечено увеличение заболеваемости микроскопическим колитом. Так, в Северной Америке с 1985 по 2001 год наблюдения она увеличилась практически в 20 раз – с 1,1 до 19,6 случаев на 100 000 населения в год, а распространенность составила 103 случая на 100 000 населения (39,3 и 63,7 случаев для коллагенового и лимфоцитарного колитов соответственно) [46]. По данным европейского исследования, заболеваемость микроскопическим колитом возросла с 6,8 до 11,8 случаев на 100 000 населения в год [40]. Предполагается, что в основе этого роста лежит старение популяции или улучшение диагностики, в том числе более частое использование колоноскопии с биопсией [60]. В пользу последнего факта свидетельствует стабилизация уровней заболеваемости в этих регионах за последние 10–15 лет [15, 55].

Хотя микроскопический колит может быть диагностирован в любом возрасте, чаще он встречается у лиц старше 50 лет (средний возраст – 65 лет), однако возраст 25 % больных не превышает 45 лет [36, 46, 58]. В ряде исследований продемонстрирован более молодой возраст больных коллагеновым колитом по сравнению с лимфоцитарным [20]. Среди заболевших преобладают женщины, что особенно характерно для коллагенового колита (соот-

ношение «женщины:мужчины» при коллагеновом колите – 7–10:1, при лимфоцитарном – 2–3:1). Имеются сведения об отсутствии статистически значимых гендерных различий в группе больных лимфоцитарным колитом [40, 45, 46, 58]. Преобладание женщин, по-видимому, связано с увеличенной проницаемостью стенки кишки под влиянием женских половых гормонов [36]. К факторам риска микроскопического колита относятся курение (независимо от пола) и прием лекарств [12, 13, 21, 53]. Так, у курящих болезнь манифестирует в среднем на 14 лет раньше, чем у некурящих [13, 53].

Этиология и патогенез

Этиология микроскопического колита неизвестна и вероятно носит мультифакторный характер [36].

Предполагается, что генетическая предрасположенность не является доминирующим фактором в возникновении болезни [44]. Тем не менее имеются данные о семейной предрасположенности, наличии взаимосвязи с носительством антигенов HLA, полиморфизмом генов фактора некроза опухоли- α [22] и матричной металлопротеиназы-9 [27]. Описана позитивная ассоциация лимфоцитарного колита с HLA гаплотипами A1 и DRW53, DQ2, DQ1.3 и негативная – с A3, коллагеновый колит был связан с DQ2, хотя в других исследованиях достоверной взаимосвязи микроскопического колита и гаплотипов HLA найдено не было.

В основе болезни может лежать нарушенный иммунный ответ эпителия толстой кишки на поступающие из её просвета в избыточном количестве бактериальные, пищевые, лекарственные и другие антигены у генетически предрасположенных лиц [36, 50]. Увеличенная проницаемость слизистой оболочки для антигенов обусловлена нарушением барьерной функции эпителия, что проявляется снижением экспрессии E-кадгерина, окклюдина, клаудина-4 [49]. Эта гипотеза подтверждается эффектом илеостомии – разрешением клинических и гистологических проявлений болезни и, наоборот, возвратом симптоматики после закрытия илеостомы [20, 34]. Благоприятный эффект холестирамина может быть частично связан с удалением токсинов из просвета толстой кишки.

Теория аутоиммунного воспаления предусматривает развитие хронического воспалительного процесса против собственных антигенов после иницирующей стимуляции (инфекционной, химической или другой природы). В пользу этой гипотезы свидетельствует более частая встречаемость микроскопического колита у женщин, которые исходно предрасположены к аутоиммунным заболеваниям; высокая вероятность обнаружения у больных антинуклеарных, антинейтрофильных цитоплазматических, антиглиадиновых антител, антител к кишечной стенке, *Saccharomyces cerevisiae*, особенно в случаях коллагенового колита [19]. Кроме того, микроскопический колит часто ассоциирован с аутоиммунными заболеваниями (до 40–50 % пациентов), такими как ревматоидный артрит, синдром Шёгрена (3,4 %), аутоиммунный тиреоидит (10–20 %), сахарный диабет 1-го типа (1,7 %), целиакия (2–20 %), псориаз [40, 51, 52]. Аутоиммунные заболевания, как правило, предшествуют появлению колита, который в этой ситуации протекает с более тяжелой симптоматикой [52]. Возможность развития аутоиммунного процесса как реакции на воздействие внутрипросветных антигенов укреплена и объединяет обе теории патогенеза.

Роль желчных кислот в развитии микроскопического колита носит противоречивый характер. Несмотря на возможность желчных кислот вызывать

лимфоцитарный колит у животных и наличие взаимосвязи атрофии ворсинок подвздошной кишки с микроскопическим колитом, в различных исследованиях продемонстрировано наличие либо отсутствие мальабсорбции желчных кислот при микроскопическом колите [20, 60].

Возможно, в формировании заболевания играют роль инфекционные агенты, такие как *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* и др. [44, 51]. В пользу инфекционного характера процесса свидетельствует положительный ответ на антибактериальную терапию (метронидазол) у части больных, а также сезонный характер лимфоцитарного колита [25]. Кроме того, микроскопический колит клинически и гистологически неотличим от диареи Брейнерда, при которой также наблюдается лимфоцитарная инфильтрация и отложение коллагена в слизистой оболочке и предполагается инфекционная природа болезни [20, 44].

С развитием микроскопического колита ассоциировано применение ряда препаратов, таких как НПВП, аспирин, ингибиторы протонной помпы (лансопризол, омепразол), блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (ранитидин, циметидин), статины (симвастатин), сертралин, пароксетин, тиклопидин, карбамазепин, лизиноприл, антагонисты рецепторов ангиотензина II, β -блокаторы и др. [12, 44]. Отмечено, что с наиболее высоким риском возникновения микроскопического колита связано использование НПВП и ингибиторов протонной помпы [21]. Возможно, прием лекарств негативно влияет на барьерную функцию эпителия, что, с одной стороны, приводит к нарушенной секреции или абсорбции воды и электролитов, а с другой – к увеличению проницаемости слизистой оболочки для внутрипросветных антигенов и к развитию воспаления. Однако имеется мнение, что некоторые лекарственные препараты просто по одному из фармакологических эффектов ответственны за появление либо усиление диареи и не имеют причинной связи с колитом [11, 60] или эта ассоциация связана с более частым выполнением колоноскопии и биопсии у лиц с диареей, развившейся на фоне приема лекарств [36].

В патогенезе коллагенового колита возможное значение имеет первичное или вторичное (в виде ответа на хроническое воспаление) нарушение метаболизма коллагена, включающее увеличение синтеза (повышение активности и количества миофибробластов) и снижение деградации коллагена (снижение металлопротеиназ или гиперактивность их тканевых ингибиторов). Так, отмечено усиление экспрессии трансформирующего и сосудистого эндотелиального факторов роста, фактора роста фибробластов при коллагеновом колите и снижение уровней сосудистого эндотелиального фактора роста в слизистой оболочке толстой кишки в ответ на применение будесонида [16].

Клиническая картина

Основным проявлением микроскопического колита (клинически лимфоцитарный и коллагеновый колиты неразличимы) является упорная водянистая диарея без примеси крови, беспокоящая, в том числе, в ночные часы (27–50 % больных). Частота стула обычно – 4–6 раз в сутки, но у 22 % пациентов может достигать 15–20 раз в сутки и уменьшаться на фоне голодания. Диарея часто приводит к императивным позывам (70 % пациентов) и недержанию кала (40 % больных), особенно в ночное время [3, 20, 45]. Как правило, симптомы заболевания являются неспецифичными, и у многих пациентов клинические прояв-

ления соответствуют критериям синдрома раздраженного кишечника [1, 26].

Предполагается, что диарея является секреторной и осмотической. Причинами её являются: гиперпродукция простагландина E_2 и оксида азота, вызывающая гиперсекрецию и сниженную абсорбцию электролитов и жидкости, снижение всасывания воды в толстой кишке из-за утолщения базальной мембраны, нарушение реабсорбции желчных кислот, стимулирующее секрецию воды [51, 60].

Микроскопический колит ассоциирован со значительным нарушением качества жизни, степень ухудшения которого определяется не столько частотой дефекаций, сколько консистенцией испражнений и недержанием кала [18, 20]. На качество жизни уже негативно влияет однократный водянистый стул: понятие активного микроскопического колита включает наличие стула три и более раз в день или хотя бы однократного водянистого стула (данные оцениваются в течение недели) [17].

У половины больных диарея сочетается со схваткообразными болями или чувством дискомфорта в животе, метеоризмом, артралгиями, снижением массы тела [3, 17, 44]. Несмотря на значительную потерю жидкости, дегидратация и электролитные нарушения встречаются редко [36]. Нерезко выраженное снижение массы тела связано с потерей жидкости или обусловлено самоограничением питания с целью уменьшения количества дефекаций [36, 51].

Течение заболевания является переменным: может быть острым, хроническим или персистирующим с периодическими обострениями и длительными эпизодами спонтанной ремиссии [4, 45], частота которой составляет 59–93 % для лимфоцитарного колита и варьирует от 2 до 92 % при коллагеновом колите [30, 45]. Имеется мнение, что лимфоцитарный колит характеризуется более высокой тенденцией к спонтанной ремиссии, чем коллагеновый колит [30]. В целом прогноз в большинстве случаев благоприятный, а ремиссия спустя несколько лет от начала заболевания наблюдается у большинства пациентов.

Микроскопический колит может быть ассоциирован с повышенным риском развития лимфомы, а у женщин с коллагеновым колитом – рака легкого, хотя возникновение последнего может отражать взаимосвязь с курением. В целом риск смертности и развития неоплазий, в том числе колоректального рака, не отличается от общепопуляционного [20, 46, 53, 59].

Диагностика

Лабораторные отклонения (увеличение СОЭ, С-реактивного белка, анемия) являются неспецифическими и не имеют диагностической ценности, а диагностическая точность фекального кальпротектина и лактоферрина крайне низка [51, 56]. Вместе с тем зозинофильный катионный протеин, определяемый в кале, обнаруживался у 92 % больных коллагеновым колитом и стремительно снижался на фоне лечения будесонидом [54].

Макроскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки, по данным колоноскопии и рентгенологического исследования, отсутствуют. Изредка, преимущественно при коллагеновом колите, отмечаются отек, эритема, нарушенный сосудистый рисунок слизистой оболочки [9, 23]. В связи с этим окончательный диагноз базируется на результатах гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки, выполнение которого необходимо как для исключения других причин диареи, так и для разграничения лимфоцитарного и коллагенового колитов [36, 60].

Характерные для лимфоцитарного колита морфологические изменения включают диффузное увеличение числа интраэпителиальных лимфоцитов в слизистой оболочке – от 20 и более на 100 клеток поверхностного эпителия (в норме менее 5); уплотнение, дегенерацию (вакуолизацию цитоплазмы, кариорексис, пикноз, потерю муцина) и десквамацию поверхностных эпителиоцитов; выраженную диффузную мононуклеарную (лимфоциты, плазматические клетки) инфильтрацию собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки с возможным присутствием в ней эозинофилов, мастоцитов, макрофагов и единичных нейтрофилов [5, 29, 51, 60]. Интраэпителиальные лимфоциты представлены в основном $CD8^+$, в отличие от лимфоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки, состоящих главным образом из $CD4^+$ клеток [20], хотя имеется мнение о преобладании $CD8^+$ Т-лимфоцитов как в эпителии, так и в собственной пластинке слизистой оболочки кишки [24].

Коллагеновый колит характеризуется непрерывным утолщением слоя коллагена от 7–10 мкм и более (в норме менее 3–5 мкм), расположенного под поверхностным эпителием и имеющего неправильные очертания и неровную границу, а также более выраженным, чем при лимфоцитарном колите, повреждением поверхностного эпителия и десквамацией эпителиоцитов с субэпителиального коллагенового слоя, мононуклеарной инфильтрацией собственной пластинки слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками, увеличением количества интраэпителиальных лимфоцитов в поверхностном эпителии (не достигающим значений, характерных для лимфоцитарного колита) [5, 44, 51, 60]. Коллагеновые тяжи (в отличие от мононуклеарной инфильтрации) более часто встречаются и более выражены в правой половине кишечника – слепой, восходящей и поперечноободочной кишках, тогда как в прямой и сигмовидной обнаруживаются реже [2]. Толщина коллагенового слоя может достигать 100 мкм, иммуногистохимически он состоит преимущественно из коллагена III и VI типов в отличие от нормального состояния базальной мембраны, представленной фибронектином, ламинином и коллагеном IV типа [44, 51]. Утолщение коллагенового слоя может отмечаться в слизистой оболочке желудка, двенадцатиперстной кишки, терминального отдела подвздошной кишки [51].

Гистологические проявления микроскопического колита не являются специфическими. Напоминающая коллагеновый колит картина наблюдается при раке толстой кишки, гиперпластических колитах, карциноиде, инфекции *Clostridium difficile*, болезни Крона, близкие к лимфоцитарному колиту морфологические признаки описаны при ВИЧ-инфекции, болезни Крона, а также у здоровых людей [20].

Лечение

Целью лечения микроскопического колита является достижение клинической ремиссии и улучшение качества жизни пациентов; возможность формирования при этом гистологической ремиссии до настоящего времени не установлена [17, 36, 51]. К основным препаратам, используемым для терапии, относятся антидиарейные средства, препараты 5-аминосалициловой кислоты, висмута, глюкокортикоиды, антицитокиновые и иммуносупрессивные агенты [36, 60]. Доказано, что подходы к лечению коллагенового и лимфоцитарного колитов не различаются [30, 43, 60]. В связи с высокой частотой спонтанной и медикаментозно-индуцированной ремиссии предлагается

проведение прерывистых курсов терапии, тогда как длительное (поддерживающее) лечение ограничено случаями рецидивов или рефрактерных форм заболевания [7].

В связи с возможностью ассоциации микроскопического колита с приемом лекарств и целиакией перед началом лечения необходимо исключить присутствие этих этиопатогенетических составляющих болезни [60].

При легком течении микроскопического колита в качестве терапии первой линии рекомендуются антидиарейные агенты (лоперамид) или холестирамин [37, 39, 40, 51, 60]. Вместе с тем стабильная клиническая ремиссия при применении лоперамида достигается редко, а положительное влияние на кишечное воспаление маловероятно [51].

При неэффективности антидиарейных препаратов или в случаях среднетяжелого течения колита используется так называемая терапия второй линии, включающая висмута субсалицилат (от 0,262 до 0,786 г 3–4 раза в день) или аminosалицилаты (месалазин по 2,4 г в день) часто в комбинации с холестирамином (4–12 г в день) [6, 37–39, 40, 60]. Включение в лечебный комплекс холестирамина обосновано возможной ролью мальабсорбции желчных кислот в манифестации микроскопического колита. Длительный прием препаратов висмута, несмотря на доказанную эффективность, ограничен неблагоприятным профилем побочных эффектов. Шестимесячный прием месалазина в виде монотерапии (2,4 г в день) или в комбинации с холестирамином (4 г в день) приводил к ремиссии у 85 % больных лимфоцитарным колитом и у 91 % пациентов с коллагеновым колитом, положительный эффект был более выражен в случаях комбинированной терапии [6]. Вместе с тем на аminosалицилаты реагирует небольшое число пациентов, а достижение ремиссии у больных коллагеновым колитом при назначении, например, месалазина было сопоставимо с приемом плацебо, поэтому группа аminosалицилатов рассматривается как препараты второй линии (при невозможности использования будесонида) [7, 31, 38, 40].

Эффективность будесонида (глюкокортикоида, метаболизирующегося в печени и практически не оказывающего в отличие от других стероидов системного действия) для достижения индукции и поддержания клинической ремиссии не вызывает сомнений, что было продемонстрировано в 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у больных коллагеновым и лимфоцитарным колитами [7, 30, 31, 38, 41, 43]. Назначение будесонида в суточной дозе 9 мг в течение 6–8 недель способствовало индукции ремиссии у 80–90 % пациентов [30, 31, 41]; при этом показатель NNT (number needed to treat – число больных, которых нужно пролечить, чтобы у одного пациента исчезли жалобы) составил 2 для коллагенового колита и 3 для лимфоцитарного колита [7]. Клиническое улучшение сочеталось с уменьшением выраженности воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке толстой кишки, однако позитивное влияние будесонида на коллагеновый слой отсутствовало [30]. Вместе с тем риск стероидозависимости лимитирует использование будесонида, позиционируя его только в качестве препарата второй или третьей линии, хотя он может быть средством выбора в случаях тяжелого течения микроскопического колита.

Отмена 6–8-недельного курса терапии будесонидом приводила к рецидиву у 60–80 % больных, однако поддерживающая терапия считается необходимой только в 22 % случаев, хотя, по другим данным, про-

лонгирование лечения требуется у 90 % пациентов [14, 40]. В нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях отмечено, что поддерживающий прием будесонида в низких дозах (6 мг в день с последующим снижением до 3 мг в день или через день) в течение 6–12 месяцев способствовал предупреждению рецидивов и достижению гистологической ремиссии [4, 38, 42]. Тем не менее после окончания поддерживающей терапии будесонидом частота рецидивов всё равно возрастала и достигала 60–80 % [4].

Преднизолон из-за большого количества побочных эффектов назначается только в случаях рефрактерности к будесониду [7, 40]. Преднизолон реже, чем будесонид, приводил к индукции клинической ремиссии у больных микроскопическим колитом (52,9 и 82,5 % соответственно), а рецидив и побочные эффекты на фоне его приема развивались чаще [14].

Использование иммуносупрессивной терапии (азатиоприна, 6-меркаптопурина, метотрексата) является обоснованным при стероидорефрактерной или стероидозависимой формах болезни, что, надо полагать, обусловлено близостью патогенеза тяжелых форм микроскопического колита и воспалительных заболеваний кишечника [35, 36, 48]. Так, азатиоприн и 6-меркаптопурин приводили к ремиссии в 41 % случаев активного микроскопического колита [33]. По данным J. Riddell и соавт. [48], на фоне применения метотрексата полный или частичный ответ наблюдался у 84 % больных коллагеновым колитом, хотя имеются данные об отсутствии динамики клинической картины стероидозависимого варианта болезни на фоне трехмесячного приема метотрексата в дозе 15–25 мг/нед. [35]. Считается, что иммуномодуляторы могут быть препаратами выбора поддерживающей терапии активного микроскопического колита [36, 37].

Применение антагонистов фактора некроза опухоли- α (инфликсимаба, адалимумаба) также основано на клинико-патогенетической близости микроскопического колита и воспалительных заболеваний кишечника. Препараты показали хорошие результаты при рефрактерных и тяжелых формах заболевания у пациентов с непереносимостью будесонида [10, 32, 47].

Антибиотики (метронидазол, эритромицин), пробиотики (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium animalis*) или смола Босвеллии пильчатой (*Boswellia serrata*, индийского ладана) оказались неэффективными и не рекомендуются к использованию у больных микроскопическим колитом [28, 38, 43, 57].

Хирургическое лечение микроскопического колита применяется крайне редко, только при тяжелых формах и при отсутствии эффекта от *любой* медикаментозной терапии [37], заключается в наложении илеоанального резервуарного анастомоза или илеостомы (выключение поступления антигенов в толстую кишку) как с субтотальной колэктомией, так и без неё [34].

Микроскопический колит в последние годы выступает в качестве весьма частой причины хронической водянистой диареи, особенно у пожилых лиц, что может серьезно нарушать качество их жизни. Для постановки окончательного диагноза и морфологической характеристики подтипов болезни необходимо гистологическое исследование биоптатов, полученных из различных отделов толстой кишки. Лимфоцитарный и коллагеновый колиты как основные варианты микроскопического колита характеризуются сходными клиническими проявле-

ниями и отсутствием различий в тактике ведения пациентов. Особое внимание необходимо уделять возможным провоцирующим факторам возникновения заболевания, таким как прием лекарств, инфекционные заболевания, нарушения режима питания. Основой лечения микроскопического колита являются антидиарейные препараты и топический глю-

кортикостероид – будесонид. В рефрактерных случаях рекомендуется использование иммуносупрессивных агентов, а также антагонистов фактора некроза опухоли- α , но для подтверждения эффективности этих средств необходимо проведение больших, контролируемых, с адекватным дизайном исследований.

Литература

1. Abboud, R. Symptomatic overlap between microscopic colitis and irritable bowel syndrome: a prospective study / R. Abboud, D. S. Pardi, W. J. Tremaine [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 550–553.
2. Aust, D. Topographical distribution of collagenous colitis—a pooled histological analysis of 2 European prospective multicenter trials / D. Aust, A. Münch, M. Olesen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144. – P. S. 421.
3. Bjornbak, C. Microscopic colitis: clinical findings, topography and persistence of histopathological subgroups / C. Bjornbak, P. J. Engel, P. L. Nielsen, L. K. Munck // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34, № 10. – P. 1225–1234.
4. Bonderup, O. K. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / O. K. Bonderup, J. B. Hansen, P. S. Teglbjaerg [et al.] // *Gut.* – 2009. – Vol. 58. – P. 68–72.
5. Brown, W. R. Microscopic colitis. A review / W. R. Brown, S. Tayal // *J. Dig. Dis.* – 2013. – Vol. 14. – P. 277–281.
6. Calabrese, C. Mesalazine with or without cholestyramine in the treatment of microscopic colitis: randomized controlled trial / C. Calabrese, A. Fabbri, A. Areni [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 809–814.
7. Chande, N. Interventions for treating microscopic colitis: A Cochrane Inflammatory Bowel Disease and Functional Bowel Disorders Review Group systematic review of randomized trials / N. Chande, J. K. MacDonald, J. W. McDonald // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 235–241.
8. Corti-Hoekstra, L. R. Report from the Falk workshop on microscopic colitis: Creating awareness for an underappreciated disease / L. R. Corti-Hoekstra, J. M. H. van den Brande, M. P. Peppelenbosch // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 143. – P. 1–3.
9. Couto, G. Unique endoscopy findings in collagenous colitis / G. Couto, M. Bispo, P. Barreiro [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 69. – P. 1186–1188.
10. Esteve, M. Efficacy of anti-TNF therapies in refractory severe microscopic colitis / M. Esteve, U. Mahadevan, E. Sainz [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2011. – Vol. 5. – P. 612–618.
11. Fernandez-Banares, F. Drug consumption and the risk of microscopic colitis / F. Fernandez-Banares, M. Esteve, J. C. Espinos [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102, № 2. – P. 324–330.
12. Fernandez-Banares, F. Epidemiological risk factors in microscopic colitis: a prospective case-control study / F. Fernandez-Banares, M. R. deSousa, A. Salas [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 2. – P. 411–417.
13. Fernandez-Banares, F. Impact of current smoking on the clinical course of microscopic colitis / F. Fernandez-Banares, M. R. de Sousa, A. Salas [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 7. – P. 1470–1476.
14. Gentile, N. M. Outcomes of patients with microscopic colitis treated with corticosteroids: a population-based study / N. M. Gentile, A. Abdalla, S. Khanna [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, № 2. – P. 256–259.
15. Gentile, N. M. The epidemiology of microscopic colitis in Olmsted County from 2002 to 2010: a population-based study / N. M. Gentile, S. Khanna, E. V. Jr. Loftus [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12, № 5. – P. 838–842.
16. Griga, T. Collagenous colitis: implications for the role of vascular endothelial growth factor in repair mechanisms / T. Griga, A. Tromm, W. Schmiegel [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16, № 4. – P. 397–402.
17. Hjortswang, H. Defining clinical criteria for clinical remission and disease activity in collagenous colitis / H. Hjortswang, C. Tysk, J. Bohr [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1875–1881.
18. Hjortswang, H. Health-related quality of life is impaired in active collagenous colitis / H. Hjortswang, C. Tysk, J. Bohr, C. Benoni [et al.] // *Dig. Liver. Dis.* – 2011. – Vol. 43, № 2. – P. 102–109.
19. Holstein, A. Autoantibody profiles in microscopic colitis / A. Holstein, J. Burmeister, A. Plaschke [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 1016–1020.
20. Ianiro, G. Microscopic colitis / G. Ianiro, G. Cammarota, L. Valerio [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 43. – P. 6206–6215.
21. Keszthelyi, D. Is microscopic colitis a drug-induced disease? / D. Keszthelyi, J. Penders, A. A. Masclee, M. Pierik // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 46, № 10. – P. 811–822.
22. Koskela, R. M. Human leucocyte antigen and TNF α polymorphism association in microscopic colitis / R. M. Koskela, T. J. Karttunen, S. E. Niemela [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 20. – P. 276–282.
23. Koulaouzidis, A. Distinct colonoscopy findings of microscopic colitis: not so microscopic after all? / A. Koulaouzidis, A. A. Saeed // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17. – P. 4157–4165.
24. Kumawat, A. K. Microscopic colitis patients have increased proportions of Ki67(+) proliferating and CD45RO(+) active/memory CD8(+) and CD4(+)8(+) mucosal T cells / A. K. Kumawat, H. Strid, K. Elgbratt [et al.] // *J. Crohns. Colitis.* – 2013. – Vol. 7, № 9. – P. 694–705.
25. LaSala, P. R. Seasonal pattern of onset in lymphocytic colitis / P. R. LaSala, A. B. Chodosh, J. A. Vecchio [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 39. – P. 891–893.
26. Limsui, D. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis / D. Limsui, D. S. Pardi, M. Camilleri [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2007. – Vol. 13, № 2. – P. 175–181.
27. Madisch, A. Allelic variation of the matrix metalloproteinase-9 gene is associated with collagenous colitis / A. Madisch, S. Hellmig, S. Schreiber [et al.] // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 11. – P. 2295–2298.
28. Madisch, A. Boswellia serrata extract for the treatment of collagenous colitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial / A. Madisch, S. Miehke, O. Eichele [et al.] // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1445–1451.
29. Mahajan, D. Lymphocytic colitis and collagenous colitis: a review of clinicopathologic features and immunologic abnormalities / D. Mahajan, J. R. Goldblum, S. Y. Xiao [et al.] // *Adv. Anat. Pathol.* – 2012. – Vol. 19, № 1. – P. 28–38.
30. Miehke, S. Budesonide is effective in treating lymphocytic colitis: a randomized double-blind placebo-controlled study / S. Miehke, A. Madisch, D. Karimi [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P. 2092–2100.
31. Miehke, S. Double-blind, double-dummy, randomized, placebo-controlled, multicenter trial of Budesonide and mesalamine in collagenous colitis / S. Miehke, A. Madisch, L. Kupcinkas [et al.] // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142, Suppl. 1. – P. S. 211.
32. Münch, A. Adalimumab in budesonide and methotrexate refractory collagenous colitis / A. Münch, S. Ignatova, M. Ström // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47. – P. 59–63.
33. Münch, A. Azathioprine and mercaptopurine in the management of patients with chronic, active microscopic colitis / A. Münch, F. Fernandez-Banares, L. K. Munck // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2013. – Vol. 37. – P. 795–798.

34. Münch, A. Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy / A. Münch, J. D. Soderholm, C. Wallon [et al.] // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, № 8. – P. 1126–1128.
35. Münch, A. Lack of effect of methotrexate in budesonide-refractory collagenous colitis / A. Münch, J. Bohr, L. Vigren [et al.] // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 6. – P. 149–152.
36. Münch, A. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives / A. Münch, C. Langner // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 228–236.
37. Münch, A. Microscopic colitis: current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group / A. Münch, D. Aust, J. Bohr [et al.] // *J. Crohns. Colitis*. – 2012. – Vol. 6, № 9. – P. 932–945.
38. Nguyen, G. C. American Gastroenterological Association institute guideline on the medical management of microscopic colitis / G. C. Nguyen, W. E. Smalley, S. S. Vege, A. Carrasco-Labra // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, № 1. – P. 242–246.
39. Ohlsson, B. New insights and challenges in microscopic colitis / B. Ohlsson // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 8, № 1. – P. 37–47.
40. Olesen, M. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993–1998 / M. Olesen, S. Eriksson, J. Bohr [et al.] // *Gut*. – 2004. – Vol. 53, № 3. – P. 346–350.
41. Pardi, D. S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of budesonide for the treatment of active lymphocytic colitis / D. S. Pardi, E. V. Loftus, W. J. Tremaine, W. J. Sandborn // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136, № 5, Suppl. 1. – P. A519–520.
42. Pardi, D. S. After budesonide, what next for collagenous colitis? / D. S. Pardi // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – P. 3–4.
43. Pardi, D. S. American Gastroenterological Association institute technical review on the medical management of microscopic colitis / D. S. Pardi, W. J. Tremaine, A. Carrasco-Labra // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150, № 1. – P. 247–274.
44. Pardi, D. S. Microscopic colitis / D. S. Pardi // *Clin. Geriatr. Med.* – 2014. – Vol. 30. – P. 55–65.
45. Pardi, D. S. Microscopic colitis / D. S. Pardi, C. P. Kelly // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140. – P. 1155–1165.
46. Pardi, D. S. The epidemiology of microscopic colitis: a population based study in Olmsted County, Minnesota / D. S. Pardi, E. V. Loftus, T. C. Smyrk [et al.] // *Gut*. – 2007. – Vol. 56. – P. 504–508.
47. Pola, S. Successful use of infliximab in the treatment of corticosteroid dependent collagenous colitis / S. Pola, M. Fahmy, E. Evans [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108, № 5. – P. 857–858.
48. Riddell, J. Collagenous colitis: oral low-dose methotrexate for patients with difficult symptoms: long-term outcomes / J. Riddell, L. Hillman, L. Chiragakis, A. Clarke // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 22. – P. 1589–1593.
49. Tagkalidis, P. P. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile / P. P. Tagkalidis, P. R. Gibson, P. S. Bhathal // *J. Clin. Pathol.* – 2007. – Vol. 60. – P. 382–387.
50. Tysk, C. Diagnosis and management of microscopic colitis / C. Tysk, J. Bohr, N. Nyhlin [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 48. – P. 7280–7288.
51. Tysk, C. Recent advances in diagnosis and treatment of microscopic colitis / C. Tysk, A. Wickbom, N. Nyhlin [et al.] // *Ann. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 24. – P. 1–10.
52. Vigren, L. Celiac disease and other autoimmune diseases in patients with collagenous colitis / L. Vigren, C. Tysk, M. Strom [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 48, № 8. – P. 944–950.
53. Vigren, L. Is smoking a risk factor for collagenous colitis? / L. Vigren, K. Sjoberg, C. Benoni [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, № 11. – P. 1334–1339.
54. Wagner, M. Fecal eosinophil cationic protein as a marker of active disease and treatment outcome in collagenous colitis: a pilot study / M. Wagner, C. G. Peterson, I. Stolt [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, № 7-8. – P. 849–854.
55. Wickbom, A. Stable incidence of collagenous colitis and lymphocytic colitis in Orebro, Sweden, 1999–2008: a continuous epidemiologic study / A. Wickbom, J. Bohr, S. Eriksson, C. Tysk // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 11. – P. 2387–2393.
56. Wildt, S. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis / S. Wildt, I. Nordgaard-Lassen, F. Bendtsen, J. J. Rumessen // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 19. – P. 567–574.
57. Wildt, S. Probiotic treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* / S. Wildt, L. K. Munck, L. Vinter-Jensen [et al.] // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2006. – Vol. 12. – P. 395–401.
58. Williams, J. J. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study / J. J. Williams, G. G. Kaplan, S. Makhija [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 6, № 1. – P. 35–40.
59. Yen, E. F. Decreased colorectal cancer and adenoma risk in patients with microscopic colitis / E. F. Yen, B. Pokhrel, L. K. Bianchi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 57, № 1. – P. 161–169.
60. Yen, E. F. Review article: microscopic colitis – lymphocytic, collagenous and «mast cell» colitis / E. F. Yen, D. S. Pardi // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34. – P. 21–32.

References

1. Abboud R., Pardi D. S., Tremaine W. J., Kammer P. P., Sandborn W. J., Loftus E. V. *Jr. Inflamm. Bowel. Dis.* 2013;19(3):550-553.
2. Aust D., Münch A., Olesen M., Vieth M., Bonderup O. K., Bohr J., Benoni C., Hjortswang H., Madish A., Fernandez-Banarez F., Tysk C., Strom M., Mohrbacher R., Mueller R., Greinwald R., Miehke S. *Gastroenterology*. 2013;144:421.
3. Bjornbak C., Engel P. J., Nielsen P. L., Munck L. K. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34(10):1225-1234.
4. Bonderup O. K., Hansen J. B., Teglbjaerg P. S., Christensen L. A., Fallingborg J. F. *Gut*. 2009;58:68-72.
5. Brown W. R., Tayal S. *J. Dig. Dis.* 2013;14:277-281.
6. Calabrese C., Fabbri A., Areni A., Zahlane D., Scialpi C., Di Febo G. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;22:809-814.
7. Chande N., MacDonald J. K., McDonald J. W. *Am. J. Gastroenterol.* 2009;104:235-241.
8. Corti-Hoekstra L. R., van den Brande J. M. H., Peppelenbosch M. P. *Gastroenterology*. 2012;143:1-3.
9. Couto G., Bispo M., Barreiro P., Monteiro L., Matos L. *Gastrointest. Endosc.* 2009;69:1186-1188.
10. Esteve M., Mahadevan U., Sainz E., Rodriguez E., Salas A., Fernández-Bañares F. *J. Crohns. Colitis*. 2011;5:612-618.
11. Fernandez-Banares F., Esteve M., Espinos J. C., Rosinach M., Forné M., Salas A., Viver J. M. *Am. J. Gastroenterol.* 2007;102(2):324-330.
12. Fernandez-Banares F., de Sousa M. R., Salas A., Beltrán B., Piqueras M., Iglesias E., Gisbert J. P., Lobo B., Puig-Divi V., Garcia-Planella E., Ordás I., Andreu M., Calvo M., Montoro M., Esteve M., Viver J. M. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013;19(2):411-417.
13. Fernandez-Banares F., de Sousa M. R., Salas A., Beltrán B., Piqueras M., Iglesias E., Gisbert J. P., Lobo B., Puig-Divi V., Garcia-Planella E., Ordás I., Andreu M., Calvo M., Montoro M., Esteve M., Viver J. M. *Inflamm. Bowel. Dis.* 2013;19(7):1470-1476.
14. Gentile N. M., Abdalla A., Khanna S., Smyrk T. C., Tremaine W. J., Faubion W. A., Kammer P. P., Sandborn W. J., Loftus E. V. Jr., Pardi D. S. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(2):256-259.
15. Gentile N. M., Khanna S., Loftus E. V. Jr., Smyrk T. C., Tremaine W. J., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R.,

- Kammer P. P., Pardi D. S. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;12(5):838-842.
16. Griga T., Tromm A., Schmiegel W., Pfisterer O., K. Müller. M., Brasch F. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004;16(4):397-402.
17. Hjortswang H., Tysk C., Bohr J., Benoni C., Kilander A., Larsson L., Vigren L., Ström M. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009;15:1875-1881.
18. Hjortswang H., Tysk C., Bohr J., Benoni C., Vigren L., Kilander A., Larsson L., Taha Y., Ström M. *Dig. Liver Dis.* 2011;43(2):102-109.
19. Holstein A., Burmeister J., Plaschke A., Rosemeier D., Widjaja A., Egberts E. H. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;21:1016-1020.
20. Ianiro G., Cammarota G., Valerio L., Annicchiarico B. E., Milani A., Siciliano M., Gasbarrini A. *World J. Gastroenterol.* 2012;18(43):6206-6215.
21. Keszthelyi D., Penders J., Masclee A. A., Pierik M. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012;46(10):811-822.
22. Koskela R. M., Karttunen T. J., Niemela S. E., Lehtola J. K., Ilonen J., Karttunen R. A. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;20:276-282.
23. Koulaouzidis A., Saeed A. A. *World J. Gastroenterol.* 2011;17:4157-4165.
24. Kumawat A. K., Strid H., Elgbratt K., Tysk C., Bohr J., Hultgren E. H. *J. Crohns. Colitis.* 2013;7(9):694-705.
25. LaSala P. R., Chodosh A. B., Vecchio J. A., Schned L. M., Blaszyk H. J. *Clin. Gastroenterol.* 2005;39:891-893.
26. Limsui D., Pardi D. S., Camilleri M., Loftus E. V. Jr., Kammer P. P., Tremaine W. J., Sandborn W. J. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007;13(2):175-181.
27. Madisch A., Hellmig S., Schreiber S., Bethke B., Stolte M., Miehke S. *Inflamm. Bowel Dis.* 2011;17(11):2295-2298.
28. Madisch A., Miehke S., Eichele O., Mrwa J., Bethke B., Kuhlisch E., Bästlein E., Wilhelms G., Morgner A., Wigglinghaus B., Stolte M. *Int. J. Colorectal Dis.* 2007;22:1445-1451.
29. Mahajan D., Goldblum J. R., Xiao S. Y., Shen B., Liu X. *Adv. Anat. Pathol.* 2012;19(1):28-38.
30. Miehke S., Madisch A., Karimi D., Wonschik S., Kuhlisch E., Beckmann R., Morgner A., Mueller R., Greinwald R., Seitz G., Baretton G., Stolte M. *Gastroenterology.* 2009;136:2092-2100.
31. Miehke S., Madisch A., Kupcinskis L., Heptner G., Bohm G., Marks H.-J. A., Neumeyer M., Nathan T., Fernandez-Banares F., Greinwald R., Mohrbacher R., Vieth M., Bonderup O. K. *Gastroenterology.* 2012;142:211.
32. Münch A., Ignatova S., Ström M. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012;47:59-63.
33. Münch A., Fernandez-Banares F., Munck L. K. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013;37:795-798.
34. Münch A., Soderholm J. D., Wallon C., Ost A., Olaison G., Ström M. *Gut.* 2005; 54 (8): 1126-1128.
35. Münch A., Bohr J., Vigren L., Tysk C., Ström M. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2013;6:149-152.
36. Münch A., Langner C. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13: 228-236.
37. Münch A., Aust D., Bohr J., Bonderup O., Fernández-Bañares F., Hjortswang H., Madisch A., Munck L. K., Ström M., Tysk C., Miehke S. *J. Crohns. Colitis.* 2012;6(9):932-945.
38. Nguyen G. C., Smalley W. E., Vege S. S., Carrasco-Labra A. *Gastroenterology.* 2016;150(1):242-246.
39. Ohlsson B. *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2015;8(1):37-47.
40. Olesen M., Eriksson S., Bohr J., Järnerot G., Tysk C. *Gut.* 2004;53(3):346-350.
41. Pardi D. S., Loftus E. V., Tremaine W. J., Sandborn W. J. *Gastroenterology.* 2009;136(5):519-520.
42. Pardi D. S. *Gut.* 2009;58: 3-4.
43. Pardi D. S., Tremaine W. J., Carrasco-Labra A. *Gastroenterology.* 2016;150 (1):247-274.
44. Pardi D. S. *Clin. Geriatr. Med.* 2014;30:55-65.
45. Pardi D. S., Kelly C. P. *Gastroenterology.* 2011;140:1155-1165.
46. Pardi D. S., Loftus E. V., Smyrk T. C., Kammer P. P., Tremaine W. J., Schleck C. D., Harmsen W. S., Zinsmeister A. R., Melton L. J., Sandborn W. J. *Gut.* 2007;56:504-508.
47. Pola S., Fahmy M., Evans E., Tipps A., Sandborn W. J. *Am. J. Gastroenterol.* 2013;108(5):857-858.
48. Riddell J., Hillman L., Chiragakis L., Clarke A. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;22:1589-1593.
49. Tagkalidis P. P., Gibson P. R., Bhathal P. S. *J. Clin. Pathol.* 2007;60:382-387.
50. Tysk C., Bohr J., Nyhlin N., Wickbom A., Eriksson S. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(48):7280-7288.
51. Tysk C., Wickbom A., Nyhlin N., Eriksson S., Bohr J. *Ann. Gastroenterol.* 2011;24:1-10.
52. Vigren L., Tysk C., Strom M., Kilander A. F., Hjortswang H., Bohr J., Benoni C., Larson L., Sjöberg K. *Scand. J. Gastroenterol.* 2013;4(8):944-950.
53. Vigren L., Sjöberg K., Benoni C., Tysk C., Bohr J., Kilander A., Larsson L., Ström M., Hjortswang H. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011;46(11):1334-1339.
54. Wagner M., Peterson C. G., Stolt I., Sangfelt P., Agnarsdottir M., Lampinen M., Carlson M. *Scand. J. Gastroenterol.* 2011;46(7-8):849-854.
55. Wickbom A., Bohr J., Eriksson S., Tysk C. *Inflamm. Bowel Dis.* 2013;19(11):2387-2393.
56. Wildt S., Nordgaard-Lassen I., Bendtsen F., Rumesen J. J. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;19:567-574.
57. Wildt S., Munck L. K., Vinter-Jensen L., Hanse B. F., Nordgaard-Lassen I., Christensen S., Avnstroem S., Rasmussen S. N., Rumesen J. J. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006;12:395-401.
58. Williams J. J., Kaplan G. G., Makhija S., Urbanski S. J., Dupre M., Panaccione R., Beck P. L. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6(1):35-40.
59. Yen E. F., Pokhrel B., Bianchi L. K., Roy H. K., Du H., Patel A., Hall C. R., Witt B. L. *Dig. Dis. Sci.* 2011;57(1):161-169.
60. Yen E. F., Pardi D. S. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011;34:21-32.

Сведения об авторах:

Корой Павел Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии;
тел.: 89282938068; e-mail: paule75@yandex.ru

Ягода Александр Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии;
тел.: (8652)295309; e-mail: alexander.yagoda@gmail.com