

«Гастроэнтерологическая» ревматология: дифференциальная диагностика ранних артритов

Галушко Е.А.¹, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия ¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Ревматологи в реальной клинической практике постоянно сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики ревматических (РЗ) и неревматических заболеваний, а также разных РЗ со схожими признаками. Большинство РЗ мультисистемны и гетерогенны по клинической симптоматике, течению и исходам. Их клинические, лабораторные и инструментальные признаки, которые можно было бы считать «золотым стандартом» для подтверждения диагноза, не определены при всех нозологиях. Поэтому диагностический процесс, особенно в случае раннего артрита, обусловленного системным воспалением, носит комплексный познавательный характер и требует синтеза многих данных, обычно не учитываемых в простом алгоритме, основой которого является набор классификационных критериев.

В обзоре представлены вопросы дифференциальной диагностики раннего артрита при таких заболеваниях желудочно-кишечного тракта, как целиакия, микроскопический колит, синдром ППП и др.

Ключевые слова: ранний артрит; дифференциальная диагностика; целиакия; колит; ревматоидный артрит; энтеропатический артрит.

Контакты: Елена Андреевна Галушко; egalushko@mail.ru

Для ссылки: Галушко ЕА, Лиля АМ. «Гастроэнтерологическая» ревматология: дифференциальная диагностика ранних артритов. Современная ревматология. 2019;13(3):76–81.

«Gastroenterological» rheumatology: differential diagnosis of early arthritis

Galushko E.A.¹, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993

In real clinical practice, rheumatologists constantly face with the problem of differential diagnosis of rheumatic (RDs) and non-rheumatic diseases, as well as various RDs with similar symptoms. Most of the RDs are multisystemic and heterogeneous in clinical symptoms, course, and outcomes. Their clinical, laboratory, and instrumental signs that could be considered as the gold standard to confirm the diagnosis are not defined in all nosological entities. Therefore, the diagnostic process, especially in early arthritis caused by systemic inflammation, is complex cognitive in nature and requires the synthesis of many data that are usually not taken into account in a simple algorithm, the basis of which is a set of classification criteria.

The review presents the issues of differential diagnosis of early arthritis in gastrointestinal tract diseases, such as celiac disease, microscopic colitis, PPP syndrome, etc.

Keywords: early arthritis; differential diagnosis; celiac disease; colitis; rheumatoid arthritis; enteropathic arthritis.

Contact: Elena Andreevna Galushko; egalushko@mail.ru

For reference: Galushko EA, Lila AM. «Gastroenterological» rheumatology: differential diagnosis of early arthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(3):76–81.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-76-81

Артрит периферических суставов относится к числу самых частых проявлений в дебюте ревматических заболеваний (РЗ), а установление его нозологической принадлежности и рациональная терапия на ранней стадии (ранний артрит) — сложная клиническая и диагностическая проблема. Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит, может быть первым признаком не только ревматоидного артрита (РА), но и широкого спектра неревматических заболеваний [1, 2].

Используемые для диагностики РА современные классификационные критерии, в том числе критерии EULAR 2010 г., позволяющие выявить больных с определенным заболеванием, не идеальны, и в части случаев установленный с их помощью диагноз позднее не подтверждается [3].

Ревматология в плане диагностики — не белое или черное поле, а, скорее, серое. Мультисистемные заболевания принято описывать, перечисляя их проявления (клинические, лабораторные, инструментальные). Наиболее харак-

терные из этих признаков объединяют в рамках классификационных критериев, которые позволяют в «сумерках» сходной симптоматики различать отдельные нозологические формы [4, 5]. К сожалению, при РЗ диагноз не может быть установлен по результатам единственного теста, в отличие, например, от инфекционных болезней или сахарного диабета.

Ревматологам в ежедневной работе приходится сталкиваться с проблемой дифференциальной диагностики РЗ и неревматических болезней, а также разных РЗ со схожими признаками. Большинство РЗ мультисистемны, а их этиология изучена недостаточно. Они гетерогенны по клинической симптоматике, течению и исходам, а их клинические, лабораторные и инструментальные признаки, которые можно было бы считать «золотым стандартом» для подтверждения диагноза, пока не определены. Поэтому диагностический процесс, особенно при раннем артрите, обусловленном системным воспалением, носит комплексный познавательный характер и требует синтеза многих данных, обычно не учитываемых в простом алгоритме, основой которого является набор критериев [3, 6].

В данном обзоре представлены вопросы дифференциальной диагностики раннего артрита при заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), которые могут клинически мимикрировать под РА либо развиваться в сочетании с РЗ.

Энтеропатические артриты: «суставы получают то, что чувствует кишка»

Энтеропатические артриты как достаточно частая и сложная медицинская проблема являются областью научного интереса многих российских и зарубежных исследователей [7–10]. Такой интерес обусловлен тем, что на примере этой группы болезней, требующей междисциплинарного подхода, ученые и клиницисты пытаются не только разрешить множество практических задач ревматологии, но и понять некоторые важнейшие процессы, лежащие в основе аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний, а также наметить новые подходы к их успешной терапии и эффективной профилактике на ранней стадии. Принципы дифференциальной диагностики артритов при истинном воспалительных заболеваниях кишечника и инфекционных артритов хорошо известны ревматологам и были представлены в статьях, посвященных раннему выявлению спондилоартритов [11–13].

Целиакия («болезнь Ги-Гертера-Гейбнера», «глутенэнтеропатия», «кишечный инфантилизм»)

Целиакия – иммуноопосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов генетически предрасположенными индивидами и характеризуется наличием комбинации глютен-зависимых клинических проявлений, специфических антител: антител к человеческой тканевой трансглутаминазе (antihuman tissue transglutaminase antibodies), эндомизиальных IgA-антител (endomysial antibody), антител к деамидированным пептидам глиадина, наличием HLA-DQ2- или HLA-DQ8-гаплотипов и энтеропатии.

Длительное время целиакия считалась исключительно болезнью детского возраста, однако с расширением возможностей диагностики иммуновоспалительных заболеваний был выделен второй ее тип (с атипичным течением)

во взрослом возрасте, сопровождающийся выраженными внекишечными проявлениями [14].

Клиническая картина характеризуется триадой признаков: артритом, который может предшествовать энтеропатическим симптомам в 50% случаев, *герпетическим дерматитом (дерматит Дюринга)* с сильным зудом и жжением, а также *синдромом мальабсорбции* [15, 16].

Гастроэнтерологические симптомы представлены вздутием живота, стеатореей, или так называемой белой диареей. По мере прогрессирования заболевания появляются признаки синдрома мальабсорбции: поливитаминовая недостаточность, дефицит железа и кальция с дальнейшим полиорганным поражением на фоне развития анемии, сахарного диабета, раннего остеопороза и неврологическими симптомами. Часто при наличии неврологической симптоматики (на фоне недостатка витамина D) у пациентов ошибочно диагностируют фибромиалгию с синдромом раздраженной толстой кишки [17].

В настоящее время разделение целиакии на «типичную» и «атипичную» не может считаться целесообразным, так как ее «атипичные» формы встречаются значительно чаще «типичных». По данным эпидемиологических исследований последних лет, пик заболеваемости целиакией приходится на возраст старше 40 лет [18]. И это не случайно, поскольку выделено несколько форм заболевания, в том числе бессимптомная [14, 17, 19].

Классификация фенотипов целиакии [17]

- *Классическая (типичная)* – доминируют гастроэнтерологические симптомы и последствия мальабсорбции. Диагноз устанавливается в раннем детском возрасте.

- *С атипичными симптомами* – характерны внекишечные проявления. Диагноз верифицируется после 18 лет, и клиническая картина напоминает таковую HLA-DR3-ассоциированных заболеваний (сахарный диабет 1-го типа, цереброваскулярная болезнь, аутоиммунный тиреоидит или аутоиммунный гепатит, РА и синдром Шёгрена).

- *Молчаливая (бессимптомная)* – диагноз устанавливается во время скрининга групп высокого риска либо случайно при эндоскопии или биопсии, проводимой по другому поводу.

- *Латентная* – определяется при позитивных серологических тестах в отсутствие атрофии ворсинок при биопсии слизистой оболочки кишки. Длительное время, вплоть до пожилого возраста, ярких клинических проявлений не наблюдается.

При подозрении на наличие данного заболевания первым диагностическим шагом является проведение серологических тестов, которые отличаются высокой чувствительностью и специфичностью. По современным данным, наилучшим из доступных биомаркеров считаются IgA-антитела к человеческой тканевой трансглутаминазе и эндомизиальные IgA-антитела. По-видимому, эти тесты имеют одинаковую диагностическую точность. Широко известный в рутинной клинической практике тест на антиглиадиновые антитела (antigliadin antibody) более не рекомендуется к использованию вследствие низкой чувствительности и специфичности. Получены данные, что IgG-антитела к глиадину обнаруживаются у 47% пациентов с РА [14, 20].

Хотя РА и целиакия имеют схожие клинические проявления и практически одинаковую распространенность, они различаются по генетическим особенностям, специфиче-

Сходство и различия РА и целиакии

Показатель	Целиакия	РА
Распространенность, %	1	0,61
Предрасположенность лиц женского пола	+	++
Триггерные факторы	Глютен (клейковина), глиадин, инфекции, стресс, дисбактериоз	Инфекции, дисбиоз полости рта и кишечника, стресс, курение, послеродовой период
Генетические факторы	HLA DQ-2 и HLA DQ-8 (обычно в связи с HLA-DR3)	HLADRB1, «shared epitope» HLADR «01, 04, PTNP22»
Биомаркеры (диагностические)	Антитела к тканевой трансглутаминазе	АЦЦП, РФ
Полиорганность	Тонкий кишечник/ суставы, кость, эндокринная система, сердце, легкие, мозг, нервы, кожа, поджелудочная железа	Суставы, кишечник, кость, эндокринная система, сердце, легкие, мозг, нервы, сосуды
Характеристика артрита	Симметричный, неэрозивный полиартрит с вовлечением преимущественно крупных суставов	Симметричный полиартрит (в дебюте может быть неэрозивным, преимущественно мелкие суставы кистей и стоп)

Примечание. АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду; РФ – ревматоидный фактор.

ским прогностическим и диагностическим биомаркерам (см. таблицу).

Вопрос о выделении *потенциальной целиакии* (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических маркеров при нормальной структуре слизистой оболочки кишки) в настоящий момент остается дискуссионным, как и вопрос о возможности ранней диагностики РА на доклинической фазе болезни [19].

Микроскопический колит

Термин «микроскопический колит» объединяет два заболевания толстой кишки: лимфоцитарный и коллагеновый колит. Такое название отражает отсутствие типичных изменений слизистой оболочки толстой кишки при эндоскопическом исследовании (в отличие от болезни Крона и язвенного колита) при наличии характерных гистологических изменений в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки [21, 22].

Указанные заболевания мало изучены, поскольку первые описания коллагенового колита представлены только в 1976 г., а лимфоцитарный колит впервые описан в 1980 г. В дальнейшем эти заболевания были объединены одним термином – «микроскопический колит». Пик заболеваемости приходится на 60–70 лет, причем коллагеновый колит чаще диагностируют у женщин, а лимфоцитарный, напротив, – у мужчин [22].

Диагноз микроскопического колита устанавливается только по результатам биопсии слизистой оболочки толстой кишки. В основе диагностики микроскопического колита лежит специфическая гистологическая картина. У пациентов с коллагеновым колитом в биоптатах толстой кишки определяется неравномерное утолщение субэпителиального коллагена ≥ 10 мкм, при этом в нем могут выявляться капилляры, эритроциты и клетки воспалительного ряда. Изменения при коллагеновом колите более выражены в восходящей и поперечной ободочной кишках. Специфические гистологические изменения при лимфоцитарном колите представлены увеличением числа интраэпителиальных лимфо-

цитов (≥ 20 на 100 эпителиальных клеток слизистой оболочки) [21, 23].

К клиническим признакам коллагенового и лимфоцитарного колита относят водянистую диарею, в том числе в ночные часы, неотложные позывы на дефекацию, недержание кала, абдоминальную боль, снижение массы тела и астенический синдром. До 20% больных имеют в дебюте заболевания «ревматоидоподобный» полиартрит и аутоиммунный тиреоидит. У незначительной части пациентов описано сочетание РА и микроскопического колита. Одной из причин возникновения колита на фоне РА считается прием некоторых классов статинов, ингибиторов протоновой помпы, антидепрессантов и др. Однако эти сообщения нуждаются в дальнейшем изучении и осмыслении в свете современных данных [24].

Артриты при заболеваниях печени и поджелудочной железы (не IgG4-ассоциированные заболевания)**Первичный билиарный цирроз**

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) представляет собой хроническое медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, при котором первоначально поражаются внутريدольковые и септальные желчные протоки, что приводит к развитию цирроза печени и печеночной недостаточности [25]. Согласно современной классификации, ПБЦ относится ко второй группе аутоиммунных заболеваний печени с первичным поражением билиарного тракта; первая группа представлена аутоиммунными гепатитами 1-го и 2-го типа, а третья – болезнями, характеризующимися сочетанием аутоиммунного гепатита и заболеваний, протекающих с поражением билиарного тракта [25, 26].

Результаты исследований, выполненных в последние десятилетия, позволяют выделить два основных аспекта в патогенезе ПБЦ: генетическую предрасположенность и триггерные факторы окружающей среды. Установлена ассоциация заболевания с гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR2. Среди факторов риска развития ПБЦ, выявленных в

эпидемиологических исследованиях, следует отметить также дефицит эстрогенов, предшествующие оперативные вмешательства, инфекции мочевыводящих путей и курение [27].

Распространенность ПБЦ составляет от 1,91 до 40,2 случая на 100 тыс. населения. Для дифференциальной диагностики раннего РА важно, что ПБЦ наиболее распространен у лиц женского пола, у которых заболеваемость в среднем в 9 раз выше, чем у мужчин [27, 28].

Для ревматологов ПБЦ интересен тем, что приблизительно у 1/4 больных к моменту установления диагноза нет симптомов со стороны ЖКТ, а поводом обращения к врачу являются иные сопутствующие аутоиммунные заболевания, сочетающиеся с ПБЦ: у 10% пациентов – РА, у 25–30% – вторичный синдром Шёгрена, у 20% – аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото), у 20% – синдром Рейно и лимитированная склеродермия (CREST-синдром). Описаны случаи сочетания ПБЦ с целиакией и системной красной волчанкой [29].

К основным симптомам ПБЦ относят общую слабость, быструю утомляемость, которые к моменту диагностики отмечаются примерно у 20% больных, а также зуд кожи, *возникающий преимущественно в ночные часы* и наблюдающийся, по разным данным, у 20–70% пациентов [30]. Характерно также *повышение содержания маркеров холестаза* (щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы – ГГТП, общего и прямого билирубина), *при нормальной или незначительно повышенной активности печеночных трансаминаз*. Данная комбинация биохимических изменений является важным дифференциально-диагностическим лабораторным признаком, помогающим врачам при бессимптомном клиническом течении заподозрить ПБЦ.

Наряду с перечисленными изменениями ключевым диагностическим маркером ПБЦ является наличие в сыворотке крови больных антимиохондриальных антител, антигенами для которых служат компоненты комплекса дегидрогеназ 2-оксокислот, главным образом E₂-субъединица пируватдегидрогеназного комплекса митохондрий [28, 30]. Еще одна отличительная черта ПБЦ – повышение концентрации IgM в сыворотке крови.

В последние годы отмечается не только тенденция к росту заболеваемости ПБЦ, но и увеличение частоты клинически бессимптомного ПБЦ, что связано как с современными диагностическими возможностями, так и с ятрогенией у пациентов с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями [26].

Синдром ППП (PPP syndrome)

Еще одной доказанной и весьма своеобразной причиной развития раннего артрита с поражением поджелудочной железы является так называемый синдром ППП. В русскоязычной медицинской литературе этот синдром не описан. Связь между острым и/или хроническим *панкреатитом, панникулитом и полиартритом* впервые была отмечена в 1973 г. Эта клиническая триада была обозначена как «синдром ППП» [31]. Патогенез синдрома ППП до сих пор неясен. Это редкое заболевание, как правило, дебютирует с раннего артрита с высокой воспалительной активностью и паникулита, а панкреатит диагностируется позже.

Особенностью клинического течения панкреатита является отсутствие или стертая картина собственно абдоминальных симптомов (незначительная кратковременная боль

в животе без тошноты и рвоты). Это повышает риск неправильной и поздней диагностики данного заболевания, что может быть причиной летального исхода. Диагноз панкреатита, как правило, устанавливается при компьютерной томографии брюшной полости, в ходе которой может быть выявлено одномоментное сочетание признаков как острого, так и хронического панкреатита с псевдокистами. Заподозрить диагноз можно на основании повышения уровней *сывороточной амилазы и липазы* (до 50 норм) при нормальных значениях α_1 -антитрипсина. У больных отмечаются лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и высокие значения (до 45 норм) СРБ, повышение уровней щелочной фосфатазы, ГГТП при нормальном содержании альбуминов, фракций билирубина, глюкозы и холестерина. Исследование крови на IgG₄ также дает отрицательный результат. Синдром ППП возникает преимущественно у лиц мужского пола среднего возраста (около 50 лет), злоупотребляющих алкоголем [32, 33].

Лобулярный паникулит клинически представляет собой эритематозные красновато-бурые множественные болезненные узелки 0,5–3 см в диаметре с исходом в некротические абсцессы с густым маслянистым (липидным) отделяемым. Очаги поражения локализуются в основном в дистальных отделах нижних конечностей [34].

Суставной синдром [33, 34] характеризуется симметричным или асимметричным полиартритом с преимущественным поражением лучезапястных, пястно-фаланговых, коленных и голеностопных суставов и быстрым развитием рентгенологических изменений. По данным магнитно-резонансной томографии или рентгенографии суставов кистей уже спустя 3–6 нед после развития полиартрита выявляются признаки «эрозирования», связанные с жировым некрозом и остеоллизисом (см. рисунок).



Характерные изменения в кистях (стрелки) при синдроме ППП (адаптировано из [33])

Дифференциальную диагностику проводят с септическим артритом, подагрой и дебютом РА. Для верификации диагноза исследуют синовиальную жидкость, в которой при ППП определяется высокое содержание липидов и жидких липидных кристаллов (так называемый симптом мальтийского креста). Особенностью полиартрита при синдроме ППП является отсутствие эффекта стандартной терапии глюкокортикоидами и нестероидными противовоспалительными препаратами. Течение суставного синдрома не зависит от активности панкреатита, поскольку артрит может сохраняться и развиваться даже после нормализации уровня ферментов поджелудочной железы [35].

Заключение

Представленные данные о ряде заболеваний ЖКТ, проявляющихся клинической симптоматикой, сходной с таковой РЗ, следует учитывать при диагностике не только раннего РА, но и широкого круга иных иммуновоспалительных

неревматических заболеваний, дебютирующих с суставного синдрома. Проблема дифференциальной диагностики ранних артритов, которые могут клинически мимикрировать под РА, требует дальнейшего изучения при междисциплинарном взаимодействии врачей разных специальностей.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):138-50. [Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138-50. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
2. Machado P, Castrejón I, Katchamart W, et al. Multinational evidence based recommendations on how to investigate and followup undifferentiated peripheral inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):15-24. doi: 10.1136/ard.2010.130625. Epub 2010 Aug 19.
3. June RR, Aggarwal R. The use and abuse of diagnostic/classification criteria. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Dec;28(6):921-34. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.004. Epub 2015 May 23.
4. Kuriya B, Cheng CK, Chen HM, et al. Validation of a prediction rule for development of rheumatoid arthritis in patients with early undifferentiated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Sep;68(9):1482-5. doi: 10.1136/ard.2008.092676. Epub 2008 Nov 17.
5. Муравьев ЮВ. Диагностические и классификационные критерии в ревматологии: когда их применять и чем они различаются? Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):8-11. [Murav'ev YuV. Diagnostic and classification criteria in rheumatology: when should the criteria be used and how do they differ? *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):8-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-8-11
6. Насонов ЕЛ, Гордеев АВ, Галушко ЕА. Ревматические заболевания и мультиморбидность. Терапевтический архив. 2015; 87(5):4-9. [Nasonov EL, Gordeev AV, Galushko EA. Rheumatic diseases and multimorbidity. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 87(5):4-9. (In Russ.)].
7. Эрдес ШФ, Галушко ЕА. Медико-социальное значение патологии суставов и позвоночника среди взрослого населения РФ. Боль. 2009;(3):19-26. [Erdes ShF, Galushko EA. Medical and social significance of joint and spine pathology among the adult population of the Russian Federation. *Bol'*. 2009;(3):19-26. (In Russ.)].
8. Peluso R, DiMinno M, Iervolino S, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013:631408. doi: 10.1155/2013/631408. Epub 2013 Apr 15.
9. Van Praet L, Jacques P, van den Bosch F, Elewaut D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Apr 17;8(5):288-95. doi: 10.1038/nrrheum.2012.42
10. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. Научно-практическая ревматология. 2015;53(3): 299-307. [Galushko EA, Gordeev AV. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299-307. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-299-307
11. Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4): 414-20. [Belov BS, Shubin SV, Balabanova RM, Erdes ShF. Reactive arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):414-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-414-420
12. Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):190-9. [Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190-9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-190-199
13. Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):199-205. [Galushko EA, Gordeev AV. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):199-205. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-199-205
14. Iqbal T, Zaidi MA, Wells GA, Karsh J. Celiac disease arthropathy and autoimmunity. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;28(1): 99-105. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07272.x
15. Lerner A, Matthias T. Rheumatoid arthritis-celiac disease relationship: joints get that gut feeling. *Autoimmun Rev*. 2015 Nov; 14(11):1038-47. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.007. Epub 2015 Jul 17.
16. Lerner A, Matthias T. Celiac disease: intestinal, heart and skin inter-connections. *Int J Celiac Dis*. 2015;(3):28-30.
17. Lerner A, Wusterhausen P, Ramesh A, et al. The Gut Feeling of the Joints: Celiac Disease and Rheumatoid Arthritis Are Related. *Int J Celiac Dis*. 2019;7(1):21-5.
18. Schuppan D, Zimmer KP. The diagnosis and treatment of celiac disease. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Dec 6;110(49):835-46. doi: 10.3238/arztebl.2013.0835.
19. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013 Aug;13(4):347-53. doi: 10.1007/s11882-013-0352-1.
20. Jutley G, Raza K, Buckley CD. New pathogenic insights into rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015 May; 27(3):249-55. doi: 10.1097/BOR.0000000000001174.
21. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827-51. doi: 10.1016/j.crohns.2013.06.001. Epub 2013 Jul 17.
22. Wollheim FA. Collagenous colitis and rheumatology. *Curr Rheumatol Rep*. 2000 Jun; 2(3):183-4.
23. Tysk C, Bohr J, Nyhlin N, et al. Diagnosis and management of microscopic colitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Dec 28; 14(48):7280-8.
24. Delco F, Tchambaz L, Schlienger R, et al. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf*. 2005;28(6):529-45.
25. Yang F, Wang Q, Jia J, Ma XJ. Autoimmune Hepatitis: East Meets West. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Aug;30(8): 1230-6. doi: 10.1111/jgh.12952.
26. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinical-laboratory and histological characteristics. *World J Gastroenterol*. 2015 Jan 7;21(1): 60-83. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.60.
27. Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM*. 2004 Jul;97(7): 397-406.
28. Muratori L, Granito A, Muratori P, et al. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin Liver Dis*. 2008 May; 12(2):261-76; vii. doi: 10.1016/j.cld.2008.02.009.
29. Kawata K, Kobayashi Y, Gershwin M, Bowlus CL. The Immunophysiology and

О Б З О Р Ы

- Apoptosis of Biliary Epithelial Cells: Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Dec;43(3):230-41. doi: 10.1007/s12016-012-8324-0.
30. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Jul;50(1):291-308. doi: 10.1002/hep.22906.
31. Narvaez J, Bianchi MM, Santo P, et al. Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Apr;39(5):417-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.10.001. Epub 2008 Dec 13.
32. Boswell SH, Baylin GJ. Metastatic fat necrosis and lytic bone lesions in a patient with painless acute pancreatitis. *Radiology*. 1973 Jan;106(1):85-6.
33. Ferri V, Ielpo B, Duran H, et al. Pancreatic disease, panniculitis, polyarthritis syndrome successfully treated with total pancreatectomy: Case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2016;28:223-226. doi: 10.1016/j.ijscr.2016.09.019. Epub 2016 Sep 28.
34. Егорова ОН, Белов БС, Пушкова ОВ, Раденска-Лоповок СГ. Панникулиты: проблемы дифференциальной диагностики. Научно-практическая ревматология. 2013;51(3):341-5. [Egorova ON, Belov BS, Pushkova OV, Radenska-Lopovok SG. Panniculitides: Problems of differential diagnosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2013;51(3):341-5. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2013-1511
35. Azar L, Chatterjee S, Schils J. Pancreatitis, polyarthritis and panniculitis syndrome. *Joint Bone Spine*. 2014 Mar;81(2):184. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.08.003. Epub 2013 Sep 27.

Поступила 20.06.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.