

Болезнь Уиппла

Б.С. Белов

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

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

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

Контакты: Борис Сергеевич Белов 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 whipplei*. 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 whipplei*, joint lesion, endocarditis, antibiotic therapy.

Contact: Boris Sergeyevich Belov 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 палочка, получившая название *Tropheryma whipplei* — *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-комменсалам. Частота ее выделения из фекалий здоровых носителей составляет 1,5–7%,

Л Е К Ц И И

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 γ -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 α (ФНО α) по поводу спондилоартропатий и атипично 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 встречаются спондилоартропатии, которые, как правило, сочетаются с периферическим артритом. Одно- или двусторонний сакроилеит обнаруживаются 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).

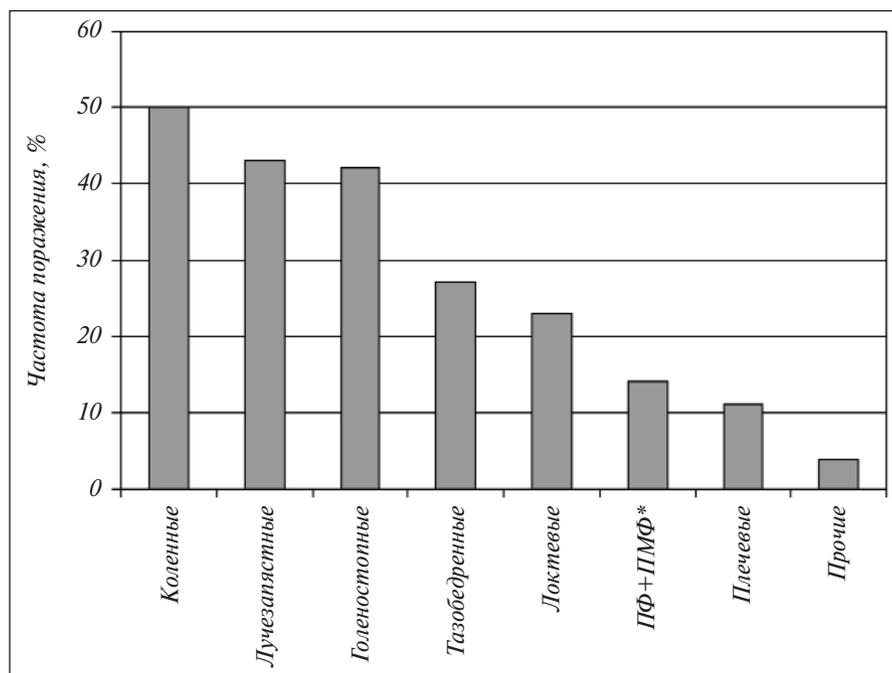


Рис. 2. Поражение суставов при БУ (n=131) [22]

* – пястно-фаланговые + проксимальные межфаланговые суставы

В 30–40% случаев поражаются органы дыхания (плевральный выпот, пневмонит, гранулематозная медиастинальная лимфаденопатия).

Клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы наблюдаются в 30–55% случаев. Возможно поражение любой из оболочек сердца, однако наиболее часто развивается эндокардит. По данным ретроспективного исследования, выполненного в трех крупных клиниках Германии, ТУ как причина эндокардита по частоте (6,3%) занимала 4-е место после наиболее широко распространенных возбудителей этой болезни – стрептококков, стафилококков и энтерококков (36,5, 36,5 и 11,8% соответственно) [23]. ТУ-эндокардит по сравнению с таковым, вызванным другими возбудителями, имеет ряд особенностей: отсутствие предшествовавшей клапанной патологии сердца (69%), нормальная температура тела (75%), отрицательная гемокультура (100%), позитивные ЭхоКГ-данные (отмечаются только в 75% случаев) [24, 25]. Описано более 20 случаев эндокардита при БУ без гастроэнтерологической симптоматики [25–28]. Нередко развиваются гипотензия и прогрессирующая застойная сердечная недостаточность.

Поражение ЦНС встречается в 10–50% случаев. Неврологическая симптоматика может быть как первым проявлением заболевания, так и развиваться спустя несколько лет на фоне манифестной клинической картины БУ. Наиболее частые симптомы – деменция, супрануклеарная офтальмоплегия и миоклония, которые встречаются у 25–50% больных БУ с патологией ЦНС. Также описаны эпилептические припадки, церебральная атаксия, инсомния. Сочетание медленного плавного конвергентно-дивергентного маятникообразного нистагма с синхронным сокращением жевательных мышц (*oculomasticatory myorhythmia*) или лицевых мышц (*oculofacioskeletal myorhythmia*) наблюдается у 20% больных с вовлечением ЦНС и, несмотря на относительную редкость, рассматривается как патогномичное для БУ [29].

Имеется ряд сообщений об изолированном поражении ЦНС без каких-либо экстракраниальных или системных проявлений БУ. В подобных случаях с целью получения образца для последующей ПЦР и соответственно верификации диагноза и выработки тактики лечения приходится прибегать к стереотаксической биопсии головного мозга [30].

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

В 10–15% случаев выявляют гепатомегалию, спленомегалию, асцит. Патология мочевыделительной и эндокринной систем встречается крайне редко.

Принимая во внимание возможность изолированного поражения органов или систем (артрит, эндокардит, патология ЦНС и т.д.) без «классических» проявлений БУ, некоторые авторы предлагают рассматривать указанные клинические ситуации как отдельные формы хронической ТУ-инфекции [31].

Диагностика

В связи с полиморфизмом клинических проявлений диагноз БУ часто вызывает существенные затруднения. Наибольшие диагностические проблемы возникают у больных с внекишечными формами болезни. По данным отечественных авторов, диагноз БУ устанавливается в среднем спустя 6 лет после первых клинических проявлений [32].

Существуют клинические ситуации, в которых показано дополнительное обследование для верификации (или исключения) диагноза БУ [13]. К ним относятся:

- рецидивирующий артрит неясного генеза;
- хронический полиартрит, серонегативный по ревматоидному фактору, без поражения мелких суставов;
- хроническая диарея;
- длительная лихорадка неясного генеза;
- неврологическая симптоматика неясного генеза;
- увеит;
- эндокардит с отрицательной гемокультурой;
- выявление неказеозных эпителиоидных и гигантоклеточных гранул в биоптатах лимфатических узлов;
- развитие внесуставных проявлений (желудочно-кишечные, кардиальные, неврологические симптомы или лихорадка) у больного полиартритом при лечении биологическими агентами.

Специфические изменения лабораторных показателей не наблюдаются. У больных значительно повышены СОЭ, а также число лейкоцитов и тромбоцитов, СРБ, снижен уровень гемоглобина, железа, кальция, калия, белка, альбуминов, холестерина (как следствие мальабсорбции). Отмечаются положительные результаты функциональных проб с ксилозой, нагрузкой глюкозой и др.

Л Е К Ц И И

Важная роль в диагностике БУ отводится морфологическому исследованию слизистой оболочки тонкой кишки. При эндоскопии выявляют отек, гиперемию и резкое утолщение складок кишки вследствие лимфостаза, а также неровность рельефа слизистой оболочки из-за многочисленных желтовато-белых бляшек. При световой микроскопии биоптатов, полученных из тощей и двенадцатиперстной кишки нелеченых больных БУ, выявляют булавовидные ворсинки, содержащие большое количество лимфы. Часто отмечают внутри- и внеклеточное накопление жира в слизистой оболочке тонкой кишки. В собственной пластинке слизистой оболочки обнаруживают многочисленные пенистые макрофаги, содержащие крупнозернистые цитоплазматические включения с PAS-положительной реакцией. Эти PAS-положительные макрофаги могут также присутствовать в периферических или брыжеечных лимфатических узлах, печени, селезенке, сердечных клапанах, мозговой ткани, скловидном теле и синовиальной оболочке.

Считают, что PAS-положительное вещество — это продукты распада фагоцитированных бактерий. Выявление PAS-положительных включений в цитоплазме макрофагов не является патогномоничным для БУ (как полагали ранее), а может иметь место и при других инфекциях, вызванных комплексом *M. avium* — *intracellulare* (у ВИЧ-инфицированных больных), коринебактериозе, гистоплазмозе, микозах, саркоидозе. В то же время PAS-реакция имеет чрезвычайно важное дифференциально-диагностическое значение, в частности при разграничении БУ с первичной (болезнь Вальдмана) и приобретенными лимфангиэктазиями.

Ценным диагностическим подспорьем может служить электронная микроскопия, которая позволяет выявить в пораженных тканях палочковидные бактерии, локализующиеся как внутриклеточно, так и в межклеточном пространстве.

Несоблюдение правил проведения биопсии (взятие материала из верхней, а не из нижней части двенадцатиперстной кишки) и предшествовавшая антимикробная терапия могут повлечь за собой отрицательные результаты патоморфологического исследования даже при характерной для БУ клинической картине. В подобных ситуациях особенно необходимой представляется ПЦР-диагностика. Использование праймеров, комплементарных консервативным участкам рибосомных генов (16S- и 23S-РНК), и дальнейшее определение полной нуклеотидной последовательности (секвенирование) амплифицированной ДНК позволяют с высокой степенью вероятности идентифицировать *TW*. Для выполнения ПЦР могут быть использованы биоптаты слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, лимфатических узлов, сердечных клапанов (удаленных во время кардиохирургической операции), а также пунктаты синовиальной жидкости или ликвора. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность ПЦР, существует определенная вероятность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Поэтому залогом успешной диагностики БУ (как и любого другого заболевания) является комплексная оценка клинической картины и данных дополнительных исследований.

Весьма перспективным представляется использование в диагностике БУ метода флуоресцентной гибридизации *in situ*, позволяющего дифференцировать активную инфек-

цию от *TW*-носительства. Однако в настоящее время выполнение данного исследования доступно только в высокоспециализированных лабораториях [12].

Дифференциальный диагноз БУ проводят с заболеваниями, имеющими сходную клиническую симптоматику, к которым относятся:

- палиндромный ревматизм;
- РА;
- болезнь Стилла у взрослых;
- серонегативные спондилоартриты;
- аддисонова болезнь;
- болезнь Крона;
- амилоидоз;
- первичная и вторичная лимфангиэктазия;
- туберкулез кишечника;
- целиакия — спру;
- саркоидоз;
- злокачественная неходжкинская лимфома;
- ВИЧ-инфекция;
- инфекция, вызванная комплексом *M. avium-intracellulare*;
- лихорадка неясного генеза.

Необходимо заметить, что БУ обязательно должна быть включена в алгоритм диагностического поиска при лихорадке неясного генеза.

Лечение

В доантибиотическую эру БУ заканчивалась летально в 100% случаев. Начиная с 1952 г., когда было сообщено об успешном применении антимикробного препарата (хлорамфеникол) для лечения БУ, до сегодняшнего дня продолжают поиски оптимальных схем антибактериальной терапии. К сожалению, редкая встречаемость БУ, а также проблемы, связанные с культивированием *TW*, являются труднопреодолимым препятствием для проведения рандомизированных клинических исследований. Поэтому приведенные здесь существующие схемы антимикробной терапии разработаны на эмпирической основе.

1. Стартовая схема лечения (в течение 14 дней):

Цефтриаксон 2 г внутривенно,

или

меропенем 3 г внутривенно,

или

бензилпенициллин (пенициллин G) 12 млн ЕД/сут + стрептомицин 1 г внутривенно 1 раз в день.

2. Поддерживающая схема лечения (в течение 1 года):

котримоксазол по 1 таблетке 2 раза в день внутрь в течение 1–2 лет

или

доксциклин 200 мг/сут внутрь

+

гидроксихлорохин 200 мг 3 раза в день внутрь

+ сульфадиазин 2–4 г/сут.

До 1980-х годов весьма популярной была комбинация пенициллина и стрептомицина, назначавшаяся на срок 2 нед, с последующим длительным приемом тетрациклина. В дальнейшем было установлено, что основной причиной смерти пациентов, принимавших тетрациклин, были невро-

Л Е К Ц И И

логические осложнения, развивавшиеся во время рецидивов. Данное обстоятельство побудило клиницистов к применению котримоксазола — комбинированного препарата, 1 таблетка которого содержит 80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола. Препарат, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и достигает терапевтических концентраций в ликворе даже при неизменных мозговых оболочках. По сводным данным, представляющим собой результаты 4 небольших исследований, минимальная частота рецидивов (4,35%) была отмечена среди больных, леченных котримоксазолом. В группах пациентов, получавших пенициллин со стрептомицином или тетрациклин, эти показатели составляли 11,8 и 32,2 % соответственно [33–35].

По мнению большинства авторов, лечение следует начинать с 2-недельного парентерального введения бактерицидных антибиотиков, характеризующихся хорошей пенетрацией в спинномозговую жидкость, с последующим длительным (1–2 года) поддерживающим лечением котримоксазолом. Однако в работах последних лет отмечается нарастание резистентности *TW* к котримоксазолу. В связи с этим в качестве альтернативы рекомендуется комбинация доксициклина с гидроксихлорохином. Показано, что добавление последнего повышает активность доксициклина *in vitro* путем увеличения рН в фаголизосомах макрофагов [36]. При наличии неврологической симптоматики к указанной схеме целесообразно добавить сульфадiazин в высоких дозах.

Многие авторы отмечают выраженную положительную динамику при своевременной начатой и активной терапии. Так, лихорадка и диарея купируются к концу 1-й недели лечения, суставной синдром полностью регрессирует в течение 1 мес. В эти же сроки наблюдается явное улучшение общего самочувствия, прибавка массы тела. Обратное развитие неврологической симптоматики происходит значительно медленнее.

Вспомогательное значение имеет применение глюкокортикоидов (преднизолон 30–40 мг/сут с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены).

При необходимости в план лечения включают мероприятия, направленные на ликвидацию последствий синдрома мальабсорбции (коррекция метаболических нарушений, водно-электролитного обмена, восполнение дефицита железа и витаминов и т. д.)

Длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 1 года. Контроль за лечением осуществляют посредством повторных морфологических исследований биоптатов тонкой кишки либо с помощью ПЦР-методик. При отсутствии ответа на антибактериальную терапию представляется перспективным применение γ -интерферона.

Следует отметить, что на фоне проводимой (и первоначально эффективной) антибактериальной терапии в 10% случаев наблюдается синдром иммунной реконституции. Он более характерен для больных, у которых в качестве первоначальных диагнозов фигурировали анкилозирующий спондилит или РА, в связи с чем этим пациентам назначали активное иммуносупрессивное лечение, в том числе глюкокортикоиды, цитостатики и ингибиторы ФНО α . Основные проявления данного синдрома включают лихорадку, артрит, плеврит, узловую эритему, воспалительную орбитопатию, перфорацию кишечника и гипоталамический синдром. В подобных ситуациях после исключения других системных инфекций рекомендуют назначение преднизолона в суточной дозе 1,5 мг/кг массы тела [37].

Прогноз БУ в большинстве случаев благоприятный. При рецидивах (8–35%) терапия аналогична вышеуказанной.

Наиболее неблагоприятными в прогностическом плане считают неврологические осложнения, возникающие во время рецидивов как следствие первично нераспознанной локализации инфекции или неадекватной терапии.

Вероятность развития рецидивов существует даже при верифицированной эрадикации возбудителя, достигнутой в результате адекватной терапии первого эпизода болезни, что свидетельствует о стойко высокой восприимчивости этих пациентов к системной *TW*-инфекции. Данное обстоятельство поднимает вопросы пожизненной профилактики БУ с применением доксициклина [38].

Таким образом, БУ представляет собой мультисистемное заболевание с верифицированным инфекционным этиологическим агентом. Учитывая широкий спектр клинических проявлений, можно утверждать, что БУ может встретиться в практике врача любой специальности, в том числе ревматолога. Дальнейшие исследования должны быть направлены на совершенствование диагностических подходов и разработку тактики лечения этого коварного заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic issues. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1907;18:382–91.
- Black-Schaffer B. The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;72:225–7.
- Gardley J., Hendrix T.R. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease: demonstration of "bacillary bones" in the intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1961;10:80–98.
- Wilson K.H., Blitchington R., Frothingham R., Wilson J.A. Phylogeny of the Whipple's disease — associated bacterium. *Lancet* 1991;338:474–5.
- Relman D.A., Schmidt T.M., Mac Dermott R.P., Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of the Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992;327:293–301.
- Raoult D., Birg M.L., La Scola B. et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342:620–5.
- Fenollar F., Puechal X., Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356(1):55–66.
- Schö niger-Hekele M., Petermann D., Weber B., Müller C. *Tropheryma whipplei* in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(6):2033–5.
- Fenollar F., Trani M., Davoust B. et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis* 2008;197(6):880–7.
- Keita A.K., Bassene H., Tall A. et al. *Tropheryma whipplei*: a common bacterium in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(12):e1403.
- Fenollar F., Keita A.K., Buffet S., Raoult D. Intrafamilial circulation of *Tropheryma whipplei*, France. *Emerg Infect Dis* 2012;18(6):949–55.
- Moos V., Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whipplei*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30(10):1151–8.
- Puechal X. Whipple's disease. *Ann Rheum Dis*. Published online: 2013 Jan 3 URL: <http://ard.bmj.com/content/early/2013/01/03/annrheumdis-2012-202684.full>
- Bonhomme C.J., Renesto P., Desnues B. et al. *Tropheryma whipplei* glycosylation in the pathophysiologic profile of Whipple's disease. *J Infect Dis* 2009;199(7):1043–52.

Л Е К Ц И И

15. Sparsa L., Fenollar F., Gossec L. et al. Whipple disease revealed by anti-TNF α therapy. *Rev Med Int* 2013;34(2):105–9.
16. Gaddy J.R., Khan Z.Z., Chaser B., Scofield R.H. Whipple's disease diagnosis following the use of TNF- α blockade. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):946.
17. Ansemant T., Celard M., Tavernier C. et al. Whipple's disease endocarditis following anti-TNF therapy for atypical rheumatoid arthritis. *J Bone Spine* 2010;77(6):622–3.
18. Hoppe E., Masson C., Audran M. et al. Whipple's disease diagnosed during biological treatment for joint disease. *J Bone Spine* 2010;77(4):335–9.
19. Daien C.I., Cohen J.D., Makinson A. et al. Whipple's endocarditis as a complication of tumour necrosis factor-alpha antagonist treatment in a man with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(8):1600–2.
20. Marth T., Raoult D. Whipple's disease. *Lancet* 2003;361:239–46.
21. Ayoub W.T., Davis D.E., Torrerri D., Viozzi F.J. Bone destruction and ankylosis in Whipple's disease. *J Rheum* 1982;9:930–1.
22. Puechal X. Whipple's disease. *J Bone Spine* 2002;68:133–40.
23. Geissdörfer W., Moos V., Moter A. et al. High frequency of Tropheryma whipplei in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2012;50(2):216–22.
24. Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1309–16.
25. Lagier J.C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(5):337–45.
26. Gubler J.G., Kuster M., Dutly F. et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Int Med*.1999;131(2):112–6.
27. Richardson D.C., Burrows L.L., Korithoski B. et al. Tropheryma whipplei as a cause of afebrile culture-negative endocarditis: the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect* 2003;47(2):170–3.
28. Chan V., Wang B., Veinot J.P. et al. Tropheryma whipplei aortic valve endocarditis without systemic Whipple's disease. *Int J Infect Dis* 2011;15(11):e804–6.
29. Ratnaike R.W. Whipple's disease. *Postgrad Med J* 2000;76:760–6.
30. Mohamed W., Neil E., Kupsky W.J. et al. Isolated intracranial Whipple's disease – report of a rare case and review of the literature. *J Neurol Sci* 2011;308(1–2):1–8.
31. Moos V., Loddenkemper C., Schneider T. Tropheryma whipplei infection. Colonization, self-limiting infection and Whipple's disease. *Pathologie* 2011;32(5):362–70.
32. Логинов А.С., Парфенов А.И., Полева Н.И. Болезнь Уиппла: результаты длительного наблюдения. *Тер арх* 1998;9:35–41.
33. Misbah S.A., Mapstone N.P. Whipple's disease revisited. *J Clin Pathol* 2000;53:750–5.
34. 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.
35. Marth T., Schneider T. Whipple's disease. In: Mandel, Douglas and Bennet's principles and practice of infectious diseases. Elsevier, 2010;1435–41.
36. Van La M., Barbry P., Raoult D., Renesto P. Molecular basis of Tropheryma whipplei doxycycline susceptibility examined by transcriptional profiling. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(3):370–7.
37. Feurle G.E., Moos V., Schnnerling K. et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. *Ann Int Med* 2010;153(11):710–7.
38. Lagier J.C., Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Evidence of lifetime susceptibility to Tropheryma whipplei in patients with Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(5):1188–9.

Остеонекроз. Часть 1. Факторы риска и патогенез

Е.В. Ильиных, В.Г. Барскова, П.И. Лидов, Е.Л. Насонов
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В статье рассматриваются различные факторы риска, приводящие к развитию остеонекроза (ОН), и некоторые аспекты его патогенеза: нарушение дифференциации стромальных клеток, сосудистого обеспечения интра- и экстравазального генеза, «качества» собственно костной ткани за счет генерализованного или локального остеопороза, факторов внутрисосудистого свертывания, способствующих образованию микротромбозов. Выделены основные типы ОН.

Ключевые слова: остеонекроз, асептический некроз, аваскулярный некроз, остеобласты, остеоциты.

Контакты: Екатерина Валериевна Ильиных kater1104@yahoo.com

Osteonecrosis. Part 1. Risk factors and pathogenesis

E.V. Ilyinykh, V.G. Barskova, P.I. Lidov, E.L. Nasonov

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

The paper considers different risk factors for osteonecrosis (ON) and some aspects of its pathogenesis: impairments in the differentiation of stromal cells, the vascular provision of intra- and extravasal genesis, the quality of proper bone tissue due to generalized or local osteoporosis, intravascular coagulation factors contributing to microthrombogenesis. The basic types of ON are identified.

Key words: osteonecrosis, aseptic necrosis, avascular necrosis, osteoblasts, osteocytes.

Contact: Ekaterina Valeriyevna Ilyinykh kater1104@yahoo.com