***План***

Введение

Этиология и патогенез

Клиническая характеристика

Диагностика

Лечение

Заключение

Список литературы

# ***Введение***

Мейгса синдром (J. V. Meigs) - редко встречающаяся комбинация фибромы или фибромоподобной опухоли яичника с асцитом и гидротораксом. Все три компонента синдрома Мейгса (асцит, гидроторакс, яичниковая опухоль) отмечены лишь в единичных случаях. Яичниковая опухоль, сопровождающаяся только асцитом, наблюдалась чаще.

Патогенез одновременного накапливания жидкости в грудной и брюшной полостях при доброкачественных опухолях яичника окончательно не выяснен (конгенитальные дефекты в диафрагме, перфорирующие диафрагму лимфатические сосуды). Оперативное вмешательство при синдроме Мейгса должно быть по возможности щадящим. Meigs описал синдром, характеризующийся образованием асцита и плеврального выпота у больных с доброкачественной солидной опухолью яичников. Данный синдром может наблюдаться и при доброкачественной опухоли матки (фибромиоме), а также при злокачественной опухоли яичников, но без признаков метастазирования. Р.У. Лайт считает, что все случаи новообразований тазовой области, сопровождающиеся асцитом, плевральной болью и плевральным выпотом, если хирургическая экстирпация опухоли обеспечивает рассасывание асцита и плеврального выпота, могут быть отнесены к синдрому Мейгса.

Неизвестное ранее заболевание характеризовалось тяжелой диареей, cтeaтopeeй, резким похуданием и анемией. Дж. Уиппл описал секционное наблюдение, в котором отмечал выраженное увеличение мезентериальных лимфоузлов в сочетании с полисерозитом [17]. При гистологическом исследовании в кишечнике и лимфоузлах определялось диффузное отложение липидов и макрофагов, содержащих аргирофильные палочкообразные структуры. При окраске по Левадити было выявлено множество палочковидных микроорганизмов в собственной пластинке двенадцатиперстной кишки, имеющих сходство с бледной спирохетой. Дж. Уиппл высказал два предположения о причинах болезни: нарушение метаболизма липидов - интестинальная липодистрофия, при этом не исключалась инфекционная природа заболевания.

Наиболее часто синдром Мейгса возникает у больных с фибромой яичников, на втором месте - киста яичников и на третьем - лейомиома матки.

В 70 % случаев плевральный выпот правосторонний, в 10 % - левосторонний и в 20% - двусторонний.

Плевральная жидкость у больных синдромом Мейгса чаще представляет собой экссудат; в отдельных случаях плевральная жидкость может быть геморрагической.

После хирургического удаления первичной опухоли наблюдается быстрое рассасывание асцита и плевральной жидкости (как правило, через 2 недели).

Условия возникновения Мейгса синдром неизвестны. Гипотезы о роли механического сдавления окружающих тканей и раздражении брюшины не получили подтверждения, так как известны случаи Мейгса синдром при опухолях яичника величиной до 5 сантиметров в диаметре.

В клинической, картине при Мейгса синдром преобладают признаки асцита (смотри полный свод знаний) и гидроторакса (смотри полный свод знаний). При этом опухоль нередко развивается бессимптомно, хотя к моменту исследования может достигать больших размеров (до 20-30 сантиметров в диаметре при миоме матки). Дифференциальный диагноз при Мейгса синдром проводят со злокачественными опухолями яичников.

Лечение оперативное: проводится удаление опухоли яичника или матки.

Прогноз благоприятный, после операции признаки Мейгса синдром исчезают.

синдром мейгс болезнь уиппл

 

Болезнь Уиппла - редкое мультисистемное заболевание тонкого кишечника инфекционного происхождения, обусловленное закупоркой лимфатических сосудов и узлов тонкой кишки и других органов бактериальными мукополисахаридными комплексами. Ежегодно, по данным Kirsner at al. (2004), диагностируют около 30 случаев болезни Уиппла. Впервые это заболевание было описано американским патологоанатомом George Hoit Whipple в 1907 г.

# ***Этиология и патогенез***

Следующее описание болезни Уиппла появилось спустя 23 года. К 1950 г. было описано всего 15 случаев заболевания, а к 1988 г. опубликованы сообщения о 1000 больных. В дальнейшем возбудителями болезни объявлялись различные бактерии, выделявшиеся из биоптата (коринебактерии, бруцеллоподобные организмы, L-форма стрептококка и др.). Только в 1991 г. R. Wilson и соавт. [18], а затем в 1992 г. D. Realman и соавт. [13] с помощью полимеразной цепной реакции выделили грамположительную бациллу из материалов инфицированных тканей больного, названную в честь Дж. Уиппла - *Tropheryma whippеlii*. Открытая бактерия относится к актиномицетам, характерной особенностью является трехслойность клеточной стенки, выявляемая при электронной микроскопии, единственная круговая хромосома и небольшой размер генома. *Tropheryma whippеlii*преимущественно локализуется внутри макрофагов и продолжает размножаться, что свидетельствует об утрате макрофагами способности к лизису микроорганизма. Кроме того, бактерии могут обнаруживаться и во внеклеточном пространстве, что может свидетельствовать о диссеминации возбудителя.

Несмотря на идентификацию возбудителя, патогенетические механизмы развития заболевания остаются неясными. Большинство исследователей считают генетическую предрасположенность фактором риска возникновения болезни Уиппла. Поскольку отмечается достаточно большое количество асимптомных носителей *Tropheryma whippelii*, то важную роль играет снижение иммунитета, что способствует массивному расселению бактерии. Кроме того, несмотря на высокую контаминацию возбудителем земли и сточных вод, заболевание остается достаточно редким. Характерными являются также семейные случаи болезни, при этом не зарегистрировано ни одного случая передачи возбудителя от человека к человеку. В то же время некоторые исследователи полагают, что не все, а определенные штаммы возбудителя могут вызывать патологические изменения. При болезни Уиппла не наблюдается значительной недостаточности гуморального звена иммунитета, хотя продукция антител к возбудителю значительно снижена или может полностью отсутствовать. При этом более выражен дефицит клеточного иммунного ответа: уменьшение количества Т-лимфоцитов и снижение активности лимфоцитарной реакции на антигены, митогены. При болезни Уиппла нарушается функция макрофагов, которые теряют способность разрушать бактерии, наблюдается снижение продукции интерлейкина-12 и g-интерферона. Несмотря на неизмененные процессы гидролиза питательных веществ, инфильтрация бактериями собственного слоя слизистой оболочки тонкой кишки приводит к блокированию поступления питательных веществ, прежде всего жиров, и накоплению капелек липидов в собственной пластинке. В дальнейшем нарушается всасывание белков, углеводов, витаминов и минеральных веществ с развитием мальабсорбции. Наблюдается инфильтрация и увеличение лимфатических узлов брыжейки и других органов и диссеминация возбудителя [2, 5].

# ***Клиническая характеристика***

Манифестация заболевания может протекать разнообразно и требует порой длительного и квалифицированного клинического наблюдения для того, чтобы диагноз был заподозрен. Болезнью Уиппла чаще страдают мужчины (30:

) европеоидной расы в возрасте 40-50 лет. Характерна распространенность заболевания среди фермеров или людей, контактирующих с землей и животными. Практически каждый орган является мишенью для *Tropheryma whippelii*. О системном характере процесса свидетельствует вовлечение периферических лимфоузлов не только кишечника, но и печени, легких, ЦНС и других органов. Мультисистемный характер поражения определяет разнообразие клинических проявлений. В течении заболевания выделяют следующие стадии: - ведущими являются внекишечные проявления (поражение суставов, лихорадка); - симптомы выраженной дисфункции кишечника (мальабсорбция с прогрессирующим похуданием и тяжелыми метаболическими проявлениями); - системные проявления (поражение нервной, сердечно-сосудистой системы, явления полисерозита).

Поражения суставов могут наблюдаться задолго до появления развернутой симптоматики заболевания [4]. Суставные симптомы предшествуют гастроинтестинальным у 67 % больных. Мигрирующие полиартралгии или полиартриты с поражением крупных суставов (коленных, голеностопных, лучезапястных, крестцово-подвздошных) длительностью от нескольких часов до нескольких дней отличаются полной ремиссией в межприступном периоде, при этом деформации суставов или деструктивные изменения отсутствуют.

Диарея, потеря веса, лихорадка доминируют в клинической картине в развернутой стадии заболевания и к моменту установления диагноза наблюдаются у 85 % пациентов. Частота стула составляет до 10 раз в сутки и более. К типичным симптомам относят: полифекалию, стеаторею, креаторею, амилорею в сочетании с расстройством всех видов обмена. Иногда может отмечаться дегтеобразный стул, обусловленный снижением всасывания витамина К. Абдоминальная боль носит приступообразный характер, локализуется преимущественно возле пупка, отмечается вздутие живота. Наблюдается тошнота, иногда рвота. Характерным признаком является генерализованная лимфаденопатия, при этом лимфоузлы подвижны, безболезненны при пальпации. Могут наблюдаться увеиты.

Синдром мальабсорбции проявляется выраженным полигиповитаминозом. При недостаточности тиамина наблюдаются парестезии кожи рук и ног, бессонница; при дефиците никотиновой кислоты - глоссит, пеллагроидные изменения кожи; снижение рибофлавина вызывает хейлит, ангулярный стоматит; аскорбиновой кислоты - кровоточивость десен, мелкоточечные кровоизлияния на коже; витамина А - расстройство сумеречного зрения; витамина В12, фолиевой кислоты, железа - анемию. У больных могут наблюдаться остеопороз, остеомаляция, переломы костей, судороги мышц. К клиническим признакам, связанным с нарушением обмена белков и электролитов, относятся гипопротеинемические отеки, сухость кожи, жажда, боли и слабость в мышцах, атрофия мышц, ослабление сухожильных рефлексов, нарушение сердечного ритма, тахикардия, экстрасистолия, артериальная гипотония, положительный симптом мышечного валика вследствие повышения нервно-мышечной возбудимости [10]. Характерно снижение работоспособности, анорексия, истощение больного вплоть до кахексии. Изменения эндокринных органов проявляются нарушением менструального цикла, возникновением импотенции, признаков гипокортицизма, полигландулярной недостаточностью.

Поражения центральной нервной системы в виде деменции, супрануклеарной офтальмоплегии, миоклонии и их сочетания встречаются наиболее часто и отмечаются у 15-50 % пациентов; их прогрессирование считается прогностически неблагоприятным.

Вовлечение сердечно-сосудистой системы проявляется перикардитом, реже эндокардитом и наблюдается у 20-25 % больных [14]. Инфекционный эндокардит наиболее часто протекает с поражением митрального клапана, реже - аортального клапана, при этом тесты на культурах клеток крови дают отрицательный результат. Течение перикардита обычно бессимптомное, выявляется при эхокардиографическом исследовании. Возможно развитие стенокардии из-за панартериита венечных артерий.

Может наблюдаться поражение бронхолегочной системы в виде бронхитов или хилезных плевритов у 30-50 % больных. Увеличение лимфоузлов средостения приводит к сдавлению трахеи и проявляется сухим кашлем, одышкой, иногда чувством удушья.

Таким образом, диагностика болезни Уиппла вследствие многообразия клинической картины, отсутствия специфических патогномоничных синдромов затруднена. Диагноз может быть с достоверностью установлен только при морфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки верхних отделов тонкой кишки. При этом эндоскопическое исследование выявляет отечность, гиперемию слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Рельеф слизистой оболочки неровный из-за резкого утолщения складок кишки в связи с лимфостазом, многочисленных возвышающихся образований светло-желтого цвета (бляшек), свидетельствующих о внутри - и внеклеточном отложении липидов в слизистой оболочке тонкой кишки.

 



# ***Диагностика***

При рентгенологическом исследовании, компьютерной томографии могут обнаруживаться увеличенные забрюшинные, медиастинальные лимфатические узлы, асцит, плевральный или перикардиальный выпот.

В анализах крови отмечается повышение СОЭ, лейкоцитов и тромбоцитов, снижение гемоглобина. Снижается уровень белка, железа, кальция, холестерина. Гипоальбуминемия связана с потерей больших количеств сывороточного альбумина через сосуды пищеварительного тракта, а также с нарушением синтеза альбуминов. Характерна стеаторея: потеря жира достигает 50 г/сут. Положительны результаты функциональных абсорбционных тестов с ксилозой, йодокалиевых проб, проб с нагрузкой глюкозой и др.

С учетом разнообразия клинических проявлений дифференциальная диагностика болезни Уиппла должна проводиться с хроническим энтеритом, глютеновой энтеропатией, болезнью Крона, лимфосаркомой тонкой кишки, лимфогранулематозом, инфекционным эндокардитом, системными заболеваниями соединительной ткани и др.

# ***Лечение***

Долго считалось, что болезнь Уиппла заканчивается летально. Постепенное развитие заболевания с неспецифической клиникой позволяло поставить диагноз спустя 6-10 лет от появления первых симптомов. После присоединения развернутой клинической картины с поражением ЖКТ, развитием мальабсорбции больные умирали через 1-2 года. Летальный исход отмечался в результате поражения сердечно-сосудистой системы, недостаточности коры надпочечников, интоксикации, кахексии. Однако с применением антибиотиков прогноз стал более благоприятным. Для лечения болезни Уиппла использовались различные антибиотики, но наибольшей эффективностью отличались препараты тетрациклинового ряда. Существовала следующая схема лечения: тетрациклин в дозе 1 г/сут применялся в течение 4-6 месяцев, затем для поддержания ремиссии рекомендовался переход на интермиттирующую (до 9-18 месяцев) терапию с приемом препарата через день или 3 дня в неделю с перерывом в 4 дня [3, 16]. Вместо тетрациклина возможен прием его полусинтетического аналога - метациклина по 0,15 г 2 раза в день. В последние годы имеются упоминания о новой схеме лечения болезни Уиппла, подтвердившей свою эффективность в ряде клинических исследований. Для этой цели используют инфузии цефтриаксона в дозе 2 г в сутки или меропенема в дозе 3 г в сутки на протяжении 14 дней, в дальнейшем переходят на пероральный прием триметоприма-сульфаметоксазола (бисептол, ко-тримоксазол (триметоприм - 160 мг и сульфаметоксазол - 800 мг) по 1 табл.2 р/день в течение 12 месяцев [15]. Триметоприм-сульфаметоксазол особенно показан при церебральных поражениях, поскольку он проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). При этом доза цефтриаксона увеличивается до 4 г (2 г 2 р/д), а меропенема до 6 г (2 г 3 р/д). Использование меропенема и цефтриаксона в сочетании с триметопримом и сульфаметоксазолом позволяет достичь 5-7-, а в некоторых случаях 10-летней ремиссии заболевания [6, 8]. При церебральных поражениях рекомендуется также следующая схема терапии: 600 000 ЕД бензилпенициллина 2 раза в день и 0,5 г 2 раза в день стрептомицина парентерально ежедневно в течение 2 недель с последующим назначением ко-тримоксазола дважды в день в течение 1-2 лет до отрицательного результата ПЦР и исчезновения *Tropheryma whippеlii* в биоптатах из двенадцатиперстной кишки. Параллельное назначение фолиевой кислоты предотвращает ее дефицит как возможное осложнение при такой терапии.

При трудно поддающихся лечению церебральных формах возможно использование препаратов, хорошо проникающих через ГЭБ: рифампицина и хлорамфеникола. Однако их применению при продолжительном лечении мешает возможность развития вторичной резистентности (рифампицин) или серьезных негативных побочных эффектов (хлорамфеникол). В случаях, рефрактерных к антибиотикотерапии, показано также назначение g-интерферона.

При генерализации процесса применение антибиотиков сочетают с глюкокортикоидами. Глюкокортикоиды назначаются в дозе до 40-60 мг/сут, с последующим снижением дозы до 10 мг по достижении положительного эффекта, затем 10 мг через день в течение 3 месяцев.

Зачастую при лечении болезни возникает необходимость в дополнительной, симптоматической терапии. Чаще всего для коррекции синдрома мальабсорбции и мальдигестии или выраженного диарейного синдрома.

Для коррекции синдрома мальабсорбции в дополнение к базисной терапии пациентам назначают диету, обогащенную животными белками до 150 г в сутки при ограничении жиров до 30 г в сутки. Необходимо помнить, что диета при болезни Уиппла должна обеспечивать достаточное поступление в организм пищевых компонентов и питательных веществ. Для коррекции выраженных метаболических нарушений иногда целесообразно назначение смесей для энтерального питания, подобных по составу химусу, парентерального введения альбумина или смесей аминокислот. При синдроме мальабсорбции больным назначают сбалансированные ферментные препараты, высоко - и среднедозированные по уровню липазы (пангрол, мезим 10 000). Кроме этого, проводят коррекцию водноэлектролитного баланса, назначая солевые растворы. Особое внимание следует уделить коррекции железодефицита и дефицита витаминов. Для этого используют препараты железа в сочетании с курсами витаминотерапии, чаще всего витаминов B1, В12, В6, фолиевой, аскорбиновой кислот.

Для коррекции синдрома диареи, особенно у пациентов с жалобами на боли в животе или абдоминальный дискомфорт, используют спазмолитики, которые несколько замедляют кишечную перистальтику. Для уменьшения секреции воды и электролитов в просвет кишечника могут назначаться имодиум, лоперамид. Кроме этого, целесообразно назначение препаратов висмута и энтеросорбентов.

Эффективность терапии оценивают не только клинически по исчезновению симптоматики, но и гистологически при повторных биопсиях слизистой оболочки тонкой кишки. Морфологическим признаком положительного эффекта служит исчезновение макрофагов.

На фоне своевременной и активной терапии исход заболевания благоприятный. Клинические улучшения могут наступать уже после первых недель терапии, однако регресс морфологических изменений более медленный и не всегда полный.

# ***Заключение***

Своевременное направление пациента в специализированный центр позволило поставить правильный диагноз в достаточно раннем периоде болезни, при отсутствии осложнений заболевания. Назначение своевременной терапии позволило добиться стабильной ремиссии заболевания.

# ***Список литературы***

1. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника (современные достижения в диагностике и терапии). - М.: Медицина, 1994. - 400 с.

. Гриценко И.И., Степанов Ю.М., Щербинина М.Б. и др. Клинический разбор случая болезни Уиппла // Сучасна гастроентерологія. - 2003. - № 2 (12). - С.57-61.

. Логинов А.С., Парфенов А.И., Полев Н.И. Болезнь Уиппла: результаты длительного наблюдения // Тер. арх. - 1998. - Т.70, № 9. - С.35-41.

4. Ayoub W.T., Davis D.E., Torrery D. et al. Bone destruction and ankylosis in Whipple’s disease // J. Rheumatol. - 1982. - № 9. - P.930-931.

. Black-Schaffer B. The tinctorial demonstration of glycoprotein in Whipple’s disease // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1949. - № 72. - P.225-227.

. Лайт Р.У. Болезни плевры (перевод с английского). - М.: Медицина, 1986. - С. 267-269.

. Meigs J.V. Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax; Meigs’ syndrome // Am. J. Obstet. Gynecol. - May 1954. - № 67 (5). - Р.962-85.