Случай 13-летнего наблюдения пациента, СТРАДАЮЩЕГО БОЛЕЗНЬЮ УИППЛА

Е.В. ЖИЛЯЕВ¹, Д.Т. ДИЧЕВА², Д.Н. АНДРЕЕВ², О.Е. БЕРЕЗУТСКАЯ³, Н.Л. ГОЛОВКИНА³, Е.И. КУЗНЕЦОВА², Е.Г. ПРОХОРОВА³

¹ Акционерное общество «Европейский Медицинский Центр»: 129090, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»: 123060, Россия, г. Москва, ул. Народно-Ополчения, д. 35

Информация об авторах:

Жильев Евгений Валерьевич – д.м.н., профессор, главный врач акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; главный ревматолог Москвы, врач высшей категории; тел.: +7 (495) 933-66-55

Дичева Диана Тодоровна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-гастроэнтеролог акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»; тел.: +7 (495) 609-67-00

Андреев Дмитрий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государ-

ственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования в гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Березутская Ольга Евгеньевна – полковник внутренней службы, начальник гастроэнтерологического отделения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Головкина Наталья Леонидовна – майор внутренней службы, заместитель начальника гастроэнтерологического отделения Федерального казенного учреждения

здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; тел.: +7 (499) 192-06-16

Кузнецова Елена Ивановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 609-67-00

Прохорова Елена Геннадьевна – полковник внутренней службы, начальник отделения радиоизотопной диагностики Федерального казенного учреждения здравоохранения «Главный клинический госпиталь Министерства внутренних дел Российской Федерации»; +7 (499) 192-06-16

РЕЗЮМЕ

В настоящей статье авторами представлен подробный материал о 13-летнем наблюдении пациента с таким редким заболеванием, как болезнь Уиппла. Также подробно изложены патофизиологические аспекты, в особенности изменения иммунитета в рамках данной нозологии, клиническая картина, расставлены акценты на взаимосвязи тех или иных симптомов, их усилении и регрессе. С учетом отсутствия четких рекомендаций по ведению таких пациентов в статье рассмотрены различные варианты терапевтических схем, а также отражены собственные результаты лечения.

Ключевые слова: болезнь Уиппла, *Tropheryma whipplei*, лечение болезни Уиппла, патогенез болезни Уиппла

Для цитирования: Жильев Е.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Березутская О.Е., Головкина Н.Л., Кузнецова Е.И., Прохорова Е.Г. Случай 13-летнего наблюдения пациента, страдающего болезнью Уиппла. *Медицинский совет*. 2019; 3: 108-117. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-108-117>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A case of a 13-year-old patient WITH WHIPPLE DISEASE

Evgeny V. ZHILYAEV¹, Diana T. DICHEVA², Dmitry N. ANDREEV², Olga E. BEREZUTSKAYA³, Natalya L. GOLOVKINA³, Elena I. KUZNETSOVA², Elena G. PROKHOROVA³

¹ European Medical Center Joint Stock Company: 129090, Russia, Moscow, Shchepkina St., 35

² Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, b. 1, Delegateskaya St.

³ Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»: 123060, Russia, Moscow, 35, Narodnogo Opolocheniya St.

Author credentials:

Zhilyaev Evgeny Valerievich – Dr. of Sci. (Med), Professor, chief physician of the European Medical Center joint-stock com-

pany; chief rheumatologist of Moscow, doctor of the highest category; tel.: +7 (495) 933-66-55

Dicheva Diana Todorovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal

Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, gastroenterologist of «European Medical Center» JSC; tel.: +7 (495) 609-67-00

Andreev Dmitry Nikolaevich – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Researcher of the Laboratory of Functional Research Methods in

Gastroenterology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00; e-mail: dna-mit8@mail.ru

Berezutskaya Olga Evgenyevna – Colonel of Internal Service, Head of Gastroenterology Department of the Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation; tel.: +7 (499) 192-06-16

Golovkina Natalya Leonidovna – Major of Internal Service, Deputy Head of the Gastroenterology Department of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of

Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

Kuznetsova Elena Ivanovna – Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 609-67-00

Prokhorova Elena Gennadyevna – Colonel of internal service, head of the radioisotope diagnostics department of the Federal Public Health Institution «Main Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation»; tel.: +7 (499) 192-06-16

ABSTRACT

In the present article, the authors provide detailed material on the 13-year observation of a patient with such a rare disease as Whipple's disease. Pathophysiological aspects, in particular changes in immunity within the framework of this nosology, clinical picture are also described in detail, and the emphasis is placed on the interrelation of certain symptoms, their intensification and regression. Taking into account the absence of clear recommendations for the management of such patients, the article considers various options of therapeutic schemes, and also reflects the own results of treatment.

Keywords: Whipple disease, *Tropheryma whipplei*, Whipple disease treatment, Whipple disease pathogenesis

For citing: Zhilyaev E.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Berezutskaya O.E., Golovkina N.L., Kuznetsova E.I., Prokhorova E.G. A case of a 13-year-old patient with Whipple disease. *Meditinsky Sovet*. 2019; 3: 108-117. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-108-117>.

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

Согласно современным представлениям болезнь Уиппла (БУ) – это хроническое инфекционное заболевание, вызванное грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei*. Наиболее частой локализацией поражения является тонкая кишка, однако не исключено также вовлечение в патологический процесс других органов и систем, включая опорно-двигательный аппарат, нервную систему и сердце. В силу редкости данного заболевания безусловный интерес для практикующих врачей представляют результаты длительного проспективного наблюдения, позволяющие анализировать течение данного заболевания.

Впервые БУ была описана в 1907 г. американским патологоанатомом Hoyt Whipple под названием «интерстициальная липодистрофия». Первый прижизненный диагноз БУ был поставлен в 1947 г. (Oliver-Pascual E. et al.). В 1949 г. B. Black-Shaffer была предложена PAS-реакция для диагностики заболевания. В 1991 г. K.H. Wilson et al. была получена частичная последовательность р-РНК 16S-субъединицы рибосомы неизвестного микроорганизма. В 1992 г. D.A. Relman et al. полностью расшифровали последовательность р-РНК 16S-субъединицы [2, 5, 6]. С этого момента микроорганизм впервые получил наименование *Tropheryma whippelii* (в дальнейшем переименован в *T. whipplei*). Получение нуклеотидной последовательности дало возможность применения полимеразной цепной реакции (ПЦР) для обнаружения присутствия *T. whipplei* в

тканях и средах организма. В 2000 г. D. Raoult et al. впервые удалось культивировать бактерию.

Заболевание встречается относительно редко. В Европе заболеваемость составляет 0,4 случая на 1 млн населения в год. К настоящему моменту в мировой литературе описано около 1000 случаев [1]. Болезнь поражает преимущественно мужчин, которые составляют 80% от числа заболевших, чаще дебютирует в возрасте 40–50 лет [2, 3]. Тем не менее в последние годы регистрируется увеличение числа заболевших женщин, а средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 56 лет. Это заболевание представляет собой хронически текущую генерализованную инфекцию, вызываемую микроорганизмом *T. whipplei*. Таксономическое положение этого микроба является дискуссионным вопросом. В частности, считается, что *T. whipplei* представляет собой новый род актиномицетов [2, 4]. Также полагают, что она является комменсальным микроорганизмом людей. В нескольких исследованиях ДНК обнаруживалась в слюне, желудочном соке, кале у здоровых лиц. Манифестное заболевание развивается лишь у малого количества бактерионосителей. Факторы, провоцирующие развитие заболевания, на настоящий момент неизвестны.

По данным А.И. Парфенова (2000), патогенез заболевания обусловлен блокадой лимфатического аппарата слизистой оболочки, лимфатических сосудов брыжейки и

лимфатических узлов тонкой кишки PAS-положительными макрофагами [2]. Системность заболевания обусловлена тем, что помимо клеток тонкой кишки в других органах и тканях обнаруживаются гликозаминогликановые комплексы, природа которых до конца не расшифрована. Они рассматриваются частью авторов как бактерии, другими – как продукты фагоцитарной деятельности, имеющие бактериальное происхождение.

Ранние исследования продемонстрировали доминирование гаплотипа HLA-B27 у пациентов с БУ. Однако в дальнейших работах эти результаты не подтвердились [7, 8]. Отмечено, что в активную фазу заболевания снижается соотношение CD4/CD8 лимфоцитов как в периферической крови, так и в собственной пластинке слизистой оболочки. Также выявили спад стимулирующих пролиферацию Т-лимфоцитов веществ: конкавалина А (обладает выраженной митогенной активностью в отношении Т-лимфоцитов) и фитогемагглютинаина (обладает схожими с конкавалином функциями) и, наконец, развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа при скарификационных тестах [8]. После терапии отмечено сохранение иммунной дисфункции – сохраняется снижение числа моноцитов в периферической крови, которые, в свою очередь, синтезируют комплементарную последовательность рецептора 3/CD 11b [8]. Также происходит дисрегуляция иммунологического ответа по Th1-типу, в то время как по Th2-типу он повышается.

По данным B. Desnues et al. [9], в макрофагах слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (ДПК) наблюдаются транскрипционные паттерны M2, ассоциированные с Th2-иммунным ответом. Интересно, что у бессимптомных носителей отмечено повышение титра IgG. Согласно результатам M. Benoit et al. [10], у пациентов с БУ повышен уровень IL16 и нуклеосом (маркера апоптоза) в сравнении с реконвалесцентами и здоровыми людьми. Также у данных пациентов отмечена связь БУ и роста оппортунистических инфекций, в т. ч. лямблиоза, *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptosporidium parvum*, *Candida*.

БУ дебютирует обычно внекишечными симптомами. У 60–90% пациентов артралгия или артрит предшествует кишечным проявлениям (на 3–18 лет) [5, 6]. Вовлекаться могут любые суставы: несколько чаще – коленные и голеностопные, реже – суставы кистей, локтевые и лучезапястные, плечевые (в форме моно- или олигоартрита). Артралгия/артрит протекают обычно в виде отдельных атак продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней, в 54% случаев сопровождаются повышением температуры вплоть до фебрильных цифр и нередко квалифицируются как палиндромный ревматизм. Хроническое течение артрита является скорее исключением. Сакроилеит и/или спондилит встречаются у 10–25% пациентов, чаще у носителей HLA-B27 (33% пациентов).

Анализ синовиальной жидкости показывает присутствие воспалительного экссудата с содержанием лейкоцитов 5000–10 000 клеток/мкл, преимущественно представленных гранулоцитами со значительной долей макрофагов. В синовиальной жидкости может быть выявлена РНК

16S-субъединицы рибосомы *T. whipplei* методом ПЦР, также имеются сообщения о визуализации микроба с помощью электронной микроскопии [5–8]. Эти данные позволяют связывать развитие поражения суставов с непосредственной инвазией в них возбудителя заболевания.

Для артрита при БУ нехарактерны деструктивные изменения. Формирование эрозий и субхондральных кист отмечалось относительно редко даже при длительном течении артрита. В небольшом количестве случаев описана клиническая и рентгенологическая картина, сходная с анкилозирующим спондилитом.

Согласно данным других авторов, частым клиническим проявлением БУ является гиперпигментация кожи (на открытых участках), проявляющаяся в 17–66% случаев.

Широкое использование ПЦР в различных клинических ситуациях позволило выявить атипичные клинические формы инфекции *T. whipplei*. Так, с 1997 по 2007 г. описано 17 случаев культуронегативного инфекционного эндокардита, вызванного этим микробом. Также к 2007 г. описано 32 случая нейроинфекции без гистологических признаков вовлечения кишечника. При обеих этих формах также в большинстве случаев встречались артралгии и/или артриты [6]. Более того, подтверждена этиологическая роль *T. whipplei* в ряде случаев изолированных артритов, спондилитов и увеитов [1, 3, 6, 9].

Синдром мальабсорбции с диареей, стеатореей, похудением, изменениями кожи и ее придатков (гиперпигментация, сухость, шелушение, ломкость ногтей и выпадение волос) появляются в период развернутой клинической картины. Больные жалуются на учащенный стул до 5–10 раз в сутки, светлый, пенистый, трудно смываемый с унитаза, иногда с примесью крови. Наблюдаются тошнота, вздутие живота, схваткообразные боли в брюшной полости. Характерна лимфоаденопатия забрюшинных лимфоузлов.

Как результат мальабсорбции снижается в крови уровень белка, холестерина, жирных кислот, электролитов, уровень гемоглобина, появляются признаки гиповитаминоза, гипохромной анемии, значительно повышено СОЭ, увеличено количество лейкоцитов и тромбоцитов. Характерна выраженная стеаторея: потеря жира с каловыми массами достигает 50 г/сут. Развивается анорексия, уменьшение массы тела вплоть до развития кахексии. Часто у пациентов возникает ситophobia – они боятся есть, т. к. после еды возникают боли в животе, усиливается диарея. В редких случаях у пациентов появляются полифагия и полидипсия как проявление эндокринных нарушений.

В некоторых случаях заболевание сопровождается поражением центральной нервной системы (ЦНС). Отмечается резкое снижение памяти, нарушается поведение, иногда возникают нистагм, парез лицевого нерва, глазодвигательных мышц. Нарастают атаксия, нистагм, тремор конечностей. В ряде случаев развивается деменция.

У трети больных развиваются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде поражения сердца по типу миокардита с расширением его полостей. Частота

эндокардита составляет около 5%, может формироваться и перикардит [2].

Нередкими проявлениями болезни являются серозиты с формированием экссудата в брюшной, плевральной и перикардиальной полостях. Нередки сухие плевриты, проявляющиеся хроническим непродуктивным кашлем, который наблюдается у 50% пациентов [7].

Диагностика БУ значительно затруднена в связи с тем, что у большинства больных в начальной стадии заболевания внекишечные проявления предшествуют кишечным симптомам, а в развернутой стадии внекишечные проявления могут доминировать в клинической картине. Так, по данным профессора А.И. Парфенова (2000), длительно наблюдавшего 7 больных с БУ, окончательный диагноз был установлен в среднем спустя 6 лет после первых проявлений заболевания [2, 3, 5].

Специфические рентгенологические проявления БУ отсутствуют. При компьютерной томографии могут обнаруживаться увеличенные забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы, асцит, плевральный и перикардиальный выпот.

Далеко не всегда эндоскопическое исследование позволяет выявить отечность, гиперемию, утолщение складок слизистой ДПК. Описанные изменения обусловлены лимфостазом. Рельеф слизистой оболочки неровный из-за многочисленных слегка возвышающихся образований светло-желтого цвета.

Решающим в диагностике БУ является гистологическое исследование слизистой оболочки тонкой кишки, позволяющее выявить специфические для болезни крупные макрофаги с пенистой цитоплазмой, содержащие большое количество PAS-положительных гликопротеиновых гранул. Следует отметить, что гистологические изме-

нения в биоптатах тонкой кишки отсутствуют по крайней мере у 30% больных. С другой стороны, биопсия слизистой оболочки, как правило, проводится лишь при появлении кишечных симптомов. С учетом того, что последние развиваются через несколько лет после возникновения артрита, такую диагностику нельзя считать достаточно своевременной. В последние годы появилась возможность верификации БУ до появления признаков поражения кишечника путем выявления ДНК *T. whipplei* в синовиальной жидкости пораженного сустава [6]. Для диагностики БУ помимо гистологического исследования проводится ПЦР-анализ слизистой оболочки тонкой кишки для выявления ДНК *T. whipplei*. Однако необходимо принимать во внимание, что гистологический метод является главенствующим, т. к. ПЦР может выявлять ДНК *T. whipplei* у здоровых носителей. Проведение ПЦР представляется целесообразным при отсутствии типичной гистологической картины и при вероятности БУ согласно клиническим проявлениям.

Заболевание имеет прогрессирующее течение. Наблюдается постепенное нарастание мальабсорбции, истощения. При отсутствии этиотропной терапии больные умирают через 1–2 года с момента появления кишечных симптомов. Смерть часто наступает в результате надпочечниковой недостаточности или поражения миокарда.

Мнения о принципах лечения заболевания разнообразны. С 1952 г. в лечении БУ используются антибиотики [4, 6]. Применялись пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, цефтриаксон, фторхинолоны, ко-тримоксазол. Согласно многочисленным исследованиям, проведенным в 1970-х гг., получены различные результаты, касающиеся эффективности тех или иных антибиотиков в отношении *T. whipplei* (табл.). Отмечено, что комбинация тримето-

● **Таблица.** Лекарственные средства для лечения болезни Уиппла [8]

● **Table .** Medicines for Whipple's disease [8]

Лекарственное средство	Доза	Комментарий
Цефтриаксон	2 г 1 или 2 р/сут	Индукционная терапия (первые 10–14 дней) или спасательная терапия
Меропенем	1 г 3 р/сут	Индукционная терапия (первые 10–14 дней)
Бензилпенициллин + Стрептомицин	6–24 млн ЕД/сут (дробно) + 1 г IM 1 р/сут	Индукционная терапия (первые 10–14 дней)
Триметоприм/Сульфаметоксазол	160 мг/800 мг перорально 2 р/сут	Длительная терапия; терапия первой линии; проходим через ГЭБ, но возможен рецидив неврологической симптоматики
Сульфадиазин	1–1,5 г перорально 4 р/сут	Единственный сульфаниламид для приема на длительный срок; опыт применения ограничен
Пенициллин VK	500 мг перорально 4 р/сут	Альтернативная длительная терапия; опыт применения ограничен
Доксициклин (или тетрациклин)	100 мг перорально 2 р/сут (500 мг перорально 4 р/сут)	Длительная терапия, но возможны рецидивы; возможна комбинация с гидроксихлорохином
Миноциклин	100 мг перорально 2 р/сут	Является альтернативным лечением доксициклином, лучше проникает в ЦНС; возможна комбинация с гидроксихлорохином
Цефиксим	400 мг перорально 2 р/сут	Альтернативная длительная терапия; опыт применения ограничен
Рифампицин	600 мг перорально 1 р/сут	Терапия второй линии, хорошо проникает в ЦНС
Хлорамфеникол	500 мг перорально 4 р/сут	Терапия второй линии, вызывает побочные эффекты

прим + сульфаметоксазол относится к классу сульфаниламидов, вызывая более стойкую ремиссию в сравнении с тетрациклином. Однако, несмотря на это, были неоднократно зафиксированы случаи резистентности *T. whipplei* к данной комбинации. Таким пациентам рекомендован прием цефалоспоринов III–IV поколения [8]. Доказанной бактерицидной активностью в отношении *T. whipplei* обладает комбинация доксициклина и гидроксихлорохина. Однако в связи с плохой пенетрацией через ГЭБ при наличии неврологической симптоматики показано добавление к терапии сульфаниламидов. В ряде исследований вместо доксициклина используется моноциклин в связи с более выраженным проникновением последнего через ГЭБ.

Однако, вопреки распространенному ранее мнению о благоприятном прогнозе у пациентов, леченных антимикробными препаратами, длительные наблюдения показали высокую частоту (около 28%) рецидивов заболевания в виде нейроинфекции с высокой летальностью (более 25% в течение 4 лет) и инвалидизацией [6]. Кроме того, в наиболее крупной описанной в литературе серии наблюдений неблагоприятные клинические исходы уже после начальной терапии наблюдались у 5 из 52 пациентов (смерть – у 2, деменция – у 1, неэффективность лечения – у 2) [10].

Согласно данным зарубежных авторов, рекомендуемой схемой является применение ко-тримоксазола 960 мг 2 р/сут в течение 1–2 лет [11]. Перед началом этого курса рекомендуется использование стрептомицина 1,0 г/сут в сочетании с бензилпенициллином 1,2 млн ЕД/сут или цефтриаксона 2,0 г/сут в течение 2 нед. В последнее время на основании изучения культур *T. whipplei* разработана комбинация, которая *in vitro* обеспечивает бактерицидный эффект (остальные препараты оказывают лишь бактериостатическое действие) в результате защелачивания содержимого фагосом макрофагов, где живет и размножается *T. whipplei*. Использование комбинации доксициклина 200 мг/сут и гидроксихлорохина 200 мг 3 р/сут в течение 12–18 мес. предлагается у пациентов без признаков вовлечения ЦНС [6]. В качестве терапии второй линии предлагается назначение рифампицина, проникающего через ГЭБ, что позволяет использовать этот препарат при недостаточной эффективности ко-тримоксазола у пациентов с поражением ЦНС. Другие антибактериальные средства представлены в таблице.

В качестве клинического примера БУ предлагаем собственное 13-летнее наблюдение.

Больной Г., 56 лет, поступил в Главный клинический госпиталь МВД России (ГКГ МВД России) 21.01.2005 г. с жалобами на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, стул до 3 раз в сутки, обильный, водянистый, пенистый, реже кашицеобразный, без патологических примесей, периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, снижение массы тела на 13 кг в течение года.

Из анамнеза известно, что около 10 лет отмечалась утренняя скованность и периодически возникающие

боли в межфаланговых, лучезапястных, правом ключично-акромиальном, коленных и голеностопных суставах. Длительность суставных атак составляла 2–3 дня: отмечались моно-, олиго- и полиартралгии, проходившие самостоятельно. С 2000 г. появились кратковременные (в течение нескольких часов) эпизоды боли в области шейного отдела позвоночника, которые купировались самостоятельно утром.

С 2003 г. боли в плюсне-фаланговых и пястно-фаланговых суставах стали сопровождаться их отеком, в дальнейшем периодически отмечалась отечность правого лучезапястного сустава и подкожные локтевые бурситы. Проводилось самостоятельное лечение финалгоном, без эффекта. Интенсивность атак возрастала, в момент приступа отмечалась потеря способности самообслуживания. В межприступный период симптоматика регрессировала, однако сохранялась припухлость пястно-фаланговых суставов обеих кистей.

С мая 2004 г. присоединилась и постепенно нарастала диарея: стул стал жидким, периодически водянистым, до 3 раз в сутки, без патологических примесей. По мере нарастания диареи больной отмечал уменьшение артралгий. В декабре 2004 г. явления полиартрита полностью регрессировали, однако выросла слабость и снизилась работоспособность, за последние 12 мес. похудел на 13,0 кг. Для обследования пациент был госпитализирован в ГКГ МВД России в январе 2005 г. По лабораторным данным отмечалась железодефицитная анемия (гемоглобин – 104 г/л; цветной показатель – 0,73; сывороточное железо – до 3,0 ммоль/л (при норме 10–27 ммоль/л)), лейкоцитоз – $8,7 \times 10^6$; тромбоцитоз – 465×10^9 , СОЭ – 43 мм/ч. В копрограмме единичные переваренные и непереваренные мышечные волокна. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии, УЗИ органов брюшной полости (ОБП), мочеполовой системы и щитовидной железы, рентгенографии органов грудной клетки, скинтиграфии с Тс-99m-пирфотехом диагностически значимых находок не получено.

С учетом стойкой диареи, нарастающего похудения, с целью исключения лимфомы желудочно-кишечного тракта была проведена рентгенография желудка и ДПК с пассажем бария по тонкому кишечнику. По данным проведенного исследования: пищевод, желудок и ДПК без видимой патологии. В одной из петель тощей кишки выявлен дефект наполнения с нечетким контуром, расцененный как опухоль тонкой кишки. Проведена зондовая энтерография, при которой в проекции подвздошной кишки выявлен дефект наполнения за счет сдавления извне (рис. 1). При компрессии и функциональных пробах заполнения указанного участка контрастом не получено.

По данным КТ обнаружено объемное образование с полициклическими контурами, прилегающее к брюшине и распространяющееся забрюшинно, позади и книзу от поджелудочной железы и обрастающее брыжеечные сосуды и корень брыжейки. Выявлено поражение ретрокруральных и забрюшинных лимфоузлов. Обращала на себя внимание низкая рентгеновская плотность образования и пораженных лимфоузлов (рис. 2а).

Выполнена лапароскопическая биопсия лимфоузла брыжейки тонкой кишки. Гистологически: структура лимфатических узлов стерта за счет диффузной инфильтрации гистиоцитами, частью многоядерными, с присутствием эозинофилов и лимфоцитов. В связи с недостаточным объемом биоптата больному была проведена лапаротомия с биопсией брыжейки тонкой кишки. При иммуногистохимическом исследовании признаков моноклональной пролиферации не обнаружено. В гистологических препаратах обращало на себя внимание присутствие необычного материала в цитоплазме фагоцитов.

Больному выполнена множественная биопсия слизистой оболочки залуковичных отделов ДПК. В значительно увеличенных по объему ворсинках обнаружены скопления PAS-положительных макрофагов (рис. 3а), что с учетом клинической и рентгенологической картины позволило диагностировать БУ. Принято решение о проведении антибактериальной терапии ципрофлоксацином по 1 г/сут. На 2-е сут лечения отмечена значительная положительная динамика: урежение кратности дефекации до 1–2 раз в сутки, нормализация консистенции стула, уменьшение слабости, к концу недели – прибавка в весе на 3 кг.

В последующие 6 мес. наблюдался амбулаторно, проводилась антибактериальная терапия с чередованием: бисептол по 960 мг/сут в течение 2 нед., эритромицин 1,0 г/сут в течение 1 нед. При контрольном обследовании в декабре 2005 г. пациент отмечал улучшение самочувствия, все жалобы регрессировали, прибавил в весе около 20 кг. При осмотре живот мягкий, безболезненный во всех отделах, стул обычной окраски, оформленный, без патологических примесей, 1 раз в сутки. Лабораторные показатели – в пределах нормы. При контрольной КТ отмечалась выраженная положительная

● **Рисунок 1.** Зондовая энтерография в проекции подвздошной кишки

● **Figure 1.** Probe enterography in the iliac projection

По данным исследования в проекции подвздошной кишки имеется дефект наполнения за счет сдавления извне (указан стрелкой). При компрессии и функциональных пробах заполнения указанного участка контрастом не получено.

● **Рисунок 2.** Компьютерная томография брюшной полости

● **Figure 2.** Computer tomography of the abdomen

а. КТ от 02.05 г. Объемное образование с полициклическими контурами, прилегающее к брюшине и распространяющееся забрюшинно, позади и книзу от поджелудочной железы и обрастающее брыжеечные сосуды и корень брыжейки (стрелки). Выявлено поражение ретрокуральных и забрюшинных лимфоузлов. Обращает на себя внимание низкая рентгеновская плотность образования и вовлеченных лимфоузлов.

б. КТ от 12.05 г. После проведенной антибактериальной терапии отмечается выраженная положительная динамика: объемное образование не определяется. Значительно уменьшились в количестве и размерах желудочно-сальниковые и ретрокуральные лимфатические узлы. Забрюшинные лимфатические узлы не определяются.

динамика – объемное образование не определялось. Значительно уменьшились в количестве и размерах желудочно-сальниковые и ретрокуральные лимфатические узлы. Забрюшинные лимфатические узлы не определялись (рис. 2б). При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не отмечено. При гистологическом исследовании слизистой залуковичных отделов: ворсинки уменьшились в объеме, покровный эпителий обычной структуры, в строме ворсинок количество макрофагов значительно уменьшилось, PAS-реакция отрицательная. Просвет капилляров в собственной пластинке и подслизистой оболочке визуализировался. Гистологическая картина кишечной липодистрофии в стадии ремиссии (рис. 3б).

Было принято решение о продолжении антибактериальной терапии в течение последующих 6 мес.: бисептол 960 мг/сут на протяжении 4 мес., затем чередуя эритромицин 1 г/сут и бисептол 960 мг/сут по 2 нед. каждый. Прием антибиотиков прекратил самостоятельно в мае 2006 г.

Также в 2005 и 2006 гг. выполнялась скintiграфия костей скелета. Исходно отмечалось усиление захвата радиофармпрепарата (РФП) в крестцово-подвздошных сочленениях, VII–IX реберно-хрящевых сочленениях слева. В динамике: значительное повышение накопления в нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника, правом локтевом, обоих лучезапястных суставах (рис. 4).

При плановом поступлении для обследования 21.11.2007 г. пациент предъявлял жалобы на неоформленный стул 1–2 раза в сутки, изжогу натощак, периодически отрыжку воздухом, вздутие живота, урчание, учащение кратности стула до 4–5 раз после употребления молочных продуктов; возникающие то справа, то слева боли в лучезапястных суставах с появлением отека, но без гиперемии периартикулярных тканей, боли в голеностопных, мелких суставах кистей, стоп без отека, гипер-

мии периартикулярных тканей при перемене погоды, боли в шейном и поясничном отделах позвоночника.

В общем анализе крови (ОАК) обращали на себя внимание лишь небольшой лейкоцитоз – $10,13 \times 10^9/\text{л}$ (при норме $4,0\text{--}9,0 \times 10^9/\text{л}$), увеличение количества нейтрофилов – 88,0% при норме 40–74%. При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не выявлено. Для гистологической верификации БУ взята биопсия 5 фрагментов слизистой с различных уровней постбульбарных отделов. Гистологическая картина свидетельствовала об умеренно выраженной атрофии ворсин, наличии в подслизистом слое отдельных групп PAS-положительных макрофагов.

Выполнена КТ ОБП с болюсным усилением, не выявившая динамики в сравнении с предыдущим исследованием от 12.12.2005 г.: определялись множественные желудочно-сальниковые лимфатические узлы максимальным размером 10–11 мм.

При контрольной скintiграфии костей скелета отмечалась положительная динамика: отсутствовало повышенное накопление РФП в левом голеностопном суставе, резко уменьшилось накопление РФП в правом голеностопном, левом лучезапястном суставах и мелких суставах кисти. В то же время умеренно увеличилось накопление РФП в правом лучезапястном суставе. Уменьшилось накопление РФП в средне- и нижнегрудном отделе позвоночника и обоих крестцово-подвздошных сочленениях (рис. 5). Пальпаторно: сохранялась небольшая болезненность (1 балл по Ричи) в левом плечевом и правом голеностопном суставах, правом грудинно-ключичном сочленении.

В последующие годы пациент не обращался за медицинской помощью. Состояние отмечал как удовлетворительное на фоне курсов антибиотикотерапии, проводившейся 2 раза в год по описанной выше схеме. Ухудшение самочувствия отметил на фоне пропуска курса лечения в октябре 2017 г.: возобновилась кишечная диспепсия,

● **Рисунок 3.** Биопсия слизистой оболочки залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки

● **Figure 3.** Biopsy of the mucous membrane of the postbulbar duodenum

а. Скопления PAS-положительных макрофагов. Пунктирной линией показана утолщенная ворсинка; 1 – покровный эпителий, 2 – в строме ворсинки видно большое скопление PAS-положительных макрофагов; б. Гистологическая картина кишечной липодистрофии в стадии ремиссии.

- **Рисунок 4.** Сцинтиграфия костей скелета. Сцинтиграммы от января 2005 г. и февраля 2006 г.
 ● **Figure 4.** Skeletal bone scintigraphy. Scintigrams from January 2005 and February 2006

суставной синдром. В ОАК: лейкоцитоз – $11,8-10,8 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз – $395-469 \times 10^9/\text{л}$, незначительный нейтрофилез, умеренная лимфоцитопения – 14–16%, повышение СОЭ до 30 мм/ч, гемоглобин в норме. В октябре 2017 г. возобновил курс приема бисептола, затем эритромицина, на фоне лечения отметил регресс болезненных симптомов, увеличение веса тела на 3 кг, уменьшение астении. Сохранялась изжога по ночам, эпизоды дискомфорта в эпигастрии. При ЭГДС от 13.10.2017 г.: ГЭРБ, катаральный эзофагит. Была назначена терапия амбулаторно: ИПП 20 мг препарат висмута – с положительным эффектом, изжога прекратилась, боль в эпигастрии уменьшилась. При стационарном лечении в гастроэнтерологическом отделении ГКГ МВД с 07.11.2017 г. по 29.11.2017 г.: ЭГДС от 21.11.2017 г. поверхностный гастрит. Гистологически: морфологических данных за БУ не получено (на фоне повторных курсов антибиотикотерапии). УЗИ ОБП от 10.11.2017 г.: признаки умеренных диффузных изменений печени, поджелудочной железы, хронического холецистита (вероятно, «отключенный желчный пузырь»), выраженного билиарного сладжа, деформации желчного пузыря, атеросклероза аорты. КТ ОБП (болюс), забрюшинного пространства и малого таза от 13.11.2017 г.: картина ЖКБ. Признаки панникулита. Был выписан с рекомендацией повторно госпитализироваться через 6 мес. Амбулаторно было выполнено УЗИ ОБП от 06.12.2018 г.: эхопризнаки диффузных изменений печени, поджелудочной железы. Желчный пузырь не визуализируется. Стационарное лечение в 1 хирургическом отделении ГКГ МВД с 14.02.2018 г. по 26.02.2018 г. по поводу левосторонней вправимой паховой грыжи. 20.02.2018 г. выполнена операция: грыжесечение паховой грыжи слева по Лихтенштейну. Послеоперационный период гладкий.

- **Рисунок 5.** Сцинтиграфия костей скелета. Сцинтиграммы от 27.11.2007 г. (планарные проекции)
 ● **Figure 5.** Skeletal bone scintigraphy. Scintigrams from 27.11.2007. (planar projections)

В сравнении с предыдущим исследованием отсутствует повышенное накопление РФП в левом голеностопном суставе, значительно уменьшилось накопление РФП в правом голеностопном, левом лучезапястном суставе и в мелких суставах кисти. В то же время умеренно увеличилось накопление РФП в правом лучезапястном суставе. Уменьшилось накопление РФП в средне- и нижнегрудном отделе позвоночника и в обоих крестцово-подвздошных сочленениях.

● **Рисунок 6.** Эндоскопическое исследование двенадцатиперстной кишки

● **Figure 6.** Endoscopic examination of the duodenum

При эндоскопическом исследовании залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки макроскопических изменений не обнаружено.

В мае 2018 г. пациент был вновь госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение в связи с тем, что 1,5–2 мес. назад изменился характер стула – первые порции оформленные, в дальнейшем с разжижением до кашицеобразного состояния, возникло вздутие живота, отмечал появление болевого синдрома в области лучезапястных суставов при изменении погоды, чувство изжоги, возникающее по ночам.

Самостоятельно антибактериальную терапию не возобновлял.

В ОАК: лейкоцитоз до $10,3 \times 10^9/\text{л}$, в биохимическом анализе крови: повышение ЩФ до 285 ЕД/л, рентгеноскопия желудка + энтерография: органической патологии со стороны пищевода, желудка, тонкой кишки не определено. Пассажа по тонкой кишке не нарушен. При ЭГДС (рис. 6а, б) была выполнена биопсия 5 фрагментов с визуально не измененной слизистой. Заключение: эндоскопические признаки грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. Очаговый гастрит. При гистологическом исследовании микро: кусочки слизистой оболочки

ДПК. Ворсинки тонкие, эпителий без особенностей, межэпителиальные лимфоциты не определяются. Крипты однородные. Бруннеровы железы атрофичны, в подслизистом слое картина склероза и липоматоза. В одном кусочке в подслизистом слое расположена лимфоидная бляшка. Данных за БУ в пределах исследованного материала не обнаружено. При КТ ОБП (болюс), забрюшинного пространства и малого таза: КТ-картина уплотнения клетчатки брыжейки тонкой кишки, умеренно выраженная положительная динамика. ЖКБ, конкременты желчного пузыря (10 x 6,5 мм), пузырного протока. Киста правой почки. При остеосцинтиграфии (рис. 7а, б): скнтиграфические признаки поражения плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, левого межберцового сустава, грудино-ключичных сочленений сохраняются. При МР-холангиографии МР-картина «отключенного желчного пузыря», конкрементов желчного пузыря и пузырного протока, регионарной лимфаденопатии.

В результате проведенного обследования у больного определены признаки активности БУ (КТ ОБП, скнтиграфия костей скелета), что подтвердило необходимость продолжения терапии. Была рекомендована антибиотикотерапия по схеме 1 раз в 6 мес. (бисептол 480 мг 2 р/сут, затем эритромицин 1 г/сут, чередуя по 2 нед. каждый).

Особенностью описанного выше случая является длительность наблюдения редкой в клинической практике патологии. Как и в дебюте заболевания, так и при рецидиве клинической симптоматики отмечалась артралгия, а кишечные проявления возникали позже. Согласно доступным нам литературным данным, длительность антибактериальной терапии (повторные курсы) не ограничена. В нашем случае клинические проявления БУ возобновились и нарастали после того, как пациент не провел очередной курс антибиотикотерапии, что подтверждает мнение некоторых авторов о том, что это заболевание требует пожизненного лечения. В медицинской литературе нами обнаружено относительно мало упоминаний о соотношении течения суставного синдрома и кишечных проявлений БУ. Регресс артропатии при прогрессировании заболевания ранее описывался, хотя известны и наблюдения обострения артрита при появлении кишечных симптомов [4]. Можно предположить, что в процессе прогрессирования заболевания и увеличения массы микробов происходит подавление воспалительного ответа. Так, возможно, способность макрофагов к продукции провоспалительных лимфокинов подавляется при значительном накоплении в их цитоплазме размножающихся *T. whipplei*, которые визуализируются как PAS-положительные гранулы. При значительном снижении микробной нагрузки можно ожидать деблокирования макрофагов и восстановления их способности к индукции воспалительного ответа.

В нашем случае после полугодового лечения PAS-положительные макрофаги, согласно гистологическому заключению, отсутствовали, однако сохранялся неярко

● **Рисунок 7.** Сцинтиграфия костей скелета
● **Figure 7.** Skeletal bone scintigraphy

Сцинтиграфические признаки поражения плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, левого межберцового сустава, грудино-ключичных сочленений сохраняются.

выраженный суставной синдром, что послужило поводом для продолжения антибиотикотерапии. Отказ пациента от рекомендованной терапии привел к рецидивированию заболевания через 2 года, о чем свидетельствует появление PAS-положительных макрофагов в слизистой тонкой кишки при настоящем исследовании. Все это время у пациента сохранялся неярко выраженный суставной синдром. В настоящее время известно, что жизнеспособность возбудителя заболевания в суставных структурах сохраняется на протяжении многих месяцев с момента начала эффективной антибактериальной терапии, поэтому нами выбиралась тактика продолжения антибиотикотерапии вплоть до исчезновения суставного синдрома. Нами вновь начата терапия по ранее описанной схеме, проводится динамическое наблюдение пациента.

В силу редкости заболевания до сих пор нет стандартизированных подходов к его лечению. Если круг

антибиотиков и дозы, в которых они применяются, определен, то длительность терапии остается спорной. Предлагается использовать препараты в течение 2–5 мес. ежедневно в среднетерапевтических дозах, а затем проводить интермиттирующую терапию до 9 мес. с приемом препарата через 1 или 3 дня в неделю [2]. Другие авторы считают целесообразным непрерывный прием антибиотиков сроком 1–2 года [9]. Третьи считают критерием прекращения антибиотикотерапии исчезновение PAS-положительных макрофагов в слизистой тонкой кишки.

Однако в нашем клиническом случае симптоматика артропатии, а затем и диареи нарастала, несмотря на то, что мы не выявили положительные макрофаги. Однако назначение антибактериальной терапии привело к быстрому регрессу симптоматики. По нашему мнению, исчезновение PAS-положительных макрофагов в слизистой тонкой кишки может быть критерием прекращения антибиотикотерапии. MC

Поступила/Received 24.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. М.: МИА, 2001:435–437. [Grigoriev P.Y., Yakovenko A.V. Clinical gastroenterology. M.: MIA, 2001:435–437.] (In Russ.)
2. Парфенов А.И. Болезни кишечника: Рук-во для врачей. М.: Медицина, 2000. 613 с. [Parfenov A.I. Intestinal Disease: A Guide for Doctors. M.: Medicine, 2000. 613 s.] (In Russ.)
3. Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. М.: Бином, 2002:342–364. [Tkachenko E.I., Lisovsky V.A. Errors in gastroenterology. M.: Binom, 2002:342–364.] (In Russ.)
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения. Под ред. В.Т. Ивашкина. М.: Литтерра, 2003:474–477. [Rational pharmacotherapy of digestive diseases. Under the editorship of V.T. Ivashkina. M.: Litterra, 2003:474–477.] (In Russ.)
5. Irving E.J., Hunt R.H. Evidence-based gastroenterology. Ontario, 2001. 350 p.
6. Lange U., Teichman J. Whipple arthritis diagnosis by molecular analysis of synovial fluid – current status of diagnosis and therapy. *Rheumatology*. 2003;42:473–480.
7. Feurle G., Dorken B., Shopf E. et al. HLA-B27 and defects in the T-cell system in Whipple's disease. *Eur J Clin Invest*. 1979;9:385–389.
8. Torres D.M., Harrison S.A. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. 10th ed. 2015.
9. Desnues B., Lepidi H., Raoult D. et al. Whipple's disease: intestinal infiltrating cells exhibit a transpositional pattern of M2/alternatively activated macrophages. *J Infect Dis*. 2005;192:1642–1646.
10. Benoit M., Fenollar F., Raoult D. et al. Increased levels of circulating IL-16 and in Whipple's disease. *J Immunol*. 2005;175:4575–4582.