CLINICAL CASE

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: 10.56871/UTJ.2024.14.29.016
УДК [616.98+579.86]-07+001.891+616-006.44+612.428

БОЛЕЗНЬ УИППЛА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Ирина Анатольевна Горбачева[1], Юлия Анатольевна Сычева[1], Юрий Владимирович Карпов[2], Елена Михайловна Костина[2], Валерия Георгиевна Огданская[1]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[2] Клиническая больница Святителя Луки. 195009, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46

Контактная информация: Юлия Анатольевна Сычева — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета. E-mail: Sichova66@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8006-9937 SPIN: 8760-9842

***Для цитирования*:** Горбачева И.А., Сычева Ю.А., Карпов Ю.В., Костина Е.М., Огданская В.Г. Болезнь Уиппла. Клинический случай // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 153–163. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.14.29.016

Поступила: 24.01.2024 ***Одобрена: 01.04.2024*** ***Принята к печати: 28.06.2024***

РЕЗЮМЕ. Болезнь Уиппла (БУ) — редкое хроническое системное инфекционное заболевание, вызванное грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei* (TW). БУ является мультисистемным заболеванием с вариабельной клинической симптоматикой, что создает сложности для своевременной постановки диагноза БУ. В основе диагностики БУ в настоящее время лежит выявление наличия TW в различных тканях и жидкостях организма несколькими методами: обнаруживают PAS-позитивные макрофаги при гистологическом исследовании или исследовании ДНК возбудителя методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах. Эти появившиеся методы диагностики расширили возможность выявления у больных БУ. В статье представлено собственное клиническое наблюдение пациентки, у которой была диагностирована БУ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Уиппла, лимфаденопатия забрюшинных лимфатических узлов, PAS-положительные макрофаги

WHIPPL'S DISEASE. CLINICAL CASE

© Irina A. Gorbacheva[1], Yulia A. Sycheva[1], Yuri V. Karpov[2], Elena M. Kostina[2], Valeria G. Ogdanskaya[1]

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. 6–8 L'va Tolstogo str., Saint Petersburg 197022 Russian Federation
[2] St. Luke's Clinical Hospital. 46 Chugunnaya str., Saint Petersburg 195009 Russian Federation

Contact information: Yulia A. Sycheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry. E-mail: Sichova66@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8006-9937 SPIN: 8760-9842

For citation: *Gorbacheva IA, Sycheva YuA, Karpov YuV, Kostina EM, Ogdanskaya VG*. Whippl's disease. Clinical case. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):153–163. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.14.29.016

Received: 24.01.2024 ***Revised: 01.04.2024*** ***Accepted: 28.06.2024***

ABSTRACT. Whipple's disease (BU) is a rare chronic systemic infectious disease caused by the gram-positive bacterium Tropheryma whipplei (TW). BU is a multisystem disease with variable clinical symptoms, which creates difficulties for the timely diagnosis of BU. Currently, the diagnosis of BU is based on the detection of the presence of TW in various tissues and body fluids by several methods, PAS-positive macrophages are detected during histological examination or examination of the DNA of the pathogen by PCR in biopsies. These diagnostic methods that have appeared have expanded the possibility of detecting BU in patients. The article presents the own clinical observation of a patient who has been diagnosed with BU.

KEYWORDS: Whipple's disease, retroperitoneal lymph node lymphadenopathy, PAS-positive macrophages

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Уиппла (БУ) — редкое системное инфекционное заболевание, вызванное грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei* (TW) (от греческого *trophe* — питание и *eryma* — барьер, что отражает развитие мальабсорбции при этом заболевании), с преимущественным поражением тонкой кишки, в основе которого лежит нарушение дренажа лимфатических сосудов, приводящее к нарушению всасывания нутриентов [10]. Заболевание было впервые описано в 1907 г. американским патологом Джорджем Х. Уипплом как кишечная липодистрофия [24]. Наблюдается БУ чаще у мужчин (в соотношении 30:1). Возраст заболевших — от 30 до 50 лет. За год регистрируется около 30 случаев во всем мире.

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

В 1907 г. американский патологоанатом Джордж Хойт Уиппл впервые сообщил о ранее неописанной болезни у 36-летнего врача-миссионера с мигрирующим артритом, кашлем и повышением температуры, поносом, синдромом мальабсорбции, снижением массы тела, гиперпигментацией кожи, абдоминальным отеком с мезентериальной лимфаденопатией. При вскрытии Уиппл заметил большое количество палочковидных организмов в окрашенных серебром срезах мезентериальных лимфатических узлов и предположил, что этот микроорганизм и вызвал заболевание. А при гистологическом исследовании кишечника и лимфоузлов выявлены множественные отложения липидов, в связи с чем Уиппл указал на нарушение метаболизма липидов и предложил назвать заболевание интестинальной липодистрофией. В то же время он не исключал и инфекционную этиологию заболевания [23, 25]. Следующее описание подобного синдрома появилось лишь через 23 года.

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

TW — внутриклеточный возбудитель. БУ называют «болезнью макрофагов», т.к. бактерия поглощается макрофагами слизистой оболочки тонкой кишки, которые затем мигрируют в подслизистый слой. Для визуализации TW в тканях применяют окрашивание кислотой Шиффа (PAS — periodic acid schiff) [10]. При электронной микроскопии шифф-позитивные палочковидные бациллы имеют трехслойную цитоплазматическую мембрану, окруженную клеточной стенкой, и близки к другим почвенным грамположительным актиномицетам. Выявление методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) последовательности ДНК показало, что бактерии, вызывающие болезнь Уиппла, имеют укороченный геном (927 kb). В научном исследовании, проведенном в 2003 г., было доказано, что TW является единственной бактерией с измененным метаболизмом тиреоидинредуктазы, сниженным синтезом тиоредоксина [8], которые связаны с иммунным ответом и регуляцией воспалительного процесса. За счет отсутствия локальной активности тиреоидинредуктазы и снижения экспрессии тиоредоксина в макрофагах, инфицированных TW, подавляются CD11b, CD14 и Th1-ответы [7]. В результате отсутствует достаточная дифференцировка Th1-клеток, необходимых для эффективного ответа против TW. Снижается Т-клеточное соотношение CD4+/CD8+. При этом макрофаги, несмотря на сохранную функцию фагоцитоза, теряют способность к лизису возбудителя из-за сниженной экспрессии CD11b, т. к. в них нарушается созревание фагосом. Это приводит к повышенной

экспрессии интерлейкина-10 (IL-10), CCL-18 (хемокинового лиганда 18) и трансформирующего фактора роста-β (TGF-β), низкой экспрессии IL-12 и интерферона-γ (IFN-γ). Таким образом, TW создает противовоспалительную среду, иммунная система не может справиться с инфекцией, бактерия использует макрофаги для диссеминации в них по всему организму [2]. Сначала бактерии после репликации проникают в слизистую оболочку тонкого кишечника, затем, проходя через лимфу и лимфатические узлы, оказываются в системе кровообращения, что приводит к их системному распространению в разных органах: в тонком кишечнике, головном мозге, легких, почках, костном мозге, сердце и его оболочках, а также коже [6]. Мультисистемность поражения и разнообразность клинических проявлений при этом заболевании создает диагностические сложности для своевременной постановки диагноза.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Пациенты обычно обращаются с жалобами на периодические артралгии/артрит (60–80%) с вовлечением нескольких суставов в течение многих лет. Позднее у них развивается диарея, стеаторея, потеря веса. Затем вовлекаются другие органы, в том числе сердце, почки и центральная нервная система (ЦНС). Гиперпигментация кожи встречается у 50% пациентов, также заболевание сопровождается субфебрильной температурой, лимфаденопатией. Существует мнемоническое правило клинических проявлений БУ (табл. 1).

С болезнью Уиппла ассоциируется серонегативный мигрирующий олиго- или полиартрит/артралгия, преимущественно с поражением крупных суставов [16], характеризующийся кратковременными эпизодическими приступами продолжительностью до нескольких дней, похожими на палиндромный ревматизм [15]. Артрит никак не коррелирует с кишечной диспепсией и предшествует кишечным проявлениям у 75% пациентов в среднем за 6 лет. Сакроилеит выявляется в 7% случаев, спондилоартрит — в 4% случаев.

Для развернутой стадии болезни типичны гастроинтестинальные симптомы, т.к. при БУ поражены двенадцатиперстная кишка (ДПК), тощая и подвздошная кишка. В клинической картине типичны: диарея (до 3–8 раз в сутки, со стеатореей (60–85%)); боль в параумбиликальной области по типу схваткообразной различной интенсивности, возникающая после еды (60–81%); прогрессирующая потеря веса вплоть до кахексии (79–93%), анорексия, признаки синдрома мальабсорбции. В 20–30% случаев могут возникать скрытые кровотечения из слизистой оболочки кишечника [1]. При БУ редко поражаются печень, пищевод, желудок [22]. Поражение печени сопровождается гепатомегалией, спленомегалией, асцитом. При вовлечении толстой кишки описаны случаи ошибочной диагностики язвенного колита, что приводило к резкому прогрессированию БУ на фоне стероидной терапии [14]. При дальнейшем прогрессировании заболевания возникают стойкая фебрильная лихорадка с ознобом и профузным потоотделением, тяжелый истощающий синдром (со значительной потерей веса, слабостью, атрофией мышц), абдоминальная лимфаденопатия [21].

Поражение ЦНС является третьим по частоте проявлением БУ весьма вариабелен и составляет по разным данным 6–63% [5]. В 10–15% случаев неврологическая симпто-

Таблица 1

Симптомы болезни Уиппла

Table 1

Symptoms of Whipple's disease

Wasting/weight loss / Потеря веса	**D**iarrhea / Диарея
Hyperpigmentation /Гиперпигментация кожи	**I**nterstitial nephritis / Интерстициальный нефрит
Intestinal pain / Кишечная боль	**S**kin rashes / Кожная сыпь
Pleurisy / Плеврит	**E**ye inflammation / Воспаление глаз
Pneumonitis / Пневмонит	**A**rthritis / Артрит
Lymphadenopathy / Лимфаденопатия	**S**ubcutaneous nodules / Подкожные узелки
Encephalopathy / Энцефалопатия	**E**ndocarditis / Эндокардит
Steatorrhea / Стеаторея	

матика может быть первым проявлением БУ, но иногда неврологическая картина возникает у пациента, страдающего БУ, через несколько лет после развития заболевания.

Наиболее частые симптомы поражения ЦНС — деменция (70%), а также супрануклеарная офтальмоплегия и миоклония, которые встречаются в 25–50% случаев среди больных с патологией ЦНС при БУ. Реже могут возникать эпилептические припадки, церебральная атаксия, инсомния. Сочетание медленного плавного конвергентно-дивергентного маятникообразного нистагма с синхронным сокращением жевательных или лицевых мышц наблюдаются у 20% больных с вовлечением ЦНС и, несмотря на относительную редкость возникновения, рассматриваются как патогномоничные для БУ [19].

Клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются в 30–55% случаев. Возможно поражение любой из оболочек сердца, однако наиболее часто развивается эндокардит. Последний по сравнению с инфекционным эндокардитом, вызванным другими возбудителями, имеет ряд особенностей: отсутствие предшествующей клапанной патологии сердца, нормальная температура тела, отрицательная гемокультура, нормальная эхокардиограмма (ЭхоКГ) — данные имеют место в 75% случаев [11]. Описано несколько случаев эндокардита при БУ без гастроэнтерологической симптоматики [16]. Нередко развивается гипотензия и прогрессирующая застойная сердечная недостаточность. Поражение дыхательной системы встречается у 30–40% пациентов с БУ в виде бронхита, плеврита, интерстициальной болезни легких, легочной гипертензии [4]. Гранулематозная лимфаденопатия лимфатических узлов средостения может сдавливать трахею и вызывать сухой кашель, одышку, реже удушье.

На ранней стадии БУ может поражаться кожа. Возникает сухость, гиперпигментация кожи, узловатая эритема [18]. В биопсийных образцах кожи определяются PAS-положительные макрофаги, характерные для БУ. Гиперпигментация может возникать вследствие вторичного гиперпаратиреоза [20], гипоталамической дисфункции и недостаточности надпочечников, дефицита витамина B_{12} в результате мальабсорбции [17].

Наиболее распространенными формами поражения глаз при БУ являются увеит и офтальмоплегия. Встречается диффузный хориоретинит, глаукома, кератит.

ДИАГНОСТИКА

При выполнении обзорной рентгенографии брюшной полости у пациентов с БУ обнаруживают расширение просвета тонкой кишки, заполненное газом. На фоне длительно текущей БУ становится утолщенной вся стенка кишечника, появляются дефекты наполнения вследствие сдавления увеличенными мезентериальными лимфатическими узлами [13]. Для выявления увеличения забрюшинных, медиастинальных, мезентериальных лимфатических узлов используют методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ) [6]. При наличии лимфаденопатии брюшной полости производится тонкоигольная биопсия с получением морфологического материала под эндоскопическим ультразвуковым контролем [12].

В настоящее время в основе клинической диагностики лежат выявление TW в различных тканях и жидкостях организма (несколькими методами), обнаружение PAS-позитивных макрофагов при гистологическом исследовании или исследовании ДНК возбудителя методом ПЦР в биоптатах слизистой оболочки ЖКТ, лимфатических узлов, сердечных клапанов, в синовиальной или спинномозговой жидкости, мозге, слюне, кале [9]. ПЦР позволяет поставить правильный диагноз при отрицательной PAS-окраске в биоптатах кишечника из-за неравномерного расположения бактерий в слизистой оболочке [9].

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) двенадцатиперстной кишки и проксимальных отделов тощей кишки не выявляют специфических признаков БУ — во время исследования можно обнаружить гиперемию, отечность, неравномерное утолщение складок из-за лимфостаза, неровность рельефа в виде белесовато-желтых бляшек слизистой оболочки тонкой кишки. Эффективным верифицирующим методом, устанавливающим и подтверждающим диагноз БУ, является при ЭГДС биопсия пяти участков и более постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки. При световой микроскопии в слизистой оболочке тонкой кишки и в брыжеечных лимфатических сосудах выявляются включения жира (внутриклеточно и внеклеточно). Видна инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки крупными пенистыми макрофагами, содержащими гранулы с PAS-позитивным веществом: лизосомальным

материалом распада бактерий, фагоцитированных макрофагами [1].

Для заболевания характерны лабораторные сдвиги: в клиническом анализе крови в 75% случаев может выявляться анемия, лейкоцитоз, тромбоцитоз и повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) [1]. В биохимическом анализе крови (БАК) может обнаруживаться повышение С-реактивного белка (СРБ), снижение железа, фолиевой кислоты, белка, альбумина, холестерина. Могут быть лабораторные маркеры мальабсорбции (снижение общего количества лимфоцитов, низкий сывороточный альбумин, преальбумин и трансферрин). У 90% пациентов отмечается стеаторея до 50 г/сут (у 90% пациентов) [1].

ЛЕЧЕНИЕ

Основным методом лечения БУ является длительная антибактериальная терапия, которая проводится не менее двух лет. Были опробованы несколько схем лечения, включая пенициллин, амоксициллин/клавулановую кислоту, хлорамфеникол, стрептомицин и другие аминогликозиды, макролиды, цефалоспорины, тетрациклин, доксициклин, триметоприм/сульфаметоксазол, салазопирин и гидрохлорохин. До сих пор нет общего мнения по оптимальной антибиотикотерапии для лечения болезни Уиппла. Современные рекомендации включают цефтриаксон 2 г в сутки с последующей долгосрочной терапией удвоенными дозами триметоприма/сульфадиметоксазола (160 мг/800 мг 2 раза в сутки) в течение 1–2 лет [3]. Для уменьшения вероятности неудачи лечения или рецидива необходимо применять антибиотики, проникающие через гематоэнцефалический барьер. При аллергии на триметоприм/сульфадиметоксазол применяют тетрациклин.

Симптоматическая терапия включает коррекцию метаболических и водно-электролитных расстройств, восполнение дефицита витаминов.

Считается, что через 5 лет рецидивы наблюдаются в среднем в 33% случаев у пациентов, получающих длительную терапию.

Чаще всего развиваются неврологические рецидивы, которые особенно трудно лечить. Противорецидивная терапия включает в себя цефтриаксон 2 г внутривенно 2 раза в сутки или меропенем в течение 4 недель с последующим назначением доксициклина 100 мг 2 раза в сутки + гидроксихлорохин 200 мг 3 раза в сутки или триметоприма/сульфадиметоксазола 2 раза в сутки в течение года. ПЦР-диагностика используется для оценки эрадикации или персистенции инфекции, а также при принятии решения о выборе препарата, пути введения, продолжительности и коррекции антибиотикотерапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Л., 52 года, работающая кладовщиком, поступила 11.10.2023 г. в терапевтическое отделение Клинической больницы Святителя Луки, с жалобами на субфебрильную лихорадку (до 37,5 °С), снижение аппетита, потерю массы тела на 11 кг за последний год, отмечала учащение стула до 2–3 раз в сутки (полуоформленного, без патологических примесей). Кроме того, пациентку беспокоил кашель с трудноотделяемой мокротой.

Из анамнеза было известно, что Л. считает себя больной с 2021 г., когда на фоне полного благополучия у нее стала периодически 1 раз в 4 дня повышаться температура тела до 39 °С к вечеру с ознобами. Справиться с температурой удавалось приемом 1 таблетки парацетамола. Затем подъемы температуры постепенно учащались, и повышения температуры к вечеру стали ежедневными. В марте 2022 г. с данными жалобами пациентка обратилась к терапевту по месту жительства. Предварительно был установлен диагноз: Лихорадка неясного генеза. Проведено обследование: впервые выявлена анемия и увеличение СОЭ (в клиническом анализе крови от 18.03.2022 г. гемоглобин — 119 г/л, СОЭ — 41 мм/ч), повышение СРБ (24,76 мг/л).

Для уточнения заболевания были выполнены:

- УЗИ органов брюшной полости, обнаружены: дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), диффузные изменения поджелудочной железы, незначительное уплотнение чашечно-лоханочной системы левой почки (по типу минерализии);
- УЗИ щитовидной железы: без патологии;
- УЗИ органов малого таза: УЗ-признаки миомы матки, параовариальная киста правого яичника, асцит;
- УЗИ сердца (ЭхоКГ): структурной и функциональной патологии сердца не выявлено;
- УЗИ молочных желез: диффузный фиброаденоматоз.

Анализы на наличие вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), вирусных гепатитов В и С были отрицательными.

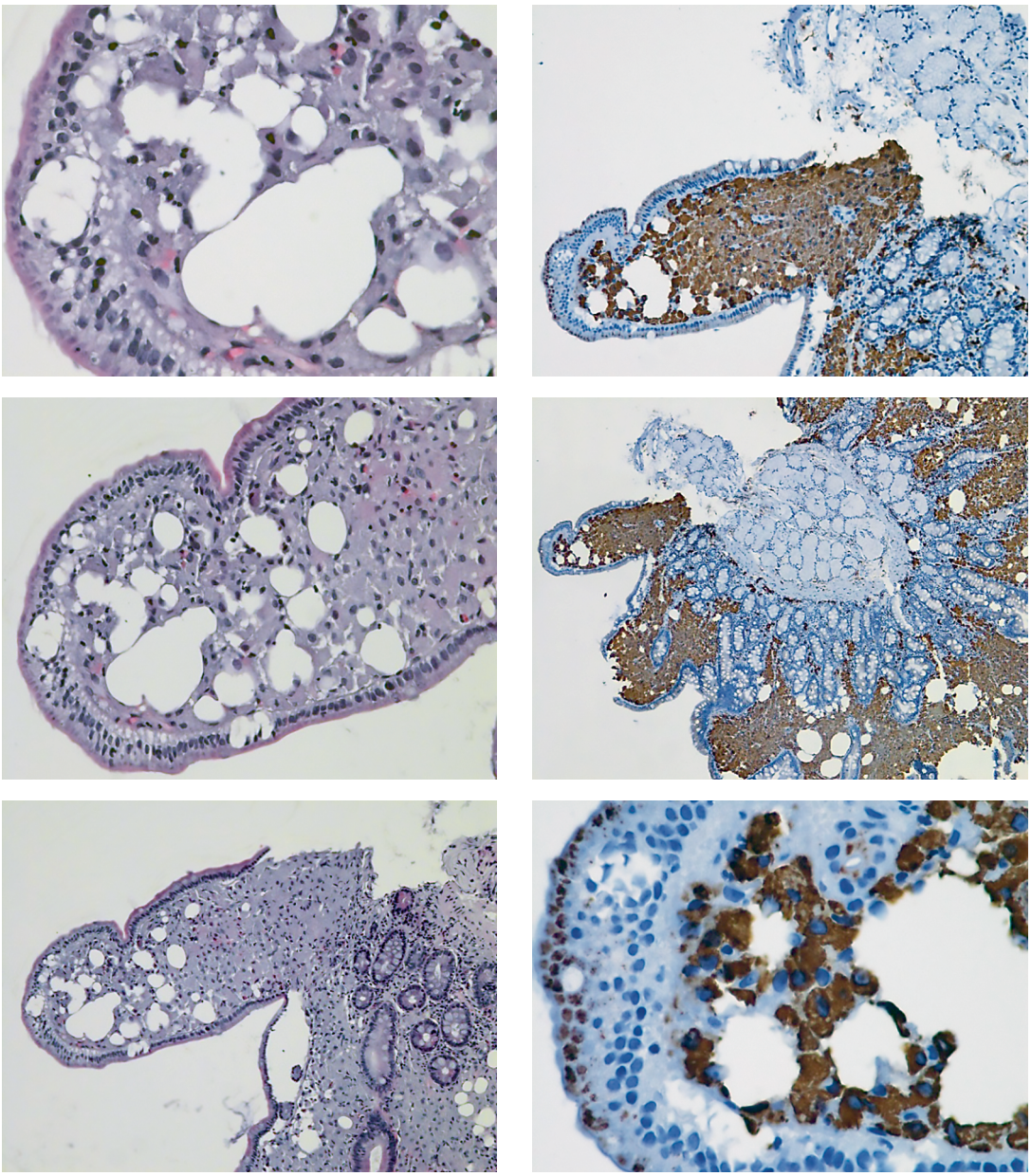
Пациентка была осмотрена инфекционистом, рекомендованный анализ толстой капли на малярию выполнен не был. После консультации эндокринолога было предварительно заподозрено заболевание: АИТ? (аутоиммунный тиреоидит), субклинический гипотиреоз. Интермиттирующая лихорадка; был назначен эутирокс (левотироксин) 25 мкг в сутки утром. По поводу выявленной железодефицитной анемии (ЖДА) терапевтом был назначен препарат железа (Ферретаб). В течение месяца пациентка принимала назначенную терапию, на фоне которой самочувствие не улучшилось. Через месяц пациентка вновь с сохраняющимися жалобами на повышение температуры обратилась к терапевту. Помимо лихорадки пациентку стал беспокоить кашель, было отмечено снижение веса. Рентгенологическое исследование изменений со стороны органов грудной клетки не выявило. В выполненных анализах было обнаружено снижение гемоглобина, повышение мочевой кислоты, снижение витамина D. С учетом клинических проявлений и результатов обследования был установлен диагноз: Острый трахеит. АИТ, субклинический гипотиреоз. Подагра. ЖДА легкой степени. Дефицит витамина D. Проводилось лечение антибиотиками, муколитиками, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), противоподагрическим средством, препаратами железа. Данная терапия вновь не дала положительного эффекта, поэтому пациентка перестала обращаться в поликлинику. Однако в феврале 2023 г. беспокоящее ее регулярное повышение температуры тела с продолжающимся и значимым снижением веса до 11 кг, заставило пациентку прийти на прием к гастроэнтерологу. Пациентка была направлена на госпитализацию в СПбГУЗ «Клиническая больница Св. Луки» для дообследования и уточнения заболевания.

При объективном осмотре состояние больной было удовлетворительным. Положение в постели активное. Телосложение правильное, нормостенический тип конституции, рост — 160 см, вес — 52 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 20,31 кг/м². Кожные покровы чистые, бледной окраски. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые. Лимфатические узлы (затылочные, шейные, надключичные, подмышечные, паховые) не пальпировались, безболезненные. На дистальных фалангах пальцев рук вокруг ногтевой пластины отмечалась гиперемия с кровоточащими дефектами кожи. Выявлялась пастозность стоп. Суставы: конфигурация не изменена, гиперемии, припухлости нет, ограничены активные и пассивные движения в левом плечевом суставе. Щитовидная железа не увеличена, умеренно плотной консистенции. Зев чистый, миндалины не увеличены, язык розовый, влажный, сосочки языка умеренно выражены. Пульс симметричный, 96 уд./мин, ритмичный, удовлетворительного наполнения, не напряжен. Артериальное давление во время осмотра: 106/68 мм рт.ст. Границы относительной сердечной тупости: правая — 1,0 см кнаружи от *l. sternalis dextra*, левая — в пятом межреберье по *l. medioclavicularis sinistra*, верхняя — третье межреберье. Границы абсолютной сердечной тупости: правая — *l. sternalis sinistra*, верхняя — нижний край IV ребра, левая — *l. parasternalis sinistra*. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. Со стороны системы органов дыхания изменения: частота дыхания (ЧД) 14 в минуту. Дыхание было ритмичное. Грудная клетка правильной формы, симметричная. Голосовое дрожание не изменено. Границы легких не изменены. При перкуссии легких определялся легочный звук с коробочным оттенком. Дыхание жесткое, проводилось во все отделы. Побочных дыхательных шумов не было.

При осмотре живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Слепая, сигмовидная кишка, поперечно-ободочная кишка при глубокой пальпации — безболезненные, не спазмированы. Печень из-под реберной дуги не выступала, край печени умеренной плотности, безболезненный. Селезенка и почки не пальпировались. Поколачивание по области поясницы было безболезненно с обеих сторон.

За время наблюдения лабораторные данные свидетельствовали об анемии средней степени. В клиническом анализе крови от 12.10.23 г.: снижение гемоглобина — 86 г/л, гематокрита — 28,8%, MCV (средний объем эритроцитов) — 69,2 фл, MCH (среднее содержание гемоглобина) — 20,7 пг, снижение сывороточного железа до 0,34 мкмоль/л, выявлено изменение белкового и липидного обмена: снижение альбумина (28,4 г/л), триглицеридов (0,1 ммоль/л), ЛПВП (липопротеинов высокой плотности) (0,33 ммоль/л), снижение до нижней границы нормы холестерина (4 ммоль/л), увеличение СРБ (24,76 мг/л).

Проведенное рентгенологическое исследование органов грудной клетки патологии не выявило. На электрокардиограмме (ЭКГ) — ритм синусовый, местные нарушения вну-



а/a

б/b

Рис. 1. Микропрепараты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: *а* — окраска гематоксилином–эозином, увеличение 400; *б* — окраска CD68, увеличение 40

Fig. 1. Micropreparations of duodenal intestine: *a* — staining hematoxylin–eosin, magnification 400; *b* — CD68 staining, magnification 40

трижелудочковой проводимости, неспецифические изменения реполяризации в области нижней стенки левого желудочка. Пациентка проконсультирована врачом-неврологом, который диагностировал хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК) 1с смешанного генеза с рассеянной очаговой симптоматикой, также была осмотрена врачом-психиатром, сделавшим заключение об органическом расстройстве личности? Фиброколоноскопия выявила наличие внутреннего геморроя, вне обострения.

Проведенная пациентке ЭГДС показала, что пищевод свободно проходим, слизистая оболочка его бледно-розовая, гладкая, стенки эластичные. Вены не расширены. Кардиальный жом плотно смыкается на расстоянии 40 см от резцов, Z-линия на уровне кардиального жома. Желудок обычной формы, натощак содержит умеренное количество прозрачного секрета без примеси желчи. На стенках — пенистый слизистый секрет, отмыт. Слизистая оболочка в теле желудка гиперемирована, гладкая, блестящая. Складки средней высоты, хорошо расправляются при инсуффляции воздуха. При осмотре на инверсии угол Гиса острый, кардиальный жом смыкается плотно. Перистальтика нижней трети тела и антрума ровными волнами прослеживается по всем кривизнам до привратника. Слизистая оболочка в антральном отделе гладкая, гиперемированная, блестящая, атрофичная. Привратник ритмично смыкается. Луковица округлой формы, слизистая оболочка ее бархатистая, розовая, ворсинки гипертрофированы, отечные. Слизистая оболочка постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки розовая, бархатистая, ворсинки гипертрофированы, отечные, в просвете — прозрачная желчь, забраны два биоптата. Проекция большого дуоденального сосочка (БДС) — без видимой патологии. Установлена эритематозная гастропатия с атрофией слизистой желудка С-3 (по Kimura–Takemoto). Эндоскопическая картина дуоденита? Целиакии? Болезни Уиппла? Во время исследования были взяты биоптаты постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки.

Гистологическое исследование показало наличие морфологической картины болезни Уиппла (рис. 1, *а*, *б*), а проведенный иммуногистохимический метод получен положительным. У больной был установлен диагноз: Болезнь Уиппла, впервые выявленная.

Биоптаты двенадцатиперстной кишки представлены слизистой оболочкой. Ворсинки округлой формы, укорочены, уплощены и расширены за счет множественных оптически пустых пространств округлой и овальной формы, выраженной инфильтрации собственной пластинки PAS-позитивными макрофагами, слабой диффузно-очаговой инфильтрации лимфоцитами, плазматическими клетками, эозинофильными лейкоцитами, единичными нейтрофильными лейкоцитами. Макрофагальный инфильтрат распространяется от собственной мышечной пластинки между криптами до верхушек ворсин. При окраске гистологических срезов по Граму грамположительные некислотоустойчивые бактерии TW достоверно не определяются. При окраске гистологических срезов по Цилю–Нильсену (с позитивным контролем) кислотоустойчивые бактерии не выявлены.

Пациентке была назначена этиотропная терапия: раствор цефтриаксона 2 г внутривенно капельно № 14; другие назначения: раствор феринжект 500 мг внутривенно капельно 1 раз в неделю, общим курсом 3 инфузии, панкреатин 25 тыс. ЕД по 1 таблетке 3 раза в сутки, длительно, во время еды. Поскольку при болезни Уиппла часто поражается сердечно-сосудистая система без клинических проявлений, была проведена ЭхоКГ сердца, в результате которой было обнаружено утолщение створок митрального клапана. Митральная регургитация (МР) 1 степени, трикуспидальная регургитация (ТР) 1 степени, пульмональная регургитация (ПР) 1 степени. В остальном без изменений. Было также проведено УЗИ органов брюшной полости (от 20.10.23 г.), которое выявило отек, утолщение большого сальника, нефроптоз с обеих сторон. Асцит (хилезный асцит?). При лабораторном контроле (от 20.10.23 г.) отмечалось повышение уровня СРБ до 56 мг/л. Клинический анализ крови: гемоглобин — 96 г/л, тромбоциты 341×10^9/л.

Лабораторный контроль от 27.10.23 г.: железо — 14,79 мкмоль/л, общий белок — 72,2 г/л, альбумин — 31,2 г/л, СРБ — 14,3 мг/л. Липидограмма: ЛПВП — 0,6 ммоль/л, холестерин — 2,2 ммоль/л. ТГ (триглицериды) — 0,7 ммоль/л. Клинический анализ крови: гемоглобин — 106 г/л, гематокрит — 34,5%, MCV — 73,6 фл, MCH — 22,6 пг, тромбоциты — 405×10^9/л (результаты представлены в табл. 2).

В течение всей госпитализации пациентка контролировала вес. К концу госпитализации вес не снижался, температура тела нормализовалась.

После курса терапии цефтриаксоном была переведена на прием бисептола по 480 мг по

Таблица 2

Данные клинического анализа крови

Table 2

Data of blood panel

Дата / Date	Hb г/л / g/l	RBC 10^{12}	HCT %	MCV фл / fl	MCH пг / pg	PLT 10^9	WBC 10^9	EO 10^9	LYM 10^9	MON 10^9	BASO 10^9
12.10.23	86	4,16	28,8	69,2	20,7	313	6,4	0,2	1,4	0,3	0,1
20.10.23	106	4,69	31,7	70,1	21,2	405	8,5	0,3	1,6	0,3	0,1
01.11.23	113	4,89	36,9	75,5	23,1	365	8,6	0,3	2,1	0,4	0,1

Примечание: WBC — лейкоциты; RBC — эритроциты; HGB — гемоглобин; HTC — гематокрит; MCV — средний объем эритроцитов; MCH — среднее содержание гемоглобина в эритроците; PLT — тромбоциты; LYM — лимфоциты; MON — моноциты; EO — эозинофилы; BASO — базофилы.

Note: WBC — white blood cells; RBC — red blood cells; HGB — hemoglobin; HTC — hematocrit; MCV — mean corpuscular volume; MCH — mean concentration hemoglobin; PLT — platelets; LYM — lymphocyte; MON — monocytes; EO — eosinophils; BASO — basophil.

2 таблетки 2 раза в сутки. В динамике СРБ снизился до 9,1 мг/л. Гемоглобин — 113 г/л. Вес сохранялся в пределах 51 кг. Стул стал оформленным до 1 раза в сутки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение показывает трудность диагностики БУ и то, насколько данное заболевание может иметь стертую клиническую картину. Мультисистемность поражения и неспецифические проявления БУ представляют диагностические сложности для постановки диагноза, в связи с этим заболевание часто выявляется на поздних стадиях течения. Без антибиотикотерапии в 100% случаев болезнь приводит к летальному исходу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

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

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

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

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белов Б.С. Болезнь Уиппла. РМЖ. 2014;28:2063.
2. Alzahrani A.S., Al Sheef M. Severe primary hyperparathyroidism masked by asymptomatic celiac disease. Endocrine Practice. 2008;14(3):347–350. DOI: 10.4158/EP.14.3.347.
3. Apstein M.D., Schneider T. Whipple's disease. UpToDate. [Электронный ресурс] Wolters Kluwer, Waltham, MA. URL: http://www.uptodate.com/contents/whipples-disease.
4. Baloira A., Nunez M., Tumbeiro M. et al. Pulmonary hypertension associated with Whipple disease. Eur Respir Rev. 2014;23:533–536. DOI: 10.1183/09059180.00005714.
5. Compain C., Sacre K., Puechal X. et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. Medicine (Baltimore). 2013;92:324–330. DOI: 10.1097/MD.0000000000000010.

6. Chizinga M., Schiliro D., Mullin B., Barrie R. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease. ID Cases. 2017;9:50–52. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.002.
7. Desnues B., Ihrig M., RaoultD. Mege J.-L. Whipple's Disease: a Macrophage. Disease Clin Vaccine Immunol. 2006;13(2):170–178. DOI: 10.1128/CVI.13.2.170-178.2006.
8. Dutly F., Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". Clin Microbiol Rev. 2001;14:561–583. DOI: 10.1128/CMR.14.3.561-583.2001.
9. Edouard S., Fenollar F., Raoult D. The rise of Tropheryma whipplei: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center. J Clin Microbiol. 2012;50(12):3917–3920. DOI: 10.1128/JCM.01517-12.
10. la Scola B., Fenollar F., Fournier P-E. et al. Description of Tropheryma whipplei gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2001;51(4):1471–1479. DOI: 10.1099/00207713-51-4-1471.
11. Fenollar F., Célard M., Lagier J.C. et al. Tropheryma Whipplei endocarditis. Emerg Infect Dis. 2013;19(11):1721–1730. DOI: 10.3201/eid1911.121356.
12. Gornals J.B., Baixeras N., Pales M.J. et al. Diagnosis of Whipple's disease by EUS-guided-FNA and endoscopic biopsy at the same procedure. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;75(4):895–896. DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.030.
13. Grebenev A.L., Myagkova L.P. Bowel diseases (modern advances in diagnosis and therapy). Medicine. 2012;5:130–132. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1045.
14. Klochan C., Anderson T. A., Rose D. et al. Nearly Fatal Case of Whipple's Disease in a Patient Mistakenly on Anti-TNF TherapyACG. Case Rep J. 2013;1(1):25–28. DOI: 10.14309/crj.2013.11.
15. Krol C.G., de Meijer P.H. Palindromic rheumatism: consider Whipple's disease. Int J Rheum Dis. 2013;16:475–476. DOI: 10.1111/1756-185X.12084.
16. Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center Medicine (Baltimore). 2010;89(5):337–334. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8.
17. Mori K., Ando I., Kukita A. Generalized hyperpigmentation of the skin due to vitamin B12 deficiency. Journal of Dermatology. 2001;28(5):282–285. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00134.x.
18. Paul J., Schaller J., Rohwedder A., Carlson J.A. Treated Whipple disease with erythema nodosum leprosum-like lesions: cutaneous PAS-positive macrophages slowly decrease with time and are associated with lymphangiectases: a case report. Am J Dermatopathol. 2012;34:82–187. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318221ba55.
19. Ratnaike R.W. Whipple's disease. Postgrad. Med. J. 2000;76:760–766. DOI: 10.1136/pmj.76.902.760.
20. Ruben A., Dolmans V., Boel C.H.E. et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of Tropheryma whipplei infections. Clin Microbiol Rev. 2017;30:529–555. DOI: 10.1128/CMR.00033-16.
21. Schwartzman S., Schwartzman M. Whipple's disease. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39:313–321. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.03.005.
22. Smyth C., Kelleher D., Keeling P.W. Hepatic manifestations of gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease, celiac disease, and Whipple's disease. Clin Liver Dis. 2002;6: 013–1032. DOI: 10.1016/s1089-3261(02)00055-7.
23. Textbook of Gastroenterology, 5th edition. Fantry G.T., Fantry L.E., James S.P., Yamada T. Chichester. UK: Willey-Blackwell. 2009;5:1225–1244. DOI: 978-1-444-35941-1.
24. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. 1907;18:82–393.
25. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic issues. John Hopkins Hospital Bulletin. 1907;18:382–391.

REFERENCES

1. Belov B.S. Bolezn' Uippla. [Whipple's disease]. RMJ. 2014;28:2063. (in Russian).
2. Alzahrani A.S., Al Sheef M. Severe primary hyperparathyroidism masked by asymptomatic celiac disease. Endocrine Practice. 2008;14(3):347–350. DOI: 10.4158/EP.14.3.347.
3. Apstein M.D., Schneider T. Whipple's disease. UpToDate. [Electronic resource] Wolters Kluwer, Waltham, MA. URL: http://www.uptodate.com/contents/whipples-disease.
4. Baloira A., Nunez M., Tumbeiro M. et al. Pulmonary hypertension associated with Whipple disease. Eur Respir Rev. 2014;23:533–536. DOI: 10.1183/09059180.00005714.
5. Compain C., Sacre K., Puechal X. et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. Medicine (Baltimore). 2013;92:324–330. DOI: 10.1097/MD.0000000000000010.
6. Chizinga M., Schiliro D., Mullin B., Barrie R. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease. ID Cases. 2017;9:50–52. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.002.
7. Desnues B., Ihrig M., RaoultD. Mege J.-L. Whipple's Disease: a Macrophage. Disease Clin Vaccine Immunol. 2006;13(2):170–178. DOI: 10.1128/CVI.13.2.170-178.2006.
8. Dutly F., Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". Clin Microbiol Rev. 2001;14:561–583. DOI: 10.1128/CMR.14.3.561-583.2001.

9. Edouard S., Fenollar F., Raoult D. The rise of Tropheryma whipplei: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center. J Clin Microbiol. 2012;50(12):3917–3920. DOI: 10.1128/JCM.01517-12.
10. la Scola B., Fenollar F., Fournier P-E. et al. Description of Tropheryma whipplei gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2001;51(4):1471–1479. DOI: 10.1099/00207713-51-4-1471.
11. Fenollar F., Célard M., Lagier J.C. et al. Tropheryma whipplei endocarditis. Emerg Infect Dis. 2013;19(11):1721–1730. DOI: 10.3201/eid1911.121356.
12. Gornals J.B., Baixeras N., Pales M.J. et al. Diagnosis of Whipple's disease by EUS-guided-FNA and endoscopic biopsy at the same procedure. Gastrointestinal Endoscopy. 2012;75(4):895–896. DOI: 10.1016/j.gie.2011.11.030.
13. Grebenev A.L., Myagkova L.P. Bowel diseases (modern advances in diagnosis and therapy). Medicine. 2012;5:130–132. DOI: 10.3748/wjg.v22.i3.1045.
14. Klochan C., Anderson T. A., Rose D. et al. Nearly Fatal Case of Whipple's Disease in a Patient Mistakenly on Anti-TNF TherapyACG. Case Rep J. 2013;1(1):25–28. DOI: 10.14309/crj.2013.11.
15. Krol C.G., de Meijer P.H. Palindromic rheumatism: consider Whipple's disease. Int J Rheum Dis. 2013;16:475–476. DOI: 10.1111/1756-185X.12084.
16. Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center Medicine (Baltimore). 2010;89(5):337–334. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8.
17. Mori K., Ando I., Kukita A. Generalized hyperpigmentation of the skin due to vitamin B12 deficiency. Journal of Dermatology. 2001;28(5):282–285. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2001.tb00134.x.
18. Paul J., Schaller J., Rohwedder A., Carlson J.A. Treated Whipple disease with erythema nodosum leprosum-like lesions: cutaneous PAS-positive macrophages slowly decrease with time and are associated with lymphangiectases: a case report. Am J Dermatopathol. 2012;34:82–187. DOI: 10.1097/DAD.0b013e318221ba55.
19. Ratnaike R.W. Whipple's disease. Postgrad. Med. J. 2000;76:760–766. DOI: 10.1136/pmj.76.902.760.
20. Ruben A., Dolmans V., Boel C.H.E. et al. Clinical manifestations, treatment, and diagnosis of Tropheryma whipplei infections. Clin Microbiol Rev. 2017;30:529–555. DOI: 10.1128/CMR.00033-16.
21. Schwartzman S., Schwartzman M. Whipple's disease. Rheum Dis Clin North Am. 2013;39:313–321. DOI: 10.1016/j.rdc.2013.03.005.
22. Smyth C., Kelleher D., Keeling P.W. Hepatic manifestations of gastrointestinal diseases: inflammatory bowel disease, celiac disease, and Whipple's disease. Clin Liver Dis. 2002;6: 013–1032. DOI: 10.1016/s1089-3261(02)00055-7.
23. Textbook of Gastroenterology, 5th edition. Fantry G.T., Fantry L.E., James S.P., Yamada T. Chichester. UK: Willey-Blackwell. 2009;5:1225–1244. DOI: 978-1-444-35941-1.
24. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital. 1907;18:82–393.
25. Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic issues. John Hopkins Hospital Bulletin. 1907;18:382–391.