

Streszczenie

Zaparcie jest jednym z najczystszych problemów gastroenterologicznych z którymi spotykają się pediatrzy na całym świecie. Szacuje się, że dotyczy nawet 37% dzieci [4,5]. Przeważającą część stanowią czynnościowe zaburzenia przewodu pokarmowego, a tylko 5% ma uwarunkowania organiczne. Zaparcie u dzieci pojawia się często podczas tzw. treningu korzystania z toalety, czyli pomiędzy 2. a 4. rokiem życia i dotyczy głównie chłopców [7].

Czynnościowe zaparcie stolca rozpoznaje się na podstawie Kryteriów Rzymskich, w tej pracy zostały wykorzystane obowiązujące w trakcie przeprowadzania badania Kryteria Rzymskie III.

Dotychczas w literaturze pojawiały się badania dotyczące roli enterohormonów w patogenezie zaparcia stolca, zdecydowana większość z tych badań była przeprowadzona na modelach zwierzęcych lub dotyczyła populacji osób dorosłych [50,51]. Nie przeprowadzono dotychczas badań wyjaśniających relacje enterohormonów z patogenezą czynnościowego zaparcia stolca u dzieci.

Ghrelina wykazuje duże podobieństwo w budowie cząsteczki do motyliny, zaobserwowano podobieństwo w zakresie budowy receptorów dla obydwu enterohormonów. Z tego powodu stała się ona przedmiotem badań nad wpływem na motorykę przewodu pokarmowego. W toku badań wykazano, że ghrelina skutecznie pobudza kompleks motoryczny jelita oraz przyspiesza opróżnianie żołądka [68,69]. Receptorem dla ghreliny jest GHS-R (receptor uwalniający hormon wzrostu) [56,60].

Pierwsze opisy działania cząsteczki obestatyny jednomyślnie wskazywały na opozycyjne działanie w stosunku do cząsteczki ghreliny [81], tj. opóźnienie opróżniania żołądka, zmniejszenie przyjmowania pokarmów oraz obniżenie przyrostu masy ciała.

Domniemanym receptorem dla obestatyny jest receptor 39 powiązany z białkiem G (*GPR39 - ang. G protein-coupled receptor 39*).

W 2010 r. Julio-Pieper i wsp. opisali aktywność metabotropowych receptorów 7 dla glutaminianinu w jelicie grubym u myszy. Wyniki przeprowadzonego badania wykazały wysoką ekspresję *mGlu7* w błonie śluzowej jelita grubego myszy. Ponadto badacze udokumentowali, iż aktywacja receptorów *mGlu7* znacząco zwiększała *in vivo* zawartość wody w kale, co ma znaczenie przeciwarzarciowe. Eksperyment ten potwierdza funkcjonalne znaczenie ekspresji mRNA receptorów *mGlu7* w okrężnicy [115].

Celem pracy było ustalenie udziału ghreliny i obestatyny oraz ich receptorów, a także receptora metabotropowego 7 dla glutaminianu w patogenezie przewlekłego czynnościowego zaparcia u dzieci.

Do badania zostało włączonych 150. pacjentów (114. dzieci z zaparciem oraz 36. dzieci bez zaparcia, prezentujących zaburzenia z koniecznością różnicowania z organicznymi przyczynami chorób). U wszystkich pobrano surowicę krwi w celu oceny stężenia ghreliny i obestatyny oraz przeprowadzono gastroskopię i sigmoidoskopię w celu pobrania bioptatów z żołądka i odbytnicy do oceny ekspresji mRNA receptorów ghreliny, obestatyny i metabotropowego 7 glutamianu.

Stwierdzono istotne statystycznie mniejsze stężenia ghreliny w osoczu dzieci z zaparciem stolca w stosunku do dzieci z grupy kontrolnej (1,9 ng/ml vs. 2,6 ng/ml, $p < 0,05$). W grupie dzieci z zaparciem zaobserwowano negatywną korelację pomiędzy stężeniem ghreliny a czasem pasażu jelitowego.

Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w medianach wartości stężeń obestatyny pomiędzy grupami ($p = 0,297$). Potwierdzono niższy stosunek wartości stężeń

ghreliny do obestatyny u pacjentów z zaparciem stolca w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej (72,83 vs. 129,58, $p=0,01$).

Stwierdzono wyższe średnie wartości ekspresji mRNA receptorów dla mGlu7 w biopsjach pobranych z błony śluzowej żołądka dzieci z zaparciem stolca niż u dzieci bez zaparcia (32,28 vs. 31,44, $p=0,03$), natomiast w biopsjach pobranych z błony śluzowej odbytnicy zaobserwowano odwrotną zależność, tj. znacznie niższe wartości ekspresji u pacjentów z zaparciem stolca w porównaniu do grupy kontrolnej (31,2 vs. 32,4, $p<0,05$).

Zaobserwowano wyższe średnie wartości ekspresji mRNA receptora dla ghreliny w biopsjach pobranych z odbytnicy dzieci z zaparciem stolca, w porównaniu do grupy kontrolnej (29,35 vs. 28,25, $p<0,05$).

W grupie dzieci z rozpoznaniem zaparciem stolca stwierdzono u ponad połowy pacjentów (64,9%) poszerzenie bańki odbytnicy oraz zwolniony pasaż jelitowy. U ¼ badanych dzieci (25,4%) zaobserwowano poszerzoną bańką odbytnicy z prawidłowym pasażem jelitowym, w pozostałych przypadkach (9,6%) stwierdzono wydłużony pasaż jelitowy oraz prawidłowe wymiary bańki odbytnicy.

Na podstawie wyników badania stężenia ghreliny (istotnie niższe stężenie ghreliny u dzieci z zaparciem niż w grupie kontrolnej oraz silna negatywna korelacja stężenia ghreliny z czasem pasażu jelitowego) wykazano prokinetyczną rolę ghreliny dla żołądka i jelita u dzieci.

Pomimo, że nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w stężeniu obestatyny u dzieci w grupie badanej i kontrolnej, dodatnia korelacja pomiędzy stężeniem obestatyny w surowicy a czasem pasażu jelitowego u dzieci z zaparciem przemawia za hamującą rolę obestatyny w zakresie pasażu treści przez przewód pokarmowy.

Istotnie statystycznie obniżona ekspresja genu receptora metabotropowego 7 w błonie śluzowej odbytnicy u dzieci z chorobą zaparciową w stosunku do grupy kontrolnej przemawia za udziałem tego receptora w regulowaniu motoryki przewodu pokarmowego.

W pracy potwierdzono złożoność mechanizmów czynnościowego zaparcia stolca u dzieci, polegającą na spowolnieniu pasażu jelitowego (*colonic inertia*), na retencji stolca (*outlet obstruction*) oraz postacię mieszaną. Nie odnotowano wpływu badanych enterohormonów na poszczególne postaci zaparcia.