

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100>  
УДК 616.98:579.873]-07-08



## Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы

С.Н. Мехтиев<sup>1,6</sup>, О.А. Мехтиева<sup>1,6</sup>, Е.Ю. Калинина<sup>2,3</sup>, В.Е. Карев<sup>4</sup>,  
А.В. Ванян<sup>5,6</sup>, О.М. Берко<sup>6,\*</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>6</sup> Гастроэнтерологический центр «Эксперт», Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Цель:** предоставить основную информацию по болезни Уиппла, необходимую для своевременной диагностики и лечения данного заболевания, на примере клинического наблюдения.

**Основные положения.** Болезнь Уиппла — редкое системное инфекционное заболевание, с которым могут столкнуться терапевты, гастроэнтерологи, ревматологи и врачи других специальностей. Заболеваемость крайне низка и составляет 1 случай на 1–10 млн человек. Редкость болезни Уиппла приводит к гиподиагностике в пользу более часто встречаемых заболеваний. Это, в свою очередь, может ухудшить прогноз пациента, поскольку отсрочит время установления правильного диагноза и начала необходимой терапии. Пациент 50 лет предъявлял жалобы на похудание на 10 кг за 5 месяцев, абдоминальную боль и вздутие живота, боли в суставах стоп и кистей, плечевых суставах, которые сопровождались припухлостью и гиперемией. Заболевание началось с суставного синдрома с присоединением диареи и проявлений мальабсорбции (железодефицитная анемия, гипоальбуминемия, гипохолестеринемия). Диагноз установлен на основании морфологических изменений в биоптатах постбульбарного отдела двенадцатиперстной кишки с утолщением ворсин и скоплениями в строме крупных макрофагов (CD68<sup>+</sup>) с широкой светлой цитоплазмой, содержащих обильные скопления ШИК-позитивных, негативных при окрашивании карболовым фуксином по Цилю — Нильсену и аурамин-родамином (при микроскопии в режиме люминесценции) коротких палочек, а также за счет формирования многочисленных оптически пустых мелких и более крупных полостей. Лечение внутривенными инъекциями цефтриаксона 2 г в сутки в течение 14 дней и триметоприм/сульфаметоксазолом 1920 мг в течение 8 месяцев привело к улучшению самочувствия, нормализации лабораторных показателей, эндоскопической и морфологической картины. Лечение триметоприм/сульфаметоксазолом планируется продолжить до 12 месяцев или более при необходимости.

**Заключение.** Своевременное установление диагноза и начало антибактериальной терапии позволят избежать поздних осложнений заболевания, в том числе летального исхода.

**Ключевые слова:** болезнь Уиппла, *Tropheryma whipplei*, мальабсорбция, триметоприм/сульфаметоксазол

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Калинина Е.Ю., Карев В.Е., Ванян А.В., Берко О.М. Болезнь Уиппла: клинический случай и обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(6):88–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100>

### The Result of Timely Therapy for Whipple's Disease: a Clinical Case

Sabir N. Mekhtiev<sup>1,6</sup>, Olga A. Mekhtieva<sup>1,6</sup>, Elena Yu. Kalinina<sup>2,3</sup>, Vadim E. Karev<sup>4</sup>, Arsen V. Vanyan<sup>5,6</sup>, Olesya M. Berko<sup>6,\*</sup>

<sup>1</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>4</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>5</sup> North-Western Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Gastroenterological Center "Expert", Saint Petersburg, Russian Federation

**Aim:** to provide basic information on Whipple's disease necessary for timely diagnosis and treatment, using the example of clinical observation.

**Key points.** Whipple's disease is a rare systemic infectious disease that internists, gastroenterologists, rheumatologists, and other physicians may encounter. The incidence of Whipple's disease is extremely low and amounts to 1 case per 1,000,000–10,000,000 people. The low prevalence of pathology can lead to underdiagnosis in favour of more common diseases. This, in turn, may worsen the patient's prognosis, as it will delay the time for establishing the correct diagnosis and initiating the necessary therapy. A 50-year-old man complained of losing 10 kg of weight over 5 months, abdominal pain and bloating, pain in the joints of feet, and shoulders, accompanied by swelling and hyperemia. The disease began with articular syndrome followed by diarrhea and manifestations of malabsorption (iron deficiency anemia, hypoalbuminemia, hypercholesterolemia). The diagnosis was established on the basis of morphological changes in biopsy samples of the postbulbar part of the duodenum. The identified changes were represented by thickening of the villi and accumulations in the stroma of large macrophages (CD68<sup>+</sup>) with wide light cytoplasm containing abundant accumulations of PAS-positive, negative when stained with carbol fuchsin according to Ziehl — Nielsen and auramine-rhodamine (under microscopy in luminescence mode) short rods, as well as numerous optically empty small and larger cavities. Treatment with intravenous injections of ceftriaxone 2 g per day for 14 days and trimethoprim/sulfamethoxazole 1920 mg per day for 8 months led to improved health, normalization of laboratory parameters, endoscopic and morphological findings. Treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole is planned to be continued for up to 12 months or longer if necessary.

**Conclusion.** Timely diagnosis and initiation of antibiotic therapy will help to avoid late complications of the disease, including death.

**Keywords:** Whipple's disease, *Tropheryma whipplei*, malabsorption, trimethoprim/sulfamethoxazole

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Mekhtiev S.N., Mekhtieva O.A., Kalinina E.Yu., Karev V.E., Vanyan A.V., Berko O.M. The Result of Timely Therapy for Whipple's Disease: a Clinical Case. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(6):88–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100>

### Эпидемиология болезни Уиппла

Болезнь Уиппла (БУ) — системное инфекционное заболевание, вызываемое бактерией *Tropheryma whipplei*, с поражением тонкой кишки, мезентериальных лимфатических узлов и с внекишечными проявлениями. Впервые патологию описал американский врач-патологоанатом Джордж Хойт Уиппл в 1907 г. как кишечную липодистрофию [1], к 2021 г. (через 114 лет) в литературе накопилось описание около 1200 случаев данной патологии [2]. Ежегодная заболеваемость крайне низка и составляет, по разным данным, от 1–6 случаев на 10 млн [3] до 1–3 случаев на 1 млн человек [4, 5]. Считается, что БУ чаще встречается у мужчин европеоидной расы старше 40 лет [6].

По результатам национального исследования США, включавшего практически 36 млн медицинских карт за период 2012–2017 гг., распространенность БУ составляет 9,8 случая на 1 млн населения, при этом чаще болезнь выявляется у представителей европеоидной расы и лиц старше 65 лет. Различий в распространенности в зависимости от пола в этом популяционном исследовании обнаружено не было [7].

### Этиология и патогенез

Характерна распространенность БУ среди людей, контактирующих с землей, животными и сточными водами. Возбудитель болезни *Tropheryma whipplei* — грамположительные актиномицеты. Попадая в тонкую кишку человека, они захватываются макрофагами слизистой оболочки, которые

затем мигрируют в подслизистый слой. *T. whipplei* способна подавлять иммунологический ответ, в результате чего макрофаги, несмотря на сохранную функцию фагоцитоза, теряют способность к лизису возбудителя. Нарастающая инфильтрация из пораженных *T. whipplei* макрофагов приводит к сдавлению лимфатических сосудов ворсинок тонкой кишки, вызывая лимфостаз и синдром мальабсорбции. Первыми нарушению всасывания подвергаются жиры, постепенно накапливаясь в собственной пластинке слизистой оболочки кишки (в связи с чем возникло название «жировая липодистрофия»). Затем нарушается абсорбция остальных макро- и микроэлементов. Апоптоз пораженных макрофагов сопровождается высвобождением возбудителя с его последующей диссеминацией через лимфатические и кровеносные сосуды с системным распространением в тонкую кишку, головной мозг, сердце, легкие, почки, костный мозг, кожу и суставы [3, 6, 8–11].

### Клиническая картина

Особенности патогенеза обуславливают полиморфизм клинических проявлений. В классическом варианте (около 80 % случаев) БУ имеет стадийное течение.

Ранняя (латентная, продромальная) фаза характеризуется неспецифическими симптомами и может длиться до 6–8 лет. До 90 % пациентов в этой фазе имеют мигрирующий полиартрит периферических суставов (голеностопных, коленных, плечевых, лучезапястных, кистей) и аксиальный спондилоартрит. Обращение к ревматологу

на данном этапе может привести к ложному диагнозу серонегативного поли- или олигоартрита, а назначение иммуносупрессивной терапии ухудшает клиническую картину.

У 40–60 % пациентов развивается субфебрильная перемежающаяся лихорадка, лимфаденопатия и гиперпигментация открытых участков кожи. Последнее нередко ошибочно трактуется как болезнь Аддисона.

Через 6–8 лет болезнь переходит в прогрессирующую форму (развернутая фаза), для которой характерно появление гастроинтестинальных симптомов: диареи (70–85 %), боли в животе (50–90 %) и потери массы тела (80–90 %). Стул, как правило, водянистый, возникает эпизодически, сопровождается коликообразными болями в животе. Изолированная стеаторея встречается довольно редко. Потеря веса в среднем составляет 11 кг (описаны случаи потери веса от 3 до 36 кг).

В дальнейшем (поздняя фаза, в среднем через 8 лет) может присоединиться неврологическая симптоматика, спектр проявлений которой весьма широк (от головных болей и бессонницы до мозжечкового паралича, эпилепсии и паралича глазодвигательного нерва). Стоит отметить, что вовлечение центральной нервной системы (ЦНС) происходит сравнительно нечасто, всего в 20–30 % случаев.

Также при поздней фазе заболевания описаны поражение легких (длительный кашель, боль, ассоциированная с плевритом; от 35 до 65 %), сердца (патологические шумы, в т. ч. шум трения перикарда, нарушения проводимости по данным ЭКГ; от 35 до 60 %), глаз (потеря зрения, увеит и ретинит) и других органов (единичные случаи) [4, 6, 12].

### Диагностика

Лабораторные анализы часто показывают повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), количества лейкоцитов и тромбоцитов. Кроме того, в рамках синдрома мальабсорбции характерны железодефицитная анемия, гипопротейнемия и гипоальбуминемия, гипохолестеринемия, дефицит витаминов и микроэлементов (железа, кальция и других) [3, 4].

При подозрении на БУ по данным клинической картины и анализов крови необходимо подтвердить наличие возбудителя *T. whipplei* с помощью гистологического исследования или полимеразной цепной реакции (ПЦР). В качестве материала можно использовать любую ткань, поражение которой объясняет имеющуюся симптоматику, однако стандартом считается исследование слизистой оболочки дистального отдела двенадцатиперстной кишки (ДПК). Взятие спинномозговой жидкости необходимо для исключения вовлечения в патологические процессы ЦНС. Вариант алгоритма обследования пациентов с подозрением на БУ представлен на рисунке 1 [4].

На протяжении десятилетий подтверждение диагноза основывалось на выявлении диастазорезис-

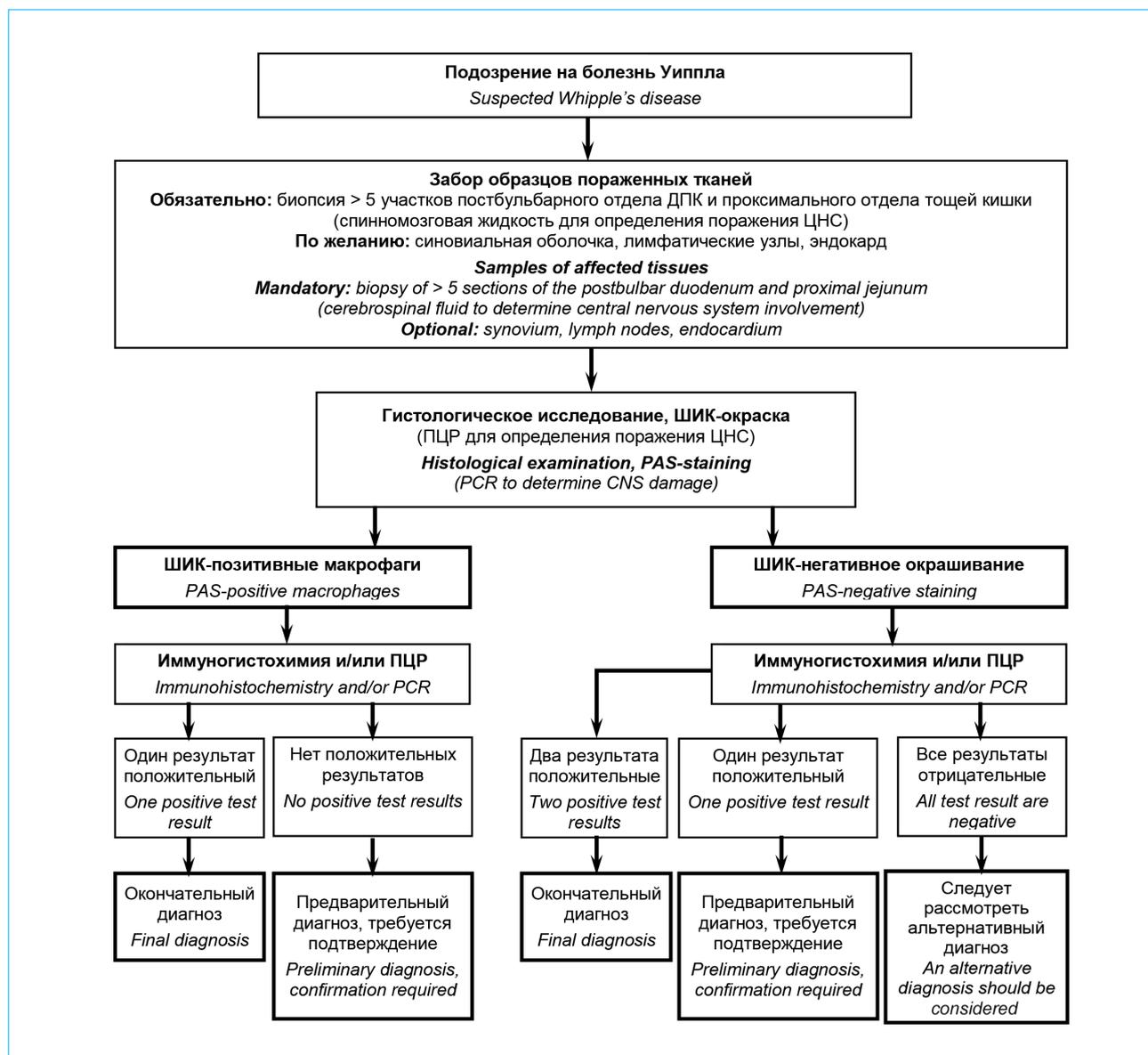
тентных, не кислотоустойчивых, ШИК-положительных включений в макрофагах, обнаруживаемых, главным образом, в собственной пластинке слизистой оболочки ДПК (ШИК-положительные макрофаги). Чувствительность ШИК-окрашивания составляет 70–80 % для различных форм БУ, однако положительную реакцию может давать и другой возбудитель – *Mycobacterium avium*. Для дифференциальной диагностики следует проводить окрашивание по методу Циля – Нильсена, выявляющего кислотоустойчивые микроорганизмы, включая микобактерии [4]. Кроме того, 9 % пациентов с БУ имеют гранулемы, преимущественно расположенные в лимфатических узлах и печени, реже – в других пораженных тканях, что зачастую ошибочно рассматривается как диагноз саркоидоза (в случае, если не выполнялась ШИК-окраска реактивом Шиффа) [6]. Точность гистологического исследования можно повысить дополнительным иммуногистохимическим окрашиванием антителами к *T. whipplei* [4].

ПЦР (особенно ПЦР в реальном времени) биоптатов или спинномозговой жидкости обладает большей чувствительностью и специфичностью в сравнении с ШИК-окрашиванием, однако метод доступен не везде. Серологическая диагностика БУ считается нецелесообразной, поскольку антитела к *T. whipplei* могут выявляться у здоровых людей и бессимптомных бактерионосителей и в то же время полностью отсутствовать у пациентов с классическим течением болезни [4].

Для взятия биоптатов слизистой оболочки ДПК всем пациентам с подозрением на БУ выполняется гастроскопия, во время которой также можно выявить характерные изменения. Хотя эндоскопическая картина вариабельна, к типичным изменениям при БУ можно отнести гиперемию и отек слизистой оболочки ДПК, увеличение ее складок, мелкие и крупные лимфангиэктазии, увеличение ворсин и бело-желтоватые кольцеобразные структуры внутри ворсин [13].

### Лечение

Схемы лечения в разных странах варьируют, однако каждая из них основана на способности антибактериального средства проходить гематоэнцефалический барьер. Так, к препаратам выбора относят антибиотики пенициллинового ряда, тетрациклины, триметоприм/сульфаметоксазол. При отсутствии ответа на антибактериальную терапию перспективно применение  $\gamma$ -интерферона [4, 14]. В Германии стандартное лечение включает внутривенную индукционную терапию цефтриаксоном или меропенемом в течение 14 дней с последующей пероральной поддерживающей терапией триметопримом/сульфаметоксазолом в течение 12 месяцев [15]. В России также рассматривается похожая схема: для индукционной терапии назначают цефтриаксон (2 г 1 раз в сутки в/в) или меропенем (1 г 3 раза в сутки в/в) в течение



**Рисунок 1.** Алгоритм обследования пациентов с подозрением на болезнь Уиппла

**Figure 1.** Algorithm for examining patients with suspected Whipple's disease

14 дней. При поражении ЦНС дозы препаратов удваивают или применяют прокаина бензилпенициллин 1,2 млн Ед./сут в/м (или калия бензилпенициллин 1,2 млн Ед./сут каждые 4 часа в/в) в сочетании со стрептомицином 1 г в/в 1 раз в сутки. Далее переходят на поддерживающую терапию 80 мг триметоприма/400 мг сульфаметоксазола по 2 таблетки 2 раза в сутки внутрь в течение 12 месяцев. Альтернативой при непереносимости данной комбинации является доксициклин (100 мг 2 раза в сутки внутрь) и гидроксихлорохин (200 мг 3 раза в сутки внутрь) в течение одного года [3]. Существует мнение, что антибактериальная терапия при БУ должна продолжаться не менее двух лет [14]. Клиническое улучшение может отмечаться уже в первую неделю лечения, дольше

сохраняются неврологические симптомы, а регресс морфологических изменений еще более медленный и может быть неполным. Критерием эффективности терапии и наступления ремиссии является исчезновение пенистых макрофагов в гистологическом материале [3, 14].

### Прогноз

При своевременно начатой терапии прогноз при БУ в целом благоприятный. Однако в 8–35 % случаев возможны рецидивы заболевания, что требует динамического наблюдения пациентов с БУ [9]. Без назначения антибактериальной терапии заболевание может завершиться летальным исходом, который, как правило, наступает через 1–2 года от начала проявления кишечных симптомов [14].

## Клиническое наблюдение

### Жалобы

Пациент К., 50 лет, обратился в Гастроэнтерологический центр «Эксперт» (г. Санкт-Петербург) в начале ноября 2021 г. с жалобами на выраженное снижение массы тела (похудел на 10 кг за 5 месяцев), незначительные боли в нижней части живота, не связанные с приемом пищи и стулом, отрыжку воздухом, ощущение вздутия живота, метеоризм, периодические боли в первых плюсне-фаланговых суставах, мелких суставах кистей, плечевых суставах, которые сопровождались припухлостью и гиперемией, повышением температуры тела до субфебрильных значений.

### Анамнез заболевания

Считает себя больным с 2016 г., когда появились боли в мелких суставах кистей и стоп, сопровождающиеся припухлостью, гиперемией и периодическим субфебрилитетом. Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты, к врачам не обращался. В мае 2021 г. возникла водянистая диарея до 5–6 раз в сутки без патологических примесей, интенсивные диффузные схваткообразные боли в животе. Самостоятельно принимал адсорбенты, на фоне которых наблюдалось постепенное улучшение самочувствия в течение 2 недель. Частота стула снизилась до 1 раза в сутки, но сохранилась кашицеобразная консистенция. Начали беспокоить судороги мышц верхних и нижних конечностей с положительным эффектом от приема препаратов магния, стал отмечать прогрессирующее снижение веса на фоне обычной диеты.

В июне 2021 г. в связи с сохранением симптоматики обратился к гастроэнтерологу по месту жительства. В биохимическом анализе крови от 12.06.2021 г. печеночные ферменты в пределах нормальных значений (прочие показатели не проверялись). Копрограмма от 14.06.2021 г.: жидкая консистенция, большое количество детрита, мышечные волокна с исчерченностью и жирные кислоты — в небольшом количестве, эритроциты, лейкоциты, простейшие и яйца гельминтов — не обнаружены. На эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС) от 14.06.2021 г. выявлены недостаточность кардии, эрозивный рефлюкс-эзофагит степени В по Лос-Анджелесской классификации, поверхностный антральный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс желчи, быстрый уреазный тест положительный. Антихеликобактерная терапия не проводилась, был назначен 8-недельный курс ингибиторов протонной помпы, урсодезоксихолевая кислота, пробиотики — без значимого эффекта.

В связи с продолжающимся снижением веса и кашицеобразным стулом самостоятельно возобновил обследование осенью 2021 г. Лабораторно (от 18.10.2021 г.) обращало внимание снижение уровня общего холестерина до 2,59 ммоль/л

(норма — 3,9–6,5 ммоль/л), гипохромная микроцитарная анемия: снижение гемоглобина — до 107 г/л (норма — 128–172 г/л), MCH — до 24,4 пг (норма — 27,5–34 пг), MCV — до 76,2 фл (норма — 79–94 фл); увеличение СОЭ — до 33 мм/ч (норма — 2–15 мм/ч).

В связи с прогрессирующим похуданием и анемией в ноябре 2021 г. обратился к гастроэнтерологу в Гастроэнтерологический центр «Эксперт». По данным объективного обследования было выявлено астеническое телосложение, индекс массы тела — 22,1 кг/м<sup>2</sup>, кожные покровы бледные, сухие, язык обложен белым налетом, при пальпации живот чувствительный в нижних отделах, в остальном — без особенностей. В рамках дифференциальной диагностики предположены: воспалительные заболевания кишечника, глистные инвазии, целиакия, онкопатология.

При обследовании (от 05.12.2021 г.) выявлены: гипоальбуминемия (альбумин — 32,7 г/л; норма — от 40,2 г/л); незначительное (< 2 относительно нормы) повышение  $\alpha$ -1-глобулинов и  $\gamma$ -глобулинов; снижение железа сыворотки до 2,7 мкмоль/л (норма — 12,5–32,2 мкмоль/л), при нормальных уровнях ферритина (34,5 мкг/л, норма — 20–250 мкг/л) и общей железосвязывающей способности сыворотки (60,8 мкмоль/л, норма — 44,7–76,1 мкмоль/л); снижение уровня витамина В<sub>12</sub> до 168 пг/мл (норма — 180–914 пг/мл), общего холестерина — до 2,6 ммоль/л (норма — 4,1–7,2 ммоль/л); существенное повышение СРБ до 30,18 мг/л (норма — 0,0–1,0 мг/л). В клиническом анализе крови сохранялась гипохромная микроцитарная анемия (гемоглобин — 112 г/л), выявлен тромбоцитоз (тромбоциты —  $407 \times 10^9$ /л; норма — до  $308 \times 10^9$ /л) с повышением тромбоцита до 0,47 % (норма — до 0,32 %), повышение СОЭ до 66 мм/ч (норма — 0–15 мм/ч). Антитела к гельминтам (эхинококки, описторхи, токсокары, трихинеллы) и лямблиям — отрицательные. Иммунологический скрининг на целиакию: антитела к эндомиозию IgA, к тканевой трансглутаминазе IgA, IgG, к дезаминированным пептидам глиадина IgA, IgG — отрицательные; суммарный уровень IgA несколько повышен — до 5,01 г/л (норма — 0,7–4,0 г/л). Генетическое типирование на HLA DQ2/DQ8 — гаплотип целиакии не выявлен. Онкомаркеры (Ca 242, Ca 72-4, Ca 19-9, РЭА) — отрицательные. Обнаружено повышение кальпротектина — до 1300 мкг/г.

По результатам УЗИ кишечника от 12.12.2021 г. выявлены диффузные изменения мезентериальной жировой клетчатки по типу воспалительной инфильтрации, умеренная мезентериальная лимфаденопатия. При ЭГДС от 12.12.2021 г.: в постбульбарном отделе слизистая оболочка отечная, светло-серого цвета, высота ворсинок резко снижена; участки со сниженной высотой ворсинок чередуются с безворсинчатыми зонами; сохраненные



**Рисунок 2.** Слизистая оболочка ДПК пациента К. на ЭГДС от 12.12.2021 г.

**Figure 2.** Duodenal mucosa of Patient K. on EGDS from December 12, 2021

ворсинки неоднородные, имеют разную длину и толщину, на этом фоне определяется выраженный лимфостаз. Заключение: дуоденопатия, исключить целиакию, лимфопролиферативное заболевание (рис. 2).

При видеокколоноскопии (12.12.2021 г.): в подвздошной кишке слизистая оболочка светло-серая, отечная, с признаками лимфостаза, ворсинки неоднородные, имеют разную высоту и диаметр. Заключение: терминальный илеит с признаками лимфостаза — исключить лимфопролиферативное заболевание.

Гистологическое заключение: биопсия из ДПК — ксантома слизистой оболочки ДПК (ШИК-позитивное окрашивание), для исключения перстневидно-клеточного рака показано иммуногистохимическое исследование биоптатов в профильном онкологическом учреждении; биопсия из подвздошной кишки — очаговый поверхностный неактивный умеренно выраженный энтерит (илеит), вне обострения процесса, с локальной

гиперплазией лимфоидного аппарата слизистой оболочки тонкой (подвздошной) кишки.

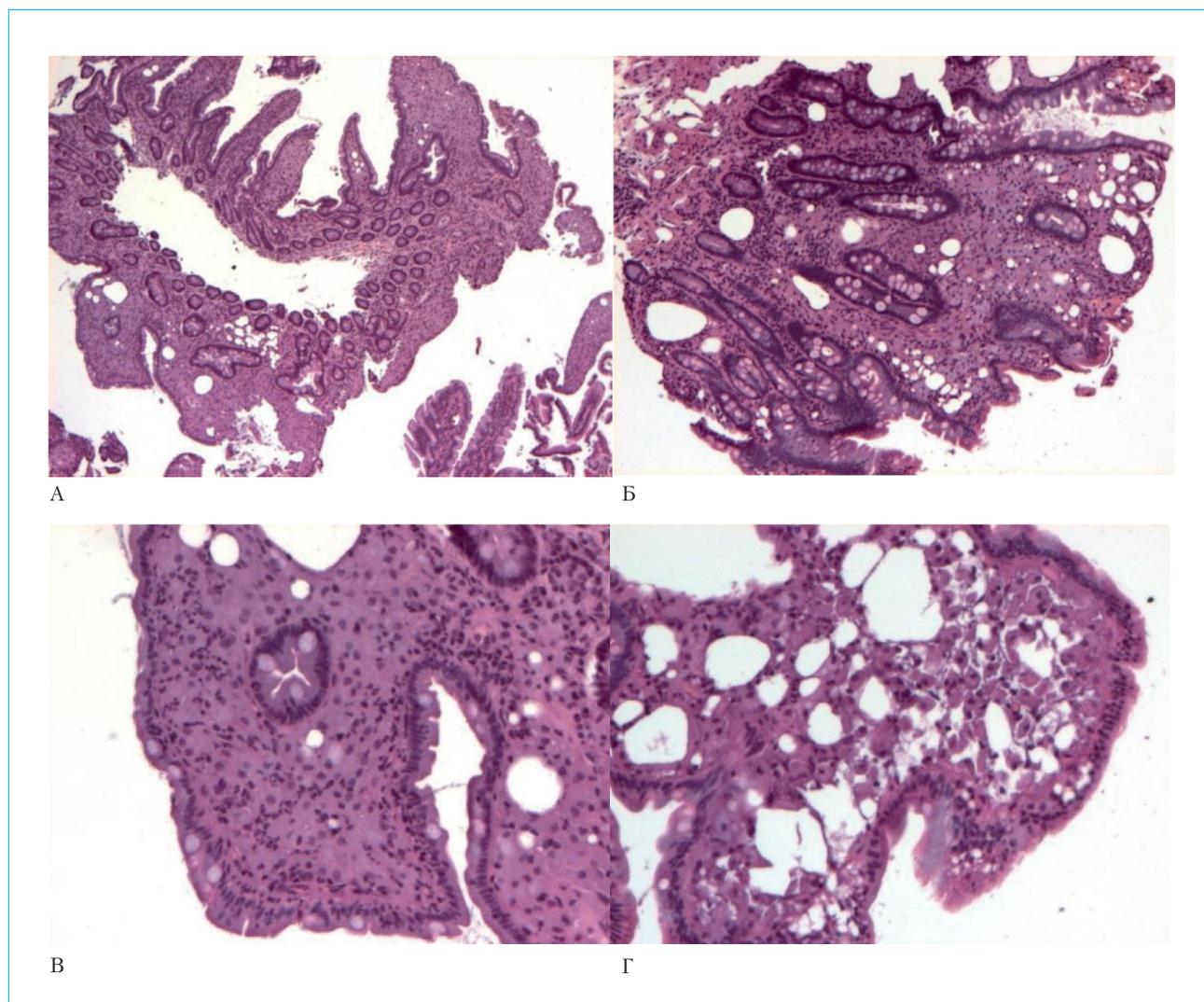
С целью исключения целиакии была выполнена морфометрия биоптатов из ДПК (рис. 3), при которой обнаружено резко выраженное очаговое мультифокальное нарушение архитектоники слизистой оболочки с утолщением слизистой оболочки и деформацией ворсинок с формированием крупных булавовидных структур, углублением крипт. В собственной пластинке слизистой оболочки отмечается резко выраженное расширение лимфатических щелей с формированием близко расположенных друг к другу кист, обильная плотная макрофагальная инфильтрация с наличием в цитоплазме макрофагов эозинофильных пенистых масс, небольшое количество нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов и плазмочитов, диффузно располагающихся между макрофагами. Количество бокаловидных и клеток Панета снижено, эпителиоциты уплощены, на верхушках ворсинок места десквамированы. Количество внутриэпителиальных лимфоцитов не увеличено. Заключение:

хронический дуоденит III степени выраженности, высокой степени активности с явлениями лимфо-стаза и макрофагальной инфильтрацией, характерной для болезни Уиппла. Данных за целиакию не выявлено. Рекомендуется проведение ПЦР для дифференциальной диагностики с коринебактериозом, саркоидозом, гистоплазмозом, микозом, инфицированием *Mycobacterium avium*.

В период обследования пациент получал терапию препаратами железа, ферментами, спазмолитиками, пробиотиками, пребиотиками — без существенного эффекта.

С 9 по 17 мая 2022 г. пациент был госпитализирован в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в связи с нарастающими слабостью и обезвоживанием на фоне продолжающейся диареи. При обследовании в стационаре по данным компьютерной томографии органов брюшной

полости были выявлены единичные увеличенные параортальные лимфатические узлы, перилимфатическая инфильтрация клетчатки брюшной полости и забрюшинного пространства. В клиническом анализе крови отмечалось снижение гемоглобина (до 74 г/л), повышение тромбоцитов (до  $595 \times 10^9/\text{л}$ ), лейкоцитов (до  $9,64 \times 10^9/\text{л}$ ), СОЭ (до 89 мм/ч). В биохимическом анализе крови наблюдалось увеличение уровня СРБ (15,4 мг/л), снижение железа сыворотки (7,39 мкмоль/л). В копрограмме определялись лейкоциты (3–6 в поле зрения), яйца глист не обнаружены. Посев кала на дизентерийную и тифопаразитарную группу — без роста. Реакция непрямой гемоглютинации с сальмонеллезным и дизентерийным антигенами — отрицательная. Состояние было расценено как лимфопролиферативное заболевание, осложненное железодефицитной анемией средней



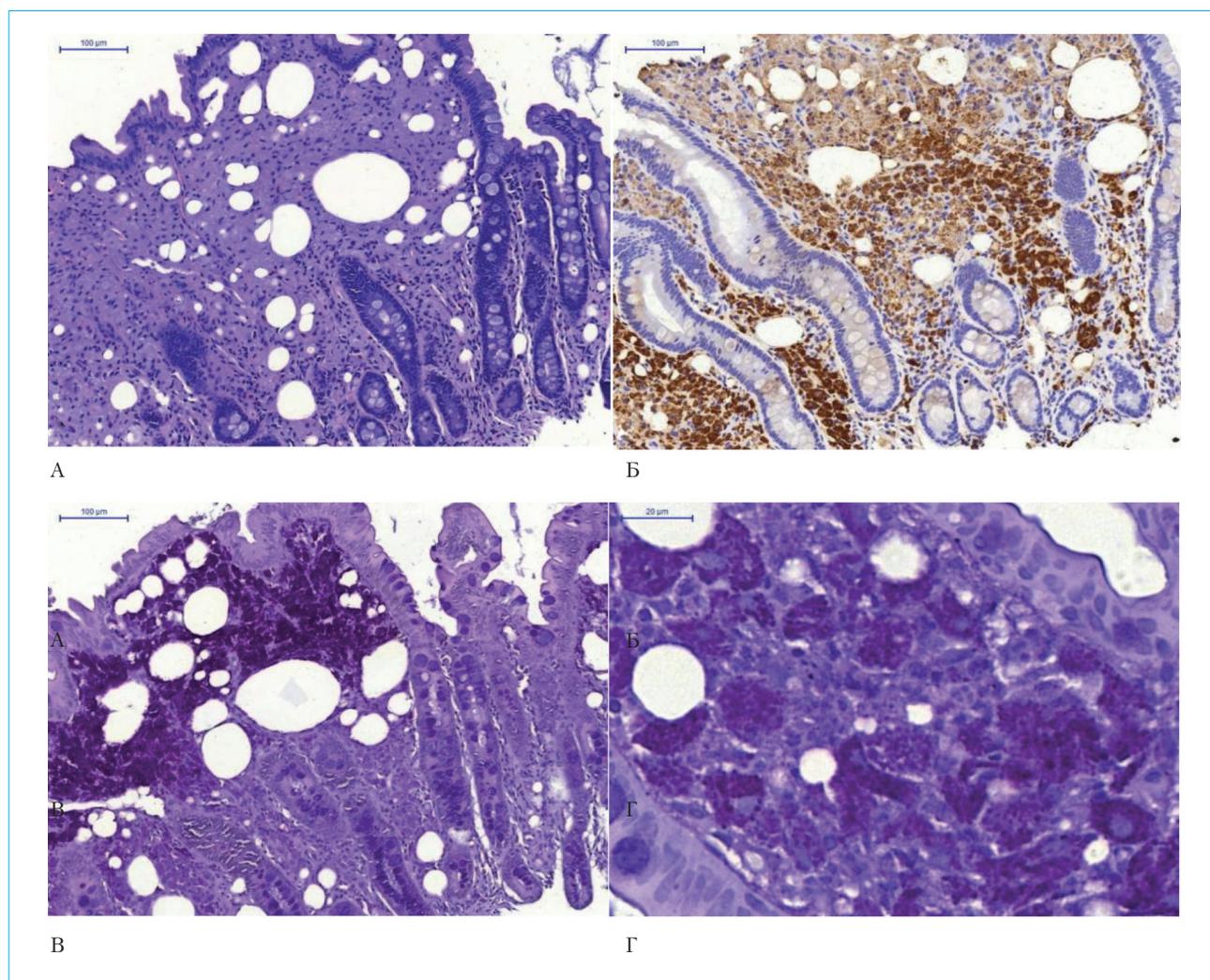
**Рисунок 3.** Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. (окраска гематоксилином и эозином; увеличение: А — 40×, Б — 100×, В, Г — 400×)

**Figure 3.** Histological examination of biopsy samples of the duodenal mucosa of Patient K. (hematoxylin and eosin staining; magnification: А — 40×, Б — 100×, В, Г — 400×)

степени тяжести. Проводилась инфузионная, антибактериальная (метронидазол), синдромальная (сорбенты, спазмолитики) и симптоматическая терапия. При выписке рекомендованы препараты железа, пробиотики, консультация гематолога для решения вопроса о стеральной пункции и маршрутизации в онкоцентр.

К моменту выписки из инфекционного стационара был получен результат дополнительного гистологического исследования биоптатов ДПК (окраска аурамин-родамином, иммуногистохимическое исследование CD68): структура слизистой оболочки ДПК изменена за счет обильных

скоплений в строме крупных макрофагов (CD68<sup>+</sup>) с широкой светлой цитоплазмой, содержащих обильные скопления ШИК-положительных, негативных при окрашивании карболовым фуксином по Цилю – Нильсену и аурамин-родамином (при микроскопии в режиме люминесценции) коротких палочек, а также за счет формирования многочисленных оптически пустых мелких и более крупных полостей. Ворсины утолщены, отчасти сглажены. Эпителиальная выстилка сохранная, слизеобразование равномерное. Заключение: имеющиеся морфологические изменения характерны для болезни Уиппла, микобактериальная



**Рисунок 4.** Дополнительное гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. Патологические изменения слизистой оболочки ДПК: значительное расширение стромы слизистой оболочки (А) за счет скоплений многочисленных CD68<sup>+</sup>-макрофагов с широкой цитоплазмой (Б), содержащих многочисленные ШИК-положительные палочки (В, Г) (А — окраска гематоксилином и эозином; Б — иммуногистохимический анализ (CD68); В, Г — ШИК-реакция; длина масштабного отрезка: А, Б, В — 100 мкм, Г — 20 мкм)

**Figure 4.** Additional histological examination of duodenal mucosa biopsies of Patient K. Pathological changes in the duodenal mucosa: a significant expansion of the mucosal stroma (A) due to accumulations of numerous CD68<sup>+</sup>-macrophages with a wide cytoplasm (B) containing numerous PAS-positive rods (B, G) (A — staining with hematoxylin and eosin; B — immunohistochemistry (CD68); B, G — PAS-reaction; scale bar length: A, B, V — 100 μm, G — 20 μm)

(туберкулез, атипичный микобактериоз) природа имеющихся изменений исключена (рис. 4).

После получения результата гистологии 28.05.2022 г. пациент явился на повторный прием к лечащему врачу в Гастроэнтерологический центр «Эксперт». После выписки из стационара у пациента сохранялся кашицеобразный стул 2–3 раза в сутки. С учетом подтвержденного диагноза «Болезнь Уиппла» была назначена терапия: цефтриаксон по 2 г в/в 14 дней; после него с 13.06.2022 г. — триметоприм/сульфаметоксазол 480 мг по 2 таблетки 2 раза в день 12 месяцев; курс препаратов железа (сульфат железа + аскорбиновая кислота 100 мг + 60 мг, по 1 таблетке 2 раза в день 2 месяца), ферменты (панкреатин по 25 000 ЕД с каждым приемом пищи 2 месяца), гепатопротектор (адemetионин 400 мг, по 1 таблетке

2 раза в день 2 месяца), пробиотик (Сахаромицеты буларди 250 мг 2 раза в день 14 дней).

На фоне антибактериальной терапии пациент стал отмечать значительное улучшение самочувствия, полную нормализацию стула, набор массы тела (с 70 кг осенью 2021 г. до 82 кг к январю 2023 г.). Отмечалась положительная динамика лабораторных показателей (табл.). На контрольных визитах проводилась коррекция терапии препаратами железа, заместительной ферментной, спазмолитической, гепатопротекторной терапии.

По результатам контрольной ЭГДС 15.01.2023 г.: в постбульбарном отделе слизистая отечная, ворсинки сглажены, высота ворсинок снижена, на этом фоне — белесый точечный налет. Заключение: дуоденопатия, положительная динамика в сравнении с исследованием, проведенным в декабре 2021 г.

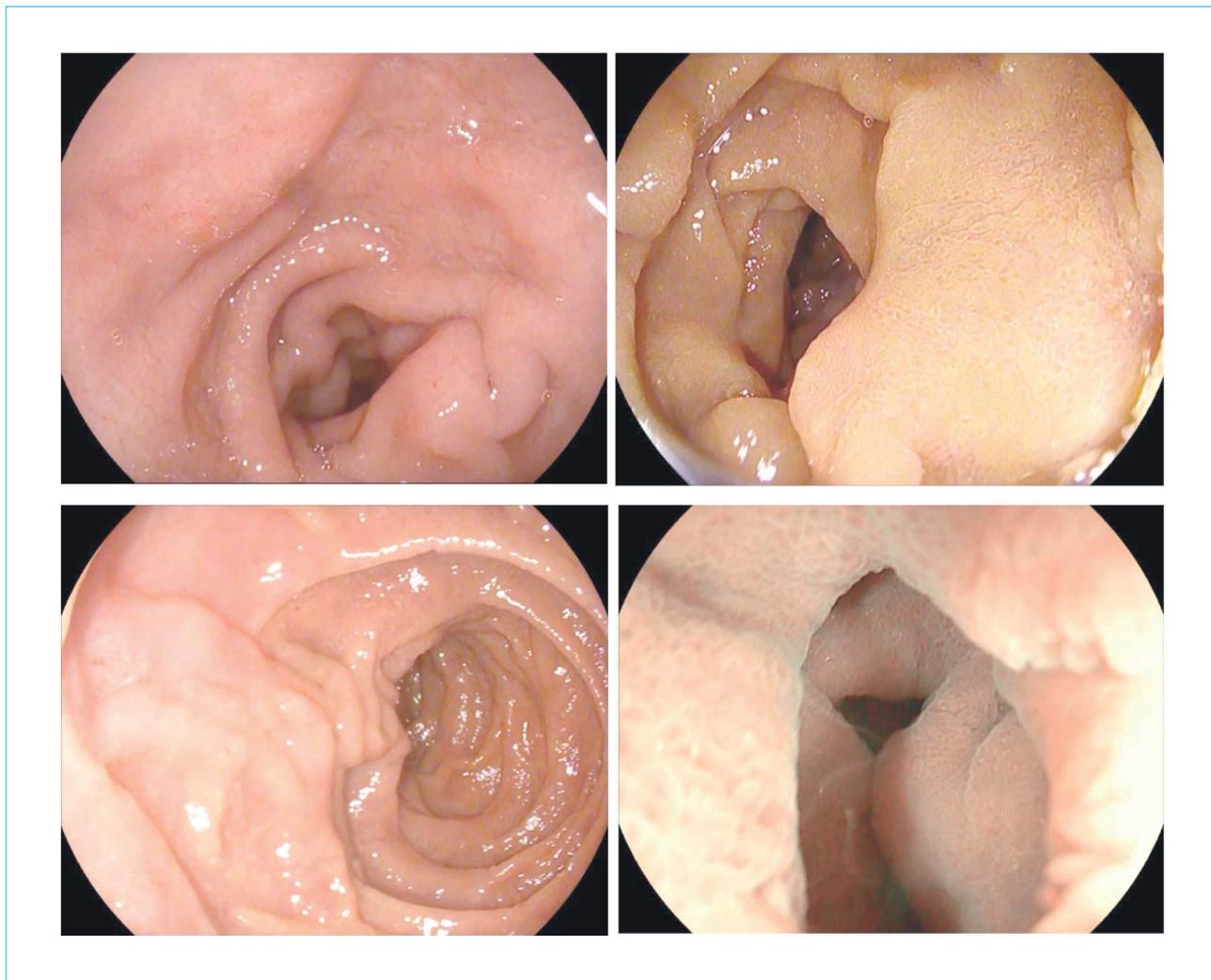
**Таблица.** Динамика лабораторных показателей пациента К.

**Table.** Dynamics of laboratory parameters of the Patient K.

Показатель <i>Parameter</i>	Дата проведения анализа / Date of the test						
	декабрь 2021 г. <i>December, 2021</i>	май 2022 г. <i>May, 2022</i>	Начало антибактериальной терапии 28.05.2022 <i>Start of antibiotic therapy May 28, 2022</i>	июль 2022 г. <i>July, 2022</i>	октябрь 2022 г. <i>October, 2022</i>	январь 2023 г. <i>January, 2023</i>	
Эритроциты, $10^{12}/л$ <i>Red blood cells, <math>10^{12}/L</math></i>	4,7	3,8			5,1	5,0	4,6
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/L</i>	112 ↓	73 ↓			138	149	148
Тромбоциты, $10^9/л$ <i>Platelets, <math>10^9/L</math></i>	407 ↑	540 ↑			299	249	274
Лейкоциты, $10^9/л$ <i>White blood cells, <math>10^9/L</math></i>	8,01	9,64 ↑			9,78 ↑	8,39	7,16
СОЭ, мм/ч <i>ESR, mm/h</i>	66 ↑	89 ↑			45 ↑	8	14
СРБ, мг/л <i>CRP, mg/L</i>	30,2 ↑	15,4 ↑			2,1 ↑	1,4 ↑	1,4 ↑
Общий белок, г/л <i>Total protein, g/L</i>	71,0	—			78,8	—	—
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/L</i>	32,7 ↓	—			42,9	—	—
Холестерин общий, ммоль/л <i>Total cholesterol, mmol/L</i>	2,6 ↓	—			3,8 ↓	4,2	4,4
Триглицериды, ммоль/л <i>Triglycerides, mmol/L</i>	0,58	—			0,83	0,86	1,13
Железо, мкмоль/л <i>Iron, <math>\mu\text{mol}/L</math></i>	2,7 ↓	7,4 ↓			25,1	23,2	18,1
Ферритин, мкг/л <i>Ferritin, <math>\mu\text{g}/L</math></i>	34,5	16,0 ↓			85,4	129,2	138,0
Кальпротектин, мкг/г <i>Calprotectin, <math>\mu\text{g}/g</math></i>	1300 ↑	—			74,6 ↑	28,5	—

**Примечание:** СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; ↑ — выше нормальных показателей; ↓ — ниже нормальных показателей.

**Note:** ESR — erythrocyte sedimentation rate; CRP — C-reactive protein; ↑ — above normal values; ↓ — below normal values.



**Рисунок 5.** Слизистая оболочка ДПК пациента К. на ЭГДС от 15.01.2023 г. Нормальная эндоскопическая картина ДПК

**Figure 5.** Duodenal mucosa of Patient K. on EGDS from January 15, 2023. Normal endoscopic appearance of the duodenum

(в рамках эндоскопической ремиссии болезни Уиппла) (рис. 5). Выполнена биопсия. Заключение гистологического исследования: хронический дуоденит II степени выраженности, умеренной степени активности с очаговой выраженной лимфоангиоэкстазией и сохраняющейся в части биоптатов макрофагальной инфильтрацией, характерной для болезни Уиппла (рис. 6). По данным колоноскопии слизистая оболочка подвздошной кишки розовая, бархатистая, без дефектов.

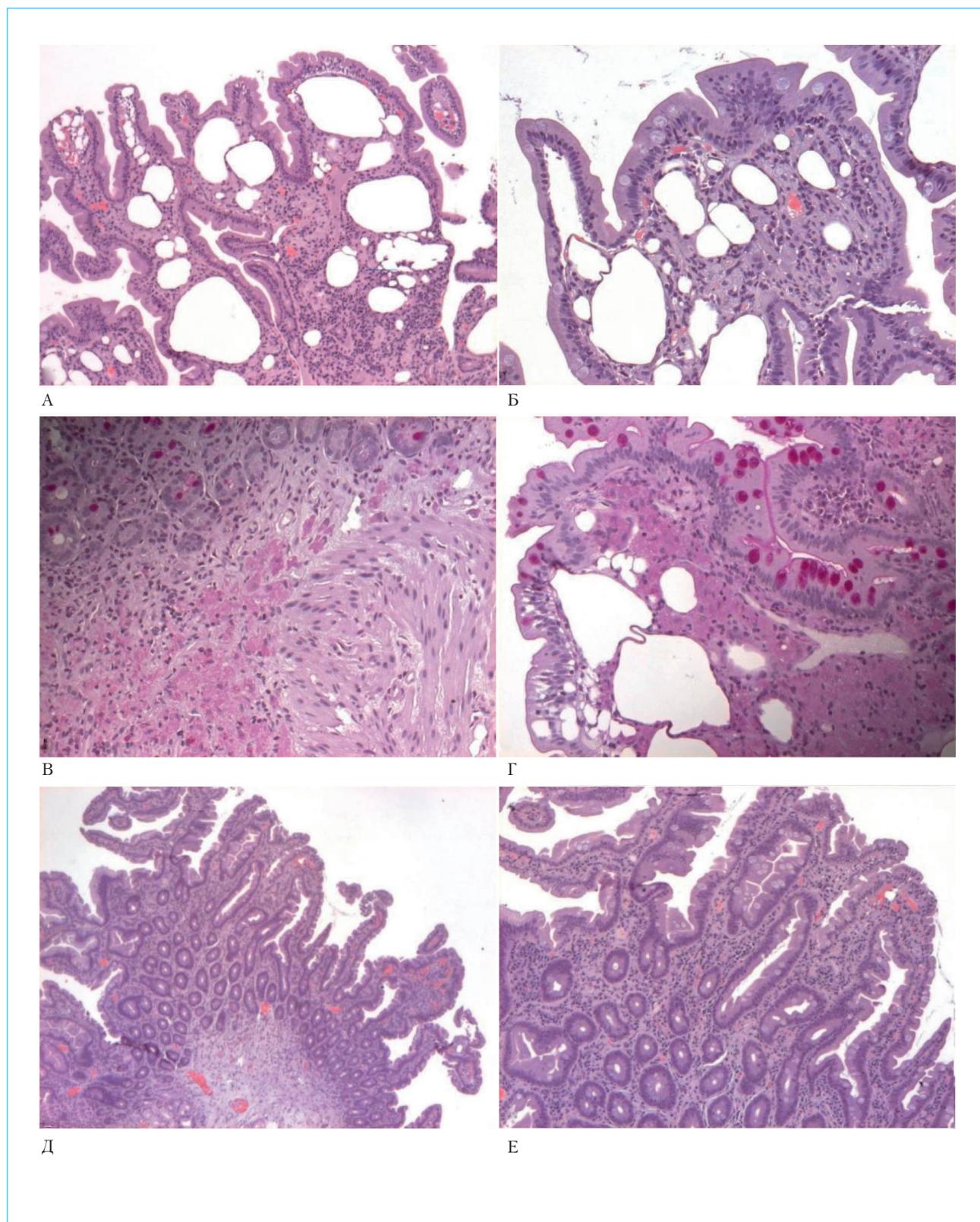
В настоящее время пациент продолжает получать антибактериальную терапию триметопримом/сульфаметоксазолом. Запланированная суммарная продолжительность лечения — не менее 12 месяцев.

### Обсуждение

Данный клинический случай демонстрирует сложность диагностики болезни Уиппла в связи

с неспецифичностью клинической картины, обуславливающей необходимость проведения дифференциальной диагностики с ревматологической патологией (первоначальные проявления заболевания в виде суставного синдрома), рядом гастроэнтерологических заболеваний (воспалительные заболевания кишечника, целиакия и др.), лимфопролиферативными заболеваниями и онкопатологией. При подозрении на болезнь Уиппла для подтверждения диагноза необходимо выполнение комплекса лабораторно-инструментальных исследований, требующих определенного технического оснащения в клиничко-диагностическом центре и лаборатории, а также требуется достаточный опыт специалистов, проводящих данные исследования.

После появления гастроэнтерологических жалоб в виде диареи, выраженного похудения и развития синдрома мальабсорбции спустя 11 месяцев



**Рисунок 6.** Гистологическое исследование биоптатов слизистой оболочки ДПК пациента К. на фоне терапии (А, Б, Д, Е – окраска гематоксилином и эозином; В, Г – ШИК-реакция)

**Figure 6.** Histological examination of biopsies of the duodenal mucosa of Patient K. during therapy (А, Б, Д, Е – stained with hematoxylin and eosin; В, Г – PAS-reaction)

в результате обращения пациента К. в специализированный гастроэнтерологический центр при помощи опытных клиницистов, эндоскопистов и врачей-морфологов удалось диагностировать данное редкое заболевание.

## Заключение

Таким образом, у пациента с наличием суставного синдрома, с последующим развитием абдоминального болевого и диарейного синдромов, с признаками системного воспаления и с прогрессирующим синдромом мальабсорбции возможно заподозрить

болезнь Уиппла. Такому больному следует рекомендовать проведение ЭГДС с выполнением биопсии из залуковичных отделов ДПК и последующим гистологическим исследованием биоптатов с обязательным применением ШИК-окрашивания и окрашивания по методу Циля — Нильсена. В качестве альтернативы могут рассматриваться иммуногистохимическое исследование биоптатов или проведение ПЦР, если данные методики доступны.

Своевременное установление диагноза и начало антибактериальной терапии позволят избежать поздних осложнений заболевания, в том числе летального исхода.

## Литература / References

- Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1907;18:382–93.
- Pankl S., Báez M., Young P., Bruetman J.E., Rausch A., Zubiaurre I., et al. Whipple's disease and reversible pulmonary hypertension. *Medicina (B Aires)*. 2021;81(1):91–5. (In Spanish).
- Куприянова И.Н., Бердников Р.Б., Бозров Р.М. Болезнь Уиппла: обзор литературы и клиническое наблюдение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(II):85–92. [Kupriyanova I.N., Berdnikov R.B., Bozrov R.M. Whipple's syndrome: Literature review and case report. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(II):85–92. (In Russ.)].
- Obst W., von Arnim U., Malfertheiner P. Whipple's disease. *Viszeralmedizin*. 2014;30(3):167–72. DOI: 10.1159/000363781
- Kutlu O., Erhan S.Ş., Gökden Y., Kandemir Ö., Tükek T. Whipple's disease: A case report. *Med Princ Pract*. 2020;29(1):90–3. DOI: 10.1159/000498909
- Dutly F., Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(3):561–83. DOI: 10.1128/CMR.14.3.561-583.2001
- Elchert J.A., Mansoor E., Abou-Saleh M., Cooper G.S. Epidemiology of Whipple's disease in the USA between 2012 and 2017: A population-based national study. *Dig Dis Sci*. 2019;64(5):1305–11. DOI: 10.1007/s10620-018-5393-9
- Белов Б.С. Болезнь Уиппла. *РМЖ*. 2014;22(28):2063–7. [Belov B.S. Whipple's disease. *RMJ*. 2014;22(28):2063–7. (In Russ.)].
- Белов Б.С. Болезнь Уиппла. Антибиотики и химиотерапия. 2018;63(3–4):44–9. [Belov B.S. Whipple's disease. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2018;63(3–4):44–9. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0235-2990-2018-00007
- Ягур В.Е., Достанко Н.Ю. Болезнь Уиппла. *Медицинский журнал*. 2016;1(55):76–81. [Yagur V.E., Dostanko N.Y. Whipple's disease. *Medical Journal*. 2016;1(55):76–81. (In Russ.)].
- Маев И.В., Жилыев Е.В., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А., Прохорова Е.Г. Особенности артропатии при болезни Уиппла. *Современная ревматология*. 2008;2(3):45–50. [Maev I.V., Zhilyaev E.V., Dicheva D.T., Buragina T.A., Prokhorova E.G. The specific features of arthropathy in Whipple's disease. *Modern Rheumatology Journal*. 2008;2(3):45–50. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2008-488
- Kucharz E.J., Kramza J., Grosicka A., Pieczyrak R. Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia*. 2021;59(2):104–10. DOI: 10.5114/reum.2021.105418
- Mönkemüller K., Fry L.C., von Arnim U., Neumann H., Evert M., Malfertheiner P. Whipple's disease: An endoscopic and histologic study. *Digestion*. 2008;77(3–4):161–5. DOI: 10.1159/000140978
- Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Павлов В.К. Диагностика и лечение болезни Уиппла. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;153(5):123–7. [Skvortsov V.V., Tumarenko A.V., Pavlov V.K. Diagnosis and treatment of Whipple's disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;153(5):123–7. (In Russ.)].
- Feurle G.E., Junga N.S., Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):478–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.10.041

## Сведения об авторах

**Мехтиев Сабир Насрединович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени академика М.В. Чернуцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач Гастроэнтерологического центра «Эксперт».

Контактная информация: sabirm@mail.ru;  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

## Information about the authors

**Sabir N. Mekhtiev** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Chief Physician, Gastroenterological Center "Expert".

Contact information: sabirm@mail.ru;  
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7367-9219>

**Мехтиева Ольга Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. академика М.В. Черноруцкого с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог Гастроэнтерологического центра «Эксперт».

Контактная информация: [olgam-pantera@mail.ru](mailto:olgam-pantera@mail.ru);  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>

**Калинина Елена Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: [drkalinina@yandex.ru](mailto:drkalinina@yandex.ru);  
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>

**Карев Вадим Евгеньевич** — доктор медицинских наук, руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Контактная информация: [vadimkarev@yandex.ru](mailto:vadimkarev@yandex.ru);  
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

**Ванян Арсен Валерьевич** — врач-эндоскопист ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства»; врач-эндоскопист Гастроэнтерологического центра «Эксперт».

Контактная информация: [vanyan@yandex.ru](mailto:vanyan@yandex.ru);  
194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3686-4666>

**Берко Олеся Михайловна\*** — врач-гастроэнтеролог Гастроэнтерологического центра «Эксперт».

Контактная информация: [berkoolesya@yandex.ru](mailto:berkoolesya@yandex.ru);  
197110, г. Санкт-Петербург, ул. Пионерская, 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>

**Olga A. Mekhtieva** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with a course of Allergology and Immunology named after Academician M.V. Chernorutsky with the clinic, Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; Gastroenterologist, Gastroenterological Center “Expert”.

Contact information: [olgam-pantera@mail.ru](mailto:olgam-pantera@mail.ru);  
197022, Saint Petersburg, L’va Tolstogo str., 6–8.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-855X>

**Elena Yu. Kalinina** — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy with a course of Forensic Medicine, St. Petersburg State Pediatric Medical University; Leading Researcher, Laboratory of Drug Safety, Smorodintsev Research Institute of Influenza.

Contact information: [drkalinina@yandex.ru](mailto:drkalinina@yandex.ru);  
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>

**Vadim E. Karev** — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Tissue and Pathomorphological Research Methods, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency.

Contact information: [vadimkarev@yandex.ru](mailto:vadimkarev@yandex.ru);  
197022, Saint Petersburg, Professora Popova str., 9.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7972-1286>

**Arsen V. Vanyan** — Endoscopist, North-Western Regional Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov of the Federal Medical Biological Agency; Endoscopist, Gastroenterological Center “Expert”.

Contact information: [vanyan@yandex.ru](mailto:vanyan@yandex.ru);  
194291, Saint Petersburg, Kultury ave., 4.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3686-4666>

**Olesya M. Berko\*** — Gastroenterologist, Gastroenterological Center “Expert”.

Contact information: [berkoolesya@yandex.ru](mailto:berkoolesya@yandex.ru);  
197110, Saint Petersburg, Pionerskaya str., 16.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7379-6896>

Поступила: 29.05.2023 Принята: 03.07.2023 Опубликовано: 29.12.2023  
Submitted: 29.05.2023 Accepted: 03.07.2023 Published: 29.12.2023

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author