

# Особенности артропатии при болезни Уиппла

И.В. Маев<sup>1</sup>, Е.В. Жилиев<sup>2</sup>, Д.Т. Дичева<sup>1</sup>, Т.А. Бурагина<sup>2</sup>, Е.Г. Прохорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>МГМСУ, <sup>2</sup>Главный клинический госпиталь МВД России, Москва

Описано двухлетнее клиническое наблюдение мужчины 56 лет с болезнью Уиппла (БУ). Диагноз был установлен на основании обнаружения при компьютерной томографии расположенного за брюшиной и в брыжейке тонкой кишки инфильтрата низкой рентгеновской плотности и выявления в биоптате слизистой оболочки залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки PAS-позитивных макрофагов. Артропатия развилась за 10 лет до появления кишечной симптоматики, стихла с ее развитием и возобновилась после достижения клинической ремиссии. На основании данного наблюдения и данных литературы обсуждаются взаимоотношения артропатии и абдоминальных проявлений БУ.

## *The specific features of arthropathy in Whipple's disease*

I.V. Mayev<sup>1</sup>, E.V. Zhilyaev<sup>2</sup>, D.T. Dicheva<sup>1</sup>, T.A. Buragina<sup>2</sup>, E.G. Prokhorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Moscow State Medical Stomatological University, <sup>2</sup>Main Clinical Hospital, Ministry of Internal Affairs of Russia, Moscow

The authors describe a case of Whipple's disease (WD) in a 56-year-old male patient followed up for 2 years. The diagnosis was established on the evidence that there was a low-density retroperitoneal or mesenteric infiltrate at computed tomography and PAS-positive macrophages in the biopsy specimens of the duodenal retrobulbar mucosa. Arthropathy had developed within 10 years before the occurrence of intestinal symptoms, subsided with their progression, and recurred after their regression. On the basis of this observation and the data available in the literature, the authors discuss the relationships of arthropathy to the abdominal manifestations of WD.

Впервые болезнь Уиппла (БУ) была описана в 1907 г. американским патологоанатомом Hoyt Whipple под названием «интерстициальная липодистрофия». Первый прижизненный диагноз БУ поставлен в 1947 г. (E. Oliver-Pascual и соавт.). В 1949 г. В. Black-Shaffer была предложена PAS-реакция для диагностики заболевания. В 1991 г. К.Н. Wilson и соавт. получили частичную последовательность рРНК 16S-субъединицы рибосомы неизвестного микроорганизма. В 1992 г. D.A. Relman и соавт. полностью расшифровали последовательность рРНК 16S-субъединицы. С этого момента микроорганизм получил название «*Tropheryma whipplei*» (в дальнейшем переименован в *T. whipplei*). Установление нуклеотидной последовательности позволило применять полимеразную цепную реакцию (ПЦР) для обнаружения *T. whipplei* в тканях и средах организма. В 2000 г. D. Raoult и соавт. впервые культивировали бактерию.

Заболевание встречается относительно редко, к настоящему времени в мировой литературе описано около 1000 его случаев [1]. Болезнь поражает преимущественно мужчин (80%), чаще дебютирует в возрасте 40–50 лет [2, 3]. БУ – хроническая генерализованная инфекция, вызываемая бактерией *T. whipplei*. Таксономическое положение микроба остается спорным. В частности, предполагают, что он представляет собой новый род актиномицетов [2, 4].

У 60–90% пациентов заболевание дебютирует артралгией или артритом, которые опережают кишечные проявления на 3–18 лет [5, 6]. Могут поражаться любые суставы, несколько чаще – коленные и голеностопные, реже – кистей, локтевые и лучезапястные, плечевые. Поражение протекает в форме моно- или олигоартрита. Артралгия/артрит обычно носят характер отдельных атак продолжительностью от нескольких часов до нескольких

дней, в 54% случаев они сопровождаются повышением температуры тела вплоть до фебрильных цифр и нередко квалифицируются как палиндромный ревматизм. Хроническое течение артрита скорее исключение. Сакроилеит и/или спондилит встречаются у 10–25% пациентов, чаще – у носителей HLA-B27 (33%).

В синовиальной жидкости может выявляться РНК 16S-субъединицы рибосомы *T. whipplei* методом ПЦР, имеются также сообщения о визуализации микроба с помощью электронной микроскопии [5–8]. Эти данные позволяют связывать поражение суставов с непосредственной инвазией в них возбудителя.

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

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

Мнения о принципах лечения заболевания разнообразны. С 1952 г. в лечении БУ используются антибиотики [4, 6]. Применялись пенициллины, тетрациклины, стрептомицин, цефтриаксон, фторхинолоны, ко-три-

## К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

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

В настоящее время рекомендуемой схемой лечения является ко-тримоксазол 960 мг 2 раза в сутки в течение 1–2 лет [11]. Перед началом этого курса рекомендуется использование стрептомицина 1,0 г/сут в сочетании с бензилпенициллином 1,2 млн ЕД в день или цефтриаксона 2,0 г/сут в течение 2 нед. В последнее время на основании изучения культур *T. whipplei* разработана комбинация, которая *in vitro* обеспечивает бактерицидный эффект (остальные препараты оказывают лишь бактериостатическое действие) в результате защелачивания содержимого фагосом макрофагов, где живет и размножается *T. whipplei*. Комбинация доксицилина 200 мг/сут и гидроксихлорохина 200 мг 3 раза в сутки в течение 12–18 мес рекомендована пациентам без признаков поражения ЦНС [6].

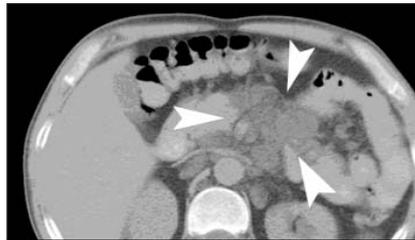
В качестве клинического примера, иллюстрирующего поражение суставов при БУ, предлагаем собственное двухлетнее наблюдение.

В качестве клинического примера, иллюстрирующего поражение суставов при БУ, предлагаем собственное двухлетнее наблюдение.

**Больной Г.,** 56 лет, поступил в Главный клинический госпиталь МВД России (ГКГ МВД России) 21.01.05 с жалобами на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, стул до 3 раз в сутки, обильный, водянистый, пенистый, реже кашицеобразный, без патологических примесей, периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, снижение массы тела на 13 кг в течение последнего года.

Из анамнеза известно, что около 10 лет отмечает утреннюю скованность и периодически возникающие боли в межфаланговых, лучезапястных, в правом ключично-акромиальном, коленных и голеностопных суставах. Длительность суставных атак составляла 2–3 дня: отмечались моно-, олиго- и полиартралгии, проходящие самостоятельно. С 2000 г. появились кратковременные (в течение нескольких часов) эпизоды боли в области шейного отдела позвоночника, которые купировались самостоятельно утром. С 2003 г. боли в плюснефаланговых и пястно-фаланговых суставах стали сопровождаться их отеком, в дальнейшем периодически отмечались отеки правого лучезапястного сустава и подкожные локтевые бурситы.

Интенсивность атак возрастала, в момент приступа пациент терял способность к самообслужива-



**Рис. 1.** Компьютерная томограмма органов брюшной полости (февраль 2005 г.)

нию. В межприступный период сохранялась припухлость пястно-фаланговых суставов обеих кистей. С мая 2004 г. присоединилась и постепенно нарастала диарея: стул стал жидким, периодически водянистым, до 3 раз в сутки, без патологических примесей. По мере нарастания диареи больной отмечал уменьшение артралгий. В декабре 2004 г. явления полиартрита полностью регрессировали, однако

наросла слабость и снизилась работоспособность.

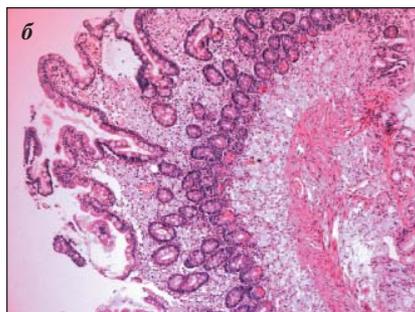
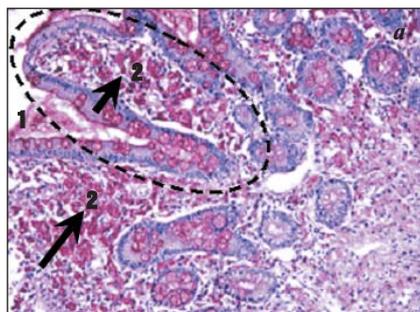
В анализах крови: *Hb* 104 г/л, цв. пок. 0,73, сывороточное железо до 3,0 ммоль/л (при норме 10–27 ммоль/л), *тp.* 465·10<sup>9</sup>, СОЭ 43 мм/ч. В копрограмме — единичные переваренные и непереваренные мышечные волокна. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), колоноскопии, УЗИ органов брюшной полости, мочеполовой системы и щитовидной железы, рентгенографии органов грудной клетки диагностически значимых находок не получено. При рентгенографии желудка с пассажем бария по тонкому кишечнику и при зондовой энтерографии выявлен дефект наполнения, создающий впечатление о сдавлении извне.

По данным компьютерной томографии обнаружено объемное образование с полициклическими контурами, прилегающее к брюшине и распространяющееся забрюшинно позади и книзу от поджелудочной железы и обрастающее брыжеечные сосуды и корень брыжейки (стрелки). Выявлено поражение ретрокруральных и забрюшинных лимфатических узлов. Обращала на себя внимание низкая рентгеновская плотность образования и пораженных лимфатических узлов (рис. 1).

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

Больному выполнена множественная биопсия слизистой оболочки залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки. В значительно увеличенных по объему ворсинках обнаружены скопления PAS-положительных макрофагов (рис. 2, а), что с учетом энтеропатии и наличия забрюшинного инфильтрата и лимфаденопатии с крайне низкой рентгеновской плотностью позволило диагностировать БУ. На 2-е сутки лечения ципрофлоксацином в дозе 1,0 г/сут отмечена значительная положительная динамика — урежение кратности дефека-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е



**Рис. 2.** Микропрепарат (10×20) — до (а) и после (б) лечения.

а — пунктирной линией показана утолщенная ворсинка; 1 — покровный эпителий, 2 — в строме ворсинки видно большое скопление PAS-положительных макрофагов; б — гистологическая картина после лечения



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма (декабрь 2005 г.)

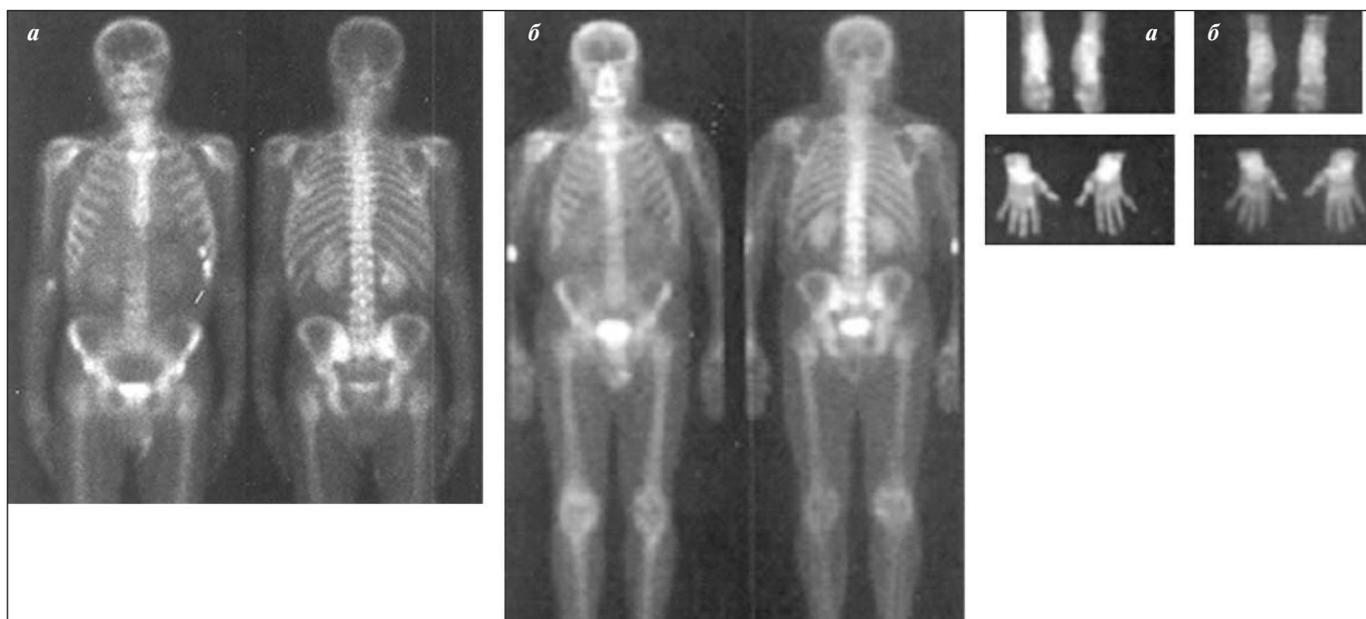
синок количество макрофагов значительно уменьшилось, PAS-реакция отрицательная. Просвет капилляров в собственной пластинке и подслизистой оболочке визуализируется. Гистологическая картина кишечной липодистрофии в стадии ремиссии (рис. 2, б).

ции до 1–2 раз в сутки, нормализация консистенции стула, уменьшение слабости, к концу недели — увеличенные массы тела на 3 кг.

В последующие 6 мес наблюдался амбулаторно, проводилась антибактериальная терапия с чередованием: ко-тримоксазол по 960 мг/сут в течение 2 нед, эритромицин 1,0 г/сут в течение 1 нед. При контрольном обследовании в декабре 2005 г. отмечено улучшение самочувствия, все жалобы регрессировали, больной поправился примерно на 20 кг. Лабораторные показатели в пределах нормы. При контрольной компьютерной томографии отмечалась выраженная положительная динамика: объемное образование не определялось. Значительно уменьшились количество и размеры желудочно-сальниковых и ретрокуральных лимфатических узлов. Забрюшинные лимфатические узлы не определялись (рис. 3). При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не отмечено. Гистологическое исследование слизистой оболочки залуковичных отделов: ворсинки уменьшились в объеме, покровный эпителий обычной структуры, в строме вор-

синков в собственной пластинке и подслизистой оболочке визуализируется. Гистологическая картина кишечной липодистрофии в стадии ремиссии (рис. 2, б).

Рекомендовано продолжение антибактериальной терапии по применявшейся ранее схеме. С конца февраля 2006 г. у больного возобновились периодически боли во II и III пястно-фаланговых суставах справа, а также по внутренней поверхности правого коленного сустава и правой стопы. При сцинтиграфии с <sup>99m</sup>T-пирофосфатом (рис. 4) отмечается значительное диффузное накопление радиофармпрепарата (РФП) в позвоночнике, более выраженное в грудном отделе, а также в обоих запястных и голеностопных суставах. Умеренно повышено накопление РФП в обоих плечевых суставах, мелких суставах кистей и стоп. Рентгенологических изменений в суставах кистей и стоп нет. Данные осмотра опорно-двигательного аппарата приведены на рис. 5. Прием антибиотиков прекратил самостоятельно с мая 2006 г.



**Рис. 4.** Сцинтиграммы (а — январь 2005 г., б — февраль 2006 г.)

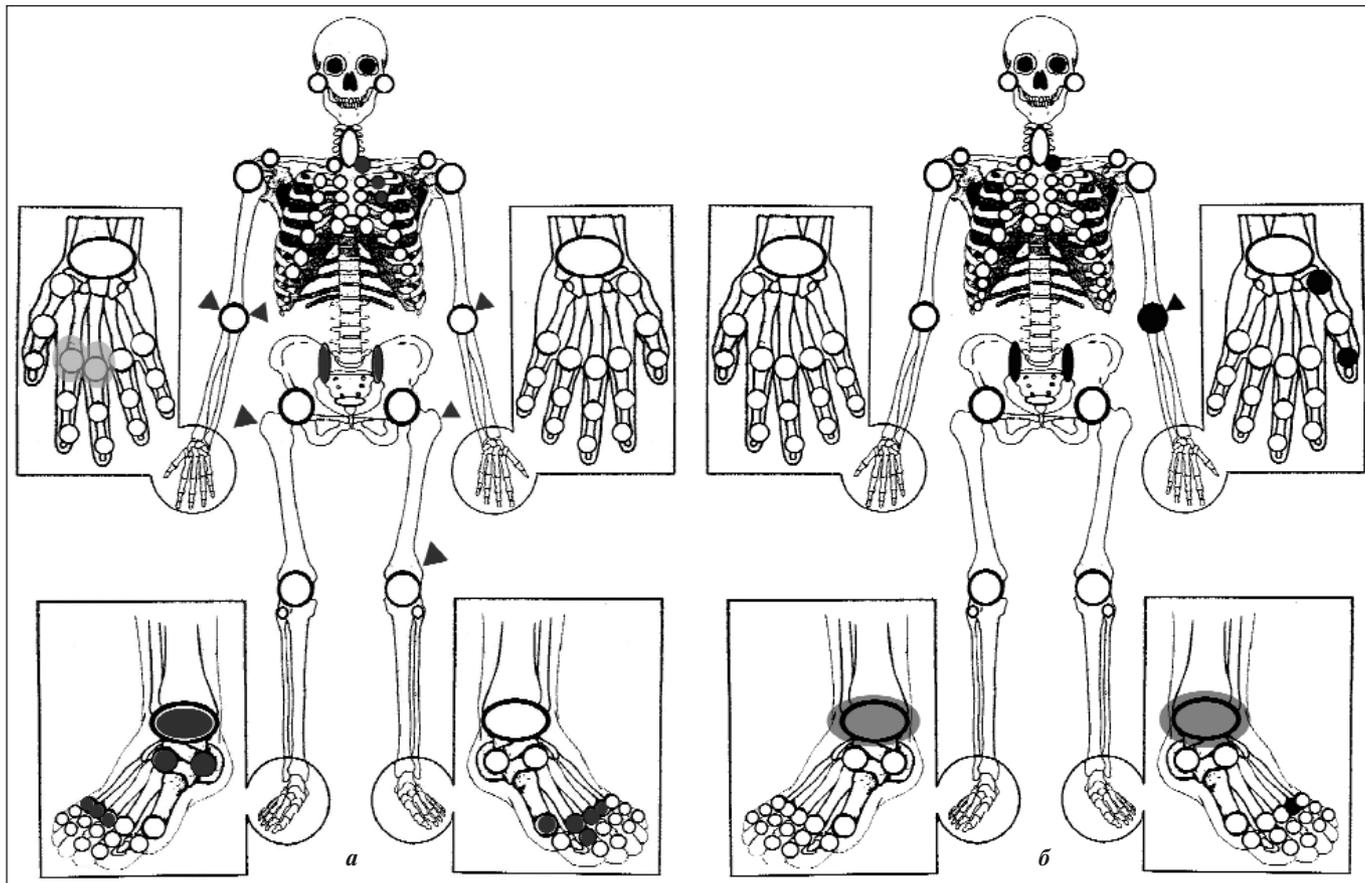


Рис. 5. Данные осмотра (а – февраль 2006 г., б – декабрь 2007 г.).

Черная штриховка – болезненные суставы и сочленения; серая – припухшие суставы; треугольники – болезненные энтезы

При плановом поступлении для обследования 21.11.07 пациент предъявлял жалобы на неоформленный стул 1–2 раза в сутки, вздутие живота, урчание, возникающие то справа, то слева боли в лучезапястных суставах с появлением отека, но без гиперемии периартикулярных тканей, боли в голеностопных, мелких суставах кистей, стоп без отека, гиперемии периартикулярных тканей при перемене погоды, боли в шейном и поясничном отделе позвоночника.

В клиническом анализе крови обращает на себя внимание лишь небольшой лейкоцитоз  $10,13 \cdot 10^6/\text{л}$ , увеличение доли нейтрофилов до 88,0%.

При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не выявлено. Гистологически в биоптатах слизистой оболочки картина умеренно выраженной атрофии ворсин, в подслизистом слое вновь выявлены PAS-положительные макрофаги в виде отдельных групп.

Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным усилением, не выявившая динамики в сравнении с предыдущим исследованием от 12.12.05:

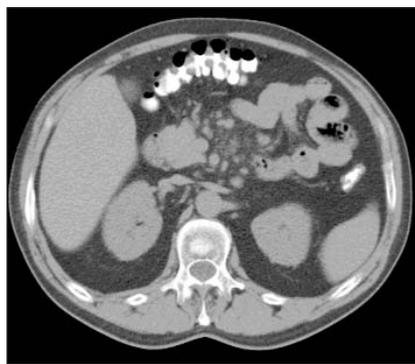


Рис. 6. Компьютерная томография органов брюшной полости с болюсным усилением

определяются множественные желудочно-сальниковые лимфатические узлы с максимальным размером 10–11 мм (рис. 6).

При контрольной сцинтиграфии костей скелета отмечается положительная динамика (рис. 7).

В представленном случае обращает на себя внимание противоположная динамика кишечных и суставных проявлений БУ. Поражение суставов достигло максимального развития до появления диареи и полностью регрессировало на фоне ее нарастания.

При антибиотикотерапии после полного исчезновения кишечной симптоматики на фоне гистологической картины ремиссии болезни вновь появились боли и припухлость суставов. Когда после самостоятельного прекращения больным антибактериальной терапии у него рецидивировали кишечные симптомы, интенсивность артрита вновь уменьшилась (как по клиническим, так и по сцинтиграфическим данным). В литературе мы обнаружили мало упоминаний о соотношении течения суставного синдрома и кишечных проявлений БУ. Регресс артропатии при прогрессиру-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

вании заболевания ранее описывался, хотя известны и наблюдения обострения артрита при появлении кишечных симптомов [4].

Можно предположить, что в процессе прогрессирования заболевания и увеличения массы микробов происходит подавление воспалительного ответа. Так, возможно, способность макрофагов к продукции провоспалительных лимфокинов подавляется при значительном накоплении в их цитоплазме размножающихся *T. whipplei*, которые визуализируются как PAS-положительные гранулы. При значительном снижении микробной нагрузки можно ожидать деблокирование макрофагов и восстановление их способности к индукции воспалительного ответа.

В нашем наблюдении суставной синдром возобновился после исчезновения PAS-положительных включений и вновь стал уменьшаться после появления признаков рецидива заболевания. В настоящее время известно, что жизнеспособный возбудитель заболевания сохраняется в организме на протяжении многих месяцев после начала эффективной антибактериальной терапии и, следовательно, выживает в суставных структурах, что обуславливает возможность рецидивирования артрита. Дальнейшее течение заболевания подтвердило неполноту санации организма от возбудителя: гистологические признаки его присутствия вновь обнаружены в 2007 г.

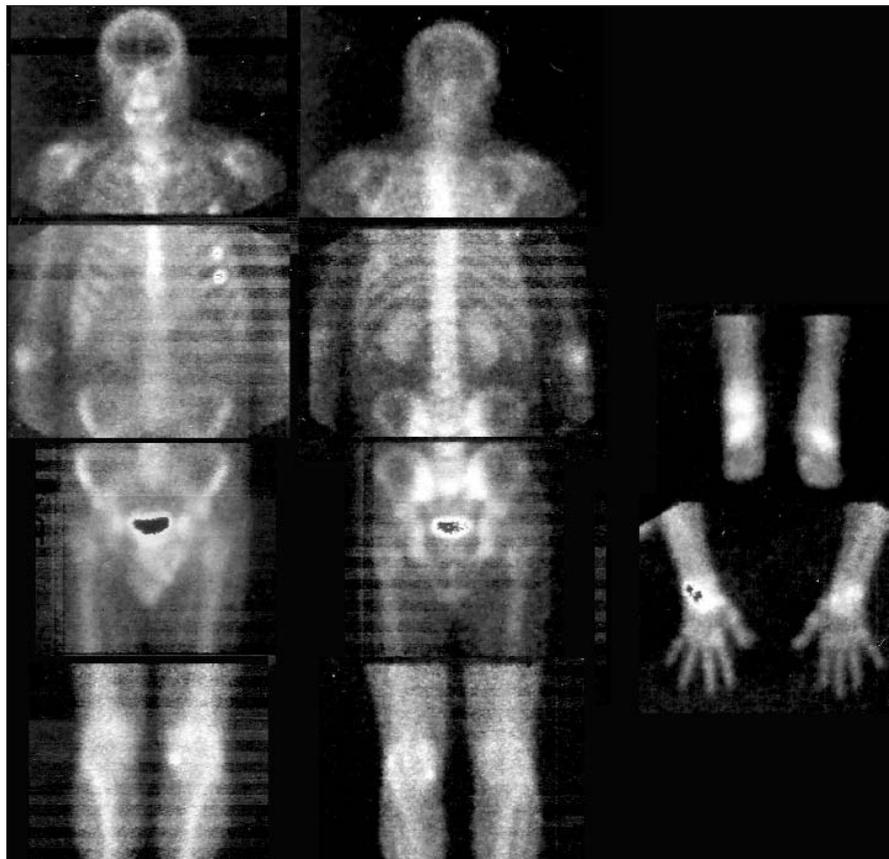


Рис. 7. Сцинтиграфия, планарные проекции (ноябрь 2007 г.).

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

Таким образом, можно думать, что так называемые продромальные симптомы болезни, в том числе артропатия, вызываются уже самим присутствием микроба или его антигенов в организме, а кишечные симптомы и лимфаденопатия — накоплением значительной микробной массы, вызывающим структурные нарушения в органах.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Rickman L.S., Freeman W.R., Green W.R. et al. Brief report: Uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995; 332 (6): 363–6.
2. Irving E.J., Hunt R.H. Evidence-based gastroenterology. Ontario, 2001; 350.
3. Farr M., Hollywell C.A., Morris C.J. Whipple's disease diagnosed at hip arthroplasty. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 526–9.
4. Caughey D.E., Bywaters E.G.L. The arthritis of Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 1963; 22: 327–35.
5. Ratnaike R.N. Whipple's disease. *Postgrad Med J* 2000; 76: 760–6.
6. Fenollar F., Puechal X., Rauolt D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 55–66.
7. Howkins C.F., Farr M., Morris C.J. et al. Detection by electron microscope of rod-shaped organisms in synovial membrane from a patient with arthritis of Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 502–9.
8. O'Duffy J.D., Griffing W.L., Li C.Y. et al. Whipple's arthritis: direct detection of *Tropheryma whippelii* in synovial fluid and tissue. *Arthritis Rheum* 1999; 42(4): 812–7.
9. Misbah S.A., Ozols B., Franks A. et al. Whipple's disease without malabsorption: new atypical features. *Queen J Med* 1997; 90(12): 765–72.
10. Durand D.V., Lecomte C., Cathebras P. et al. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Societe Nationale Francaise de Medecine Interne. Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 170–84.
11. Feurle G.E., Marth T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's Disease. Tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1642–8.