

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-186-193>

## Ранний артрит и заболевания органов пищеварения. Взгляд ревматолога

Галушко Е. А.<sup>1</sup>, Гордеев А. В.<sup>1</sup>, Лиля А. М.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский Институт ревматологии имени В. А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой), 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России, 2125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, Россия

**Для цитирования:** Галушко Е. А., Гордеев А. В., Лиля А. М. Ранний артрит и заболевания органов пищеварения. Взгляд ревматолога. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;187(3): 186–193. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-186-193

✉ Для переписки:

**Галушко Елена Андреевна**  
egalushko@mail.ru

**Галушко Елена Андреевна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ранних артритов

**Гордеев Андрей Викторович**, д.м.н., заведующий лабораторией ранних артритов

**Лилля Александр Михайлович**, д.м.н., профессор, директор, заведующий кафедрой ревматологии

### Резюме

Периферический артрит относится к числу самых частых проявлений суставного синдрома, не всегда связанного с ревматическими заболеваниями. Определение его нозологической принадлежности и рациональная терапия на ранней стадии (ранний артрит) представляют сложную клиническую и диагностическую проблему, требующей междисциплинарного подхода.

В обзоре представлены вопросы дифференциальной диагностики раннего артрита при таких заболеваниях желудочно-кишечного тракта как воспалительные заболевания кишечника, целиакия, синдром PPP (Панкреатит Паникулит и Полиартрит), Pancreatitis, panniculitis and polyarthritits (PPP-) syndrome) и др., проявляющиеся сходной клинической симптоматикой с такими ревматическими заболеваниями как ранний ревматоидный артрит и спондилоартриты. Большинство представленных в обзоре иммунновоспалительных заболеваний мультисистемны и гетерогенны по клинической симптоматике, течению и исходам. Поэтому диагностический процесс, особенно при раннем артрите с типичным многосистемным вовлечением, носит комплексный познавательный характер и требует синтеза многих данных, обычно не учитываемых в простом алгоритме, основой которого является набор классификационных критериев.

**Ключевые слова:** ранний артрит, внекишечные проявления, дифференциальный диагноз, целиакия, воспалительные заболевания кишечника, ревматоидный артрит, спондилоартрит

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-187-3-186-193>



## Early arthritis and digestive diseases. A rheumatologist's view

E. A. Galushko<sup>1</sup>, A. V. Gordeev<sup>1</sup>, A. M. Lila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoe Shosse, 115522, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia

**For citation:** Galushko E. A., Gordeev A. V., Lila A. M. Early arthritis and digestive diseases. A rheumatologist's view. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;187(3): 186–193. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-186-193

**Elena A. Galushko**, leading researcher of the laboratory of early arthritis, MD  
**Andrey V. Gordeev**, chief of the laboratory of early arthritis, MD, Professor  
**Alexander M. Lila**, director of the Research Institute; Chief of the department of Rheumatology

✉ *Corresponding author:*  
**Elena A. Galushko**  
 egalushko@mail.ru

### Summary

Peripheral arthritis is one of the most common manifestations of articular syndrome, not always associated with rheumatic diseases. Determination of its nosological affiliation and rational therapy at an early stage (early arthritis) present a complex clinical and diagnostic problem requiring an interdisciplinary approach.

The review presents the differential diagnosis of early arthritis in diseases of the gastrointestinal tract such as inflammatory bowel disease, celiac disease, PPP syndrome (Pancreatitis, panniculitis and polyarthritis (PPP-) syndrome), etc., manifested by similar clinical symptoms with rheumatic diseases such as early rheumatoid arthritis and spondylitis. Most of the immunoinflammatory diseases presented in the review are multisystemic and heterogeneous in clinical symptoms, course and outcomes. Therefore, the diagnostic process, especially in case of early arthritis with typical multisystem involvement, is comprehensive and cognitive in nature and requires the synthesis of many data that are usually not taken into account in a simple algorithm based on a set of classification criteria.

**Keywords:** early arthritis, extraintestinal manifestations, differential diagnosis, celiac disease, inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, spondylitis

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

Ревматологи в реальной клинической практике постоянно сталкиваются с проблемой дифференциальной диагностики между ревматическими и неревматическими болезнями, а также между разными ревматическими заболеваниями со схожими признаками. Большинство ревматических болезней мультисистемны и гетерогенны по клинической симптоматике, течению и исходам [1]. 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 при раннем артрите с типичным многосистемным вовлечением, носит комплексный характер. От практикующего врача требуется осмысление многих данных, обычно не учитываемых в простом алгоритме, основой которого является набор классификационных критериев. Ранний артрит, который часто определяют как недифференцированный артрит (НДА), может быть ранней стадией не только ревматоидного артрита (РА), но и первым проявлением широкого спектра не ревматических заболеваний [2].

Одними из наиболее часто встречаемых в практике ревматолога являются «энтеропатические» артриты, которые отражают общепризнанный специалистами тезис: «суставы получают то, что чувствует кишка». Артриты при заболеваниях желудочно-кишечного тракта как достаточно частая и сложная медицинская проблема, являются областью научного интереса многих российских и зарубежных исследователей [3, 4, 5]. Постоянный интерес обусловлен тем, что на примере этой группы болезней, требующей междисциплинарного подхода, ученые и клиницисты пытаются разрешить не только множество практически важных задач, но и понять некоторые сложные процессы, лежащие в основе аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний на ранних стадиях. Это касается изучения доклинического периода течения болезни, который имеет фундаментальное значение для формирования научно обоснованных подходов к профилактике, ранней диагностике и персонализированному лечению широкого спектра потенциально смертельных РЗ [4].

## Поражение суставов при воспалительных заболеваниях кишечника

Одной из серьезных проблем внутренних болезней являются воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК). Клиника ВЗК крайне многообразна, их следует рассматривать как системные заболевания с внекишечными проявлениями (ВКП), которые иногда являются ведущими в клинической картине и маскируют поражение кишечника. Наиболее частым ВКП является поражение суставов [5, 6].

Впервые взаимосвязь между воспалением суставов и ВЗК была описана еще в 1929 г., но только в начале 70-х годов XX века патология суставов при ВЗК была отнесена к спондилоартритам (СпА), к которым в настоящее время относят: анкилозирующий спондилит (АС), псориатический артрит (ПсА), реактивные артриты (РеА), энтеропатические артропатии (артриты при ВЗК) и недифференцированной СпА [7,8]. Их общими чертами являются: обязательное вовлечение в воспалительный процесс осевого скелета (спондилит и/или сакроилит), нередкое поражение периферических суставов, энтезиты, поражение кожи, глаз, тенденция к накоплению этих заболеваний в семьях.

Спектр исследований по проблеме патологии суставов у больных с ВЗК в последнее время неуклонно расширяется, чему в значительной мере способствовало упрочение концепции о СпА [8], которая стала хорошо известна широкому кругу врачей разных специальностей, в том числе гастроэнтерологам. Для ревматологов по-прежнему в плане диагностики остается актуальным выделение нескольких типов артрита при ВЗК. К первому типу относят ассиметричный неэрозивный олигомоноартрит с преимущественным поражением нижних конечностей, который коррелирует с активностью воспалительного процесса в кишечнике. В Швейцарской когорте частота недифференцированных периферических артритов, связанных с активностью ВЗК составляет 33,3% при БК и 21,3% при ЯК [9]. Ко второму типу относят хронический полиартрит, с преимущественным поражением мелких суставов кистей, формирующий независимо от активности ВЗК и редко сочетающийся с другими внекишечными проявлениями, за исключением увеита. Ряд исследований свидетельствуют, что при этом типе артрита иногда развивается эрозивный процесс в кистях, требующий дифференциальной диагностики с ревматоидным или псориатическим артритом. Энтезиты, в особенности ахиллобурситы и подошвенный фасциит, являются характерными для обоих типов периферического артрита при ВЗК и частота их по данным литературы колеблется от 6 до 50% [5,6,10]. В большинстве случаев, кишечные симптомы совпадают или предшествуют развитию артритов у больных с ВЗК, однако, примерно у 25% пациентов ВКП, в том числе суставные, появляются за несколько лет до развития воспалительных изменений в кишечнике [11, 12].

Частота сакроилиита (как бессимптомного, так и с воспалительной болью в спине) составляет от 10 до 46%, а АС (в соответствии с Нью-йоркскими

критериями) от 7 до 12% [13]. Считается, что аксиальное поражение чаще выявляется при БК (5–22%), чем при ЯК (2–6%) и может быть как изолированным, так и сочетаться с периферическими артритом, энтезитами и увеитами. Клиническое течение аксиального поражения при ВЗК не зависит от остроты кишечных проявлений, не взаимосвязано с проводимым лечением, в т.ч. и с хирургическим [6, 9].

Диагностика СпА, в том числе ВЗК-ассоциированного на ранней стадии, представляет собой весьма сложную задачу. У большинства пациентов проходят многие годы (до 10 лет) от появления первых клинических симптомов до развития рентгенологически определенного сакроилиита (рСИ). Рентгенологические признаки отражают уже поздние стадии с наличием костно-деструктивных изменений в крестцово-подвздошных суставах, которые развиваются относительно медленно. Считается, что в начале болезни при наличии воспалительной боли в спине изменения в костных структурах позвоночника и/или крестцово-подвздошных суставах может быть визуализировано только с помощью МРТ (дорентгенологическая стадия). В дальнейшем наступает следующая стадия болезни, когда появляются костные структурные изменения и сакроилиит становится видимым при рентгенологическом исследовании.

В настоящий момент особый интерес для ревматологов представляет недифференцированный спондилоартрит (как аксиальный, так и периферический СпА по критериям ASAS), клиническая картина которого представлена отдельными признаками СпА, не удовлетворяющими критериям ни одного из «классических» заболеваний, входящих в группу СпА [7,8]. Это не случайно, поскольку известно, что при ВЗК и АС (как наиболее изученном заболевании из группы СпА) есть единые клиничко-патогенетические особенности. К ним относятся общие генетические мутации, хроническое воспаление неизвестной этиологии, сходные микро- и макроскопические признаки воспаления кишечника. По данным исследований, частота СпА при ВЗК варьирует от 17 до 45%. Согласно последним литературным данным, до 70% пациентов со СпА и АС имеют микроскопические признаки воспаления в кишечнике без кишечной симптоматики, а у 5–10% пациентов с АС развивается ВЗК. [5,10,12]. По данным эпидемиологических исследований риск развития АС у больных БК увеличен более чем в 9 раз, а при ЯК по данным разных регистров в 3–7 раз. Риск развития РА как при БК, так и при ЯК увеличен в 2–3 раза [14].

За последнее десятилетие ключевую роль в развитии СпА отводят кишечнику [5, 7, 10]. При заболеваниях из группы СпА выявлены нарушения практически во всех звеньях иммунной системы кишечника: в барьерной функции кишечного эпителия и распознавания антигена; в передаче сигнала дендритными клетками и сигнальными молекулами; в презентации антигена HLA и в нарушении функций моноцитов-макрофагов, Т-лимфоцитов

и В-лимфоцитов. Кроме того, получены доказательства того, что СпА, также как и ВЗК являются заболеваниями с активированным врожденным иммунитетом, что обеспечивает ранний неспецифический ответ, опосредуемый эпителием слизистой оболочки кишечника. [15, 16]. В последние годы одно из центральных мест в патогенезе СпА, псориазе и ВЗК отводят системе трансмембранных Toll-подобных рецепторов (toll-like receptors- TLR). Эти рецепторы совместно с внутриклеточными рецепторами NLR (NOD like receptors) входят в систему CATERPILLER, и обеспечивают у здоровых людей «первую линию обороны» против патогенных микроорганизмов с поддержанием баланса между местным иммунным ответом и микробиомом [17]. В ряде исследований показано, что у больных СпА с субклиническим воспалением в толстой кишке увеличивается количество дендритных клеток экспрессирующих TLR-2 и TLR-4-рецепторы в слизистой оболочке (в 2,5 и 5 раз соответственно). Аналогичные изменения наблюдаются при псориазе в области псориатических папул и бляшек, где не только повышена экспрессия TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 и TLR-9, но и изменена локализация TLR-2 и TLR-4 рецепторов по сравнению со здоровой кожей [18]. Дефекты функции рецепторов врожденной иммунной системы приводят к формированию первой фазы патологического процесса – возникновению острого воспаления в слизистой кишечника с последующим нарушением микробиома [15, 16, 17].

Некоторые бактерии не погибают внутри макрофагов. Это приводит к развитию дисбиоза кишечника с формированием постоянного хронического воспаления слизистой кишечника, опосредованно вызывающее избыточную активацию Th17-клеток с дисбалансом Treg клеток. Вышеперечисленные изменения приводят к синтезу провоспалительных и/или противовоспалительных цитокинов, которые могут рассматриваться как вторичное событие, направленное на компенсацию дефекта врожденной иммунной системы. Интенсивность синтеза цитокинов может быть генетически обусловлена [7].

Сегодня особый интерес представляет расшифровка многообразных причин подобной ситуации, а современные данные о клеточно-молекулярных механизмах патогенеза СпА, позволяют ревматологам выдвинуть гипотезу о «болезни барьерного органа» кишечника, как доклинической стадии развития заболеваний, входящих в группу СпА [15]. Возможно, для ревматологов и гастроэнтерологов дальнейшее совместное изучение гипотезы «болезни барьерного органа» кишечника позволит не только ответить на многие дискуссионные вопросы, связанные со СпА и ВЗК, но и найти новые возможности для персонализированного подхода к лечению больных с недифференцированными формами СпА (как аксиальными, так и периферическими), а также улучшить методы ранней диагностики и профилактики этой группы тяжелых и социально-значимых заболеваний.

## Поражение суставов при целиакии

Целиакия определяется как «иммуно-опосредованное системное заболевание, которое возникает в ответ на употребление глютена или соответствующих проламинов у генетически предрасположенных людей и характеризуется широким спектром глютен-зависимых клинических проявлений: энтеропатией с развитием мальабсорбции и появлением специфических антител (антител к тканевой трансаминазе TG2, антител к эндомиозию (ЕМА), антител к деамидированным пептидам глина, наличием HLA-DQ2 или HLA-DQ8 гаплотипов)» [19]. Также как ВЗК, целиакия входит в круг научных и практических интересов ревматологов, т.к. сопровождается внекишечными, в том числе суставными проявлениями и требует междисциплинарного подхода для верификации диагноза. В контролируемом исследовании 2013 г [20] частота различных артропатий составила 37%, что было достоверно выше, чем в контрольной группе. У 6 больных целиакией был выявлен серонегативный спондилоартрит, у 4 сакроилиит, у одного псориатический артрит. В этом же исследовании отмечено, что у пациентов с диареей и артропатией, получающих аглютеновую диету улучшение отмечено не только со стороны кишечных симптомов (81%), но и в 30% случаев уменьшились явления артропатии. Это наблюдение подтверждает непосредственную связь между поражением тонкой кишки и суставов при целиакии. Кроме того, по данным эпидемиологических исследований показано, что распространенность ревматоидного артрита (РА)

у больных с целиакией в три раза выше, чем в популяции [20, 21].

Длительное время целиакия считалась исключительно болезнью детского возраста, однако, в настоящее время не вызывает сомнений существование «целиакии взрослых», которая может протекать с типичным симптомокомплексом, а может иметь атипичное течение, при котором кишечные симптомы отсутствуют или выражены очень незначительно, а на первый план выступают ВКП, часто такие как герпетиформный дерматит Дюринга, артриты и др. [19]. Поражение суставов в 50% случаев предшествует энтеропатии [20, 21, 22].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, пик заболеваемости целиакией приходится не на детский возраст, а на возраст старше 40 лет [20]. Поздняя диагностика объясняется латентным, иногда бессимптомным течением болезни или наличием только ВКП [15]. У взрослых варианты целиакии с ВКП могут протекать с симптомами, напоминающими разные HLA-DR3-ассоциированные заболевания: сахарный диабет I типа, цереброваскулярную болезнь, аутоиммунный тиреоидит или аутоиммунный гепатит, а также РА [21, 22].

РА является иммуновоспалительным (аутоиммунным) ревматическим заболеванием неизвестной этиологии, характеризующимся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Распространенность РА в России составляет 610 на 100000 тыс. населения,

**Таблица 1.**  
Сходства и различия  
ревматоидного артрита  
и целиакии

	Целиакия	Ревматоидный артрит
Распространённость	1%	0,61%
Предрасположенность лиц женского пола	+	++
Триггерные факторы	Глютен (клейковина), глиадин, инфекции, стресс	Инфекции, дисбиоз полости рта и кишечника, стресс, курение, послеродовой период, оральные контрацептивы
Генетическая предрасположенность	HLA DQ-2 и HLA DQ-8 (обычно в связи с HLA-DR3)	HLADRB1, “shared epitope” HLA DR “01, 04, PTNP22”
Биомаркеры (диагностические)	А\т к тканевой трансглутаминазе (Anti-tTg),	АЦЦП и РФ
Полиорганность	Тонкий кишечник/ суставы, кости, эндокринная система, сердце, легкие, мозг, периферические нервы, кожа, поджелудочная железа	Суставы / кишечник, кость, эндокринная система, сердце, легкие, мозг, периферические 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)

встречается во всех возрастных группах, но пик заболеваемости приходится на возраст – 40–55 лет. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни, как за счет высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, так и характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом – ревматоидный васкулит, АА амилоидоз, интерстициальная болезнь легких и др. [1, 23]. В систематическом обзоре [24] колеблется в интервале 0,6–4,5%, что выше, чем 0,5–2% в индустриально развитых странах. Авторы, тем не менее, указывают, что не все исследования были контролируемы и в настоящее время недостаточно данных, чтобы считать, что РА при целиакии встречается чаще, чем в популяции.

Несмотря на то, что РА и целиакия могут иметь схожие клинические симптомы и практически одинаковую распространенность, они различаются по генетической предрасположенности и HLA-гаплотипу, по специфическим прогностическим и диагностическим биомаркерам (табл. 1) Как для целиакии, так и для РА характерно разнообразие вариантов начала заболевания, что затрудняет дифференциальный диагноз, особенно на ранней стадии болезни [23, 24]. В большинстве случаев РА начинается с полиартрита (симметричного с преимущественным поражением мелких суставов кистей, реже стоп). В дебюте болезни проявления артрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудание, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клинически выраженному поражению суставов. У значительной части пациентов РА дебютирует с нехарактерных клинических проявлений, в связи с чем диагноз по существующим критериям РА Американской коллегии ревматологов (ACR)/EULAR 2010 г. [25] не может быть установлен при

первичном обследовании. Такое состояние обычно классифицируется как недифференцированный артрит (НДА). Среди пациентов с НДА в течение 1 года наблюдения не менее 30% развивает типичный РА. В клинической практике чаще всего встречаются следующие варианты НДА[1], которые имеют схожие клинические признаки поражения суставов при целиакии (табл. 1):

- олигоартрит крупных суставов (коленные, голеностопные, плечевые, тазобедренные);
- асимметричный артрит суставов кистей;
- серонегативный по РФ олигоартрит;
- нестойкий полиартрит.

При подозрении на наличие у пациента РА или НДА первым диагностическим шагом является определение лабораторных биомаркеров РА: антител к цитруллинированным белкам, в частности антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) и ревматоидного фактора (IgM РФ – чувствительный). «Позитивность» по РФ и/или АЦЦП и уровень антител в сыворотке являются прогностическим фактором персистирующего и эрозивного артрита. Однако, значение РФ для диагностики РА не однозначно. По данным большинства исследований, «чувствительность» РФ для диагностики РА умеренная (40–60%), реже высокая (60–80%), а «специфичность» колеблется от 60 до 80%. «Чувствительность» АЦЦП сходна с таковой для РФ (60–80%), но «специфичность» выше, чем РФ, – 80–100%. [1, 23] В плане дифференциальной диагностики РА и целиакии важно помнить, что антитела к глиадину IgG, широко используемые в рутинной клинической практике, обнаруживаются у 47% пациентов с РА [24, 26]. Данные результаты все больше заставляют задуматься о роли кишечника и микробиома в развитии доклинической стадии ревматических заболеваний, в том числе и РА [26, 27].

Однако, к настоящему моменту, исследования направленные на выявление *потенциальной целиакии* (наличие повышенного уровня специфических антител и характерных генетических

маркеров при нормальной структуре слизистой оболочки кишки по результатам биопсии) у больных РА дают противоречивые результаты [24].

Требуются дополнительные научные исследования с междисциплинарным сотрудничеством гастроэнтерологов и ревматологов.

## 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 [28]. Согласно современной классификации, ПБЦ относится ко второй группе аутоиммунных заболеваний печени с первичным поражением билиарного тракта; первая группа представлена аутоиммунными гепатитами (АИГ) 1-го и 2-го типа, а третью группу составляют болезни, характеризующиеся сочетанием аутоиммунного гепатита и заболеваний, протекающих с поражением билиарного тракта [29].

В клиническом плане для ревматологов ПБЦ интересен тем, что приблизительно у ¼ больных к моменту установления диагноза заболевание протекает бессимптомно со стороны ЖКТ, а поводом для обращения к врачу являются иные сопутствующие аутоиммунные заболевания, сочетающиеся с ПБЦ: у 10% пациентов выявляется РА, в 25–30% вторичный синдром Шегрена, в 20% случаев аутоиммунный тиреоидит, синдром Рейно или ограниченная склеродермия (CREST) [3]. В литературе описаны случаи сочетания ПБЦ с целиакией и системной красной волчанкой [30].

Результаты выполненных в течение последних десятилетий исследований позволяют выделить 2 основных аспекта в патогенезе ПБЦ: генетическую предрасположенность и триггерные факторы окружающей среды. Установлена ассоциация заболевания с гаплотипами HLA-B8, -DR2, -DR3, -DR4, которые также выявляются у больных с ревматическими заболеваниями, в частности с РА. Среди

факторов риска развития ПБЦ, выявленных в эпидемиологических исследованиях, следует отметить дефицит эстрогенов, предшествующие оперативные вмешательства, инфекции мочевыводящих путей и курение, которое является доказанным фактором риска развития РА [30, 31].

Распространённость ПБЦ составляет от 1,91 до 40,2 случаев на 100 тыс. населения. В рамках дифференциальной диагностики раннего РА интересно подчеркнуть, что ПБЦ, также как РА, наиболее распространен у лиц женского пола (заболеваемость в среднем в 9 раз выше, чем мужчин) [23, 31].

К основным симптомам ПБЦ относят общую слабость, быструю утомляемость, которые к моменту установления диагноза отмечают примерно 20% больных, а также зуд кожи, *возникающий преимущественно в ночные часы* и наблюдающийся, по разным данным, у 20–70% пациентов [32], и помогающий врачам ревматологам при бессимптомном клиническом течении заподозрить ПБЦ. Наряду с вышеперечисленными изменениями, ключевым диагностическим маркером ПБЦ является выявление в сыворотке крови больных антимитохондриальных антител (АМА) [33]. При ПБЦ выявляется повышение концентрации IgM РФ в сыворотке крови, что может приводить к ложной диагностике РА. Ревматологам известно, что IgM РФ не является высокоспецифичным диагностическим маркером РА, поскольку его повышение в сыворотке встречается при широком спектре аутоиммунных, бактериальных, вирусных, паразитарных, онкологических заболеваний, при саркоидозе, первичном билиарном холангите, а также у здоровых людей старше 50 лет или выполнивших накануне теста несколько профилактических прививок [1, 23, 24].

### Синдром ППП (PPP syndrome)

Еще одной доказанной и весьма своеобразной причиной развития раннего артрита с поражением поджелудочной железы является так называемый синдром трех П (PPP). В русскоязычной медицинской литературе этот синдром не описан. Связь между заболеванием поджелудочной (Р) железы (острым или хроническим панкреатитом), паникулитом (Р) и полиартритом (Р) впервые была отмечена в 1973 г. Эта клиническая триада была обозначена как синдром PPP [34]. Патогенез синдрома PPP до сих пор неясен. Это редкое заболевание, как правило, дебютирует ранним артритом с высокой воспалительной активностью и паникулитом, 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, где может быть одномоментное сочетание признаков как острого, так хронического панкреатита с псевдокистами. Заподозрить диагноз можно на основании повышенных уровней сывороточной амилазы и липазы (до 50 норм) при отрицательных значениях альфа 1-антитрипсина. У больных отмечается лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом и высокие значения СРБ (до 45 норм), повышение уровней щелочной фосфатазы, ГГТП при нормальных значениях альбуминов, фракций билирубина, глюкозы и холестерина. Исследование крови на IgG4 также дает отрицательный результат. Синдром PPP возникает преимущественно у мужчин среднего возраста (около 50 лет), злоупотребляющих алкоголем [35, 36].

Лобулярный панникулит 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 [37].

Суставной синдром [36] 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 (МРТ) или рентгенографии суставов кистей уже спустя 3–6 нед. после развития полиартрита выявляются признаки «эрозирования», связанные с жировым некрозом и остеолитизмом.

Дифференциальный диагноз проводят с септическим артритом, подагрой и дебютом РА. Для верификации диагноза исследуют синовиальную жидкость, которая имеет высокое содержание липидов и жидких липидных кристаллов

(так называемый симптом «мальтийский крест»). Особенностью полиартрита при синдроме PPP является отсутствие эффекта от стандартной терапии суставного синдрома (глюкокортикоиды и нестероидные противовоспалительные препараты). Течение суставного синдрома не зависит от панкреатита, поскольку артрит может сохраняться и развиваться даже после нормализации уровней ферментов поджелудочной железы [37].

Таким образом, представленные данные по ряду заболеваний желудочно-кишечного тракта, проявляющиеся сходной клинической симптоматикой с ревматическими болезнями, являются не только перспективным направлением в диагностике раннего РА, но и широкого круга иных иммуновоспалительных не ревматических заболеваний, дебютирующих с суставного синдрома. Проблема дифференциальной диагностики ранних артритов, которые могут клинически «мимикрировать» под РА, требует дальнейшего изучения с укреплением междисциплинарного взаимодействия врачей разных специальностей.

## Литература | References

- Nasonov EL. The 2016 EULAR guidelines for the diagnosis and treatment of early arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):138–150 (In Russ.). doi:10.14412/1995-4484-2017-138-150  
Насонов ЕЛ. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):138–150. doi: 10.14412/1995-4484-2017-138-150
- June RR, Aggarwal R. The use and abuse of diagnostic/classification criteria. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(6):921–34. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.004
- Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797–808. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61499-3
- Raza K, Gerlag DM; Preclinical inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Nov;40(4):569–80. doi: 10.1016/j.rdc.2014.07.001
- 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
- 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
- Nasonov E.L., Galushko E. A., Gordeev A. V. Modern idea on the pathogenesis of spondyloarthritis: molecular mechanisms. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(3):299–307. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-299-307>  
Галушко ЕА, Гордеев АВ. Современный взгляд на патогенез спондилоартритов – молекулярные механизмы. *Научно-практическая ревматология*. – 2015-Т. 53 – № 3- С. 299–307.
- Erdes Sh F. Updated ASAS-EULAR guidelines for axial spondyloarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(5):508–509 (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2016-508-509  
Эрдес ШФ. Обновленные рекомендации ASAS-EULAR для аксиального спондилоартрита. // Научно-практическая ревматология. – 2016- Т. 54-№ 5-С. 508–509.
- Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(1):110–9. doi: 10.1038/ajg.2010.343
- Karateev AE, Galushko EA. Bowel involvement in patients with spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):190–199. (in Russ.) DOI: 10.14412/1995-4484-2015-190-199  
Каратеев АЕ, Галушко ЕА. Поражение кишечника у больных спондилоартритами. // Научно-практическая ревматология. – 2015-Т.53 -№ 2-С. 190–199.
- Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(4):235–41.
- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392
- Ardizzone S, Puttini PS, Cassinotti A, Porro GB. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40 Suppl 2: S253–9. doi: 10.1016/S1590-8658(08)60534-4
- Cohen R, Robinson D Jr, Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001–2002. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):738–43. doi: 10.1002/ibd.20406
- Galushko E.A., Gordeev A. V. The concept of barrier organ disease in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):199–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-199-205>  
Галушко ЕА, Гордеев АВ. Концепция «болезни барьерного органа» в патогенезе спондилоартритов. //

- Научно-практическая ревматология. – 2016- Т. 54 – № 2- С. 199–205.
16. Faustini FI, Zoli A, Ferraccioli GF. Immunologic and genetic links between spondylarthropathies and inflammatory bowel diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2009 Mar;13 Suppl 1:1–9.
  17. Fukata M, Vamadevan AS, and Abreu MT: Toll-like receptors (TLRs) and Nod-like receptors (NLRs) in inflammatory disorders. *Semin Immunol.* 2009; 21: pp. 242. Doi:10.1016/j.smim.2009.06.005
  18. Castelino M., S. Eyre, M. Upton, et al., The bacterial skin microbiome in psoriatic arthritis, an unexplored link in pathogenesis: challenges and opportunities offered by recent technological advances, *Rheumatology (Oxford).* 53 (2014), 777–784.
  19. Lerner A, Wusterhausen P., Ramesh A., Lopez F., and Matthias T., The Gut Feeling of the Joints: Celiac Disease and Rheumatoid Arthritis Are Related. *International Journal of Celiac Disease*, vol. 7, no. 1 (2019): 21–25. doi: 10.12691/ijcd-7-1-7
  20. Iqbal T. Zaidi M. A., Wells G. A. and Karsh J. Celiac disease arthropathy and autoimmunity. *J Gastroenterol. Hepatol.* 2013; (28): 99–105. doi:10.1111/j.1440-1746.2012.07272
  21. 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.
  22. Lerner A, Matthias T. Celiac disease: intestinal, heart and skin inter-connections. *Int. J Celiac Dis.* 2015;3:28–30.
  23. Nasonov EL, Karateev DE, Chichasova NV. EULAR recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis – 2013: general characteristics and disputable problems. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(6):609–22 (In Russ.) doi: 10.14412/1995-4484-2013-609
- Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Чичасова НВ. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. // Научно-практическая ревматология. – 2013- Т. 51 -№ 6- С. 609–22
24. Zylberberg HM, Benjamin Lebwoh B, Green PHR. Celiac Disease – Musculoskeletal Manifestations and Mechanisms in Children to Adults. *Current Osteoporosis Reports.* 2018;16:754–762. Doi:10.1007/s11914-018-0488-y
  25. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology. European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1580–8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
  26. Lerner A, Wusterhausen P., Ramesh A., Lopez F., and Matthias T., The Gut Feeling of the Joints: Celiac Disease and Rheumatoid Arthritis Are Related. *International Journal of Celiac Disease.* 2019; 7 (1): 21–25. doi: 10.12691/ijcd-7-1-7
  27. Denham JM, Hill ID. Celiac disease and autoimmunity: review and controversies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13: 347–53.
  28. Yang F, Wang Q., Jia J., Ma X. J. Autoimmune Hepatitis: East Meets West. *Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 30. Doi: 10.1111/jgh.12952
  29. Gatselis N.K., Zachou K., Koukoulis G. K., Dalekos G. N. Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinic, laboratory and histological characteristics. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21 (1): 60–83.
  30. Kawata K., Kobayashi Y., Gershwin M., Bowlus Ch. L. The Immunophysiology and Apoptosis of Biliary Epithelial Cells: Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin. Rev. Allerg. Immunol.* 2012; 43: 230–241.
  31. Watt FE, James OFW, Jones DEJ: Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *Q J Med.* 2004; 97:397–406.
  32. Lindor K.D., Gershwin M. E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N. V., Heathcote E. J. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009; 50 (1): 291–308.
  33. Muratori L., Granito A., Muratori P., Pappas G., Bianchi F. B. Antimitochondrial antibodies and other antibodies in primary biliary cirrhosis: diagnostic and prognostic value. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12: 261–276.
  34. Narvaez J, Bianchi MM, Santo P, et al: Pancreatitis, panniculitis, and polyarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39:417–423.
  35. 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.
  36. Ferri V, Ielpo B, Duran H, et al. Pancreatic disease, panniculitis, polyarthrititis 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.
  37. 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.