

ИСТОРИЯ МОРФОЛОГИИ

Научная статья

УДК 616.155.194

doi:10.18499/2225-7357-2022-11-1-94-100



Джордж Хойт Уиппл – нобелевский лауреат, основоположник изучения об интестинальной липодистрофии и пернициозной анемии: страницы жизни и творчества

М. В. Мнихович¹✉, Е. А. Наседкина², А. В. Романов¹

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Аннотация. Статья посвящена вопросам жизни и творчества нобелевского лауреата, патолога Джорджа Хойта Уиппла, одного из крупных исследователей анемий, пигментного обмена, поражений печени и поджелудочной железы, туберкулеза, паразитарных болезней, автора множества трудов в биологии и медицине. Кратко изложена биография ученого, отмечен его весомый вклад в развитие разных отраслей науки, показана роль его исследований, связанных с применением печени в лечении пернициозной анемии. Рассмотрены современные аспекты этио-патогенеза болезни Уиппла.

Ключевые слова: Джордж Хойт Уиппл, биография, Нобелевская премия, анемии, пигментный обмен, поражения печени и поджелудочной железы, туберкулез, болезнь Уиппла

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мнихович М.В., Наседкина Е.А., Романов А.В. Джордж Хойт Уиппл – нобелевский лауреат, основоположник изучения об интестинальной липодистрофии и пернициозной анемии: страницы жизни и творчества // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11, №1. С. 94–100. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-1-94-100>

HISTORY OF MORPHOLOGY

Original article

George Hoyt Whipple – a Nobel Prize winner, founder of the study on intestinal lipodystrophy and pernicious anemia: pages of life and work

M.V. Mnikhovich¹✉, E. A. Nasedkina², A.V. Romanov

Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia

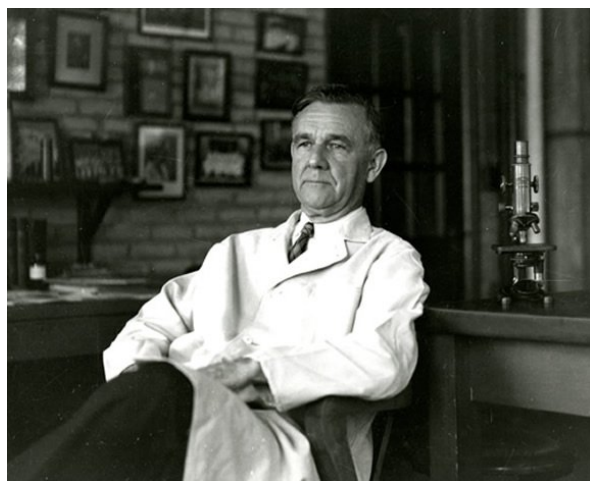
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. The article focuses on the milestones of George Hoyt Whipple, who was a Nobel Prize Winner, pathologist, one of the major researchers of anemia, pigment metabolism, liver and pancreatic lesions, tuberculosis, parasitic diseases. He contributed significantly to biology and medicine. The authors briefly outline a biography of a well-known scientist, his significant contribution to the development of various branches of science, his landmark studies related to the role of the liver in the treatment of pernicious anemia. Modern aspects of the etio-pathogenesis of Whipple's disease are discussed.

Key words: George Hoyt Whipple, biography, Nobel Prize, anemia, pigment metabolism, liver and pancreatic lesions, tuberculosis, Whipple's disease

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

For citation: Mnikhovich M.V., Nasedkina E.A., Romanov A.V. George Hoyt Whipple – a Nobel Prize winner, founder of the study on intestinal lipodystrophy and pernicious anemia: pages of life and work. Journal of Anatomy and Histopathology. 2022. T. 11, №1. С. 94–100. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2022-11-1-94-100>



Джордж Хойт Уиппл (1878–1976)

Джордж Хойт Уиппл (1878–1976) родился 28 августа 1878 г. в Эшленде (штат Нью-Гемпшир, США). Его отец, Эшли Купер Уиппл, и дед, Соломон Мейсон Уиппл, были сельскими врачами в том же городе. Когда Дж. Уипплу было 2 года, пневмония унесла жизнь его отца. В дальнейшем его воспитывали мать, Фрэнсис Анна Хойт Уиппл и бабушка, Фрэнсис Муди Хойт. По словам Дж. Уиппла, они значительным образом повлияли на его воспитание и выбор образования. Благодаря бабушке Дж. Уиппл сочетал в себе такие качества как бережливость, скромность и трудолюбие. Мать повлияла на его возможности получения образования и подготовку к поступлению в 1892 г. в частную школу Академию Филлипса в городе Эндовер, штат Массачусетс.

В Академии Филлипса Дж. Уиппл интересовался математикой, физикой, химией и биологией, изучал греческий, латинский, немецкий и французский языки. После окончания обучения Дж. Уиппл поступил в Йельский университет, где проявил себя как выдающийся студент в области естественных наук, а также как спортсмен (увлекался гимнастикой и греблей).

Дж. Уиппл окончил Йельский университет в 1900 г. со степенью бакалавра искусств. За год до поступления в университет Джона Хопкинса работал преподавателем математики и естественных наук, а также спортивным тренером по легкой атлетике в военной школе доктора Холбрука в Оссининге, штат Нью-Йорк. Такая широкая и разносторонняя деятельность позволила ему улучшить семейное положение и накопить необходимую сумму на обучение. Университет Джона Хопкинса на тот момент был единственной медицинской школой в Соединенных Штатах, для поступления в которую требовалась степень бакалавра и знание греческого, латинского, французского и немецкого языков. В выборе университета для дальнейшего обучения огромную роль сыграла его мать, которой было известно о выдающихся преподавателях, за-

нимавшихся исследованиями, сопоставимыми с интересами и возможностями ее сына. Деканом медицинского факультета был Уильям Генри Уэлч, профессор патологии, ведущий медицинский исследователь того времени в США. Уже на первом курсе Дж. Уиппл обладал широкими познаниями в области анатомии, поэтому на втором курсе он получил возможность попробовать себя в роли преподавателя данной дисциплины.

В 1905 г. Дж. Уиппл закончил медицинский факультет университета Джона Хопкинса и планировал связать свою жизнь с профессией врача-педиатра, но ему предложили стать ассистентом профессора У.Г. Уэлча. Год работы в детской патологии обеспечил бы ему подготовку к ожидаемой карьере в клинической педиатрии. Однако Дж. Уиппл был настолько увлечен своим опытом во всех аспектах работы в патологии, что обратился к У.Г. Уэлчу с просьбой остаться в должности ассистента еще на один год. В дальнейшем его планы по становлению педиатром остались в прошлом, и он решил полностью посвятить себя изучению патологической анатомии.

После тесного сотрудничества с У.Г. Уэлчем, длившегося около двух лет, в 1907 г. Дж. Уиппл начал свою карьеру, и ему было предложено провести исследования в области экспериментальной патологии. За время своего ассистентства он написал две статьи, в которых проявил себя как внимательный исследователь. В первой статье он сравнил роль легких и лимфатической системы с ролью желудочно-кишечного тракта в распространении туберкулезной палочки, что наблюдалось благодаря длинной серии вскрытий людей, умерших от туберкулеза. Во второй статье он подробно описал результаты вскрытия 36-летнего мужчины, умершего от ранее не описанного состояния, обозначенного Дж. Уипплом как «интестинальная липодистрофия», которая характеризовалась отложением нейтрального жира и жирных кислот в слизистой оболочке тонкой кишки и в лимфатических узлах.

В 1908 г. при поддержке профессора У.Г. Уэлча Дж. Уиппл был направлен в больницу Горгас в Панаме для дальнейшего сотрудничества с Сэмюэлем Дарлингом, местным патологоанатомом. Основные исследования Дж. Уиппла были связаны с изучением анемии, физиологии и патологии печени. Он работал со случаями анемий и поражений желудочно-кишечного тракта, возникших на фоне заражений паразитарными инфекциями. Изучая гистологию тканей пациентов с диагнозом «Лихорадка черной воды», он открыл явление массивного гемолиза, наблюдаемого при данной патологии.

Прежде чем вернуться обратно в университет Джона Хопкинса, Дж. Уиппл решил отправиться в Европу, а именно – в лабораторию Людольфа Креля и Пола Моравица. Там

он смог наблюдать, как выглядит и работает первоклассная европейская лаборатория, и участвовать в некоторых исследованиях, связанных с экспериментальным созданием анемии у кроликов.

Вернувшись в 1909 г. в университет Джона Хопкинса, Дж. Уиппл начал работу над патофизиологией органов, например, последствиями отравления хлороформом и повреждением им печени у собаки. Интерес Дж. Уиппла к патогенезу желтухи побудил его представить эссе о патогенезе желтухи в конкурсе на премию Уоррена Массачусетской больницы общего профиля. В результате, Дж. Уиппл был объявлен лауреатом премии в 1910 г., что значительно увеличило его растущую известность в научных кругах. Вскоре после этого ему предложили должность профессора в Пенсильванском университете и медицинских школах Калифорнийского университета. Однако он решил отказаться, и в 1911 г. был назначен доцентом патологии в университете Джона Хопкинса.

Весну и лето 1911 г. Дж. Уиппл провел в Вене в лаборатории профессора Ганса Хорста Мейера, где он научился создавать экспериментальный портокавальный шунт, известный как фистула Экка, у собаки. Данная методика была разработана русским хирургом и физиологом Николаем Владимировичем Экком и использована впервые в 1877 г. в качестве способа устранения портальной гипертензии при циррозах печени. Используя эту технику в последующие годы, Дж. Уиппл смог изучить влияние отведения потока крови из воротной вены на функции печени у собаки.

В период с 1907 по 1914 гг. профессионального становления Дж. Уиппла в качестве патолога его исследовательские интересы сместились с исследований, связанных с патоморфологическими изменениями органов и тканей, на проблемы, в которых рассматривались биохимические и физиологические изменения функций. Таким образом, в течение последних нескольких лет в университете Джона Хопкинса в сотрудничестве с Чарльзом У. Хупером Дж. Уиппл начал длинную серию исследований на собаках по происхождению и выведению билирубина и возникновению желтухи как одного из проявлений нарушения функции печени. Они обнаружили, что клетки печени обладают почти безграничной способностью к регенерации. Исследования желчных пигментов привели Дж. Уиппла к изучению синтеза гемоглобина в организме. Позже он доказал, что макрофаги печени и других органов расщепляют эритроциты на билирубин и желчные пигменты. Он продемонстрировал, что фибриноген вырабатывается в печени, и предложил термин «Талассемия» для анемии Кули. Также Дж. Уиппл проводил эксперименты по искусственно созданной анемии (1923–1925), демонстрирующие, что железо является сильнейшим неор-

ганическим фактором, участвующим в синтезе эритроцитов. Эти исследования были ненадолго прерваны весной 1914 г., когда Дж. Уиппл в возрасте 34 лет женился на Кэтрин Уоринг и принял предложение стать профессором экспериментальной медицины и главой недавно созданного Фонда медицинских исследований Джорджа Уильямса Хупера при медицинской школе Калифорнийского университета в Сан-Франциско.

Несмотря на многочисленные трудности, связанные с созданием новой лаборатории, Дж. Уипплу вместе с Чарльзом У. Хупером сопровождавшим его при переезде из университета Хопкинса, удалось продолжить свои исследования по метаболизму пигментов желчи, результатом которых стала серия из двенадцати публикаций в период с 1915 по 1917 гг. Во время изучения метаболизма пигментов желчи и открытия того, что эритроциты крови являются основным источником билирубина, Дж. Уиппл и Ч. Хупер изучили влияние острой постгеморрагической анемии и состава диеты на выведение билирубина и переключили свое внимание на изучение регенерации эритроцитов при постгеморрагической анемии. В 1918 г. они опубликовали первую из длинной серии работ, в которых описана зависимость кривой регенерации эритроцитов от различных диетических факторов.

В 1921 г. Дж. Уипплу предложили должность профессора и декана школы медицины и стоматологии в университете, который на тот момент только планировался в Рочестере, штат Нью-Йорк. Президент университета предложил Дж. Уипплу приехать в Рочестер, чтобы лично поучаствовать в планировании и организации работы будущего учебного заведения. Дж. Уиппл в разгаре своей исследовательской деятельности в Сан-Франциско не хотел покидать Калифорнию, но, в конце концов, его убедили, поскольку это предложение было редкой возможностью создать медицинскую школу «с нуля». Его текущая исследовательская деятельность в Сан-Франциско продолжалась при дружеском сотрудничестве с Чарльзом У. Хупером и другими заинтересованными сторонами до конца 1922 года, когда было завершено строительство первого здания новой медицинской школы в Рочестере.

Университет Рочестера смог принять своих первых студентов в 1925 г. Дж. Уиппл смог превратить университет в авторитетную школу, внося важный вклад своими собственными лекциями и семинарами. Он занимал должность декана, заведующего кафедрой и профессора патологии до своего выхода на пенсию в 1955 г. в возрасте 77 лет. Несмотря на это он продолжал читать лекции и проводить семинарские занятия до начала 1960-х гг., когда ему было более 80 лет. В период своей отставки он также нашел время написать краткую автобиографию, в которой написал: «Меня бы запомнили как учителя».

В 1922 г. Дж. Уиппл, находясь в Рочестере, продолжил свои исследования влияния различных пищевых продуктов на регенерацию крови вместе со своим научным сотрудником Фридой Робшайт-Роббинс, которая прибыла в Рочестер с 40 экспериментальными собаками особой породы. Суть исследования заключалась в создании постгеморрагической анемии у собак и последующем кормлении их диетами, которые ограничены пищей из одного конкретного органа, например почек, печени, мозга и т. д. Используя такой подход, он обнаружил, что наиболее эффективной является последовательность употребления в пищу печени, за которой следуют почки, а затем мышцы. Таким образом, в период с 1921 по 1925 год было опубликовано несколько серий работ, посвященных определению объемов циркулирующей плазмы и гемоглобина; диетическим и другим факторами, влияющим на выработку и секрецию желчных солей; измерению фибриногена крови и влиянию диеты, кровотечения, повреждения печени и других факторов на уровни фибриногена в плазме; интоксикации рентгеновскими лучами собак; регенерации крови после постгеморрагической анемии.

В 1925 г. Дж. Уиппл и Фрида Робшайт-Роббинс опубликовали первую статью из будущей серии 18 статей на тему «Регенерация крови при тяжелой анемии». Данная статья, подтверждающая эффективность регенерации гемоглобина у анемичной собаки в результате кормления печенью, привлекла внимание Джорджа Ричардса Майнота и Уильяма Парри Мерфи, занимающихся лечением людей, страдающих пернициозной анемией, от которой на тот момент не было лекарства. Майнот и Мерфи решили провести исследование, основанное на идеях Уиппла, в качестве оценки влияния такой диеты на состояние больных пернициозной анемией. За относительно короткое время они смогли убедительно продемонстрировать, что диета, содержащая большое количество сырой или вареной говяжьей печени, приводила к стойким ремиссиям пернициозной анемии. В период с 1925 по 1930 гг. Дж. Уиппл и Робшайт-Роббинс опубликовали в общей сложности 21 статью, описывающую использование стандартной анемичной собаки для тестирования широкого спектра продуктов животного и растительного происхождения. В 1934 г. Джордж Уиппл вместе с Д.Р. Майнотом и У.П. Мерфи получил Нобелевскую премию по физиологии и медицине «За открытия, связанные с применением печени в лечении пернициозной анемии» [6, 24, 33].

Болезнь Уиппла

Большинству патологоанатомов и клиницистов Дж. Уиппл известен по болезни, которая носит его имя. В 1907 г. Дж. Уиппл, ра-

ботая патологоанатомом больницы Дж. Хопкинса, опубликовал подробное описание одного секционного наблюдения. Речь шла о 36-летнем враче, который был миссионером в Турции, проживал в Константинополе. Он вернулся домой в США из-за болезни, проявляющейся клинически тяжелой диареей, стеатореей, резким похуданием, полиартритом, анемией, лихорадкой и хроническим кашлем. На вскрытии обнаружено увеличение лимфатических узлов, поражение аортального клапана и полисерозит. При гистологическом исследовании в слизистой оболочке кишечника и в лимфатических узлах найдено диффузное отложение нейтрального жира и жирных кислот, макрофагальная инфильтрация, а при окраске по Левадиту – множество палочковидных микроорганизмов. Дж. Уиппл высказал две версии о причинах этого неизвестного ранее заболевания. Первая – нарушение метаболизма липидов, в связи с чем он предложил назвать болезнь «интестинальная липодистрофия». Вторая версия – заболевание имеет инфекционную этиологию. В настоящее время болезнь Уиппла рассматривают как хроническую многосистемную инфекцию, возбудитель которой тоже носит его имя – *Tropheryma Whippeli* [14, 26]. Интересно, что Дж. Уиппл прожил после этой публикации почти 70 лет, опубликовал 270 работ, но больше к изучению заболевания, носящего его имя, не возвращался.

Tropheryma Whippeli – грамположительная палочка, определяемая по положительной PAS-реакции. Макрофаги из кишечника и мезентериальных лимфатических узлов окрашиваются в темно-алый цвет с помощью PAS-реакции, т.к. они заполнены гликопротеином и мукополисахаридами. С помощью электронной микроскопии в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника обнаруживаются свободные палочковидные бактерии с наружной мембраной, которая окружена трехслойной клеточной стенкой. Внутренний слой содержит мукополисахариды, которые положительно окрашиваются при PAS-реакции пенистых макрофагов. *Tropheryma Whippeli* охарактеризована на молекулярном уровне с помощью ПЦР с использованием праймеров, комплементарных консервативным областям бактериальной 16S РНК в 1991 г. у одного пациента с болезнью Уиппла [37].

Болезнь Уиппла преимущественно поражает людей европеоидной расы, чаще возникает у мужчин, чем у женщин в примерном соотношении 8:1, средний возраст проявления болезни около 40–50 лет [10]. Болезнь Уиппла редко встречается у детей, но она может возникнуть в любом возрасте [10, 11]. Информация о вспышках болезни Уиппла и передаче инфекции от пациента к пациенту отсутствует. Некоторые исследования показали статистически более высокую распространен-

ность болезни Уиппла среди фермеров, чем среди лиц других профессий [10]. Сравнения последовательностей 16S рДНК показали что, *Tropheryma Whipplei* относятся к грамположительным актиномицетам. Представители этого класса присутствуют в самых разных средах обитания, включая почву, где они активно участвуют в разложении органических материалов.

Поскольку болезнь Уиппла характеризуется мультисистемным поражением, клиническая симптоматика многообразна. Ведущими симптомами болезни Уиппла являются потеря веса, диарея и артропатия. Эти симптомы могут проявляться одновременно к моменту постановки диагноза. Однако артропатия является наиболее ранним и часто единственным признаком, предшествующим желудочно-кишечным симптомам и длящийся в течение нескольких лет [8, 10]. Дж. Уиппл суставной синдром описывал так: «пароксизмальный артрит, захватывающий различные суставы и вовлекающий почти все суставы, пораженные на данный момент времени. Эти приступы были кратковременными, первый длился около 8 часов. Они повторялись снова и снова до 3–4 раз в неделю, в сырую погоду, длились от 6 до 24 часов, реже были ярко выражены и не позволяли пациенту работать. Иногда суставы были опухшими и болезненными, реже – только болезненными» [35]. Действительно, у большинства больных отмечается преходящий, прерывистый и мигрирующий олиго- или полиартрит, возникающий остро и длящийся от нескольких часов до нескольких дней [16]. Чаще поражаются коленные, локтевые, лучезапястные межфаланговые и голеностопные суставы. Деформации суставов или деструктивные изменения суставов, связанные с болезнью Уиппла, встречаются очень редко [2, 29]. Но чаще всего артрит протекает без деформаций костной ткани, поэтому рентгенологически не визуализируется [20]. Поражение позвоночника встречается редко в виде саркоиита и спондилита.

У 9% пациентов отмечаются гранулемы, преимущественно расположенные в лимфатических узлах и печени, но также обнаруживаемые и в других вовлеченных органах и тканях [10]. Субфебрильная интермиттирующая лихорадка, ночная потливость и лимфаденопатия, встречаются довольно часто (до 60% зарегистрированных случаев). Отмечается сухость и гиперпигментация кожи (от 40 до 60%), в основном на открытых участках тела, пурпура, вздутие живота, глоссит, хейлит, гингивит, ломкость ногтей, алопеция, отеки. Менее распространенными при болезни Уиппла являются поражение легких (от 35 до 65%), сердца (от 35 до 60%), скелетных мышц и центральной нервной системы (ЦНС) (от 20 до 30% у пациентов) [34]. Гормональные и почечные изменения встречаются редко [8, 9, 31]. Поскольку болезнь Уиппла встречается

редко и такие же клинические проявления могут наблюдаться и при других заболеваниях, лабораторное подтверждение является обязательным.

К наиболее заметным желудочно-кишечным расстройствам при болезни Уиппла относятся диарея, потеря веса и мальабсорбция. Диарея является наиболее частой жалобой и имеет признаки стеатореи, но также может быть многократный водянистый стул. Потеря веса от 10 до 15 кг за 1 год является вторым наиболее частым проявлением [15]. Также встречаются скрытые желудочно-кишечные кровотечения. Слизистая оболочка тонкой кишки у большинства больных характеризуется наличием крупных пенистых макрофагов и потерей микроворсинок. Макрофаги заполнены PAS-положительными частицами. Другие патологические признаки кишечного тракта включают лимфатическую обструкцию и обширные отложения внеклеточных липидов. Чаще всего поражаются двенадцатиперстная кишка, тощая кишка и подвздошная кишка. Поражение печени, пищевода, желудка и толстой кишки отмечено в нескольких случаях [10, 21].

У одной трети пациентов развивается поражение сердца [15, 17, 23, 38]. Патологическим изменениям может подвергнуться любая из оболочек сердца, но наиболее часто развивается инфекционный эндокардит, проявляющийся утолщением и деформацией митрального или аортального клапана. Клинике поражения сердца соответствуют систолические шумы, шум трения перикарда, застойной сердечной недостаточности и неспецифических изменений на электрокардиограмме [23]. Другими кардиальными проявлениями заболевания являются сухой перикардит и фиброз миокарда.

В своем первоначальном отчете Дж. Уиппл описал хронический кашель [35]. С тех пор поражение легких, встречающееся у 30–40% пациентов, характеризуется плевритическими болями в груди, хроническим непродуктивным кашлем и одышкой [10]. Рентгенография грудной клетки может показать плевральный выпот или легочные инфильтраты [18, 32].

Симптомы поражения ЦНС, связанные с болезнью Уиппла, могут присутствовать только у 10–30% пациентов [10, 12]. Тем не менее, патологоанатомическое исследование образцов головного и спинного мозга, а также анализ спинномозговой жидкости выявили поражения ЦНС более чем у 90% как у пациентов с клинической симптоматикой, так и у пациентов без симптомов [10]. Локализация поражений ЦНС объясняет различные клинические симптомы [1, 4, 5, 25, 27, 30]. Поражение полушарий может быть причиной слабоумия, изменений личности, гемипареза или судорог. Церебральная атаксия, мезэнцефальные поражения, вызывающие офтальмо-

плегию или нистагм, и энцефалопатия Вернике описаны как осложнения болезни Уиппла. Поражение гипоталамуса, вызывающее бессонницу, гиперсомнию, полиурию и полидипсию, встречается реже [3, 13, 12, 22]. Гипоталамо-гипофизарные проявления могут быть причиной нарушения секреции половых гормонов и гипогонадизма [9]. Вовлечение мозговых оболочек встречается редко [19].

Глазные симптомы болезни Уиппла редки (около 5% пациентов) и включают увеит, хориоретинит, ретробульбарный неврит, кератит, отек диска зрительного нерва и непосредственное поражение эпителия хрусталика [10, 36]. Характерные жалобы пациентов – нечеткость или полная потеря зрения. Часто встречается периферическая лимфаденопатия. Лимфатические узлы пальпируются и клинически неотличимы от лимфаденопатии, вызванной другими инфекционными заболеваниями, саркоидозом или лимфомами [28].

Диагноз болезни Уиппла устанавливается на основании обязательных лабораторных методов, к которым относятся гистология, электронная микроскопия и ПЦР образцов биопсийного материала тканей, суставов и спинномозговой жидкости. Современные диагностические критерии требуют положительных результатов при PAS-реакции в виде определения PAS-положительных пенистых макрофагов при биопсии тонкой кишки. Если данная реакция отрицательна, диагноз ставится после получения положительных результатов по двум из следующих лабораторных методов: окрашиванию при PAS-реакции, определяющем пенистые макрофаги в образце биопсии пораженных тканей; ПЦР-тесту *T. Whippelii* или обнаружению специфической 16S рРНК бактерии; иммуногистохимическому окрашиванию антителами *T. Whippelii* [7].

Другие лабораторные изменения включают анемию в 90%, дефицит железа и дефицит фолиевой кислоты или витамина B12, вызванные мальабсорбцией и скрытыми кишечными кровотечениями. Нейтрофилия отмечается у одной трети пациентов. Часто встречается незначительная лимфоцитопения. Редко возникают эозинофилия и тромбоцитопения. Часто встречается гипоальбуминемия [10]. Протромбиновое время увеличено. Стеаторея встречается в 93% случаев.

Прогноз болезни Уиппла преимущественно благоприятный при своевременной диагностике и лечении. Наиболее неблагоприятными в прогностическом плане считаются неврологические осложнения, возникающие во время рецидивов, т.к. они могут за короткий промежуток времени привести к летальному исходу.

Список источников / References

1. Adams M, Rhyner PA, Day J, DeArmond S, Smuckler EA. Whipple's disease confined to the

- central nervous system. *Annals of Neurology*. 1987 Jan;21(1):104–8. doi: 10.1002/ana.410210121
2. Ayoub WT, Davis DE, Torretti D, Viozzi FJ. Bone destruction and ankylosis in Whipple's disease. *J Rheumatol*. 1982 Nov-Dec;9(6):930–1.
3. Brändle M, Ammann P, Spinas GA, Dutly F, Galeazzi RL, Schmid C, Altwegg M. Relapsing Whipple's disease presenting with hypopituitarism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Mar;50(3):399–403.
4. Brown AP, Lane JC, Murayama S, Vollmer DG. Whipple's disease presenting with isolated neurological symptoms. *Journal of Neurosurgery*. 1990 Oct;73(4):623–7. doi: 10.3171/jns.1990.73.4.0623
5. Clarke CE, Falope ZF, Abdelhadi HA, Franks AJ. Cervical myelopathy caused by Whipple's disease. *Neurology*. 1998 May 1;50(5):1505–6. doi: 10.1212/wnl.50.5.1505-a
6. Corner GW. George Hoyt Whipple and his friends : the life-story of a Nobel prize pathologist. Philadelphia Lippincott; 1963.
7. Crews NR, Cawcutt KA, Pritt BS, Patel R, Virk A. Diagnostic Approach for Classic Compared With Localized Whipple Disease. *Open Forum Infectious Diseases*. 2018 Jun 13;5(7). doi: 10.1093/ofid/ofy136
8. Cruz I, Oliveira AP, Lopes JM, Ricardo JL, de Freitas J. Whipple's disease and renal amyloidosis. *Am J Gastroenterol*. 1993 Nov;88(11):1954–6.
9. Di Stefano M, Jorizzo RA, Brusco G, Cecchetti L, Sciarra G, Loperfido S, et al. Bone Mass and Metabolism in Whipple's Disease: The Role of Hypogonadism. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1998 Jan;33(11):1180–5. doi: 10.1080/00365529850172548
10. Dobbins WO. 3rd. Whipple's Disease. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1987.
11. Duprez TP, Grandin CB, Bonnier C, Thauvoy CW, Gadisseux JF, Dutrieux JL, Evrard P. Whipple disease confined to the central nervous system in childhood. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996 Sep;17(8):1589–91.
12. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple Disease: Clinical Review of 52 Cases. *Medicine*. 1997 May;76(3):170–84. doi: 10.1097/00005792-199705000-00003
13. Eck M, Kreipe H, Harmsen D, Müller-Hermelink HK. Invasion and destruction of mucosal plasma cells by *Tropheryma whippelii*. *Human Pathology*. 1997 Dec;28(12):1424–8. doi: 10.1016/s0046-8177(97)90234-3
14. Firkin BG, Whitworth JA. Dictionary of medical eponyms. 2nd ed. Boca Raton ; London: The Parthenon Publishing Group; 2002.
15. Fleming J, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's Disease: Clinical, Biochemical, and Histopathologic Features and Assessment of Treatment in 29 Patients. *Mayo Clinic Proceedings*. 1988 Jun;63(6):539–51. doi: 10.1016/s0025-6196(12)64884-8
16. Good AE. Enteropathic arthritis: Whipple's disease. *Textbook of rheumatology*. Kelly WN, Harris EDJ, Ruddy S, Sledge CB, editors. Philadelphia: The W. B. Saunders Co; 1981.
17. James TN, Bulkley BH. Abnormalities of the coronary arteries in Whipple's disease. *American Heart Journal*. 1983 Mar;105(3):481–91. doi: 10.1016/0002-8703(83)90367-8

18. Kelly CA, Egan M, Rawlinson J. Whipple's disease presenting with lung involvement. *Thorax*. 1996 Mar 1;51(3):343–4. doi: 10.1136/thx.51.3.343
19. Lapointe LR, Lamarche J, Salloum A, Beaudry R. Meningo-Ependymitis in Whipple's Disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 1980 May;7(2):163–7. doi: 10.1017/s0317167100023556
20. LeVine ME, Dobbins WO. Joint changes in Whipple's disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 1973 Jan;3(1):79–93. doi: 10.1016/0049-0172(73)90036-x
21. Marcial MA, Villafañá M. Whipple's disease with esophageal and colonic involvement: endoscopic and histopathologic findings. *Gastrointestinal Endoscopy*. 1997 Sep;46(3):263–6. doi: 10.1016/s0016-5107(97)70098-1
22. Marinella MA, Chey W. The Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion in a Patient With Whipple's Disease. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1997 Apr;313(4):247–8. doi: 10.1016/s0002-9629(15)40103-x
23. McAllister HA, Fenoglio JJ. Cardiac involvement in Whipple's disease. *Circulation*. 1975 Jul;52(1):152–6. doi: 10.1161/01.cir.52.1.152
24. Miller LL. George Hoyt Whipple, August 28, 1878–February 2, 1976. Washington, D.C.: National Academy Press; 1995.
25. Pollock S, Lewis PD, Kendall B. Whipple's disease confined to the nervous system. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1981 Dec 1;44(12):1104–9. doi: 10.1136/jnnp.44.12.1104
26. Ratnaike RN. Whipple's disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2000 Dec 1;76(902):760–6. doi: 10.1136/pgmj.76.902.760
27. Robson DK, Faraj BB, Hamal PB, Ironside JW. Whipple's disease with cerebral involvement. *Postgraduate Medical Journal*. 1990 Sep 1;66(779):724–6. doi: 10.1136/pgmj.66.779.724
28. Saleh H, Williams TM, Minda JM, Gupta PK. Whipple's disease involving the mesenteric lymph nodes diagnosed by fine-needle aspiration. *Diagnostic Cytopathology*. 1992 Mar;8(2):177–80. doi: 10.1002/dc.2840080217
29. Scheib JS, Quinet RJ. Whipple's Disease With Axial and Peripheral Joint Destruction. *Southern Medical Journal*. 1990 Jun;83(6):684–7. doi: 10.1097/00007611-199006000-00024
30. Selhorst JB, Schwartz MA. Cerebral Manifestations of Whipple's Disease. *Mayo Clinic Proceedings*. 1988 Oct;63(10):1057. doi: 10.1016/s0025-6196(12)64926-x
31. Stoll T, Keusch G, Jost R, Burger H, Oelz O. IgA Nephropathy and Hypercalcemia in Whipple's Disease. *Nephron*. 1993;63(2):222–5. doi: 10.1159/000187187
32. Symmons DP, Shepherd AN, Boardman PL, Bacon PA. Pulmonary manifestations of Whipple's disease. *Q J Med*. 1985 Aug;56(220):497–504.
33. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1934 [Internet]. NobelPrize.org. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1934/whipple/biographical/>
34. Venmans BJ, Claessen FA. Presentation of Whipple's disease. *The Lancet*. 1997 Feb;349(9049):433–4. doi: 10.1016/s0140-6736(97)80059-1
35. Whipple G H. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. Baltimore: Johns Hopkins Hospital; 1907.
36. Williams JG, Edward DP, Tessler HH, Persing DH, Mitchell PS, Goldstein DA. Ocular Manifestations of Whipple Disease. *Archives of Ophthalmology*. 1998 Sep 1;116(9):1232–4. doi: 10.1001/archophth.116.9.1232
37. Wilson KH, Frothingham R, Wilson JAP, Blitchington R. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *The Lancet*. 1991 Aug;338(8765):474–5. doi: 10.1016/0140-6736(91)90545-z
38. Wright CB, Hiratzka LF, Crossland S, Isner J, Snow JA. Aortic Insufficiency Requiring Valve Replacement in Whipple's Disease. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1978 May;25(5):466–9. doi: 10.1016/s0003-4975(10)63589-8

Статья поступила в редакцию 27.12.2021; одобрена после рецензирования 14.02.2022; принята к публикации 18.02.2022.
The article was submitted 27.12.2021; approved after reviewing 14.02.2022; accepted for publication 18.02.2022.

Информация об авторах

✉ Мнихович Максим Валерьевич – канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории НИИ морфологии человека. Ул. Цюрупы, 3, Москва, 117418; mnichmaxim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>
Наседкина Елизавета Алексеевна, lizoknas@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9530-7846>
Романов Александр Вячеславович, morfolhum@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7001-0023>

Information about the authors

✉ Maksim V Mnikhovich – Cand. Med. Sci., Assoc. Prof., leading researcher of the central pathoanatomical laboratory of the Research Institute of Human Morphology. Ul. Tsyurupy, 3, Moscow, 117418; mnichmaxim@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7147-7912>
Elizaveta A Nasedkina, lizoknas@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9530-7846>
Aleksandr V Romanov, morfolhum@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7001-0023>