

УДК 616.34–008.939.15

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ УИППЛА

Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Павлов В. К.  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ (Волгоград, Россия)

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF WHIPPLE'S DISEASE

Skvortsov V. V., Tumarenko A. V., Pavlov V. K.  
Volgograd state medical University (Volgograd, Russia)

**Для цитирования:** Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Павлов В. К. Диагностика и лечение болезни Уиппла. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;153(5): 123–127.

**For citation:** Skvortsov V. V., Tumarenko A. V., Pavlov V. K. Diagnosis and treatment of Whipple's disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;153(5): 123–127.

Скворцов Всеволод Владимирович — д.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Тумаренко Александр Владимирович — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней

Павлов Владислав Константинович — студент 5 курса лечебного факультета

**Скворцов  
Всеволод Владимирович**  
Skvortsov Vsevolod V.  
vskvortsov1@ya.ru

### Резюме

Данный обзор посвящен вопросам клинической картины, подходам к диагностике и терапии болезни Уиппла.

**Ключевые слова:** болезнь Уиппла, интестинальная липодистрофия, синдром мальадсорбции, синдром мальдигестии, полиартралгия, боль в животе, полиартралгия, полисерозит, надпочечниковая недостаточность, эндокардит, антибиотикотерапия

### Summary

This review focuses on the clinical picture, approaches to diagnosis and therapy of Whipple's disease.

**Key words:** whipple's disease, intestinal lipodystrophy, maladsorption syndrome, maldigestion syndrome, Tropheryma nodes whippeli lumen, polyarthralgia, abdominal pain, polyarthralgia, polyserositis, adrenal insufficiency, endocarditis, antibiotic therapy

Болезнь Уиппла (БУ) – редко встречающееся заболевание кишечника инфекционной природы с разнообразной клинической картиной. Наблюдается

БУ чаще у мужчин (в соотношении 30 к 1). Возраст заболевших от 30 до 50 лет. За год регистрируется около 30 случаев во всём мире.

### Этиология

В 1907 г. патологоанатом Джордж Х. Уиппл (George Noit Whipple), проводивший работы в больнице Дж. Гопкинса, издал публикацию неизвестного ранее заболевания, выявленного у больного 36 лет. На протяжении пяти лет пациент предъявлял жалобы на потерю веса, лихорадку, упорный, стойкий кашель, диарею и артрит. При проведении вскрытия выявлено заметное увеличение мезентериальных лимфатических узлов, которое сопровождалось полисерозитом.[1, 2]

При проведении исследования кишечника и лимфоузлов на гистологическом уровне обнаружено большое число макрофагов, содержащих ар-

гирофильные палочкообразные структуры, а также множественные отложения липидов. Наиболее вероятной причиной заболевания, по мнению Уиппла, являлось изменение обмена липидов. В связи с этим, заболевание было названо интестинальной липодистрофией. Одновременно с этим, не исключалась и инфекционная природа заболевания.[2]

При проведении дальнейших исследований в 1949 году, в срезах, полученных из лимфатических узлов и стенки тонкой кишки, оказались выявлены PAS-позитивные (periodic acid Schiff) макрофаги, содержащие вкрапления, идентичные продуктам распада бактерий. В качестве

возбудителей заболевания назывались различные микроорганизмы, культуры которых были выделены из исследуемого материала (L-форма стрептококка, бруцеллоподобные микроорганизмы, коринебактерии и т.д.). И только в 1991 году R. Wilson, а затем в 1992 году и D. Realman, при проведении ПЦР (полимеразной цепной реакции), сумели выделить грамположительную бактерию из биоптата пациента. Назвали бактерию *Tropheryma Whipplei* (греч. *trophe* – питание, *eguma* – барьер).[1, 3]

Таким образом, *Tropheryma Whipplei* – грамположительная бактерия. При ее изучении было

выявлено родство с актиномицетами семейства *Cellulomonadaceae* группы Б. Основанием для утверждения послужила схожесть в 16S рибосомной РНК. У *Tropheryma Whipplei* трёхслойная клеточная оболочка, имеется одна круговая хромосома. Размер генома невелик. Также есть предположение, что только определённые штаммы возбудителя являются патогенными. Культивирование бактерий проводилось в клеточной среде человеческих фагоцитов, которые были дезактивированы при помощи дексаметазона и интерлейкинов (интерлейкин-10 и интерлейкин-4). [2, 4, 6]

## Патогенез и патоморфология

При попадании патогенного штамма *Tropheryma Whipplei* в организм больного выявляют изменения в различных системах и органах.

При БУ наиболее значимые изменения, в первую очередь, происходят в тонком кишечнике, лимфатических сосудах и мезентериальных лимфатических узлах. Зачастую в патологический процесс включаются толстая кишка, а также различные системы и органы (ЦНС, печень, мышцы, сердце, надпочечники, легкие, костный мозг, синовиальная оболочка). [5, 7]

Ключевое значение в развитии БУ имеет поражение регионарной лимфатической системы и непосредственно самой тонкой кишки. Собственный слой ее слизистой оболочки диффузно инфильтрирован макрофагами. Цитоплазма макрофагов

содержит так называемые «пенистые» макрофаги (гликопротеиновые PAS-положительные гранулы). Выявляются они в значительном количестве. Фиксируется расширение лимфатических сосудов во всех слоях стенки кишечника. Как в собственном слое слизистой оболочки тонкого кишечника, так и в межклеточном пространстве обнаруживаются скопления жира.[5, 7, 10]

Складки тонкого кишечника отёчные и грубые. Крипты кишки уплощены, а ворсинки меньшего размера. Перечисленные отклонения ведут к нарушению всасывания и транспортировки питательных веществ через собственный слой кишечника, в сосуды слизистой оболочки и лимфатическое пространство. [7]

## Клиническая картина и диагностика

В клинической картине БУ выделяют три основные стадии.

**1-я стадия.** Характеризуется повышением температуры до 37,5–38,5 градусов Цельсия. Поражаются лимфатические узлы и суставы. Для первой стадии характерны внекишечные проявления.[1, 12]

**2-я стадия.** Именно во второй стадии, в первую очередь, проявляются нарушения со стороны кишечника. В этой стадии остро проявляются синдромы мальабсорбции и мальдигестии. В связи с указанными синдромами возникает дефицит витаминов. У больных быстро снижается масса тела. [5, 12]

**3-я стадия.** В третьей стадии появляются явления полисерозита. Поражается сердечно-сосудистая система. Болезнь в этой стадии сопровождается поражением нервной системы. [5, 12]

Выраженность клинической картины и множественность ее проявлений, определяющихся стадийностью и вовлечённостью в процесс различных органов, варьируют в заметных пределах.

Наиболее характерна для БУ следующая симптоматика: неопределённые боли в животе, хроническая диарея, потеря массы тела, выраженная слабость. В анамнезе хронический кашель и длительная полиартралгия. [1, 4, 7]

У двух третей заболевших дебютными проявлениями являются суставные поражения. Изменения в суставах часто сопровождаются миалгиями. Воспаления суставов затрагивают как крупные,

так и мелкие суставы, несколько чаще – коленные и голеностопные, реже – суставы кистей, локтевые и лучезапястные, плечевые. Поражение протекает в форме моно- или олигоартрита. [6, 11, 12]

Боль при артрите мигрирует. Артрит при БУ носит интермиттирующий характер. Стойкая деформация суставов практически не встречается. Боль в суставах появляется в виде атак. Длительность атак составляет от нескольких часов до нескольких дней. Более чем в половине случаев болевой синдром сопровождается повышением температуры до субфебрильных и фебрильных цифр. Нередко суставной синдром ошибочно трактуется как палиндромный ревматизм. Рентгенологически и физикально изменения суставов не определяются. [2, 12, 14]

Хронические проявления артрита встречаются редко. От 10 до 25 процентов больных, в виде клинических проявлений, имеют сакроилеит или спондилит. Такие пациенты, в трети случаев, являются носителями антигена гистосовместимости HLA B27. Через 5–10 лет от начала заболевания в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт. [2, 6, 10]

При болезни Уиппла часто наблюдается лихорадка. У многих заболевших болезнь манифестирует рецидивирующим трахеобронхитом.

Вторая стадия БУ сопровождается появлением дигестивного синдрома. Проявления, возникающие при поражении суставов и бронхов, становятся

для больного менее значимыми. Начало поражения желудочно-кишечного тракта развивается постепенно. Появляются неотчетливые абдоминальные боли и диарея. Диарея является ключевой жалобой. Характерен 5–10-кратный в сутки стул, обильный, императивный, стеаторея, иногда с примесью крови. [6–8,16]

Изредка возможна мелена. Наличие примеси крови связывают с нарушением коагуляции вследствие гипопротромбинемии, вызванной дефектом всасывания витамина К. В то же время, диарея является не обязательным симптомом, хотя и очень распространённым. Некоторые пациенты предъявляют жалобы на запоры. Наиболее часто такая жалоба возникает в начале болезни.

Частую боль беспокоят метеоризм и вздутие живота. Развивается болевой синдром в мезогастральной области. Интенсивность боли может быть различной, сопровождается она чувством распирания, чаще после приема пищи. Иногда у пациента могут быть спастические боли в виде колик. [6, 7, 10]

Временами боль и метеоризм бывают сильно выражены, поэтому больных с подозрением на илеус (кишечную непроходимость) госпитализируют в хирургическое отделение. Пациентов может беспокоить тошнота, изредка может быть рвота. Вследствие синдрома мальабсорбции в плазме крови снижаются уровень общего белка, электролитов, общего холестерина, жирных кислот. Уменьшается уровень гемоглобина. Появляются симптомы полигиповитаминоза, гипохромная анемия. Заметно повышается СОЭ, растет в крови количество лейкоцитов и тромбоцитов. [3, 4, 7]

Появляется стеаторея. Потеря жира с каловыми массами составляет до 50 грамм в сутки. Прогрессирует анорексия. Наблюдается дальнейшее снижение массы тела с возможным переходом к кахексии. У больных после приема пищи усиливается диарея, появляются или становятся более интенсивными боли в животе. В связи с этим, у таких пациентов может появиться ситофобия – боязнь приёма пищи.

Иногда при БУ могут появиться полидипсия и полифагия как проявления эндокринных нарушений. Постепенно расгуст проявления белковой недостаточности, гиповитаминозов, анемии, гипокалиемии, гипокальциемии. Появляются отеки ног, иногда асцит, геморрагический диатез, хейлит, глоссит, тетания, симптомы периферической полинейропатии (парестезии, гиптрофия мышц и др.). [6, 9, 10]

Живот пациента часто увеличен в объёме. Пальпаторно в мезогастральной области фиксируется болезненность. В околопупочной области часто прощупывается опухолевидное образование, возникающее за счет увеличенных брыжеечных лимфатических узлов тестовидной консистенции. В половине случаев определяются увеличенные в размерах периферические лимфоузлы, реже пальпируется селезенка. Лимфатические узлы при пальпации безболезненны, не спаяны между собой, подвижны. [5, 9]

Внекишечные проявления разнообразны. Их можно разделить на несколько групп.

1. Появляются симптомы надпочечниковой недостаточности.

К этим проявлениям относят низкие цифры АД (гипотензию), анорексию, гиперпигментацию на коже лица, шеи, кистях, появление тошноты и рвоты. В анализах крови при этом выявляют гипогликемию, снижение уровня натрия.

2. Кожные проявления. Появляются эритематозные высыпания на туловище в виде узелков.
3. Симптоматика со стороны органов зрения проявляется увеитом, кератитом и ретинитом. [8–10]
4. Поражение сердечно-сосудистой системы.

Проявляется фиброзным эндокардитом, миокардитом, перикардитом, полисерозитом. Коронариит дает типичную картину стенокардии. У одной трети больных отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы появляются за счёт симптоматики миокардита с расширением полостей сердца. Частота эндокардита составляет около пяти процентов. Иногда формируется перикардит.

5. Периодически болезнь может сопровождаться появлением серозитов. Появляется экссудат в плевральной, брюшной и перикардиальной полостях. У половины больных выявляют непродуктивный кашель, который может быть связан с появлением сухого плеврита. [2, 6, 7, 11]
6. Поражение ЦНС и периферической нервной системы.

При БУ может произойти потеря слуха, возможен парез лицевого нерва с характерной асимметрией лица. Встречается потеря зрения (амавроз). Нарушается чувствительность кожи, подвижность суставов. Могут возникнуть болевые ощущения в руках и ногах по типу сенестопатий. [4, 13, 14]

Обзорная рентгенография брюшной полости – одно из ключевых исследований при подозрении на БУ.

На рентгенограммах при БУ обнаруживают расширение просвета тонкой кишки, заполненные газом петли кишки.

При воспалительном процессе утолщается брыжеечная стенка. На фоне длительно текущей БУ становится утолщённой вся стенка кишечника. Утолщение стенки кишки наиболее чётко заметно при проведении пневмоэнтерограммы. [10, 13]

При проведении рентгенологического исследования обязательно осуществляют и контрастное исследование тонкой кишки. При выполнении этого теста заметны расширенные петли преимущественно тощей кишки. Эти петли заполняются взвесью сульфата бария неравномерно. Пассаж контрастной массы по петлям тонкой кишки зависит от перистальтической активности. Контуры тонкой кишки при тугом заполнении бывают крупнозубчатые.

Увеличенные брыжеечные лимфоузлы определяют рентгенологически по краевому дефекту наполнения брыжеечной стенки. Дефекты наполнения, как правило, имеют четкие ровные контуры, и с соседними стенками тонкой кишки образуют тупые углы. Если при пальпации брюшной стенки обнаруживают конгломерат увеличенных лимфатических узлов, то рентгенологически выявляют

симптом «пустоты» в результате сдвигания петель тонкой кишки. Эти петли сдавливаются, просвет их суживается. [5, 10, 12]

Слизистая оболочка при БУ меняет свой рельеф. Складки оболочки расширены и направлены преимущественно поперечно. Структура рельефа слизистой крупноячеиста. Складки слизистой малоподвижны и их эластичность снижена. Складчатый рельеф грубый. Большое количество мелких центральных дефектов наполнения дают своеобразную рентгенологическую картину зернистости.

Связано появление этого рентгенологического симптома с инфильтрацией слизистой оболочки кишки, которое ведёт к неравномерному её утолщению. После продвижения по петлям тонкой кишки основной массы контрастного вещества его остатки длительное время задерживаются в межскладочных промежутках, создавая картину «снежной бури». Эластичность стенок тонкой кишки понижена. [3, 14, 15]

КТ (компьютерная томография) может продемонстрировать увеличенные забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы, асцит, а также плевральный и перикардиальный выпот.

Гистологическое исследование тонкой кишки является решающим в диагностике БУ. Данное исследование показывает характерные для болезни

Уиппла крупные макрофаги с пенистой цитоплазмой. Макрофаги содержат большое количество PAS-положительных гликопротеиновых гранул. [4,16]

В то же время можно отметить, что гистологические изменения в биоптатах тонкой кишки есть лишь у трети больных. Биопсию проводят при появлении кишечных симптомов. Но эти симптомы характерны для второй стадии, поэтому такую диагностику нельзя считать достаточно своевременной.

В настоящее время существует верификация болезни Уиппла с помощью выявления ДНК *Tropheryma Whippelii* в синовиальной жидкости пораженного сустава, и это позволяет поставить диагноз осцилло раньше, до признаков поражения кишечника. [2,8]

Забор материала чаще производят эндоскопически, при проведении фиброгастроскопии, из стенки двенадцатиперстной кишки. Существует устойчивое мнение, что именно этот отдел кишечника содержит максимум гистологических доказательств уже в дебюте заболевания.

Очень распространённым и достоверным является метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), который позволяет определить возбудителя болезни Уиппла не только в биоптате, но и в других биологических средах. [12–14]

## Лечение

Если этиотропную терапию не проводить, то больные умирают через 1–2 года с момента появления кишечных симптомов. Смерть часто наступает в результате надпочечниковой недостаточности или поражения миокарда. Основным методом лечения болезни Уиппла является длительная антибактериальная терапия, которая проводится не менее двух лет. К препаратам выбора относят антибиотики пенициллинового ряда, тетрациклины, бисептол. В последние годы предпочтение нередко отдается фторхинолонам. При отсутствии ответа на антибактериальную терапию перспективно применение гамма-интерферона. [11,12,16]

Многие авторы отмечают выраженную положительную динамику при своевременно начатой и активной терапии. Так, лихорадка и диарея купируются к концу 1-й недели лечения, суставной синдром полностью регрессирует в течение 1-го месяца. В эти же сроки отмечается явное улучшение общего состояния, прибавка в весе. Обратное развитие неврологической симптоматики происходит значительно медленнее.

По мнению многих авторов, при болезни Уиппла, которая протекает с неврологической симптоматикой, лечение рекомендуется начинать с 2-недельного парентерального введения бактерицидных

антибиотиков, которые способны легко проникать в спинномозговую жидкость. В последующем длительно (на протяжении одного-двух лет) проводится поддерживающая терапия ко-тримоксазолом. Данный препарат считается более успешным для профилактики неврологических осложнений. [15,17]

Вспомогательное значение имеет применение глюкокортикоидов (преднизолон 30–40 мг в сутки внутрь с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены). [14,17]

Наличие синдрома мальабсорбции предполагает коррекцию метаболических нарушений, водно-электролитного обмена, восполнение дефицита железа, витаминов и т.д.

Контроль за лечением осуществляют с помощью ПЦР-диагностики и повторных морфологических исследований биоптатов тонкого кишечника.

В некоторых случаях у пациентов с поражением ЦНС развивается гидроцефалия. В этой ситуации больным проводится вентрикулоперитонеальное шунтирование.

В большинстве случаев при проведении адекватной терапии прогноз БУ благоприятный. Рецидивы заболевания возникают в 8–35 процентах случаев. В этих случаях терапия соответствует вышеописанной. [4, 16, 17]

## Литература | Reference

1. Sparsa L., Fenollar F., Gossec L., Leone J., Pennaforte J. L., Dougados M., Roux C. Whipple disease revealed by anti-TNF $\alpha$  therapy // *Rev Med Interne*. 2013. Vol. 34 (2). P. 105–109.
2. Moos V., Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropherymawhipplei* // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011. Vol. 30(10).P.1151–1158.
3. Lagier J. C., Lepidi H., Raoult D., Fenollar F. Systemic *Tropherymawhipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center // *Medicine (Baltimore)*. 2010. Vol. 89(5).P.337–345.
4. Meunier M., Puechal X., Hoppé E., Soubrier M., Dieudé P., Berthelot J. M., Caramaschi P., Gottenberg J. E., Gossec L., Morel J., Maury E., Wipff J., Kahan A., Allanore Y. Rheumatic and musculoskeletal features of Whipple disease: a report of 29 cases // *J Rheumatol*. 2013. Vol. 40 (12). P. 2061–2066.
5. Feurle G. E., Moos V., Schinnerling K., Geelhaar A., Albers K., Biagi F., Bläker H., Moter A., Loddenkemper C., Jansen A., Schneider T. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study // *Ann Intern Med*. 2010. Vol. 153 (11).P. 710–717.
6. Chan V., Wang B., Veinot J. P., Suh K. N., Rose G., Desjardins M., Mesana T. G. *Tropherymawhipplei* aortic valve endocarditis without systemic Whipple's disease // *Int J Infect Dis*. 2011. Vol. 15 (11).P. 804–806.
7. Lagier J. C., Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Evidence of lifetime susceptibility to *Tropherymawhipplei* in patients with Whipple's disease // *J Antimicrob Chemother*. 2011. Vol. 66 (5). P. 1188–1189.
8. Keita A. K., Bassene H., Tall A. et al. *Tropherymawhipplei*: a common bacterium in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis* 2011;5(12): e1403
9. Bonhomme C. J., Renesto P., Desnues B. et al. *Tropherymawhipplei* glycosylation in the pathophysiologic profile of Whipple's disease. *J Infect Dis* 2009;199(7):1043–52.
10. Parfenov A. I. *Bolezni kishechnika: Rukovodstvo dlya vrachej [Diseases of the intestine: A guide for doctors.]* – M.: Medicina, 2000. – 613 s.
11. Maev I. V., Zhilyaev E. V. *Bolezn' Uippla [Whipple's disease]* // *Klinicheskaya medicina*. 2014. T.18, № 5. S. 2063–2065.
12. Belov B. S. *Bolezn' Uippla [Whipple's disease]* // *Sovremennaya Revmatologiya*. 2013. № 1. 12–16 s.
13. Grebenev A. L., Myagkova L. P. *Bolezni kishechnika (sovremennye dostizheniya v diagnostike i terapii) [Bowel diseases (modern advances in diagnosis and therapy)]*. – M.: Medicina, 2012. – 130–132 s.
14. Puéchal X. Whipple's disease // *Ann Rheum Dis*. 2013. Vol. 72 (6).P. 797–803.
15. Lange U., Teichman J. Whipple arthritis diagnosis by molecular analysis of synovial fluid – current status of diagnosis and therapy // *Rheumatology*. – 2015. – Vol. 42. – P. 312–313.
16. Misbah S. A., Mapstone N. P. Whipple's disease revisited. *J. Clin. Pathol*. 2014; 53: 750–755.
17. Geissdörfer W., Moos V., Moter A. et al. High frequency of *Tropherymawhipplei* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2012; 50(2):216–22.