

МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ КОЛИТЫ. ОБЩНОСТЬ И РАЗЛИЧИЯ

Г. М. Могильная¹, В. М. Дурлештер^{1,2}, В. Л. Могильная³, Л. К. Ковалева^{1,*},
Л. Г. Дряева²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. Красных партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

³ООО «Клиника Екатерининская», ул. Одесская, д. 48/1, г. Краснодар, 350020, Россия

Аннотация

Цель: оценить морфомолекулярные механизмы, лежащие в основе формирования микроколита с выявлением отличий, характерных для каждой из его двух форм: коллагенозной и лимфоцитарной.

Материал и методы. Изучены биоптаты от 23 пациентов с клиникой синдрома раздраженного кишечника, материал получен в эндоскопическом отделении ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края. Забор проведен с пяти зон толстого кишечника, предусмотренных протоколом. Материал фиксировали в 10% формалине с последующей стандартной проводкой и заливкой в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори и Мас-сону, а также пикросириусом красным с последующим изучением этих срезов в поляризованном свете. Иммуногистохимическое исследование осуществляли по протоколу с использованием моноклональных антител. Для выявления коллагена I и III типов использовали антитела (Abcam, Англия). Для характеристики лимфоцитов использованы антитела к CD4⁺ T- и CD8⁺ T-лимфоцитам (Cell Marqul, USA).

Результаты. Установлено, что в случае коллагенозного микроколита ключевыми клетками патогенетического процесса являются фибробласты собственной пластинки слизистой. Эта клеточная популяция синтезирует экстрацеллюлярный матрикс и формирует в зоне под покровным эпителием слои коллагеновых волокон. Перикрипальные фибробласты так же активируются. Процесс их дифференцировки происходит синхронно с миграцией эпителиальных клеток к поверхности крипт с возможным изменением их клеточного состава. Фибробласты интеркрипального пространства обеспечивают увеличение темпа синтеза коллагена III типа. При лимфоцитарном колите патогенетический алгоритм складывается из взаимоотношений между лимфоцитами и клетками собственной пластинки слизистой. Исход определяется типом активированных лимфоцитов. Так, лимфоциты фенотипа CD8⁺ инфильтрируют эпителиальную выстилку, реализуя реакцию на люминальный компонент. Лимфоциты CD4⁺ выступают в роли хелперов и заселяют собственную пластинку слизистой в зоне под эпителием.

Заключение. В основе патогенетического механизма коллагенозного микроколита лежит патогенетический алгоритм фибробластов собственной пластинки слизистой толстой кишки. При лимфоцитарном колите ведущим фактором является динамика субпопуляции CD4⁺ T- и CD8⁺ T-лимфоцитов.

Ключевые слова: коллагенозный и лимфоцитарный микроколиты, перикрипальные фибробласты, лимфоциты слизистой толстого кишечника

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Могильная Г.М., Дурлештер В.М., Могильная В.Л., Ковалева Л.К., Дряева Л.Г. Микроскопические колиты. Общность и различия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(5): 65–76. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-65-76>

Поступила 12.08.2019

Принята после доработки 19.08.2019

Опубликована 25.10.2019

MICROSCOPIC COLITIS. COMMON FEATURES AND DIFFERENCES

Galina M. Mogil'naya¹, Vladimir M. Durleshter², Vera L. Mogil'naya³,
Lida K. Kovaleva¹, Lyudmila G. Dryaeva²

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Region Clinic Hospital No 2,
Krasnykh partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

³Ekaterininskaya Clinic,
Odesskaya str., 48/1, Krasnodar, 350020, Russia

Annotation

Aim. To study the morpho-molecular mechanisms underlying the formation of microscopic colitis (MC), as well as to identify features of its two forms – collagenous and lymphocytic.

Material and methods. We studied biopsy samples from 23 patients exhibiting a clinical picture of irritable bowel syndrome; the material was obtained at the Endoscopic Department of the Region Clinic Hospital No. 2. The material was sampled from the five zones of the large intestine specified in the guidelines (Clinical Guidelines — Diagnosis and treatment of patients with digestive diseases, Appendix No. 3). The material was fixed in 10 % formalin, processed and embedded in paraffin. Sections were stained with hematoxylin and eosin (according to Mallory and Masson), as well as with picosirius red, followed by the examination of these sections in polarised light. The immunohistochemical study was performed in line with the guidelines using monoclonal antibodies. Abcam antibodies (England) were used to detect type I and type III collagen; Cell Marque antibodies to CD4⁺ T- and CD8⁺ T-lymphocytes (USA) were used to characterise lymphocytes.

Results. It has been established that fibroblasts in the lamina propria play a key role in the pathogenesis of collagenous MC. This cell population synthesises extracellular matrix and forms layers of collagen fibres in the area under the surface epithelium. Pericryptal fibroblasts are also activated. Their differentiation occurs simultaneously with the migration of epithelial cells to the surface of the crypts with a possible change in their cellular composition. Intercryptal fibroblasts provide an increase in the synthesis rate of type III collagen. In the case of lymphocytic colitis, the pathogenetic mechanism is based on the relationship between lymphocytes and the cells in the lamina propria. The outcome is determined by the type of activated lymphocytes. CD8⁺ lymphocytes infiltrate the epithelial lining, causing a reaction to the luminal component, whereas CD4⁺ lymphocytes act as helpers and populate the lamina propria in the area under the epithelium.

Conclusion. The pathogenesis of collagenous MC is based on the mechanism exhibited by the fibroblasts in the colon lamina propria, whereas the pathogenesis of lymphocytic colitis is determined by the dynamics of CD4⁺ T- and CD8⁺ T-lymphocyte subpopulations.

Keywords: collagenous microscopic colitis, lymphocytic microscopic colitis, pericryptal fibroblasts, lymphocytes of the large intestine mucosa

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Mogil'naya G.M., Durleshter V.M., Mogil'naya V.L., Kovaleva L.K., Dryaeva L.G. Microscopic Colitis. Common Features and Differences. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(5): 65–76. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-65-76>

Submitted 12.08.2019

Revised 19.08.2019

Published 25.10.2019

Введение

По современным представлениям клиническая форма микроскопический колит объединяет два гистопатологических типа, первый — лимфоцитарный колит с диагностическим критерием числа лимфоцитов в покровном эпителии слизистой оболочки толстого кишечника в соотношении 20 лимфоцитов на 100 эпителиоцитов. Второй тип — коллагенозный колит с наличием под покровным эпителием пучка коллагеновых фибрилл толщиной более 10 мкм [1, 2]. При всей очевидности морфологических типов микроколитов трудно сказать, являются ли эти две разновидности самостоятельными нозологическими формами, или это лишь морфологические варианты одного и того же процесса.

В литературе есть сведения о наличии и атипических вариантов микроколитов, одна из таких форм описана Storr et al. под названием «незавершенный колит» (МСi), который включает элементы алгоритма и коллагенозного, и лимфоцитарного колитов [3]. По данным Munch, Langner, это как бы лимфоцитарный колит с типичной для него клинической картиной, но с морфологически незавершенным типом [4]. Jan et al. описали клинику и патоморфологию микроколита с гигантскими клетками, определив его как один из атипических вариантов течения. При этом гигантские клетки были типированы как гистиоциты в фазе фузии [5]. Fiehn et al. на основании изучения большой группы пациентов дали сравнительную характеристику микроколиту и его субгруппам и пришли к выводу о наличии трех дифференцированных форм: лимфоцитарного, коллагенозного и незавершенного [6].

Проблема микроколита состоит в том, что клинически — это одна форма, характеризующаяся хроническим воспалением толстой кишки, сопровождающимся диареей неизвестной этиологии и отсутствием эндоскопических изменений [7–11]. Диагностический алгоритм включает лишь морфологические различительные признаки, которым также присуща выраженная вариабельность [12, 13]. Поскольку главным признаком ти-

пирования микроколита являются морфологические проявления, то для их интерпретации могут быть привлечены иммуногистохимические методы. Это приблизит к выяснению патоморфологических изменений в слизистой толстой кишки на клеточном уровне [14, 15]. Целесообразность такого подхода видится в характерной для этого органа способности к формированию особых лимфоэпителиальных комплексов, которые обеспечивают его функционирование в норме.

Цель исследования — изучить морфомолекулярные механизмы, лежащие в основе формирования микроколита с выявлением отличий, характерных для каждой из его двух форм — коллагенозной и лимфоцитарной.

Материал и методы

Изучены биоптаты, полученные от 23 пациентов эндоскопического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, с клиникой синдрома раздраженного кишечника. Распределение пациентов по возрасту и гистопатологической форме микроскопического колита без учета половой дифференциации представлено в таблице 1.

Материал взят с пяти зон толстого кишечника, предусмотренных протоколом [16].

Фиксация в 10% формалине с последующей гистологической стандартной проводкой и заливкой в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори и Массону, а также пикросириусом красным с последующим изучением срезов в поляризованном свете [17].

Имуногистохимическое исследование осуществляли по стандартному протоколу с использованием моноклональных антител. Для выявления коллагена I и III типов использовали антитела (Abcam, Англия). Для характеристики лимфоцитов — антитела к CD4⁺ T- и CD8⁺ T-лимфоцитам (Cell Marqul, USA).

Визуальную оценку гистологических препаратов осуществляли в световом микроскопе

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от возраста и гистопатологической формы микроскопического колита**Table 1.** Distribution of patients by age and the histopathological form of microscopic colitis

Возраст	Общее количество пациентов	Количество пациентов с лимфоцитарным колитом	Количество пациентов с коллагенозным колитом
18–29 лет	5	3	2
30–40 лет	13	5	8
41–50 лет	3	1	2
51–60 лет	2	1	1

Levenhuk MED с возможностью использования устройства для простой поляризации, со встроенной фото- и видеокамерой Cam V1200 (C) VisionBio и использованием программного обеспечения Vision Bio (West Medica, Austria).

Результаты и обсуждение

Изучение срезов в окраске гематоксилином и эозином показало, что при коллагенозном колите (КК) в собственной пластинке слизистой под эпителием типично встречаются пучки коллагеновых

фибрилл, толщина которых местами превышает 3 мкм (норма) и приближается к типичному для этой формы колита диагностическому критерию >12 мкм (рис. 1).

При окраске по Массону видно, что под покровным эпителием располагается не сплошной слой, а пучки тонких фибрилл голубого цвета. Слой прерывистый и по толщине не соответствует микроскопической картине, результату окраски гематоксилином и эозином. Не исключено, что толщину этому слою в условиях обычных гистологических реакций добавляют несколько рядов клеток фибробластов, локализованных со стороны собственной пластинки слизистой, прилежащей к базальной мембране покровного эпителия (рис. 2А).

При лимфоцитарном колите слизистая толстого кишечника в окраске гематоксилином и эозином типично выглядит как нормальная. При реакции по Маллори под эпителием также видны единичные светло-голубого цвета коллагеновые фибриллы, они являются компонентом собственной пластинки слизистой, но сплошного слоя не формируют. Крипты сохраняют свою архитектуру. Лимфоциты в зоне слизистой оболочки располагаются или по одиночке, или группами (рис. 2Б).

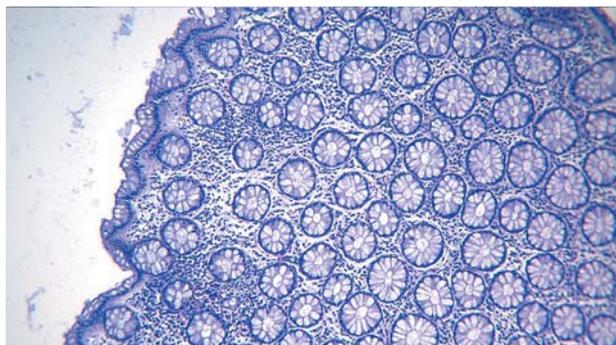


Рис. 1. Толстый кишечник. Коллагенозный колит. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 100$.
Fig. 1. Large intestine. Collagenous colitis. Hematoxylin and eosin stain. $\times 100$.

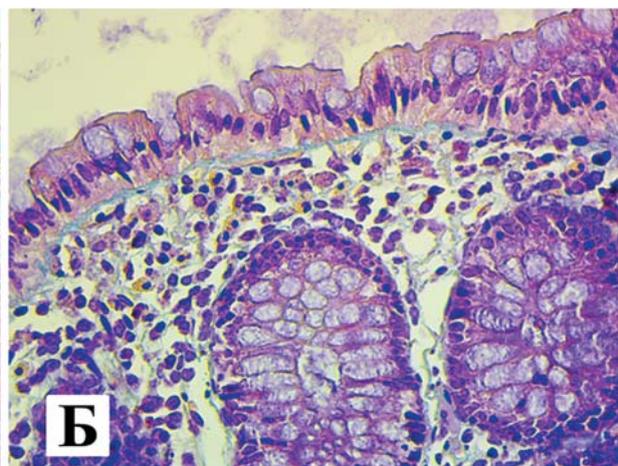
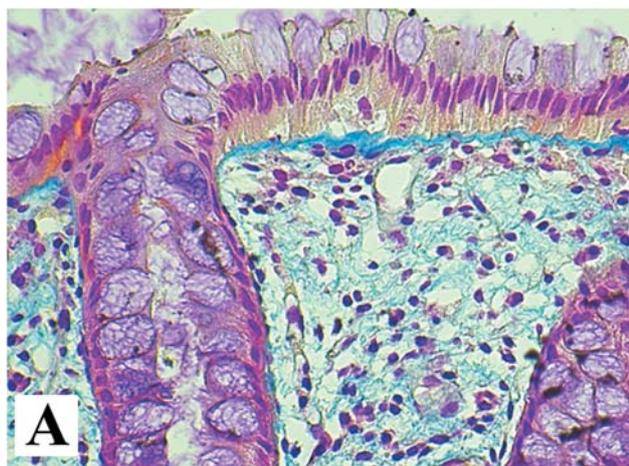


Рис. 2. Толстый кишечник. А — коллагенозный колит; Б — лимфоцитарный колит. Окрашивание по Маллори. $\times 400$.
Fig. 2. Large intestine. А — collagenous colitis; Б — lymphocytic colitis. Mallory staining. $\times 400$.

Проведенная идентификация и фенотипическая характеристика лимфоцитов показала, что у одних пациентов собственная пластинка слизистой в зоне под покровным эпителием содержит $CD8^+$ лимфоциты (рис. 3А), а у других — $CD4^+$ (рис. 3Б). Последних особенно много в зоне вокруг крипт, то есть в перикрипальном пространстве (рис. 3В).

Собственная пластинка слизистой при лимфоцитарном колите характеризуется наличием

значительного числа эозинофилов, при этом покровный эпителий резко уплощен (рис. 4).

При суммарном выявлении коллагенов I и III типов в окраске сириусом красным с последующим изучением срезов в поляризованном свете оказалось, что в составе пучка, расположенного под эпителием, при коллагенозном колите преобладают фибриллы, обнаруживающие зеленое свечение, характерное для коллагена III типа. Фибриллы с эффектом

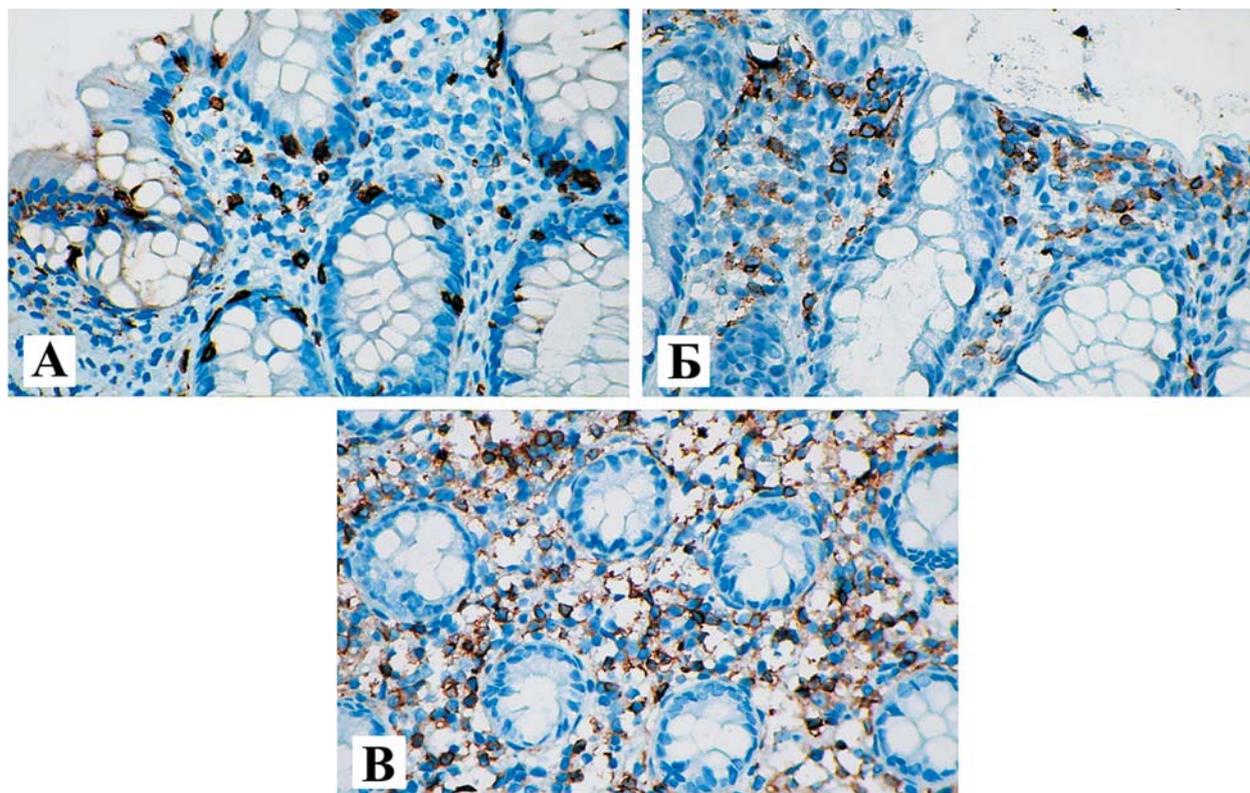


Рис. 3. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. А — $CD8$ -позитивные лимфоциты; Б, В — $CD4$ -позитивные лимфоциты. $\times 400$.

Fig. 3. Large intestine. Lymphocytic colitis. А — $CD8$ positive lymphocytes; Б, В — $CD4$ positive lymphocytes. $\times 400$.

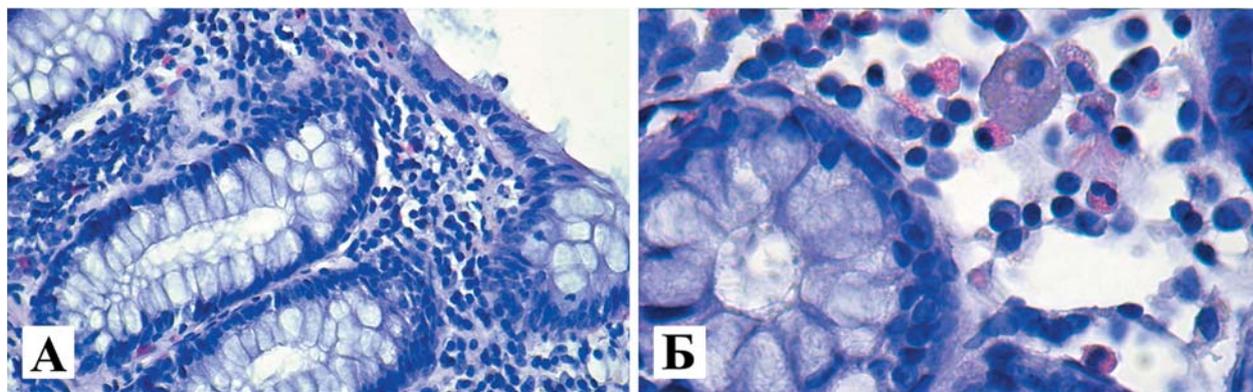


Рис. 4. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. Окраска гематоксилином и эозином. А — $\times 400$; Б — $\times 1000$.

Fig. 4. Large intestine. Lymphocytic colitis. Hematoxylin and eosin stain. А — $\times 400$; Б — $\times 1000$.

красного свечения составляют $\frac{1}{3}$ часть коллагенового пучка. На участке с поперечно срезанными криптами в условиях этой окраски четко типизируется оболочка из перикрипталльных фибробластов (рис. 5А). За счет присутствия в цитоплазме фибробластов проколлагена они обнаруживают красное свечение. Однако здесь видны и участки зеленого свечения, это точечные вкрапления за счет поперечносрезанных фибрилл коллагена III типа. Зона межкрипталльного пространства также содержит большое количество фибрилл, окрашивающихся в зеленый цвет (коллаген III типа) (рис. 5Б).

При иммуногистохимическом выявлении коллагенов I и III типов оказалось, что преобладающим компонентом пучка фибрилл под покровным эпителием является коллаген III типа. Коллаген I типа выявляется местами, и эти участки визуализируются в виде диффузно

окрашенной полосы с умеренным уровнем экспрессии коллагена. У наружной части крипт видны четко окрашенные клетки, они уплощены и содержат мелкие пылевидные гранулы проколлагена. Встречаются клетки с умеренным и даже высоким уровнем экспрессии коллагена I типа. По мере миграции фибробластов к верхней части крипт клетки утрачивают иммуногистохимическую реакцию, а в перикрипталльной зоне появляются тонкие коллагеновые фибриллы.

Коллаген III типа выявляется в собственной пластинке слизистой в зоне перикрипталльного пространства в виде фибрилл, плотно прилегающих к поверхности крипт, формируя характерное для них «фибрилярное кольцо» (рис. 6А). На участке под покровным эпителием местами также можно типировать гомогенную полосу с умеренной экспрессией коллагена III типа (рис. 6Б).

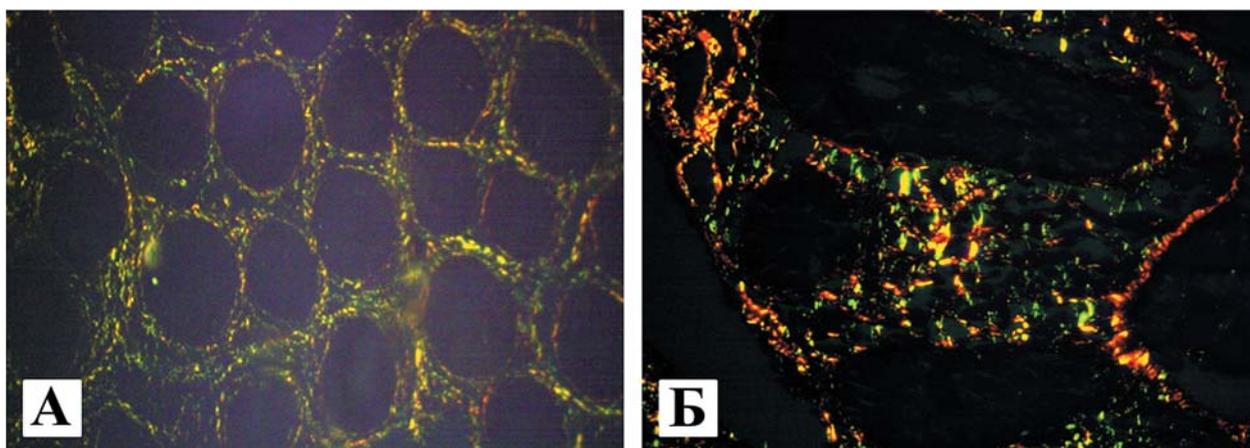


Рис. 5. Толстый кишечник. Коллагенозный колит. Окраска пикросириусом. Исследование в поляризованном свете. А — $\times 100$; Б — $\times 400$.

Fig. 5. Large intestine. Collagenous colitis. Picosirius stain. Examination in polarised light. A — $\times 100$; Б — $\times 400$.

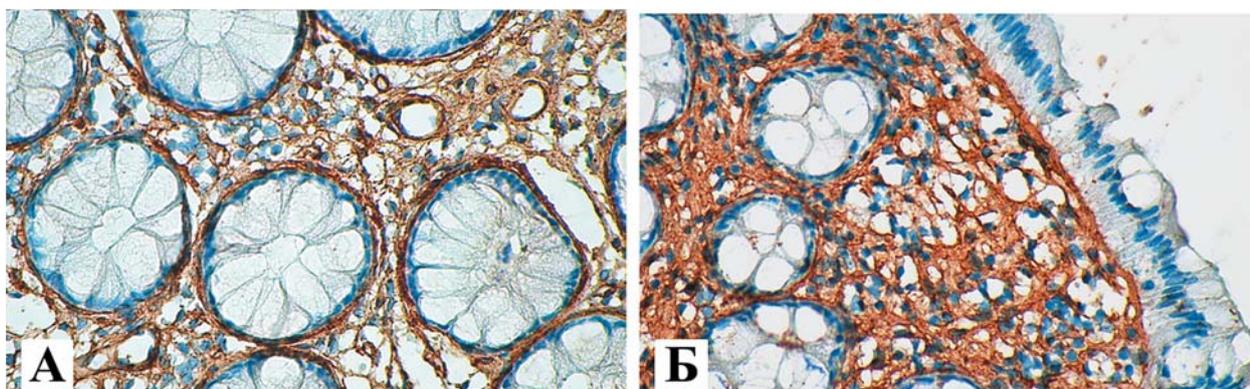


Рис. 6. Толстый кишечник. Коллагенозный колит. А — экспрессия коллагена I типа; Б — экспрессия коллагена III типа. $\times 400$.

Fig. 6. Large intestine. Collagenous colitis. А — expression of collagen type I; Б — expression of collagen type III. $\times 400$.

При лимфоцитарном колите в условиях окраски сириусом красным с последующей поляризационной микроскопией реакцию обнаруживает лишь зона перикрипального пространства, представляющая собой совокупность и клеток, и тонких фибрилл (рис. 7А). При этом клетки обнаруживают яркое свечение от красного к желтому за счет коллагена I типа. Тонкие фибриллы располагаются снаружи от клеток и окрашиваются в зеленый цвет, а на участках поперечно срезанных фибрилл они приобретают вид ярко-зеленых точек, что указывает на присутствие в них коллагена III типа (рис. 7Б).

В условиях иммуногистохимического типирования коллагенов при лимфоцитарном колите в зоне перикрипального пространства видны единичные фибробласты, они отличаются низким уровнем экспрессии проколлагена. На участке интеркрипального пространства встречаются отростчатые фибробласты с умеренной экспрес-

сией коллагена I типа (рис. 8А). Коллаген III типа выявляется в единичных клетках в зоне интеркрипального пространства, где очень слабо может окрашиваться и аморфный компонент экстрацеллюлярного матрикса (рис. 8Б).

Иммуногистохимическое типирование лимфоцитов с использованием антител к CD4⁺ и CD8⁺ показало, что при обоих типах колитов имеет место эффект увеличения их числа. Однако в случае лимфоцитарного колита происходит увеличение содержания и CD4⁺, и CD8⁺, но с различной локализацией этих клеток. Так, CD4⁺ преобладают в зоне собственной пластинки слизистой (рис. 9А), а CD8⁺ — в интраэпителиальной выстилке.

В случае лимфоцитарного колита накопление CD8⁺ Т-лимфоцитов происходит в зоне субэпителиального компартмента, это указывает на то что клетки подготовились к миграции в эпителиальный слой, но этот эффект не был

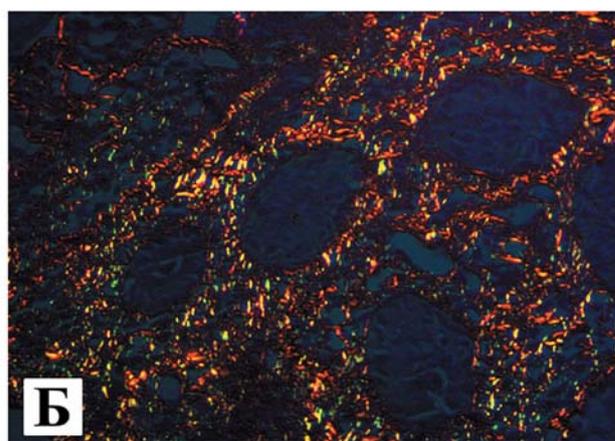
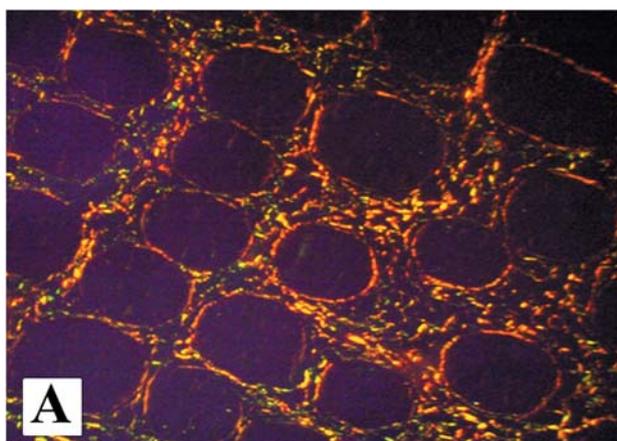


Рис. 7. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. Окраска пикросириусом. Исследование в поляризованном свете. А — $\times 100$; Б — $\times 400$.

Fig. 7. Large intestine. Lymphocytic colitis. Picrosirius stain. Examination in polarised light. A — $\times 100$; Б — $\times 400$.

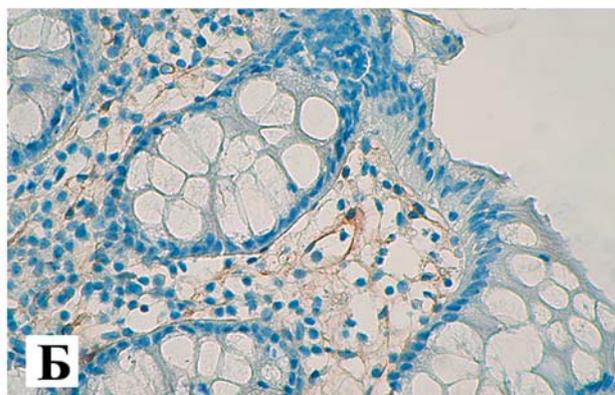
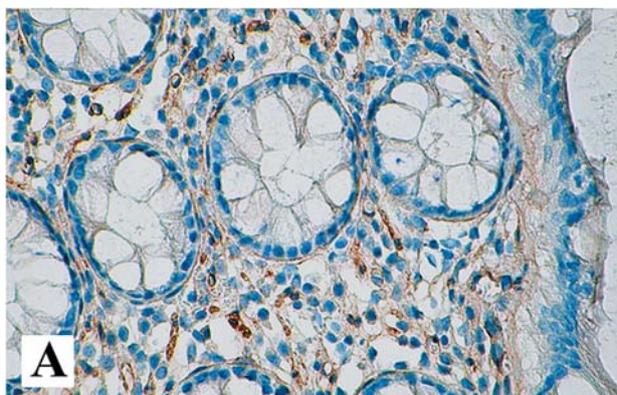


Рис. 8. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. А — умеренная экспрессия коллагена I типа; Б — умеренная экспрессия коллагена III типа. $\times 400$.

Fig. 8. Large intestine. Lymphocytic colitis. А — moderate expression of type I collagen; Б — moderate expression of type III collagen. $\times 400$.

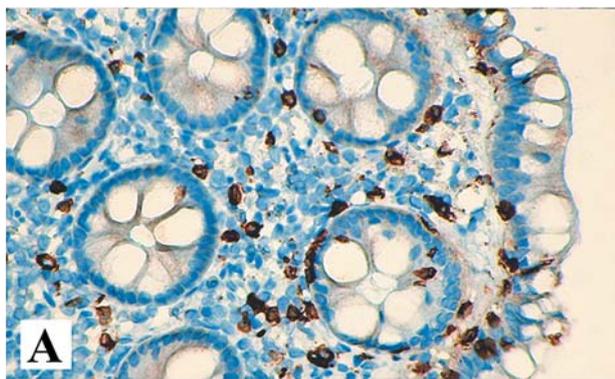


Рис. 9. Толстый кишечник. Лимфоцитарный колит. А — CD4-позитивные лимфоциты. $\times 400$.
Fig. 9. Large intestine. Lymphocytic colitis. A — CD4 positive lymphocytes. $\times 400$.

реализован, хотя известно, что лимфоциты этого фенотипа реагируют на люминальные агенты (Munch et al., 2009). Число лимфоцитов с CD4⁺ меньше, они встречаются исключительно в зоне собственной пластинки слизистой и интерпретируются как клетки хелперы.

Итак, изучение микроколитов показало, что гистопатогенетически это действительно две формы, каждая из которых имеет свой алгоритм. При этом основой дифференциальной диагностики для коллагенозного колита остается толщина субэпителиального пучка коллагеновых фибрилл. Вместе с тем оказалось, что этот феномен реализуется местами, где действительно можно увидеть отдельные участки утолщения этого слоя. Однако нельзя не обратить внимания на наличие вокруг крипт в зоне перикрипального пространства в случае этой формы колита хорошо развитой «оболочки». Она отличается высоким уровнем экспрессии коллагена III типа и присутствием достаточно большого числа активированных фибробластов. При этом главным для этой зоны представляется коллаген III типа. Не исключено, что замена синтеза коллагена I типа с высокой механической прочностью на коллаген III типа может лишить структуру самой крипты типичной для нее геометрической формы, необходимой для ее нормального функционирования. Известно, что форма крипты обеспечивает ее клеткам эффект химического и механического градиента. Эпителиальный монослой, вынужденный сгибаться в процессе регенерации, обязательно рекапитулирует геометрию крипты и ее архитектуру, которая затем поддерживается фибробластами. При этом данная клеточная популяция оказывается ответственной и за регуляцию репликации эпителиальной выстилки крипты. Фибробласты не случайно располагаются

у основания крипт рядом со стволовыми клетками, здесь они испытывают индуктивное влияние этой зоны и подвергаются дифференцировке, мигрируя вверх параллельно и синхронно с эпителиальными клетками.

Роль стромы, окружающей крипту, при этом становится очевидной. Это подтверждается и фактом наличия у основания крипт миофибробластов, которые являются результатом трансформации перикрипальных фибробластов в клетки, приступающие к синтезу экстрацеллюлярного матрикса.

При лимфоцитарном колите алгоритм включает изменение и покровных эпителиоцитов — это эффект их уплощения и вакуолизации. При этом интраэпителиальная локализация лимфоцитов имеет место лишь на отдельных участках, а увеличение мононуклеаров в зоне, прилежащей к собственной пластинке слизистой, наблюдается повсеместно. Фенотипическая характеристика клеток лимфоидного ряда показала, что при микроколитах увеличивается прежде всего содержание CD8⁺ Т-лимфоцитов, о чем писали Kumawat et al. [14].

Не исключено, что статус «коллагенозный» или «лимфоцитарный» микроколит — это реакция по типу воспалительной, но зависящая от исходного иммуногистохимического статуса самого пациента (иммунокомпетентный или иммунодепрессивный тип).

Заключение

Проведенное изучение микроколитов показало, что в основе их развития может находиться гистопатогенетический алгоритм, связанный с активацией фибробластов зоны собственной пластинки слизистой, увеличением ими синтеза коллагена III типа, что регистрируется как эффект изменения объема экстрацеллюлярного матрикса слизистой. Не исключено участие фибробластов и в обеспечении фактора миграции эпителиальных клеток от зоны дна к верхней части крипт с возможным изменением клеточного состава крипт.

В случае лимфоцитарного колита ведущим патогенетическим элементом могут послужить взаимоотношения между лимфоцитами и клетками собственной пластинки слизистой. При этом исход определяется типом лимфоцитов, активированных в условиях развития местной воспалительной реакции, с вовлечением лимфоцитов различных компартментов: это интер- и интраэпителиальные клетки, лимфоциты собственной пластинки слизистой и, наконец, лимфоциты, организованные в виде фолликулов, и сложивши-

еся лимфоэпителиальные комплексы. Наличие различных вариантов лимфоцитов в зоне собственной пластинки слизистой при взаимодействии их с клетками стромы может индуцировать различный иммунологический ответ.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declara-

tion Helsinki). От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the principles of ethics

The study complies with the standards set in the Helsinki Declaration. All examined patients gave their written voluntary informed consent to participate in the study.

Вклад авторов

Могильная Г. М.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Подготовка визуализации данных.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, измерительных приборов и иных инструментов для проведения анализа.

Дурлештер В. М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Могильная В. Л.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление пациентов, лабораторных образцов для анализа.

Ковалева Л. К.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, участие в научном дизайне.

Подготовка и редактирование текста — подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа.

Подготовка, создание опубликованной работы в части визуализации и отображении данных.

Дряева Л. Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение анализа и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление реагентов, материалов, лабораторных образцов для анализа.

Author contributions

G. M. Mogil'naya

Concept development — idea development; definition and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — drafting of the manuscript, critical revision of the draft manuscript for important intellectual content; participation in scientific design.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Preparation of data visualisation.

Resource support — provision of reagents, measurement and other instruments for performing analysis.

V. M. Durlshter

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of patients and laboratory samples for analysis.

V. L. Mogil'naya

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of patients and laboratory samples for analysis.

L. K. Kovaleva

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of the obtained data, participation in scientific design.

Manuscript preparation and editing — preparation and creation of the published work.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical analysis.

Preparation and creation of published work in terms of visualisation and data display.

L. G. Dryaeva

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the obtained data.

Manuscript preparation and editing — critical revision of the draft manuscript for important intellectual content.

Approval of the final manuscript — accountability for all aspects of the work, including the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of reagents, materials and laboratory samples for analysis.

Список литературы

- Münch A., Aust D., Bohr J., Bonderup O., Bañares F.F., Hjortswang H., Madisch A., Munck L.K., Ström M., Tysk C., Miehke S. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J. Crohns. Colitis*. 2012; 6(9): 932–945. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.014
- Langner C., Aust D., Ensari A., Villanacci V., Becheanu G., Miehke S., Geboes K., Münch A. Histology of microscopic colitis—review with a practical approach for pathologists. *Histopathology*. 2015; 66(5): 613–626. DOI: 10.1111/his.12592
- Fiehn A.M., Bjørnbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum. Pathol.* 2013; 44(11): 2461–2466. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.004
- Münch A., Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13(2): 228–236. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.026
- Józefczuk J., Woźniewicz B.M. Diagnosis and therapy of microscopic colitis with presence of foamy macrophages in children. *ISRN Gastroenterol.* 2011; 2011: 756292. DOI: 10.5402/2011/756292
- Fiehn A.M., Bjørnbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum. Pathol.* 2013; 44(11): 2461–2466. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.004
- Batista L., Ruiz L., Ferrer C., Zabana Y., Aceituno M., Arau B., Andújar X., Esteve M., Fernández-Bañares F. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig.*

- Liver. Dis.* 2019. PII: S1590-8658(19)30686-3. DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.002
8. Engel P.J.H., Fiehn A.K., Munck L.K., Kristensson M. The subtypes of microscopic colitis from a pathologist's perspective: past, present and future. *Ann. Transl. Med.* 2018; 6(3): 69. DOI: 10.21037/atm.2017.03.16
 9. Farrukh A., Mayberry J.F. Microscopic colitis: a review. *Colorectal. Dis.* 2014; 16(12): 957–964. DOI: 10.1111/codi.12716
 10. Корой П.В., Ягода А.В. Современная парадигма микроскопического колита. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016; 11(4): 599–605. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11148
 11. Кулыгина Ю. А., Скалинская М. И., Агеева Т. А. Микроскопический колит, клинический разбор. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015; 3(115): 101–105.
 12. Arnim U., Wex T., Ganzert C., Schulz C., Malfertheiner P. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 97–103. DOI: 10.2147/CEG.S97701
 13. Boland K., Nguyen G.C. Microscopic colitis: a review of collagenous and lymphocytic colitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 13(11): 671–677.
 14. Kumawat A.K., Strid H., Elgbratt K., Tysk C., Bohr J., Hörnquist H.E. Microscopic colitis patients have increased proportions of Ki67(+) proliferating and CD45RO(+) active/memory CD8(+) and CD4(+)8(+) mucosal T cells. *J. Crohns. Colitis.* 2013; 7(9): 694–705. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.08.014
 15. Mahajan D., Goldblum J.R., Xiao S.Y., Shen B., Liu X. 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
 16. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 09.11.2012 г. № 774н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при синдроме раздраженного кишечника (с диареей)». Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2015 (обновлено 26.05.2015). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9001-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-774n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-sindrome-razdrzhenno-go-kishechnika-s-diareey>
 17. Kiernan J.A. *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice.* 5th ed. Gdansk: Scion Publishing; 2015. 571 p.

References

1. Münch A., Aust D., Bohr J., Bonderup O., Bañares F.F., Hjortswang H., Madisch A., Munck L.K., Ström M., Tysk C., Miehke S. Microscopic colitis: Current status, present and future challenges: statements of the European Microscopic Colitis Group. *J. Crohns. Colitis.* 2012; 6(9): 932–945. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.05.014
2. Langner C., Aust D., Ensari A., Villanacci V., Becheanu G., Miehke S., Geboes K., Münch A. Histology of microscopic colitis-review with a practical approach for pathologists. *Histopathology.* 2015; 66(5): 613–626. DOI: 10.1111/his.12592
3. Fiehn A.M., Bjørnbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum. Pathol.* 2013; 44(11): 2461–2466. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.004
4. Münch A., Langner C. Microscopic colitis: clinical and pathologic perspectives. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13(2): 228–236. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.12.026
5. Józefczuk J., Woźniewicz B.M. Diagnosis and therapy of microscopic colitis with presence of foamy macrophages in children. *ISRN Gastroenterol.* 2011; 2011: 756292. DOI: 10.5402/2011/756292
6. Fiehn A.M., Bjørnbak C., Warnecke M., Engel P.J., Munck L.K. Observer variability in the histopathologic diagnosis of microscopic colitis and subgroups. *Hum. Pathol.* 2013; 44(11): 2461–2466. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.06.004
7. Batista L., Ruiz L., Ferrer C., Zabana Y., Aceituno M., Arau B., Andújar X., Esteve M., Fernández-Bañares F. Usefulness of fecal calprotectin as a biomarker of microscopic colitis in a cohort of patients with chronic watery diarrhoea of functional characteristics. *Dig. Liver. Dis.* 2019. PII: S1590-8658(19)30686-3. DOI: 10.1016/j.dld.2019.07.002
8. Engel P.J.H., Fiehn A.K., Munck L.K., Kristensson M. The subtypes of microscopic colitis from a pathologist's perspective: past, present and future. *Ann. Transl. Med.* 2018; 6(3): 69. DOI: 10.21037/atm.2017.03.16
9. Farrukh A., Mayberry J.F. Microscopic colitis: a review. *Colorectal. Dis.* 2014; 16(12): 957–964. DOI: 10.1111/codi.12716
10. Koroy P.V., Yagoda A.V. Modernparadigm of microscopic colitis. *Medical News of the North Caucasus.* 2016; 11(4): 599–605 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11148
11. Kulygina Y.A., Skalinskaya M.I., Ageeva T.A. Microscopiccolitis: the clinical case. *Экспериментальная и Клиническая Гастроэнтерология.* 2015; 3(115): 101–105 (In Russ., English abstract).
12. Arnim U., Wex T., Ganzert C., Schulz C., Malfertheiner P. Fecal calprotectin: a marker for clinical differentiation of microscopic colitis and irritable bowel syndrome. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2016; 9: 97–103. DOI: 10.2147/CEG.S97701
13. Boland K., Nguyen G.C. Microscopic colitis: a review of collagenous and lymphocytic colitis. *Gastroenterol. Hepatol.* 2017; 13(11): 671–677.

14. Kumawat A.K., Strid H., Elgbratt K., Tysk C., Bohr J., Hörnquist H.E. Microscopic colitis patients have increased proportions of Ki67(+) proliferating and CD45RO(+) active/memory CD8(+) and CD4(+)8(+) mucosal T cells. *J. Crohns. Colitis*. 2013; 7(9): 694–705. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.08.014
15. Mahajan D., Goldblum J.R., Xiao S.Y., Shen B., Liu X. 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
16. *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 09.11.2012 g. № 774n «Ob utverzhdenii standartov spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi pri sindrome razdrzhennogo kishhechnika (s dia-reei)»*. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated November 9, 2012 No. 774n "On approval of the standard of specialized medical care for irritable bowel syndrome (with diarrhea)"]. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2015 (updated 26.05.2015). Available mode: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9001-prikaz-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-774n-ob-utverzhdenii-standarta-spetzializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-sindrome-razdrzhennogo-kishhechnika-s-diareey> (In Russ.).
17. Kiernan J.A. *Histological and Histochemical Methods: Theory and Practice*. 5th ed. Gdansk: Scion Publishing; 2015. 571 p.

Сведения об авторах / Information about the authors

Могильная Галина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель главного врача по хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Могильная Вера Леонидовна — доктор медицинских наук, врач высшей категории, гастроэнтеролог ООО «Клиника Екатерининская».

Ковалева Лида Константиновна* — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: mzil43@yandex.ru, тел.: +7 (918) 437-34-36;

ул. им. Героя Владислава Посадского, д. 32, кв. 125, г. Краснодар, 350000, Россия.

Дряева Людмила Геннадиевна — кандидат медицинских наук, заведующая патологоанатомическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Galina M. Mogil'naya — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University.

Vladimir M. Durlshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Surgery Department No. 3, Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining, Kuban State Medical University; Deputy Chief Surgeon, Region Clinic Hospital No 2.

Vera L. Mogil'naya — Dr. Sci. (Med.), board-certified gastroenterologist (highest category), Ekaterininskaya Clinic.

Lida K. Kovaleva* — Cand. Sci. (Biol.), Research Assistant, Department of Histology and Embryology, Kuban State Medical University.

Contact information: e-mail: mzil43@yandex.ru, tel.: +7 (918) 437-34-36;

Geroya Vladislava Posadskogo str., 32-125, Krasnodar, 350000, Russia.

Lyudmila G. Dryaeva — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Morbid Anatomy, Region Clinic Hospital No 2.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author