

# Болезнь Уиппла

Б. С. БЕЛОВ

НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва

## Whipple's Disease

B. S. BELOV

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Болезнь Уиппла (БУ) относится к редким хроническим системным заболеваниям инфекционной этиологии. Возбудитель БУ — *Tropheryma whipplei* (TW) принадлежит к убиквитарным (повсеместно распространённым) бактериям-комменсалам. Первичное инфицирование протекает асимптомно или в виде одной из острых форм (гастроэнтерит, пневмония и т.д.). При наличии определенного иммунологического дефекта после длительного периода TW-персистенции развиваются локальные хронические формы или происходит генерализация процесса с поражением опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и др. Важная роль в диагностике БУ отводится морфологическому исследованию слизистой оболочки тонкой кишки и ПЦР. Основу лечения составляют 2–4-недельные курсы цефтриаксона или меропенема с последующим длительным (не менее 1 года) приёмом ко-тримоксазола либо доксициклина с гидроксихлорохином. Прогноз БУ в большинстве случаев благоприятный.

*Ключевые слова: болезнь Уиппла, Tropheryma whipplei, поражение суставов, эндокардит, антибиотикотерапия.*

Whipple's disease (WD) is one of rare chronic systemic diseases of infectious etiology. The causative agent of WD - *Tropheryma whipplei* (TW) — belongs to the ubiquitous bacteria-commensals. Primary infection occurs asymptotically or in the form of one of the acute forms (gastroenteritis, pneumonia, etc.). If there is a certain immunological defect after a long period of TW-persistence, local chronic forms develop or generalization occurs with the damage to the musculoskeletal system, gastrointestinal tract, cardiovascular system, etc. An important role in the diagnosis of WD is assigned to the morphological study of the small intestine mucosa and PCR. The basis of treatment is 2–4-week course of ceftriaxone or meropenem followed by a long (at least 1 year) intake of co-trimoxazole or doxycycline with hydroxychloroquine. The prognosis of the WD is favorable in most cases.

*Keywords: Whipple's disease, Tropheryma whipplei, joint damage, endocarditis, antibiotic therapy*

## Введение

Болезнь Уиппла (БУ) — редкое хроническое системное заболевание инфекционной этиологии. Оно было впервые описано в 1907 г. американским патологом George Hoyt Whipple как секционное наблюдение 36-летнего больного, врача по профессии, страдавшего в течение 5 лет лихорадкой, артритом, стойким и упорным кашлем, диареей и прогрессирующим похуданием. При вскрытии обращали на себя внимание выраженное увеличение мезентеральных лимфатических узлов и полисерозит. В кишечнике и лимфоузлах выявлены множественные отложения липидов и большое число макрофагов с аргирофильными палочкообразными структурами. Уиппл рассматривал нарушение метаболизма липидов как наиболее вероятную причину болезни и предложил термин «интестинальная липодистрофия». В то

же время он не исключал и инфекционную этиологию заболевания [1].

Примечательно, что впоследствии Дж. Уиппл к данному заболеванию не обращался и занялся разработкой проблем лечения и профилактики пернициозной анемии, за что в 1934 г. стал одним из первых в США лауреатом Нобелевской премии. Однако его имя до сих пор тесно ассоциируется с описанным им заболеванием — БУ.

## Этиология и патогенез

В своем оригинальном описании случая Уиппл указывал на сходство палочковидных микробов, найденных им в собственной пластинке 12-перстной кишки, с бледной спирохетой. В то время инфекционная этиология болезни упорно оспаривалась оппонентами по причине её несоответствия постулатам Коха. Однако, начиная с середины XX века, постепенно накапливались факты, свидетельствующие в пользу бактериальной этиологии заболевания. В 1949 г. В. Black-Schaffer показал, что в биоптатах лимфоузлов и

© Б. С. Белов, 2018

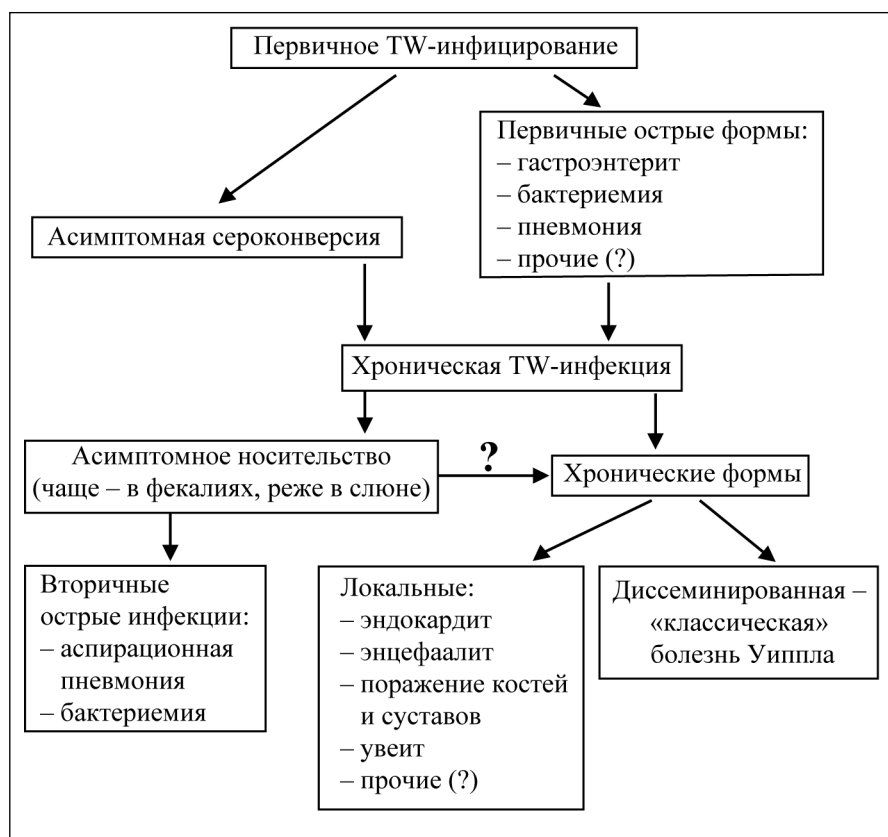
Адрес для корреспонденции: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А. НИИ ревматологии, Москва

тонкого кишечника у пациентов с БУ содержатся PAS-(periodic acid Schiff)-позитивные макрофаги, содержащие гликопротеин или мукополисахариды [2]. Через три года появилось первое описание успешного применения хлорамфеникола у больного БУ с быстрым обратным развитием клинической симптоматики и патоморфологических признаков. В 1961 г. J. Gardley и T. Hendrix выявили палочкообразные тельца в цитоплазме макрофагов при электронной микроскопии, тем самым подтвердив бактериальную природу заболевания [3]. Но только в работах последних 20 лет [4–6] при использовании аксенических (т.е. не содержащих других бактерий) питательных сред, а также с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) из инфицированных тканей пациентов была выделена грамположительная бактерия, получившая название *Tropheryma whipplei* (от греческого *trophe* — питание, *eugota* — барьер).

По своим филогенетическим данным *T. whipplei* (TW) принадлежит к актиномицетам, имеет размеры 0,2×2,0 мкм, трёхслойную клеточную стенку, единственную круговую хромосому и небольшой размер генома (925 кД). Среднее время генерации TW составляет 18 сут, что наряду с потребностью в аксенических средах может снижать значимость рутинной культуральной диагностики в клинической практике [7]. В настоящее время описано более 80 генотипов TW [8]. Предполагается, что патогенными могут быть не все, а строго определённые штаммы возбудителя.

TW относится к убиквитарным (повсеместно распространённым) бактериям-комменсалам. Её выделяют из фекалий здоровых носителей в 1,5–7% случаев, а среди персонала городских очистных сооружений — в 12–25% [9–11]. По данным популяционного исследования, выполненного в Сенегале, этот показатель составил 31,2% [12]. Частота выявления IgG-антител к TW, определённых методом Western blot, среди взрослых здоровых лиц колеблется от 50 до 70% в зависимости от географического региона [12–14].

Полагают, что первичное инфицирование происходит фекально-оральным путём в раннем



Основные клинические формы TW-инфекции

детстве и протекает асимптомно или в виде одной из острых форм, описанных французскими авторами [15] (рисунок). При наличии определённого иммунологического дефекта после длительного периода (иногда — несколько десятилетий) TW-персистенции развиваются локальные хронические формы или происходит генерализация процесса с классической симптоматикой БУ [16]. Наряду с генерализацией инфекции в патогенезе заболевания большую роль играют иммунологические нарушения, в частности снижение Т-клеточного соотношения CD4/CD8 и экспрессии CD11, уменьшение продукции интерлейкина-12 и гамма-интерферона. Параметры гуморального иммунитета изменяются мало. Предполагаемый иммунологический дефект имеет высокую специфичность по отношению к TW, т. к. у больных с БУ другие инфекции развиваются не чаще, чем в популяции. Накопление и размножение TW в макрофагах индуцирует апоптоз клеток макроорганизма, что ведёт к диссеминации бактерий. Кроме того, процессу репликации способствует повышение содержания ИЛ-16, который вырабатывается макрофагами в ответ на инфекцию и подавляет лизис возбудителя в фагосомах. Выявлена прямая корреляция сывороточного содержания ИЛ-16 с активностью болезни. Блокирование

указанного цитокина способствует бактериальному клиренсу [17].

Таким образом, при сохранной функции фагоцитоза макрофаги утрачивают способность к лизису TW, а также не отвечают на присутствие микробных антигенов выработкой специфических антител, либо данный ответ выражен очень слабо. Последнее, вероятно, связано с гликолизацией антигенных структур возбудителя [18].

Накапливаются данные, свидетельствующие об определённом значении иммуносупрессии в патогенезе БУ. В настоящее время описано около 50 случаев развития БУ (включая эндокардит) у пациентов, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$  по поводу спондилоартропатий и атипично протекавшего ревматоидного артрита [19, 20].

### Эпидемиология

БУ относится к редким заболеваниям с предполагаемой частотой 0,5–1 случай на 1 млн населения. Мужчины поражаются почти в 8 раз чаще женщин преимущественно в возрасте 40–49 лет. [17]. Наиболее часто заболевают представители белой расы — жители Центральной Европы (55%) и Северной Америки (38%). Единичные случаи болезни описаны среди испанцев, негров, индусов и представителей монголоидной расы. Преобладают жители сельской местности, чаще — фермеры. Имеются сообщения о семейных случаях БУ [13].

### Клиническая картина

Мультисистемность поражения при БУ обуславливает чрезвычайную вариабельность клинической симптоматики.

Суставной синдром при БУ является наиболее ранним и очень часто (75%) единственным признаком, предшествующим развернутой клинической картине болезни в течение, в среднем, 6,7 лет. У большинства больных отмечается приступообразный мигрирующий олиго- или полиартрит (реже — моноартрит), длящийся от нескольких часов до нескольких дней и отличающийся различной частотой обострений и полной ремиссией между приступами. Чаще поражаются коленные (50–62%), лучезапястные и голеностопные (40–45%) суставы. Как правило, артрит неэрозивный, протекает без развития деформаций, ревматоидный фактор не выявляется. Возможно развитие подкожных узелков, сходных с ревматоидными, однако при гистологическом исследовании в них выявлялись PAS-позитивные макрофаги, что подтверждало диагноз БУ. У отдельных больных отмечаются деструктивные изменения суставов. Описаны случаи формирования анкилоза лучезапястных и голеностопных суставов, а также гипертрофическая остеоартропа-

тия. Спондилоартропатии, как правило, сочетаются с периферическим артритом. Возможно развитие одно- или двухстороннего сакроилеита с дальнейшим анкилозированием крестцово-подвздошных сочленений. Имеются описания развития дерматомиозита и иных миопатий.

В развёрнутой стадии заболевания примерно в 50% случаев наблюдается лихорадочный синдром, сопровождающийся ознобом с последующим профузным потоотделением, а также генерализованная лимфаденопатия. Отмечается сухость кожи и её диффузная гиперпигментация, преимущественно, на открытых участках тела (но не на слизистых!), хейлит, глоссит, ломкость ногтей, аллопеция, отёки. Описано развитие пурпуры (без тромбоцитопении).

Желудочно-кишечные расстройства являются классическими признаками заболевания. У 60–85% больных наблюдается диарея (чаще — стеаторея), сопровождающаяся болью в животе (60–81%), синдром мальабсорбции и прогрессирующая потеря массы тела (79–93%). Это приводит к полигиповитаминозу и разнообразным нарушениям водно-электролитного обмена.

Поражение органов дыхания (плевральный выпот, пневмонит, гранулематозная медиастинальная лимфаденопатия) наблюдается в 30–40% случаев.

У 30–55% больных наблюдаются клинические симптомы поражения сердечно-сосудистой системы. Поражается любая из оболочек сердца, однако наиболее часто развивается эндокардит. По данным германских исследователей, TW как причина эндокардита по частоте (6,3%) занимала 4-е место после наиболее широко распространённых возбудителей этой болезни — стрептококков, стафилококков и энтерококков (36,5, 36,5 и 11,8%, соответственно) [21]. Выявлен ряд особенностей, присущих TW-эндокардиту, по сравнению с таковым, вызванным другими возбудителями: отсутствие предшествовавшей клапанной патологии сердца (69%), нормальная температура тела (61–75%), отрицательная гемокультура (100%), позитивные Эхо-КГ-данные отмечаются только в 75–79% случаев. [22]. Описано более 20 случаев эндокардита при БУ без гастроэнтерологической симптоматики [23]. Нередко развивается гипотензия, артериальные эмболии различной локализации и прогрессирующая застойная сердечная недостаточность.

Поражение ЦНС встречается в 10–50% случаев. Наиболее частые симптомы — деменция, супрануклеарная офальмоплегия и миоклония, которые встречаются в 25–50% случаев среди больных с патологией ЦНС при БУ. Также описаны эпилептические припадки, церебральная атаксия, инсомния. Сочетание медленного плавного конвергентно-дивергентного маятникооб-

разного нистагма с синхронным сокращением жевательных мышц (*oculomasticatory myorhythmia*) или лицевых мышц (*oculofacioskeletal myorhythmia*) наблюдаются у 20% больных с вовлечением ЦНС и, несмотря на относительную редкость, рассматриваются как характерные для БУ [24].

Наиболее распространёнными формами поражения глаз при БУ являются увеит и офтальмоплегия. Встречается диффузный хориоретинит, глаукома, кератит.

В 10—15% случаев выявляют гепатомегалию, спленомегалию, асцит. Патология со стороны мочевого выделительной и эндокринной систем встречается крайне редко.

Принимая во внимание возможность изолированного поражения органов или систем (артрит, эндокардит, патология ЦНС и т.д.) без «классических» проявлений БУ, предлагается рассматривать указанные клинические ситуации как отдельные формы хронической ТW-инфекции, как упоминалось выше (см. рисунок) [25—27].

## Диагностика

Учитывая полиморфизм клинических проявлений, диагноз БУ весьма часто вызывает существенные трудности. Наибольшие диагностические проблемы возникают у больных с внекишечными формами болезни [28]. По данным отечественных авторов, диагноз БУ устанавливается, в среднем, спустя 6 лет после первых клинических проявлений [29].

Какие-либо специфические изменения лабораторных показателей не наблюдаются. У больных значительно повышены СОЭ, а также число лейкоцитов и тромбоцитов, СРБ, снижен уровень гемоглобина, железа, кальция, калия, белка, альбуминов, холестерина (как следствие мальабсорбции). Отмечаются положительные результаты функциональных проб с ксилозой, нагрузкой глюкозой и др.

Важная роль в диагностике БУ отводится морфологическому исследованию слизистой оболочки тонкой кишки [30]. При эндоскопии выявляют отёк, гиперемию, и резкое утолщение складок кишки по причине лимфостаза, а также неровность рельефа слизистой из-за многочисленных желтовато-белых бляшек. Световая микроскопия биоптатов, полученных из тощей и 12-перстной кишки нелеченных больных с БУ, демонстрирует булавовидные ворсинки, содержащие большое количество лимфы. Часто отмечают внутри- и внеклеточное накопление жира в слизистой оболочке тонкой кишки. В собственной пластинке слизистой оболочки наблюдается большое количество пенистых макрофагов, содержащих крупнозернистые цитоплазматические включения с PAS-положительной реакцией. Эти PAS-положительные макрофаги могут также обнару-

живаться в периферических или брыжеечных лимфоузлах, печени, селезёнке, сердечных клапанах, мозговой ткани, стекловидном теле и синовиальной оболочке.

Считают, что PAS-положительное вещество — это продукты распада фагоцитированных бактерий. Выявление PAS-положительных включений в цитоплазме макрофагов не является патогномичным для БУ (как полагали ранее), а может иметь место при других инфекциях, вызванных комплексом *M.avium-intracellulare* (у ВИЧ-инфицированных больных), коринебактериозе, гистоплазмозе, микозах, саркоидозе. В то же время PAS-реакция имеет чрезвычайно важное дифференциально-диагностическое значение, в частности, при разграничении БУ с первичной (болезнь Вальдмана) и приобретёнными лимфангиэктазиями.

Электронная микроскопия позволяет выявить в поражённых тканях палочковидные бактерии, локализующиеся как внутриклеточно, так и в межклеточном пространстве.

Несоблюдение правил проведения биопсии (взятие материала из верхней, а не из нижней части 12-перстной кишки) и предшествовавшая антимикробная терапия могут повлечь за собой отрицательные результаты патоморфологического исследования даже при характерной для БУ клинической картине. В подобных ситуациях особенно необходимой представляется ПЦР-диагностика. Использование праймеров, комплементарных консервативным участкам рибосомных генов (16S- и 23S-РНК), и дальнейшее определение полной нуклеотидной последовательности (секвенирование) амплифицированной ДНК позволяют с высокой степенью вероятности идентифицировать ТW. Для выполнения ПЦР могут быть использованы биоптаты слизистой 12-перстной кишки, лимфоузлов, сердечных клапанов (удалённых во время кардиохирургической операции), а также пунктаты синовиальной жидкости или ликвора. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность ПЦР, существует определённая вероятность получения как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. Поэтому залогом успешной диагностики БУ (как и любого другого заболевания) является комплексная оценка клинической картины и данных дополнительных исследований [31].

Весьма перспективным представляется использование в диагностике БУ метода флуоресцентной гибридизации *in situ*, позволяющего дифференцировать активную инфекцию от ТW-носительства. Однако в настоящее время выполнение данного исследования доступно только в высокоспециализированных лабораториях [16].

## Лечение

В доантибиотическую эру БУ заканчивалась летально в 100% наблюдений. Поиски оптималь-

## Схемы лечения БУ [7, 27, 37]

1. <b>Стартовая схема</b> Цефтриаксон 2 г в/в или меропенем 3 г в/в или бензилпенициллин (пенициллин G) 12 млн ЕД /сут плюс стрептомицин 1 г в/в 1 раз в день	в течение 14 дней
2. <b>Поддерживающая схема</b> ко-тримоксазол по 1 таблетке 2 раза в день внутрь в течение 1—2 лет или доксициклин 200 мг/сут внутрь плюс гидроксихлорохин 200 мг 3 раза в день внутрь плюс (см. текст!) сульфадиазин 2—4 г/сут	в течение 1 года

ных схем антибактериальной терапии продолжают до сегодняшнего дня. К сожалению, редкая встречаемость БУ, а также проблемы, связанные с культивированием TW, служат трудно преодолимым препятствием для проведения рандомизированных клинических исследований.

До 1980 гг. весьма популярной была комбинация пенициллина и стрептомицина, назначавшаяся в течение 2 нед, с последующим длительным приёмом тетрациклина. В дальнейшем было установлено, что основной причиной смерти пациентов, принимавших тетрациклин, были неврологические осложнения, развивавшиеся во время рецидивов. Данное обстоятельство побудило клиницистов к применению ко-тримоксазола — комбинированного препарата, 1 таблетка которого содержит 80 мг триметоприма и 400 мг сульфаметоксазола. Препарат, хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер и достигает терапевтических концентраций в ликворе даже при неизменённых мозговых оболочках. По сводным данным, объединившим результаты 4 небольших исследований, минимальная частота рецидивов (4,35%) была среди больных, пролеченных ко-тримоксазолом. В группах пациентов, получавших пенициллин со стрептомицином, или тетрациклин, эти показатели составляли 11,8 и 32,2%, соответственно [32].

Лечение БУ следует начинать с 2-недельного парентерального введения бактерицидных антибиотиков, обладающих хорошей пенетрацией в спинномозговую жидкость. При наличии эндокардита или поражения ЦНС продолжительность стартовой схемы составляет 4 нед. В дальнейшем назначают длительное (1—2 года) поддерживающее лечение ко-тримоксазолом. Однако в работах последних лет отмечается нарастание резистентности TW к ко-тримоксазолу. Последнее объясняют мутациями бактериального гена, кодирующего выработку синтетазы, являющейся основной мишенью для сульфаметоксазола [33]. В связи с этим в качестве альтернативы рекомендуется комбинация доксициклина с гидроксихлорохином. Показано, что добавление последнего повышает активность доксициклина *in vitro* путём увеличения рН в фаголизосомах макрофагов [34]. При наличии неврологической симптоматики к указанной схеме целесообразно добавить сульфадиазин в высоких дозах (таблица).

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 мес. В эти же сроки отмечается явное улучшение общего самочувствия, прибавка массы тела. Обратное развитие неврологической симптоматики происходит значительно медленнее.

Вспомогательное значение имеет применение глюкокортикоидов (преднизолон 30—40 мг в сутки с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены).

При необходимости в план лечения включают мероприятия, направленные на ликвидацию последствий синдрома мальабсорбции (коррекция метаболических нарушений, водно-электролитного обмена, восполнение дефицита железа и витаминов и т.д.).

Длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 1 года. Контроль за лечением осуществляют с помощью повторных морфологических исследований биоптатов тонкого кишечника либо ПЦР-методик. При отсутствии ответа на антибактериальную терапию представляется перспективным применение гамма-интерферона.

На фоне проводимой (и первоначально эффективной) антибактериальной терапии в 10% случаев наблюдается развитие синдрома иммунной реконституции. Он более характерен для больных, у которых в качестве первоначальных диагнозов фигурировали анкилозирующий спондилит или ревматоидный артрит, в связи с чем этим пациентам назначали активное иммуносупрессивное лечение, в т.ч. глюкокортикоиды, цитостатики и ингибиторы фактора некроза опухоли- $\alpha$ . Основные проявления данного синдрома включают лихорадку, артрит, плеврит, узловатую эритему, воспалительную орбитопатию, перфорацию кишечника и гипоталамический синдром. В подобных ситуациях после исключения других системных инфекций рекомендуют назначение преднизолона в суточной дозе 1,5 мг/кг массы тела [35].

Прогноз БУ в большинстве случаев благоприятный. При возникновении рецидивов (8—35%) терапия аналогична вышеуказанной.

Наиболее неблагоприятными в прогностическом плане считают неврологические осложне-

ния, возникающие во время рецидивов, как следствие первично нераспознанной локализации инфекции или неадекватной терапии.

Вероятность развития рецидивов существует даже при верифицированной эрадикации возбудителя, достигнутой в результате адекватной терапии первого эпизода болезни, что свидетельствует о стойко высокой восприимчивости этих пациентов к системной ТW-инфекции. Данное обстоятельство поднимает вопросы пожизненной профилактики БУ с применением доксициклина [25, 36].

## ЛИТЕРАТУРА

- Whipple G.H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic issues. *John Hopkins Hospital Bulletin* 1907; 18: 382–391.
- Black-Schaffer B. The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 72: 225–227.
- Gardley J., Hendrix T.R. Combined electron and light microscopy in Whipple's disease: demonstration of «bacillary bones» in the intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1961; 10: 80–98.
- Wilson K.H., Blitchington R., Frothingham R., Wilson J.A. Phylogeny of the Whipple's disease — associated bacterium. *Lancet* 1991; 338: 474–475.
- Relman D.A., Schmidt T.M., Mac Dermott R.P., Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of the Whipple's disease. *New Engl J Med* 1992; 327: 293–301.
- Raoult D., Birg M.L., La Scola B. et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *New Engl J Med* 2000; 342: 620–625.
- Dolmans R.A., Boel C.H., Lacle M.M., Kusters J.G. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whipplei* Infections. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30 (2): 529–555.
- Rollin D.C., Paddock C.D., Pritt B.S. et al. Genotypic analysis of *Tropheryma whipplei* from patients with Whipple disease in the Americas. *J Clin Pathol* 2017; 70 (10): 891–895.
- Fenollar F., Puechal X., Raoult D. Whipple's disease *New Engl J Med* 2007; 356 (1): 55–66.
- Schöniger-Hekele M., Petermann D., Weber B., Müller C. *Tropheryma whipplei* in the environment: survey of sewage plant influents and sewage plant workers. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73 (6): 2033–2035.
- Fenollar F., Trani M., Davoust B. et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis* 2008; 197 (6): 880–887.
- Keita A.K., Bassene H., Tall A. et al. *Tropheryma whipplei*: a common bacterium in rural Senegal. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5 (12): e1403.
- Fenollar F., Keita A.K., Buffet S., Raoult D. Intrafamilial circulation of *Tropheryma whipplei*, France. *Emerg Infect Dis* 2012; 18 (6): 949–955.
- Fenollar F., Amphoux B., Raoult D. A paradoxical *Tropheryma whipplei* western blot differentiates patients with whipple disease from asymptomatic carriers. *Clin Infect Dis* 2009; 49 (5): 717–723.
- Lagier J.C., Fenollar F., Raoult D. Acute infections caused by *Tropheryma whipplei*. *Future Microbiol* 2017; 12: 247–254.
- Moos V., Schneider T. Changing paradigms in Whipple's disease and infection with *Tropheryma whipplei*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30 (10): 1151–1158.
- Puechal X. Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (6): 797–803.
- Bonhomme C.J., Renesto P., Desnues B. et al. *Tropheryma whipplei* glycosylation in the pathophysiologic profile of Whipple's disease. *J Infect Dis* 2009; 199 (7): 1043–1052.
- Marth T. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whipplei* infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41 (8): 709–724.
- Glaser C., Rieg S., Wiech T. et al. Whipple's disease mimicking rheumatoid arthritis can cause misdiagnosis and treatment failure. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12 (1): 99.
- Geissdérfer W., Moos V., Moter A. et al. High frequency of *Tropheryma whipplei* in culture-negative endocarditis. *J Clin Microbiol* 2012; 50 (2): 216–222.
- Fenollar F., C?lard M., Lagier J.C. et al. *Tropheryma whipplei* endocarditis. *Emerg Infect Dis* 2013; 19 (11): 1721–1730.
- 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 (Baltimore)* 2010; 89 (5): 337–345.
- El-Abassi R., Soliman M.Y., Williams F., England J.D. Whipple's disease. *J Neurol Sci* 2017; 377: 197–206.
- Fenollar F., Lagier J.C., Raoult D. *Tropheryma whipplei* and Whipple's disease. *J Infect.* 2014; 69 (2): 103–112.
- Marth T. *Tropheryma whipplei*, Immunosuppression and Whipple's Disease: From a Low-Pathogenic, Environmental Infectious Organism to a Rare, Multifaceted Inflammatory Complex. *Dig Dis* 2015; 33 (2): 190–199.
- Marth T., Moos V., Müller C. et al. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis* 2016 Mar; 16 (3): e13–22.
- Puechal X. Whipple's arthritis. *Joint Bone Spine* 2016 Dec; 83 (6): 631–635.
- Логонов А.С., Парфенов А.И., Полева Н.И. Болезнь Уиппла: результаты длительного наблюдения. *Тер арх* 1998; 9: 35–41.
- Günther U., Moos V., Offenmüller G. et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (15): e714.
- Hujoel I.A., Johnson D.H., Lebwohl B. et al. *Tropheryma whipplei* Infection (Whipple Disease) in the USA. *Dig Dis Sci* 2018 Mar 23. doi: 10.1007/s10620-018-5033-4.
- Misbah S.A., Mapstone N.P. Whipple's disease revisited. *J Clin Pathol* 2000; 53: 750–755.
- Bakkali N., Fenollar F., Biswas S. et al. Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene. *J Infect Dis* 2008 Jul 1; 198 (1): 101.
- Van La M., Barbry P., Raoult D., Renesto P. Molecular basis of *Tropheryma whipplei* doxycycline susceptibility examined by transcriptional profiling. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59 (3): 370–377.
- Feurle G.E., Moos V., Schinnerling K. et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010; 153 (11): 710–717.
- Lagier J.C., Fenollar F., Lepidi H., Raoult D. Evidence of lifetime susceptibility to *Tropheryma whipplei* in patients with Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (5): 1188–1189.
- Marth T., Schneider T. Whipple's disease. In: Mandell Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. / Eds. J.E. Bennet, R. Dolin, M.J. Blaser. Elsevier, Philadelphia, 2015; 2418–2424.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Борис Сергеевич — д.м.н., зав. лабораторией изучения роли инфекций при ревматических заболеваниях, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва