

## Содержание

### Статьи

Болезнь Уиппла	
Б. С. Белов	1 2-17
Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез	
Ekaterina Valeriyevna Ilyinykh, В. Г. Барскова, П. И. Лидов, Евгений Львович Насонов	17-24
Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему	
Е. С. Федоров, С. О. Салугина, Н. Н. Кузьмина	24-30
Гигантоклеточный артериит. Часть III. Новые тенденции в лечении (роль генно-инженерных биологических препаратов)	
А. М. Сатыбалдыев	30-33
Использование международного индекса для оценки активности системной склеродермии	
М. Н. Старовойтова, Л. П. Ананьева, О. А. Конева, О. В. Денисова, Н. Г. Гусева	34-40
Структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка у женщин репродуктивного возраста, больных ревматоидным артритом	
С. А. Полякова, Татьяна Алексеевна Раскина	41-46
Остеоартроз тазобедренного сустава: клиника, диагностика, подходы к лечению	
М. С. Светлова	46-50
Частота остеопоротических переломов бедра у лиц старшей возрастной группы г. Кемерово	
Татьяна Алексеевна Раскина, Юлия Валерьевна Аверкиева	50-53
Булдаков Внутривенный аналог простаглицлина илопрост (Иломедин®) в лечении пациента с болезнью Бюргера	
И. Р. Гайсин, З. Р. Багаутдинова, Н. А. Бурлаева, А. А. Трухина, Д. Д. Столяров, Л. Р. Гибадуллина, С. Г. Булдаков	54-58
Подходы к лечению боли с учетом механизмов ее развития	
Г. Р. Имамединова, Наталья Владимировна Чичасова, Е. В. Иголкина	59-65
Лечение ревматической полимиалгии	
А. М. Сатыбалдыев	66-72
Риск болевого поведения у пациентов с ювенильным хроническим артритом (обзор литературы)	
Т. А. Шелепина	73-76
Стронция ранелат — препарат для лечения остеоартроза	
О. А. Никитинская	77-81
Комбинация напроксена и эзомепразола: обезболивающая терапия при соблюдении баланса кардиоваскулярного и желудочно-кишечного риска	
Андрей Евгеньевич Каратеев, Людмила Ивановна Алексеева, С. Г. Аникин	82-93
8-й Международный конгресс по спондилоартритам	
А. Г. Бочкова	

# Болезнь Уиппла

Б.С. Белов

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

*Болезнь Уиппла — редкое мультисистемное заболевание, вызываемое грамположительной бациллой *Tropheryma whippelii*. В статье охарактеризованы этиология и патогенез болезни, представлен широкий спектр клинических проявлений, изложены основные принципы диагностики и терапии.*

**Ключевые слова:** болезнь Уиппла, *Tropheryma whippelii*, поражение суставов, эндокардит, антибиотикотерапия.

**Контакты:** Борис Сергеевич Белов [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

*Whipple's disease*

*B.S. Belov*

*Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

*Whipple's disease is a rare multisystemic disease caused by the gram-positive bacillus *Tropheryma whippelii*. The paper characterizes the etiology and pathogenesis of the disease, gives a broad spectrum of its clinical manifestations, and outlines the basic principles of diagnosis and therapy.*

**Key words:** Whipple's disease, *Tropheryma whippelii*, joint lesion, endocarditis, antibiotic therapy.

**Contact:** Boris Sergeyevich Belov [belovbor@yandex.ru](mailto:belovbor@yandex.ru)

В 1907 г. американский патолог Джордж Х. Уиппл (George Hoit Whipple; рис. 1), работавший в госпитале Дж. Гопкинса, опубликовал секционное наблюдение ранее неизвестного заболевания у 36-летнего мужчины. В течение 5 лет больной, врач по профессии, страдал лихорадкой, артритом, стойким и упорным кашлем, диареей и прогрессирующей потерей веса. При вскрытии обнаружено выраженное увеличение мезентериальных лимфатических узлов в сочетании с полисерозитом. При гистологическом исследовании кишечника и лимфатических узлов выявлены множественные отложения липидов и большое число макрофагов, содержащих аргирофильные палочкообразные структуры. В качестве наиболее вероятной причины болезни Уиппл указал на нарушение метаболизма липидов и предложил назвать заболевание интестинальной липодистрофией. В то же время он не исключал и инфекционную этиологию заболевания [1].

Следует отметить, что впоследствии Уиппл опубликовал 270 работ, но больше к данному заболеванию не обращался. В 1934 г. он стал первым в США лауреатом Нобелевской премии в области медицины за разработку проблем лечения и профилактики пернициозной анемии. Несмотря на это, до сих пор его имя тесно ассоциируется с описанным им заболеванием — болезнью Уиппла (БУ).

## Этиология и патогенез

В оригинальном описании случая болезни Уиппл указывал на сходство палочковидных микробов, найденных им в



Рис. 1. Джордж Х. Уиппл (1878–1976)

собственной пластинке двенадцатиперстной кишки, с бледной спирохетой. В то время инфекционная этиология болезни упорно оспаривалась оппонентами по причине ее несоответствия постулатам Коха. Однако начиная с середины XX в. постепенно накапливались факты, свидетельствующие в пользу бактериальной этиологии заболевания. В 1949 г. было установлено, что в биоптатах лимфатических узлов и тонкой кишки содержатся PAS (periodic acid-Schiff) -позитивные макрофаги с включениями, похожими на продукты распада бактерий [2]. Спустя 3 года был опубликован первый случай успешного применения антибиотиков у больного БУ с быстрым обратным развитием клинической симптоматики и патоморфологических признаков. В начале 1960-х годов описаны палочкообразные тельца, выявленные в цито-

плазме макрофагов при электронной микроскопии [3]. Только в работах двух последних десятилетий [4–6] с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) из инфицированных тканей пациентов была выделена грамположительная бацилла, получившая название *Tropheryma whippelii* — *TW* (от греческого *trophe* — питание, *eryma* — барьер). По филогенетическим данным *TW* принадлежит к актиномицетам, имеет размер 0,2 x 2,0 мкм, трехслойную клеточную стенку, единственную круговую хромосому и небольшой размер генома (925 кД). Предполагается, что патогенными могут быть не все, а строго определенные штаммы возбудителя.

*TW* относится к убиквитарным (повсеместно распространенным) бактериям-комменсам. Частота ее выделения из фекалий здоровых носителей составляет 1,5–7%,

## ЛЕКЦИИ

среди персонала городских очистных сооружений — 12–25% [7–9]. В популяционном исследовании, проведенном в Сенегале, этот показатель равнялся 31,2% [10]. По данным серологического мониторинга, выполненного во Франции, IgG-антитела к *TW* методом вестерн-блот были выявлены в 52% случаев среди взрослых здоровых лиц и в 25% — среди детей до 4 лет [11].

Полагают, что первичное инфицирование осуществляется фекально-оральным путем в раннем детстве и протекает асимптомно или в виде быстро купирующегося гастроэнтерита. В дальнейшем в абсолютном большинстве случаев при отсутствии расстройств иммунитета происходит элиминация *TW* из макроорганизма. Однако у некоторых лиц с определенным иммунологическим дефектом после длительного периода (иногда несколько десятилетий) *TW*-персистенции наступает генерализация процесса с развитием классической симптоматики БУ [12]. В патогенезе заболевания наряду с генерализацией инфекции большое значение придается иммунологическим нарушениям. В пользу этого свидетельствуют наблюдаемое у таких больных снижение Т-клеточного соотношения CD4/CD8 и экспрессии CD11, уменьшение продукции ИЛ12 и  $\gamma$ -интерферона. Параметры гуморального иммунитета изменяются мало. Гипотетический иммунологический дефект выражен достаточно слабо и весьма специфичен по отношению к *TW*, поскольку у пациентов с БУ частота возникновения других инфекций не превышает таковую в популяции. Показано, что *TW* накапливаются и размножаются в макрофагах. Подобная репликация индуцирует апоптоз клеток макроорганизма, что ведет к диссеминации бактерий. Кроме того, процессу репликации способствует повышение содержания ИЛ16, который вырабатывается макрофагами в ответ на инфекцию и подавляет лизис возбудителя в фагосомах. Установлена прямая корреляция сывороточного содержания ИЛ16 с активностью болезни. Блокирование указанного цитокина способствует бактериальному клиренсу [13].

Таким образом, макрофаги, несмотря на сохранную функцию фагоцитоза, теряют способность к лизису *TW*. Более того, они не отвечают на присутствие микробных антигенов выработкой специфических антител, либо данный ответ выражен очень слабо [7]. Возможно, этот феномен обусловлен гликолизацией антигенных структур возбудителя [14].

В последние годы появились данные, свидетельствующие о важной роли иммуносупрессии в патогенезе БУ. В частности, описаны случаи развития БУ (включая эндокардит) у пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) по поводу спондилоартропатий и типично протекавшего ревматоидного артрита (РА) [15–19].

## Эпидемиология

БУ относится к редким заболеваниям и встречается с частотой 0,5–1 случай на 1 млн населения. Поражаются преимущественно мужчины (86%) [13]. Наиболее часто БУ выявляется у представителей европеоидной расы — жителей Центральной Европы (55%) и Северной Америки (38%). Единичные случаи болезни описаны у испанцев, негров, индусов и представителей монголоидной расы. Преобладают жители сельской местности, чаще — фермеры. Мужчины поражаются в 8 раз чаще женщин, средний возраст к началу заболевания составляет 40,3 года. Имеются сообщения о семейных случа-

ях БУ [11]. На возможную генетическую компоненту в развитии заболевания указывает повышенная частота обнаружения HLAB27 (26–40%) у этих пациентов, однако в Италии и Аргентине подобная закономерность не подтвердилась [20].

## Клиническая картина

БУ является мультисистемным заболеванием, поэтому его клиническая симптоматика чрезвычайно вариабельна. Заболевание начинается постепенно и в большинстве случаев имеет хроническое течение со склонностью к рецидивам.

Наиболее ранним и очень часто (75%) единственным признаком БУ является суставной синдром, который может предшествовать развернутой клинической картине болезни в течение в среднем 6,7 года. Имеется сообщение о наблюдении, в котором интервал между поражением суставов и развитием желудочно-кишечных проявлений составил 36 лет [21].

Типичный случай поражения суставов был описан Уипплом как «приступообразный артрит, захватывающий различные суставы и вовлекающий почти все суставы, пораженные к этому моменту. Эти приступы были преходящими, первый длился около 8 ч. Они рецидивировали вновь и вновь до 3–4 раз в неделю, в сырую погоду, продолжались от 6 до 24 ч, реже они были выраженными и не позволяли больному работать. Иногда суставы были припухшими и болезненными, реже — только болезненными» [1]. Действительно, у большинства больных отмечается приступообразный мигрирующий олиго- или полиартрит (реже — моноартрит), длящийся от нескольких часов до нескольких дней и отличающийся различной частотой обострений и полной ремиссией между приступами. Поражаются преимущественно коленные, лучезапястные и голеностопные суставы (рис. 2). В большинстве случаев артрит неэрозивный, протекает без развития деформаций, ревматоидный фактор не выявляется. Возможно развитие подкожных узелков, сходных с ревматоидными, однако при гистологическом исследовании в них выявлялись PAS-позитивные макрофаги, что подтверждало диагноз БУ. У отдельных больных отмечаются деструктивные изменения суставов. Описаны случаи формирования анкилоза лучезапястных и голеностопных суставов, а также гипертрофическая остеоартропатия. В 40% случаев встречается спондилоартропатии, которые, как правило, сочетаются с периферическим артритом. Одно- или двусторонний сакроилеит обнаруживают у 14% больных. Имеются описания анкилозирования крестцово-подвздошных сочленений, развития дерматомиозита и иных миопатий.

Классическими признаками заболевания являются желудочно-кишечные расстройства. В типичных случаях отмечается диарея (чаще — стеаторея), сопровождающаяся приступообразной болью в животе, синдром нарушенного всасывания и прогрессирующая потеря массы тела. Как следствие развивается полигиповитаминоз и разнообразное нарушение водно-электролитного обмена.

Примерно у половины больных в развернутой стадии заболевания наблюдаются лихорадочный синдром, сопровождающийся ознобом с последующим профузным потоотделением, а также генерализованная лимфаденопатия. Отмечаются сухость кожи и ее диффузная гиперпигментация, преимущественно на открытых участках тела (но не на слизистых!), хейлит, глоссит, ломкость ногтей, алопеция, отеки. Описано развитие пурпуры (без тромбоцитопении).