

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-217-9-238-246>

Болезнь Уиппла: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение

Куприянова И. Н., Стафилова М. В.

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

Для цитирования: Куприянова И. Н., Стафилова М. В. Болезнь Уиппла: этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;217(9): 238–246. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-238-246

✉ Для переписки:

Куприянова

Инесса

Николаевна

237380@mail.ru

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

Стафилова Мария Валерьевна, лечебно-профилактический факультет, 3 курс, студент

Резюме

Болезнь Уиппла представляет инфекционное, системное и рецидивирующее заболевание, вызываемое грамположительной бактерией *Tropheryma whipplei*. Заболевание протекает с гетерогенной клинической картиной, представляющей сложности своевременной диагностики и при отсутствии антибактериальной терапии может привести к летальному исходу. Данный обзор посвящен вопросам этиологии, патогенеза, эпидемиологии, клинической картины, современной диагностике и терапии болезни Уиппла.

Ключевые слова: болезнь Уиппла, *Tropheryma whipplei*, PAS-положительные макрофаги, ПЦР, антибиотикотерапия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Whipple's disease: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment

I. N. Kupriyanova, M. V. Stafilova

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Urals State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, (3, Str. Repin, Yekaterinburg, 620219, Russia)

For citation: Kupriyanova I. N., Stafilova M. V. Whipple's disease: etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;217(9): 238–246. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-217-9-238-246

✉ **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*

Mariya V. Stafilova, faculty of General Medicine of Ural state medical university

Summary

Whipple's disease is an infectious, systemic and recurrent disease caused by the gram-positive bacterium *Tropheryma whippelii*. The disease proceeds with a heterogeneous clinical picture, presenting difficulties of timely diagnosis and in the absence of antibacterial therapy can lethal outcome. This review is devoted to the etiology, pathogenesis, epidemiology, clinical picture, modern diagnosis and therapy of Whipple's disease.

Keywords: Whipple's disease, *Tropheryma whippelii*, PAS-positive macrophages, PCR, antibiotic therapy

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

Введение

Болезнь Уиппла (БУ) – инфекционное, системное и рецидивирующее заболевание, вызываемое грамположительной бактерией *Tropheryma whippelii* (TW). При БУ поражаются все органы, но преимущественно двенадцатиперстная кишка (ДПК), сердце, головной мозг и суставы. Заболевание протекает с гетерогенной клинической картиной, представляющей сложности своевременной диагностики и при отсутствии антибактериальной терапии (АБТ) может привести к летальному исходу [1].

В 1907 г. американский врач, патологоанатом Джордж Хойт Уиппл впервые описал заболевание, которое носит его имя. Он провел патологоанатомическое вскрытие 36-летнего пациента, который был врачом и у которого в течение пяти лет отмечались постепенная потеря веса, полиартрит, диарея со стеатореей. Дж. Уиппл назвал заболевание «интерстициальной липодистрофией» как проявление нарушения липидного обмена, т.к. при аутопсии обнаружил полисерозит, поражение

аортального клапана, лимфаденопатию мезентериальных лимфатических узлов (ЛУ), а при морфологическом исследовании – инфильтрацию лимфатическими и «окрашенными серебром палочковидными организмами, очень напоминающие туберкулезную палочку» в вакуолях макрофагов в ЛУ слизистой оболочке (СО) кишечника [2]. Black-Schaffer B. [3] в 1949 г. применил кислоту-Шиффа (PAS) для окраски включений в макрофагах, полученных из ткани кишечника и мезентериальных ЛУ у больных с БУ – основной гистопатологический критерий БУ. Первое предположение об инфекционной этиологии заболевания появилось в 1952 г., когда было сообщено об успешном лечении хлорамфениколом [4]. В 1960 г. при электронной микроскопии (ЭМ) в собственной пластинке кишечника больных БУ были обнаружены свободные палочковидные тельца, которые первоначально относились к вирусоподобным [5]. С помощью ПЦР-амплификации была обнаружена РНК бактерии у пациентов БУ [6].

Этиология

Tropheryma whippelii (TW, от греч. trophe – питание, егута – барьер т.е. вызывающий мальабсорбцию) – грамположительная бактерия из группы актиномицетов, длиной до 2 мкм, диаметром 0,25–0,5 мкм. TW – единственная известная бактерия с редуцированным геномом

(<1 Мбит/с). Ее геном был полностью секвенирован (инвентарный номер GenBank NC_004572) [7]. TW имеет своеобразную трехслойную мембрану, которая отсутствует у других грамположительных бактерий [7]. Возбудитель не растет *in vitro* в культурах, т.к. деление клетки около

18 дней с ростом культуры клеток до 30 дней [8]. Поэтому культуральный метод для диагностики БУ не используется. TW- была культивирована in

vitro с использованием клеточных линий фибробластов человека и ее штамм получил название Twist-Marseille [9].

Эпидемиология

Распространенность БУ остается неясной. В медицинской литературе имеется более 1000 описанных клинических случаев. В ранних работах авторы опирались на данные 1987 г, полученные Dobbins W. O. [1]. Ежегодная заболеваемость по данным исследования биоптатов ДПК составляла около 12 новых случаев во всем мире на основании классической формы БУ. Внедрение ПЦР-тестирования с 1991 г. позволило чаще выявлять данное заболевание. Среди заболевших БУ преобладают лица европеоидной расы, что возможно связано с большей доступностью медицинской помощи в странах Европы и Америки. Ранее заболеваемость оценивалась как 1:1 000 000 [10]. В 2015 г. распространенность БУ на северо-западе Италии составила 3:1 000 000 [11], а по национальным данным США за 2012–2017 гг. – 9,8:1 000 000 [12]. БУ редко встречается в азиатских странах, так в Японии описано 12 случаев за период 1970–2016 гг. [13]. Распространенность БУ в России неизвестна. За период с 2010–2023 гг. по данным научной электронной библиотеки РИНЦ было опубликовано 15 случаев диагностированной БУ, один из которых посмертно. Мы имеем опыт наблюдения за двумя пациентами с 2017 г. в стадии стойкой ремиссии [14,15]. Ранее считалось, что мужчины болеют чаще в 4 раза, чем женщины. Проведенные в США исследования показали отсутствие гендерных разли-

чий [12]. БУ может поражать людей всех возрастов. Внедрение ПЦР способствовало диагностике относительно большого числа бессимптомных носителей TW и составило в Европе 12–25% среди жителей сельской местности, фермеров, работников очистных сооружений, бездомных и ВИЧ-инфицированных, т.к. как микроорганизм обитает в почве [16, 17]. В странах Азии и Африке носительство TW среди детей составляло 75% в Сенегале и 48% в Лаосе- 48%, что свидетельствует о том, что заражение происходит в детском возрасте [18, 19]. Родственники больных хронической БУ могут быть носителями TW [20], так у них образцы слюны и кала ПЦР были положительными в 80% и 20% случаев соответственно. Это свидетельствует о орально-оральном или фекально-оральном пути заражения. Есть косвенные доказательства воздушно-капельного пути заражения, т.к. TW выявлена в образцах бронхоальвеолярной жидкости у больных с пневмонией [21]. Имеются данные о генетической предрасположенности к БУ, например, у лиц с гаплотипом HLA DRB1*13 и/или DQB1*06, которые являются важными факторами в формировании иммунных ответов [16]. Имеется случай семейного характера заболевания, когда четыре члена французской семьи страдали БУ в связи с наличием редкой мутации гена, кодирующего белок, называемый регуляторным фактором интерферона 4 (IRF4) [22].

Патогенез

В патогенезе БУ имеет значение как свойство самого возбудителя, так неадекватный ответ иммунной системы. Внешний слой TW напоминает плазматическую мембрану и при внутриклеточном расположении бактерии имеет происхождения хозяина, что объясняет неспособность организма человека иметь адекватный гуморальный ответ на инфекцию [7]. При наличии полностью функционального иммунитета бактерия может быть элиминирована или ограничивается бессимптомной колонизацией ЖКТ [20]. Гликопротеины TW содержат глюкозу, маннозу, фукозу, β -галактозу и сиаловую кислоту. Масс-спектрометрическим методом установлено, что эти гликопротеины TW связаны с мембраной и определяют вирулентность возбудителя. Большинство из этих гликопротеинов сильно сialiлированы и N-гликозилированы, что делает бактерии положительными для окрашивания PAS [23]. Некоторые гликопротеины богаты поли-N-ацетиллактозамином (Poly-LacNAc) и связываются с галектинами Gal-1 и Gal-3. Галектины Gal-1 прототипа (14,5 кДа) и Gal-3 химерного типа (26 кДа) высоко экспрессируются и секретируются иммунными клетками, в частности миелоидного ряда, для осуществления миграции, пролифе-

рации, адгезии и передачи сигналов [24]. При БУ Gal-1 и Gal-3 связывают бактериальные гликопротеины и усиливают проникновение бактерий в клетки, а дефицит Gal-3 значительно снижает поглощение TW макрофагами [26]. Бактерия фагоцитируется макрофагами СО тонкой кишки, которые мигрируют в подслизистый слой [27]. Далее возбудитель размножается в макрофагах и вызывает снижение экспрессии CD11b, который отвечает за созревание лизосом в макрофагах и опосредует внутриклеточную деградацию бактерий [26–28]. При БУ возрастает экспрессия IL-10, IL-16, снижается IFN- γ и IL-12, что приводит к неадекватной презентации антигена и препятствует стимуляции Th1-клеток, вызывая размножение и системное распространение TW [10]. Уровень IgG и IgM у больных БУ низкий, что свидетельствует о неадекватном гуморальном ответе [26]. TW распространяются лимфогенно, а также гематогенно с помощью портального кровообращения, поражая практически все органы [10, 27]. В патогенезе БУ играет роль повышенной эпителиальной проницаемости СО ДПК в формировании микробной транслокации. Высокие уровни липополисахаридов (ЛПС), растворимого CD14 (sCD14)

и ЛПС-связывающего белка (LBP) в сыворотке крови в сочетании с низкими титрами ядерных антител к эндотоксину (EndoCAb) свидетельствовали о наличии микробной транслокации, особен-

но выраженной, при развитии воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ), который развивается на фоне антибактериальной терапии (АБТ) [30].

Клиническая картина

Болезнь Уиппла характеризуется полиорганным поражением, гетерогенной клинической картиной, затрудняющих диагностику [31]. Выделяют классическую БУ (КБУ), острую (гастроэнтерит, пневмония, бактериемия) и локальную (энцефалит, ТW-эндокардит, артрит и пр.) [21, 32, 33]. Dolmans R. A.V. с соавт. [31] классифицировал БУ на общие симптомы заболевания, кишечные и внекишечные проявления. Общими симптомами со стороны ЖКТ являются: потеря массы тела (80–93%), диарея (70–85%) и боль в животе (23–90%). Реже – мезентериальный лимфаденит, гематозезия, мальабсорбция. Частыми внекишечными проявлениями являются артралгия/артрит (70–90%), анемия (75–90%), субфебрильная перемежающаяся лихорадка (40–60%), лимфаденопатия (40–60%) и гиперпигментация (40–60%) [31, 34].

Классическое течение БУ включает раннюю, среднюю и позднюю фазы. Ранняя (продромальная) фаза длится менее 6 лет, характеризуется перемежающейся артралгией/серонегативным артритом в 80% случаев, лихорадкой, повышением СРБ. Средняя фаза продолжается 6–8 лет, характеризуется диареей, мальабсорбцией, потерей веса и болью в животе. Поздняя фаза развивается через 8 лет, когда преобладают неврологические симптомы [36]. В ретроспективном многоцентровом национальном исследовании Франции с 2010–2020 гг. проведен анализ основных ревматологических проявлений БУ [37]. При БУ типичен олиго/полиартрит преимущественно крупных суставов (колени, запястья и лодыжки) в 80% случаев в течение 6,7 лет до постановки диагноза. Половина пациентов имели системные симптомы (утомляемость, ночная потливость), повышение СРБ, что объясняло ошибочный диагноз ревматоидного артрита. [37]. ПЦР синовиальной жидкости был положительным у 85% пациентов [35]. БУ может имитировать палиндромный ревматизм клиникой инфекционного артрита [34, 37]. Ревматологическими проявлениями БУ могут быть хронический бурсит и теносиновит, не поддающиеся терапии метотрексатом и этанерцептом [38]. У некоторых пациентов с БУ были боли в нижней части спины за счет спондилоартропатии (СА) [39], при этом возможно развитие анкилозирующего спондилита и реактивного артрита при БУ [39, 40]. Локальный артрит Уиппла диагностируется по положительной ПЦР в синовиальной жидкости и/или в образце синовиальной оболочки сустава. У пациентов были выявлены анемия, поликлональная гипергаммаглобулинемия, редко – ревматоидный фактор [35]. Нестероидные противовоспалительные препараты малоэффективны, а терапия ингибиторами ФНО- α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб и голимумаб) способствуют ре-

пликации ТW, усугубляют течение заболевания и облегчают постановку диагноза БУ [41].

Желудочно-кишечные симптомы возникают в развёрнутую стадию БУ. Больных беспокоит диарея (60–85%), схваткообразная абдоминальная боль (60–81%), прогрессирующая потеря веса вплоть до кахексии (79–93%), анорексия, признаки синдрома мальабсорбции, в 20–30% – скрытые кишечные кровотечения [31, 42, 43]. Гепатобилиарные проявления БУ отмечаются редко в виде боли в правом подреберье, гепатоспленомегалии, асцита, желтухи, обнаружение PAS-позитивных клеток в портальных и перипортальных пространствах [44]. При диарее описаны случаи ошибочной диагностики ВЗК, которые приводили к резкому прогрессированию БУ на фоне иммуносупрессивной терапии с угрозой летального исхода [45]. Поражение пищевода и желудка в доступной литературе мы не встретили.

Неврологические проявления БУ могут быть проявлением классической БУ, рецидива при ранее леченной БУ и изолированной инфекции ЦНС [31, 46]. Симптомы поражения ЦНС и периферической нервной системы и включают глазодвигательные синдромы, мозжечковую атаксию, судорожный синдром, экстрапирамидные нарушения, гиперсомнию, психические расстройства, когнитивные нарушения вплоть до деменции, асептический менингит [47–49]. Для БУ со стороны ЦНС патогномоничными считают миоклонии – синхронные сокращения жевательных мышц (oculomasticatory myorhythmia) или лицевых мышц (oculofacioskeletal myorhythmia) [48]. В 2022 году систематический обзор включил 35 случаев изолированного поражения ЦНС, требующие исключения объемного образования головного мозга по КТ. Диагноз БУ был подтверждён морфологическими исследованиями биоптатов головного мозга [49].

Поражение сердечно-сосудистой системы при БУ встречается от 50% до 75% случаев. У 25% больных выслушивался систолический шум на верхушке, у 10% – шум трения перикарда; нарушения проводимости, застойная сердечная недостаточность развиваются у 10% пациентов [31]. В систематическом обзоре за период с 1999 по 2016 год обобщены данные о 169 случаях ТW-эндокардита [50]. ТW-эндокардит оказался на 4-м месте после типичных бактериальных, что составило более 30% от общего числа эндокардитов [51]. Трудность диагностики данного заболевания заключается в том, что у пациентов нет классических признаков эндокардита по критериям Дьюка; имеется отрицательная гемокультура, т.к. ТW плохо культивируется; ПЦР крови положителен только у трети больных. Данный эндокардит можно заподозрить у белых мужчин в возрасте 50 лет с симптомами сердечной недостаточности,

разрушением сердечного клапана, острого ишемического инсульта. Диагноз верифицируется гистологически или по ПЦР в ткани клапана [50–52], причем в ряде случаев ТW располагалась внеклеточно в вегетациях и в клапанах [53]. При ТW-эндокардите наиболее часто поражался аортальный клапан (43%), реже – митральный (33, 20%) и трикуспидальный (6, 3%), что нередко требовало протезирования клапанов [50, 53]. В 2019 году описан случай изолированного констриктивного перикардита в сочетании с многоклапанным панкардитом при БУ [54].

Кожные поражения при БУ включают гиперпигментацию, узловатую эритему, панникулит, подкожные узелки с типичными изменениями в биоптатах кожи [55, 56]. Гиперпигментация скуловой и орбитальной областей, гиперкератоз, пурпура, глоссит, хейлит, гингивит могут возникать

вторично из-за дефицита микронутриентов [31, 48]. Офтальмологические проявления БУ протекают с клиникой увеита, ретинита, неврита зрительного нерва, изменениями эпителия хрусталика [57], двустороннего миозита глазодвигательных мышц [58].

Поражение органов дыхания отмечено в 13–14% случаев в виде кашля, одышки, плевральной боли, выпота в плевральную полость, легочной гипертензии [31, 59]. Редко ТW может вызывать пневмонию [21, 31]. В 2021 г. описан первый случай БУ, которая привела к тяжелой пневмонии и осложнилась инфекцией *A. baumannii* во время лечения. ТW был секвенирован из материала, полученного при проведении бронхо-альвеолярного лаважа [60]. При БУ описаны случаи спонтанного тромбоза подвздошно-бедренной вены, возникшие за счет тромбофилического состояния на фоне хронического воспаления [61].

Диагностика

Без своевременного лечения заболевание постепенно прогрессирует, возникает стойкая фебрильная лихорадка с ознобом и последующим профузным потоотделением; тяжелым истощающим синдромом со значительной потерей веса, усталостью, слабостью, атрофией мышц и потерей аппетита. Наличие мезентериального лимфаденита требует исключения иерсиниоза, туберкулеза, лимфо-пролиферативных заболеваний/лимфомы, ВИЧ-инфекции [31, 62].

В клинической практике при подозрении на БУ первым диагностическим шагом является проведение эндоскопического исследования (ЭФГДС) с гистологическим изучением СО тонкого кишечника. При ЭФГДС выявляется бледно-розовая СО ДПК и/или тощей кишки с диффузной лимфангиэктазией. При применении эндоскопии высокого разрешения и узкоспектральных режимов можно определить, что ворсинки отечны, булавовидно утолщены на концах, с белесоватыми включениями [13]. Диагностика БУ основана на выявлении в *lamina propria* биоптатов СО тонкого кишечника, периферических или брыжеечных лимфатических узлов, печени, селезенки, сердечных клапанов, мозговой ткани, стекловидного тела, синовиальной оболочки PAS-положительных «пенистых» макрофагов: лизосомального материала распада бактерий, фагоцитированных макрофагами. Данные макрофаги не являются специфичным признаком БУ и могут наблюдаться и при других кишечных инфекциях (*Mycobacterium avium* complex, *Rhodococcus* sp., *Bacillus cereus*, *Corynebacterium* spp. и *Histoplasma* spp. [31, 63]. А. Herbay и др. на 126 биоптатах от 48 пациентов с БУ выделил 4 фенотипа PAS-положительных макрофагов в СО, что позволило косвенно судить об эффективности проводимой антибактериальной терапии (АБТ) [64]. Так, PAS-положительные макрофаги 1 подтипа свидетельствуют о наличии жизнеспособных внутриклеточных бактерий, присутствующих до начала АБТ. Успешное лечение характеризуется прогрессирующим уменьшением цитоплазматической

зернистости и интенсивности PAS-окрашивания, характерны макрофаги 2 типа. Примерно через 1 год терапии 3 тип макрофагов преобладает в слизистой оболочке кишечника. Макрофаги 3–4 типа, имеющие пенистую, слабо PAS-положительную окраску или отсутствие изменений в цитоплазме косвенно свидетельствуют о начале гистологической ремиссии [65]. Наличие PAS-положительного вещества в макрофагах, несмотря на успешное клиническое лечение, подтверждает гипотезу о наличии местного иммунодефицита для развития БУ [31, 66]. При проведении ЭМ возбудитель хорошо визуализируется на различных стадиях деградации во внеклеточном пространстве и в макрофагах пациентов БУ [31]. Однако данный метод сложный, дорогостоящий и не доступен для клинического применения. Более точным методом диагностики является ПЦР-обнаружение специфической 16S rRNA бактерии, иммуногистохимического окрашивания антителами к ТW. Метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) полезен для обнаружения и подтверждения присутствия *T. whipplei* во внекишечных тканях и в PAS-положительных образцах биопсии тонкой кишки [31]. Выявление ТW с помощью ПЦР в моче рекомендовано при внекишечных проявлениях для постановки первоначального диагноза БУ [67, 68]. Однако, в РФ данный метод не доступен для диагностики БУ. Лабораторные проявления БУ характеризуются наличием анемии (90%), нейтрофилии (у 1/3 пациентов), эозинофилии (редко), тромбоцитоза, редко тромбоцитопении, ускоренного СОЭ. В биохимическом анализе крови (БАК): повышение СРБ, снижение железа, фолиевой кислоты, альбумина, холестерина. Могут выявляться лабораторные маркеры мальабсорбции (снижение общего количества лимфоцитов, низкий сыrovоточный альбумин, преальбумин и трансферрин) [14, 31]. УЗИ и КТ органов грудной клетки и брюшной полости позволяет обнаружить увеличенные забрюшинные, медиастинальные, мезентериальные ЛУ, утолщение стенки кишечника [69].

Принципы лечения и профилактики

Основной целью лечения БУ является эрадикация TW с использованием антибиотиков проникающих через гемато-энцефалический барьер из-за возможности поражения ЦНС. Не существуют единые клинические рекомендации по лечению БУ. В литературе для лечения БУ применяли пенициллин, стрептомицин, ампициллин, амоксициллин, цефтриаксон, гентамицин, тетрациклин, доксициклин, сульфаниламиды, триметоприм, триметоприм/сульфаметоксазол (TMP-SMX), эритромицин, неомицин, рифампицин плюс другие антибиотики и салицилазосульфацилпирин [31]. Для индукционной терапии большинство авторов рекомендует назначить сроком на 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). Далее переходят на поддерживающую терапию котримоксазолом (80 мг триметоприма/400 мг сульфаметоксазола (TMP-SMX) по 2 таблетки 2 раза в день внутрь в течение года. Альтернативой TMP-SMX при его непереносимости является доксициклин (200 мг/сут внутрь) и гидроксихлорохин (200 мг три раза в день внутрь) в течение одного года, а далее постоянный прием доксициклина из-за риска рецидива БУ [31, 70]. Гидроксихлорохин вызывает подщелачивание вакуолей, что приводит к усилению бактерицидной активности доксициклина в отношении некоторых внутриклеточных патогенов, включая TW. При лечении БУ применялся и хлорохин [71]. Диарея и лихорадка обычно исчезают в течение 1 недели терапии, в то время как другие симптомы редуцируются через 2–4 недели. Лабораторные показатели нормализуются часто в течение 6–18 мес. Биопсию кишечника целесообразно проводить у пациентов с желудочно-кишечными проявлениями непосредственно перед прекращением лечения антибиотиками (например, через год приема антибиотиков). PAS-позитивные макрофаги могут обнаруживаться у большинства пациентов в течение многих лет, хотя отмечается их уменьшение при контрольных биопсиях [59].

Отсутствуют исследования о надлежащей продолжительности лечения антибиотиками. Средняя продолжительность лечения составила 1,04 года (7,9–24 мес.). Удлинение сроков лечения отмечено у пациентов при TW-эндокардите после замены аортального клапана механическим протезом. Описана терапия цефалоспорином в течение 3 недель, затем доксициклином, TMP-SMX и гидроксихлорохином в течение 1,5 лет, а затем 6 месяцев TMP-SMX. Рецидив возник через 1,5 года в виде тяжелой острой аортальной недостаточности, что привело к повторной замене клапана и длительному курсу терапии доксициклином и сульфадиазином [21]. В литературе есть сообщение о 14 случаях резистентности к TMP-SMX, из-за обнаруженной у TW мутации в положении N4S гена, кодирующего дигидроптероатсинтазу (DHPS), мишень SMX [72]. У пациентов с непереносимостью цефтриаксона в качестве альтернативы можно использо-

вать меропенем, а у пациентов с непереносимостью TMP-SMX можно использовать доксициклин [71]. В 2021 году описан первый случай БУ успешно вылеченный длительным парентеральным введением тигециклина при резистентности к TMP-SMX. У 42-летней пациентки с КБУ на 8-й день антимикробной терапии в/в (меропенем 1 г 3 раза в сутки и ванкомицин 1 г 2 раза в сутки) появились сухой кашель, одышка, лихорадка. После замены на TMP-SMX симптомы не купировались, поэтому была проведена терапия тигециклином в дозе 100 мг в течение 45 дней с последующим приемом доксициклина вместе с гидроксихлорохином в дозе 200 мг в течение одного года, а затем только доксициклин [72].

Наиболее частыми и тяжелыми осложнениями при лечении БУ является воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ), который был впервые описан у ВИЧ-инфицированных после начала антиретровирусной терапии, а позднее наблюдался у больных лепрой и туберкулезом. На фоне АБТ появлялись лихорадка, артрит, плеврит, узловатая эритема, орбитопатия, перфорация тонкой кишки и гипоталамический синдром. Терапия преднизолоном в дозе 1,5 мг/кг/день приводит к быстрому облегчению симптомов ВСВИ [30, 73]. Ко второй группе пациентов, получающих пользу от лечения ГКС, относятся случаи с тяжелыми поражениями ЦНС и поражениями головного мозга [49].

До сих пор нет критериев выздоровления после терапии БУ. Морфологическая характеристика может быть не информативной, особенно, в случае внекишечных проявлений. ПЦР-отрицательные пациенты могут давать рецидивы, т.к. биопленки могут препятствовать обнаружению низкой бактериальной нагрузки после антимикробной терапии [31]. Пациентов следует наблюдать в течение не менее 10 лет, а возможно и пожизненно, т.к. у многих развиваются поздние рецидивы, которые часто протекают с поражением ЦНС. В 2021 году начата работа по созданию вакцины против *Tropheryma whipplei*. На основе анализа протеома TW был выделен VLMVSAFPL и IRYLAALHL, взаимодействующие с 4 и 6 аллелями HLA DRB1 MHC класса II соответственно. Эпитоп VLMVSAFPL является частью бета-субъединицы ДНК-управляемой РНК-полимеразы, а эпитоп IRYLAALHL является частью мембранной протеининсеразы YidC этой бактерии [27]. Внедрение вакцины в клиническую практику позволит проводить профилактику данного заболевания у декритированных лиц и сократить новые случаи болезни БУ.

Таким образом, за последнее десятилетие знания об инфекции *T. whipplei* значительно расширились. ПЦР-диагностика показала, что БУ и TW-носительство встречаются чаще, чем предполагалось изначально. Однако остается еще много вопросов, на которые нужно ответить, поскольку диагностика и лечение основаны на исследованиях с относительно небольшим числом пациентов. Не решенными являются вопросы выбора антибиотика, длительности лечения, критериев выздоровления, риска рецидива, вакцинопрофилактики.

Литература | References

- Dobbins W. O., 3rd. Whipple's disease. *Mayo Clinic proceedings*. 1988; 63(6): 623–624. doi: 10.1016/s0025-6196(12)64892-7.
- Whipple G. H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospita*. 1907; (18): 382–393.
- Black-Schaffer B. The tinctoral demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*. 1949; 72(1): 225–227. doi: 10.3181/00379727-72-17388.
- Paulley J. W. A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology*. 1952; 22(1): 128–133.
- Chears W. C., Ashwortj C. T. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology*. 1961;(41): 129–138.
- Relman D. A., Schmidt T. M., MacDermott R. P., Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *The New England journal of medicine*. 1992; 327(5): 293–301. doi: 10.1056/NEJM199207303270501.
- Lv Z., Chen Y., Zhou H., Chen Z., et al. Genomic characterization of two metagenome-assembled genomes of *Tropheryma whipplei* from China. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 16(12):947486. doi: 10.3389/fcimb.2022.947486.
- El-Abassi R., Soliman M. Y., Williams F., England J. D. Whipple's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2017;(377):197–206. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.048.
- Raoult D., Birg M. L., La Scola B. et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *The New England journal of medicine*. 2000;342(9):620–625. doi: 10.1056/NEJM200003023420903.
- Schneider T., Moos V., Loddenkemper C. et al. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):179–190. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70042-2.
- Biagi F., Balduzzi D., Delvino P. et al. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2015;34(7): 1347–1348. doi: 10.1007/s10096-015-2357-2.
- 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. *Digestive diseases and sciences*. 2019;64(5):1305–1311. doi: 10.1007/s10620-018-5393-9.
- Saito H., Shiode J., Ohya S. et al. Whipple's Disease with Long-term Endoscopic Follow-up. *Internal medicine*. 2018;57(12):1707–1713. doi: 10.2169/internalmedicine.9631-17.
- 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.
- Leonhard I. S., Semushkina E. A., Kupriyanova I. N., Berdnikov R. B. On the diagnosis of Whipple's Disease. In the collection: topical issues of modern medical science and healthcare. Materials of the IV International Scientific and Practical Conference of young scientists and Students, the IV Forum of Medical and Pharmaceutical Universities of Russia "For quality Education", dedicated to the 100th anniversary of the birth of the rector of the Sverdlovsk State Medical Institute, Professor Vasily Nikolaevich Klimov. 2019; 400–405. (In Russ.)
Леонгард И. С., Смушкина Е. А., Куприянова И. Н., Бердников Р. Б. К вопросу диагностики Болезни Уиппла. В сборнике: актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, IV Форума медицинских и фармацевтических ВУЗов России «За качественное образование», посвященные 100-летию со дня рождения ректора Свердловского государственного медицинского института, профессора Василия Николаевича Климова. 2019; 400–405.
- Fenollar F., Keita A. K., Buffet S., Raoult D. Intrafamilial circulation of *Tropheryma whipplei*, France. *Emerging infectious diseases*. 2012;18(6):949–955. doi: 10.3201/eid1806.111038.
- García-Álvarez L., Pérez-Matute P., Blanco J. R. et al. High prevalence of asymptomatic carriers of *Tropheryma whipplei* in different populations from the North of Spain. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016;34(6):340–345. doi: 10.1016/j.eimc.2015.09.006.
- Keita A. K., Mediannikov O., Ratmanov P. et al. Looking for *Tropheryma whipplei* source and reservoir in rural Senegal. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2013;88(2): 339–343. doi: 10.4269/ajtmh.2012.12-0614.
- Keita A. K., Dubot-Pérès A., Phommasone K. et al. High prevalence of *Tropheryma whipplei* in Lao kindergarten children. *PLoS neglected tropical diseases*. 2015;9(2):1–10. doi: 10.1371/journal.pntd.0003538.
- 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.
- Duss F. R., Jaton K., Vollenweider P. et al. Whipple disease: a 15-year retrospective study on 36 patients with positive polymerase chain reaction for *Tropheryma whipplei*. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;27(6): 910. doi: 10.1016/j.cmi.2020.08.036.
- Guérin A., Kerner G., Marr N. et al. IRF4 haploinsufficiency in a family with Whipple's disease. *eLife*. 2018;(7):1–29. doi: 10.7554/eLife.32340.
- Bonhomme C. J., Renesto P., Desnues B. et al. *Tropheryma whipplei* glycosylation in the pathophysiologic profile of Whipple's disease. *The Journal of infectious disease*. 2009;199(7):1043–1052. doi: 10.1086/597277.
- Liu F. T. Regulatory roles of galectins in the immune response. *International archives of allergy and immunology*. 2005;136(4):385–400. doi: 10.1159/000084545
- Toledo K. A., Fermio M. L., Andrade C. del C. et al. Galectin-1 exerts inhibitory effects during DENV-1 infection. *PloS one*. 2014;9(11): e112474. doi: 10.1371/journal.pone.0112474.
- Ayona D., Zarza S. M., Landemarre L. et al. Human galectin-1 and galectin-3 promote *Tropheryma whipplei* infection. *Gut microbiome*. 2021;13(1):1–15. doi: 10.1080/19490976.2021.1884515.

27. Joshi A., Kaushik V. In-Silico Proteomic Exploratory Quest: Crafting T-Cell Epitope Vaccine Against Whipple's Disease. *International journal of peptide research and therapeutics*. 2021;27(1): 169–179. doi: 10.1007/s10989–020–10077–9.
 28. Berthelot J. M., Puéchal X. Impaired intracellular pathogen clearance and inflammatory joint disease: Is Whipple's disease a guiding light? *Joint bone spine*. 2018;85(5): 531–536. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.09.007.
 29. Fenollar F., Amphoux B., Raoult D. A paradoxical Tropheryma whipplei western blot differentiates patients with whipple disease from asymptomatic carriers. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2009;49(5):717–723. doi: 10.1086/604717.
 30. Friebe J., Schinnerling K., Geelhaar-Karsch A. et al. Intestinal barrier dysfunction mediates Whipple's disease immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Immunity, inflammation and disease*. 2022;10(5):622. doi: 10.1002/iid3.622.
 31. Dolmans R. A., Boel C. H., Lacle M. M., Kusters J. G. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of Tropheryma whipplei Infections. *Clinical microbiology reviews*. 2017;30(2): 529–555. doi: 10.1128/CMR.00033–16.
 32. Fenollar F., Mediannikov O., Socolovschi C. et al. Tropheryma whipplei bacteremia during fever in rural West Africa. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010;51(5):515–521. doi: 10.1086/655677.
 33. Compain C., Sacre K., Puéchal X. et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine*. 2013; 92(6): 324–330. doi: 10.1097/MD.0000000000000010.
 34. Glaser C., Rieg S., Wiech T. et al. Whipple's disease mimicking rheumatoid arthritis can cause misdiagnosis and treatment failure. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1): 99. doi: 10.1186/s13023–017–0630–4.
 35. Crews N. R., Cawcutt K. A., Pritt B. S. et al. Diagnostic Approach for Classic Compared With Localized Whipple Disease. *Open forum infectious diseases*. 2018; 5(7): 136. doi: 10.1093/ofid/ofy136.
 36. 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.
 37. Silva G. A., Neto J. S. P. Whipple's disease manifested as difficult-to-diagnose polyarthralgia: a case report and literature review. *Revista brasileira de reumatologia*. 2017;57(5): 483–486. doi: 10.1016/j.rbre.2015.05.003.
 38. Dubost J. J., Couderc M., Mathieu S. et al. Chronic bursitis and tenosynovitis revealing Whipple's disease. *Joint bone spine*. 2020;87(5):481–482. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.01.010.
 39. Martins M. L., Abreu P., Caldeira A. et al. Whipple Disease and Ankylosing Spondylitis-A Case Report. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2021;27(8S):790–791. doi: 10.1097/RHU.0000000000001466.
 40. Berthelot J. M., Le Goff B., Maugars Y. Bone marrow mesenchymal stem cells in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and ankylosing spondylitis: problems rather than solutions? *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):239. doi: 10.1186/s13075–019–2014–8.
 41. Boumaza A., Mezouar S., Bardou M. et al. Tumor Necrosis Factor Inhibitors Exacerbate Whipple's Disease by Reprogramming Macrophage and Inducing Apoptosis. *Frontiers in immunology*. 2021;(12):1–11. doi: 10.3389/fimmu.2021.667357.
 42. Günther U., Moos V., Offenmüller G. et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine*. 2015;94(15):714. doi: 10.1097/MD.0000000000000714.
 43. Melas N., Amin R., Gyllemark P. et al. Whipple's disease: the great masquerader—a high level of suspicion is the key to diagnosis. *BMC gastroenterology*. 2021;21(1): 128. doi: 10.1186/s12876–021–01664–1.
 44. Kuftinec G., Deshpande A. R., Carrion A. F. Hepatobiliary Manifestations of Whipple Disease. *Clinical liver disease*. 2021;17(3):180–183. doi: 10.1002/cld.1004.
 45. Klochan C., Anderson T. A., Rose D. et al. Nearly Fatal Case of Whipple's Disease in a Patient Mistakenly on Anti-TNF Therapy. *ACG case reports journal*. 2013; 1(1): 25–28. doi: 10.14309/crj.2013.11.
 46. Compain C., Sacre K., Puéchal X. et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine*. 2013;92(6): 324–330. doi: 10.1097/MD.0000000000000010.
 47. Manini A., Querzola G., Lovati C., Pantoni L. Rapidly progressive dementia and intractable diarrhea: a teaching case report and a systematic review of cognitive impairment in Whipple's disease. *Neurological sciences: official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2022; 43(2): 907–926. doi: 10.1007/s10072–021–05844–5.
 48. Bally J. F., Méneret A., Roze E. et al. Systematic review of movement disorders and oculomotor abnormalities in Whipple's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2018;33(11):1700–1711. doi: 10.1002/mds.27419.
 49. Barbero-Aznarez P., Perez-Tanoira R., Aguirre-Mollehuanca D. et al. Isolated central nervous system Whipple disease. *Surgical neurology international*. 2022; (13): 477. doi: 10.25259/SNI_591_2022.
 50. McGee M., Brienesse S., Chong B. et al. Tropheryma whipplei Endocarditis: Case Presentation and Review of the Literature. *Open forum infectious diseases*. 2018; 6(1):1–6. doi: 10.1093/ofid/ofy330.
 51. Geissdörfer W., Moos V., Moter A. et al. High frequency of Tropheryma whipplei in culture-negative endocarditis. *Journal of clinical microbiology*. 2012; 50(2): 216–222. doi: 10.1128/JCM.05531–11.
 52. Thornton C. S., Wang Y., Köebel M. et al. Another Whipple's triad? Pericardial, myocardial and valvular disease in an unusual case presentation from a Canadian perspective. *BMC cardiovascular disorders*. 2019; 19(1):312. doi: 10.1186/s12872–019–1257–2.
 53. Hannachi N., Arregle F., Lepidi H. et al. A Massive Number of Extracellular Tropheryma whipplei in Infective Endocarditis: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in immunology*. 2022;(13):1–6. doi: 10.3389/fimmu.2022.900589.
 54. Ivanova N. V., Zimina V. Y., Bitakova F. I. et al. Infectious endocarditis in Whipple's disease. A clinical case. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020; 16(3): 392–398. (In Russ.). doi: 10.20996/1819–6446–2020–06–02.
- Иванова Н. В., Зимина В. Ю., Битакова Ф. И., и соавт. Инфекционный эндокардит при болезни Уиппла. Клинический случай. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020; 16(3):392–398. doi: 10.20996/1819–6446–2020–06–02.

55. Zayet S., Isnard P., Bustamante J. et al. Cutaneous Granulomatosis Revealing Whipple's Disease: Value of Tropheryma whipplei Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2021;10(11):1438. doi: 10.3390/pathogens10111438.
56. Sanchez A., Del Giudice P., Mantion C. et al. Erythematous skin nodules during treatment of Whipple's disease. *Infectious diseases now*. 2021;51(4):397–399. doi: 10.1016/j.medmal.2020.10.006.
57. Alsarhani W. K., Alkhalifah M. I., Alkatan H. M. et al. Whipple's disease scleral nodules: a novel presentation in 2 consecutive patients. *BMC ophthalmology*. 2020; 20 (1): 413. doi: 10.1186/s12886-020-01695-4
58. Parkash V., Mudhar H. S., Wagner B. E. et al. Bilateral Ocular Myositis Associated with Whipple's Disease. *Ocular oncology and pathology*. 2017; 3(1): 17–21. doi: 10.1159/000448622.
59. 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.
60. Wang S., Xia D., Wu J. et al. Severe Pneumonia Caused by Infection with Tropheryma whipplei complicated with Acinetobacter baumannii Infection: A Case Report involving a young woman. *Frontiers in public health*. 2021;(9):1–6. doi: 10.3389/fpubh.2021.729595.
61. Henriques M. S., da Paz A. R., Gaertner A. B. et al. Deep Vein Thrombosis as Initial Manifestation of Whipple Disease. *Case reports in gastroenterology*. 2016; 10(3): 640–645. doi: 10.1159/000452206.
62. Verbrugghe L., Verraes K., Vanderschueren S. et al. Mesenteric panniculitis as a presentation of Whipple's disease: case report and review of the literature. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2020; 83 (4): 666–668.
63. 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*. 2010;89(5):337–345. doi: 10.1097/MD.0b013e3181f204a8.
64. von Herbay A., Maiwald M., Ditton H. J., Otto H. F. Histology of intestinal Whipple's disease revisited. A study of 48 patients. *Virchows Archiv: an international journal of pathology*. 1996; 429(6): 335–343. doi: 10.1007/BF00198437.
65. von Herbay A. Morbus Whipple. Histologische Diagnostik nach der Entdeckung von Tropheryma whipplei [Whipple's disease. Histologic diagnosis after the discovery of Tropheryma whipplei]. *Der Pathologe*. 2001; 22(1):82–88. doi: 10.1007/s002920000435.
66. Moos V., Schmidt C., Geelhaar A. et al. Impaired immune functions of monocytes and macrophages in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010; 138(1): 210–220. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.066.
67. Mother A., Janneck M., Wolters M. et al. Potential Role for Urine Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Whipple's Disease. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019; 68(7): 1089–1097. doi: 10.1093/cid/ciy664.
68. Raoult D. From Whipple Disease to Tropheryma whipplei Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 68(7): 1098–1099. doi: 10.1093/cid/ciy668.
69. Kadian R., Wang J., Freitas E. Could CT abdomen and PET/CT be helpful in early diagnosis of Whipple's disease? A case report. *IDCases*. 2021;(26): e01286. doi: 10.1016/j.idcr.2021.e01286.
70. Lagier J. C., Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2010; 65(9): 2005–2012. doi: 10.1093/jac/dkq263.
71. Plantone D., Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clinical drug investigation*. 2018;38(8):653–671. doi: 10.1007/s40261-018-0656-y.
72. Foteinogiannopoulou K., Mouzas I., Tzardi M. et al. First case of Whipple's disease successfully treated with tigecycline. *Germes*. 2021;11(1):105–110. doi: 10.18683/germes.2021.1246
73. Feurle G. E., Moos V., Schinnerling K. et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. *Annals of internal medicine*. 2010;153(11):710–717. doi: 10.7326/0003-4819-153-11-201012070-00004.