



## Болезнь Уиппла и *Helicobacter pylori*: современное состояние проблемы

Куприянова И. Н., Постникова Е. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, 620028, Россия)

**Для цитирования:** Куприянова И. Н., Постникова Е. А. Болезнь Уиппла и *Helicobacter pylori*: современное состояние проблемы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;220(12): 47–53. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-47-53

✉ Для переписки:

**Куприянова**

**Инесса**

**Николаевна**

237380@mail.ru

**Куприянова Инесса Николаевна**, кафедра факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, доцент, к.м.н.

**Постникова Екатерина Александровна**, лечебно-профилактический факультет, студент

### Резюме

*Tropheryma whippelii* и *Helicobacter pylori* имеют общие пути передачи и эпидемиологические факторы риска. Представлен обзор актуальной литературы, отражающей взаимосвязь между болезнью Уиппла и *Helicobacter pylori*.

**Ключевые слова:** *Tropheryma whippelii*, *Helicobacter pylori*, болезнь Уиппла, ко-инфекция, ПЦР, эрадикационная терапия

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Whipple's disease and *Helicobacter pylori*: current state of the problem

I. N. Kupriyanova, E. A. Postnikova

Urals State Medical University, (3 Repin Str., Yekaterinburg, 620219, Russia)

**For citation:** Kupriyanova I. N., Postnikova E. A. Whipple's disease and *Helicobacter pylori*: current state of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;220(12): 47–53. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-220-12-47-53

✉ Corresponding author:

**Inessa N.**

**Kupriyanova**

237380@mail.ru

**Inessa N. Kupriyanova**, Department of Faculty Therapy, Endocrinology, Allergology and Immunology, Associate Professor, Candidate of Medical Sciences; ORCID: 0000-0002-9464-6560

**Ekaterina A. Postnikova**, faculty of General Medicine of Ural state medical university

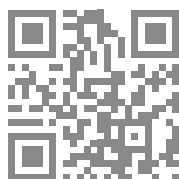
### Summary

*Tropheryma whippelii* and *Helicobacter pylori* share common transmission routes and epidemiological risk factors. A review of the current literature reflecting the relationship between Whipple's Disease and *Helicobacter pylori* is presented.

**Keywords:** *Tropheryma whippelii*, *Helicobacter pylori*, Whipple's disease, co-infection, PCR, eradication therapy

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

EDN: CZQFQP



Одной из актуальных проблем здравоохранения являются злокачественные новообразования, которые занимают пятое место в структуре онкологической смертности. В Свердловской области в 2021 г. рак желудка был впервые диагностирован у 938 больных, из них подтвержден морфологически в 94,8% случаев, в т.ч. на I–II стадии – в 35,9%, III – 14,9%, IV – 49,1% [1]. Инфекция *Helicobacter pylori*

(HP) в 90% является основным фактором риска развития рака желудка, поэтому ее своевременное выявление и эрадикация являются методами канцеропревенции.

*Helicobacter pylori* (HP) – грамотрицательная спиральная микроаэрофильная бактерия, вызывающая ряд заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК): хронический гастрит, язвенная

Таблица 1.

Клинические формы болезни Уиппла (по Dolmans R.A с изменениями и дополнениями [13])

Table 1.  
Clinical forms of Whipple's disease (according to Dolmans R.A with modifications and additions [13])

| Формы болезни Уиппла                                                        | Определение                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Примечания                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Транзиторная острая TW-инфекция/ транзиторная БУ                            | Встречается преимущественно у детей. Клиника гастроэнтерита, пневмонии, бактериемии.                                                                                                                                                                                                                         | Частота до 75%. Фекально-оральный путь заражения                                                                                                                   |
| Бессимптомное носительство <i>T.whipplei</i> / бессимптомная болезнь Уиппла | У 4–8% здоровых европейцев, жителей сельской местности, фермеров, работников очистных сооружений, бездомных и ВИЧ-инфицированных, т.к. как микроорганизм обитает в почве. У 40% родственников больных БУ; возможны семейные случаи заражения.                                                                | Пути заражения орально-оральный или фекально-оральный, возможно, воздушно-капельный т.к. TW выявлена в образцах бронхоальвеолярной жидкости у больных с пневмонией |
| Локализованная, хроническая (LWD)                                           | Поражения ЦНС; сердца (TW-эндокардит); артрит; поражения глаз (увеит или ирит); узловая эритема; тестикулит и др.                                                                                                                                                                                            | Прогрессирующее поражение ЦНС. Эндокардит с отрицательной гемокультурой.                                                                                           |
| Классический                                                                | Потеря массы тела (80–93%), диарея (70–85%) и боль в животе (23–90%), мезентериальный лимфаденит, гематохезия, мальабсорбция. Внекишечные проявления: артралгия/артрит (70–90%), анемия (75–90%), субфебрильная перемежающаяся лихорадка (40–60%), лимфаденопатия (40–60%) и гиперпигментация (40–60%) и др. | Широкий спектр клинических симптомов, не своевременная диагностика                                                                                                 |
| БУ, связанная с иммуносупрессией                                            | Возникновение системного заболевания, диареи или локализованного заболевания после иммуносупрессивной терапии; воспалительный синдром восстановления иммунитета. Ко-инфекция у ВИЧ-пациентов                                                                                                                 | Поздняя диагностика. Патогенез связан с иммунными дефектами и оппортунистическими особенностями TW                                                                 |

болезнь, В-клеточная лимфома экстранодальной маргинальной зоны желудка, аденокарцинома желудка. Актуальность НР-инфекции определяется тем, что данный микроорганизм встречается повсеместно и зависит от социально-экономического статуса населения [2, 3]. Так, в Африке отмечена высокая общая распространенность инфекции (до 70,1%), тогда как в Океании и Швейцарии только в 24,4% и 18,9% случаев, соответственно [3]. По данным Европейского регистра *Helicobacter pylori* (Нр-EuReg) в России по данным <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста в 2016–2018 гг. НР-инфекция была у 42,5% населения, в том числе, среди медицинских работников Москвы и Казани – у 54,9% и 59%, соответственно [4]. Заражение *H.pylori* происходит в раннем детстве, инфекция передается от человека к человеку.

*Tropheryma whipplei* (TW) – грамположительная палочковидная бактерия, широко распространенная в окружающей среде, приводящая к развитию болезни Уиппла у генетически предрасположенных лиц [5]. Болезнь Уиппла (БУ) – редкое инфекционное заболевание с хроническим, рецидивирующим течением и полиорганным поражением, представляющее сложности для своевременной диагностики и при отсутствии антибактериальной терапии приводящее к летальному исходу [6]. Ежегодная заболеваемость БУ – около 12 новых случаев во всем мире по данным исследования биоптатов ДПК у пациентов с классической формой [6, 7]. Диагноз БУ представляет определенные трудности, но с внедрением ПЦР-тестирования в 1991 г. появилась возможность чаще выявлять TW в органах и тканях. Однако отрицательный результат

биоптата тонкой кишки и ПЦР не исключают диагноз TW-инфекции, а ПЦР крови нечувствителен к активной инфекции [8]. Классическая БУ отмечается у 73–87% мужчин в среднем возрасте европейской расы, что возможно связано с большей доступностью медицинской помощи в странах Европы и Америки. С улучшением диагностики БУ изменились и сведения о заболеваемости: так в 2015 г. она составляла 1–3: 1 000 000 в западной Европе [9], в 2012–2017 гг. – 9,8: 1 000 000 в США [10]. БУ редко встречается в азиатских странах, так в Японии описано 12 случаев за период 1970–2016 гг. [11, 12]. Распространённость БУ в России неизвестна; за период с 2010–2023 гг. опубликовано 15 клинических случаев [9].

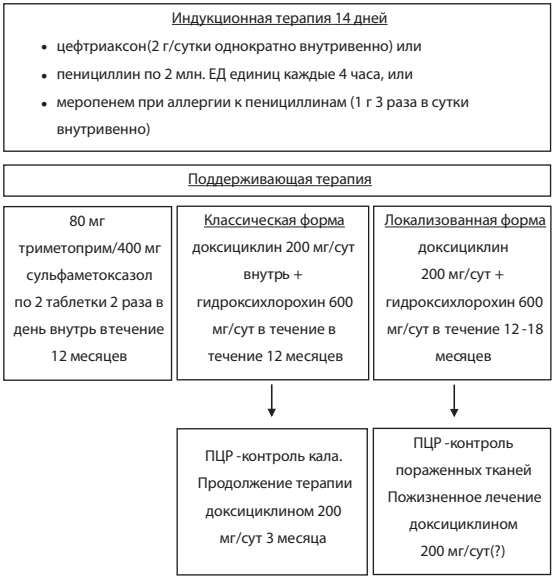
Выделяют следующие клинические формы БУ: транзиторная острая TW-инфекция/транзиторная болезнь Уиппла; бессимптомное носительство TW /бессимптомная БУ; локализованная, хроническая; классическая и БУ, связанная с иммуносупрессией (табл. 1) [13, 14]. Классическая БУ протекает в три фазы: ранняя (< 6 лет), средняя (6–8 лет), поздняя (> 8 лет). Для каждой фазы характерны свои симптомы (табл. 2) [15, 16].

Для методов диагностики БУ используют: ЭФГДС с биопсией слизистой двенадцатиперстной (ДПК) и тонкой кишки; биопсию лимфатического узла или пораженных тканей (клапанов сердца, синовиальной жидкости, ЦНС и пр.) – наличие PAS-положительных макрофагов; электронную микроскопию (наличие скоплений палочкоядерных бактерий как внеклеточно, так и во фрагментах цитоплазмы разрушенных клеток); ПЦР-метод – обнаружение 16SpPНК бактерии в тканях и жидкостях

Таблица 2.  
Течение классической болезни Уиппла  
Table 2.  
Course of classic Whipple's disease

| Симптомы ранней фазы                                      | Симптомы средней фазы                                                                                                   | Симптомы поздней фазы            |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Интермиттирующая артралгия (73–80%)<br>Лихорадка (19–54%) | Хроническая диарея, мальабсорбция (72–81%)<br>Потеря веса (79–93%)<br>Боль в животе (23–60%)<br>Лимфаденопатия (35–66%) | Неврологические симптомы (6–63%) |

Рисунок 1.  
Современные схемы эрадикации TW-инфекции при болезни Уиппла  
Figure 1.  
Current regimens for eradication of TW infection in Whipple's disease



(кал, моча, слюна, кровь, ликвор и пр.). Показано, что ПЦР, проведенная на образцах мочи, наиболее специфична в сравнении ПЦР, проведенная на слюне и кале [17]. Рекомендованные принципы эрадикации TW включают применение антибактериальных препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер [13]. Проводят индукционную терапию в течение 14 дней – цефтриаксон (2 г/сутки однократно внутривенно) или пенициллин по 2 млн. ЕД единиц каждые 4 часа, или меропенем при аллергии к пенициллинам (1 г 3 раза в сутки внутривенно) с переходом на поддерживающую терапию, которая зависит от формы БУ. Так, при классической форме рекомендован приём 80 мг триметоприм/400 мг сульфаметоксазол по 2 таблетки 2 раза в день внутрь в течение 12 месяцев. Однако данная терапия не является оптимальной, т.к. возможны рецидивы из-за развития резистентности к препарату [18]. Последние годы показала свою эффективность комбинация доксициклина 200 мг/сут и гидроксихлорохина 600 мг/сут внутрь в течение 12 месяцев с обязательным ПЦР-контролем кала и пролонгированным приемом доксициклина 200 мг/сут еще 3 месяца. Терапия локализованной формы включает доксициклин 200 мг/сут + гидроксихлорохин 600 мг/сут в течение 12–18 месяцев, ПЦР-контроль пораженных тканей и с возможно пожизненное лечение доксициклином 200 мг/сут (рисунок 1) [19].

Поскольку TW передается фекально-оральным путем, известны случаи инфицирования больных с БУ *Candida spp.* и *Giardia lamblia* [20]. Имеются ограниченные сведения о возможной связи между БУ и НР-инфекции, хотя их объединяют некоторые общие механизмы патогенеза. Большинство

бактерий интернализуются макрофагами в фагосомах и транспортируются в фаголизосомы, где разрушаются [21]. Однако, некоторые бактериальные патогены выработали множество стратегий вмешательства в эндосомальный компартмент Rab фаголизосом, что позволяет реплицироваться в клетках хозяина, приводить к сбою иммунного ответа [22]. Например, НР индуцирует образование Rab7-положительной вакуоли, блокируя созревание фаголизосом [23, 24]. TW реплицируется как в макрофагах, так и в немикробицидных клетках, достигая максимальной скорости репликации через 12 дней после заражения, и находится в фагосоме, в форме, неспособной сливаться с лизосомами за счет блокады переключения с Rab5 на Rab7 [25]. TW поглощается макрофагами слизистой оболочки тонкой кишки, которые затем мигрируют в подслизистый слой. Отсутствие локальной активности тиоредоксинредуктазы и снижение экспрессии тиоредоксина в макрофагах, инфицированных TW, приводит к снижению CD11b, CD14 и Th1-ответов. Бактерия препятствует дифференцировке наивных CD4 + клеток в Th2. Снижается Т-клеточное соотношение CD4 + / CD8 +. Макрофаги не способны лизировать бактерии из-за сниженной экспрессии CD11b, т.к. в них нарушается созревание фагосом. Таким образом, при TW-инфекции возникает дефектный ответ Th1 и нарушение функции макрофагов вплоть до их апоптоза, что приводит к диссеминации бактерии через лимфатические каналы и лимфатические узлы в кровотоке, вызывая системное распространение в тонкой кишке, головном мозге, сердце и его оболочках, легких, почках, костном мозге и коже [26, 27, 28]. Кроме этого, в патогенезе БУ играет роль нарушение

периферических В-клеток. Хроническая активация В-клеток вызывает гипергаммаглобулинемию с возможной эволюцией в лимфомы, например, как при MALT-лимфоме, ассоциированной с *H. pylori* [29]. При БУ описаны случаи экстранодальной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы через 4 года после постановки диагноза БУ; лимфомы маргинальной зоны, лимфомы Ходжкина в год постановки диагноза БУ, через 1 год после появления симптомов [30].

Помимо TW, апоптоз макрофагов является характерным и для других бактериальных агентов: *Aeromonas hydrophila*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus anthracis*, *Chlamydia psittaci*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* K-12, *Mycobacterium tuberculosis*, *Shigella dysenteriae*, *H. pylori* и др. [31]. Так, *H. pylori* индуцирует NO-синтазу (iNOS) с образованием NO, способного активировать апоптоз макрофагов. Аргиназы – ферменты, которые могут индуцироваться в макрофагах продуктами бактериального происхождения. Они являются естественными конкурентными ингибиторами iNOS, поскольку они метаболизируют L-аргинин. Следовательно, аргиназы могут регулировать биологические эффекты NO. В результате экспериментальных данных установлено, что NF-каппа-B-зависимая индукция аргиназы II наблюдается в макрофагах, совместно культивированных с *H. pylori*. Важно учитывать, что экспрессия аргиназы II повышается в тканях при НР-гастрите как у мышей, так и у человека. Аргиназа превращает L-аргинин в L-орнитин, на который затем воздействует орнитиндекарбоксилаза (ODC) с образованием полиаминов (путресцин, спермидин и спермин), которые обладают многочисленными биологическими функциями, в том числе регуляцией апоптоза. Кроме того, апоптоз блокируется ингибиторами аргиназы, но не блокируется ингибитором iNOS, что было подтверждено на перитонеальных макрофагах мышей с дефицитом iNOS. При этом временной ход апоптоза соответствует динамике активности как аргиназы, так и iNOS. Таким образом, НР индуцирует апоптоз в макрофагах посредством процесса, который происходит независимо от экспрессии iNOS, но опосредован активацией метаболического пути аргиназа-ODC, способствуя воспалению и повреждению слизистой оболочки желудка. [32].

Представляет интерес изучение распространённости ко-инфекции *H. pylori* с другими возбудителями. В 2018 г. установлена ко-инфекция НР (31,8%) и лямблиоза (11,4%) у путешественников, вернувшихся из стран с низким и средним уровнем дохода [33]. Первое наблюдательное исследование, направленное на выявление схожих путей передачи и эпидемиологических факторов риска, подтверждающее, что TW и *H. pylori* являются ко-инфекциями, проведено на севере Италии в специализированном центре по тропическим болезням и болезни Уиппла (с 2015 г) IRCCS Sacro Cuore Don Calabria [34]. В ходе исследования были проанализированы 143 образца кала мигрантов и лиц, выезжавших за пределы страны в тропические районы или другие страны на срок более

одного месяца в период с 2014–2021 год (7 лет). Образцы кала хранились при T –80 °C в биобанке (Torica Biobank, BVMRI-eric). В исследование были включены взрослые пациенты (средний возраст 48 лет) с БУ или с клиническим подозрением на БУ. *T. whipplei* и *H. pylori*, простейших выявляли ПЦР-методом. Фактор вирулентности Cag A был исследован у НР-позитивных пациентов. Согласно демографическим данным и анамнезу путешествий, большинство исследуемых либо прибыли из Африки (75%), либо посещали Африку как путешественники (62,9%). Известно, что частота колонизации TW в Сенегале составляет 17,4% среди лиц старше 10 лет [35], а в Габоне – 9,7% среди лиц старше 20 лет [36], а самая высокая распространенность НР отмечена в Нигерии и составляет 87,7% [3]. В ходе исследования была выявлена инфицированность возбудителями среди путешественников: *T. whipplei* в 30,8% случаев, *H. pylori* – в 15,4%, из них в 9,8% случаев это были CagA-позитивные лица. В 30% случаев заражение было одним кишечным простейшим. Таким образом, мигранты или лица, выезжавшие преимущественно в страны Африки в 62,5% случаев были инфицированы TW и НР по сравнению с итальянцами ( $p < 0,001$ ). Среди TW-позитивных пациентов у 34,5% в анамнезе имели поездки ( $p = 0,001$ ), 31,8% были ко-инфицированы НР и в 22,7% случаев являлись носителями CagA. Среди НР-позитивных пациентов у 59,1% лиц в анамнезе были путешествия ( $p < 0,001$ ), 63,3% были ко-инфицированы TW ( $p < 0,001$ ). Из особенностей клиники важно выделить, что у НР-положительных пациентов преобладали симптомы со стороны ЖКТ, а у TW-положительных пациентов на фоне гастроинтестинальных симптомов в 40,9% случаев была потеря веса ( $p = 0,048$ ). Данное исследование впервые показало высокий уровень ко-инфекции TW и НР, поэтому для снижения риска заболеваемости хронической инфекцией обоими патогенами необходим скрининг TW-НР с ПЦР-тестированием на одном и том же образце кала для всех пациентов с подозрением на НР-ассоциированное заболевание или БУ, особенно если в анамнезе имеются сообщения о путешествиях, в т.ч. в страны Африки [34].

Информация по клиническим случаям ко-инфекции TW и *H. pylori* в доступной литературе на сегодняшний день ограничена. В 2023 г. Ассоциация военных хирургов Соединенных Штатов представила случай 36-летнего мужчины, у которого в анамнезе в течение 3-х месяцев была прогрессирующая диарея, мигрирующие аралгии и потеря веса [37]. У пациента были исключены ревматологическая патология, миелопролиферативные заболевания, целиакия и *Clostridium difficile*-колит. При ФГДС с биопсией был выявлен кандидоз пищевода, наличие *H. pylori* в желудке, а в двенадцатиперстной, подвздошной и толстой кишке – PAS-положительные макрофаги. Методом ПЦР выявлена *Tropheryma whipplei*, что позволило установить БУ. Пациент получал флуконазол по поводу кандидоза пищевода. Для терапии БУ-цефтриаксон в течение 2 недель, затем гидроксихлорохин и доксициклин в течение 1 года. По поводу НР-инфекции пациенту была проведена эрадикационная квадротерапия

с субсалицилатом висмута, метронидазолом, тетрациклином и пантопразолом. Отмечена положительная динамика по поводу БУ- купирование симптомов, набор веса через 3 мес от начала терапии. Недостатком данного наблюдения является то, что авторы не провели контроль эффективности эрадикации НР-инфекции. В 2023 г. опубликован еще один клинический случай ко-инфекции НР и БУ у 58-летней женщины с гиперпигментацией кожи, потерей аппетита и массы тела (16% веса за три месяца), тошнотой, болью в верхней части живота и диареей. По результатам лабораторных исследований была выявлена гипохромная микроцитарная анемия, гипоальбуминемия, повышение уровня С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и кальпротектина. Микробиологические и паразитологические исследования кала не выявили возбудителя. При ФГДС имелась эритематозная гастропатия, а в гастробиоптате - *H. pylori*. **Диагноз БУ установлен по** выявлению PAS-положительных макрофагов в биоптате 12 п. кишки, ДНК TW при ПЦР в крови. Пациентке была проведена эрадикационная терапия НР-инфекции и терапия БУ: цефтриаксон 14 дней, далее ко-тримоксазол. Недостатком данного клинического случая является то, что не указана схема эрадикационной терапии НР-инфекции и контроль за ней. Акцент был сделан на особенности течения БУ [38].

Представляет интерес изучение распространенности, клинических особенностей и долгосрочных результатов инфекции *H. pylori* и связанных с ней нарушений у пациентов, страдающих БУ. Для решения этих задач в Итальянском центре проведено ретроспективное когортное исследование пациентов, страдающих БУ, диагностированных и/или находившихся под наблюдением в течение последних 20 лет (январь 2002 г. – декабрь 2021 г.) и 68 человек контрольной группы [20]. Диагностическими критериями болезни Уиппла были: гистологическое обнаружение PAS-положительных макрофагов в собственной пластинке ДПК и в других пораженных тканях; положительный ПЦР-тест на *T. whipplei* в спинномозговой жидкости, лимфатических узлах, сердечных клапанах или биоптатах ДПК. Диагностика инфекции *H. pylori* устанавливалась на основании гастробиопсии с окраской по Гимзе. Однако авторы работы констатировали, что из-за ретроспективного характера они не гарантируют полное соблюдение протокола обследования для всех пациентов. В ходе исследования установлено, что у пациентов с БУ достоверно чаще была инфекция *H. pylori* ( $p < 0,01$ ) в возрасте 61 лет ( $p = 0,51$ ), чем в контрольной группе. При этом связь между полом и инфекцией *H. pylori* ( $p = 0,77$ ) не выявлена. Интересно, что НР-инфекция в большинстве случаев (53,9%) была диагностирована во время наблюдения за болезнью Уиппла (в среднем 13 месяцев (IQR 7–30), чем во время постановки диагноза, когда гастробиоптат был НР- отрицательный. У пациентов с БУ имелась высокая распространенность *H. pylori* за все годы эндоскопического наблюдения ( $p = 0,82$ ), в то время как, в контрольной группе, наоборот, отмечено снижение распространенности инфекции *H. pylori* в последние годы ( $p = 0,01$ ), что согласуется с данными

различных авторов [39–42]. У пациентов с БУ были выявлены различные поражения желудка и ДПК, но достоверно чаще были: НР-ассоциированный гастрит различных локализаций ( $p < 0,01$ ), в том числе, НР-атрофический гастрит ( $p = 0,01$ ). Не установлено анатомических особенностей типов НР-гастрита между пациентами с БУ и контрольной группой. В процессе наблюдения у двух пациентов с БУ развились злокачественные новообразования желудка, связанные с *H. pylori*: аденокарцинома желудка, узловатая лимфома маргинальной зоны желудка. Данных о развитии долгосрочных осложнений, связанных с *H. pylori*, в контрольной группе не было. Важным разделом данного исследования была оценка роли терапии при болезни Уиппла на течение НР-инфекции. Все пациенты, у которых НР-инфекция была обнаружена во время наблюдения за БУ, находились на длительной терапии триметоприм-сульфаметоксазолом (ТМ/СМ). Во время наблюдения у двух пациентов на терапии развились злокачественные новообразования желудка, связанные с *H. pylori*. Важно отметить, что ТМ/СМ не имеет активности против *H. pylori* и может использоваться для культивирования микроба [43]. У 5 пациентов, длительно принимавших доксициклин за все время наблюдения не было выявлено случаев инфекции *H. pylori*. Эти данные следует учитывать при выборе антибиотиков для долгосрочной профилактики БУ. У пациентов с БУ, которые лечились иммунодепрессантами, вероятность заражения *H. pylori* не была выше, чем в контрольной группе ( $p = 0,68$ ). Недостатком данной работы является то, что авторы не оценивали эрадикационную терапию НР-инфекции при наличии БУ.

Приведенные данные свидетельствуют о следующем. *T. whipplei* и *H. pylori* являются широко распространёнными возбудителями, имеют сходные пути передачи и эпидемиологические факторы риска. По данным итальянского исследования имеется высокий уровень ко-инфекции TW и НР. Эти пациенты чаще сообщали о миграции/путешествии в анамнезе в страны Африки. С учетом политической обстановки и курса РФ на тесные международные отношения со странами Африки, необходимо учитывать эти эпидемиологические сведения при сборе анамнеза у больных. Внедрение ПЦР-диагностики БУ в реальную клиническую практику позволит своевременно диагностировать TW-инфекцию.

При болезни Уиппла пациенты были в основном носителями CagA-позитивных штаммов *H. pylori* (22,7%) и имели клинику похудания, желудочно-кишечные симптомы. Пациенты с БУ должны регулярно проходить тестирование на инфекцию *H. pylori*, как во время постановки диагноза, так и во время последующего наблюдения. У пациентов с БУ достоверно чаще выявлялись НР-ассоциированный гастрит, в т.ч. атрофический. Триметоприм-сульфаметоксазол неактивен в отношении *H. pylori*, поэтому предпочтение должно быть отдано доксициклину при терапии пациентов с БУ. Перспективным является изучение схем антибиотикотерапии для пациентов с НР- инфекцией, которые бы включали препараты, направленные и против *T. Whipplei*, и наоборот.

## Литература | References

1. The state of oncological care to the population of Russia in 2021 / Edited by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, A. O. Shakhzadova. Moscow. P. A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution “NMIC of Radiology” of the Ministry of Health of Russia. 2022. fig. 239 (In Russ.)  
Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году / Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2022. илл. 239 с.
2. Zamani M., Ebrahimbatar F., Zamani V. et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868–876. doi: 10.1111/apt.14561.
3. Hooi J. K. Y., Lai W. Y., Suen M. M. Y. et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2): 420–429. doi: 10.1053/j.gastro.2017.04.022.
4. Borodin D. S., Embutnieks Yu. V., Vologzhanina L. G. et al. European Register of *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): how clinical practice in Russia has changed from 2013 to 2018. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):16–24. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.  
Бородин Д. С., Эмбутниекс Ю. В., Вологжанина Л. Г. и др. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (Hp-EuReg): как изменилась клиническая практика в России с 2013 по 2018 г. Терапевтический архив. 2019; 91 (2): 16–24. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000156.
5. Biagi F., Balduzzi D., Delvino P., et al. 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.
6. Relman D. A., Schmidt T. M., MacDermott R. P., Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 1992;30;327(5):293–301. doi: 10.1056/NEJM199207303270501.
7. Marth T., Moos V., Müller C. et al. Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e13–22. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00537-X.
8. Hujoel I. A., Johnson D. H., Lebowitz B. et al. Tropheryma whipplei Infection (Whipple Disease) in the USA. *Dig Dis Sci.* 2019;64(1):213–223. doi: 10.1007/s10620-018-5033-4.
9. Kupriyanova I. N., Berdnikov R. B., Bozrov R. M. Whipple's disease: literature review and clinical observation. *RMJ. Medical review.* 2018;26(II):85–92. (In Russ.)  
Куприянова И. Н., Бердников Р. Б., Бозров Р. М. Болезнь Уиппла: обзор литературы и клиническое наблюдение. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;26(II):85–92.
10. Elchert J. A., Mansoor E., Abou-Saleh M., Cooper G. S. Epidemiology of Whipple's Disease in the USA Between 2012 and 2017: A Population-Based National Study. *Dig Dis Sci.* 2019;64(5):1305–1311. doi: 10.1007/s10620-018-5393-9.
11. Kono M., Yamamoto K., Nagamatsu M., Kutsuna S. Use of polymerase chain reaction in the diagnosis of Whipple's disease. *J Infect Chemother.* 2015;21(12):885–8. doi: 10.1016/j.jiac.2015.08.010.
12. Yogi T., Hokama A., Kinjo F. et al. Whipple's disease: the first Japanese case diagnosed by electron microscopy and polymerase chain reaction. *Intern Med.* 2004;43(7):566–70. doi: 10.2169/internalmedicine.43.566.
13. Dolmans R. A., Boel C. H., Lacle M. M., Kusters J. G. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of. *Clinical microbiology reviews.* 2017;30 (2): 529–555. doi: 10.1128/CMR.00033–16.
14. Marth T. Systematic review: Whipple's disease (Tropheryma whipplei infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2015; 41 (8): 709–724. doi: 10.1111/apt.13140.
15. Kucharz E. J., Kramza J., Grosicka A., Pieczyrak R. Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia.* 2021;59(2):104–110. doi: 10.5114/reum.2021.105418.
16. Bai J. C., Mazure R. M., Vazquez H. et al. Whipple's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2:849–860. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00387-8.
17. Lagier J. C., Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(6):463–470. doi: 10.1097/QCO.0000000000000489.
18. Lagier J. C., Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(9):2005–12. doi: 10.1093/jac/dkq263.
19. Lagier J. C., Fenollar F., Lepidi H., et al. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(1):219–27. doi: 10.1093/jac/dkt310.
20. Scalvini D., Cambieri P., Schieppatti A. et al. Patients with Whipple's disease have a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Intern Med.* 2023; 111:77–81. doi: 10.1016/j.ejim.2023.02.017.
21. Flannagan R. S., Cosio G., Grinstein S. Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7: 355–366. doi: 10.1038/nrmicro2128.
22. Brumell J. H., Scidmore M. A. Manipulation of rab GTPase function by intracellular bacterial pathogens. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2007;71: 636–652. doi: 10.1128/MMBR.00023–07.
23. Johansson M., Lehto M., Tanhuanpaa K. et al. The oxysterol-binding protein homologue ORP1L interacts with Rab7 and alters functional properties of late endocytic compartments. *Molecular biology of the cell.* 2005;16:5480–5492. doi: 10.1091/mbc.E05-03-0189.
24. Papini E., Satin B., Bucci C. et al. The small GTP binding protein rab7 is essential for cellular vacuolation induced by *Helicobacter pylori* cytotoxin. *The EMBO journal.* 2007;16:15–24. doi: 10.1093/emboj/16.1.15.
25. Mottola G., Boucherit N., Trouplin V. et al. Tropheryma whipplei, the Agent of Whipple's Disease, Affects the Early to Late Phagosome Transition and Survives in a Rab5- and Rab7-Positive Compartment. *PLoS ONE.* 2004; 9(2): e89367. doi: 10.1371/journal.pone.0089367
26. Marth T., Kleen N., Stallmach A. et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. *Gastroenterology.* 2002;123:1468–77.
27. Moos V., Kunkel D., Marth T., et al. Reduced peripheral and mucosal Tropheryma whipplei-specific Th1 response in patients with Whipple's disease. *J Immunol.* 2006;177:2015–22. doi: 10.4049/jimmunol.177.3.2015.
28. Desnues B., Raoult D., Mege J. L. Interleukin-16 is critical for Tropheryma whipplei replication in Whipple's disease. *J Immunol.* 2005;175:4575–4582. doi: 10.4049/jimmunol.175.7.4575.

29. Le Goff M., Cornec D., Guellec D. et al. Peripheral-blood b-cell subset disturbances in inflammatory joint diseases induced by *Tropheryma whippelii*. *PLoSone*. 2019;14(2):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0211536.
30. Tison A., Preuss P., Leleu C. et al. Rheumatological features of Whipple disease. *Scientific reports*. 2021;1(1):16197. doi: 10.1038/s41598-021-91671-9.
31. Desnues B., Ihrig M., Raoult D., Mege J. L. Whipple's disease: a macrophage disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(2):170–8. doi: 10.1128/CVI.13.2.170–178.2006.
32. Gobert A. P., Cheng Y., Wang J. Y. et al. *Helicobacter pylori* induces macrophage apoptosis by activation of arginase II. *J Immunol*. 2002; 1;168(9):4692–700. doi: 10.4049/jimmunol.168.9.4692.
33. Ben Azzouz E., Boumaza A., Mezouar S. et al. *Tropheryma whippelii* increases expression of human leukocyte antigen-G on monocytes to reduce tumor necrosis factor and promote bacterial replication. *Gastroenterology*. 2018; 155(5):1553–63. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.034.
34. Moro L., Pomari E., Leonardi M. et al. *Tropheryma whippelii*, *Helicobacter pylori*, and Intestinal Protozoal Co-Infections in Italian and Immigrant Populations: A Cross-Sectional Study. *Microorganisms*. 2022;10(4):769. doi: 10.3390/microorganisms10040769.
35. Keita A. K., Bassene H., Tall A., Sokhna C. et al. *Tropheryma whippelii*: A common bacterium in rural Senegal. *PLoS Negl. Trop. Dis*. 2011;5.: e1403. doi: 10.1371/journal.pntd.0001403.
36. Ramharther M., Harrison N., Bühler T. et al. Prevalence and risk factor assessment of *Tropheryma whippelii* in a rural community in Gabon: A community-based cross-sectional study. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2014;20:1189–1194. doi: 10.1111/1469-0691.12724.
37. Choi R. Pazevic A., Pak K. et al. A Case of Whipple's Disease With Concomitant Esophageal Candidiasis. *Mil Med*. 2023;26:246. doi: 10.1093/milmed/usad246.
38. Batista M., Santos M. L., Silva C. et al. Whipple's Disease: A Case Report. *Cureus*. 2023; 5;15(6): e39963. doi: 10.7759/cureus.39963.
39. Brown L. M. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000; 22:283–97. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040.
40. Miyamoto R., Okuda M., Lin Y. et al. Rapidly decreasing prevalence of *Helicobacter pylori* among Japanese children and adolescents. *J Infect Chemother*. 2019; 25: 526–30. doi: 10.1016/j.jiac.2019.02.016.
41. Nguyen T. H., Mallepally N., Hammad T. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* positive non-cardia gastric adenocarcinoma is low and decreasing in a US population. *Dig Dis Sci*. 2020;65:2403–11. doi: 10.1007/s10620-019-05955-2.
42. Dore M. P., Marras G., Rocchi C. et al. Changing prevalence of *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer among dyspeptic Sardinian patients. *Intern Emerg Med*. 2015;10:787–94. doi: 10.1007/s11739-015-1218-4.
43. Stevenson T. H., Lucia L. M., Acuff G. R. Development of a selective medium for isolation of *Helicobacter pylori* from cattle and beef samples. *Appl Environ Microbiol*. 2000;66:723–7. doi: 10.1128/AEM.66.2.723–727.2000.