



Болезнь Уиппла у пациента в возрасте 61 года. Клиническое наблюдение

Ж.Г. Симонова^{1*}, О.В. Пестерева¹, Д.А. Дьяконов², М.А. Карепанов³, М.С. Ральникова³

¹ ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Киров, Российская Федерация

² ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров, Российская Федерация

³ КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница», Киров, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение пациента с болезнью Уиппла, демонстрирующее сложности диагностики заболевания.

Основные положения. Описано клиническое наблюдение болезни Уиппла у мужчины в возрасте 61 года. Дебют заболевания проявился по типу полиартрита за 3 года до установления диагноза. Дальнейшее течение заболевания происходило в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, что затруднило диагностический поиск. Клинические проявления в виде лихорадки, суставного синдрома, диареи, лимфаденопатии, анемии и снижения массы тела позволили заподозрить болезнь Уиппла. Ключевым моментом для диагноза явились эндоскопические исследования с множественной биопсией тонкой кишки, что позволило гистологически выявить PAS-положительные макрофаги в слизистой оболочке тонкой кишки. Терапия цефтриаксоном на протяжении 14 дней, терапия триметоприм-сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг 2 раза в день) на протяжении 14 месяцев привели к положительной клинической динамике, улучшению лабораторных показателей, исчезновению PAS-положительных макрофагов в слизистой оболочке тонкой кишки, что свидетельствует о ремиссии заболевания.

Ключевые слова: болезнь Уиппла, PAS-положительные макрофаги, лимфаденопатия, суставной синдром, диарея, анемия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Симонова Ж.Г., Пестерева О.В., Дьяконов Д.А., Карепанов М.А., Ральникова М.А. Болезнь Уиппла у пациента в возрасте 61 года. Клиническое наблюдение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):91–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-91-100>

Whipple's Disease in a 61-Year-Old Patient. Clinical Follow-Up

Zhanna G. Simonova^{1*}, Olga V. Pestereva¹, Dmitry A. Dyakonov², Maksim A. Karepanov³, Maria S. Ralnikova³

¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

² Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency, Kirov, Russian Federation

³ Kirov Regional Clinical Hospital, Kirov, Russian Federation

Aim: to present a clinical observation of a patient with Whipple's disease, demonstrating the difficulties in diagnosing the disease.

Key points. A clinical observation of Whipple's disease in a 61-year-old man is described. The onset of the disease was manifested as polyarthritides three years before diagnosis. The further course of the disease occurred during the pandemic of a new coronavirus infection COVID-19, which made the diagnostic search difficult. Clinical manifestations of fever, arthralgias, diarrhea, lymphadenopathy, anaemia and weight loss raised suspicion of Whipple's disease. Key to the diagnosis were endoscopic studies with multiple small bowel biopsies, which allowed histological identification of PAS-positive macrophages in the small bowel mucosa. Therapy with ceftriaxone for 14 days, therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole (160 mg/800 mg twice a day) for 14 months resulted in positive clinical dynamics, improvement of laboratory parameters, disappearance of PAS-positive macrophages in the small intestinal mucosa, indicating remission of the disease.

Keywords: Whipple's disease, PAS-positive macrophages, lymphadenopathy, joint syndrome, diarrhea, anaemia

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

For citation: Simonova Z.G., Pestereva O.V., Dyakonov D.A., Karepanov M.A., Ralnikova M.S. Whipple's Disease in a 61-Year-Old Patient. Clinical Follow-Up. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):91–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-2-91-100>

Болезнь Уиппла (БУ) представляет собой редкое системное заболевание инфекционного генеза, имеющее хроническое течение, вызываемое грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei* (*T. whipplei*; от греч. *trophe* — питание, *eu* — барьер) [1, 2]. Первичное инфицирование *T. whipplei* происходит в детстве, протекая бессимптомно либо с клиникой гастроэнтерита, пневмонии, с дальнейшей элиминацией возбудителя [3, 4]. Передача инфекции от человека к человеку либо нозокомиальный путь инфицирования не зарегистрированы [5]. Согласно результатам исследования в Италии (2015 г.) распространенность БУ была расценена как 3 случая на 1 млн населения, причем 30 % составили женщины [6]. Более современные данные свидетельствуют о росте уровня заболеваемости БУ в мире, что составляет 1–6 новых случаев на 10 млн населения.

Основу патогенеза БУ составляет блокада лимфатического аппарата слизистой оболочки, лимфатических сосудов брыжейки и лимфатических узлов тонкой кишки PAS-положительными макрофагами. В результате нарушается функциональная активность макрофагов. При отсутствии выработки специфических антител макрофагами на присутствие чужеродных бактерий последние начинают активно размножаться, что приводит к развитию массивного клеточного инфильтрата, в последующем блокирующего лимфоотток и нарушающего транспорт жира. Далее из лимфатических узлов *T. whipplei* распространяется в синовиальные оболочки, плевру, перикард, головной мозг, способствуя постепенному прогрессированию заболевания и длительности патологического процесса [7, 8]. Классически БУ характеризуется развитием мигрирующей артралгии (73–80 %), хроническим нарушением пищеварения с диареей (72–81 %), абдоминальной болью (23–60 %), потерей веса (79–93 %), лимфаденопатией (35–66 %), гипохромной анемией [9]. При этом в последнее время были признаны другие, более частые формы инфекции *T. whipplei*, включающие локализованные формы, влияющие на сердечные клапаны или центральную нервную систему без кишечных симптомов, и бессимптомные формы, которые встречаются примерно у 4 % европейцев [10].

На начальной стадии первым признаком классической БУ в 80–90 % случаев является серонегативный артрит и/или артралгия, часто с лихорадкой, повышением белков острой фазы [11]. На второй стадии, в период развернутой клинической картины, поражается тонкая кишка с появлением гастроинтестинального синдрома, сопровождающегося диареей, снижением массы тела и метаболическими нарушениями. В большинстве случаев отмечается увеличение лимфоузлов и кожные проявления, такие как геморрагии и узелковая эритема. Для третьей стадии характерно появление хакексии и симптомов поражения центральной нервной системы, органов дыхания, сердца, глаз.

Диагноз чаще устанавливается после проведения морфологического исследования тонкой кишки, реже — по данным полимеразной цепной реакции. Следует подчеркнуть, что наличие артралгии, потери веса и диареи у мужчины среднего возраста свидетельствует в пользу БУ [12].

Наиболее ранним и очень часто единственным (в 75 % случаев) признаком БУ является суставной синдром, предшествующий развернутой клинической картине болезни в течение в среднем 6,7 года. Сложности для своевременной диагностики БУ обусловлены мультисистемностью поражения органов и, соответственно, вариабельностью клинических синдромов. В мировой литературе представлены сведения о более 2000 клинических случаях БУ, отражающих как поражения разных органов, так и варианты различного течения заболевания. В 2013 г. E. Maresi et al. опубликовали обзор 1000 клинических наблюдений периода 1957–2012 гг. [13]. Коллектив авторов, занимавшихся диагностикой и лечением БУ в Марселе (Centre National de Référence Rickettsia, Coxiella, Bartonella), полученные данные систематизировал и представил в клинических обзорах [9, 14]. В опубликованном обзоре U. Gunther et al. представлены сведения о 191 пациенте с БУ с классической клинической картиной [15]. Опыт лечения пациентов с БУ накоплен в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (ЦНИИГ) с 1987 г. Расширение методов диагностики *T. whipplei* способствовало увеличению числа клинических обзоров из различных центров [16, 17]. Мировое медицинское сообщество продолжает накапливать опыт диагностики и лечения БУ [18–22].

Пациент К., 61 год, русский, уроженец Кировской области, по специальности — отделочник по дереву в кустарной мастерской, госпитализирован 12.07.2022 г. в гастроэнтерологическое отделение Кировской областной клинической больницы с жалобами на повышение температуры тела до 37–38 °С, слабость, боли в суставах, сопровождающиеся отечностью и покраснением, скованность в теле при начале движений, отеки ног до средней трети голени, тошноту, потерю аппетита, снижение массы тела более чем на 20 кг за последний год, неоформленный стул до 5–6, иногда до 10 и более раз в день, водянистый, без патологических примесей.

Из анамнеза: считает себя больным с апреля 2019 г., когда стал отмечать периодические боли в коленных, голеностопных суставах, суставах кистей, сопровождающиеся отечностью, гиперемией. Не лечился. По поводу данных жалоб обратился к участковому терапевту в сентябре 2019 г. Обследован по поводу полиартрита. В анализе крови от 17.09.2019 г. впервые выявлено ускорение СОЭ до 75 мм/час, повышение уровня С-реактивного белка до 40 мг/л. Пациент был направлен на консультацию ревматолога для уточнения генеза имеющихся изменений и уточнения диагноза. Консультация ревматолога 23.09.2019 г.:

данных, говорящих о наличии ревматоидного артрита, псориатического артрита, системной красной волчанки, нет. Рекомендовано продолжить обследование для исключения патологии органов желудочно-кишечного тракта. 28.10.2019 г. впервые выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), заключение — эритематозная гастропатия. 30.10.2019 г. выполнена колоноскопия, при которой патологии не выявлено. По результатам МРТ брюшной полости от 25.11.2019 г. впервые выявлена брыжеечная лимфаденопатия. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки от 04.12.2019 г. — без патологии, фтизиатр не выявил данных в пользу диагноза «туберкулез». Исключены ВИЧ, вирусы гепатитов В и С. Дальнейшее обследование было приостановлено в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19. В период с января 2020 г. по сентябрь 2021 г. самочувствие пациента ухудшалось, отмечались нарастающая слабость, утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, тревожность, снижение массы тела более чем на 20 кг; за медицинской помощью не обращался, не лечился. В октябре 2021 г. на фоне резкого ухудшения состояния, которое сопровождалось повышением температуры тела до 37–38 °С, нарастающей слабостью, исчезновением аппетита, тошнотой, болями в суставах, сопровождавшихся отечностью и покраснением, скованностью в теле при начале движений, периодических отеках ног до средней трети голеней, частым неоформленным стулом до 4–5 раз в день, пациент вновь продолжил обследование. 28.11.2021 г. по результатам КТ органов грудной клетки выявлена правосторонняя интерстициальная пневмония, 8 % поражения легких. С подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной правосторонней интерстициальной пневмонией, пациент был госпитализирован в специализированный госпиталь, где на фоне проводимой терапии (фавипиравир, апиксабан, глюкокортикостероиды, барicitиниб, антибиотики) стал более выраженным синдром диареи, частота стула возросла до 10 раз в сутки. Проведенная терапия ванкомицином, метронидазолом способствовала улучшению самочувствия, а данное состояние было расценено как антибиотик-ассоциированная (*C. difficile*-ассоциированная) диарея. Согласно данным лабораторных исследований от 29.11.2021 г.: анемия легкой степени (гемоглобин — 115 г/л), лейкоциты — $8,87 \times 10^9$ /л, СОЭ — 61 мм/ч; уровень билирубина, АЛТ, АСТ — в пределах нормы, СРБ — 87 мг/л, общий белок — 48,1 г/л, ревматоидный фактор — в норме, ВИЧ, маркеры гепатитов В и С — отрицательные. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии, рекомендовано наблюдение у терапевта. В декабре 2021 г. в связи с ухудшением самочувствия пациента (нарастание слабости, сохранение синдрома диареи, болей в суставах) диагностический поиск с целью уточнения диагноза продолжен.

В анализе крови от 23.12.2021 г.: нарастание анемии (гемоглобин — 92 г/л), среднее содержание гемоглобина в эритроците — 24,4 пг, тромбоциты — 380×10^9 /л, лейкоциты — $5,49 \times 10^9$ /л, СОЭ — 73 мм/ч. Биохимический анализ крови: билирубин, печеночные трансаминазы — в норме, установлено снижение уровня сывороточного железа до 2,0 мкмоль/л, снижение общего белка до 48,1 г/л, сохранение высокого уровня СРБ — 28,4 мг/л (норма — 0–5 мг/л). По результатам УЗИ органов брюшной полости от 20.12.2021 г. выявлена выраженная лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинных лимфоузлов. ЭГДС от 24.11.2021 г.: признаки гастрита. При колоноскопии от 20.12.2021 г. обнаружены полипы нисходящего отдела толстой кишки; заключение гистологического исследования от 27.12.2021 г.: гиперпластические полипы нисходящего отдела толстой кишки. МРТ-энтерография от 30.12.2021 г.: патологических изменений тонкой кишки не выявлено. В январе 2022 г. обследование пациента продолжено в Центре онкологии и медицинской радиологии (г. Киров), где выполнена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ КТ) всего тела (от затылочной кости до средней трети бедра), согласно заключению выявлена лимфаденопатия брюшной полости и забрюшинных лимфоузлов, данных за онкологические заболевания, в том числе нейроэндокринные опухоли, нет. В отделении хирургии произведена лапароскопическая пункционная биопсия забрюшинного лимфоузла, гистологическое исследование выполнено в морфологической лаборатории Кировского научно-исследовательского института гематологии и переливания крови. Заключение от 10.02.2022 г.: по гистологической и иммуногистохимической картине данных за лимфопролиферативное заболевание не выявлено; патологические изменения соответствуют гранулематозному процессу / саркоидной реакции (туберкулез? саркоидоз?) в сочетании с признаками жирового перерождения. Дальнейшее обследование пациента продолжено в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (г. Москва), где повторно 05.04.2022 г. выполнена ПЭТ КТ, заключение: увеличение лимфоузлов средостения, брюшной полости, забрюшинного пространства с метаболической активностью. В целях диагностики злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта были исследованы маркеры гастроинтестинальных опухолей: хромогранин А — 121,48 мкг/л (норма — до 100 мкг/л), серотонин — 505 нг/мл (норма — 50–220 нг/мл), гастрин — 17 пг/мл (норма — 13–115 пг/мл). В общем анализе крови отмечено нарастание анемии (гемоглобин — 75 г/л), СОЭ — 60 мм/час. СРБ — 62,5 мг/л, общий белок — 44,6 г/л, альбумин — 26,8 г/л. Пациент выписан в связи с исключением онкологической природы симптомов. Спустя две недели после выписки из онкологического центра 10.05.2022 г. в связи с прогрессирующим ухудшением состояния

(нарастание слабости, периодическое повышение температуры тела до 37–38 °С, боли в суставах, диарея, снижение массы тела на 20 кг за последний год) пациент был госпитализирован в терапевтическое отделение Кировской городской больницы № 7 по поводу энтерита неуточненной этиологии. Продолжено обследование. В общем анализе крови от 10.05.2022 г.: анемия (гемоглобин — 75 г/л), тромбоцитоз ($411 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ — 55 мм/час. Выявлено повышение уровня СРБ до 62,5 мг/л; уровень АСТ, АЛТ, билирубина, креатинина, мочевины — в норме; снижение калия до 2,8 ммоль/л (норма — 3,5–5,1 ммоль/л), общего белка — до 44,6 г/л, альбумина — до 26,5 г/л. На фоне проведенного курса лечения (ферменты, метронидазол, ванкомицин, альбумин) отмечалось улучшение самочувствия. Пациент был выписан 20.05.2022 г. и менее через месяц (06.06.2022 г.) вновь госпитализирован в терапевтическое отделение Кировской городской больницы № 7 без улучшения самочувствия и без динамики показателей общего и биохимического анализа крови.

С целью уточнения диагноза, обследования, решения вопроса о повторном заборе внутрибрюшного лимфоузла для гистологического исследования 12.07.2022 г. пациент был госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение Кировской областной клинической больницы. На момент поступления общее состояние пациента было средней степени тяжести. Сознание ясное. Положение активное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледные, сухие. Тургор снижен. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, ИМТ — 20,3 кг/м² (вес — 60 кг, рост — 172 см). Периферические отеки в области нижней трети голени. Пальпируются увеличенные шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы размерами до 1–1,5 см. Щитовидная железа не увеличена. Грудная клетка правильной формы. Обе половины ее одинаково участвуют в акте дыхания. Перкуторно — над легкими ясный легочный звук. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхания — 18 в минуту. Границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС — 82 в минуту. АД — 95/60 мм рт. ст. Пульс — 82 в минуту, ритмичный, нормального наполнения и напряжения. Живот нормальной формы, мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена, размеры по Курлову: 9 × 8 × 7 см. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон.

Сохраняется снижение уровня общего белка до 57,3 г/л, альбумина — до 24,2 г/л; повышение уровня С-реактивного белка до 82,25 мг/л. Установлено изменение электролитного баланса: гипокалиемия (уровень калия — 3,41 ммоль/л; норма — 3,5–5,1 ммоль/л), гипокальциемия (уровень ионизированного кальция — 1,08 ммоль/л; норма — 1,13–1,32 ммоль/л), повышение уровня хлора — 110,3 ммоль/л (норма — 98–106 ммоль/л),

уровень натрия в норме — 139,8 ммоль/л. Антитела к тканевой трансглутаминазе IgG, к дезаминированным пептидам глиаина IgG, к эндомизию (ЕМА) — отрицательно. Продолжен диагностический поиск для исключения лимфопролиферативных и инфекционных заболеваний. Проба Кумбса (прямая, непрямая) — отрицательный результат. Антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, антитела к *Treponema pallidum*, реакция Видала (антитела к паратифу А и В, тифу), маркеры вирусных гепатитов — результаты отрицательные. Эластаза в стуле — 100 мкг/г; копрограмма — нейтральный жир ++. Посев кала на *C. difficile* — рост не обнаружен. Посев кала на группу патогенных микроорганизмов — рост анаэробной флоры не обнаружен.

07.07.2022 г. проведена КТ органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства. В легких диффузное утолщение внутридолевого интерстиция, мелкие очаги по ходу междолевой плевры. Сердце не увеличено. Кранио-каудальный размер печени — 200 мм, плотность паренхимы — 14–18 НУ. Желчные протоки не расширены. Желчный пузырь не увеличен. Поджелудочная железа: головка — 20 мм, тело — 19 мм, хвост — 15 мм. Вирсунгов проток — до 1 мм. Селезенка — 73 × 54 × 81 мм. Стенки толстой и тонкой кишки не расширены. Аорта не расширена. Парааортальные лимфоузлы в поперечнике — до 16 мм. Множественные мезентериальные лимфоузлы — до 15 мм. Заключение: интерстициально-очаговые изменения в легких; диффузные изменения в печени; забрюшинная и мезентериальная лимфаденопатия (рис. 1).

Видеоколоноскопия от 14.07.2022 г.: осмотрены терминальные отделы подвздошной кишки (примерно 15,0 см) — слизистая оболочка рыхлая, диффузно ярко гиперемирована, сосудистый рисунок не просматривается, точечный белый налет, что расценено как признаки энтерита (рис. 2). Баугиниева заслонка розеткообразная, сомкнута, не изменена. Стенки толстой кишки эластичные, тонус сохранен, слизистая оболочка со смазанным сосудистым рисунком. Взята биопсия из тонкой и толстой кишки.

Заключение ЭГДС от 13.07.2022 г.: пищевод проходим, кардия смыкается; стенки желудка эластичные, складки средней высоты; привратник круглый, смыкается; слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки рыхлая, гиперемирована, с белым налетом. Выполнена биопсия из двенадцатиперстной кишки (рис. 3).

Результаты гистологического исследования слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки продемонстрировали изменение гистоархитектоники за счет деформации ворсинок, скопления между криптами и в строме пеннистых макрофагов, наличие в цитоплазме макрофагов большого количества PAS-положительных микроорганизмов, что свидетельствует о болезни Уиппла (рис. 4).

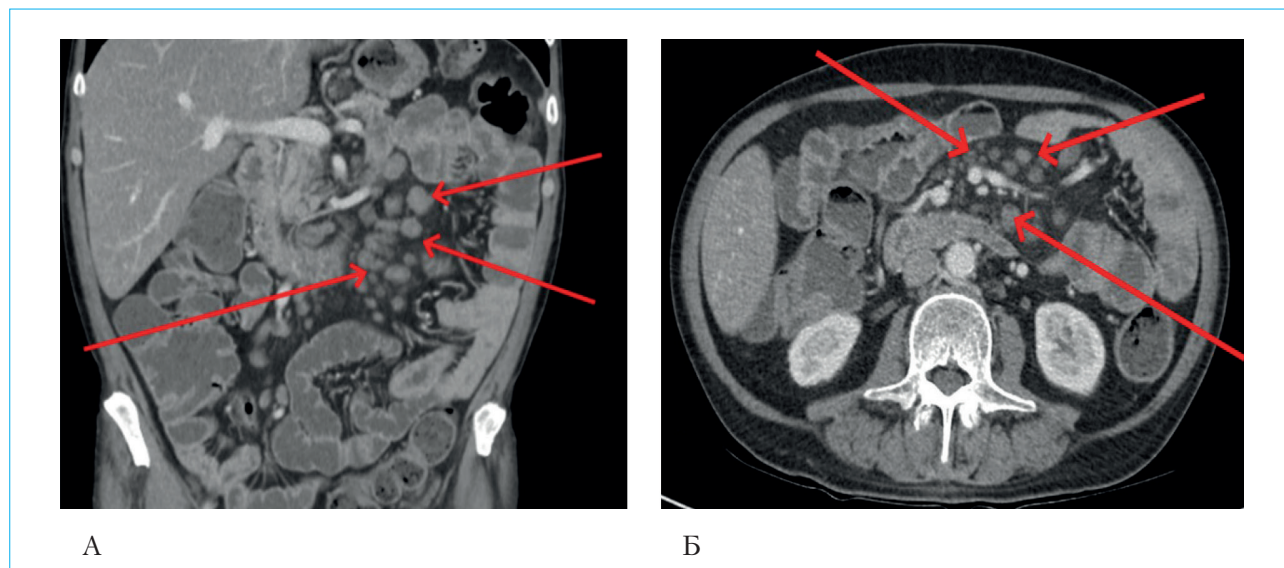


Рисунок 1. КТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства: забрюшинная (А) и мезентериальная (Б) лимфаденопатия (стрелки)

Figure 1. CT of the chest, abdomen and retroperitoneum: retroperitoneal (А) and mesenteric (Б) lymphadenopathy (arrows)

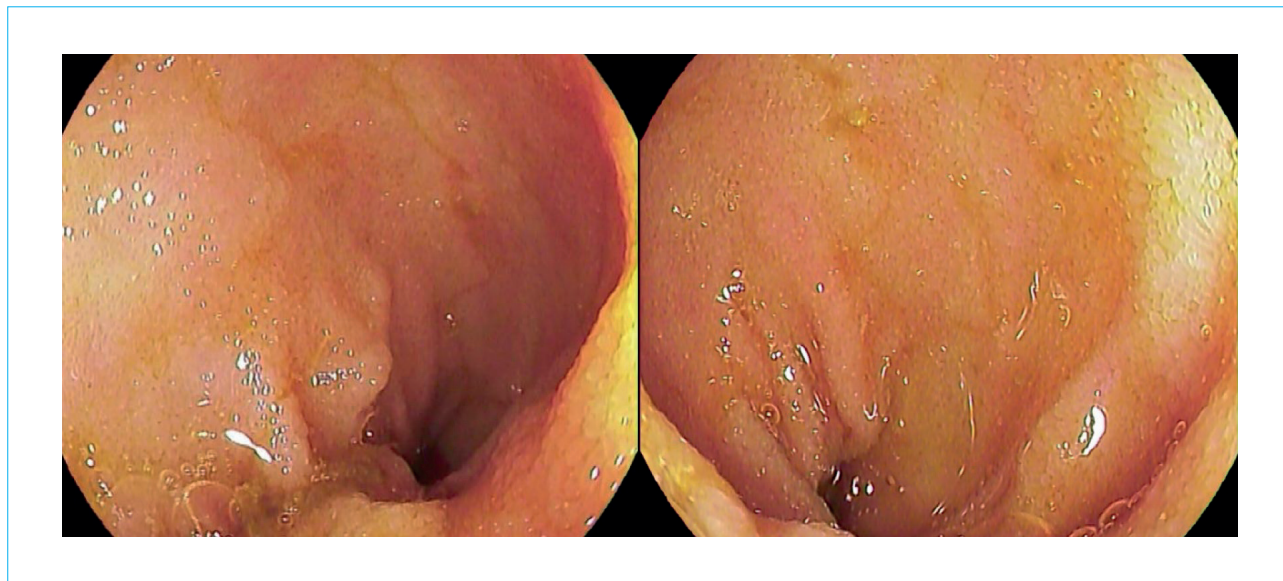


Рисунок 2. Эндоскопическая картина слизистой оболочки подвздошной кишки

Figure 2. Endoscopic view of the ileum mucosa

19.07.2022 г. с помощью аппарата LigaSure™ Maryland 5 мм (Medtronic, Ирландия) выполнены биопсия двух цельных лимфоузлов брыжейки тощей кишки. При гистологическом исследовании выявлена выраженная макрофагально-гистиоцитарная реакция (CD68⁺, CD163, HLA-DR⁺, CD11c⁺, Vimentin⁺, CD45⁺) с расположением клеток в просветах расширенных синусов, в строме лимфатического узла и между соединительнотканскими тяжами. Значительная часть макрофагов с зернистой

эозинофильной цитоплазмой, содержат пенные включения (PAS-позитивные пенные макрофаги и гистиоциты при реакции на гликоген), в цитоплазме клеток выявляются мелкие грамположительные структуры/микроорганизмы, имеющие положительную PAS-реакцию, реакцию к HLA-DR и по Граму. Отмечаются множественные отложения липидов (реакция на гликоген — положительная). Заключение: данных за лимфопролиферативное заболевание не выявлено. Патоморфологические

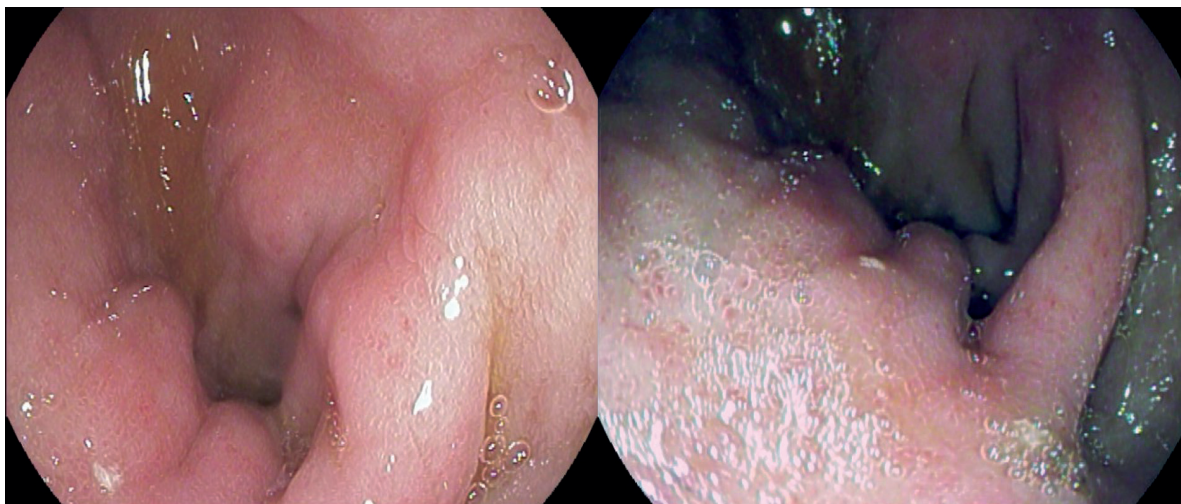
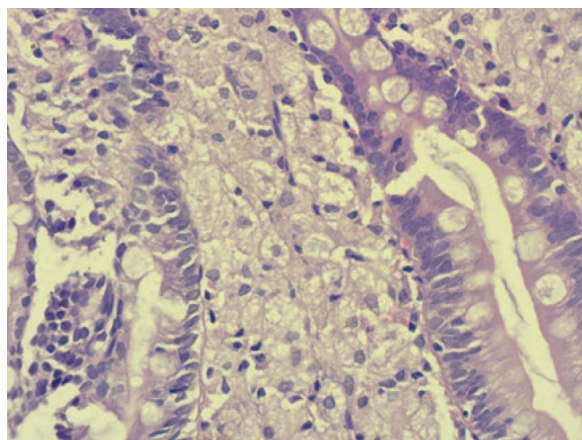
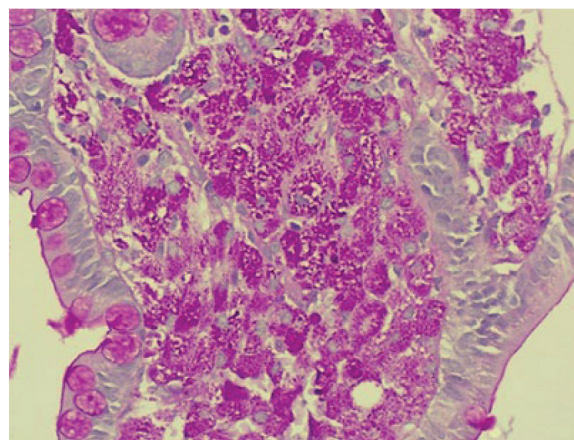


Рисунок 3. Эндоскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Figure 3. Endoscopic view of the duodenal mucosa



А



Б

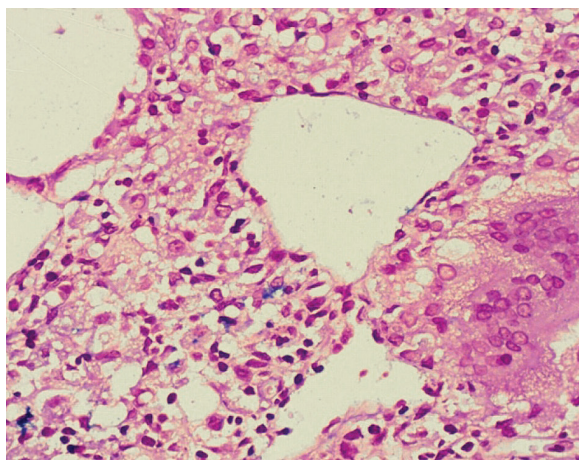
Рисунок 4. Микропрепарат слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки: А — гистоархитектоника слизистой оболочки изменена за счет деформации ворсинок, большая часть которых утолщена, расширение слизистого и подслизистого пространства, лимфангиectазия; между криптами и в строме диффузные скопления пенистых макрофагов ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином); Б — в цитоплазме макрофагов большое количество PAS-положительных микроорганизмов ($\times 400$, PAS-реакция на гликоген)

Figure 4. Microscopic specimen of the mucous membrane of the duodenum: А — the histoarchitecture of the mucous membrane is changed due to deformation of the villi, most of which are thickened, expansion of the mucous and submucosal space, lymphangiectasia; between the crypts and in the stroma there are diffuse accumulations of foamy macrophages ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining); Б — in the cytoplasm of macrophages there is a large number of PAS-positive microorganisms ($\times 400$, PAS reaction to glycogen)

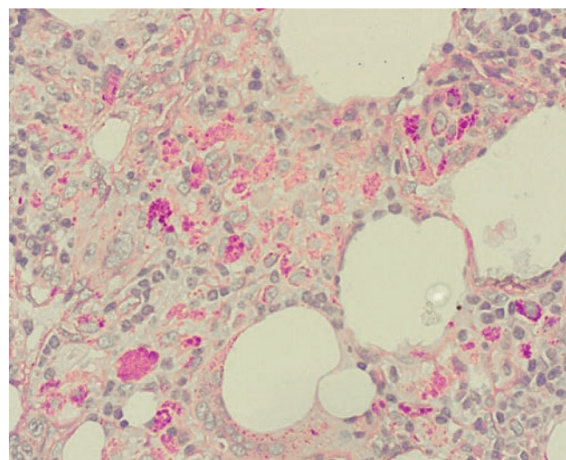
особенности соответствуют гранулематозному воспалительному процессу в сочетании с признаками жирового перерождения, характерными для болезни Уиппла (рис. 5).

Таким образом, у пациента установлен диагноз: болезнь Уиппла, с увеличением забрюшинных

и брыжеечных лимфоузлов, хроническое течение. Мальабсорбция, протеин-теряющая диарея с нарушением белкового обмена (гипопротеинемия, гипоальбуминемия), нарушение электролитного баланса. Железodefицитная анемия средней степени тяжести. К проводимой терапии (глюкокортикостероиды,



А



Б

Рисунок 5. Микроскопическая картина лимфатического узла брыжейки тонкой кишки: А — лимфатическая ткань атрофирована, определяются расширенные синусы и скопления пенистых макрофагов (×400, окраска по Граму); Б — в цитоплазме макрофагов большое количество PAS-положительных микроорганизмов (×400, PAS-реакция на гликоген)

Figure 5. Microscopic picture of the lymph node of the mesentery of the small intestine: A — lymphatic tissue is atrophied, dilated sinuses and accumulations of foamy macrophages are identified (×400, Gram stain); Б — in the cytoplasm of macrophages there is a large number of PAS-positive microorganisms (×400, PAS reaction to glycogen)

альбумин, препараты железа, ферменты) добавлен цефтриаксон 2 г в сутки в/в 14 дней, триметоприм/сульфаметоксазол 160 мг/800 мг в сутки. Самочувствие пациента стало улучшаться, температура тела нормализовалась, стал оформленным стул. Пациент был выписан из стационара 19.08.2022 г. В дальнейшем и по настоящее время пациент наблюдается у терапевта, контрольные визиты осуществляются с периодичностью 1 раз в три месяца. На фоне улучшения самочувствия, отмеченного уже в отделении гастроэнтерологии в августе 2022 г., в течение последующих трех месяцев у пациента была отмечена прибавка веса, исчез суставной синдром, улучшились лабораторные показатели крови. Контрольный визит — 05.09.2023 г. Состояние удовлетворительное, аппетит сохранен. ИМТ — 25,7 кг/м² (вес — 76 кг, рост — 172 см). В общем анализе крови от 12.09.2023 г.: гемоглобин — 137 г/л, СОЭ — 15 мм/ч, СРБ — 2,9 мг/л, общий белок — 71,4 г/л, альбумин — 38 г/л. Медикаментозная терапия (триметоприм/сульфаметоксазол 160 мг/800 мг в сутки) продолжена до проведения контрольных эндоскопических исследований со взятием биоптатов.

Результаты ЭГДС (видеогастроскоп Fujifilm EC-760Z, Япония) от 15.11.2023 г.: пищевод проходим, слизистая оболочка розовая, эластичная; кардия смыкается не полностью; слизистая оболочка желудка слегка отечная, эластичная, перистальтика циркулярная; слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки отечная, в постбульбарных отделах — бледно-розовая, эластичная,

мелковорсинчатая. Выполнена щипцовая биопсия слизистой двенадцатиперстной кишки (рис. 6).

Гистологическое исследование от 18.11.2023 г.: гистологическая структура сохранена, фагоцитирующих макрофагов не обнаружено; гистоархитектоника не изменена, определяются немногочисленные лимфоциты и плазмциты (рис. 7).

Видеоколоноскопия от 15.11.2023 г.: толстая кишка осмотрена на всем протяжении, эндоскоп проведен в купол слепой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки. Слизистая подвздошной кишки розовая. Выполнена биопсия слизистой оболочки терминального отдела подвздошной кишки. Просвет осмотренных отделов толстой кишки не деформирован, складки выражены, тонус кишки сохранен. Слизистая оболочка светло-розовая, эластичная, сосудистый рисунок прослеживается во всех отделах (рис. 8).

Закключение

Диагноз «болезнь Уиппла» у пациента в возрасте 61 года установлен в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, что является особенностью данного наблюдения. Выявленная коронавирусная инфекция не только усугубила клинические проявления и течение заболевания, но и затруднила диагностический поиск. Ключевым моментом для установления диагноза явились эндоскопические исследования с множественной биопсией тонкой кишки, что позволило

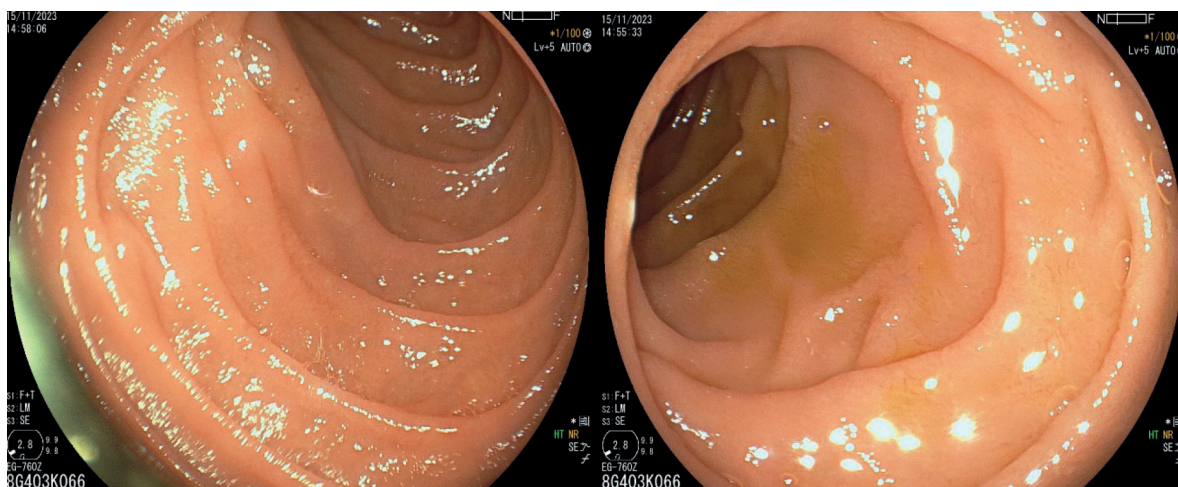
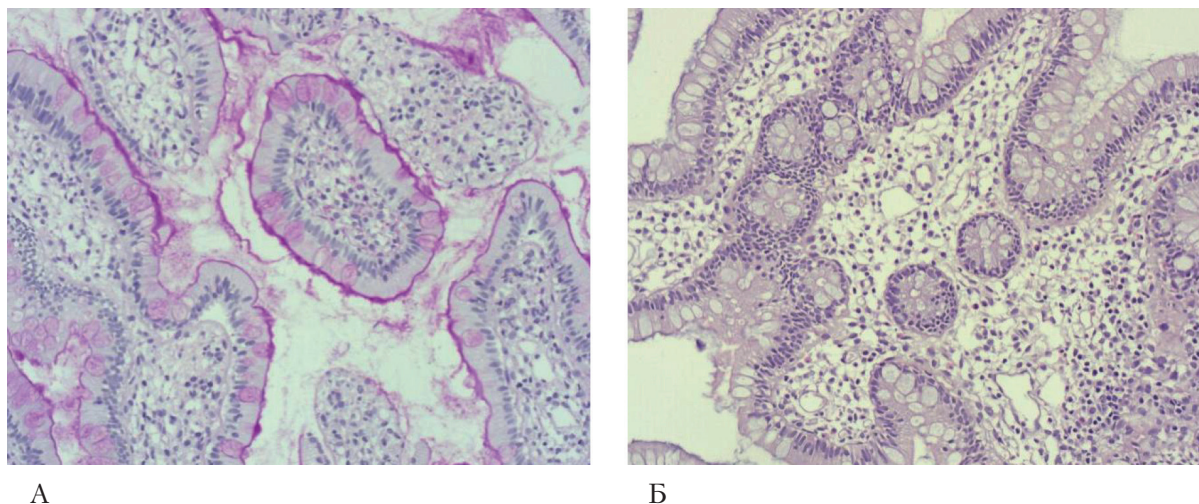


Рисунок 6. Эндоскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки спустя 14 месяцев терапии

Figure 6. Endoscopic picture of the duodenal mucosa after 14 months of therapy



А

Б

Рисунок 7. Микроскопическая картина слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки спустя 14 месяцев терапии: А — гистологическая структура сохранена, фагоцитирующих макрофагов не обнаружено ($\times 200$, PAS-реакция на гликоген); Б — гистоархитектоника не изменена, в слизистой определяются немногочисленные лимфоциты и плазмциты ($\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

Figure 7. Microscopic picture of the duodenal mucosa after 14 months of therapy: А — the histological structure is preserved, no phagocytic macrophages were detected ($\times 200$, PAS reaction to glycogen); Б — histoarchitecture is not changed, a few lymphocytes and plasma cells are detected in the mucosa ($\times 200$, hematoxylin and eosin staining)

гистологически выявить PAS-положительные макрофаги в слизистой оболочке тонкой кишки. Терапия цефтриаксоном на протяжении 14 дней, поддерживающая терапия триметоприм-сульфаметоксазолом (160 мг/800 мг 2 раза в сутки)

на протяжении 14 месяцев привели к положительной клинической динамике, улучшению лабораторных показателей, исчезновению PAS-положительных макрофагов в кишечнике, что свидетельствует о ремиссии заболевания.

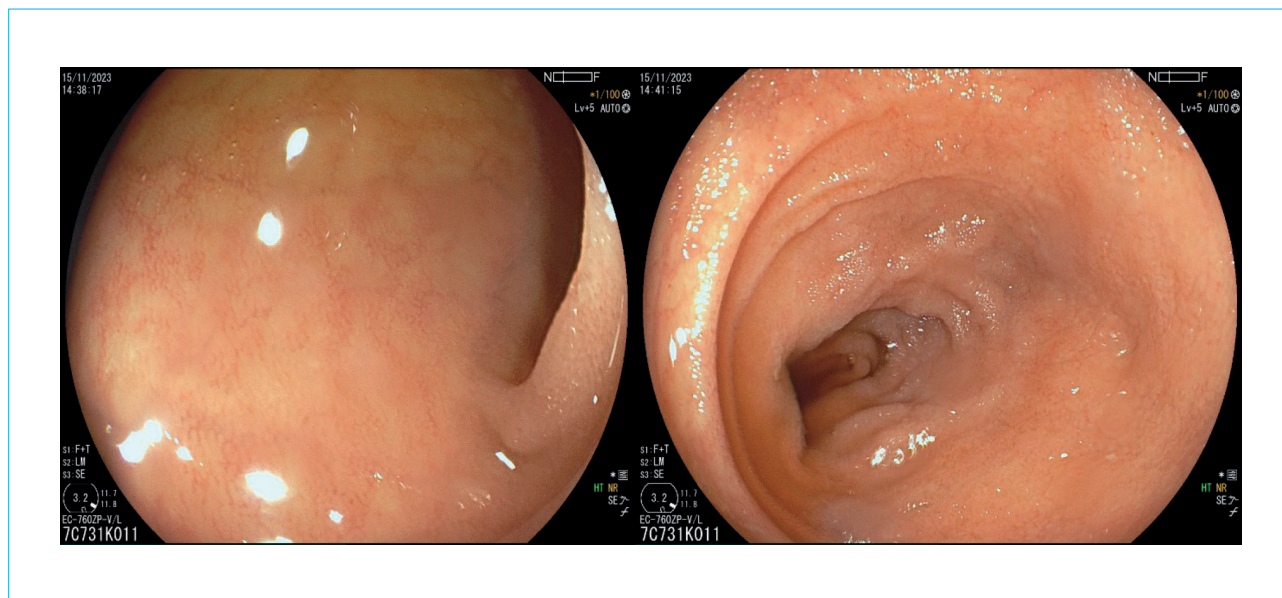


Рисунок 8. Эндоскопическая картина слизистой оболочки подвздошной кишки спустя 14 месяцев терапии

Figure 8. Endoscopic picture of the ileal mucosa after 14 months of therapy

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.
- La Scola B., Fenollar F., Fournier P.E., Altwegg M., Mallet M.N., Raoult D. Description of *Tropheryma whippelii* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51(Pt 4):1471–9. DOI: 10.1099/00207713-51-4-1471
- Lagier J.C., Fenollar F., Raoult D. Acute infections caused by *Tropheryma whippelii*. *Future Microbiol.* 2017;12:247–54. DOI: 10.2217/fmb-2017-0178
- Keita A.K., Dubot-Pères A., Phommason K., Sibounheuang B., Vongsouvath M., Mayxay M., et al. High prevalence of *Tropheryma whippelii* in Lao kindergarten children. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;20(9(2)):e0003538. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003538
- Fantry G.T., Fantry L.E., James S.P. Chronic infections of the small intestine. In: Yamada T., Alpers D.H., Kalloo A.N., Kaplowitz N., Owyang C., Powell D.W. Textbook of gastroenterology, Fifth Edition. Chichester: Blackwell Publishing Ltd., 2009:1225–44. DOI: 10.1002/9781444303254
- Biagi F., Balduzzi D., Delvino P., Schieppati A., Klersy C., Corazza G.R. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(7):1347–8. DOI: 10.1007/s10096-015-2357-2
- Мехтиева 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. [Mekhtieva S.N., Mekhtieva O.A., Kalinina E.Yu., Karev V.E., Vanyan A.V., Berko O.M. Whipple's disease: Clinical case and literature review. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2023;33(6):88–100. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-88-100
- Chizinga M., Schiliro D., Mullin B., Barrie R. Mesenteric lymphadenitis as a presenting feature of Whipple's disease. *IDCases.* 2017;9:50–2. DOI: 10.1016/j.idcr.2017.06.002
- Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic *Tropheryma whippelii*: Clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore).* 2010;89(5):337–45. DOI: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8
- Marth T. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whippelii* infection) and its unmasking by tumournecrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(8):709–24. DOI: 10.1111/apt.13140
- Puéchal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13(1):74–9. DOI: 10.1097/00002281-200101000-00012
- Lagier J.C., Fenollar F., Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whippelii* infections in internal medicine. When to think about it? How to treat? *Rev Med Interne.* 2014;35(12):801–7. (In French). DOI: 10.1016/j.revmed.2014.04.016
- Maresi E., Argo A., Portelli F., Busardò F., Raoult D., Lepidi H. Rare occurrence of Whipple disease in a young female patient with a fatal outcome. *Egyptian Journal of Forensic Sciences.* 2013;3(3):85–91. DOI: 10.1016/j.ejfs.2013.04.004
- Fenollar F., Lagier J., Raoult D. *Tropheryma whippelii* and Whipple's disease. *J Infect.* 2014;69(2):103–12. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.05.008
- Günther U., Moos V., Offenmüller G., Oelkers G., Heise W., Moter A., et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: Clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(15):e714. DOI: 10.1097/MD.0000000000000714
- Dolmans R.A., Boel C.H., Lacle M.M., Kusters J.G. Clinical, treatment, and diagnosis of *Tropheryma whippelii* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(2):529–55. DOI: 10.1128/CMR.00033-16
- Bureš J., Kopáčová M., Douda T., Bártová J., Tomš J., Rejchrt S., et al. Whipple's disease: Our own experience and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:478349. DOI: 10.1155/2013/478349
- Motwade N., Kerollos K., Osman Taha B. Whipple's disease; An overlooked diagnosis. *Middle East J Dig Dis.* 2023;15(2):136–8. DOI: 10.34172/mejdd.2023.333

19. *Apstein M.D., Schneider T.* Whipple's disease. UpToDate. 2016. URL: <http://www.uptodate.com/contents/whipples-disease>
20. *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
21. *Feurle G.E., Moos V., Bläker H., Loddenkemper C., Moter A., Stroux A., et al.* Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *J Infect*. 2013;66(3):263–70. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.12.004
22. *Biagi F., Biagi G.L., Corazza G.R.* What is the best therapy for Whipple's disease? Our point of view. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(4):465–6. DOI: 10.1080/00365521.2016.1264009

Сведения об авторах

Симонова Жанна Георгиевна* — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: simonova-kirov@rambler.ru; 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>

Пестерева Ольга Владимировна — аспирант кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: olya180352@list.ru; 610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3412-4613>

Дьяконов Дмитрий Андреевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией патоморфологии, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: dyakonov@niigpk.ru; 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

Карепанов Максим Андреевич — заведующий гастроэнтерологическим отделением, КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Контактная информация: karepanov.maks@mail.ru; 610027, г. Киров, ул. Воровского, 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4835-0386>

Ральникова Мария Сергеевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, КО ГБУЗ «Кировская областная клиническая больница». Контактная информация: ralnikovamaria@mail.ru; 610027, г. Киров, ул. Воровского, 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6446-4529>

Information about the authors

Zhanna G. Simonova* — Dr. Sci. (Med.), Docent, Head of the Department of Hospital Therapy, Kirov State Medical University. Contact information: simonova-kirov@rambler.ru; 610998, Kirov, Karla Marksa str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9772-3867>

Olga V. Pestereva — Postgraduate at the Department of Hospital Therapy, Kirov State Medical University. Contact information: olya180352@list.ru; 610998, Kirov, Karla Marksa str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3412-4613>

Dmitry A. Dyakonov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathology Laboratory, Kirov Research Institute of Haematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency. Contact information: dyakonov@niigpk.ru; 610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8688-1344>

Maksim A. Karepanov — Head of the Gastroenterology Department, Kirov Regional Clinical Hospital. Contact information: karepanov.maks@mail.ru; 610027, Kirov, Vorovskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4835-0386>

Maria S. Ralnikova — Gastroenterologist of the Gastroenterology Department, Kirov Regional Clinical Hospital. Contact information: ralnikovamaria@mail.ru; 610027, Kirov, Vorovskogo str., 42. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6446-4529>

Поступила: 06.02.2024 Принята: 29.03.2024 Опубликовано: 30.04.2024
Submitted: 06.02.2024 Accepted: 29.03.2024 Published: 30.04.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author