

# Хронична интестинална псевдообструкция

Д-р Ваня Герова

Клиника по гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, София

## Резюме

Хроничната интестинална псевдообструкция е рядко, но тежко функционално заболяване на гастроинтестиналния тракт, характеризиращо се с нарушения в чревния мотилитет, които наподобяват механична обструкция. Включва чревни висцерални миопатии, невропатии и/или мезенхимопатии. Необходим е мултидисциплинарен подход поради ко-морбидна психологична и психиатрична патология, с коремни и мускулни болки, отпадналост, урологични симптоми и малнотриция. Основната цел е възстановяване на хранителните дефицити и водно-електролитния баланс, облекчаване на симптомите, подобряване на интестиналния мотилитет и лечение на усложненията.

**Ключови думи:** хронична интестинална псевдообструкция, патогенеза, клиника, диагноза, лечение

## Abstract

### Chronic intestinal pseudoobstruction

Dr Vanya Gerova

Clinic of Gastroenterology, University Hospital Queen Joanna-ISUL, Sofia

Chronic intestinal pseudoobstruction (CIPO) is a rare, but severe functional digestive syndrome characterised by a derangement of gut propulsive motility which resembles mechanical obstruction. CIPO is classified into enteric visceral myopathies, neuropathies, and/or mesenchymopathies. A multidisciplinary model is proposed incorporating management of co-morbid psychological and psychiatric pathology, abdominal and musculoskeletal pain, fatigue, urological symptoms and nutrition. Diagnostic studies are needed to confirm the diagnosis, identify the etiology, and search for coexisting motility dysfunction. The management goals of CIPO are to restore proper nutrition and fluid balance, relieve symptoms, improve intestinal motility, and treat complications.

**Key words:** chronic intestinal pseudoobstruction, pathogenesis, clinical features, diagnosis, management

Хроничната интестинална псевдообструкция (ХИПО) е рядко, но потенциално животозастрашаващо заболяване на гастроинтестиналния тракт (ГИТ), причинено от хетерогенна група от неврологични и мускулни увреждания, при които нарушеният интестинален мотилитет причинява рецидивиращи симптоми на нарушена чревна проходимост при липса на действителна органична обструкция.<sup>1,7</sup> ХИПО е една от най-честите причини за тънкочревна недостатъчност както при деца (15%), така и при възрастни (20%), и засегнатите пациенти не могат да поддържат нормално перорално хранене и тегло.<sup>1</sup> Клиничната картина се характеризира с инвалидизиращи дигестивни симптоми (дори между епизодите на субилеус), които влошават сериозно качеството на живот на пациентите. Заболяването остава дълго време неразпознато и пациентите почти винаги са подлагани на повтарящи се, ненужни и потенциално опасни хирургични интервенции.<sup>1,16</sup>

ХИПО е описана за пръв път през 1958 г., когато при група пациенти със симптоми на механична чревна обструкция е проведена експлоративна лапаротомия, без данни за патологични промени в чревния тракт. Точната честота на заболяването е неизвестна, въпреки че всяка година в САЩ се регистрират 100 случая на новородени с конгенитална превдообструкция. Това обаче не е реалният брой на новооткритите случаи, тъй като не се включва голяма част от възрастните пациенти, които развиват ХИПО в по-късен етап от живота си.

ХИПО се подразделя на:

- първична – невропатична (вродена, фамилна и спорадична) или миопатична (вродена, фамилна и спорадична);
- вторична (възниква в хода на други системни заболявания – на съединителната тъкан, ендокринни, неврологични, злокачествени и др.);
- идиопатична – не се открива причина, а хистологичните промени не са специфични.

## Етиология и патогенеза

Най-важните фактори за нормалната моторна активност на ГИТ са интактна инервация от главния и гръбначния мозък; интактна ентерална нервна система (ЕНС); нормална функция на гладката мускулатура и нормални нива на гастроинтестиналните хормони и невротрансмитери. Нарушението във всеки един компонент от тази сложно регулирана система може да доведе до изявата на симптоми, характерни за ХИПО.<sup>1</sup>

Първичната ХИПО се дължи на вроден дефект в нормалните механизми за контрол на ГИ мотилитет; проявява се с увреждане на гладката мускулатура (миопатична форма) или на нервната система (невропатична форма). Последната най-често се дължи на увреждане на ЕНС, въпреки че може да бъде засегната и автономната нервна система (симпатикова или парасимпатикова).<sup>11</sup>

При фамилната форма на заболяването унаследяването е автозомно-доминантно или автозомно-рецесивно, Х-свързано. Описани са някои гени и локуси, асоциирани с тази форма на ХИПО – на транскрипционен фактор SOX10 на

22 хромозома (22p12), гена на ДНК-полимераза гама (POLG) на хромозома 21 (21p17) и локус върху 8 хромозома.<sup>13</sup> При X-свързаното предаване е идентифицирана делеция в екзон 2 на гена за filamin A (кодиращ големия цитоскелетен протеин, който участва в модулирането на клетъчния отговор на химични и механични фактори от околната среда), намиращ се в хетерозиготно състояние при фамилии със синдром на ХИПО.

При митохондриална невроинтестинална енцефалопатия (MNGIE) се касае за фамилна висцерална миопатия, която се характеризира със субилеусни прояви и лактатна ацидоза, офталмоплегия, мускулни болки, периферна невропатия, глухота, нарушения в скелетната мускулатура и специфични промени в митохондриите на ултраструктурно ниво. Мутации в гена на тимидин-фосфорилазата или ендотелния клетъчен растежен фактор-1, намиращ се в локус 22q13.32qter, има патогенетична роля и е причина за MNGIE. Поради липса на ефективно лечение, прогнозата е лоша.<sup>20</sup>

За да се изключат всички възможни причини за вторична ХИПО, задължително се провеждат традиционните диагностични процедури – рентгенологични, ендоскопски, лабораторни и пр. Всяко заболяване, засягащо някой от контролните механизми, отговорни за нормалното функциониране на червото и включващи ЕНС или АНС, както и гладката мускулатура, може да бъде причина за вторични и потенциално лечими форми на ХИПО.<sup>1,8</sup>

### Хистопатология и предполагаеми патогенетични механизми

Изследването на биопсии от цялата дебелина на чревната стена помага за диагностициране на патологичния процес, обуславящ нервно-мускулното засягане. Хистопатологично се диференцират три форми на чревно ангажиране – невропатична, мезенхимопатична и миопатична, при които се нарушават съответно интегритета на чревната инервация, интерстициалните клетки на Cajal и гладката мускулатура.

#### 1. Ентероневропатии и ентероглиална патология

При част от пациентите с невропа-

тична форма на ХИПО в материал от червото се откриват невродегенеративни, имуно-медиирани промени. Налице е изразен възпалителен инфилтрат от CD3 положителни лимфоцити (CD4 и CD8), ограничен в миентералния плексус (лимфоцитен миентеричен ганглионит). Експерименталните данни са в подкрепа на схващането, че активирането на имунната система в ГИТ и последващото възпаление могат да предизвикат морфологични промени и увреждане на функцията на ЕНС.<sup>4</sup>

Наред с лимфоцитарния ганглионит, някои автори съобщават за еозинофилен ганглионит, характеризиращ се с еозинофилна инфилтрация на миентералния плексус при деца с ХИПО. За разлика от лимфоцитарния, еозинофилният ганглионит не предизвиква невронална дегенерация и деструкция, а чревният дисмотилитет се интерпретира като функционално нарушение на ЕНС в резултат на самата инфилтрация или на медиаторите, отделяни от еозинофилите.<sup>14</sup>

Дегенеративните (невъзпалителни) невропатии представляват краен резултат на няколко предполагаеми механизма, като нарушение в калциевата сигнализация, митохондриална дисфункция и образуване на свободни радикали, водещи до дегенерация и загуба на неврони в червото. Патологичните изменения, наблюдаващи се при този тип увреждане, включват качествени (оток на невроните, интрануклеарни включения, аксонална дегенерация и други лезии) и количествени (особено хипогангионоза) нарушения на ЕНС.<sup>1,7</sup>

Аномалиите на ентералната глия може би допринасят за невроналното увреждане чрез привличане на имунни клетки към ЕНС или чрез нарушена трофика на ентералните неврони с последващи невродегенеративни промени при липса на възпаление.<sup>12</sup>

#### 2. Ентерални мезенхимопатии

В чревната стена на пациенти с ХИПО се установява увреждане на интерстициалните клетки на Cajal. Имунохистохимично и ултраструктурно се намира намаляване на броя им, загуба на израсъци и увреждане на интрацелуларния цитоскелетон и органели. Като резултат се приема, че увреждането на клетките с пейсмейкърна активност и тези, осъщес-

твяващи невротрансмисията към гладката мускулатура, е отговорно за нарушението на чревния мотилитет.<sup>17</sup>

#### 3. Ентерални миопатии

Хистопатологичният анализ на мускулния слой на чревната стена може да открие наличието на увреждане (напр. гладкомускулна фиброза и вакуолизация) на циркулярния и лонгитудиналния слой при пациенти с първична висцерална миопатия. Установява се селективното намаление или дори липсата на  $\alpha$ -актин в циркулярната мускулатура на тънкото черво, което според някои автори може да се използва като биологичен маркер за тази форма на ХИПО.<sup>5</sup>

### Клинична картина

Епизодите на субилеус могат да се изиявят внезапно при видимо здрави хора, но най-често началото на заболяването е постепенно и неспецифично, с гастроинтестинални симптоми, предшествващи острите епизоди.<sup>1,7,8</sup>

Типичната клинична картина на ХИПО се характеризира с рецидивирани епизоди на коремна болка, подуване на корема и липса на дефекация (флатуленция може да е налице), с или без повръщане, наподобяващи механична обструкция. През острия епизод рентгенологичните данни за дилатирани чревни бримки и наличието на хидро-аерични сенки са важен диагностичен маркер за това патологично състояние. Острите епизоди могат да продължават само няколко часа, но в най-тежките случаи чревните бримки са хронично раздути с наличие на хидро-аерични нива.<sup>16</sup> Във връзка с подвеждащата клинична картина на този синдром, типични са множеството оперативни интервенции, на които са подлагани пациентите. Като резултат много от тях имат адхезии в коремната кухина, поради което често проявите на функционална и механична (вторична в резултат на адхезиите) обструкция не могат да бъдат диференцирани, въпреки обстоятелствата.<sup>6,8</sup>

Между острите епизоди пациентите рядко са асимптомни. Обикновено е налице изразена симптоматика от страна на ГИТ, предполагаща забавен транзит в проксималния и/или дисталния отдел на дигестивния тракт. Гадене, повръщане и редукция на тегло са доминиращите

симптоми при засягане на горния ГИТ, докато дифузната абдоминална болка, раздуването на корема и констипацията предполагат ангажиране на дисталните чревни отдели. Дисфагия може да е налице при малък процент от пациентите с ХИПО; по-често се наблюдава при вторичните форми в резултат на прогресивна системна склероза. Като последствие от тънкочревен бактериален свръхрастеж често възникват диария и стеаторея.<sup>16</sup>

Обикновено пациентите не могат да поддържат нормална телесна маса, въпреки корекцията на диетата. Основната причина е избягването на нормалното перорално хранене поради засилване на оплакванията от храната, което води до малнутриция.<sup>2, 3</sup>

Често са налице симптоми от страна на пикочната система, свързани с дилатирането на уринарния тракт. Депресия или други психични нарушения са често резултат на тежката симптоматика от страна на дигестивния тракт, незадоволителното качество на живот и на медицинската помощ, която получават пациентите.<sup>6</sup>

## Диагноза

Диагнозата на ХИПО е предимно клинична, подкрепена от рентгеновите данни за дилатирани чревни бримки с хидроаерични сенки, след изключването на органична причина за чревна обструкция. При пациенти с подозирана ХИПО са необходими диагностичните изследвания за изключване на механичен илеус, диагностициране на вторичните форми, установяване на подлежащите патогенетични механизми или възможни усложнения.<sup>18</sup>

**Рентгеновото изследване** е едно от най-важните за диагнозата на ХИПО. На обзорна графия на корема се установяват типичните признаци за чревна обструкция – дилатирани чревни бримки и хидроаерични сенки. Чрез контрастно изследване може да се изключи органична лезия, отговорна за обструкцията. Ентеро-КТ позволява визуализиране на чревната стена, КТ и МР на корем имат важно значение за откриване на вероятни причини за компресия на червото, докато МР-ангиография може неинвазивно да идентифицира конгенитални и придобити съдови аномалии. При симптоми от

страна уринарния тракт е уместна екскреторна урография.<sup>1, 7, 16</sup>

**Ендоскопията** на ГИТ позволява отхвърлянето на фалшиво-положителните рентгенови диагнози за механична обструкция в дуоденума или проксималното тънко черво. Чрез тънкочревната биопсия се изключва глутенова ентеропатия. Колоноскопията има и терапевтичен потенциал, тъй като може да се използва за декомпресия на дебелото черво.

**Лабораторните изследвания** са от значение за идентифициране на потенциално лечимите заболявания, отговорни за вторичните форми, но също и за мониториране на водно-електролитния баланс и някои други параметри при пациентите на парентерално хранене или с тежка малнутриция.

**Манометрията** на тънкото черво е патологична при пациенти с ХИПО, но тестът е с ниска диагностична стойност поради ниската му специфичност. Има значение при диференцирането на механичната от функционалната обструкция и установяване на подлежащите патофизиологични механизми.<sup>1, 7</sup>

**Хистологичното изследване** при пациенти суспектни за ХИПО, които подлежат на хирургично лечение за необясними периоди на обструкция, се състои във взимане на биопсия от цялата стена на червото (както от дилатираните, така и от недилатираните участъци) за хистологично и имунохистохимично изследване. Хистологично се установява атрофия на гладката мускулатура при първична висцерална миопатия, невронална дегенерация при първична висцерална невропатия и различна находка при вторичните форми на ХИПО – фиброза при системна склероза, амилоид, лимфом и пр.<sup>9</sup>

Диагностичните изследвания са от значение за потвърждаване на диагнозата, идентифициране на етиологичния фактор, както и за търсене на съпътстващи мотилитетни нарушения. Поради липса на специфичен биологичен маркер за ХИПО, пълната и точна анамнеза и физикалното изследване са в основата на точната диагноза. Симптомите трябва да са налице поне 6 месеца. Прилага се стъпаловиден подход, вкл. лабораторни изследвания, обзорна графия на корем, чревен пасаж, манометрия.<sup>7</sup>

## Диференциална диагноза

За отдиференциране на ХИПО от механичната обструкция важно значение има наличието на дисфагия или симптоми на гастропареза, симптоми между острите епизоди, газ по цялата дължина на тънкото и дебелото черво, фамилна анамнеза, липса на данни за обструкция при ентероклизата, дилатирани пикочен мехур и уретери, ниска амплитуда на контракциите при миопатия и некоординирана моторна активност при невропатия при манометрия, симптоми на системно заболяване, липса на обструкция при експлоративна лапаротомия при ХИПО.

## Еволюция

ХИПО се характеризира с прогресиращ ход, с влошаване на чревната функция и тежестта на симптоматиката. При децата заболяването обикновено се манифестира още при раждането или през първата година. Характеризира се с по-тежко протичане и висока смъртност през първата година, главно поради хирургични или свързани с парентералното хранене усложнения. Предсказващи фактори за лош изход са миопатичната форма, малротация, синдром на късото тънко черво и засягане на пикочната система. При възрастни най-често първият епизод на субилеус е предшестван от дълга анамнеза за неспецифични, прогресиращи по тежест гастроинтестинални симптоми. За да редуцират оплакванията, повечето пациенти редуцират пероралното хранене и накрая стигат до парентерално хранене.<sup>6, 8, 16</sup>

Най-честите причини за летален изход са усложненията на парентералното хранене и на хирургичното лечение, пост-трансплантационни реакции, а също и сепсис от чревен произход.

## Лечение

Лечението е трудно, а резултатите незадоволителни. Необходим е мултидисциплинарен подход поради съпътстваща психологична и психиатрична патология, с коремни и мускулни болки, отпадналост, урологични симптоми и малнутриция.<sup>15</sup> Основната цел е възстановяване на хранителните дефицити и водно-електролитния баланс, облекчаване на симптомите, подобряване на



интестиналният мотилитет и лечение на усложненията. При вторичните форми се лекува подлежащото заболяване.<sup>1, 7, 8, 15, 18</sup>

**Хранене.** Лечението трябва да започне с коригиране на хранителните дефицити.<sup>2, 3</sup> Хранителният статус при тези пациенти е лош. Те трябва да приемат по-често (5–6 пъти дневно) течна или кашава храна на малки порции; да избягват твърди, мазни и богати на фибри храни. Приемането на храни със съдържание на мазнини над 30% води до забавяне на стомашното изпразване и прояви на постпрандиална тежест и гадене, а на богатите на фибри храни провокира балониране на корема, образуване на безоари и абдоминален дискомфорт.<sup>7</sup> Лактозата трябва да се избягва поради високата честота на лактазен дефицит в общата популация. Необходим е ежедневен прием на мултивитаминни препарати с минерали и микроелементи.

**Ентерално хранене.** Ако промяната в диетичния режим не доведе до подобрене в хранителния статус и редуцията на телго продължи, се пристъпва към ентерално хранене. Първоначално се поставя назогастрална или назойеюнална сонда и ако болният понася приеманата бедна на фибри храна и има редовна дефекация, се поставя перкутанна гастроили ентеростомата. Предпочита се продължително или циклично (10–12 ч. вечер) пред болусното въвеждане на храната. Прилагат се и елементни диети.<sup>2, 3</sup>

**Парентерално хранене.** По принцип трябва да се избягва поради риск от сепсис, тромбоза, миграция или изместване на катетъра. Независимо от това, голяма част от пациентите в определен период се нуждаят от парентерално хранене.<sup>1, 2, 3</sup> Противопоказания за последното са наличието на чернодробна недостатъчност, панкреатит, гломерулонефрит и компликации от страна на катетъра (тромбоза, септицемия).

**Медикаментозното лечение** е насочено към облекчаване на симптомите и профилактика на усложненията. ХИПО е изключително рядко заболяване, поради което липсват големи, рандомизирани проучвания за различните терапевтични средства. Затова лечението се базира на клиничния опит от резултатите от малки, проспективни студии или публикувани

случаи. В такива проучвания симптоматично подобрене от медикаментозната терапия се отчита при 1 от 20 случая. Прилагат се антиеметици, прокинетици, антисекретори, спазмолитици, лаксативи или антидиарични и аналгетици. Лечението на идиопатичната или първичната ХИПО е трудно.<sup>1, 7, 18</sup>

**Хирургичното лечение** има ограничена роля поради дифузността на нарушенията в повечето случаи. Прилага се при ограничен брой пациенти с локализирани изменения; но тъй като ХИПО е прогресиращо заболяване, ефектът е временен. Гастро- и ентеростомите могат да намалят позивите за повръщане, повръщане и подуването на корема, което е възможност за ентерално хранене.

Декомпресията на раздутите чревни бримки оказва благоприятно влияние върху транспортния капацитет на ГИТ, което води до намалена честота на хоспитализации и хирургично лечение.<sup>19</sup>

Тънкочревна или при нужда мултивисцерална трансплантация се прилагат само в малък брой центрове с добри резултати при провеждане на имunosупресивно лечение.<sup>10</sup>

Лечението в острата фаза е както в случаите с остра механична обструкция – инфузия на водно-електролитни разтвори, абдоминална декомпресия – назогастрална сонда или ректална тръба.<sup>9, 16, 18</sup> При липса на ефект от последната се пристъпва към декомпресия чрез колоскопия или цекостомата. При продължителни епизоди на субилеус се препоръчват системни или трудно резорбируеми антибиотици като профилактика на бактериалния свръхрастеж. Провежда се парентерално хранене.<sup>16, 18</sup> Еритромицин, соматостатин и неостигмин ускоряват чревния транзит и намаляват продължителността на острия епизод.<sup>7, 16</sup>

## Заклучение

ХИПО е рядко и трудно за диагностициране заболяване. В острия период трудно се диференцира от механична обструкция, а симптоматиката в междупристъпния период може да наподобява други функционални дигестивни симптоми. За това заболяване трябва да се мисли при типична комбинация от клинична симптоматика, естествен ход и рентгенологична находка. Необходимо е задълбочено изследване за откриване

на вторичните форми и подлежащите патофизиологични механизми. Лечението е предизвикателство за клиницистите, но резултатите са разочароващи. Ранното разпознаване на заболяването спестява на болния и/или свежда до минимум излишни оперативни интервенции. От съществено значение е получаването на дълбока биопсия от чревната стена за анализ на невромускулния слой в ранния, потенциално лечим стадий на болестта.

## Книгопис

1. Antonucci A, Fronzoni L, Cogliandro L et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *World J Gastroenterol.* 2008; 21; 14(19):2953–2961.
2. Benjamin J, Singh N, Makharia GK. Enteral nutrition for severe malnutrition in chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutrition.* 2010; 26(5):502–5.
3. Cucchiara S, Borrelli O. Nutritional challenge in pseudo-obstruction: the bridge between motility and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 48 Suppl 2:S83–5.
4. De Giorgio R, Volta U, Stanghellini V et al. Neurogenic chronic intestinal pseudo-obstruction: antineuronal antibody-mediated activation of autophagy via Fas. *Gastroenterology* 2008; 135(2):601–9.
5. Guarino MP, Carotti S, Cogliandro L et al. Impaired contractility of colonic muscle cells in a patient with chronic intestinal pseudo-obstruction. *Dig Liver Dis.* 2008; 40(3):225–9.
6. Iwarson M, Gardulf A, Lindberg G. Functional status, health-related quality of life and symptom severity in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(6):700–7.
7. Laci B, Loew B. Diagnosis, treatment and nutritional management of chronic intestinal pseudo-obstruction. *Pract Gastroenterol.* 2009; 1; 9–12.
8. Lindberg G, Iwarson M, Tornblom H et al. Clinical features and long-term survival in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44(6):692–9.
9. Lindberg G, Tornblom H, Iwarson M et al. Full-thickness biopsy findings in chronic intestinal pseudo-obstruction and enteric dysmotility. *Gut.* 2009; 58(8):1084–90.
10. Masseti M, Di Benedetto F, Cautero N et al. Intestinal transplantation for chronic intestinal pseudo-obstruction in adult patients. *Am J Transplant.* 2004; 4(5):826–9.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.