

Микроскопический колит с позиций современной гастроэнтерологии

Д.Н. Андреев^{✉1}, И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый², С.В. Черёмушкин¹

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия

Аннотация

Микроскопический колит – это хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений. В настоящей обзорной статье рассмотрены современные представления о микроскопическом колите, включая его дефиницию, эпидемиологию, факторы риска, клиническую картину, критерии диагностики и тактику лечения через призму последних европейских клинических рекомендаций UEG/EMCG (2021 г.).

Ключевые слова: микроскопический колит, коллагенозный колит, лимфоцитарный колит, диарея, водянистая диарея, будесонид

Для цитирования: Андреев Д.Н., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Микроскопический колит с позиций современной гастроэнтерологии. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 395–401. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200888

REVIEW

Microscopic colitis from the standpoint of modern gastroenterology

Dmitrii N. Andreev^{✉1}, Igor V. Maev¹, Yury A. Kucheryavyy², Sergei V. Cheremushkin¹

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia

Abstract

Microscopic colitis is a chronic inflammatory bowel disease of unknown etiology, characterized by chronic watery diarrhea, the absence of macroscopic signs of colon lesions in the presence of specific pathological changes. This review article presents the current view on microscopic colitis, including its definition, epidemiology, risk factors, clinical manifestations, diagnostic criteria and treatment tactics according to the last European clinical guidelines UEG/EMCG (2021).

Key words: microscopic colitis, collagenous colitis, lymphocytic colitis, diarrhea, watery diarrhea, budesonide

For citation: Andreev DN, Maev IV, Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Microscopic colitis from the standpoint of modern gastroenterology. Consilium Medicum. 2021; 23 (5): 395–401. DOI: 10.26442/20751753.2021.5.200888

Введение

Микроскопический колит (МК) был впервые описан в середине 1970-х годов, и с тех пор представления об этом заболевании существенно эволюционировали [1]. В настоящий момент данная нозологическая единица среди других заболеваний кишечника является одной из наиболее актуальных точек пересечения интересов практической и фундаментальной медицины [2]. В 2010 г. с целью комплексного мультидисциплинарного изучения МК была образована Европейская группа по изучению микроскопического колита (European Microscopic Colitis Group – EMCG), результатом деятельности которой было создание первых клинических рекомендаций по диагностике и лечению этого заболевания, опубликованных в

2012 г. [3]. За прошедший почти 10-летний период экспертами EMCG перманентно проводилась актуализация текущих представлений о МК, включая его эпидемиологическую структуру, факторы риска, патофизиологические механизмы, диагностические критерии и принципы фармакотерапии с позиций доказательной медицины, учитывающей результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов [4]. Итогом этой большой работы стал пересмотр прошлых клинических рекомендаций, который в коллаборации с Обществом объединенной европейской гастроэнтерологии (United European Gastroenterology – UEG) был опубликован в 2021 г. [5]. В настоящей статье нами рассмотрены современные

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, доц., зав. гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница». ORCID: 0000-0001-7760-2091

Черёмушкин Сергей Викторович – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0002-0982-2006

✉ **Dmitrii N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Yury A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Ilyinskaya Hospital. ORCID: 0000-0001-7760-2091

Sergei V. Cheremushkin – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0002-0982-2006

представления о МК через призму последних европейских клинических рекомендаций UEG/EMCG (2021 г.).

Дефиниция

Согласно современным представлениям, МК – это хроническое воспалительное заболевание кишечника неизвестной этиологии, характеризующееся хронической водянистой диареей, отсутствием макроскопических признаков поражения толстой кишки при наличии специфических патоморфологических изменений [5, 6]. Принято выделять две основные формы МК, сходные по клинической картине, однако различные по гистологическим критериям: коллагенозный колит (КК) и лимфоцитарный колит (ЛК) [2, 5, 6].

В действующей системе Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматриваемая патология относится к группе K52.8 «Другие неинфекционные гастроэнтериты и колиты» и кодируется шифром K52.83 «Микроскопический колит» [4]. Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 г. странами – участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения Всемирной организации здравоохранения, который должен вступить в действие 1 января 2022 г., включает в себя диагноз «микроскопический колит» под кодом DB33.1 и его подтипы: DB33.10 – КК; DB33.11 – ЛК.

Эпидемиология и факторы риска

Эпидемиологические данные за последние 15 лет свидетельствуют о неуклонном повышении показателей распространенности и заболеваемости МК, особенно в странах Северной Америки и Европы [7–9]. Согласно популяционным данным, приведенным в последних европейских клинических рекомендациях UEG/EMCG (2021 г.), обобщенная распространенность МК достигает 119,4 (95% доверительный интервал – ДИ 72,9–165,9) случая на 100 тыс. человек [5]. При этом общий показатель распространенности для КК составляет 50,1 (95% ДИ 13,69–76,5) случая на 100 тыс. человек, тогда как для ЛК – 61,7 (95% ДИ 48,2–75,3). Заболеваемость МК составляет 11,4 (95% ДИ 9,2–13,6) случая на 100 тыс. населения в год [5].

В многочисленных работах было показано, что заболевание чаще поражает лиц старше 60 лет [5, 9]. В последнем метаанализе медиана возраста на момент постановки диагноза составила 64,9 года для КК и 62,2 года для ЛК [9]. В одном из популяционных когортных исследований было показано, что возраст старше 65 лет является значимым фактором риска МК (относительный риск 5,25; 95% ДИ 3,81–7,24) [10]. Вместе с тем около 25% пациентов с МК моложе 45 лет, помимо этого описаны случаи данного КК у детей [11, 12].

МК в 2–3 раза чаще развивается у пациентов женского пола [2]. Такая гендерная специфичность особенно характерна для КК [2, 9]. В крупнейшем метаанализе было показано, что коэффициент заболеваемости КК у женщин в сравнении с мужчинами составляет 3,05 (95% ДИ 2,92–3,19), а ЛК – 1,92 (95% ДИ 1,53–2,31) [9]. Последний метаанализ, обобщивший результаты 19 исследований, также продемонстрировал, что женский пол является значимым фактором риска развития МК (отношение шансов – ОШ 2,52, 95% ДИ 2,28–2,79) [5].

На эпидемиологическом уровне было показано, что одним из главных факторов риска развития МК является курение [5, 13, 14]. В метаанализе V. Jaguvongvanich и соавт. (2019 г.), обобщившем результаты 7 исследований, было продемонстрировано, что у активных курильщиков риск развития МК значительно выше, чем у лиц, которые никогда не курили (ОШ 2,99, 95% ДИ 2,15–4,15) [13]. При этом у пациентов, которые бросили курить, также сохраняется высокий риск МК (ОШ 1,63, 95% ДИ 1,37–1,94) [13].

Согласно данным недавно опубликованного метаанализа L. Al Momani и соавт. (2020 г.), объединившем результаты 8 исследований (1461 пациент), активное курение значимо ассоциировано с МК (ОШ 3,58, 95% ДИ 2,51–5,11) и его формами: КК (ОШ 4,43, 95% ДИ 2,68–7,32) и ЛК (ОШ 3,64, 95% ДИ 2,46–5,38) [14].

В ряде исследований была выявлена ассоциация развития МК с приемом лекарственных препаратов, что позволило некоторым авторам ввести понятие лекарственно-индуцированного МК [15, 16]. Последние метааналитические данные свидетельствуют, что риск развития МК достоверно ассоциирован с приемом ингибиторов протонной помпы (ОШ 2,95, 95% ДИ 1,82–4,80), особенно длительным – от 4 до 12 мес (ОШ 4,69, 95% ДИ 3,58–6,13), приемом селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (ОШ 2,98, 95% ДИ 2,35–3,78), а также нестероидных противовоспалительных препаратов (ОШ 2,40, 95% ДИ 1,99–2,89) [5].

У ряда пациентов с МК имеется по крайней мере одно сопутствующее аутоиммунное заболевание (синдром Шегрена, синдром Рейно, ревматоидный артрит, псориаз, целиакия и гипер- или гипотиреозидизм) [17]. Наиболее часто, в 10–20% случаев, существует связь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и целиакией, выявляемой у 5–25% пациентов с МК [18–21].

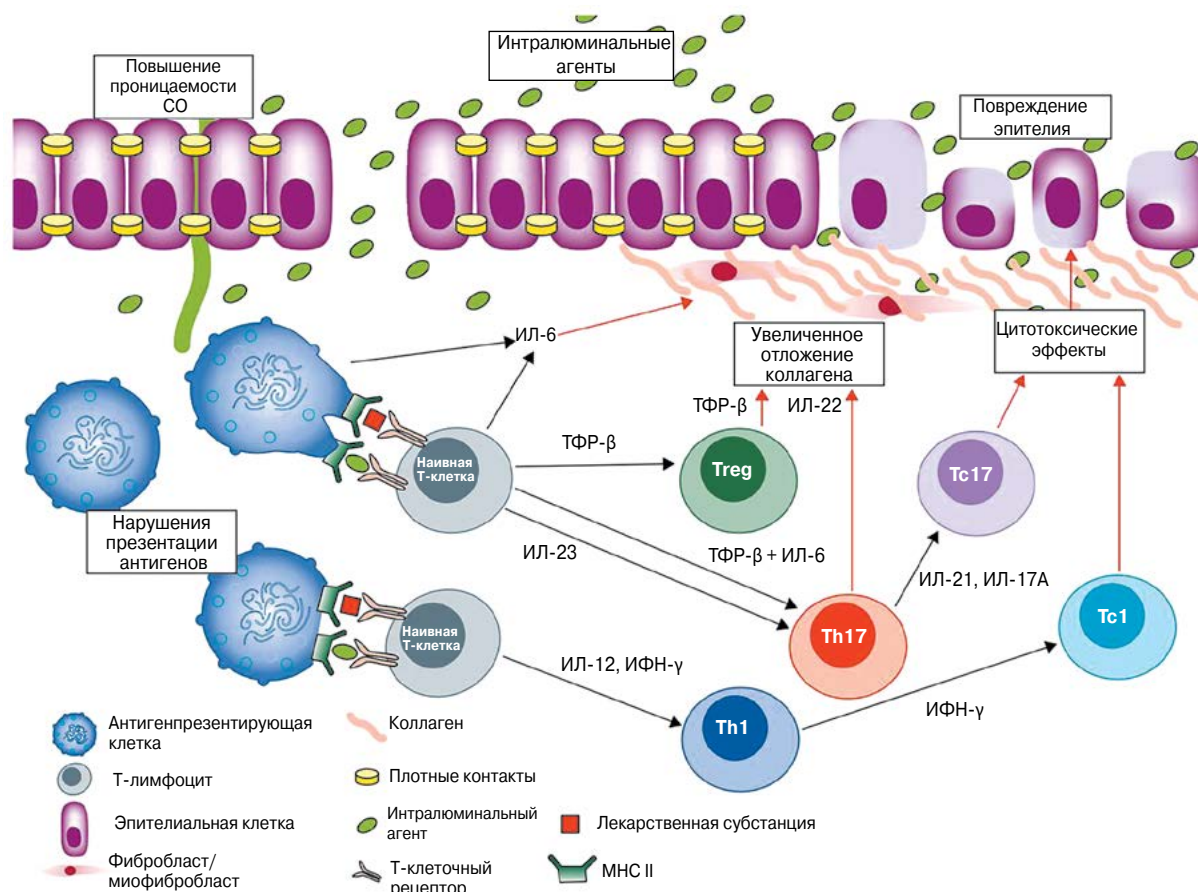
Этиология и патогенез

Этиология и патогенез МК до конца не изучены. В литературе обсуждаются разные механизмы, потенциально ассоциированные с развитием МК, среди которых: генетическая предрасположенность; нарушения эпителиальной проницаемости; инфекционные и иммунологические; нарушения метаболизма коллагена (для КК); мальабсорбция желчных кислот [2, 4, 6, 22].

По всей видимости, генетическая предрасположенность вносит свой вклад в этиопатогенез МК. В ряде исследований продемонстрировано, что заболеваемость ЛК выше у пациентов с генотипами HLA-A1 и HLA-DRW53, а заболеваемость КК ниже у пациентов с генотипом HLA-DQ2 [23, 24]. Согласно крупнейшему молекулярно-генетическому исследованию E. Stahl и соавт. (2020 г.), три аллеля HLA (HLA-B*08:01, HLA-DRB1*03:01 и HLA-DQB1*02:01), относящиеся к гаплотипу 8.1, значительно ассоциированы с повышенным риском КК [25].

В нескольких гистопатологических исследованиях у пациентов с МК были выявлены повышенная эпителиальная проницаемость и дезорганизация плотных контактов эпителиоцитов [26]. Аналогичные результаты при проведении спектроскопии продемонстрировали нарушение ионного транспорта и барьерной функции эпителиоцитов кишечника у пациентов с МК [27]. Помимо этого у пациентов с ЛК обнаружены альтерации экспрессии структурных белков плотных контактов – клаудинов 4, 5 и 8-го типов, индуцированные цитокинами (фактор некроза опухоли α и интерферон γ) [28]. В исследовании, опубликованном в 2018 г., у пациентов с МК были выявлены генетические полиморфизмы, снижающие экспрессию белковых структур плотных контактов. Так, обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм гена *PTEN* (rs1234224) и гена *MAGI1* (rs17417230) ассоциированы с МК (ОШ 1,70, 95% ДИ 1,23–2,34, $p=0,001$; ОШ 1,58, 95% ДИ 1,14–2,19, $p=0,006$) [29].

На сегодняшний день обсуждается роль инфекционного фактора в генезе МК [30, 31]. В недавнем ретроспективном исследовании типа «случай–контроль» Н. Khalili и соавт. (2021 г.) было показано, что риск развития МК выше у лиц, перенесших инфекционный гастроэнтерит (ОШ 2,63, 95% ДИ 2,42–2,85). Среди специфических патогенов *Clostridioides 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) были ассоциированы с повышенным риском МК [31].

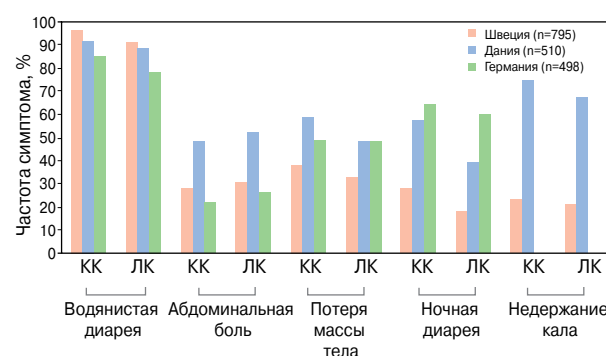
Рис. 1. Участие иммунологических механизмов в патогенезе МК (S. Miehke и соавт., 2019 [22]).

Скорее всего, МК является иммуноопосредованным заболеванием, в генез которого заметный вклад вносят адаптивная иммунная система и цитотоксические реакции [22]. Вероятно, воздействие определенных интралюминальных бактериальных антигенов, попадающих в собственную пластинку слизистой оболочки (СО), а также лекарственных препаратов, которые увеличивают проницаемость СО, запускает воспалительный каскад [4, 22]. Под действием генетических факторов (вариации HLA) нарушаются процессы презентации антигена иммунокомпетентными клетками в СО, что приводит к гиперактивации иммунного ответа по Th1- и Th17-типу с последующей реализацией цитотоксических эффектов, опосредованных Tc1- и Tc17-клетками (рис. 1) [22, 32, 33]. Повышенные концентрации профиброгенных цитокинов в СО, таких как трансформирующий фактор роста β (ТФР- β), интерлейкин (ИЛ)-6 и ИЛ-22, по-видимому, в большей степени связаны с КК, чем с другими формами МК, и, вероятно, опосредуют субэпителиальное отложение коллагена, который является отличительным гистологическим признаком КК [22].

Клиническая картина и критерии диагностики

У всех пациентов, страдающих МК, доминирующим патогномичным симптомом является водянистая диарея без примесей крови, которая наблюдается у 84–100% пациентов [5]. Несколько реже болезнь проявляется абдоминальной болью, потерей массы тела, ночной диареей, а также недержанием кала (рис. 2) [2, 4, 22]. Кроме того, у пациентов с МК могут наблюдаться сильная усталость, тревога и депрессия [4, 34]. Важно отметить, что большинство пациентов могут испытывать симптомы заболевания на протяжении 2–3 лет до установления диагноза [35].

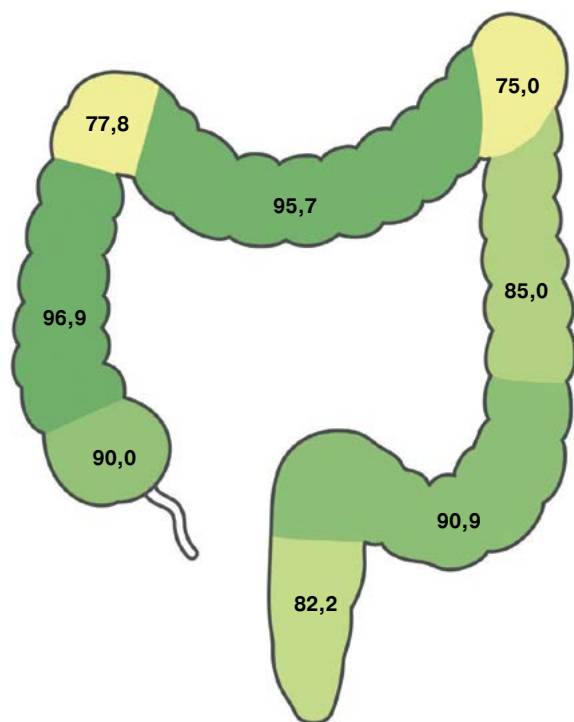
Причины потери массы тела при МК противоречивы. С одной стороны, МК определенно не является истоща-

Рис. 2. Частота симптоматики МК в крупных когортных исследованиях [22].

ющим заболеванием, с другой – вследствие хронической водянистой диареи происходит постоянная потеря жидкости [2, 6]. Наконец, следует иметь в виду, что многие пациенты изменяют свое пищевое поведение и выбирают такую диету, которая позволяет снизить частоту дефекаций, однако может привести к потере массы тела [4].

На первичном приеме заподозрить диагноз МК возможно при наличии у пациента следующих признаков: интермиттирующая или персистирующая, а также ночная водянистая диарея в течение нескольких недель (частота дефекации ≥ 3 в день) без примесей крови; возраст обычно старше 60 лет; преимущественно женский пол; жалобы на недержание кала; курение; сопутствующее лечение с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов протонной помпы, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, блокаторов

Рис. 3. Доля положительных образцов биопсии, взятых из различных отделов толстой кишки, позволяющих верифицировать МК (%) [37].



гистаминовых H_2 -рецепторов, статинов, тиклопидина, карбамазепина; сопутствующая аутоиммунная патология (ревматоидный артрит, глютеновая энтеропатия, заболевания щитовидной железы, псориаз, синдром Шегрена, синдром Рейно) [4, 6, 34].

С целью подтверждения или исключения диагноза МК необходима дальнейшая диагностика с использованием илеоколоноскопии и биопсии толстой кишки для гистопатологического исследования. При проведении эндоскопического обследования пациента необходим тотальный осмотр толстой кишки с проведением биопсии из разных ее отделов. При этом большинством специалистов подчеркивается крайняя целесообразность сдачи материала биопсии на анализ осведомленным патоморфологам, способным дать наиболее квалифицированную гистологическую оценку биоптата [36].

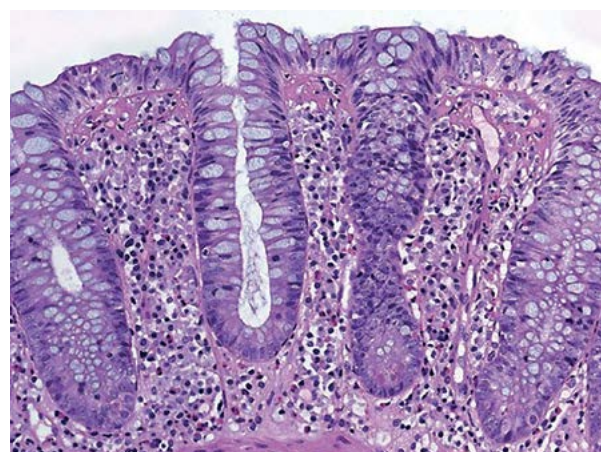
Согласно положению клинических рекомендаций UEG/EMCG (2021 г.) рекомендуется брать биопсию как минимум из восходящей и нисходящей ободочной кишки [5]. Ретроспективное исследование B. Virine и соавт. (2020 г.), анализировавшее чувствительность биопсии разных отделов толстой кишки в диагностике МК, показало, что доли фрагментов биопсии, которые позволяли верифицировать заболевание, были представлены следующим образом: слепая кишка – 90,0%; восходящая ободочная кишка – 96,9%; изгиб печени – 77,8%; поперечная ободочная кишка – 95,7%; селезеночный изгиб – 75,0%; нисходящая ободочная кишка – 85,0%; сигмовидная кишка – 90,9%; прямая кишка – 82,2% (рис. 3). Комбинация результатов биопсии восходящей и нисходящей ободочной кишки позволяла выявить МК в 100% случаев [37].

Диагностика МК базируется на данных гистологического исследования биоптатов, характерных для КК и ЛК (табл. 1), в отсутствие каких-либо макроскопических изменений при выполнении эндоскопического исследования [2, 4, 5, 38]. Согласно последним клиническим рекомендациям UEG/EMCG (2021 г.), основным гистологическим критерием диагностики КК является утолщение субэпите-

Таблица 1. Гистологические критерии основных форм МК (UEG/EMCG, 2021) [5]

Форма МК	Критерии
КК	Утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм)
	Увеличение воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО
ЛК	Повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов)
	Увеличение воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО
	Отсутствие выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки (<10 мкм)

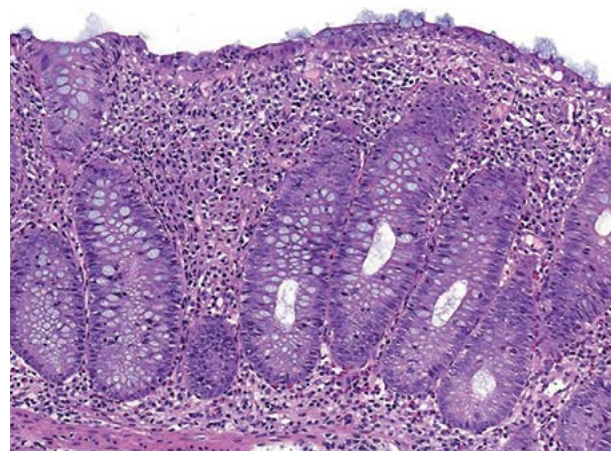
Рис. 4. Типичная гистологическая картина КК: утолщение субэпителиальной коллагеновой выстилки (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$) [22].



лиальной коллагеновой выстилки (>10 мкм) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО (рис. 4), а для ЛК – повышенное количество интраэпителиальных лимфоцитов (>20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов) в сочетании с увеличением воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО и отсутствием выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки (<10 мкм); рис. 5 [5]. Воспалительный инфильтрат в собственной пластинке может быть представлен не только лимфоцитами и плазмócитами, но и эозинофилами, тучными клетками, нейтрофилами. Данные критерии валидны при окраске препаратов гематоксилином и эозином [5].

В новых европейских рекомендациях UEG/EMCG (2021 г.) отдельно предлагается выделять неполные варианты МК. К ним относятся пациенты с убедительными клиническими признаками заболевания, гистопатология которых не полностью соответствует морфологическим критериям КК или ЛК. Неполный КК характеризуется утолщением субэпителиальной коллагеновой выстилки (>5 мкм, но <10 мкм), а неполный ЛК характеризуется повышенным количеством интраэпителиальных лимфоцитов (>10 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов, но <20 интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиоцитов) и отсутствием выраженного утолщения субэпителиальной коллагеновой выстилки. В обоих вариантах наблюдается небольшое увеличение воспалительного инфильтрата в собственной пластинке СО [5].

Рис. 5. Типичная гистологическая картина ЛК: значительно повышено количество интраэпителиальных лимфоцитов в истонченном поверхностном эпителии с признаками дегенерации (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$) [22].



В рамках верификации диагноза МК необходимо провести исключение ряда заболеваний, включая инфекционные колиты, другие воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника и глютеную энтеропатию [34, 38].

Лечение

Базисными целями лечения МК являются индукция клинической ремиссии и улучшение или нормализация качества жизни пациента [2, 4, 5, 35, 38, 39]. В целом стоит отметить, что у части пациентов с МК возможна спонтанная ремиссия заболевания, особенно характерная для ЛК, однако существенная часть пациентов нуждаются в назначении терапии [40].

В настоящее время топический глюкокортикоид будесонид (Буденофальк) является единственным препаратом с существенной доказательной базой эффективности как с целью индукции, так и для поддержания ремиссии МК [4, 5, 39]. Согласно клиническим рекомендациям UEG/EMCG (2021 г.), будесонид является терапией 1-й линии для всех пациентов с МК [5].

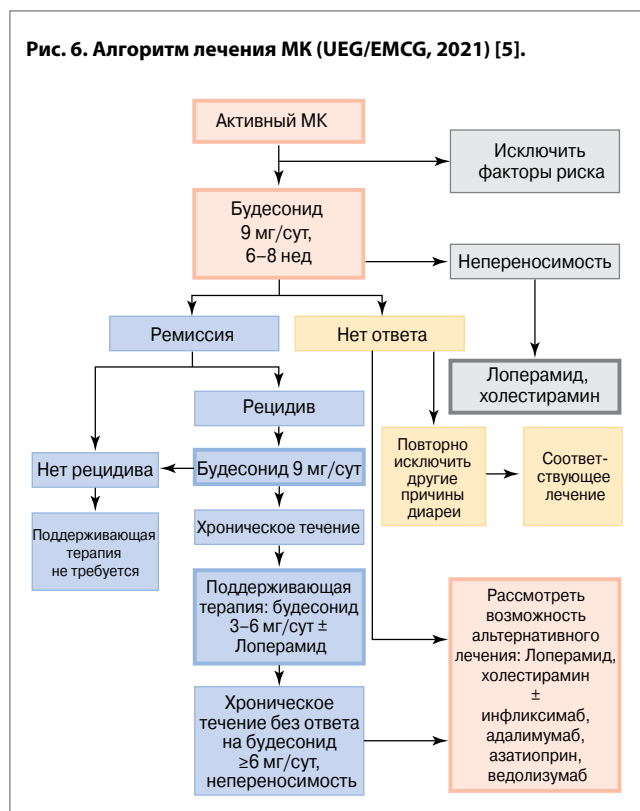
Имеющиеся метаанализы демонстрируют, что индукция ремиссии при лечении МК будесонидом в дозе 9 мг/сут в

течение 6–8 нед составляет около 80% с показателем NNT (среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода) – 2 для КК и 3 для ЛК [41, 42]. Согласно последнему метаанализу S. Sebastian и соавт. (2019 г.), обобщившему результаты 9 рандомизированных контролируемых исследований, терапия будесонидом способствовала значимому достижению индукции ремиссии МК (ОШ 7,34, 95% ДИ 4,08–13,19) и ее поддержанию (ОШ 8,35, 95% ДИ 4,14–16,85) [43]. Частота гистологического ответа у пациентов, получавших будесонид, оказалась выше, чем у пациентов контроля, после индукции ремиссии (ОШ 11,52, 95% ДИ 5,67–23,40) и в фазу поддерживающей терапии (ОШ 5,88, 95% ДИ 1,90–18,17). Различий в побочных эффектах выявлено не было [43].

С учетом высокой частоты рецидивов после завершения индукционной терапии, которая составляет 60–80%, целесообразно рассматривать тактику назначения длительной поддерживающей терапии [2, 4]. В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что клиническая ремиссия в сочетании с гистологическим ответом может поддерживаться у большинства пациентов с КК при терапии будесонидом в дозе 6 мг/сут в течение 6 мес [44, 45]. Аналогичных исследований в рамках поддерживающей терапии ЛК нет, однако существенная разница в результатах не предполагается [17]. Несмотря на хороший профиль безопасности будесонида, целесообразно применение препаратов кальция и витамина D при назначении длительных курсов терапии [4].

Помимо будесонида для лечения пациентов с МК в клинической практике применяли широкий спектр лекарственных средств, часть из которых до сих пор используется интернистами [2]. Тем не менее на сегодняшний день место этих препаратов в терапии МК оценивается неоднозначно ввиду отсутствия существенной доказательной базы, основанной на результатах рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [2]. Так, антидиарейные препараты, в частности Лоперамид, часто используются при симптоматическом лечении МК. В ретроспективных исследованиях была показана эффективность Лоперамида в дозировке от 2 до 16 мг/сут, однако стойкая клиническая ремиссия при его применении развивается редко [4, 35, 39]. Согласно клиническим рекомендациям UEG/EMCG (2021 г.), отдельным группам пациентов, резистентных к терапии будесонидом, рекомендуется применение азатиоприна/инфликсимаба/

Рис. 6. Алгоритм лечения МК (UEG/EMCG, 2021) [5].



адалимумаба/ведолизумаба для индукции и поддержания ремиссии заболевания [5]. Преднизолон, метотрексат, а также пробиотики не рекомендуются к использованию у пациентов с МК [5].

Таким образом, будесонид является единственным лекарственным средством, предназначенным для индукции и поддержания ремиссии обеих форм МК. Применение будесонида как препарата выбора МК рекомендовано UEG/EMCG (2021 г.); рис. 6. С 2016 г. показание к применению Буденофалька при МК официально зарегистрировано Минздравом России и внесено в инструкцию к препарату.

Будесонид (Буденофальк) в активной фазе лечения принимается в дозе 9 мг (3 капсулы) однократно утром, курсом 6–8 нед. После окончания курса будесонид можно отменить сразу или постепенно, снижая дозу на 3 мг/нед. Новая лекарственная форма будесонида в гранулах (гранулы Буденофальк) для индукции ремиссии принимается в дозе 9 мг (1 саше) однократно 1 раз в сутки за 30 мин до еды, курс также 6–8 нед. После окончания курса лечения гранулы будесонида можно отменить сразу или принимать с удлинёнными интервалами между приемами, например 9 мг/сут через день в течение 2 нед до полной отмены. При необходимости проведения длительного курса поддерживающей терапии рекомендована интермиттирующая схема будесонида: прием через день 3 мг (1 капсула) и 6 мг (2 капсулы) – средняя доза 4,5 мг/сут. В случае непереносимости будесонида или при отсутствии терапевтического ответа на его применение в клинической практике следует применять эмпирически выработанные альтернативные методы лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

- Lindström CG. 'Collagenous colitis' with watery diarrhoea – a new entity? *Pathol Eur.* 1976;11:87-9.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Эволюция представлений о микроскопическом колите. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):69-76 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Cheremushkin SV. Microscopic colitis: etiology, diagnosis and treatment. *Moscow, 2018* (in Russian)].

- Andreev DN, Cheremushkin SV. Evoliutsia predstavlenii o mikroskopicheskom kolite. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2015;87(4):69-76 (in Russian)].
- Münch A, Aust D, Bohr J, et al; European Microscopic Colitis Group (EMCG). Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J Crohns Colitis.* 2012;6(9):932-45.
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Черёмушкин С.В. Микроскопический колит: этиопатогенез, диагностика и лечение. М., 2018 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN, Cheremushkin SV. Microscopic colitis: etiology, diagnosis and treatment. *Moscow, 2018* (in Russian)].
- Miehke S, Guagnozzi D, Zabana Y, et al. European guidelines on microscopic colitis: United European Gastroenterology and European Microscopic Colitis Group statements and recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2021 Feb 22. DOI:10.1177/2050640620951905
- Shor J, Churrango G, Hosseini N, Marshall C. Management of microscopic colitis: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:111-20. DOI:10.2147/CEG.S165047
- Weimers P, Ankersen DV, Lophaven S, et al. Incidence and prevalence of microscopic colitis between 2001 and 2016: A Danish nationwide cohort study. *J Crohns Colitis.* 2020;jjaa108. DOI:10.1093/ecco-jcc/jjaa108
- 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.15246
- Tong J, Zheng Q, Zhang C, et al. Incidence, prevalence, and temporal trends of microscopic colitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):265-76. DOI:10.1038/ajg.2014.431
- 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
- Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Järnerot G. Collagenous colitis in Örebro, Sweden, an epidemiological study 1984–1993. *Gut.* 1995;37(3):394-7. DOI:10.1136/gut.37.3.394
- El-Matary W, Girgis S, Huynh H, et al. Microscopic colitis in children. *Dig Dis Sci.* 2010;55(7):1996-2001. DOI:10.1007/s10620-009-0964-4
- Jaruvongvanich V, Poonsombudlert K, Ungprasert P. Smoking and Risk of Microscopic Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(4):672-8.
- 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.
- Beaugerie L, Pardi DS. Review article: drug-induced microscopic colitis – proposal for a scoring system and review of the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:277-84.
- 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.
- Storr MA. Microscopic colitis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and current management – an update 2013. *ISRN Gastroenterol.* 2013;2013:352718.
- Cindoruk M, Tuncer C, Dursun A, et al. Increased colonic intraepithelial lymphocytes in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Gastroenterol.* 2002;34(3):237-9.
- Freeman HJ. Collagenous colitis as the presenting feature of biopsy-defined celiac disease. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(8):664-8.
- Williams JJ, Kaplan GG, Makhija S, et al. Microscopic colitis-defining incidence rates and risk factors: a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(1):35-40.
- Koskela RM, Niemelä SE, Karttunen TJ, Lehtola JK. Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39(9):837-45.
- Miehke S, Verhaegh B, Tontini GE, et al. Microscopic colitis: pathophysiology and clinical management. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(4):305-14.
- Stahl E, Roda G, Dobbins 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.
- Fine KD, Do K, Schulte K, et al. High prevalence of celiac sprue-like HLA-DQ genes and enteropathy in patients with the microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:1974-82.
- Fernandez-Bañares F, Esteve M, Farre C, et al. Predisposing HLA-DQ2 and HLA-DQ8 haplotypes of celiac disease and associated enteropathy in microscopic colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1333-8.
- Münch A, Söderholm JD, Wallon C, et al. Dynamics of mucosal permeability and inflammation in collagenous colitis before, during, and after loop ileostomy. *Gut.* 2005;54(8):1126-8. DOI:10.1136/gut.2004.058750
- Barmeyer C, Erko I, Fromm A, et al. Ion transport and barrier function are disturbed in microscopic colitis. *Ann NY Acad Sci.* 2012;1258:143-8. DOI:10.1111/j.1749-6632.2012.06631.x
- Barmeyer C, Erko I, Awad K, et al. Epithelial barrier dysfunction in lymphocytic colitis through cytokine-dependent internalization of claudin-5 and -8. *J Gastroenterol.* 2017;52(10):1090-100. DOI:10.1007/s00535-017-1309-2
- 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 MAG1 and Microscopic Colitis. *Dig Dis Sci.* 2018;63(1):105-12.
- Nielsen HL, Dalager-Pedersen M, Nielsen H. High risk of microscopic colitis after *Campylobacter* concisus infection: population-based cohort study. *Gut.* 2020;69(11):1952-8. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319771
- 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

32. Tagkalidis PP, Gibson PR, Bhathal PS. Microscopic colitis demonstrates a T helper cell type 1 mucosal cytokine profile. *J Clin Pathol.* 2007;60(4):382-7. DOI:10.1136/jcp.2005.036376
33. Kumawat AK, Strid H, Tysk C, et al. Microscopic colitis patients demonstrate a mixed Th17/Tc17 and Th1/Tc1 mucosal cytokine profile. *Mol Immunol.* 2013;55(3-4):355-64. DOI:10.1016/j.molimm.2013.03.007
34. Kane JS, Irvine AJ, Derwa Y, Ford AC. Fatigue and its associated factors in microscopic colitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018;11:1756284818799599. DOI:10.1177/1756284818799599
35. Tromm A. Microscopic colitis. Bremen: UNI-MED, 2012.
36. Andrews CN, Beck PL, Wilsack LH, et al. Evaluation of endoscopist and pathologist factors affecting the incidence of microscopic colitis. *Can J Gastroenterol.* 2012;26:515-20.
37. Virine B, Chande N, Driman DK. Biopsies From Ascending and Descending Colon Are Sufficient for Diagnosis of Microscopic Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2003-9.
38. Tome J, Kamboj AK, Pardi DS. Microscopic Colitis: A Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(5):1302-8.
39. Barrett K. Microscopic colitis: a guide for general practice. *Br J Gen Pract.* 2020;71(702):41-2.
40. Guslandi M. Microscopic colitis: a therapeutic challenge. *World J Gastroenterol.* 2013;19(23):3531-3.
41. Chande N, MacDonald JK, McDonald JWD. Interventions for treating microscopic colitis: a Cochrane inflammatory bowel disease and functional bowel disorders review group systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol.* 2009;104(1):235-41.
42. Stewart MJ, Seow CH, Storr MA. Prednisolone and budesonide for short- and long-term treatment of microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(10):881-90.
43. Sebastian S, Wilhelm A, Jessica L, et al. Budesonide treatment for microscopic colitis: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(8):919-27.
44. Miehke S, Madisch A, Bethke B, et al. Stalte Oral budesonide for maintenance treatment of collagenous colitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2008;135:1510-6.
45. Bonderup OK, Hansen JB, Teglbjaerg PS, et al. Long-term budesonide treatment of collagenous colitis – a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut.* 2009;58:68-72.

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.05.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.06.2021



OMNIDOCTOR.RU