

Dušanka Mičetić - Turk<sup>1</sup>

# Novejša spoznanja o etiologiji kronične vnetne črevesne bolezni

## *Recent Advances in the Etiology of the Chronic Inflammatory Bowel Disease*

---

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** kronična vnetna črevesna bolezen, etiologija

V prispevku so prikazana novejša spoznanja o etiologiji kronične vnetne črevesne bolezni, ki ostaja nejasna, kljub intenzivnim raziskavam.

Vloga sluzničnega imunskega sistema je v zadnjih letih nesporno dokazana v mehanizmu kronične vnetne črevesne bolezni, čeprav učinkoviti mehanizmi bolezni, kot tudi ciljne celice še niso popolnoma prepoznani.

Raziskave so v zadnjem desetletju usmerjene predvsem na imunologijo, genetiko in infektologijo. Kot možne povzročitelje navajajo številne mikrobo, med katerimi so najpogostejši *Mycobacterium paratuberculosis*, virus ošpic in *Listeria monocytogenes*. Vse te raziskave lahko bistveno vplivajo na diagnostiko in zdravljenje klasičnih oblik kroničnih vnetnih črevesnih bolezni in njihovih različic.

---

### ABSTRACT

**KEY WORDS:** inflammatory bowel disease, etiology

In the article recent advances in the etiology of inflammatory bowel disease, which remain unknown despite intensive research effort, are presented. The role of the mucosal immune system in the mechanism of inflammatory bowel disease, have been proven although the effector mechanism as well as target cells have not been precisely identified.

In the past decade, research was directed particularly toward immunology, genetics and infectology. Numerous microbes are mentioned as possible agents, most frequently *Mycobacterium paratuberculosis*, measles virus and *Listeria monocytogenes*. All these studies may have a significant impact on diagnosis and treatment of classical forms of chronic intestinal diseases and their variants.

---

<sup>1</sup> Prof. dr. Dušanka Mičetić - Turk, dr. med., Klinični oddelek za pediatrijo, Splošna bolnišnica Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

## UVOD

Ulcerozni kolitis (UK) in Crohnova bolezen (CB) sta dve glavni obliki kronične vnetne črevesne bolezni (KVČB), katere razlikujemo po njihovih kliničnih, radioloških, endoskopskih in patohistoloških znakih in slikah. Za CB je značilno transmuralno granulomatozno vnetje, ki lahko prizadene vse dele prebavne poti od ust do anusa, in je najpogostejše lokalizirano v področju ileocekalne regije. Vnetni infiltrati vsebujejo limfocite T in B, makrofage in plazmatke. Vnetje pri UK prizadene le sluznico debelega črevesa in danke brez nastajanja granulomov. Prestopanje levkocitov v kripte pripelje do nastanka kriptnih abscesov, ki vsebujejo polimorfonuklearne nevtrofilce, nekrotičen epitelj in kri.

Primeri neopredeljenega kolitisa so pogostejši pri otrocih kot pri odraslih (1), medtem ko mikroskopski kolitis opisujejo angleški avtorji kot asimptomatsko bolezen ali bolezen z minimalnimi znaki, pri kateri najdemo histološke spremembe sluznice črevesja, tipične za KVČB (2).

Za UK in CB sta značilni aktivna akutna in kronična ponavljajoča se vnetja črevesne sluznice. Mnogi avtorji menijo, da so možni skupni imunopatofiziološki procesi, ki vzdržujejo kronično vnetje in poškodbo tkiva (3), ko se enkrat UK in CB začneta.

Limfocitarni kolitis in kolagenozni kolitis (4, 5) sta različici KVČB z različnimi histološkimi slikami, ki dobro reagirata na podobno zdravljenje kot klasične KVČB. Dober odziv na enako zdravljenje govori o povezavi z dvema klasičnima oblikama bolezni.

Iatrogene oblike bolezni, ki nastanejo po operativnih posegih, npr. po kolektomiji in ileoanalni anastomozi *pull-through*, so znatno pogostejše pri bolnikih s KVČB, medtem ko se pri bolnikih s Hirschprungovo boleznijo in polipoznimi sindromi pojavljajo zelo redko (6).

Bolezni, povezane z motnjo delovanja nevtrofilcev, kot npr. kronična granulomatozna bolezen, glikogenoza 1b in primankljaj receptorjev CD<sub>11</sub>-CD<sub>18</sub>, se kažejo s kliničnimi, radiološkimi, endoskopskimi in histološkimi znaki, ki so močno podobni CB (7-9). Te ugotovitve nakazujejo možnost, da se za granu-

lomatoznim vnetjem skriva disfunkcija nevtrofilcev.

Čeprav imata CB in UK dosti skupnega, razlika v lokalizaciji vnetnega procesa, razlike v histološki sliki in imunoloških odzivih kažejo na dve različni bolezni, ki sta rezultat različne imunološke vzpodbude, imata pa podobne genetske in imunoregulatorne nepravilnosti (10).

Kljub intenzivnim raziskavam etiologiji CB in UK ostajata še nejasni. Namen članka je prikazati sodobne poglede in hipoteze o vzrokih KVČB.

## VZROKI KRONIČNE VNETNE ČREVESNE BOLEZNI

Raziskave etiologije KVČB so v zadnjih desetih letih usmerjene na iskanje vzrokov s področja infekcijskih bolezni, imunologije in imunološkega odziva na antigene črevesne flore, genetike, prehrane, toksičnosti različnih substanc in njihovih presnovkov in drugo.

### Okužba

Danes, ko sta vlogi *Helicobacter pylori* v etiologiji ulkusne bolezni in endoteljsko ležeča okužba s klamidijami v aterosklerozi dokazani, postaja pomen raziskav na področju infektologije iz dneva v dan večji. Kot možne povzročitelje navajajo številne mikrobe, med katerimi so najpogostejši *Mycobacterium paratuberculosis*, virus ošpic (paramiksovirus), *Listeria monocytogenes*, pa tudi *Streptococcus sp.*, *E. coli*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile* in drugi.

### Mikobakterija paratuberkuloze (*Mycobacterium paratuberculosis*)

O patogeni vlogi *M. paratuberculosis* se je začelo intenzivno razpravljati 1986. leta, ko so bakterijo odkrili v reseciranem črevesu bolnika s CB (11). Za to bakterijo se je predhodno že vedelo, da je povzročitelj granulomatoznega enterokolitisa pri prežvekovalcih (*John's disease*). Možen način prenosa je mleko okuženih asimptomatskih krav (12). Sanderson in sodelavci (13) so dokazali DNA *M. paratuberculosis* v 65% črevesnih vzorcev bolnikov s CB z uporabo polimerazne verižne reakcije (PCR), medtem ko so pozitivni rezultat dobili

le v 4 % vzorcev bolnikov z UK in 13 % tkivnih kontrol. Rezultati drugih raziskovalnih skupin se gibljejo od 0–72 % (11). Kljub temu, da je *M. paratuberculosis* zelo atraktiven povzročitelj CB, pa v večini primerov verjetno ni etiološki faktor. Pojavnost CB pri ljudeh, ki so v tesnem stiku z bolniki, ni večja kot v normalni populaciji. Verjetno je, da *M. paratuberculosis* kaže večjo invazivnost na že poškodovani sluznici bolnikov s CB kot na sluznici bolnikov z UK in zdravi sluznici. Titer protiteles na *M. paratuberculosis* je pri bolnikih s CB višji kot pri bolnikih z UK in pri kontrolnih osebah. Po resekciji črevesa titer pada skupaj z indeksom aktivnosti KVČB (14). Pozitiven učinek klaritromicina pri bolnikih s CB govori v prid mikrobakteriji kot povzročitelju ne glede na širokospektralni in nespecifični antibiotik (15).

### ***Listeria monocytogenes***

Bolezensko spremenjena sluznica bolnikov s CB vsebuje makrofage in celice velikanke, ki kažejo imunsko odzivnost s protitelesi na *Listeria monocytogenes* (75 % bolnikov s CB v primerjavi s 13 % bolnikov z UK in 0 % kontrol) (16). 83 % bolnikov ima pridruženo okužbo z *E. coli* in *Streptococcus sp.*

### **Virus ošpic**

Leta 1995 je skupina angleških avtorjev (17) postavila zanimivo hipotezo, da stalna okužba endotelijskih celic v mezenteriju z virusom ošpic povzroča fokalno-granulomatozno vnetje, to je granulomatozni vaskulitis kot osnovni patološki proces pri CB.

Med primarno viremijo virus ošpic okuži limfocite oz. limfno tkivo prebavne poti (terminalni ileum kot najpogostejša lokalizacija CB je izredno bogat z limfnim tkivom). Sledi okužba mikrožilnega endotelija, kar vodi v vaskulitis. Sekundarno nastajajo limfocitni skupki in mrtvine povrhnjega epitelijskega celic, kar daje tipično sliko CB (18). V akutni bolezni – ošpicah – lahko nastanejo Koplíkove pege od ust do anusa, kar je zelo podobno aftoidnim ulkusom pri CB (19). Isti avtorji so uspeli dokazati »measles-like« delčke v endotelu, v limfocitih in granulomih črevesne sluznice bolnikov s CB. Uporabili so imunohistokemijske metode, hibridizacijo *in situ* in

elektronski mikroskop, medtem ko drugim avtorjem niti z metodo PCR to ni uspelo (20).

Rezultati epidemiološke študije kažejo, da je pojavnost CB večja pri osebah, cepljenih proti virusu ošpic, kot pri necepljenih osebah (21).

Trenutno se teorija o virusu ošpic kot možnem vzroku KVČB obravnava za neprijetno.

### **Spremenjena črevesna flora**

Že sama zaznavna sprememba črevesne flore v distalnem ileumu in debelem črevesu lahko povzroči vnetje s stalno vzpodbudo imunskega sistema sluznice s sproščanjem molekul, kar spreminja prepustnost sluznice. Pri CB so dokumentirane specifične spremembe anaerobne flore (11). Fekalna koncentracija sojev *Eubacteria*, *Peptostreptococcus*, *Coprococcus* in *Bacteroides*, kot tudi titer serumskih protiteles na te bakterije sta pri bolnikih s CB znatno zvišana (22). Patogena vloga teh bakterij je potrjena z dobrim kliničnim odzivom na metronidazol (23). Izolirani so polimeri celične stene določenih eubakterijskih vrst, ki lahko izzovejo granulomatozno vnetje (24), medtem ko je za *Bacteroides vulgatus* dokazano, da sproži kolitis pri eksperimentalnih živalih (25).

Abnormalni bakterijski presnovki in spremenjeni dejavniki virulence komenzalnih bakterij vplivajo na delovanje epitelijskih celic pri ulceroznem kolitisu in izzivajo kronično sluznično vnetje. Kljub temu, da rezultati še niso popolnoma potrjeni, je nekaj raziskovalnih skupin objavilo svoje rezultate, da imajo bakterije, prisotne v črevesju bolnikov z UK, zvišano epitelijsko adherenco, zvišano produkcijo citokinov in encimov, ki razgrajujejo mucin in hialuronidazo (11).

Nezadostno je raziskana vloga in produkcija superantigena in beljakovine temperaturnega šoka s strani bakterij v črevesju bolnikov s KVČB, ki bi morda lahko razložila poliklonalno T-limfocitno aktivacijo in avtoimuni odgovor epitelijskih celic (26). Vodikov sulfid, ki ga producirajo bakterije debelega črevesa in katerega vsebnost je v črevesni svetlini bolnikov z UK zvišana, selektivno zavira presnovo butirata v epitelijskih celicah debelega črevesa (27). To je najbolj izraženo v distalnem delu debelega črevesa, kjer kratkoveržne

maščobne kisline služijo kot vir goriva. Koncentracija kratkoverižnih maščobnih kislin v svetlini je zmanjšana pri bolnikih z UK, zato Roediger (27) je postavil hipotezo, da je UK bolezen stradanja epitelnih celic.

### Poškodovana sluznična pregrada

V svetlini distalnega ileuma in debelega črevesa so visoke koncentracije bakterij, bakterijskih sestavin, antigenov hrane, prebavnih encimov in žolčnih kislin, ki so sposobne aktivirati imunske celice in sprožiti poškodbo tkiva (11). Normalno vnetne celice uspešno onemogočajo in blokirajo sekretorni imunoglobulini, proteolitični encimi, sluz in povezave med epitelijskimi celicami (28). Zvišana prepustnost (permeabilnost) sluznice v distalnem črevesju omogoča vstop toksinov in antigenov, ki zmanjšujejo in/ali onemogočajo gostiteljevo obrambo. V normalnih pogojih specializirane epitelijske celice (celice M) na Peyerjevih ploščah in limfoidnih foliklih prenašajo makromolekule in pogojujejo normalen, kontroliran imunski odziv. Zdrav, nepoškodovan epitelij predstavlja relativno neprehodno oviro. Pri vnetju brez ulceracij, v subkliničnih primerih KVČB in pri zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki – NSAID, je epitelij prepusten in je zato vdor bakterijskih produktov v notranjost celic možen. Pri že razvitem vnetju črevesne sluznice z ulceracijami pride do sekundarnega vdora bakterij in neomejenega vnosa bakterijskih produktov in antigenov, ki še dodatno stopnjujejo vnetje. Sistemski vnos bakterijskih produktov prek limfatične in portalne cirkulacije se kaže z zunajčrevesnimi manifestacijami. Pri ulceroznem kolitisu se omenja (29), da sprememba mucina in povezava z lecitinom lahko škodljivo vplivata na funkcijo sluznične pregrade. Epitelijske celice debelega črevesa imajo pri bolnikih z UK specifično motno v presnovi kratkoverižnih kislin, kar se razlaga z vplivom višjih koncentracij vodikovega sulfida v svetlini črevesa na le-te (27). Vzrok motene funkcije je lahko stradanje epitelijskih celic, prezgodnja celična smrt, apoptoza celic in neuspešna obnova epitelijskih celic po lokalni poškodbi.

Sluznična prepustnost je pri bolnikih s CB povečana, sicer še ni jasno, ali gre za pri-

marno ali sekundarno prepustnost (30). Približno 10% asimptomatskih družinskih članov, bolnikov s CB, ima povečano prepustnost črevesne sluznice (30), ki še poraste do 27%, če te osebe uživajo nesteroidna protivnetna zdravila (31). Taka opažanja govorijo v prid hipotezi, da je povečana sluznična prepustnost v CB genetsko določena. Narava difuzne poškodbe črevesne sluznice v CB, celo če gre za histološko normalno sluznico, bolj govori za primarno motnjo (33).

### Defektna imunoregulacija

Neppravilna ali motena regulacija sluzničnega in systemskega imunskega sistema lahko pripelje do vnetnega odgovora na ubikvitarne črevesne bakterije ali do avtoimunega odziva na sluznične antigene. Imunski sistem je reguliran z ravnovesjem med pro- in protivnetnimi molekulami in imunoregulatornimi celicami, kot je prikazano v tabeli 1.

Tabela 1. Ravnovesje med protivnetnimi in imunosupresivnimi mediatorji (32).

Provnetni	Protivnetni
IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$	IL-1RA, TNF veziljivi proteini
IL-8, gro, MCAF	TGF- $\beta$
IL-2, IFN- $\gamma$ (TH1)	IL-4, IL-10, (TH2)
Txa2, LTB4	PGE2, PGI2
Sub P, TSH	VIP, cortisol

Povečana produkcija provnetnih mediatorjev in pomanjkljiva produkcija imunosupresivnih dejavnikov pripelje do neuravnoveženega imunskega odziva, kar se konča s kroničnim, ponavljajočim se vnetjem. Opisujejo nekaj primerov motene regulacije, razmerje med interleukinom 1 (IL-1) in endogenim zaviralcem IL-1 receptor antagonistom (IL-1RA) je pomembno znižano pri bolnikih s CB in UK v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami (33). Razvoj parazitskih boleznih je pri miših odvisen od indukcije limfocitov TH-1 ali TH-2. TH-1 celice izločajo IL-2 in IFN- $\gamma$ , kar sproži celično posredovan imunski odziv. Limfociti TH-2 izločajo IL-4, IL-5 in IL-10, ki stimulirajo humoralne in preobčutljivostne reakcije. Te študije kažejo, da je CB povezana s TH-1 profilom limfokinov, medtem ko je UK povezan s TH-2 (34, 35).

Podatki raziskav na eksperimentalnih živalskih modelih dokazujejo pomen regulacije T-limfocitov v sluznični homeostazi. Tako delecija gena za IL-10 ali sprememba gena TGF- $\beta$  povzroči kronično vnetje črevesa, kar potrjuje imunosupresivni učinek teh citokinov na črevo (35). Genska delecija IL-2 ali receptorjev celic T se prav tako kaže s kolitidom (36). To hipotezo podpirajo dokazi, da določene T-limfocitne podvrste (CD45RB<sup>hi</sup>) sprožijo kolitis pri imunosuprimiranih miših, medtem ko druge podvrste (CD45RB<sup>lo</sup>) lahko preprečijo kronično vnetje (37). Možno je, da imajo bolniki s KVČB podobno spremembo imunoregulatornih mehanizmov celice in njene aktivacije. Schreiber in sodelavci (38) so dokazali pomanjkljiv imunosupresivni odziv mononuklearnih celic periferne krvi bolnikov s CB na IL-4 v primerjavi z zdravimi kontrolnimi osebami. Nevtrofilci in monociti bolnikov s KVČB imajo več membranskih receptorjev in odgovarjajo na kemotaktični formilirani oligopeptid (F-met-lev-phe, FMLP) in endotoksin (lipopolisaharid, LPS) (39).

### **Vpliv prehrane na kronično vnetno črevesno bolezen**

Že 1976. leta nemški avtorji (40) omenjajo, da adolescenti s CB uživajo večje količine sladkarij. Od takrat so mnoge epidemiološke študije poskušale opredeliti mesto sladkorja v patogenezi CB (41). Tako je npr. v holandski študiji (42) dokazana pozitivna povezava med KVČB in uživanjem coca-cole, žvečilnega gumija in čokolade in negativna povezava s sadjem. Postavlja se vprašanje, ali naj zdravniki prepovedo svojim bolnikom tako kot kajenje tudi uživanje sladkorja in čokolade. Angleška multicentrična študija, v katero je bilo vključenih 190 bolnikov s KVČB in 162 kontrolnih oseb, predhodnih rezultatov ni potrdila (43). Vsi preiskovanci so skozi daljše obdobje spremljali vnos saharoze in vlaknate hrane. Razlika med obema skupinama ni bila ugotovljena.

Zadnja leta je odkritje, da elementarna hrana celo pri 90 % bolnikov s CB lahko pripelje do izboljšanja, pospešilo raziskave o vplivu hrane na KVČB (44). Žal še ni ugotovljena univerzalna dieta, ki bi podobno kot pri bolnikih s celiakijo lahko pomagala vsakemu bol-

niku s KVČB. Vsak posamezni bolnik mora izgraditi svojo individualno dieto in režim prehrane, ki mu pomaga, da ostane brez simptomov.

Bolj kot sladkor so v patogenezo in klinični potek bolezni vključene maščobe. Pri bolnikih s KVČB je povečana koncentracija prostanglandina E2 in levkotriena B4 (44), katerih prekursorji so arahidonska kislina oz. omega 3 maščobe, ki imajo po najnovejših raziskavah (45) imunomodulatorne in protivnetne učinke. Ker so omega 3 maščobe del ribjega olja, se intenzivno raziskuje vpliv ribjega olja na KVČB (46).

Epidemiološke študije na Japonskem kažejo porast pojavnosti CB (47). To povezujejo s spremembami načina prehrane na Japonskem, kjer danes uživajo več omega 6 kot omega 3 maščob. Kateri je mehanizem delovanja omega 3 maščob, še ni popolnoma jasno. Izgleda, da je odstotek energije, ki jo dolgoverižni trigliceridi (LCP) dajejo v prehrani, tisti dejavnik, ki vpliva na KVČB (48). Na drugi strani povečan vnos omega 6 linske kisline vpliva na povečano sintezo vnetnih prostanglandinov (49). Vloga hrane je bila v etiologiji KVČB dolgo zanemarjena. Stališče, kot je Korelitzovo (50), da »specifična restrikcija hrane nima mesta v zdravljenju CB«, se v zadnjih letih spreminja, še posebej na podlagi japonske izkušnje. Da bolniki s CB uživajo več sladkorja, je posledica njihove dobre izkušnje, da s sladkorjem vplivajo na lakoto brez strahu, da bi imeli bolečine ali drisko. Zato danes mnogi dietetiki priporočajo bolnikom s CB čisto saharozo. Priporočil o optimalnem vnosu maščob še nimamo, kljub temu da igrajo dolgoverižni trigliceridi in omega 6 maščobne kisline pomembno vlogo v patogenezi CB (51).

### **Genetski vplivi**

Zelo pomemben dejavnik tveganja za razvoj KVČB je pozitivna družinska anamneza. Več raziskav je dokazalo družinsko kopičenje bolnikov s KVČB (52, 53). Tako ima 15 % bolnikov s KVČB brata, sestro, starše ali otroke s KVČB. Ta odstotek je višji (nad 30 %), če raziskujemo širšo družino (53). Prevalenca Crohnove bolezni je med najožjim sorodstvom 5- do 30-krat večja kot v splošni populaciji.

Zelo veliko tveganje za razvoj KVČB imajo otroci z obema bolnima staršema (54). V isti družini se lahko pojavita obe bolezni.

Zelo pomemben dejavnik za razvoj KVČB je vpliv rase in etnični vpliv. Tako se bolezen pogosteje pojavlja pri beli kot pa pri črni ali rumeni rasi, med belci pogosteje pri Židih (55). Nekatere redke genetske motnje kot npr. Turnerjev sindrom, Hermansky-Pudlak sindrom, Blau sindrom, glikogenoza tip 1b, cistična fibroza, so pogosteje pridružene KVČB (56). Pridruženo se pojavljajo tudi družinska luskavica, ankilozantni spondilitis, primarni sklerozantni holangitis.

Doslej gen ali genski označevalec za CB in UK še ni odkrit. Največ možnih kandidatnih genov pripada glavnemu histokompatibilnemu kompleksu (MHC), ki vključuje HLA-gene, glede na to, da so prav ti najpomembnejši pri spoznavanju antigenov in v imunskem odzivu. V zadnjih letih se evaluirala vse več novih kandidatnih genov iz kompleksa non-HLA. V tabeli 2 in tabeli 3 so prikazani kandidatni geni HLA in non-HLA.

Mnogi od genov, ki se pojavljajo kot potencialni kandidati v povezavi s KVČB, kažejo polimorfizem. Zato je težko brez študij, opravljenih na velikem številu bolnikov, ugotoviti tip napačne oz. gen in njegovo funkcijo. Le za genomsko področje IBD1 (gre za pericentromero kromosoma 16) je jasno potrjena povezava s CB (57). Presejanje genoma kaže na možno povezavo s kromosomi 12, 7q in 3p. Verjetno bodo v naslednjih letih genetske raziskave temeljno vplivale na razumevanje patogeneze KVČB.

Tabela 2. HLA kandidatni geni za kronično vnetno črevesno bolezen.

Crohnova bolezen	HLA-A2, DR1/DQW5, DR4, DRB3*0301
Ulcerozni kolitis	HLA-B5, B27, DRB1*103

Tabela 3. Kandidatni geni non-HLA za kronično vnetno črevesno bolezen.

Kromosom	Gen	Bolezen
2p	NRAMP (Natural resistance associated macrophage protein)	KVČB
2q	IL-1 receptor antagonist	UK
6p (MHC)	TAP2 (Transporter associated with antigen processing)	KVČB
6p (MHC)	Tumor necrosis factor locus	CB
7q	T-cell receptor	KVČB
19p13	Intracellular adhesion molecule-1	KVČB

## Avtoimunska reakcija

Avtoimunost je trenutno malo verjetna obrazložitev za CB, medtem ko se UK kaže z nekaterimi avtoimunskimi pojavi, ki govorijo za preveliko občutljivost imunskega sistema. Antinevtrofilna citoplazmatska protitelesa (ANCA) so pozitivna pri 60–70% bolnikov z UK in sklerozantnim holangitisom, pri 5–20% bolnikov s CB in manj kot 5% pri zdravih osebah. ANCA je lahko pozitivna pri bolnikih z vaskulitisom in drugimi avtoimunskimi boleznimi. Pri bolnikih z UK se v 20–60% odkrijejo protitelesa na epiteliju debelega črevesa, ki pa so pozitivna pri samo 3% bolnikov s CB. Predpostavlja se, da je protein 40KD antigen, dejavnik avtoimunskega odziva in odgovoren za patološko dogajanje pri UK (58, 59).

## Kisikovi prosti radikali

Poškodba tkiva pri KVČB je delno posledica nastajanja kisikovih radikalov. Pod vplivom delovanja bakterijskih produktov prvi korak v poškodbi fagocitov opravijo vnetni mediatorji in citokini (60). Temu sledi stimulacija z drugimi presnovki, npr. FMLP, ki vpliva na nastajanje superoksidnih anionov ( $O_2^-$ ), hidroksiradikalov ( $OH^-$ ) in vodikovega peroksida ( $H_2O_2$ ), ki vsi poškodujejo tkivo.

Črevesna sluznica vsebuje malo encimov, ki razgrajujejo kisikove radikale, kot so superoksidna dismutaza, katalaza, glutathion-peroksidaza in drugi (61). Pomen toksičnih kisikovih presnovkov se v patogenezi KVČB v zadnjem obdobju evaluirala tudi terapevtsko z uporabo antioksidantov.

## ZAKLJUČEK

V zadnjih 10 letih je na področju razumevanja etiologije in patogeneze KVČB narejen



velik napredek (62). Kljub intenzivnim raziskavam pa etiologija še ni povsem pojasnjena. Tudi ni pojasnjeno primarno dogajanje, ki sproži vnetni odziv sluznice. Raziskave so v zadnjem desetletju usmerjene v iskanje široke palete vzrokov KVČB, predvsem pa v imunologijo in genetiko. Podobnost patološkega dogajanja pri različnih boleznih, CB in UK, kjer

je v ozadju aktivacija celic T, govori tudi, da je v etiologiji verjetno več dejavnikov.

V naslednjih letih največ pričakujemo od raziskav na področju genetike in odkrivanja imunoloških mehanizmov. Te raziskave lahko bistveno vplivajo na diagnostiko in zdravljenje klasičnih oblik KVČB in njegovih variant.

## LITERATURA

1. Seidman E. Inflammatory Bowel Disease. In: Silverman A, Roy C, Alagille D, eds. *Pediatrics Clinical Gastroenterology*. 4<sup>th</sup> Edition. St. Louis: C. V. Mosby Co; 1994. p. 851-5.
2. Kingham JC. Microscopic colitis. *Gut* 1991; 32: 234-5.
3. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 928.
4. Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM. Lymphocytic (microscopic) colitis. Clinical pathological study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1730.
5. Stampfe DA, Friedlam LS. Collagenous colitis: pathophysiologic considerations. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 705.
6. Phillips SF. *Non-specific inflammation after new surgical procedures: the »pouchitis« syndrome*. In: Trends in Inflammatory Bowel Disease Therapy. Falk symposium 56.
7. Williams CN, Kluwer. Hingram; 1994. p. 291-5.
8. Baehner RL. Chronic granulomatous disease of childhood: clinical, pathological, biochemical, molecular and genetic aspects of the disease. *Pediatric Pathology* 1990; 10: 143-7.
9. Couper R, Kapelushnik J, Griffiths AM. Neutrophil dysfunction in glycogen storage disease 1b: association with Crohn's-like colitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 549-53.
10. Gurbindo C, Seidman SG. Gastrointestinal manifestations of immunodeficiency status. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker Smith JA, Watkins B, eds. *Pediatrics Gastrointestinal Disease*. Philadelphia: Decker; 1991. p. 503-26.
11. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24, 3: 475-505.
12. Sartor RB. *Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis and experimental intestinal inflammation*. In: Kirsner JB, Shorter RB, eds *Inflammatory Bowel Disease*, edn 4. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. p. 96-124.
13. Sweeney RW, Whitlock RH, Rosenberg AE. Mycobacterium paratuberculosis cultured from milk and supramammary lymph nodes of infected asymptomatic cows. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 166-71.
14. Sanderson JD, Moss MT, Tizard ML. Mycobacterium paratuberculosis DNA in Crohn's disease. *Gut* 1992; 33: 890-6.
15. Krenzpaintner G, Das PK, Stonkhorst A, Slob AN, Stromayer G. Effect of intestinal resection on serum antibodies to the mycobacterial 45/48 Kilodalton doublet antigen in Crohn's disease. *Gut* 1995; 37: 261-366.
16. Graham DY, Al-Assi MT, Robinson M. Prolonged remission in Crohn's disease following therapy for Mycobacterium paratuberculosis infection (abstract). *Gastroenterology* 1995; 108: 826.
17. Sartor RB. Microbial factors in chronic intestinal inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 1996; 12: 327-33.
18. Wakefield AJ, Ekobom A, Dhillon AP, Pittolo RM, Pounder RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 911-6.
19. Norby E, Oxman MN. Measles virus. In: Fields BN, ed. *Virology*. New York: Raven; 1990. p. 1013-44.
20. Corbett EH. The visceral lesions in measles with a report of Koplick spots in colon. *Am J Pathol* 1995; 21: 915-9.
21. Lizuka M, Nokagomi O, Chita M, Ueda S, Mesamune O. Absence of measles virus in Crohn's disease. *Lancet* 1995; 345: 660.
22. Thompson NP, Montgomery SM, Power RW, Wakefield AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease. *Lancet* 1995; 345: 1071-4.
23. Van de Merwe JP, Schroder AM, Wensinek F. The obligate anaerobic faecal flora of patients with Crohn's disease and their first-degree relatives. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1125-31.
24. Sutherland L, Singleton J, Sessions J. Double-blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32: 1071-5.
25. Schwab JH. Phlogistic properties of peptidoglycan-polysaccharide polymers from cell walls of pathogenic and normal flora bacteria which colonize humans. *Infect Immunol* 1993; 61: 4535-9.
26. Musch MW, Chang EB. Diarrhea in inflammatory bowel disease. In: Targan SR, Shanhan F. *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. p. 239-54.

27. Shanahan F. Pathogenesis of ulcerative colitis. *Lancet* 1993; 342: 407-11.
28. Roediger WE, Duncan A, Kapanis O. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: Implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993; 104: 802-19.
29. Parkos CA, Colgan JP, Delp C. Neutrophil migration across a cultured epithelial monolayer elicits a biphasic resistance response representing sequential effects on transcellular and paracellular pathways. *J Cell Biol* 1992; 117: 575-84.
30. Rhodes JM. Colonic mucus and mucosal glycoproteins. The key to colitis and cancer. *Gut* 1989; 30: 1160-6.
31. May GR, Sutherland LR, Meddings JB. Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 104: 1627-32.
32. Pironi L, Miglioli M, Ruggeri E. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on intestinal permeability in first degree relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 679.
33. Casellas F, Guarner F, Antolin A. Abnormal leukotriene C4 release by unaffected jejunal mucosa in patients with inactive Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 517-22.
34. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ. Interleukin-2 and interferon-gamma secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology* 1993; 78: 127-31.
35. Mulbin GE, Lazenby AJ, Harris ML. Increased interleukin-2 messenger RNA in the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1620-7.
36. Kuhn R, Lohler J, Rennick D. Interleukin 10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-79.
37. Sadlack B, Merg H, Schoske H. Ulcerative colitis-like disease in mice with a disrupted interleukin-2 gene. *Cell* 1993; 75: 253-61.
38. Morrissey PJ, Charrier K, Braddy S. CD4+ T cells that express high levels of immunodeficient mice. Disease development is prevented by cotransfer of purified CD4+T cells. *J Exp Med* 1993; 178: 237-44.
39. Schreiber S, Heinig T, Panzer U. Impaired response of activated mononuclear phagocytes to interleukin-4 in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 21-33.
40. Anton PA, Targan SR, Shanahan F. Increased neutrophil receptors for and response to the proinflammatory bacterial peptide formylmethionyl-leucyl-phenylalanine in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1989; 98: 20-8.
41. Martini GA, Brandles JW. Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr* 1976; 54: 367-71.
42. Miller B, Fervers F, Rohbeck R, Strommeyer B. Sugar consumption in patients with Crohn's disease. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 1976; 82: 922-4.
43. Reif S, Klein I, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 754-60.
44. Ritchie JK, Wadsworth J, Lennard-Jones JE, Rogers E. Controlled multicentre therapeutic trial of an unrefined carbohydrate, fibre-rich diet in Crohn's disease. *BMJ* 1987; 295: 517-20.
45. Calder PC. Immunomodulatory and antiinflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Proc Nutr Oc* 1996; 55: 737-74.
46. Belluzi A, Brisgnola C, Campieri M, Pera A, Boschi S, Miglioli M. Effect of an enteric coated fish oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1557-60.
47. Shoda R, Matuneda K, Shiaeru Y, Ueda N. Epidemiologic analysis of Crohn's disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates in the increased incidence of Crohn's disease in Japan. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 741-5.
48. Middleton SJ, Rucker JT, Kirby GA, Riordan AM, Hunter JO. Long-chain triglycerides reduce the efficacy of enteral feeds in patients with active Crohn's disease. *Clin Nutr* 1995; 14: 229-36.
49. Fernandez-Banares F, Cabre E, Gonzales-HuixF, Gassuli MA. Enteral nutrition as primary therapy in Crohn's disease. *Gut* 1994; 55 Suppl 1: 559.
50. Korelitz BI. Therapy of inflammatory bowel disease, including use of immunosuppressive agents. In: Farmer Rb, ed. *Clinics in gastroenterology*. London: Saunders; 1980. p. 331-49.
51. Hunter J.G. Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 231-3.
52. Sutherland LR. Risk factors in inflammatory bowel disease. In: Shaffer E, ed. *Medical management of inflammatory bowel disease*. Montreal: Medicoapea International Inc 1992. p. 19-25.
53. Erholm M, Munkholm P, Leingholz E. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Eng J Med* 1991; 324-84.
54. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1638.
55. Yang H, Shohat T, Rotter JI. The genetics of inflammatory bowel disease. In: Mac Dermott RP, Stenson WF. *Inflammatory Bowel Disease*. New York: Elsevier; 1992. p. 17-51.
56. Cho JH, Brant SR. Genetics and genetic markers in inflammatory bowel disease. *Cur Opin Gastroenterol* 1998; 14: 283-8.



57. Hugot JP, Leurent-Puig P, Gower-Rausseau C, Olson JM. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821-3.
58. Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease. Are they important? *Gastroenterology* 1994; 107: 576-89.
59. Das KM, Dasgupta A, Mandal A. Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin. A clue to the pathogenetic mechanism for ulcerative colitis. *J Immunol* 1993; 150: 2487-93.
60. Williams JB. Phagocytes, toxic oxygen metabolites and inflammatory bowel disease: implications for treatment. *Ann Roy Coll Surg Eng*; 72: 243.
61. Grisham MB, MacDermot RP, Deiteh EA. Antioxydant enzyme activities in the human colon. *Gastroenterology* 1998; 96: 185.
62. Papadakis KA, Targan SR. Current theories on the causes of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 283-96.

Prispelo: 9. 9. 1999