

УДК 616-002.2

DOI: 10.56871/CmN-W.2024.34.62.007

КОЛЛАГЕНЫ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА: ПЕДИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

© Эльмина Элмановна Намоева¹, Софья Вячеславовна Торохова¹,
Дмитрий Григорьевич Пеньков¹, Юлия Евгеньевна Замятин²

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация:

Дмитрий Григорьевич Пеньков — к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом неонатологии.

E-mail: penkov76@bk.ru ORCID ID: 0000-0002-1927-9684 SPIN: 5677-6577

Для цитирования: Намоева Э.Э., Торохова С.В., Пеньков Д.Г., Замятин Ю.Е. Коллагены в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта: педиатрические аспекты // Children's medicine of the North-West. 2024. Т. 12. № 1. С. 75–81. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.34.62.007>

Поступила: 25.11.2023

Одобрена: 20.12.2023

Принята к печати: 25.01.2024

Резюме. Спектр коллагеновых заболеваний пищеварительного тракта разнообразен и делится на три категории: коллагеновый гастрит, коллагеновая спру (коллагеновый энтерит) и коллагеновый колит. По данным N. Nyhlin и соавт. (2006), общая годовая заболеваемость коллагеновым колитом во взрослой популяции составляет 4–6 случаев на 100 000 человек, являясь одной из причин хронической диареи у пожилых пациентов. Известно, что в педиатрической практике наиболее встречающейся формой является коллагеновый гастроэнтерит, нередко являющийся причиной тяжелой железодефицитной анемии, которая реагирует на пероральные добавки железа, однако может рецидивировать после отмены препаратов. Заболевание может рассматриваться в качестве новой возможной причины тяжелой железодефицитной анемии и болей в животе у детей, потому является актуальной в настоящее время темой для проведения рандомизированных исследований. В литературном обзоре представлены данные анализа научных публикаций соотечественников и зарубежных коллег, связанных с коллагеновыми заболеваниями у детей, с целью большей осведомленности и настороженности по поводу данной патологии.

Ключевые слова: коллагеновый гастрит у детей; хронический гастрит; коллагеновый колит; микроскопический колит; коллагеновая спру; тяжелая железодефицитная анемия у детей.

COLLAGENS IN THE GASTROINTESTINAL MUCOSA: PEDIATRIC ASPECTS

© Elmina E. Namoeva¹, Sofia V. Torokhova¹, Dmitry G. Penkov¹, Julija E. Zamjatina²

¹ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. L'va Tolstogo st., 6–8, Saint Petersburg, Russian Federation, 197022

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information:

Dmitry G. Penkov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Children's Diseases with a course in Neonatology. E-mail: penkov76@bk.ru ORCID ID: 0000-0002-1927-9684 SPIN: 5677-6577

For citation: Namoeva EE, Torokhova SV, Penkov DG, Zamjatina JE. Collagens in the gastrointestinal mucosa: pediatric aspects. Children's medicine of the North-West (St. Petersburg). 2024;12(1):75–81. DOI: <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.34.62.007>

Received: 25.11.2023

Revised: 20.12.2023

Accepted: 25.01.2024

Abstract. The spectrum of collagen diseases of the digestive tract is diverse and is divided into three categories: collagenous gastritis, collagenous sprue (collagen enteritis) and collagenous colitis. According to N. Nyhlin et al. (2006), the total annual incidence of CC in the adult section is 4–6 cases per 100,000 people, being one of the causes of chronic diarrhea in elderly patients. It is known that in pediatric practice, the most common form is collagenous gastroenteritis, which is often the cause of severe iron deficiency anemia, which reacts to oral iron supplements, but may recur after drug withdrawal. The disease can be considered as a new possible cause of severe iron deficiency anemia and abdominal pain in children, therefore it is an urgent topic for randomized trials today. The literature review presents data from the analysis of scientific publications of compatriots and

foreign colleagues related to collagen diseases in children, in order to increase awareness and alertness about the pathology.

Key words: *collagenous gastritis in children; chronic gastritis; collagenous colitis; microscopic colitis; collagenous sprue; severe iron deficiency anemia in children.*

Спектр коллагеновых заболеваний пищеварительного тракта разнообразен и делится на три категории: коллагеновый гастрит (КГ), коллагеновая спру (коллагеновый энтерит — КЭ) и коллагеновый колит (КК) [1]. По данным N. Nyhlin и соавт. (2006), общая годовая заболеваемость коллагеновым колитом во взрослой популяции составляет 4–6 случаев на 100 000 человек, являясь одной из причин хронической диареи у пожилых пациентов [2]. Согласно данным, представленным в исследованиях Timo Kärri и соавт., Changqing Ma и соавт., в педиатрической практике отложение коллагена в субэпителиальном слое слизистой оболочки желудка связывают с развитием коллагенового гастрита [3, 4]. Описаны также случаи изолированных коллагеновых колитов и энтеритов у детей [5, 6], но, как правило, они всегда сочетаются с коллагеновым гастритом.

Примечательно, что 12-летнее исследование случая коллагенового гастрита у женщины, описанного Colletti и соавт., выявило прогрессирующую атрофию желез, кишечную метаплазию, линейную нейроэндокринную гиперплазию и изменения поверхностного эпителия, интерпретируемые как неопределенные для дисплазии [7]. В этом исследовании проводилось динамическое изучение биоптатов слизистой оболочки желудка (в течение 12 лет) девочки, у которой симптомы болезни (боли в эпигастрии, анемия, кровохарканье и гематохезия) впервые появились в возрасте 14 лет. Гистологически в слизистой оболочке тела желудка определялись субэпителиальные коллагеновые полосы толщиной до 75 мкм и воспалительный инфильтрат в большом количестве биоптатов, начиная с момента появления первых симптомов, что подтверждает диагноз «коллагеновый гастрит». Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты с коллагеновым гастритом могут иметь повышенный риск развития нейроэндокринных опухолей желудка и аденокарцином, однако пока такие случаи в литературе не описаны.

Многие исследователи рассматривают КГ как хроническое заболевание с доброкачественным течением. Согласно исследованиям Timo Kärri и соавт., сведений о патогенезе развития КГ и анемии как одной из явных причин обращения данных пациентов за медицинской помощью недостаточно [3]. Однако тяжесть течения анемии, а также возможные рецидивы после прекращения приема препаратов железа представляют необходимость

расширения знаний о патологии среди врачей всех специальностей, в особенности гастроэнтерологов.

Коллагеновый гастрит — редкое желудочно-кишечное заболевание, впервые описанное в 1989 г. Colletti и соавт. у 15-летней девочки с рецидивирующими болями в животе и кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [8]. Этот пациент и еще пять случаев впервые отразили Colletti и соавт. в 1998 г. в своей работе [9], чем вызвали особый интерес научного общества к данной проблеме. Анализ научных публикаций зарубежных коллег [3] за период с 1989 по 2020 гг. выявил не более 300 случаев наблюдения коллагенового гастрита, треть которых приходится на детский возраст. Текущая литература по КГ с детским началом состоит в основном из отчетов о клинических случаях, за исключением описания шести серий выборок пациентов (критерий выборки — обнаружение коллагеновой полосы толщиной более 10 мкм в субэпителии слизистой оболочки желудка) и трех гистопатологических исследований с ограниченной клинической информацией и данными последующего наблюдения. Стоит отметить, что знания об эволюции клинических, эндоскопических и гистологических особенностей заболевания с течением времени скудны, а патогенез остается недостаточно изученным.

С этиологической точки зрения наиболее частые причины развития хронического гастрита (такие как токсический, аллергический, эозинофильный гастрит, саркоидоз, гистиоцитоз, ишемический гастрит, хронический гранулематоз и др.) не были зафиксированы у пациентов с коллагеновым гастритом. *Helicobacter pylori*, по-видимому, также не является основополагающей частью патогенеза, и эрадикация возбудителя не улучшала течение коллагенового гастрита.

Исследования Hugh J. Freeman (2005) указывают на то, что в настоящее время неясно, какие триггеры могут привести к отложению коллагена в слизистой оболочке пищеварительного тракта, а также является ли этот механизм побочным продуктом или причиной симптомов. Патологические механизмы повышенного синтеза коллагена в слизистой оболочке желудка на сегодняшний момент в научных публикациях не описаны, однако есть работы, в которых имеются предположительные механизмы отложения коллагена при коллагеновом колите, что, учитывая скудность знаний о том, явля-

ются ли коллагеновые заболевания пищеварительного тракта единым спектром заболеваний, может быть применимо по отношению к коллагеновому гастроэнтериту [10].

D.A. Stampfl и L.S. Friedman в работе по изучению патофизиологических особенностей коллагенового колита [11] высказали гипотезу о том, что вероятным объяснением развития коллагеновых заболеваний может быть синтез коллагена аномальной оболочкой перикрипальных миофибробластов. В этой же работе постулируется, что субэпителиальная полоса коллагена при коллагеновых заболеваниях пищеварительного тракта состоит из коллагена III типа с уменьшенным содержанием коллагена I типа. Коллаген III типа вырабатывается субэпителиальными фибробластами для восстановления слизистой оболочки после воспаления. Базальная мембрана нормального желудочно-кишечного тракта состоит из коллагена IV типа, что свидетельствует о факте повышенного синтеза коллагена не как первичного процесса, а, скорее, репаративного [10]. Другие исследователи обнаружили, что коллагеновая полоса при КК состоит преимущественно из тенасцина (гликопротеина внеклеточного матрикса) и коллагена VI типа, а также некоторого количества коллагена III типа [12]. Тенасцин считается маркером пролиферации и миграции мезенхимальных клеток, потому авторы подразумевают высокую текучесть внеклеточного матрикса с образованием незрелого, слабо связанного интерстициального коллагенового матрикса [12]. Коллагеновые нити VI типа помогают соединять клетки и внеклеточный матрикс [12], это может объяснить, почему коллагеновая полоса может как разрушаться, так и одновременно формироваться на других участках слизистой оболочки. При этом экспрессия гликопротеина тенасцина внеклеточного матрикса является преходящей и нередко ограничивается эмбриональным развитием. У эмбриона экспрессия тенасцина происходит в определенных областях, таких как нервный гребень, а затем в местах формирования скелетной ткани. Он повторно экспрессируется в определенных тканях взрослого человека во время нормального и патологического ремоделирования тканей, такого как онкогенез или заживление ран. В данном случае представляется наиболее вероятным, что тенасцин присутствует как часть репаративного процесса после повреждения тканей и воспаления, нежели играет какую-либо этиологическую роль в патогенезе коллагеновых заболеваний пищеварительного тракта [12].

Стоит отметить, что в настоящее время патофизиология заболевания так и остается до конца не изученной. В противовес вышеизложенной гипотезе, гласящей, что повышение синтеза коллагена в

слизистой оболочке пищеварительного тракта является не первичным процессом, а, скорее, поствоспалительной реакцией, позднее в исследованиях была выдвинута гипотеза, что субэпителиальное отложение коллагенового и белкового экссудата происходит из-за увеличения проницаемости сосудов [13, 14].

Основываясь на ранее опубликованных отчетах о случаях заболевания, были описаны два фенотипа КК: «детский» и «взрослый» [4]. Неясно, являются ли они частью одного и того же спектра патологии или нет. У детей воспалительные изменения и отложение коллагена в слизистой оболочке обычно ограничиваются желудком [3]. Напротив, форма, возникающая у взрослых, связана с диффузным коллагеновым поражением желудочно-кишечного тракта, чаще коллагеновым колитом и другими аутоиммунными расстройствами, такими как целиакия или сахарный диабет [3]. Отложение коллагена и воспалительная инфильтрация у взрослого контингента может определяться на протяжении всего желудочно-кишечного тракта. Желудочно-кишечные симптомы у взрослых включают боль в животе, обильную диарею без примеси крови в стуле и развитие синдрома мальабсорбции с потерей белка.

В 1998 году Colletti и соавт. также сообщили о первом «взрослом» фенотипе, наблюдаемом у 11-летнего мальчика [9]. В настоящее время зафиксировано несколько случаев «взрослого» фенотипа у педиатрических пациентов [5, 9, 15]. Представлены данные, демонстрирующие случаи возникновения коллагенового гастрита у детей в сочетании с коллагеновым колитом. Например, в сравнительном исследовании Changqing Ma и соавт., опубликованном в 2015 году, был проанализирован 31 случай коллагенового гастрита (из которых 10 случаев — у детей и 21 — у взрослых), описаны их клинические, эндоскопические, патологические и последующие результаты. Как у детей, так и у взрослых наблюдались сходные клинические симптомы, такие как анемия (50 и 35% соответственно), боль в эпигастрии/животе (50 и 45%) и диарея (40 и 55%). Сопутствующие иммунные нарушения были выявлены у 2 (20%) детей и 3 (14%) взрослых [4]. Стоит отметить, что гистологически различий между детьми и взрослыми с проявлением коллагенового гастрита также не выявлено: изменения слизистой оболочки в локализации поражения желудка, средней толщине коллагенового слоя и количестве эозинофилов встречались равнозначно в двух группах исследования. Экстрагастральное коллагеновое поражение также наблюдалось с сопоставимой частотой в каждой когорте (44 и 59%). Информация о последующем наблюдении была доступна у 22 из 31 (71%) пациентов. Несмотря на проводимое медикаментозное лечение, в большинстве

случаев сохранение клинико-гистологической картины наблюдалось у 100% детей и 82% взрослых. Таким образом, было доказано, что значимых клинико-патологических различий между педиатрическими и взрослыми пациентами с коллагеновым гастритом не имеется [4].

ДИАГНОСТИКА

По результатам исследования Timo Kärpi и соавт., было отмечено, что при целенаправленном сборе анамнеза о рецидивирующей боли в животе сообщили 6 из 15 детей (45%), хотя в большинстве случаев боль не описывалась как интенсивная или влияющая на повседневную жизнь. Однако у единственного пациента с ассоциированным коллагеновым колитом среди представленных симптомов преобладала рецидивирующая диарея, несмотря на поддерживающую терапию. Среди других клинических проявлений также описаны: изжога и/или дисфагия, тошнота, запор, вздутие живота, недостаточные весо-ростовые прибавки, эпизоды желудочно-кишечных кровотечений, отеки и др. Обобщив данные, можно отметить, что нередко основной жалобой является анемия (например, жалобы на усталость и бледность) в совокупности с желудочно-кишечными симптомами, в том числе железодефицитная анемия, которая в ряде случаев положила начало диагностическому обследованию, явившись случайной находкой, обнаруженной при обращении пациентов за медицинской помощью. Предполагается, что этиологией анемии при КГ является кровопотеря, связанная с повреждением расширенных капилляров, захваченных субэпителиальной коллагеновой полосой. Однако Timo Kärpi Wolving и соавт. в исследовании отмечают, что в некоторых случаях клинические и/или эндоскопические признаки желудочного кровотечения у детей с КГ не коррелируют с тяжестью анемии, нередко рецидивирующей на фоне поддерживающей терапии препаратами железа. Авторы предполагают, что дефицит железа у этих пациентов может являться результатом снижения всасывания железа из-за гипохлоргидрии желудка или других механизмов, и данный вопрос требует дальнейшего изучения [3].

В публикации Lee Yeoun Joo и соавт. продемонстрированы клинические случаи, описывающие эндоскопическую картину коллагенового гастрита у детей, представленную характерной узловатостью и множественными полиповидными разрастаниями на фоне бледной слизистой оболочки. По сравнению с другими сопутствующими заболеваниями желудка, при которых «узелки» однородны по размеру и в основном находятся в антральном отделе (например, *H. pylori*-ассоциированный гастрит), узелки при КГ в большинстве случаев имеют более

неправильную форму и располагаются в слизистой оболочке тела желудка, а не антрального отдела. Подобные изменения слизистой оболочки желудка часто наблюдаются в общей практике эндоскопических процедур и описываются как нодулярный или узелковый гастрит (НГ). Следовательно, необходимо проводить различие между основными заболеваниями, которые могут проявляться сходным образом, когда при эндоскопии обнаруживается узловатый рисунок слизистой оболочки желудка. Сообщается, что эндоскопические результаты КГ варьируют в зависимости от возраста: от нормальной слизистой оболочки до диффузной эритемы слизистой оболочки желудка, эрозий, желудочных кровоизлияний, узловатости и полиповидных разрастаний [16].

Гистологически узелки при нодулярном гастрите чаще представляют собой скопления лимфоидных фолликулов или злокачественных клеток, например при лимфоме, ассоциированной со слизистой оболочкой желудка. Между тем, узелки при коллагеновом гастрите представлены скорее участком слизистой оболочки с нормальной архитектоникой, окруженной «вдавленной» репаративной атрофированной слизистой оболочкой с субэпителиальными отложениями коллагена, создавая тем самым характерный узловатый вид. Исходя из имеющихся данных научных публикаций, максимальная толщина субэпителиальных отложений коллагена на момент постановки диагноза варьирует и находится в пределах 15–100 мкм. Более того, гистологически у большинства пациентов наблюдается клеточная инфильтрация слизистой оболочки желудка с высоким содержанием эозинофилов (≥ 30 эозинофилов/поле высокой мощности). Напротив, интраэпителиальный лимфоцитоз (> 25 поверхностных интраэпителиальных лимфоцитов/100 эпителиальных клеток) наблюдается значительно реже [3].

ЛЕЧЕНИЕ

На данный момент не существует эффективных и стандартизованных методик лечения пациентов с коллагеновым гастритом. Например, при анализе публикаций были отмечены случаи применения широкого спектра лекарственных средств, среди которых отмечаются глюкокортикостероиды (Будесонид), антиметаболиты (Метотрексат), H_1 -гистаминоблокаторы (Ранитидин), ингибиторы протонной помпы (Омепразол), синтетический аналог простагландина E_1 (Мизопростол), гастропротекторы (Сукральфат), препараты 5-аминосалициловой кислоты (Месалазин) [17, 18]. Из немедикаментозных методов лечения отметим пример успешного лечения коллагенового гастрита у мальчика 13 лет, находящегося на безглютеновой диете

с уменьшением клинической симптоматики через месяц и разрешением через 6 недель от старта лечения [19].

Стоит подчеркнуть, анализ публикаций не приводит убедительных данных о стойком улучшении эндоскопической и гистологической картины в виде рассасывания или значимого уменьшения субэпителиальных отложений коллагена даже на фоне проводимой терапии. Таким образом, отсутствие ожидаемого эффекта на какое-либо конкретное вмешательство, кроме клинического улучшения на фоне приема препаратов железа, представленного в большинстве публикаций, а также опубликованные сообщения о спонтанном клиническом разрешении симптомов без медикаментозного лечения поднимают вопрос о дальнейшем поиске адекватной терапии заболевания, проведения рандомизированных клинических исследований для выбора научно обоснованного стандарта лечения данного заболевания. Ввиду этого в настоящее время такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении, контроле симптомов, особенно анемии, тестировании на различные аутоиммунные и иммуноопосредованные заболевания. По-видимому, необходим контроль эндоскопической картины слизистой оболочки желудка, так как нельзя забывать о потенциально возможной злокачественной гиперплазии эндокринных клеток с развитием аденокарциномы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gopal P., McKenna B.J. The collagenous gastroenteritides: similarities and differences. *Arch Pathol*

Lab Med. 2010; 134(10): 1485–9. DOI: 10.5858/2010-0295-CR.1. PMID: 20923305.

2. Nyhlin N., Wickbom A., Montgomery S.M. et al. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(9): 963–72. DOI: 10.1111/apt.12685. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24612051.
3. Käppi T., Wanders A., Wolving M. et al. Collagenous Gastritis in Children: Incidence, Disease Course, and Associations With Autoimmunity and Inflammatory Markers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020; 11(8): e00219. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000219. PMID: 32955189; PMCID: PMC7431242.
4. Ma C., Park J.Y., Montgomery E.A. et al. A Comparative Clinicopathologic Study of Collagenous Gastritis in Children and Adults: The Same Disorder With Associated Immune-mediated Diseases. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(6): 802–12. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000441. PMID: 25871617.
5. Jimbo K., Aoyagi Y., Tanaka M. et al. Collagenous sprue in a 3-month-old infant. *Pediatrics International.* 2015; 57(1): e18–22. DOI:10.1111/ped.12506.
6. Almadhoun O.F., Katzman P.J., Rossi T. Collagenous colitis associated with protein losing enteropathy in a toddler. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014; 2014: 209624. DOI: 10.1155/2014/209624. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25221677; PMCID: PMC4158112.
7. Winslow J.L., Trainer T.D., Colletti R.B. Collagenous gastritis: A long-term follow-up with the development of endocrine cell hyperplasia, intestinal metaplasia, and epithelial changes indeterminate for dysplasia. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 753–8.
8. Colletti R.B., Trainer T.D. Collagenous gastritis. *Gastroenterology.* 1989; 97(6): 1552–5. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90403-4. PMID: 2583419.
9. Colletti R.B., Cameron D.J., Hassall E.G. et al. Collagenous gastritis: An international puzzle. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26: 540.
10. Ianaro G., Cammarota G., Valerio L. et al. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(43): 6206–15. DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6206. PMID: 23180940; PMCID: PMC3501768.
11. Stampfl D.A., Friedman L.S. Collagenous colitis: pathophysiologic considerations. *Dig Dis Sci.* 1991; 36(6): 705–11. DOI: 10.1007/BF01311225. PMID: 2032511.
12. Ulrich S., Wagner U., Wegmann W. Tenascin: a simple tool in the diagnosis of collagenous colitis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999; 129(38): 1363–7. German. PMID: 10536801.
13. Vesoulis Z., Lozanski G., Ravichandran P. et al. Collagenous gastritis: a case report, morphologic evaluation, and review. *Mod Pathol.* 2000; 13: 591–6.
14. Hijaz N.M., Septer S.S., Degaetano J., Attard T.M. Clinical outcome of pediatric collagenous gastritis: case series and review of literature. *World J Gastro-*

- enterol. 2013; 19(9): 1478–84. DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1478. PMID: 23538318; PMCID: PMC3602509.
15. Matta J., Alex G., Cameron D.J.S. et al. Pediatric collagenous gastritis and colitis: A case series and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67: 328–34.
16. Lee Yeoun Joo, Lee Mijeong, Kim Dae-joong. et al. Three case reports of collagenous gastritis in children: Lessons for an endoscopic and histologic approach to mucosal nodularity of the stomach. *Medicine.* 2019; 98(11): e14870. DOI: 10.1097/MD.00000000000014870.
17. Beinvogl B.C., Goldsmith J.D., Arumugam R. Pediatric Collagenous Gastroenterocolitis Successfully Treated with Methotrexate. *Case Rep Pediatr.* 2020; 2020: 1929581. DOI: 10.1155/2020/1929581. PMID: 32181040; PMCID: PMC7060430.
18. Rosell-Camps A., Riera-Llodrá J.M., Colom-Seguí M. et al. Collagenous gastritis in the pediatric age. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015; 107(5): 313–5. PMID: 25952808.
19. Bajwa R.U., Joshi A., Heikenen J.B. Successful treatment of collagenous gastritis in a child with a gluten-free diet. *WMJ.* 2015; 114: 271–3.
20. Westerlind H., Mellander M.R., Bresso F. et al. Dense genotyping of immune-related loci identifies HLA variants associated with increased risk of collagenous colitis. *Gut.* 2017; 66: 421–8.
21. Beinvogl B.C., Goldsmith J.D., Verhave M. Pediatric Collagenous Gastritis: Clinical and Histologic Outcomes in a Large Pediatric Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 73(4): 513–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003212. PMID: 34173792.
22. Blackmore C., Leach M. Collagenous Gastritis: A Cause of Pediatric Iron Deficiency Anemia. *ACG Case Rep J.* 2023; 10(2): e01000. DOI: 10.14309/crj.0000000000001000. PMID: 36891181; PMCID: PMC9988283.
23. Çakar S., Çakır Y. Iron deficiency is not always innocent in childhood: a rare diagnosis of collagenous gastritis. *Türk J Pediatr.* 2022; 64(1): 147–51. DOI: 10.24953/turkjp.2021.556. PMID: 35286043.
24. Kamimura K., Kobayashi M., Sato Y. et al. Collagenous gastritis: review. *World J Gastrointest Endosc.* 2015; 7(3): 265–73.
25. Nielsen O.H., Riis L.B., Danese S. et al. Proximal collagenous gastroenteritides: clinical management. A systematic review. *Ann Med.* 2014; 46: 311–7.
26. Arnason T., Brown I.S., Goldsmith J.D. et al. Collagenous gastritis: A morphologic and immunohistochemical study of 40 patients. *Mod Pathol.* 2015; 28: 533–44.
27. Kori M., Cohen S., Levine A. et al. Collagenous gastritis: a rare cause of abdominal pain and iron-deficiency anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45(5): 603–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31803cd545. PMID: 18030241.
28. Koide T., Mochizuki T., Kawai N. et al. Collagenous gastroduodenitis with recurrent gastric ulcer in 12-year-old girl. *Pediatr Int.* 2015; 57: 754–7.
29. Appelman M.H., de Meij T.G., Neeffjes-Borst E.A. et al. Spontaneous gastric perforation in a case of collagenous gastritis. *APSP J Case Rep.* 2016; 7: 7.
30. Suskind D., Wahbeh G., Murray K. et al. Collagenous gastritis, a new spectrum of disease in pediatric patients: Two case reports. *Cases J.* 2009; 2: 7511.

REFERENCES

1. Gopal P., McKenna B.J. The collagenous gastroenteritides: similarities and differences. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134(10): 1485–9. DOI: 10.5858/2010-0295-CR.1. PMID: 20923305.
2. Nyhlin N., Wickbom A., Montgomery S.M. et al. Long-term prognosis of clinical symptoms and health-related quality of life in microscopic colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(9): 963–72. DOI: 10.1111/apt.12685. Epub 2014 Mar 11. PMID: 24612051.
3. Käppi T., Wanders A., Wolving M. et al. Collagenous Gastritis in Children: Incidence, Disease Course, and Associations With Autoimmunity and Inflammatory Markers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020; 11(8): e00219. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000219. PMID: 32955189; PMCID: PMC7431242.
4. Ma C., Park J.Y., Montgomery E.A. et al. A Comparative Clinicopathologic Study of Collagenous Gastritis in Children and Adults: The Same Disorder With Associated Immune-mediated Diseases. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(6): 802–12. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000441. PMID: 25871617.
5. Jimbo K., Aoyagi Y., Tanaka M. et al. Collagenous sprue in a 3-month-old infant. *Pediatrics International.* 2015; 57(1): e18–22. DOI: 10.1111/ped.12506.
6. Almadhoun O.F., Katzman P.J., Rossi T. Collagenous colitis associated with protein losing enteropathy in a toddler. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014; 2014: 209624. DOI: 10.1155/2014/209624. Epub 2014 Aug 20. PMID: 25221677; PMCID: PMC4158112.
7. Winslow J.L., Trainer T.D., Colletti R.B. Collagenous gastritis: A long-term follow-up with the development of endocrine cell hyperplasia, intestinal metaplasia, and epithelial changes indeterminate for dysplasia. *Am J Clin Pathol.* 2001; 116: 753–8.
8. Colletti R.B., Trainer T.D. Collagenous gastritis. *Gastroenterology.* 1989; 97(6): 1552–5. DOI: 10.1016/0016-5085(89)90403-4. PMID: 2583419.
9. Colletti R.B., Cameron D.J., Hassall E.G. et al. Collagenous gastritis: An international puzzle. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1998; 26: 540.
10. Ianiro G., Cammarota G., Valerio L. et al. Microscopic colitis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(43): 6206–15. DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6206. PMID: 23180940; PMCID: PMC3501768.

11. Stampfl D.A., Friedman L.S. Collagenous colitis: pathophysiologic considerations. *Dig Dis Sci*. 1991; 36(6): 705–11. DOI: 10.1007/BF01311225. PMID: 2032511.
12. Ulrich S., Wagner U., Wegmann W. Tenascin: a simple tool in the diagnosis of collagenous colitis. *Schweiz Med Wochenschr*. 1999; 129(38): 1363–7. German. PMID: 10536801.
13. Vesoulis Z., Lozanski G., Ravichandran P. et al. Collagenous gastritis: a case report, morphologic evaluation, and review. *Mod Pathol*. 2000; 13: 591–6.
14. Hijaz N.M., Septer S.S., Degaetano J., Attard T.M. Clinical outcome of pediatric collagenous gastritis: case series and review of literature. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(9): 1478–84. DOI: 10.3748/wjg.v19.i9.1478. PMID: 23538318; PMCID: PMC3602509.
15. Matta J., Alex G., Cameron DJS. et al. Pediatric collagenous gastritis and colitis: A case series and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018; 67: 328–34.
16. Lee Yeoun Joo, Lee Mijeong, Kim Dae-joong. et al. Three case reports of collagenous gastritis in children: Lessons for an endoscopic and histologic approach to mucosal nodularity of the stomach. *Medicine*. 2019; 98(11): e14870. DOI: 10.1097/MD.00000000000014870.
17. Beinvogl B.C., Goldsmith J.D., Arumugam R. Pediatric Collagenous Gastroenterocolitis Successfully Treated with Methotrexate. *Case Rep Pediatr*. 2020; 2020: 1929581. DOI: 10.1155/2020/1929581. PMID: 32181040; PMCID: PMC7060430.
18. Rosell-Camps A., Riera-Llodrá J.M., Colom-Seguí M. et al. Collagenous gastritis in the pediatric age. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015; 107(5): 313–5. PMID: 25952808.
19. Bajwa R.U., Joshi A., Heikinen J.B. Successful treatment of collagenous gastritis in a child with a gluten-free diet. *WMJ*. 2015; 114: 271–3.
20. Westerlind H., Mellander M.R., Bresso F. et al. Dense genotyping of immune-related loci identifies HLA variants associated with increased risk of collagenous colitis. *Gut*. 2017; 66: 421–8.
21. Beinvogl B.C., Goldsmith J.D., Verhave M. Pediatric Collagenous Gastritis: Clinical and Histologic Outcomes in a Large Pediatric Cohort. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2021; 73(4): 513–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003212. PMID: 34173792.
22. Blackmore C., Leach M. Collagenous Gastritis: A Cause of Pediatric Iron Deficiency Anemia. *ACG Case Rep J*. 2023; 10(2): e01000. DOI: 10.14309/crj.0000000000001000. PMID: 36891181; PMCID: PMC9988283.
23. Çakar S., Çakır Y. Iron deficiency is not always innocent in childhood: a rare diagnosis of collagenous gastritis. *Turk J Pediatr*. 2022; 64(1): 147–51. DOI: 10.24953/turkjp.2021.556. PMID: 35286043.
24. Kamimura K., Kobayashi M., Sato Y. et al. Collagenous gastritis: review. *World J Gastrointest Endosc*. 2015; 7(3): 265–73.
25. Nielsen O.H., Riis L.B., Danese S. et al. Proximal collagenous gastroenteritides: clinical management. A systematic review. *Ann Med*. 2014; 46: 311–7.
26. Arnason T., Brown I.S., Goldsmith J.D. et al. Collagenous gastritis: A morphologic and immunohistochemical study of 40 patients. *Mod Pathol*. 2015; 28: 533–44.
27. Kori M., Cohen S., Levine A. et al. Collagenous gastritis: a rare cause of abdominal pain and iron-deficiency anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45(5): 603–6. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31803cd545. PMID: 18030241.
28. Koide T., Mochizuki T., Kawai N. et al. Collagenous gastroduodenitis with recurrent gastric ulcer in 12-year-old girl. *Pediatr Int*. 2015; 57: 754–7.
29. Appelman M.H., de Meij T.G., Neefjes-Borst E.A. et al. Spontaneous gastric perforation in a case of collagenous gastritis. *APSP J Case Rep*. 2016; 7: 7.
30. Suskind D., Wahbeh G., Murray K. et al. Collagenous gastritis, a new spectrum of disease in pediatric patients: Two case reports. *Cases J*. 2009; 2: 7511.