

Etiologie a patogeneze idiopatických střevních zánětů

Milan Lukáš

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE Lighthouse a 1. LF UK, Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

Souhrn

Zdeněk Mařatka byl prvním lékařem, který podrobně seznámil českou odbornou veřejnost s problematikou idiopatických střevních zánětů, kterým se celý život systematicky věnoval. Vytvořil vlastní originální hypotézu – dvousložkovou teorii vzniku ulcerózní kolitidy, kterou po celý život rozvíjel a zdokonaloval. Jeho význam a přínos pro poznání ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci je naprosto výjimečný, a to i z hlediska mezinárodního. Ačkoli prvotní příčina vzniku idiopatických střevních zánětů zůstává navzdory téměř stoleté historii neznámá, základní a klinický výzkum přináší množství nových poznatků o jejich etiologii a patogenезi. Je zřejmé, že pro vznik střevních zánětů je nezbytná vzájemná interakce vnitřních a zevních faktorů, které se uplatňují u konkrétních jedinců v různé míře. Mezi vnitřními faktory zaujímá klíčový vliv dědičnost, která formuje reaktivitu imunitního systému. Ze zevních faktorů je významné složení mikrobiální flóry střeva, kouření a psychický stres.

Klíčová slova: Crohnova choroba – etiologie – patogeneze – ulcerózní kolitida

Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases

Summary

Zdeněk Mařatka has been the first physician, who had brought a new information for the Czech medical community with topic of inflammatory bowel diseases, which had been systematic studied for him. He had prepared an original theory – two component hypothesis about origin of ulcerative colitis, which had been developed and innovated by him for long time. From the international point of view, Mařatka has had an extraordinary impact and significant contribution for recognition of ulcerative colitis and Crohn's disease. Despite the fact that the true origin of ulcerative colitis and Crohn's disease (UC) still remain elusive, basic as well as clinical research bring many new data on etiology and pathogenesis of this inflammatory condition. It seems clear that IBD originate from interaction of several intrinsic and extrinsic factors that contribute individually in a particular patient. Among internal factors the genes play an important role, because its influence on the mucosal immunity system and immunological response. Among the external factors importance are recognized the gut microbiota content, cigarette smoking and psychological stress.

Key words: Crohn's disease – etiology – pathogenesis – ulcerative colitis

Historické souvislosti

Osobnost a dílo prof. Zdeňka Mařatky patří bezpochyby k velkým fenoménům české medicíny 20. století. Mařatkovy první zkušenosti s vnitřním lékařstvím se vyvíjely na II. interní klinice Všeobecné nemocnice v Praze, která byla od rozdělení Karlovy univerzity v roce 1882 na českou a německou část první a také jedinou domácí základnou vnitřního lékařství a neurologie. Pobyt na této klinice od poloviny 30. let minulého století (1936) umožnil Mařatkovi blíže se seznámit s prof. J. Pelnářem, který byl v meziválečné době nepochybně autoritou a udával vnitřnímu lékařství trend. Pelnářova organizace interní kliniky, kterou provedl po převzetí II. interny po svém předchůdci a učiteli prof. Thomayerovi

na počátku 20. let minulého století, přechkala téměř celé 20. století! Až na samém konci minulého století došlo k další změně v organizaci českých interních klinik, které se monoprofilizovaly, podle jednotlivých podoborů vnitřního lékařství. Před tím byly interní kliniky zaměřeny multioborově tak, že jednotlivá oddělení byla systematicky rozvíjena habilitovanými odborníky, kteří si vytvářeli specializované pracovní týmy. Velkou výhodou byla provázanost a mezioborová spolupráce udržující vysokou odbornou úroveň a všestrannost celé kliniky. Později, v době překotného rozvoje jednotlivých podoborů vnitřního lékařství, ke kterému došlo v 90. letech minulého století, se stal tento koncept na úrovni klinických pracovišť již nevyhovující. Mařatka

byl na počátku 40. let 20. století vyzván prof. Pelnářem, aby nahradil na klinice doc. A. Gjuruče, jenž byl popraven nacisty a byl původně pověřen vedením gastroenterologické a hepatologické skupiny. Mařatka svého předchůdce nejen dokonale nahradil, ale také v tomto oboru dosáhl skutečné světové proslulosti, respektu a uznání. Navzdory významným osobním a profesním omezením, kterým byl ze strany českých komunistů později vystaven, se stal skutečnou a uznávanou mezinárodní celebritou. Na domácím poli je Mařatkův význam zásadní a nepřehlédnutelný především v oblasti idiopatických střevních zánětů (inflammatory bowel disease – IBD), avšak na poli mezinárodním se stal světovou celebritou především v oblasti digestivní endoskopie. Jeho Terminologie digestivní endoskopie se stala kultovní monografií, která byla přeložena do 13 jazyků a dočkala se celkem 5 vydání. V oblasti IBD se uplatnil Mařatkův geniální pozorovací talent a úžasný dar syntetického myšlení, který byl předpokladem pro to, aby vytvořil originální teorii vzniku střevních zánětů. Tuto představu celý život dopracovával a podporoval výsledky vlastních výzkumných prací. Bohužel, jeho důmyslná a logicky koncipovaná teorie nebyla ve světě nikdy široce akceptována a nebyla a dosud není ve světovém písemnictví ani více citována. Mařatkova „dvousložková“ teorie vzniku ulcerózní kolitidy (UC) je však stále aktuální a při bližším zkoumání se velmi podobá soudobým teoriím o etiologii a patogenese střevních zánětů.

Mařatkova dvousložková patogenetická hypotéza

Od počátku 40. let minulého století se začal Mařatka intenzivně věnovat problematice ulcerózní kolitidy. Jednalo se v té době o vzácné, avšak velmi závažné smrtelné onemocnění: na klinické pracoviště byli přijímáni nemocní s krvavými průjmy, kachetičtí nebo septičtí. Mortalita se u těchto pacientů pohybovala kolem 40 %. U jedné mladé pacientky s těžkou atakou UC, která od počátku stanovení diagnózy stonala velmi špatně a měla trvalou a progredující aktivitu nemoci, došlo po podání krevních převodů, které byly v této době základním léčebným postupem u těžkých pacientů s UC, k těžké posttransfuzní reakci. Důvodem byla nejspíše inkompatibilita krevních skupin se vznikem šokového stavu nemocné. Naštěstí tento kritický stav nemocná přežila a nejen to, ulcerózní kolitida byla u ní po této příhodě zcela vyhaslá a také v následujících letech nevypukla žádnou další recidivou choroby. Toto pozorování vzbudilo u Mařatky přesvědčení, že vlastní patogenetický proces při ulcerózní kolitidě je vyvolán imunitními mechanismy a septicko-toxický průběh nemoci je otázkou superinfekce. Výzkumně se některým imunologickým jevům věnoval Mařatka v roce 1947 a ještě před komunistickým převratem stačil realizovat jednoroční stáž na výzkumném a klinickém gastroenterologickém pracovišti prof. A. C. Ivyho v Chicagu. Zde se také seznámil s pracemi G. Schwarzmanů, který v roce 1937 publikoval

výsledky pokusů, které jsou od té doby označovány jako Schwarzmanův fenomén. Jde o to, že senzibilizace kůže pokusného zvířete lokální aplikací bakterií s následným intravenózním podáním bakteriálního toxinu vede ke vzniku těžkých zánětlivých změn a rozpadu tkáně v místě senzibilizované kůže. Tímto mechanismem se později Mařatka snažil vysvětlit podstatu vzniku katarálně-hemoragického zánětu na sliznici tlustého střeva, jako reakci senzibilizované tkáně (sliznice tlustého střeva) na bakteriální střevní flóru u predisponovaných nemocných, u kterých k vyvolání lokální reakce předchází celkový inzult, jakým je např. celková infekce, psychický stres apod. Po návratu z USA domů prováděl na II. interní klinice Všeobecné nemocnice v Praze klinický výzkum, který byl zaměřen na vysvětlení příčiny vzniku a periodického průběhu UC. Na základě výsledků z laboratorních a klinických studií provedených v době války v roce 1947 vytvořil Mařatka „dvousložkovou hypotézu“ vzniku UC, kterou v pozdějších letech dále rozpracoval. Základem dvousložkové hypotézy je představa, že neznámá primární složka vede ke vzniku hemoragického a katarálního zánětu sliznice tlustého střeva – vlastní ulcerózní kolitidě. U této primární příčiny předpokládal vzájemnou interakci zděděné vlohy a abnormální imunitní odpovědi. Předpokládal, že UC (podle Mařatky správněji idiopatická proktokolitida) je sama o sobě relativně mírným onemocněním, avšak s typickým periodickým průběhem. Sekundární komponentou UC jsou superponované změny nasedající na katarální zánět sliznice tlustého střeva a jsou vyvolány nespecifickou infekční příčinou střevními mikroorganismy. Tento druhý „zásah“ je pak odpovědný za vznik těžce probíhající a extenzivní formy ulcerózní kolitidy s lokálními a systémovými změnami a dlouhodobými následky. Tyto druhotné změny potlačují charakteristický morfologický vzhled (katarální zánět) a také periodický průběh zánětu. Rovněž histologické změny jsou u těchto forem UC diametrálně odlišné od jejich časných fází. Potenciálním nedostatkem této hypotézy je klinická zkušenost, podle níž pacienti s těžkou formou UC dlouhodobě neprofitují z antibiotické terapie. Tato hypotéza rovněž nedokáže vysvětlit vznik ostrého přechodu mezi zdravou a zánětlivě změnou sliznicí, což je fenomén pro UC přímo typický. Mařatka až později v průběhu 60. let minulého století preferoval označení nemoci jako idiopatická proktokolitida, který z terminologického hlediska přiléhavěji vystihuje základní charakteristiky nemoci, je však neznámým pojmem na mezinárodní scéně a také v anglosaské literatuře. I z tohoto důvodu je označení – ulcerózní kolitida – užíváno u nás v posledních 20 letech mnohem častěji. Na závěr své klinické kariéry v roce 1984 připravil Mařatka obrovský soubor nemocných s IBD zahrnující 959 případů UC a 303 pacientů s Crohnovou chorobou. Jednalo se o několik generací převážně českých pacientů, u kterých diagnóza obou onemocnění byla provedena na základě klinického průběhu nemoci, irigografického vyšetření a rigidní rektoskopie.

Dřívější teorie – hygienická hypotéza

Relativně vysoký výskyt ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci v ekonomicky vyspělých zemích Evropy a Severní Ameriky je hlavní oporou tzv. hygienické hypotézy. Představa je založena na tom, že u dětí v ekonomicky vyspělých zemích, které žijí od v extrémně čistém, neinfekčním prostředí, nedochází ke správnému vývozu imunitního systému, což u některých z nich vede ke vzniku autoimunitně podmíněným onemocněním. Důležitou úlohu pro formování a maturaci střevního imunitního systému měli ve fylogeneze člověka cizopasnici, především červi, kteří pravidelně osidlovali trávicí trakt malých dětí. V současné době jsou důkazy proto, že červi příznivě ovlivňují imunitní systém střeva a brání vzniku nepřiměřené imunitní reakci na antigeny přicházející z lumen střeva. Hypotéza, která je v anglosaském písemnictví parafrázovaná názvem „old friends hypothesis“ vysvětluje, že snižování výskytu infekčních onemocnění vedlo k významnému navýšení incidence střevních zánětů a také jiných imunitně zprostředkovaných chorob. Mnohočetné receptory na povrchu buněk zúčastněných v systému přirozené imunity jsou schopné rozpoznat nejrůznější „staré přátele“, jako jsou komenzální bakterie, některé červi, saprofytické rostoucí mykobakterie a jiné mikroorganismy bez toho, aby indukovaly další reakce ze strany imunitního systému. Antigeny těchto mikrobů jsou důležité ke stimulaci dendritických buněk a vedou také k jejich maturaci. Nezralé dendritické buňky mohou aktivovat a nadměrně stimulovat jiné regulační buňky, které pak nesou odpovědnost za porušení rovnováhy mezi Th1 a Th2 subpopulacemi CD4⁺ T-lymfocytů a regulačními T_{reg}-lymfocyty. Za fyziologických podmínek se imunokompetentní buňky mohutného lymfatického systému střeva nezúčastní žádné reakce na přicházející antigeny, kdežto u osob, u kterých dojde ke vzniku IBD, se vyvíjí abnormální reakce, při které imunokompetentní buňky, jež nebyly vystaveny patřičnému vlivu mikrobiální střevní flóry v časně fázi života, indukují trvalou záneřlivou reakci ve sliznici střeva. Přechod od imunitní tolerance k agresivní imunoreaktivitě je vyvolán nadměrnou a neadekvátní stimulací systému přirozené a následnou stimulací získané (adaptivní) imunity. Tyto představy jsou důležité pro posouzení významu střevní flóry za patologického stavu (dysbióza) i pro nové možnosti léčby.

Současná etiopatogenetická teorie vzniku IBD

V současné době všeobecně přijímaná hypotéza vzniku střevních zánětů vysvětluje etiopatogenezi IBD nepřiměřenou reakcí imunitního systému na komenzálně, fyziologicky se vyskytující střevní flóru (mikrobiota) u geneticky predisponovaných osob. Důležitým a modifikujícím faktorem pro vznik obou nemocí je přítomnost různých faktorů zevního prostředí. Tato do určité míry velmi obecná a nekonkrétní hypotéza umožňuje vysvětlit, proč u některých nemocných dochází ke

vzniku ulcerózní kolitidy, kdežto u jiných se objevuje Crohnova nemoc. Podle genetického pozadí a míry expozice rizikovým faktorům zevního prostředí se vysvětluje také vznik rozdílných fenotypických projevů u obou chorob, jejich chování (agresivní/indolentní typ) a odpověď na medikamentózní léčbu. V současné době je zřetelné, že genetická dispozice je zásadní pro vznik Crohnovy choroby, u které se odhaduje až 60–80% podíl v etiologii. Významně menší vliv dědičnosti se předpokládá u ulcerózní kolitidy.

Dědičnost

Existuje již řada důkazů, že genetické vlohky pro vznik IBD jsou nezbytným předpokladem vzniku klinických projevů střevního zánětu u takto stigmatizovaného jedince. Obě nemoci mají komplexní genetické pozadí, v tomto procesu se uplatňuje velké množství genů, které navíc vykazují značnou heterogenitu. V současnosti je známo více než 160 genových lokusů asociovaných s IBD, z toho přibližně jedna třetina má vztah výhradně k ulcerózní kolitidě a zbylé se uplatňují při vzniku CN. Tyto geny, které svému nositeli „poskytují“ vhodný terén pro vznik nemoci, se navíc vzájemně ovlivňují a jejich penetrance je modifikována také působením zevních faktorů. V posledních letech byla provedena řada studií, které monitorovaly genové polymorfismy u pacientů s určitými fenotypickými projevy IBD (tzv. linkage studie). Zásadním přínosem pro studium genetické podstaty IBD bylo zavedení nové techniky testování genomu – tzv. celogenomových asocičních studií (Genom-Wide Association – GWA). Výsledkem bylo odhalení velkého množství kandidátních genových polymorfizmů, které by mohly predikovat riziko vzniku nemoci, klinický průběh a odezvy na léčbu. Několik studií ukázalo, že *NOD2/CARD-15* genový polymorfismus se vyskytuje u 30 % nemocných trpících CN, především v oblasti ileocekální, a to v bělošské populaci Evropy a severní Ameriky, ale u asijské rasy se však prakticky nevyskytuje. Výsledky genetických studií ukázaly, že se jedná o komplexní, polygenní dědičnost s neúplnou a velmi rozdílnou penetrancí.

Abnormální slizniční imunita

Vzájemná interakce mezi imunitním systémem a střevními mikrobioty je zprostředkována řadou mechanismů. Mezi nejdůležitější patří systém tzv. toll-like receptorů (TLR), jež jsou exprimovány na povrchu epitelálních buněk a buněk imunitního systému, a kaskáda intracytosolických signálních receptorů. Bakteriální ligandy (části buněčné membrány, DNA, organel) patogenních mikrobů se vážají na příslušné TLR receptory a indukují řetězovou reakci blokující vstup patogenního mikroorganismu do vnitřního prostředí hostitele. Porucha v rozpoznávání molekulárních znaků patogenní a fyziologické mikrobiální střevní flóry může být odpovědná za vznik chronického zánětu střeva. Antimikrobiální peptidy jsou malé polypeptidy, které zaujímají důležité místo při udržení střevní slizniční bariéry.

Jsou syntetizovány a vylučovány na povrch sliznic, kůže a do různých tělesných tekutin, vyskytují se u všech živých organismů. Dvě skupiny z těchto peptidů – katecidiny a defenziny – mají významné antimikrobiální vlastnosti a zároveň velmi intenzivně komunikují s imunitním systémem. Ovlivňují také další komponenty přirozeného imunitního systému, jako chemotaxi neutrofilních leukocytů a aktivizaci imunitně kompetentních buněk. Defenziny jsou heterogenní peptidy, které jsou produkovány především Panethovými buňkami (α -defenziny), a kolonocyty (β -defenziny). Na rozdíl od CN, jež je charakterizována sníženou expresí α -defenzinů (HD-5 a HD-6), je u nemocných s UC zvýšená produkce β -defenzinů 2, 3 a 4. Navzdory zvýšené produkci β -defenzinů ve sliznici tlustého střeva u nemocných s UC je jejich funkčnost omezena, protože chybí dostatečné množství kvalitního hlenu, který představuje kostru, na které se antibakteriální peptidy drží. U nemocných s CN postihující terminální ileum je aktivita defenzinů výrazně snížena, což se odráží v bakteriální invazi do sliznice. Hlavním místem, v němž probíhá specializovaná (získaná) imunitní reakce ve střevě, jsou především Payerovy pláty a lymfatické folikuly. Specializované epiteliální M buňky přenášejí antigeny do lymfatické tkáně, kde se aktivují dendritické buňky, které jsou odpovědné za aktivaci a proliferaci T- a B-lymfocytů. Naivní T-lymfocyty poté podléhají diferenciaci do Th1, Th2 nebo T regulačních (Th3, Tr1 nebo CD25⁺ CD4⁺) klonů. Uvedené buněčné subpopulace T-lymfocytů mají zcela odlišné efektorové funkce. Zatímco zánět u CN je zprostředkován především Th1 lymfocyty a jejich působky (interleukiny 12, 17, 23, 27 a interferon γ), je zánět probíhající u UC více řízen Th2 lymfocyty a nadprodukcí interleukinu 5 a transformujícího růstového faktoru β (TGF β). Etiopatogeneze obou zánětů je však podstatně složitější proces a uvedené schéma zdůrazňující Th1 nebo Th2 diferenciaci je velkým zjednodušením celé problematiky.

Vliv zevního prostředí

Významný vliv na vznik a průběh IBD má vnější prostředí. Jde především o bakteriální složení GIT, psychický stres, kouření a užívání některých léčiv.

Mikrobiální střevní flora

Podobnost UC s infekčně podmíněnými záněty tlustého střeva vedla ke snaze identifikovat mikroorganismus, který je za vznik chronického střevního zánětu odpovědný. Až dosud však byly všechny tyto pokusy neúspěšné a vztah mezi přítomností určitého mikroba a vznikem UC nebo CN nebyl nikdy potvrzen. Infekční etiologie vzniku IBD je v současné době kritizována a spíše na okraji zájmu. Samotná přítomnost střevních mikrobů je však důležitým předpokladem pro vznik IBD. Experimentální studie na bezmikrobních myších přinesly v minulých letech nezvratné důkazy o tom, že bez přítomnosti nepatogenní, komenzální střevní flóry nedochází ke vzniku chronického zánětu střeva, a to ani

u geneticky modifikovaných (tzv. knockoutovaných) myší. Bylo potvrzeno, že různé bakteriální kmeny mají odlišnou schopnost vyvolat u těchto zvířat chronický zánět střeva. V posledních letech řada výzkumníků potvrdila u nemocných s IBD existenci tzv. dysbiózy mikrobiální střevní flóry. Tímto termínem jsou označovány změny ve složení a zastoupení jednotlivých druhů mikrobiotů v porovnání se zdravými jedinci. Je nápadně snížený výskyt zástupců kmene *Firmicutes*, mezi něž patří např. *Lactobacilli* a *Clostridia*. Ve střevním obsahu i biotických vzorcích byla pozorována rovněž redukce rodu *Bifidobacterium*. Oproti tomu u nemocných s IBD roste podíl zastoupení *Proteobacteriae* (včetně různých kmenů *Escherichia coli*) a *Actinobacteriae*. Je zajímavé, že většina prací neprokazuje podstatné rozdíly v zastoupení výše uvedených mikrobiálních kmenů mezi nemocnými s UC a CN. Zvýšená invaze bakterií do sliznice u pacientů s UC (zvláště však s CN) koreluje se zvýšenými titry imunoglobulinů tvořených proti určitým bakteriálním antigenům. Některé z nich se v současné době využívají v klinické praxi – např. k rozlišení mezi UC a CN lze využít stanovení anti-I2 protilátek (*Peptostreptococcus anaerobius*) nebo antipurinové protilátky namířené proti membránovému antigenu *Escherichia coli* (anti-OmpC). Byly zjištěny významné rozdíly v množství bakterií, které penetrovaly slizniční bariérou do střevní sliznice mezi pacienty s IBD a zdravými jedinci.

Psychické poruchy a psychický stres

UC byla od 30. let minulého století považována za tzv. psychosomatické onemocnění. Velký důraz na tuto teorii byl kladen při renesanci psychosomatického učení v 50. letech 20. století. Psycho-neuro-imunologické studie přenesly důkazy pro to, že „behaviorální faktory“ (emoce, psychický stres) mohou velmi významně ovlivňovat imunitní systém jednotlivce, a to na úrovni systémové odpovědi i lokální (slizniční) imunitní reakce. Nemocní s UC, kteří jsou v remisi, mají významně vyšší riziko exacerbace choroby, jsou-li vystaveni psychickému stresu, nebo pokud se u nich objeví exogenní nebo endogenní depresivní porucha. Tyto výzkumné závěry jsou podpořeny také letitou klinikou zkušeností, že emocionálně nepříznivé životní události, jako je ztráta blízkého člověka, rozvod, ztráta zaměstnání, se mohou uplatnit jako moment provokující vzplanutí střevního zánětu.

Kouření

Ulcerózní kolitida postihuje zvláště nekuřáky a bývalé kuřáky. Kouření zlepšuje průběh UC a snižuje potřebu podávat orální kortikosteroidy či provedení kolektomie v porovnání s pacienty nekuřáky nebo bývalými kuřáky. Metaanalýza ukázala, že kouření u nemocných s UC snižuje riziko nutnosti kolektomie o více než 40 % v porovnání s nekuřáky. U CN je kouření cigaret spojeno s agresivním průběhem nemoci, perforujícími komplikacemi, horší odpovědí na imunosupresivní a biologickou

léčbu. Ukončení kouření má podobně příznivý význam na průběh nemoci jako nasazení imunosupresivní terapie. Podstata diametrálně odlišného vlivu kouření na průběh UC a CN nebyla spolehlivě objasněna. Některé experimentální práce prokazují rozdílný vliv kouření na aktivitu dendritických buněk ve sliznici trávicího ústrojí, které řídí aktivitu slizničního imunitního systému.

Dieta

V západní populaci a v regionech s vyšším výskytem IBD byla opakovaně potvrzena vyšší spotřeba živočišných produktů, rafinovaných cukrů a snížený příjem dietní vlákniny. Nejsilnější opora pro to, že živočišné produkty, zvláště tmavé maso, nejsou vhodné pro nemocné s IBD, je velké množství sirných sloučenin v těchto surovinách. Sirné sloučeniny jsou substrátem pro tvorbu těkavých látek ze skupiny merkaptanů, které vykazují výrazný toxický vliv na epitelální buňky tlustého střeva, mohou přímo alterovat funkci některých signálních proteinů a zvyšovat antigenicitu jiných sloučenin. Naopak, nenasycené mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které vznikají metabolismem neresorbovatelné vlákniny v lumen střeva, blokují aktivaci signální cesty zprostředkované receptory ze skupiny TLR a mohou tak riziko zánětu snížit. V klinické praxi však nebyl vliv určité diety na průběh nemoci, výsledek léčby a riziko chirurgické intervence potvrzen.

Apendektomie

Apendektomie provedená před 20. rokem života je spojena s významně nižším rizikem vzniku UC v dospělosti, a to až o 70 %. Jaký je mechanismus profylaktického efektu apendektomie, není známo. Je možné spekulovat, že po odstranění appendixu, ve kterém je velké množství lymfatické tkáně, se může změnit poměr mezi regulačními a efektorovými subpopulacemi T-lymfocytů. Klinická pozorování ukazují, že nemocní s UC jsou méně náchylní ke vzniku akutní apendicitidy v porovnání se zdravými osobami. Provedení apendektomie u nemocných s chronickým, medikamentózně refrakterním průběhem proktitidy se však neukázalo být příliš efektivní. Vliv apendektomie na výskyt CN nebyl prokázán.

Literatura

1. Lakatos L, Lakatos LP. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J* 2006; 82(967): 332–337.
2. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122(1): 44–54.
3. Marteau P, Lepage P, Mangin I et al. Review article: gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20(Suppl 4): S18–S23.
4. Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P et al. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53(1): 1–4.
5. Fava F, Danese S. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease: friend or foe? *World J Gastroenterol* 2011; 17(5): 557–566.
6. Pitcher MC, Beatty ER, Cumming JH. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-ASA to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000; 46(1): 64–72.

7. Cairo E. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(9): 1583–1597.
8. Wekhmap J, Stange E. Paneth's disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4(5): 523–531.
9. Vermeire S, Rutgeerts P, Van Steen K et al. Genome wide scan in a Flemish inflammatory bowel disease population: support for the IBD4 locus, population heterogeneity, and epistasis. *Gut* 2004; 53(7): 980–986.
10. Borm MEA, Van Bodegraven AA, Mulder CJJ et al. A NFKB1 promoter polymorphism is involved in susceptibility to ulcerative colitis. *Int J Immunogenet* 2005; 32(6): 401–405.
11. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptors (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53(7): 987–992.
12. Thompson AI, Lees ChW. Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(3): 831–848.
13. Mittermaier C, Dejaco C, Waldhoer T et al. Impact of depressive mood on relapse in patients with inflammatory bowel disease: a prospective 18-month follow-up study. *Psychosom Med* 2004; 66(1): 79–84.
14. Bitton A, Sewitch MJ, Peppercorn MA et al. Psychosocial determinants of relapse in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(10): 2203–2208.
15. Tilg H, Kaser A. Diet and relapsing ulcerative colitis: take off the meat? *Gut* 2004; 53(10): 1399–1401.
16. Mařatka Z, Wágner V. The treatment of non-specific ulcerative colitis by autogenous vaccine; correlated bacteriological and immunological studies. *Gastroenterology* 1948; 11(1): 34–49.
17. Mařatka Z, Spellberg MA. Observations on the clinical course of non-specific ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1949; 12(1): 79–86.
18. Mařatka Z, Nedbal J, Kocianova J et al. Incidence of colorectal cancer in proctocolitis: a retrospective study of 959 cases over 40 years. *Gut* 1985 26(1): 43–49.
19. Mařatka Z. Colitis ulcerosa. Česká grafická unie: Praha 1948.
20. Mařatka Z. Pathogenesis and aetiology of inflammatory bowel disease. In: DeDombal FT, Myren J, Bouchier IAD et al (eds). *Inflammatory bowel disease*. Oxford University Press: Oxford 1993 (2nd ed).
21. Mařatka Z. The role of intestinal bacteria in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. A two-component hypothesis. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 6–11.
22. Rogler R. Update in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20(4): 311–317.
23. Rook GAW, Brunet LR. Chronic inflammatory disorders, the gut and "Old Friends" hypothesis. In: Colombel JF, Scholmerich J, Vucelja B (eds). *Inflammatory bowel disease: translation from basic research to clinical practice*. Falk Symposium Vol 140. Springer: Berlin 2005: 43–58. ISBN 978-1-4020-2847-2.
24. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema H et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol* 2013; 27(3): e18–e24.
25. Ueno A, Jijon H, Traves Z et al. Opposing effects of Smoking in ulcerative colitis and Crohn's disease may be explained by differential effects on dendritic cells. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(5): 800–810.
26. Mařatka Z Paměti. Karolinum: Praha 1997. ISBN 80-7184-077-7.

prof. MUDr. Milan Lukáš, CSc.

✉ milan.lukas@email.cz

Klinické a výzkumné centrum pro střevní záněty ISCARE Lighthouse a 1. LF UK, Praha
www.iscare.cz

Doručeno do redakce 3. 6. 2014