### Болезнь Уиппла

**Введение**

В 1907 г. George Hoit Whipple, патологоанатом госпиталя Дж. Гопкинса (США), подробно описал секционное наблюдение неизвестного ранее заболевания. Клинически оно характеризовалось тяжелой диареей, cтeaтopeeй, резким похуданием и анемией. На вскрытии были обнаружены значительное увеличение лимфатических узлов, полисерозит. При гистологическом исследовании в кишечнике и лимфатических узлах найдено диффузное накопление липидов и при окраске по Левадити – множество палочковидных микроорганизмов. G. Whipple высказал две версии о причинах заболевания: первая – нарушение метаболизма липидов, в связи с чем было предложено называть болезнь интестинальной липодистрофией, вторая – заболевание имеет инфекционное происхождение.

Интересно, что G.Whipple прожил 98 лет, опубликовал 270 работ, но больше к этому заболеванию не возвращался. В 1934 г. он стал лауреатом Нобелевской премии в области медицины (первым в США); премия была присуждена за разработку профилактики и лечения пернициозной анемии. Однако сейчас это мало кому известно, и имя Уипла ассоциируется только с заболеванием, открытым им на основании одного секционного наблюдения.

Следующее описание болезни Уипла появилось лишь через 23 года. К 1950 г. их было всего 15. В России впервые заболевание описано А.Апатенко (1958). К 1988 г. опубликованы сообщения о 1000 больных.

**Этиология и патогенез**

Ещё в 1907 г. Уипл обратил внимание на сходство микроорганизмов в форме палочек в собственной пластинке двенадцатиперстной кишки с бледной спирохетой. С 1960 г. возбудителем болезни объявлялись многие бактерии, выделявшиеся в культуре из биоптата (коринобактерии, бруцеллоподобные организмы, L-форма стрептококка и др.). Только в 1991 г. R.Wilson и соавт. , а затем в 1992 г. D.Realman и соавт. с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выделили грамположительную бациллу из материалов инфицированных тканей больного. Микроорганизмы большей частью определяются внутри макрофагов, но обнаруживаются и во внеклеточном пространстве. Главная и отличительная черта бактерии – трехслойность клеточной стенки, хорошо видная при электронной микроскопии. По филогенетическим данным и морфологии открытая бактерия относится к актиномицетам. В честь Уипла предполагаемый возбудитель болезни получил название Tropheryma whipplii.

Несмотря на новые данные об инфекционном агенте, предположительно вызывающем заболевание, по-прежнему актуальны соображения о возможной роли иммунологических факторов, позволяющих возбудителю развиваться. По-видимому, у пациентов с данной болезнью нет значительной гуморальной иммунной недостаточности, хотя считается, что продукция антител к её возбудителю низка или отсутствует полностью. Очевидно, более значительную роль играет клеточный иммунный ответ.

Имеются данные о количественных и качественных нарушениях продукции лимфоцитов: уменьшение количества Т-лимфоцитов и снижение активности лимфоцитарной реакции на митогены. При болезни Уипла нарушается функция макрофагов. Гистологическими исследованиями установлено, что Tropheryma whipplii накапливаются в макрофагах, где они продолжают размножаться. Это позволяет предположить, что макрофаги сохраняют способность к фагоцитозу, но теряют способность к лизису микроорганизма.

При изучении экспрессии цитокинов в культуре макрофагов, полученных при дуоденальной биопсии у больного болезнью Уипла, было показано снижение продукции интерлейкина-12 и g-интерферона. Однако неясно, связаны ли эти изменения с дисфункцией макрофагов или они являются результатом Т-клеточного дефекта.

И, наконец, новые технологические подходы позволили добиться выживания и роста внутриклеточных патогенов в человеческих фагоцитах. С этой целью культурой бактерий, идентифицированных как Tropheryma whipplii, инфицировались человеческие фагоциты, деактивированные интерлейкином-4, интерлейкином-10 и дексаметазоном. Наиболее эффективным деактивирующим фактором оказался интерлейкин-4 (G.Schoedon и соавт., 1997).

Таким образом, за последние годы наши знания о болезни Уипла существенно расширились: во-первых, выделен и изучен микроорганизм, вызывающий заболевание; во-вторых, Tropheryma whipplii культивирована в иммунодефицитной клеточной среде.

**Клиника**

Еще Уипл подчеркивал мультисистемный характер клинических признаков болезни. Обычно заболевание начинается в возрасте 40 – 50 лет. Среди заболевших преобладают мужчины.

Симптомы, связанные с нарушениями пищеварения (диарея, нарушение всасывания, потеря массы), являются классическими признаками заболевания и к моменту установления диагноза наблюдаются у 85% пациентов. К типичным симптомам относят: сочетание диареи и других кишечных проявлений (полифекалия, стеаторея, креаторея, амилорея) с расстройством всех видов обмена веществ. Нарастают истощение больного вплоть до кахексии; общая слабость, снижение работоспособности; иногда возникают психические расстройства, ацидоз. Частыми признаками являются: полигиповитаминоз, остеопороз и даже остеомаляция, В 12 -фолиево- и железодефицитная анемия, трофические изменения кожи, ногтей, гипопротеинемические отеки, атрофия мышц, полигландулярная недостаточность.

Кожа становится сухой, нередко местами гиперпигментированной, возникают отеки вследствие нарушения белкового и водно-электролитного обмена, подкожная клетчатка развита слабо, выпадают волосы, повышена ломкость ногтей.
Вследствие дефицита витаминов появляются: при недостаточности тиамина - парестезии кожи рук и ног, боли в ногах, бессонница; никотиновой кислоты - глоссит, пеллагроидные изменения кожи; рибофлавина хейлит, ангулярный стоматит; аскорбиновой кислоты - кровоточивость десен, кровоизлияния на коже; витамина А - расстройство сумеречного зрения; витамина В 12 , фолиевой кислоты, железа-анемия.

К клиническим признакам, связанным с нарушением обмена электролитов, относятся тахикардия, артериальная гипотония, жажда, сухость кожи и языка при дефиците натрия; боли и слабость в мышцах, ослабление сухожильных рефлексов, нарушение сердечного ритма, чаще в виде экстрасистолии - при дефиците калия - положительный симптом мышечного валика вследствие повышения нервно-мышечной возбудимости, ощущение онемения губ и пальцев, остеопороз, иногда остеомаляция, переломы костей, судороги мышц - при недостатке кальция.

Изменения эндокринных органов проявляются нарушением менструального цикла, возникновением импотенции, признаков гипокортицизма.

Пищеварительной симптоматике в течение многих месяцев и даже лет могут предшествовать суставные боли или сердечно-сосудистые, неврологические и легочные проявления. Суставные симптомы предшествуют гастроинтестинальным у 67% больных. Для суставной симптоматики характерно поражение основных периферических суставов и поясницы, кратковременные рецидивирующие артралгии, в подостром периоде – олигоартриты или хронические полиартриты, напоминающие ревматоидный артрит. Однако артрит при болезни Уипла, за исключением редких случаев, не приводит к деформации суставов или деструктивным изменениям.

Частота поражения ЦНС колеблется от 10 до 50%. Слабоумие, супрануклеарная офтальмоплегия, миоклония и их сочетания – наиболее частые симптомы. Появление неврологических симптомов раньше считалось признаком терминальной стадии болезни. В настоящее время известно, что неврологические симптомы возможны и в отсутствие желудочно-кишечной симптоматики, без поражения кишечника, а также спустя годы после правильно проведенного лечения кишечной формы заболевания.

Сердечно-сосудистая симптоматика отмечается у 20-25% больных. Самое обычное клиническое проявление болезни Уипла – инфекционный эндокардит, который поражает митральный клапан и дает негативные результаты тестов на культурах клеток крови. Приступы перикардита обычно бессимптомны и выявляются только при эхокардиографии.

Хронический кашель, отмеченный еще Уиплом, встречается у 30-50% больных. Нередко наблюдаются увеиты.

Болезнь течет хронически, годами, со сменой типичных стадий. На I стадии появляются внекишечные симптомы: лихорадка, полиартрит, на II – признаки тяжелого синдрома мальабсорбции. На III стадии к прогрессирующему похуданию и тяжелым метаболическим расстройствам присоединяются неврологические симптомы, кардиальные и системные проявления (панкардит, полисерозит).

**Диагностика**

Диагностика значительно затруднена тем, что у большинства больных кишечным симптомам предшествуют или сопутствуют разнообразные внекишечные проявления. Так, по данным А. Логинова и соавт. (1998), длительно наблюдавших 7 пациентов с болезнью Уипла, окончательный диагноз был установлен в среднем спустя 6 лет после первых проявлений заболевания.

У больных значительно повышена СОЭ, снижен уровень гемоглобина, увеличено число лейкоцитов и тромбоцитов. Одновременно снижается концентрация в сыворотке крови белка, железа, кальция, холестерина. Гипоальбуминемия связана с потерей больших количеств сывороточного альбумина через сосуды пищеварительного тракта, а также с нарушением синтеза альбуминов. Положительны результаты функциональных абсорбционных тестов с ксилозой, йод-калиевой пробы, пробы с нагрузкой глюкозой и др. Характерна стеаторея: потеря жира достигает 50 г/сут.

При эндоскопическом исследовании слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки отечна, гиперемирована, с утолщенными складками. Рельеф слизистой оболочки неровный из-за многочисленных слегка возвышающихся образований светло-желтого цвета. При рентгенологическом исследовании, особенно при рентгенологической компьютерной томографии, могут обнаруживаться увеличенные забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы, асцит, плевральный или перикардиальный выпот.

Клинические, рутинные лабораторные и инструментальные данные позволяют только заподозрить заболевание. Окончательная диагностика базируется на результатах гистопатологического, электронно-микроскопического исследований и использования ПЦР для идентификации Tropheryma whipplii.

При световой микроскопии биоптатов, полученных из тощей и двенадцатиперстной кишки нелеченых пациентов, выявляются булавовидные ворсинки, содержащие большое количество лимфы. Характерны внутри- и внеклеточное накопление жира в слизистой оболочке тонкой кишки, расширение лимфатических сосудов. В собственной пластинке слизистой оболочки обнаруживается инвазия пенистыми макрофагами, содержащими гранулы с сильной PAS-позитивной реакцией. Иногда внутри макрофагов и внеклеточно бывают видны грамположительные бациллоподобные тельца. Массивная инфильтрация слизистой двенадцатиперстной кишки PAS-позитивными макрофагами является достаточным аргументом для постановки диагноза даже без применения электронной микроскопии.

О системном характере болезни Уипла свидельствует наличие PAS-позитивных макрофагов в целом ряде тканей и органов – в лимфатических узлах, ЦНС, спинномозговой жидкости, сердце, желудке, кишечнике, печени, мышцах, лёгких, синовиальной оболочке, костном мозге.

Электронно-микроскопическое исследование обнаруживает в пораженных тканях бациллоподобные тельца. Последние представляют собой клетки в форме палочек с трёхслойной оболочкой, их много в свободном состоянии в межклеточном пространстве и в то же время они присутствуют внутри клетки. Электронная микроскопия позволила наблюдать и процесс разрушения бактерий внутри макрофагов. PAS-позитивные гранулы представляют собой лизосомный материал, содержащий бактерии на разных стадиях разрушения. Отрицательные результаты исследования биоптатов из тонкой кишки могут иметь несколько объяснений: материал взят из верхней, а не из нижней части двенадцатиперстной кишки или пациент уже получал противомикробное лечение. В этих случаях диагностике может помочь ПЦР, позволяющая идентифицировать Tropheryma whipplii.

**Лечение**

В первой половине XX века болезнь Уипла в 100% наблюдений заканчивалась летально. Сообщение о первом успешном применении при ней антибиотиков появилось в 1952 г. Этот факт получил объяснение после 1960 г., когда данные электронной микроскопии подтвердили предположение об инфекционной этиологии заболевания. Для лечения болезни Уипла использовались разные антибиотики, но наибольшее распространение получили препараты тетрациклинового ряда.

**Тетрациклин** или его полусинтетический аналог **метациклин** рекомендуется применять в течение 2–5 мес. Затем для поддержания ремиссии следует перейти на интермиттирующую (до 9 мес) терапию с приемом препарата через день или 3 дня в неделю с перерывом в 4 дня .

В последние годы в практику лечения болезни Уипла введен **триметоприм-сульфаметоксазол (бисептол, Ко-тримоксазол).** Препарат особенно показан при церебральных поражениях, поскольку он проникает через гематоэнцефалический барьер.

При церебральных поражениях рекомендуется следующая схема терапии: 1,2 млн ЕД бензилпенициллина (пенициллин G) и 1 г стрептомицина парентерально ежедневно в течение 2 нед с последующим назначением Ко-тримоксазола (триметоприм – 160 мг и сульфаметоксазол – 800 мг) дважды в день в течение 1–2 лет до отрицательного результата ПЦР и исчезновения Tropheryma whipplii в биоптатах из двенадцатиперстной кишки. Параллельное назначение фолиевой кислоты предотвращает ее дефицит – возможное осложнение при такой терапии. При трудно поддающихся лечению церебральных формах следует иметь в виду еще 2 лекарства, хорошо проникающих через гематоэнцефалический барьер: **рифампицин** и **хлорамфеникол.** Однако их применению при продолжительном лечении мешает возможность развития вторичной резистентности (рифампицин) или серьёзных негативных побочных эффектов (хлорамфеникол). В случаях, рефрактерных к антибиотикотерапии, показано также назначение g-интерферона .

Также оправдано включение в комплекс патогенетической терапии глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды назначаются в начальной дозе 20-30 мг/сутки, по достижении положительного эффекта доза постепенно снижается. Распространённая схема назначения глюкокортикоидов: Преднизолон 40-60 мг/сут, следующие недели: 60, 40, 15, 10 мг, затем 10 мг через день ( 3 месяца)

При необходимости проводят симптоматическую терапию:

1. синдрома мальабсорбции и мальдигестии:

- лечебное питание предусматривает достаточное введение пищевых веществ, особенно животных белков до 135 г, коррекцию липидного и жирового обмена;

- коррекция метаболических нарушений путем введения смесей для энтерального питания: полисубстратных питательных смесей, по составу подобных химусу (оволакт, казилат), парентеральное введение белков (альбумины) и смесей аминокислот, переливание крови и плазмы, назначение анаболических стероидов (неробол, ретаболил, силаболин) для ликвидации белковой недостаточности, нормализации обменных процессов, регенерации слизистой оболочки кишечника;

- коррекция водно-электролитного обмена (энтеральное и парентеральное введение глюкозосолевых растворов), коррекция метаболического ацидоза и алкалоза, профилактика вторичного гиперальдостеронизма (верошпирон);

- коррекция полостного пищеварения и компенсация панкреатической недостаточности осуществляются применением ферментных препаратов (фестал, панзинорм, панкреатин, панцитрат, креон и др.);

- коррекция железодефицита (феррум-лек, тардиферон, эктофер и др.);

- коррекция витаминодефицита (B 1 , В 12 , В 6 , фолиевая, аскорбиновая кислота);

- другие методы коррекции: восстановление мембран кишечного эпителия ( эссенциальные фосфолипиды, гепатопротекторы - легалон, карсил). Имеются сведения о положительном влиянии при синдроме мальдигестии адренергического препарата эфедрина, о применении нитратов, кофеина, компламина в целях улучшения всасывания в тонкой кишке.

2. синдром диареи:

- замедление кишечной перистальтики (реасек, но-шпа, папаверин, бускопан) и уменьшение секреции воды и электролитов в просвет кишечника (имодиум, лоперамид);

- коррекция рН внутрипросветной среды путем назначения адсорбирующих и нейтрализующих органические кислоты препаратов (нитрат висмута, дерматол, танальбин, белая глина, де-нол, смекта, холестирамин и др.).

Лечение должно контролироваться повторными биопсиями слизистой тонкой кишки. Морфологическим признаком положительного эффекта служит исчезновение макрофагов.

При своевременном и активном лечении исход заболевания благоприятный. Улучшение клинической картины и биологических показателей часто бывает весьма впечатляющим и происходит в течение 7–14 дней. Однако регрессия гистопатологических отклонений медленная и не всегда полная.

Рецидивы даже после правильного лечения встречаются в 8–35% наблюдений. Особенно опасны неврологические рецидивы, плохо поддающиеся терапии. Обычно они встречаются при первично нераспознанной локализации инфекции и лечении препаратами тетрациклинового ряда, не проходящими через гематоэнцефалический барьер. При использовании триметоприм-сульфаметоксазола рецидивов практически не бывает. Терапия при рецидивах не отличается от описанной выше.

**Клиническое наблюдение**

В заключение хочется привести одно, весьма показательное клиническое наблюдение:

У больного М., 43 лет, в течение последних 5 лет наблюдались артралгии на фоне повышения температуры тела до 37,2–37,5°С. С августа 1995 г. появились вздутия и приступы болей в верхней половине живота, послабления стула, больной начал худеть ( за 10 мес – на 20 кг). В ноябре 1996 г. обследовался в районной больнице, где при эндоскопическом исследовании обнаружено сужение бульбодуоденальной зоны отечными складками на протяжении до верхней трети нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки.

Своеобразие клинической картины вызвало значительные диагностические трудности. Предполагали опухоль тонкой кишки, опухоль поджелудочной железы, язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки, осложненную стенозом. Для дальнейшего обследования и лечения больной переведен в Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко.

При поступлении жаловался на схваткообразные боли в верхних отделах живота, тошноту и рвоту на высоте болевого синдрома, на послабления стула, похудание, слабость, артралгии. При осмотре: больной пониженного питания (масса тела – 63 кг при росте 185 см), живот слегка вздут, в периумбиликальной зоне прощупывалось опухолевидное образование тестовидной плотности, нечетко отграниченное, умеренно болезненное. При рентгенологическом исследовании отмечено, что складки слизистой оболочки тонкой кишки расширены, эластичность их снижена. Верхняя треть нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки на протяжении 3 см практически полностью сужена. Однако при эндоскопии вся кишка проходима для аппарата, но ее стенка выглядит застывшей, малоподвижной при раздувании воздухом, за бульбодуоденальной зоной просвет кишки сужен отечными складками.

По данным компьютерной томографии двенадцатиперстная кишка представляется расширенной, с резко утолщенными стенками, на задненаружной стенке нисходящего отдела – краевые дефекты наполнения вследствие выраженного отека слизистой. Сливаясь, они образуют мягкотканное патологическое образование; обнаружено также увеличение лимфатических узлов в корне брыжейки.

В круг дифференциальной диагностики вошли такие заболевания тонкой кишки, как болезнь Крона, лимфома, доброкачественная узелковая лимфоидная гиперплазия при общем вариабельном иммунодефиците, болезнь Уипла.

При гистологическом исследовании отмечены инфильтрация собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки крупными РАS-позитивными макрофагами, расширение лимфатических сосудов. При электронно-микроскопическом исследовании в собственном слое интестинальной слизистой оболочки обнаружены бациллоподобные тельца. Выявление этих специфических морфологических признаков дало возможность диагностировать болезнь Уипла с поражением тонкой кишки и лимфатических узлов брюшной полости.

В госпитале проводилось лечение антибиотиками (рондомицин по 0,3 г 2 раза в сутки). На этом фоне состояние больного значительно улучшилось: полностью прошли боли в животе, артралгии, нормализовалась температура тела. Пациент выписан с рекомендацией продолжить постоянный прием антибиотиков. Однако через 3 мес он самостоятельно прекратил лечение, что привело к рецидиву. С подозрением на тонкокишечную непроходимость госпитализирован в больницу по месту жительства, где оперирован. При ревизии брюшной полости обнаружено, что нисходящий отдел двенадцатиперстной кишки и проксимальные отделы тонкой кишки сужены грубыми, отечными складками. Выполнена частичная резекция тонкой кишки. Послеоперационный период осложнился развитием перитонита и пневмонии, что привело к смерти больного. Результаты аутопсии подтвердили диагноз болезни Уипла.

Данный случай иллюстрирует плохую осведомленность врачей об этом заболевании, а отсюда – неверный выбор лечебной тактики, что и явилось в данном наблюдении причиной летального исхода.

**Список использованной литературы**

1. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. – М.: Медицина, 1994.
2. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. – М.: РГМУ, 1996.
3. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. - М.: Мед. информ. агенство, 1998.
4. Заболевания органов пищеварения. – Часть I / под ред. Е.С.Рысса. – СПб.: Мед. информ. агенство, 1995.
5. Златкина А.Р. Лечение хронических болезней органов пищеварения. – М.: Медицина, 1994.
6. Руководство по гастроэнтерологии в 3 томах / под ред. Ф.И.Комарова, А.И.Гребенева, А.А.Шептулина – М.: Медицина, 1995.
7. Сенфорд Дж. и др. Антимикробная терапия. – М.: Практика, 1996.
8. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. – СПб.: Спец. литература, 1995.
9. Циммерман Е.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. – Пермь: Издательство Пермского университета, 1992
10. Эльштейн Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике. - М.: Мед. информ. агенство, 1999.