

О.Б. Щукина ¹, Э.А. Кондрашина ¹, А.М. Харитидис ¹, А.В. Ботина ², Е.А. Маркова ³

ОЦЕНКА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С КЛИНИЧЕСКОЙ РЕМИССИЕЙ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

¹ Северо-Западный государственный университет имени И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова (Санкт-Петербург)

³ Городская клиническая больница № 31 (Санкт-Петербург)

Изучение гистологических изменений в слизистой оболочке у пациентов с клинической ремиссией язвенного колита и сопоставление этих изменений с эндоскопическими показателями показало, что повышение количества эозинофилов и/или повышение плотности клеточного инфильтрата в слизистой оболочке чаще сопровождалось другими признаками отсутствия заживления слизистой: эрозиями, криптами, гиперплазиями лимфоидных структур и инфильтрацией слизистой оболочки кишки нейтрофильными лейкоцитами. Для подтверждения полной ремиссии заболевания необходим гистологический контроль для исключения признаков воспаления.

Ключевые слова: язвенный колит, заживление слизистой оболочки, эозинофилы, повышение плотности инфильтрата

EVALUATION OF HISTOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CLINICAL REMISSION OF ULCERATIVE COLITIS

O.B. Shchukina ¹, E.A. Kondrashina ¹, A.M. Kharitidis ¹, A.V. Botina ², E.A. Markova ³

¹ Mechnikov North-Western State University, St. Petersburg

² First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg

³ City Clinical Hospital N 31, St. Petersburg

Goal of the study: to examine histological changes in the mucosa of patients with clinical remission of ulcerative colitis and compare these changes with endoscopic parameters.

Methods: 25 patients with clinical remission of ulcerative colitis underwent fibrocolonoscopy with biopsy and histological assessment of disease activity on the Gebos scale. Due to limited number of observations, it was possible to identify comparable study and control groups only for two parameters: increased eosinophil count and increased density of infiltrate in the mucosa.

Results of the study: erosions, cryptitis, hyperplasia of lymphoid structures and infiltration of the intestinal mucosa with neutrophilic leukocyte often observed in the presence of increased eosinophil count in the mucosa and/or increased density of the cellular infiltrate.

Conclusion: increased eosinophil count and/or increased density of the cellular infiltrate in the mucosa often accompanied by other signs of lack of the mucosa healing. Confirmation of complete remission of the disease requires histological control for exclusion of the inflammation signs.

Key words: ulcerative colitis, mucosal healing, eosinophils, increased density of infiltrate

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день язвенный колит (ЯК) считается медикаментозно неизлечимым заболеванием и требует постоянной поддерживающей терапии, поэтому основной целью лечения является достижение глубокой и стойкой ремиссии. Но, к сожалению, до сих пор отсутствует четкое определение ремиссии и стандартизированные ее критерии. Не утихают споры о необходимости достижения не только клинической, но и эндоскопической и даже гистологической ремиссии [1, 14, 18, 24]. В повседневной клинической практике многие врачи продолжают оценивать эффективность лечения и определять возможность перевода на поддерживающую терапию по исчезновению симптоматики, назначая контрольное эндоскопическое исследование лишь при отрицательной динамике в состоянии пациентов [14].

Хотя прогностическое значение заживления слизистой оболочки (ЗСО) было впервые выявлено R. Wight и S.C. Truelove еще в 1966 г. [27], этот термин рассматривается как неоднозначный, так как

может быть связан как с эндоскопическими, так и с гистологическими аспектами, и в настоящее время его стандартизированного определения не существует [9]. В то же время преимущества достижения ЗСО с разрешением воспаления проявляются более низкими показателями возникновения рецидивов заболевания, госпитализации, колэктомии, назначения иммуносупрессивной терапии и развития колоректального рака [3, 10, 12].

Эндоскопический консенсус Европейской организации по изучению ЯК и болезни Крона (2013 г.) рекомендует при проведении светового эндоскопического исследования оценивать ЗСО с помощью шкалы Мейо [2]. Но отмечает, что оно может варьировать от легкой эритемы, зернистости и контактной ранимости [8, 10] до более строгого определения как нормальной слизистой в отсутствии язв (макро- и микроскопических), с эндоскопической оценкой 0 и отсутствием контактной ранимости [22]. Однако и эндоскопическое ЗСО не обязательно подразумевает, что оно также происходит на микроскопическом уровне [11].

Распределение больных по группам исследования и контроля

Гистологический признак	Группы	Отделы кишки		
		восходящая	нисходящая	прямая
Повышение количества эозинофилов в слизистой оболочке кишки	Группа исследования (количество больных с наличием признака)	15	16	17
	Группа контроля (количество больных с отсутствием признака)	10	9	8
Повышение плотности инфильтрата в слизистой оболочке кишки	Группа исследования (количество больных с наличием признака)	16	17	16
	Группа контроля (количество больных с наличием признака)	9	8	9

Общепринятого определения гистологического ЗСО тоже не существует. Его признаками считаются как нормальная слизистая оболочка, так и сочетание снижения плотности клеточного инфильтрата за счет уменьшения/отсутствия нейтрофильных лейкоцитов, с типичными для ЯК изменениями архитектоники крипт и/или атрофией, [25] в отсутствии криптитов и крипт-абсцессов.

Одни исследователи отмечают, что больные с постоянно активным микроскопическим воспалением имеют более высокий риск рецидива болезни по сравнению с пациентами с нормальной гистологической картиной [6, 19, 20]. Другие авторы считают, что, хотя ЗСО и связано с оптимальными исходами при ЯК, однако не ясно приводит ли полное ЗСО к лучшим результатам, нежели частичное заживление [21]. А связь между клиническими, эндоскопическими и гистологическими признаками ремиссии весьма умеренна. Так, согласно данным S. Thomas et al. (2009), у трети пациентов с наличием клинических симптомов выявлялась гистологическая ремиссия.

Целью нашего пилотного исследования было изучить гистологические изменения в слизистой оболочке у пациентов с клинической ремиссией ЯК и сопоставить их между собой, а также с эндоскопическими показателями.

МЕТОДИКА

Нами было обследовано 25 больных ЯК. На момент включения в исследование у всех пациентов отмечалась клиническая ремиссия заболевания на протяжении от 2 до 17 месяцев. Она была достигнута на фоне лечения разными лекарственными средствами: препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикостероиды, азатиоприн, ремикеид. Всем больным была выполнена фиброколоноскопия с оценкой ЗСО по эндоскопическому индексу тяжести

UCEIS (наличие сосудистого рисунка, отсутствие кровоточивости, эрозий и язв) [2]. Забранные из восходящей, нисходящей и прямой кишок биоптаты помещали в раствор забуференного нейтрального 10% формалина, далее по стандартной методике изготавливали парафиновые блоки и гистологические препараты, окрашенные гематоксилином и эозином. При последующем гистологическом исследовании в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивали наличие: криптитов, крипт-абсцессов, эрозий, повышения плотности клеточного инфильтрата, базального плазмацитоза, гиперплазии лимфоидных структур (ГЛС), повышения количества нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов в составе инфильтрата.

В зависимости от наличия или отсутствия гистологических признаков в каждом из обследованных отделов кишки, были сформированы группы исследования и контроля. В группе исследования изучаемый параметр присутствовал, а в группе контроля его не было. Из данного количества наблюдений удалось выделить статистически сопоставимые группы лишь по двум показателям: повышению количества эозинофилов в инфильтрате и повышению плотности клеточного инфильтрата в слизистой оболочке (табл. 1).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием пакета программ «STATISTICA for Windows» (версия 5.5). Сравнение показателей проводилось с использованием непараметрических и параметрических методов (критерии Манна – Уитни, Стьюдента, хи-квадрат). Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении анамнестических данных нами было выявлено, что у пациентов с повышением

Таблица 2

Длительность ремиссии ЯК в разных группах (в месяцах)

	Повышение количества эозинофилов		Повышение плотности инфильтрата	
	Группа исследования (с наличием признака)	Группа контроля (с отсутствием признака)	Группа исследования (с наличием признака)	Группа контроля (с отсутствием признака)
Слизистая восходящей кишки	5,8 ± 1,4	13,2 ± 3,5	5,6 ± 1,6	12,8 ± 3,4
Слизистая нисходящей кишки	4,6 ± 0,5*	11,7 ± 2,9*	5,0 ± 0,8*	12,7 ± 3,2*

Примечание. * – критерий $p < 0,05$.

плотности инфильтрата, в котором имеются эозинофилы в слизистой оболочке нисходящей кишки, длительность ремиссии была достоверно короче, чем в группе контроля. Эта же тенденция к меньшей продолжительности клинической ремиссии наблюдалась у больных с аналогичными гистологическими признаками в слизистой восходящей кишки (табл. 2).

По данным фиброколоноскопии, у 76 % наших пациентов (19 больных из 25) эндоскопический индекс тяжести был равен 0. Однако, несмотря на клиническую ремиссию ЯК, у 24 % наших пациентов при проведении фиброколоноскопии были обнаружены эрозии, UCЕIS = 1. Кроме того, сопоставляя гистологические и эндоскопические параметры, мы установили, что у 50 % пациентов с повышением плотности инфильтрата в слизистой нисходящей кишки визуализировались эрозии в левом фланке, а в контрольной группе ни у одного больного (рис. 1) их не было ($p < 0,05$).

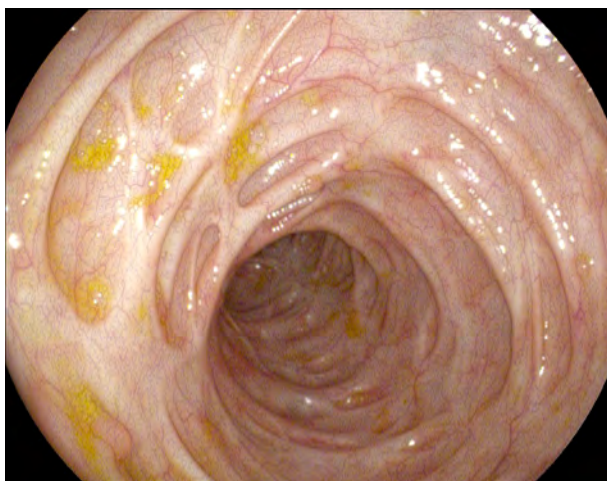


Рис. 1. Состояние слизистой оболочки нисходящей кишки у больного с клинической ремиссией язвенного колита.

В группе с наличием повышенного количества эозинофилов в слизистой восходящей кишки отмечалась тенденция к более частому выявлению эрозий в правом фланке, чем у больных, у которых не было эозинофильной инфильтрации в этой зоне (30 и 0 % соответственно). Такая же тенденция обнаруживалась у больных с повышением плотности инфильтрата в слизистой прямой кишки (33 и 0 % соответственно), но эти различия оказались недостоверными. Заслуживает внимания тот факт, что почти у половины пациентов, у которых отсутствовали эндоскопические проявления ЯК, имелись признаки гистологической активности в слизистой оболочке того или иного сегмента кишки: у 47,4 % была повышена плотность клеточного инфильтрата, у 42,1 % обнаруживалось увеличение количества эозинофилов.

При сопоставлении гистологических параметров выяснилось, что в слизистой оболочке восходящей кишки при наличии повышения плотности инфильтрата и количества эозинофилов достоверно чаще

обнаруживались криптиты (у 44,4 и 40 % больных соответственно, по сравнению с 0 %). В других же отделах кишки (нисходящей, прямой) обнаруживалась лишь такая тенденция, но различия между группами исследования и контроля не достигали статистического уровня значимости.

Частота выявления ГЛС в слизистой восходящей кишки при наличии в ней эозинофилов составляла 40 %, при отсутствии же эозинофильной инфильтрации ГЛС в слизистой тоже не наблюдалось ($p < 0,05$). В других отделах кишки (нисходящей, прямой) значимых различий по частоте ГЛС между больными с наличием повышения эозинофилов в слизистой и их отсутствием не было (44,4 % по сравнению с 12,5 % и 37,5 % по сравнению с 29,4 %, соответственно). Если же у пациентов наблюдалось повышение плотности инфильтрата в слизистой всех трех отделов кишки, то и ГЛС обнаруживалась там достоверно чаще (44,4 % по сравнению с 0 %, 62,5 % по сравнению с 5,8 % и 66,6 % по сравнению с 12,5 %, соответственно). В группе больных с повышением плотности инфильтрата достоверно чаще обнаруживались нейтрофилы в слизистой оболочке прямой кишки (в 44,4 %), чем в группе контроля (0 %). В группах исследования также наблюдалась тенденция к большей частоте выявления нейтрофилов в слизистой восходящей (33,3 % по сравнению с 0 %) и нисходящей кишки (37,5 % по сравнению с 0 %).

В случае наличия повышенного количества эозинофилов в слизистой восходящей и нисходящей кишок в этих же отделах достоверно чаще отмечалось повышение плотности инфильтрата (80 % по сравнению с 6,6 % и 77,8 % по сравнению с 6,3 %, соответственно).

Морфологическое исследование выявило большую частоту эрозий в нисходящей кишке и прямой кишке в группе больных, у которых в слизистой оболочке было установлено повышение плотности инфильтрата (62,5 % по сравнению с 0 % и 44,4 % по сравнению с 0 %, соответственно, $p < 0,05$). В слизистой восходящей кишки эрозии тоже обнаруживались лишь в группе исследования (22,2 %), но различия были недостоверными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что, несмотря на кажущееся благополучие, проявляющееся в полном исчезновении клинической симптоматики, у части больных ЯК сохранялась как эндоскопическая, так и гистологическая активность и отсутствовало ЗСО. Так, в группах исследования, характеризующихся наличием повышенного количества эозинофилов (рис. 2) и/или повышением плотности клеточного инфильтрата, чаще обнаруживались эрозии (как при эндоскопическом исследовании, так и при гистологической оценке), криптиты, ГЛС и нейтрофильная инфильтрация слизистой оболочки толстой кишки, свидетельствующие об активном воспалительном процессе и отсутствии полноценного ЗСО.

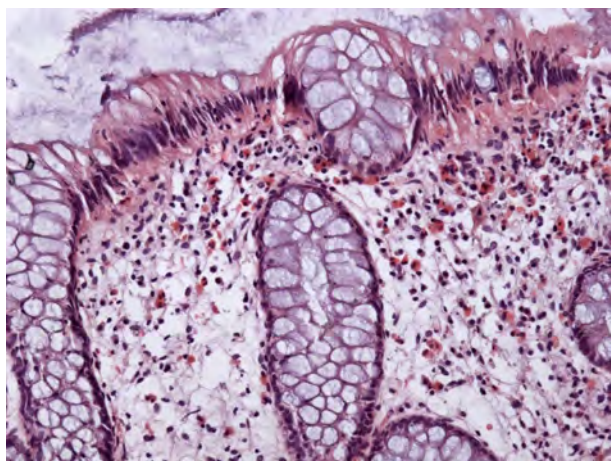


Рис. 2. Язвенный колит, повышение количества эозинофильных лейкоцитов в составе инфильтрата. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 200.

Это согласуется с данными многих зарубежных исследователей [10, 15], которые отрицают ассоциацию клинических данных с ЗСО. Возможно, что в нашей работе наблюдающееся сохранение активности ЯК отчасти обусловлено тем, что в группы исследования вошли пациенты с меньшей продолжительностью клинической ремиссии, чем в группы контроля.

Наличие в слизистой оболочке толстой кишки диффузного воспалительного инфильтрата признано с одним из микроскопических признаков активного ЯК [16]. Влияние эозинофилов на патогенез ЯК и на течение болезни в настоящее время остается менее ясным. Но их обнаружение в составе инфильтрата ассоциируется с ранним возобновлением клинической симптоматики [4, 26]. Эксперты Европейского консенсуса по гистопатологическим исследованиям при воспалительных заболеваниях кишечника (2013 г.) также утверждают, что присутствие эозинофилов и повышение плотности инфильтрата в слизистой оболочке кишки относятся к перечню тех морфологических параметров, наличие которых при бессимптомном ЯК является предвестником скорого клинического рецидива болезни [16].

На наш взгляд, у пациентов с клинической ремиссией ЯК необходимо не только контрольное эндоскопическое исследование, но и подтверждение глубокой ремиссии заболевания патоморфологической оценкой состояния слизистой. Наша точка согласуется с мнением многих авторов [1, 5, 9, 13], что именно гистологическое ЗСО должно быть конечной целью на данном этапе лечения. Сохраняющееся активное микроскопическое воспаление является предиктором скорого клинического рецидива, при этом его прогностическая информативность выше, чем у эндоскопических признаков активности ЯК [6, 19, 20]. Отсутствие гистологического ЗСО может быть также связано с большим риском госпитализации [7] и развитием осложнений (дисплазии, колоректального рака) [12, 20].

Результаты контрольного гистологического исследования (рис. 3) должны быть основанием для принятия решения о возможности начала перехода к поддерживающей терапии, ее составе и дозировках выбранных лекарственных препаратов.

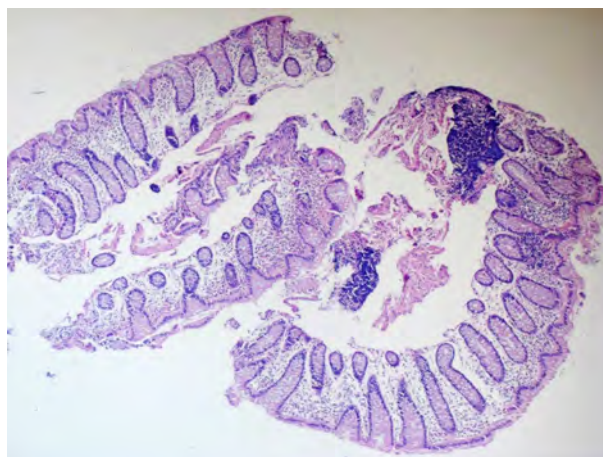


Рис. 3. Язвенный колит, фаза ремиссии. Окраска гематоксилином и эозином, ув. × 40.

Более того, отдельные авторы [17] считают, что именно на основании полного гистологического ЗСО можно выделить группу больных ЯК с длительной клинической и эндоскопической ремиссией, у которых иммуномодуляторы, средства биологической терапии (инфликсимаб, голимумаб и др.) могут быть отменены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на отсутствие клинических проявлений ЯК, повышение эозинофилов и/или повышение плотности клеточного инфильтрата в слизистой оболочке, чаще сопровождалось другими признаками активности (эрозиями, криптитам, ГЛС и нейтрофильной инфильтрацией), свидетельствующими об отсутствии ЗСО.

Для подтверждения ремиссии ЯК даже в случае стойкого исчезновения симптомов и эндоскопического ЗСО целесообразно проведение контрольного гистологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Владимирова А.А., Неустроев В.Г., Чашкова Е.Ю., Раевская Л.Ю. Дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний толстой кишки // Клиническая эндоскопия. – 2011. – № 1 (27). – С. 2–13
Vladimirova A.A., Neustroyev V.G., Chashkova E. Yu., Rayevskaya L.Yu. Differential diagnostics of colon inflammatory disorders // Klinicheskaya endoskopiya. – 2011. – N 1 (27). – P. 2–13.
2. Annese V, Dapernob M, Rutter M.D. et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease // J. Crohn's Colitis. – 2013. – N 7. – P. 982–1018.
3. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P. et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – N 9. – P. 483–489.
4. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study // Saudi J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 17. – P. 194–198.
5. Baars J.E., Nuij V.J., Oldenburg B. et al. Majority of patients with inflammatory bowel disease in clinical

remission have mucosal inflammation // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18. – P. 1634–1640.

6. Bitton A., Peppercorn M.A., Antonioli D.A. et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120. – P. 13–20.

7. Burger D., Thomas S., Walsh A. et al. Depth of remission may not predict outcome of UC over 2 years // *Gut.* – 2011. – Vol. 60. – P. A133.

8. Colombel J.F., Rutgeerts P., Reinisch W. et al. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141. – P. 1194–1201.

9. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132. – P. 763–786.

10. Frøslie K.F., Jahnsen J., Moum B.A., Vatn M.H. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population based cohort // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 412–422.

11. Geboes K., Dalle I. Influence of treatment on morphological features of mucosal inflammation // *Gut.* – 2002. – Vol. 50, Suppl. 3. – P. III37–42.

12. Gupta R.B., Harpaz N., Itzkowitz S. et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133. – P. 1099–1105.

13. Hanauer S.B., Kirsner J.B. Treat the patient or treat the disease? // *Dig. Dis.* – 2012. – Vol. 30. – P. 400–403.

14. Kane S., Lu F., Kornbluth A., Awais D. et al. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2009. – Vol. 15. – P. 796–800.

15. Lichtenstein G.R., Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2010. – Vol. 16. – P. 338–346.

16. Magroa F., Langnerb C., Driessen A. et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease // *J. Crohn's Colitis.* – 2013. – Vol. 7. – P. 827–851.

17. Pineton de Chambrun G., Peyrin-Biroulet L., Lemmann M., Colombel J.F. Clinical implications of mucosal

healing for the management of IBD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – N 7. – P. 15–29.

18. Reinisch W., Van Assche G., Befrits R. et al. Recommendations for the treatment of ulcerative colitis with infliximab: a gastroenterology expert group consensus // *J. Crohn's Colitis.* – 2012. – N 6. – P. 248–258.

19. Riley S.A., Mani V., Goodman M.J. et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? // *Gut.* – 1991. – Vol. 32. – P. 174–178.

20. Rubin D., Huo D., Hetzel J. et al. Increased degree of histological inflammation predicts colectomy and hospitalization in patients with ulcerative colitis // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 132. – P. A19.

21. Stidham R.W., Higgins P.D. Value of mucosal assessment and biomarkers in inflammatory bowel disease // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – N 4. – P. 285–291.

22. Sutherland L.R., Martin F., Greer S. et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 92. – P. 1894–1898.

23. Thomas S.J., Walsh A.J., Von Herbay A. et al. How much agreement is there between histological, endoscopic and clinical assessments of remission in ulcerative colitis // *Gut.* – 2009. – Vol. 58, Suppl. 1. – P. A101.

24. Travis S.P.L., Higgins P.D.R., Orchard T. et al. Review article: Defining remission in ulcerative colitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 34. – P. 113–124.

25. Villanacci V., Antonelli E., Geboes K. et al. Histological healing in inflammatory bowel disease: A still unfulfilled promise // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 968–978.

26. Woodruff S.A., Masterson J.C., Fillon S. et al. Role of eosinophils in inflammatory bowel and gastrointestinal diseases // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 52. – P. 650–661.

27. Wright R., Truelove S.R. Serial rectal biopsy in ulcerative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets // *Am. J. Dig. Dis.* – 1966. – N 11. – P. 847–857.

Сведения об авторах

Щукина Оксана Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, 3; тел.: 8 (812) 235-10-93; e-mail: burmao@gmail.com)

Кондрашина Эллина Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова (e-mail: elalkon@rambler.ru)

Ботина Анна Вячеславовна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (e-mail: botinaanna@mail.ru)

Маркова Елена Анатольевна – врач-эндоскопист Городской клинической больницы № 31 (e-mail: markova2408@mail.ru)

Харитидис Александра Михайловна – врач-гастроэнтеролог Городского центра диагностики и лечения ВЗК Городской клинической больницы № 31 (e-mail: akharitidis@gmail.com)

Information about the authors

Shchukina Oksana Borisovna – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Gastroenterology and Nutrition Science of Mechnikov North-Western State University (197110, Saint-Petersburg, Prospekt Dinamo, 3; tel.: +7 (812) 235-10-93; e-mail: burmao@gmail.com)

Kondrashina Ellina Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Gastroenterology and Nutrition Science of Mechnikov North-Western State University (e-mail: elalkon@rambler.ru)

Botina Anna Vyacheslavovna – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Pathological Anatomy of Saint-Petersburg First St. Petersburg State Medical University (e-mail: botinaanna@mail.ru)

Markova Elena Anatolyevna – Endoscopist of City Clinical Hospital N 31 (e-mail: markova2408@mail.ru)

Kharitydis Aleksandra Mikhaylovna – Gastroenterologist of City Center of Diagnostics and Treatment of Colon Inflammatory Disorders at City Clinical Hospital N 31 (e-mail: akharitidis@gmail.com)