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, В12-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 В12, 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 (B1, В12, В6, 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.