

УДК 616.34-008.939.15

## Болезнь Уиппла

И.В. Маев<sup>1</sup>, Е.В. Жилыев<sup>2</sup>, Д.Т. Дичева<sup>1</sup>, Т.А. Бурагина<sup>1</sup>,  
О.Е. Березутская<sup>2</sup>, Н.Л. Головкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии  
Московского государственного медико-стоматологического университета,

<sup>2</sup>Главный клинический госпиталь МВД России)

### Whipple's disease

I.V. Mayev, Ye.V. Zhilyaev, D.T. Dicheva,  
T.A. Buragina, O.Ye. Berezutskaya, N.L. Golovkina

**Цель представления клинического наблюдения.** Продемонстрировать особенности клинических проявлений болезни Уиппла и лечения заболевания; сопоставить с данными литературы собственный двухлетний опыт наблюдения за пациентом.

**Особенности клинического наблюдения.** У больного 56 лет диагностирована болезнь Уиппла типичного течения с характерными симптомами диареи, потери массы тела, другими признаками мальабсорбции и суставным синдромом.

Сложность диагноза болезни Уиппла состояла в том, что внекишечные проявления задолго предшествовали клиническим симптомам, которые доминировали в развернутой стадии заболевания. Решающим для диагноза послужило выявление у пациента при гистологическом исследовании слизистой оболочки тонкой кишки макрофагов, содержащих PAS-положительные гранулы.

Сложность лечения в описанном случае заключалась в том, что после назначения бисептола 960 мг/сут в течение 4 мес с последующим чередованием бисептола и эритромицина по 1000 мг/сут (по 2 нед каждый препарат) сохранялся неярко выраженный суставной синдром, что послужило поводом для продолжения антибактериальной терапии.

**Заключение.** Болезнь Уиппла следует заподозрить при наличии признаков мальабсорбции в сочетании с поражением суставов, сердечно-сосудистой, бронхо-легочной и нервной систем. Диагноз подтверждается при наличии в лимфатических узлах и кишечнике макрофагов, содержащих PAS-положительный материал.

**Ключевые слова:** болезнь Уиппла, синдром мальабсорбции, лимфаденопатия забрюшинных лимфатических узлов.

**The aim of clinical case presentation.** To show features of clinical manifestations of Whipple's disease, its treatment; to compare to literature data to the authors' two-years experience of patient observation.

**Clinical case features.** The Whipple's disease of typical course is diagnosed for the 56 years-old patient with characteristic signs of diarrhea, loss of body weight, other malabsorption signs and joints involvement.

Complexity of the Whipple's disease diagnosis was related to the fact that extraintestinal signs developed long ahead to clinical signs which dominated in the developed stage of disease. Founding of macrophages with PAS-positive granules at histological study mucosa of the small intestine was decisive for diagnosis.

Moderately severe persistent articular involvement after treatment by co-trimoxazole 960 mg/day for 4 months with the subsequent interchange of co-trimoxazole and erythromycin 1000 mg/day (for 2 weeks each agent) determined complexity of management in presented case that required prolongation of antibacterial therapy.

**Conclusion.** Whipple's disease should be suspected at presence of malabsorption signs combined to lesions of joints, cardio-vascular, respiratory and nervous system. The diagnosis is verified by revealing of macrophages containing PAS-positive granules in lymph nodes and the intestine.

**Key words:** Whipple's disease, malabsorption syndrome, retroperitoneal lymphadenopathy.

Заблевание было впервые описано в 1907 г. американским патологоанатомом Уипплом под названием интестинальной липодистрофии. Эта патология встречается редко, поражает преимущественно мужчин (80% от общего числа заболевших), чаще дебютирует в возрасте 40–50 лет [1, 3].

По данным А.И. Парфенова, патогенез заблевания обусловлен блокадой лимфатического аппарата *слизистой оболочки* (СО), лимфатических сосудов брыжейки и лимфатических узлов тонкой кишки PAS-положительными макрофагами [2]. Системность заблевания определяется тем, что помимо клеток тонкой кишки в других органах и тканях обнаруживаются гликозаминогликановые комплексы, природа которых до конца не расшифрована. Они рассматриваются одними авторами как бактерии, другими — как продукты фагоцитарной деятельности, имеющие бактериальное происхождение. В 1991 г. Уилсон и соавт., а затем в 1992 г. Рилман и соавт. выделили из образцов инфицированных тканей больного бациллу, названную *Tropherynia whipplei*, которая согласно современным воззрениям и считается возбудителем заблевания [2, 6].

Болезнь Уиппла дебютирует обычно внекишечными симптомами: лихорадкой, полиартралгией, гиперпигментацией участков кожи, доступных инсоляции, периферической аденопатией, при которой лимфатические узлы подвижны, безболезненны при пальпации.

У 90% пациентов артралгия или артрит является первым клиническим симптомом и предшествует кишечным проявлениям за 3–10 лет. Вовлекаться могут любые суставы: несколько чаще — коленные и голеностопные, реже — суставы кистей, локтевые и лучезапястные, плечевые. Поражение протекает в форме моно- или олигоартрита. Артралгия/артрит протекают обычно в виде отдельных атак продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней, в 54% случаев сопровождаются повышением температуры вплоть до фебрильных цифр и нередко квалифицируются как палиндромный ревматизм. Хроническое течение артрита является, скорее, исключением. Сакроилеит и/или спондилит встречаются у 10–25% пациентов, чаще у носителей HLA-B27 (33%) [3].

Анализ синовиальной жидкости показывает присутствие воспалительного экссудата с содержанием лейкоцитов 5000–10 000 клеток/мкл, преимущественно представленных гранулоцитами со значительной долей макрофагов. В синовиальной жидкости может быть выявлена ДНК *Tropherynia whipplei* методом полимеразной цепной реакции, имеются также сообщения о визуализации микроба при электронной микроскопии. Эти данные позволяют связывать развитие поражения суставов с непосредственной инвазией в них возбудителя заблевания [3–5].

Синдром мальабсорбции с диареей, стеатореей, похуданием, изменения кожи и ее придатков (сухость, шелушение, ломкость ногтей и выпадение волос) появляются в период развернутой клинической картины. Больные жалуются на учащенный стул до 5–10 раз в сутки: испражнения светлые, пенные, трудно смывающиеся с унитаза, иногда с примесью крови. Наблюдаются тошнота, вздутие живота, схваткообразные боли в брюшной полости. Характерна лимфаденопатия забрюшинных лимфоузлов.

Как результат мальабсорбции в плазме крови снижаются содержание белка, холестерина, жирных кислот, электролитов, уровень гемоглобина, появляются признаки гиповитаминоза, гипохромной анемии, значительно повышается СОЭ, увеличивается количество лейкоцитов и тромбоцитов. Характерна выраженная стеаторея: потеря жира с каловыми массами достигает 50 г/сут. Развивается анорексия, уменьшается масса тела вплоть до кахексии. Часто регистрируется ситофобия — пациенты боятся есть, так как после приема пищи возникают боли в животе, усиливается диарея. В редких случаях отмечаются полифагия и полидипсия как проявление эндокринных нарушений.

В некоторых случаях заблевание сопровождается поражением центральной нервной системы. Резко снижается память, нарушается поведение, иногда возникают нистагм, парез лицевого нерва, глазодвигательных мышц. Нарастают атаксия, нистагм, тремор конечностей [8].

У трети больных развиваются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по типу миокардита с расширением полостей сердца. Частота эндокардита составляет около 5%, может формироваться и перикардит [2].

Нередко болезнь проявляется серозитами с формированием экссудата в брюшной, плевральной и перикардиальной полостях. Возможны сухие плевриты, проявляющиеся хроническим непродуктивным кашлем, который наблюдается у 50% пациентов [7].

Диагностика болезни Уиппла значительно затруднена тем, что у большинства больных в начальной стадии заблевания внекишечные симптомы предшествуют кишечным, а в развернутой стадии внекишечные могут доминировать в клинической картине. Так, А.И. Парфенов, длительно наблюдавший 7 пациентов с болезнью Уиппла, указывает, что окончательный диагноз был установлен в среднем спустя 6 лет после первых проявлений заблевания [2, 4, 5].

Специфические рентгенологические признаки болезни Уиппла отсутствуют. При *компьютерной томографии* (КТ) могут обнаруживаться увеличенные забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы, асцит, плевральный и перикардиальный выпоты.

Далеко не всегда эндоскопическое исследование позволяет выявить отечность, гиперемию, утолщение складок СО двенадцатиперстной кишки. Описанные изменения обусловлены лимфостазом. Рельеф слизистой оболочки неровный из-за многочисленных слегка возвышающихся образований светло-желтого цвета.

Решающим в диагностике болезни Уиппла является гистологическое исследование СО тонкой кишки, позволяющее выявить специфические для болезни крупные макрофаги с пенистой цитоплазмой, содержащие большое количество PAS-положительных гликопротеиновых гранул. Следует отметить, что гистологические изменения в биоптатах тонкой кишки отсутствуют по крайней мере у 30% больных. С другой стороны, биопсия слизистой оболочки, как правило, проводится лишь при появлении кишечных симптомов. С учетом того, что последние развиваются через несколько лет после возникновения артрита, такую диагностику нельзя считать достаточно своевременной. В последние годы появилась возможность верификации болезни Уиппла до появления признаков поражения кишечника путем выявления ДНК *Tropherynia whipplei* в синовиальной жидкости пораженного сустава [6].

Заболевание имеет прогрессирующее течение. Наблюдается постепенное нарастание мальабсорбции, истощения. При отсутствии этиотропной терапии 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, продолжающаяся не менее 2 лет. К препаратам выбора относят антибиотики пенициллинового ряда, тетрациклины, бисептол. В последние годы предпочтение нередко отдается фторхинолонам [3, 6].

В качестве клинического примера болезни Уиппла предлагаем собственное 2-летнее наблюдение.

Больной Г., 56 лет, поступил в *Главный клинический госпиталь МВД России* (ГКГ МВД России) 21.01.2005 г. с жалобами на выраженную общую слабость, повышенную утомляемость, снижение аппетита, стул до 3 раз в сутки (обильный, водянистый, пенистый, реже кашицеобразный без патологических примесей), периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, снижение массы тела на 13 кг в течение года.

Из анамнеза: около 10 лет отмечаются утренняя скованность, периодически возникающие боли в межфаланговых, лучезапястных, в правом ключично-акромиальном, коленных и голеностопных суставах. Длительность суставных атак составляла 2–3 дня: моно-, олиго- и полиартралгии проходили самостоятельно. С 2000 г. появились кратковременные (в течение нескольких часов) эпизоды

боли в области шейного отдела позвоночника, которые купировались самостоятельно утром. В 2003 г. боли в плюснефаланговых и пястно-фаланговых суставах стали сопровождаться их отечностью, в дальнейшем периодически отмечалась отечность правого лучезапястного сустава и подкожные локтевые бурситы. Проводилось самостоятельное лечение финалгоном — без эффекта. Интенсивность атак возрастала, в момент приступа терялась способность самообслуживания. В межприступный период симптоматика регрессировала, но сохранялась припухлость пястно-фаланговых суставов обеих кистей. С мая 2004 г. присоединилась и постепенно нарастала диарея: стул стал жидким, периодически водянистым, до 3 раз в сутки, без патологических примесей. По мере нарастания диареи уменьшалась выраженность артралгий. В декабре 2004 г. явления полиартрита полностью регрессировали, однако увеличилась слабость и снизилась работоспособность. За последние 12 мес похудел на 13 кг.

Для обследования пациент был госпитализирован в ГКГ МВД России в январе 2005 г. По лабораторным данным отмечались железодефицитная анемия (гемоглобин 104 г/л, цветной показатель 0,73, сывороточное железо до 3,0 ммоль/л при норме 10–27 ммоль/л), лейкоцитоз  $8,7 \times 10^9$ , тромбоцитоз  $465 \times 10^9$ , СОЭ 43 мм/ч. В копрограмме единичные переваренные и непереваренные мышечные волокна. При *эзофагогастродуоденоскопии* (ЭГДС), колоноскопии, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, мочеполовой системы и щитовидной железы, рентгенографии органов грудной клетки, сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -пирфотехом диагностически значимых изменений не найдено.

Учитывая стойкую диарею, нарастающее похудание, для исключения лимфомы желудочно-кишечного тракта была проведена рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки с



Рис. 1. а, б. Зондовая энтерография: стрелками показан дефект наполнения в проекции подвздошной кишки

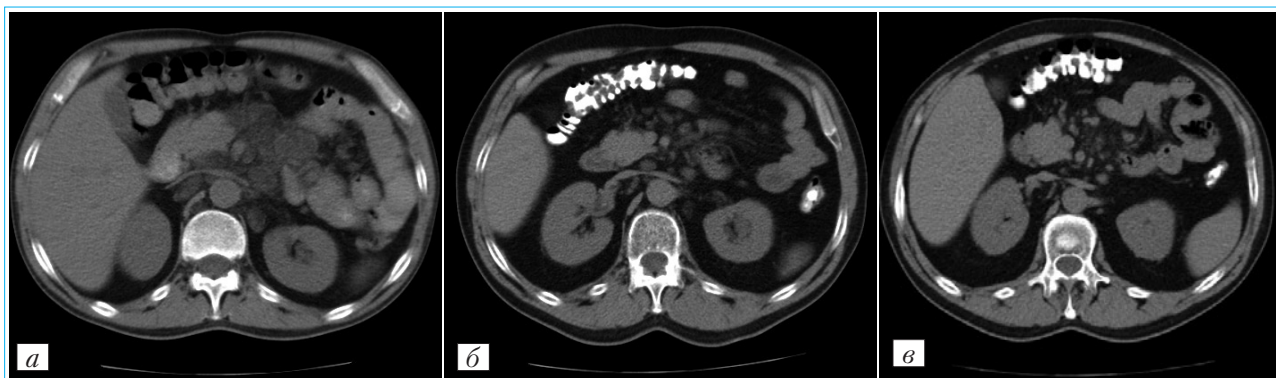


Рис. 2. Компьютерные томограммы больного Г.

*а* — данные от 02.2005 г.: объемное образование с полициклическими контурами, прилегающее к брюшине, распространяющееся забрюшинно, позади и книзу от поджелудочной железы, и обрастающее брыжеечные сосуды и корень брыжейки. Поражение ретрокуральных и забрюшинных лимфоузлов. Низкая рентгеновская плотность образования и пораженных лимфоузлов

*б* — данные от 12.2005 г.: после проведенной антибактериальной терапии отмечается выраженная положительная динамика (объемное образование не определяется, значительно уменьшились количество и размеры желудочно-сальниковых и ретрокуральных лимфатических узлов, забрюшинные лимфатические узлы не определяются)

*в* — данные от 11.2007 г.: при КТ с болюсным усилением не выявлено динамики по сравнению с предыдущим исследованием (определяются множественные желудочно-сальниковые лимфатические узлы с максимальным размером 10–11 мм)

пассажем бария по тонкой кишке. Результаты проведенного исследования: пищевод, желудок и двенадцатиперстная кишка без видимой патологии, в одной из петель тощей кишки дефект наполнения с нечетким контуром, расцененный как опухоль тонкой кишки. Проведена зондовая энтерография, при которой в проекции подвздошной кишки выявлен дефект наполнения за счет сдавления извне (рис. 1 *а, б*). При компрессии и функциональных пробах заполнения указанного участка контрастом не получено.

При КТ органов брюшной полости (рис. 2) обнаружено объемное образование. Выявлено поражение ретрокуральных и забрюшинных лимфоузлов. Отмечалась низкая рентгеновская

плотность образования и пораженных лимфоузлов (см. рис. 2*а*).

Выполнена лапароскопическая биопсия лимфатического узла брыжейки тонкой кишки. Гистологически: структура лимфоузла стерта за счет диффузной инфильтрации гистиоцитами, частью многоядерными, с присутствием эозинофилов и лимфоцитов. В связи с недостаточным объемом биоптата осуществлена лапаротомия с биопсией брыжейки тонкой кишки. При иммуногистохимическом исследовании признаков моноклональной пролиферации не найдено. В гистологических препаратах обращало внимание присутствие необычного материала в цитоплазме фагоцитов.

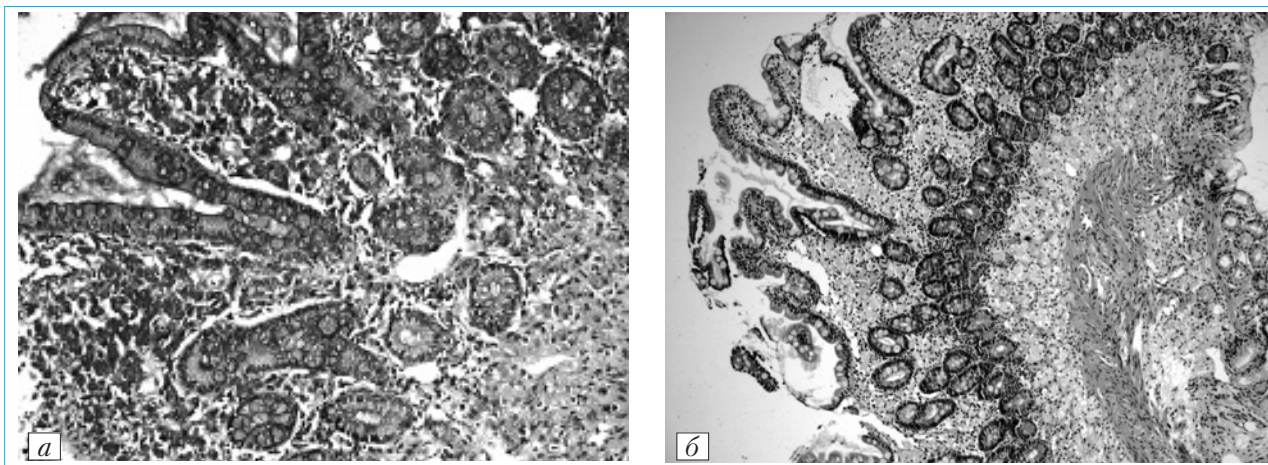


Рис. 3. Микропрепарат

*а* — в строме ворсинки видно большое скопление PAS-положительных макрофагов

*б* — после лечения

Больному проведена множественная биопсия СО залуковичных отделов двенадцатиперстной кишки (рис. 3). В значительно увеличенных по объему ворсинках обнаружены скопления PAS-положительных макрофагов (см. рис. 3а), что с учетом клинической и рентгенологической картины позволило диагностировать болезнь Уиппла.

Принято решение о необходимости антибактериальной терапии ципрофлоксацином по 1 г/сут. На 2-й день лечения наблюдалась существенная положительная динамика – урежение дефекации до 1–2 раз в сутки, нормализация консистенции стула, уменьшение слабости, к концу недели прибавка массы тела на 3 кг.

В последующие 6 мес больной наблюдался амбулаторно, проводилась антибактериальная терапия с чередованием: бисептол по 960 мг/сут в течение 2 нед, эритромицин 1 г/сут в течение 1 нед. При контрольном обследовании в декабре 2005 г. отмечает улучшение самочувствия, все жалобы регрессировали, прибавка массы тела около 20 кг. При осмотре живот мягкий, безболезненный во всех отделах, стул обычной окраски, оформленный, без патологических примесей, 1 раз в сутки. Лабораторные показатели в пределах нормы. При контрольной КТ выраженная положительная динамика: объемное образование не обнаруживается. Намного уменьшились количество и размеры желудочно-сальниковых и ретрокруральных лимфатических узлов. Забрюшинные лимфатические узлы не определяются (см. рис. 2б). При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не выявлено. При гистологическом исследовании биоптата слизистой оболочки залуковичных отделов: ворсинки уменьшились в объеме, покровный эпителий обычной структуры, в строме ворсинок количество макрофагов заметно уменьшилось, PAS-реакция отрицательная. Просвет капилляров в собственной пластинке и подслизистой оболочке визуализируется. Гистологическая картина кишечной липодистрофии в стадии ремиссии (см. рис. 3б).

Принято решение о продолжении антибактериальной терапии в течение последующих 6 мес: бисептол 960 мг/сут на протяжении 4 мес, затем чередование его с эритромицином 1 г/сут по 2 нед каждый. Прием антибиотиков прекратил самостоятельно с мая 2006 г.

При плановом поступлении для обследования 21.11.2007 г. пациент жаловался на неоформленный стул 1–2 раза в сутки, изжогу натощак, периодически отрыжку воздухом, вздутие живота, урчание, учащение стула до 4–5 раз после употребления молочных продуктов, а также на возникающие то справа, то слева боли в лучезапястных суставах с появлением отека, но без гиперемии периартикулярных тканей, боли в голеностопных, мелких суставах кистей, стоп при перемене погоды, без отека и гиперемии периар-

тикулярных тканей, боли в шейном и поясничном отделах позвоночника.

В лабораторных показателях обращали внимание лишь небольшой лейкоцитоз  $10\text{--}13 \times 10^9/\text{л}$  (при норме 4–9), увеличение количества нейтрофилов до 88% (при норме 40–74). При ЭГДС с осмотром залуковичных отделов патологии не выявлено. Для гистологической верификации болезни Уиппла взята биопсия 5 фрагментов СО с различных уровней постбульбарных отделов. Гистологическая картина свидетельствовала об умеренно выраженной атрофии ворсин, наличии в подслизистом слое отдельных групп PAS-положительных макрофагов.

Выполнена КТ органов брюшной полости с болюсным усилением, не выявившая динамики в сравнении с предыдущим исследованием от 12.2005 г.: продолжают определяться множественные желудочно-сальниковые лимфатические узлы с максимальным размером 10–11 мм (см. рис. 2в).

При контрольной сцинтиграфии костей скелета отмечены положительные изменения: отсутствует повышенное накопление радиофармпрепарата в левом голеностопном суставе, резко уменьшилось его накопление в правом голеностопном, левом лучезапястном и мелких суставах кисти. В то же время умеренно увеличилось накопление в правом лучезапястном суставе, уменьшилось в средне- и нижнегрудном отделе позвоночника и обоих крестцово-подвздошных сочленениях. Пальпаторно: сохраняется небольшая болезненность (1 балл по Ричи) в левом плечевом и правом голеностопном суставах, правом грудинноключичном сочленении.

В представленном случае обращает внимание противонаправленная динамика кишечных и суставных проявлений болезни Уиппла. Суставной синдром достиг своего максимального развития до появления диареи и полностью регрессировал на фоне его нарастания. На фоне антибиотикотерапии после полного исчезновения кишечной симптоматики у пациента возобновились боли и припухлость суставов. В проанализированной нами литературе встретить указания на подобную особенность течения болезни не удалось.

Вследствие редкости заболевания до сих пор нет стандартизированных подходов к его лечению. Если круг антибиотиков и применяемые дозы определены, то длительность терапии остается спорной. Одни авторы предлагают использовать препараты в течение 2–5 мес ежедневно в среднетерапевтических дозах, а затем проводить интермиттирующую терапию до 9 мес с приемом препарата через 1 или 3 дня в неделю [2], другие рекомендуют непрерывный прием антибиотиков сроком до 1 и даже 2 лет [9], третьи считают критерием прекращения антибиотикотерапии исчезновение PAS-положительных макрофагов в СО тонкой кишки.

В нашем случае после полугодового лечения PAS-положительные макрофаги, согласно гистологическому заключению, отсутствовали, однако, сохранялся неярко выраженный суставной синдром, что послужило поводом для продолжения антибиотикотерапии. Отказ пациента от рекомендованного лечения привел к рецидивированию заболевания через 2 года, о чем свидетельствовало появление PAS-положительных макрофагов в СО тонкой кишки. Все это время у больного сохранялся неярко выраженный суставной синдром.

#### Список литературы

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. — М.: МИА, 2001. — С. 435–437.
2. Парфенов А.И. Болезни кишечника: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2000. — 613 с.
3. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — С. 474–477.
4. Ткаченко Е.И., Лисовский В.А. Ошибки в гастроэнтерологии. — М.: Бино, 2002. — С. 342–364.
5. Irving E.J., Hunt R.H. Evidence-based gastroenterology. — Ontario, 2001. — 350 p.
6. Lange U., Teichman J. Whipple arthritis diagnosis by molecular analysis of synovial fluid — current status of diagnosis and therapy // *Rheumatology*. — 2003. — Vol. 42. — P. 473–480.
7. Puechal X. Whipple's disease // *Joint Bone Spine*. — 2002. — Vol. 69, N 2. — P. 133–140.
8. Ratnaike R.N. Whipple's disease // *Postgrad. Med. J.* — 2000. — Vol. 76. — P. 760–766.
9. Yamada T. Textbook of gastroenterology. — Philadelphia, 1999. — 2680 p.

#### Заключение

В настоящее время известно, что жизнеспособность возбудителя заболевания в суставных структурах не исчезает на протяжении многих месяцев с момента начала эффективной антибактериальной терапии, поэтому нами выбрана тактика ее продолжения вплоть до исчезновения суставного синдрома. Больному вновь начато лечение по ранее описанной схеме, проводится динамическое наблюдение.