

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

LÉKAŘSKÁ FAKULTA

**Výskyt hyperoxalurie u pacientů s Crohnovou chorobou
po ileokolické resekci**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Obor: P5171 Vnitřní nemoci

Školitel:

doc. MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.

Autor:

MUDr. Vít Navrátil

OLOMOUC, 2024

Obsah:

Bibliografická identifikace	5
Čestné prohlášení	7
Souhrn	8
Poděkování	10
1. Úvod – definice a význam tématu, záměr a cíle disertační práce	11
2. Část obecná – idiopatické střevní záněty (IBD)	12
2.1. Úvod a historie	12
2.2. Epidemiologie	13
2.3. Patofyziologie a rizikové faktory	13
2.3.1. Genetické faktory	13
2.3.2. Faktory střevní mikroflóry	14
2.3.3. Environmentální faktory	15
2.3.4. Imunologické faktory	16
2.4. Klasifikace, projevy	19
2.4.1. Crohnova choroba	19
2.4.2. Ulcerózní kolitida	22
2.4.3. Indeterminovaná kolitida, neklasifikované IBD	23
2.4.4. Diferenciální diagnostika	25
2.5. Diagnostika	27
2.5.1. Klinické vyšetření	27
2.5.2. Laboratorní metody	27
2.5.3. Endoskopická diagnostika	28
2.5.4. Zobrazovací metody	31
2.6. Management	32
2.6.1. Farmakologická terapie	33
2.6.1.1. Aminosalicyláty	33
2.6.1.2. Kortikosteroidy	34
2.6.1.3. Imunomodulátory	34
2.6.1.4. Antibiotika	35

2.6.1.5.	Biologická léčba	36
2.6.1.6.	Malé molekuly	37
2.6.1.7.	Probiotika	38
2.6.2.	Nefarmakologická léčba	38
2.6.2.1.	Chirurgická terapie	38
2.6.2.2.	Endoskopická terapie	39
2.6.2.3.	Ostatní léčba, nutriční terapie, diety, psychologická podpora ...	40
2.7.	Mimostřevní projevy a komplikace IBD	41
2.7.1.	Patofyziologie EIM a mimostřevních komplikací	41
2.7.2.	Artropatie	43
2.7.3.	Jaterní projevy	43
2.7.4.	Metabolická kostní nemoc	45
2.7.5.	Kožní projevy a komplikace	46
2.7.6.	Pankreatobiliární komplikace	48
2.7.7.	Oční projevy	48
2.7.8.	Trombóza portální žíly	49
2.7.9.	Neurologické projevy	50
2.7.10.	Kardiovaskulární projevy	52
2.7.11.	Plicní projevy	53
2.7.12.	Renální a urologické projevy	54
2.7.13.	Ostatní projevy	55
3.	Část speciální – urolitiáza při Crohnově chorobě	56
3.1.	Epidemiologie urolitiázy u IBD	57
3.2.	Patofyziologie urolitiázy, rizikové faktory	57
3.3.	Klinický obraz a diagnostika	61
3.4.	Léčba a prevence	66
3.4.1.	Léčba akutních stavů, medikamentózní léčba	66
3.4.2.	Intervenční léčba urolitiázy, endoskopické a chirurgické metody	68
3.4.3.	Strategie prevence recidiv, dietní intervence	72

4. Část experimentální – vlastní výzkum	74
4.1. Úvod a cíle	74
4.2. Metodika	75
4.3. Výsledky	77
4.4. Diskuse	89
4.5. Závěr	94
5. Přehled literatury	95
6. Přílohy	112
7. Seznam zkratek	127
8. Seznam tabulek	131
9. Seznam obrázků	132
10. Seznam publikační aktivity autora	133

Bibliografická identifikace

<i>Jméno a příjmení autora:</i>	MUDr. Vít Navrátil
<i>Název práce:</i>	Výskyt hyperoxalurie u pacientů s Crohnovou chorobou po ileokolické resekci
<i>Typ práce:</i>	Disertační práce v oboru Vnitřní nemoci (P5171)
<i>Pracoviště:</i>	II. interní klinika - gastroenterologická a geriatrická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc
<i>Vedoucí práce:</i>	doc. MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.
<i>Rok obhajoby práce:</i>	2024
<i>Klíčová slova:</i>	IBD – Crohnova choroba – urolitiáza – oxalurie – citráturie
<i>Počet stran:</i>	135
<i>Jazyk:</i>	čeština

Bibliographical identification

Name of Author: Vít Navrátil, M.D.

Title of Thesis: Incidence of hyperoxaluria in patients with Crohn's disease after ileocolic resection

Type of Thesis: Dissertation in Internal Medicine (P5171)

Institution: 2nd Department of Internal Medicine – Gastroenterology and Geriatrics, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital Olomouc, Czech Republic

Dissertation Supervisor: doc. MUDr. Lumír Kunovský, Ph.D.

Year of Defense: 2024

Keywords: IBD – Crohn's disease – urolithiasis – oxaluria – citraturia

Number of Pages: 135

Language: Czech

Čestné prohlášení

Tímto prohlašuji, že prezentovaná disertační práce je původní, že jsem ji vypracoval samostatně s využitím citovaných zdrojů uvedených v soupisu literatury.

Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Olomouci dne 7. 12. 2023

MUDr. Vít Navrátil

Souhrn

Úvod: Oxalurie je jedním z rizikových faktorů vzniku nefrolitiázy a oxalátové nefropatie, která může vést i k selhání ledvin. Pacienti s Crohnovou chorobou (CD – Crohn's disease) mají 2x vyšší riziko této komplikace, zvláště pacienti po ileokolické (IC – ileocolic) resekci. Cílem je stanovit výskyt hyperoxalurie u těchto pacientů a porovnat ho s pacienty s postižením ileocékální oblasti bez provedené resekce a následně obě skupiny se zdravými kontrolami. Sekundárními cíli bylo hodnocení citraturie a dalších modifikujících faktorů.

Metodika: Do studie byli zařazeni pacienti s CD starší 18 let s provedenou IC resekci (skupina 1) a s postižením terminálního ilea bez provedené resekce (skupina 2), jako kontrolní skupina byli pak zařazeni dobrovolníci bez známého střevního onemocnění (skupina 3). Vyřazovací kritéria byla léčba citráty, těžká renální insuficience ($GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), více než dvě střevní resekce, ileostomie, kolektomie, syndrom krátkého střeva, akutně probíhající infekce močových cest a známky relapsu CD. Anamnestická data byla odebrána pomocí dotazníku, byl proveden odběr krve, odběr čerstvé moče, ultrazvukové vyšetření ledvin a žlučníku na přítomnost litiázy a pacienti provedli 24hodinový sběr moči ke stanovení oxalurie, citraturie a magnesurie. Za hyperoxalurii jsme považovali hodnoty nad 0,6 mmol/24 hodin a za hypocitraturii hodnoty pod 1,6 mmol/24 hodin.

Výsledky: Zařazeno bylo 107 pacientů, z toho 34 nemocných po IC resekci, 42 s CD bez resekce a 31 zdravých kontrol. Ženy tvořily 43 %, průměrný věk byl $38 \pm 11,5$ let. Hyperoxalurie byla zaznamenána u 26,5 % pacientů ze skupiny 1, u 35,7 % ve skupině 2 a u 29,0 % u skupiny 3, rozdíly nebyly statisticky významné ($p=0,664$). Hypocitraturie byla pozorována u 35,3 % ze skupiny 1, u 31,0 % skupiny 2 a u 9,7 % ve skupině 3, rozdíl proti zdravým kontrolám byl statisticky významný ($p=0,034$), rozdíl mezi skupinou 1 a 2 signifikantní nebyl ($p=1,000$). Ve skupině 1 byla prokázána též významná hypomagnesurie ve srovnání se skupinou 2 a 3 (medián 2,25 mmol/24 hod, resp. 3,97, resp. 4,31, $p=0,001$).

Závěr: Hodnoty oxalurie se významně nelišily mezi pacienty s CD a zdravou populací, riziko vzniku litiázy se tedy jeví být podmíněno dalšími faktory jako je hypocitraturie a hypomagnesurie. Z tohoto usuzujeme, že rutinní preventivní testování moče pacientů s CD na odpady oxalátu pravděpodobně není indikováno, nicméně pro definitivní potvrzení bude nutno ještě dalších studií.

Abstract

Introduction: Oxaluria is one of the risk factors for the development of nephrolithiasis and oxalate nephropathy, which can also lead to kidney failure. Patients with Crohn's disease (CD) have 2-fold increased risk of this complication, especially patients after ileocolic (IC) resection. The aim is to determine the incidence of hyperoxaluria in these patients and compare with patients with IC involvement without resection and then both groups with healthy controls. Secondary objectives were the assessment of citraturia and other modifying factors.

Methods: CD patients older than 18 years with IC resection (group 1) and terminal ileum involvement without resection (group 2) were included in the study, and volunteers without known intestinal disease were included as a control group (group 3). Exclusion criteria were citrate therapy, severe renal insufficiency ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$), more than two bowel resections, ileostomy, colectomy, short bowel syndrome, acute urinary tract infection and signs of CD relapse. Anamnestic data were collected by questionnaire, a blood sample and a fresh urine sample were taken, an ultrasound examination of the kidneys and gallbladder for the presence of lithiasis was performed, and the patients performed a 24-hour urine collection to determine oxaluria, citraturia, and magnesuria. We considered values above 0.6 mmol/24 hours as hyperoxaluria and values below 1.6 mmol/24 hours as hypocitraturia.

Results: 107 patients were included, of which 34 patients after IC resection, 42 with CD without resection and 31 healthy controls. Women made up 43%, the average age was 38 ± 11.5 years. Hyperoxaluria was noted in 26.5% of patients in group 1, in 35.7% in group 2 and in 29.0% in group 3, the differences were not statistically significant ($p=0.664$). Hypocitraturia was observed in 35.3% of group 1, 31.0% of group 2 and 9.7% in group 3, the difference against healthy controls was statistically significant ($p=0.034$), the difference between group 1 and 2 was not significant ($p=1.000$). Significant hypomagnesuria was also demonstrated in group 1 compared to groups 2 and 3 (median 2.25 mmol/24 h, 3.97 and 4.31 respectively, $p=0.001$).

Conclusion: The values of oxaluria were not significantly different between patients with CD and the healthy population, so the risk of lithiasis seems to be conditioned by other factors such as hypocitraturia and hypomagnesuria. From this, we suggest that routine preventive testing of the urine of patients with CD for oxalate wastes is probably not indicated, however, further studies will be necessary for definitive confirmation.

Poděkování

Doc. MUDr. Lumíru Kunovskému, Ph.D., mému školiteli, za odbornou pomoc a vedení disertační práce, za neúnavné pobízení k vědecké aktivitě a další podporu

Doc. MUDr. Přemyslu Faltovi, Ph.D., MHA, primáři kliniky, za velkou pomoc při designu a provádění studie, za mnohé podnětné rady, za podporu v odborném růstu a za velkou důvěru

Prof. MUDr. Ondřeji Urbanovi, Ph.D., přednostovi kliniky, za motivaci i odbornou pomoc a za zdravý tlak na kvalitu v klinické i vědecké práci

MUDr. Janu Gregarovi, Ph.D. za dodání odvahy k zahájení postgraduálního studia a za odborné vedené zejména v prvních ročnících

MUDr. Barboře Pipek, Ph.D., MHA za pomoc s formulací nového tématu disertační práce, za četné odborné rady a pomoc s nábořem pacientů

Mgr. J. Zapletalové, Dr. za pečlivé statistické zpracování výsledků vědecké práce, za mimořádnou flexibilitu a ochotu

MUDr. Silvií Cvekové za spolupráci na publikační činnosti a za pomoc se zpracováním obecné části této práce

MUDr. Karolíně Novákové za společnou publikační činnost, pomoc a konzultace při vytváření závěrečné práce

MUDr. Vincentu Dansou Zoundjiekponovi za vstřícnost, ochotu a pomoc v oblasti endoskopie

MUDr. Františkovi Hruškovi, FEBU za odborné konzultace a korekturu urologické problematiky a speciální části práce

Kolegům z II. interní kliniky LF UP a FN Olomouc za velkou oporu během celého náročného období vědecké práce, za flexibilitu a ochotu kdykoli pomoci a za dobrá přátelství, která vždy pomáhají překonávat těžkosti

Celé mé rodině – manželce, mým i jejím rodičům a našim dvěma dcerám, za jejich lásku a péči, za domov, kam jsem se vždy mohl skrýt před starostmi vnějšího světa a za obrovskou toleranci a podporu při plnění úkolů doktorandského studia a tvorbě disertační práce

1. Úvod – definice a význam tématu, záměr a cíle disertační práce

Idiopatické střevní záněty (Inflammatory Bowel Disease, IBD) představují skupinu chronických zánětlivých onemocnění gastrointestinálního traktu (GIT) neznámé etiologie, charakterizovaných průběhem se střídáním relapsů a remise. Hlavními dvěma formami IBD jsou Crohnova choroba (Crohn's disease, CD) a ulcerózní kolitida (ulcerative colitis, UC), nověji je rozlišováno též neklasifikované IBD (IBD-unclassified, IBD-U). CD je typická transmurálním zánětem stěny trávicí trubice, který může postihnout jakoukoliv část gastrointestinálního traktu od úst až po konečník, přičemž nejčastěji je postiženo terminální ileum a proximální část tračníku (¹).

Urolitiáza neboli tvorba kamenů v močovém systému, je běžným mimostřevním projevem IBD, zvláště u pacientů s CD. Tato komplikace je důležitá nejen kvůli své prevalenci, ale také kvůli potenciálu způsobit významnou morbiditu a zhoršení kvality života pacientů (²). V případě CD je riziko vývoje urolitiázy zvýšené v důsledku řady faktorů, včetně dehydratace, malabsorpce, zvýšeného vylučování oxalátu a změn v pH moči (³).

Význam urolitiázy v kontextu CD spočívá nejen v její prevalenci a dopadu na kvalitu života, ale také v potřebě specifického přístupu k diagnostice a léčbě. Urolitiáza u pacientů s CD bývá často obtížně řešitelná a recidivující, což vyžaduje velký důraz nejen na diagnostiku a terapeutické strategie této komplikace, ale zejména na její prevenci.

Ileokolická (ileocolic, IC) resekce, častá chirurgická intervence u pacientů s CD (⁴), má významný dopad na riziko vzniku urolitiázy. Ztráta absorpční plochy, zejména v ileu, vede k narušení normálního vstřebávání živin a elektrolytů, což má za následek různé metabolické změny predisponující k tvorbě kamenů (⁵). Po resekci ilea dochází ke zvýšenému vylučování oxalátu v moči, což je způsobeno snížením jeho vazby na vápník ve střevě a následným zvýšením jeho absorpce v tračníku (⁶). Tento jev, známý jako hyperoxalurie, je jedním z hlavních rizikových faktorů pro tvorbu oxalátových kamenů (⁷).

Cílem této disertační práce je stanovit výskyt hyperoxalurie u pacientů s CD po provedené IC resekci a porovnat jej s výskytem u pacientů s CD s IC postižením bez provedené resekce i se zdravou populací bez střevního zánětu. Sekundárním cílem bylo stanovení citraturie, tedy protektivního faktoru proti vzniku urolitiázy (⁶), a analýza některých rizikových faktorů, jako je kouření, obezita, věk, pohlaví a chování („behaviour“) choroby. Na základě zjištěných dat

jsme měli ambici zhodnotit význam ev. rutinního testování oxalurie popř. citráturie u rizikové populace s IBD.

Jedná se o prospektivní unicentrickou observační studii, do které byli zařazováni pacienti s CD s anamnézou provedené IC resekce a s IC postižením bez provedené resekce, a jako kontrolní skupina i osoby bez známého střevního onemocnění. Pacienti byli zařazeni dobrovolně a po podepsání informovaného souhlasu s projektem. Anamnestická data byla odebrána pomocí dotazníků, pacientům byly provedeny odběry krve, ultrazvukové (UZ) vyšetření břicha a vyšetření moči jak z jednorázového vzorku, tak z 24hodinového sběru. Naměřená data byla podrobena statistické analýze. V diskusi jsou data rozebrána a porovnává se známými literárními daty a v závěru práce jsou výsledky shrnuty a jsou zváženy jejich možné praktické dopady.

2. Část obecná – idiopatické střevní záněty (IBD)

2.1. Úvod a historie

IBD jsou nevléčitelná chronická autoimunitní onemocnění trávicího trubic, zahrnující CD, UC, a neklasifikované IBD. Tyto civilizační nemoci vykazují setrvalý nárůst prevalence a incidence a nejčastěji postihují jedince ve věku 20 až 40 let. Pacienti s těmito onemocněními vyžadují dlouhodobou, často celoživotní lékařskou péči, což výrazně ovlivňuje jejich kvalitu života a pracovní schopnosti, stejně jako rodinné prostředí a volnočasové aktivity⁽⁸⁾.

Historie těchto nemocí sahá až do antického Řecka, s častějšími zmínkami od počátku 17. století⁽⁸⁾. Moderní historie IBD začíná koncem 19. století, kdy Samuel Wilks poprvé pojmenoval UC⁽⁹⁾. Název CD byl přijat v 30. letech 20. století a vychází z práce Burrilla Bernarda Crohna, který ve své publikaci představil onemocnění postihující hlavně mladé dospělé, které způsobuje zánět ve střevech, konkrétně v terminálním ileu⁽¹⁰⁾. Dlouhou dobu byl hledán očekávaný infekční původce IBD, pravděpodobně nejvíce zkoumaným mikroorganismem bylo *Mycobacterium tuberculosis*, dokonce byla testována antituberkulotika v terapii pacientů s CD⁽¹¹⁾. Významnou stopu v problematice IBD zanechal i představitel českých lékařů, a to prof. MUDr. Zdeněk Mařatka, jehož kniha z roku 1948 "Colitis ulcerosa" pojednává nejen o diagnostice a léčbě této nemoci, ale předkládá i jednu z prvních klinických a endoskopických klasifikací⁽¹²⁾.

2.2. Epidemiologie

IBD patří mezi choroby se setrvalým nárůstem incidence i prevalence. Epidemiologické údaje z druhé poloviny 20. století ukazují incidenci v Evropě mezi 1,2 a 7,3 na 100 000 obyvatel⁽¹³⁾. Počet případů IBD se za posledních 30 let prakticky zdvojnásobil^(14,15), roste zvláště počet pediatrických pacientů, zejména s CD⁽¹⁶⁾, u dospělé populace je nyní pozorována určitá stabilizace incidence⁽¹⁷⁾. V současné době trpí IBD v České republice téměř 50 tisíc pacientů, v celé Evropě je to potom dokonce více než 3,5 milionu lidí. Výzkumy v České republice a dalších zemích ukázaly, že incidence IBD se pohybuje kolem 12–15 na 100 000. Česká republika se v Evropě tak řadí mezi země se střední hodnotou incidence⁽¹⁵⁾. Již dlouhodobě byl pozorován výskyt těchto onemocnění převážně v ekonomicky vyspělých zemích, tento trend byl potvrzen i v epidemiologických studiích, které prokázaly severo-j jižní gradient s nejvyšší incidencí v severských zemích a nejnižší ve Středomoří, a také západ-východní gradient s nejvyšší incidencí na západním pobřeží Evropy a nejnižší v asijských zemích⁽¹⁸⁾. Dalším sledovaným faktorem je mortalita spojená s IBD, která se v našich podmínkách pohybuje okolo 40 případů za rok s pokračujícím klesajícím trendem, celkově není významně zvýšená proti běžné populaci⁽¹⁵⁾.

IBD se nejčastěji poprvé projevuje u mladších jedinců do čtyřicátého roku života, ale může se objevit v jakémkoliv věku. Medián věku při stanovení diagnózy je u CD 29 let a u UC mezi 34 a 39 lety⁽¹⁹⁾. Druhý vrchol incidence poté pozorujeme v seniorském věku, což se týká přibližně 10-15 % pacientů. Ukazuje se, že choroba diagnostikovaná v pozdějším věku má tendenci k méně závažnému průběhu, pacienti trpí méně často na mimostřevní projevy a perianální postižení (perianal Crohn's disease, PACD). Oproti tomu časný nástup choroby je rizikovým faktorem těžkého průběhu a četných komplikací⁽²⁰⁾.

2.3. Patofyziologie a rizikové faktory

2.3.1. Genetické faktory

Genomové asociativní studie, studie sekvenování další generace a další analýzy identifikovaly více než 240 genetických rizikových lokusů pro CD a UC, z nichž asi 30 je společných pro obě nemoci^(21–23). Analýza identifikovaných genů a genetických lokusů ukazuje, že v udržování střevní homeostázy hrají důležitou roli různé cesty, jako je funkce

epitelové bariéry, vrozená obrana sliznice, regulace imunity, buněčná migrace, autofagie, adaptivní imunita a metabolické dráhy (^{24–28}).

Jedním z genů spojených s CD je NOD2, jehož mutace se vyskytuje se asi u jedné třetiny pacientů s tímto onemocněním (^{29,30}). Mutace v genu NOD2 vedou k různým klinickým projevům a zvýšené produkci zánětlivých cytokinů (³¹). NOD2 je důležitý pro rozpoznání bakterií při infekci (^{31–33}). Po navázání na svůj ligand, muramyldipeptid, NOD2 umožňuje aktivaci nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B), což vede k sekreci prozánětlivých cytokinů (^{31,32}).

NOD2 je také spojen s iniciováním autofagie (^{24,34}). Stimulace muramyldipeptidem aktivuje autofagii, která pomáhá kontrolovat infekci. NOD2 spolupracuje s ATG16L1, který je důležitý pro všechny formy autofagie (³⁵). Polymorfismy ATG16L1 jsou také spojeny s CD (^{27,36}).

Genomové asociativní studie identifikovaly řadu polymorfismů jednoho nukleotidu (single-nucleotide polymorphism, SNP) v IL-23R (receptor pro interleukin 23), které jsou silně spojeny s CD a UC (^{37,38}). Aminokyselinový polymorfismus Arg381Gln má ochranný účinek díky modulaci recyklace IL-23R a produkce cytokinů (^{38,39}).

Většina rizikových lokusů je běžná mezi všemi mezi populacemi, ale některé lokusy vykazují heterogenitu; například varianty NOD2 a IL23R jsou přítomny u většiny pacientů evropského původu, ale ne u pacientů východoasijského původu (⁴⁰). Kromě genetických faktorů jsou pro rozvoj IBD potřebné i environmentální faktory a změny ve vztahu mezi střevní mikroflórou a slizničním imunitním systémem.

2.3.2. Faktory střevní mikroflóry

Z dosavadních výzkumů se IBD zdá být výsledkem abnormálních imunitních reakcí hostitele na střevní mikrobiotu (^{41–43}). Střevní mikrobiota je hlavním environmentálním faktorem ovlivňujícím IBD. Trávicí trakt člověka je od narození kolonizován množstvím mikroorganismů, které numericky převyšují buňky hostitele asi desetkrát (^{43,44}). Střeva obsahují 1000-5000 různých druhů, přičemž 99 % z nich tvoří Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria a Actinobacteria (⁴¹). Tyto mikroorganismy obsahují asi stokrát více genů než lidský genom (^{41,43,44}). Střevní mikrobiotu může ovlivnit dieta, probiotika, prebiotika, antibiotika (ATB), exogenní enzymy, transplantace střevní mikroflóry a další environmentální faktory (⁴²).

Střevní mikrobiota je nezbytná pro střevní homeostázu, zdraví a onemocnění (45). Mikroorganismy jsou prospěšné pro metabolismus hostitele a vývoj trávicího systému. Jsou také potřebné pro vývoj a diferenciaci lokálního i centrálního imunitního systému (43,44). Účastní se ochrany hostitele před infekcemi střeva tím, že patogenům brání v kolonizaci střeva, a dále syntézou faktorů podporujících mutualismus (43).

Na průběh infekce střeva mají vliv jak komensální, tak patogenní mikroorganismy. Mikroby mohou být detekovány pomocí speciálních receptorů (pattern recognition receptor, PRR), které rozpoznávají molekulární vzorce asociované s patogeny (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) (42-44). Identifikace patogenu spouští přirozený imunitní systém, což vede k aktivaci NF- κ B a dalších genů, následkem čehož dochází ke stimulaci produkci prozánětlivých cytokinů a chemokinů. Výsledkem je imunitní reakce, která může mimo jiné zlepšit homeostázu tkání a slizniční toleranci a je důležitá pro ochranu proti poškození střevní stěny (44,46,47). Nerovnováha těchto interakcí přispívá k rozvoji střevního zánětu.

Studie ukázaly, že střevní mikrobiota hraje jak prozánětlivé, tak protizánětlivé role v patogenezi IBD (46). Výskyt *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* a adherentně-invazivních *Escherichia coli* je zvýšený u pacientů s CD; přítomnost *Clostridium difficile* je častější u pacientů s CD i UC v obdobích relapsu i remise. U pacientů s CD byl také pozorován snížený výskyt protizánětlivých komensálních bakterií *Faecalibacterium prausnitzii* (48).

Souhrnem, mikrobiální faktory hrají důležitou roli v patofyziologii IBD, mají vliv na imunitní systém a ovlivňují metabolismus hostitele a vývoj trávicího systému (28,42-44,46).

2.3.3. Environmentální faktory

Význam environmentálních faktorů v patogenezi IBD podporují nedávné studie o epidemiologii IBD. Výskyt CD výrazně vzrostl v rozvinutých zemích během posledních 50 let a postupný nárůst pozorujeme v souvislosti s postupující industrializací i v méně rozvinutých zemích (49,50).

Stravování je důležitým environmentálním faktorem, který ovlivňuje vývoj IBD (51). Studie ukazují, že konzumace ovoce a zeleniny jsou spojeny se sníženým rizikem CD (52), zatímco konzumace rychlého občerstvení bohatého na tuky a cukr může urychlit vývoj a zhoršovat průběh CD (51). Jedna studie také naznačuje, že mastné kyseliny se středně dlouhým řetězcem mají významnější vliv na rozvoj střevního zánětu než mastné kyseliny s dlouhým řetězcem (53). Dle další ze studií strava bohatá na živočišné bílkoviny podporuje prozánětlivou

odpověď makrofágů a zhoršuje kolitidu u myšního modelu ⁽⁵⁴⁾. Většina západních rozvinutých zemí považuje potraviny bohaté na cukr za jeden z rizikových faktorů CD ⁽⁵¹⁾ a umělá potravinářská aditiva, běžná ve západní stravě, mohou podporovat rozvoj střevního zánětu tím, že narušují funkci střevní bariéry ⁽⁵²⁾.

Dalším příkladem specifického modifikátoru nemoci je kouření, které zhoršuje CD, zatímco má jistý protektivní efekt pro UC ^(49,50). Bylo prokázáno, že kouření ovlivňuje buněčné a humorální imunitní odpovědi a podporuje produkci střevního hlenu ^(49,51). Nikotin, zásadní látka obsažená v cigaretách, má inhibiční účinek na funkci Th2 buněk, ale nemá vliv na funkci Th1 buněk ⁽⁴⁹⁾. Také existují důkazy, že kouření narušuje autofagii, proces, který se zdá být významný zejména u CD ⁽⁵⁵⁾.

V neposlední řadě mezi faktory ovlivňující vývoj IBD patří také psychologický stres, apendektomie, strava a léky ⁽⁵⁶⁾. Například apendektomie je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik CD, vztah k UC je právě opačný ⁽⁵⁷⁾. Ačkoliv byly tyto rizikové faktory asociované s vývojem IBD identifikovány ve velkém množství epidemiologických studií, objasnění mechanismů, jakým způsobem ovlivňují environmentální faktory průběh IBD, představují stále velkou výzvu ^(28,56).

2.3.4. Imunologické faktory

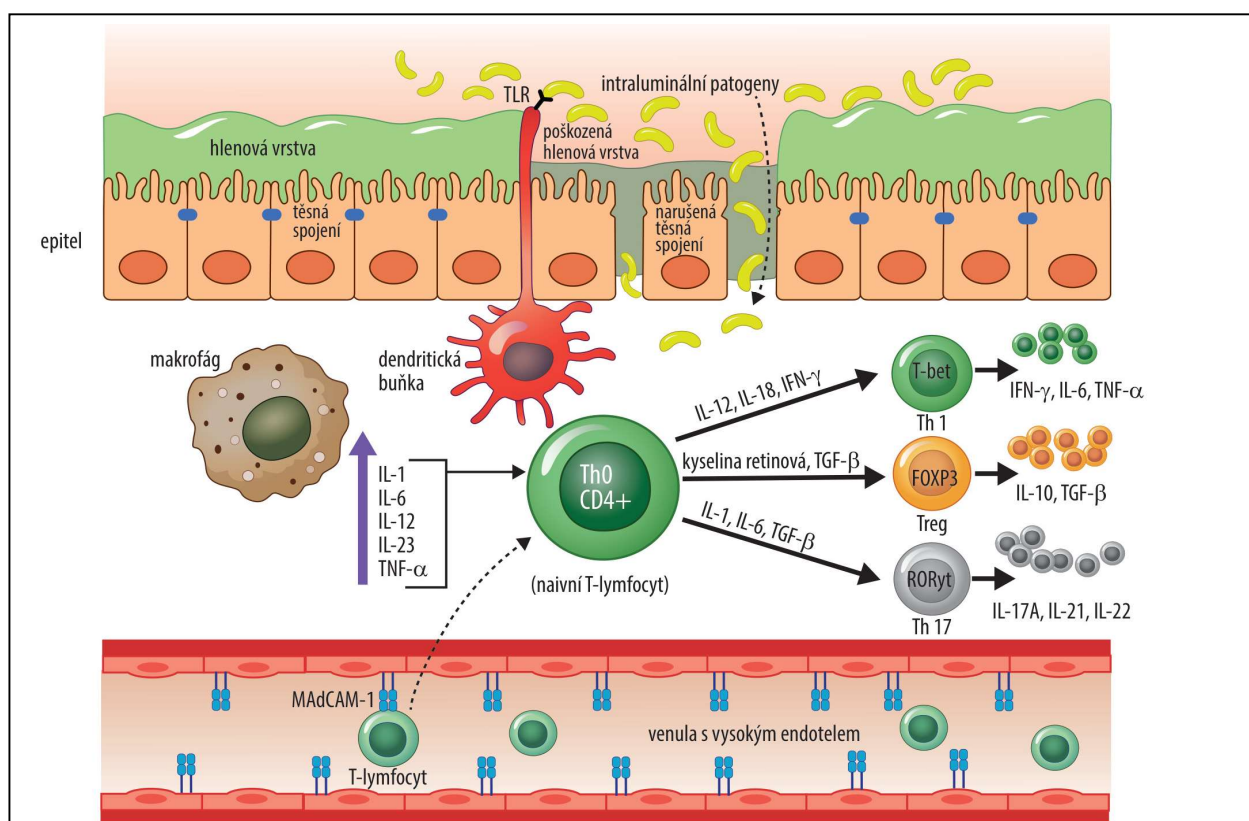
Velmi významnou roli v patogenezi IBD hraje slizniční imunita, zejména T-buněčná odpověď. Dysfunkce vrozených a adaptivních imunitních drah přispívají k abnormální střevní zánětlivé reakci u pacientů s IBD. CD byla dlouho považována za zánět střeva řízený Th1 odpovědí a UC byla spojena s patologickou Th2 odpovědí ⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Nově popsané Th17 buňky se také podílejí na střevní zánětlivé reakci u IBD ⁽⁶¹⁾. Schematicky patofyziologie vzniku CD a UC viz Obr.1 a Obr. 2.

Přirozená imunita

Přirozená imunitní odpověď je nespecifická a vyznačuje se rychlou reakcí. Je zprostředkována různými typy buněk včetně epitelových buněk, neutrofilů, dendritických buněk, monocytů, makrofágů a přirozených zabíječů (NK buněk) ⁽⁶²⁾. Imunitní reakce je spuštěna rozpoznáním mikrobiálních antigenů pomocí PRR, nicméně se ukazuje, že jejich funkce je u jedinců s IBD změněná ⁽⁶³⁾.

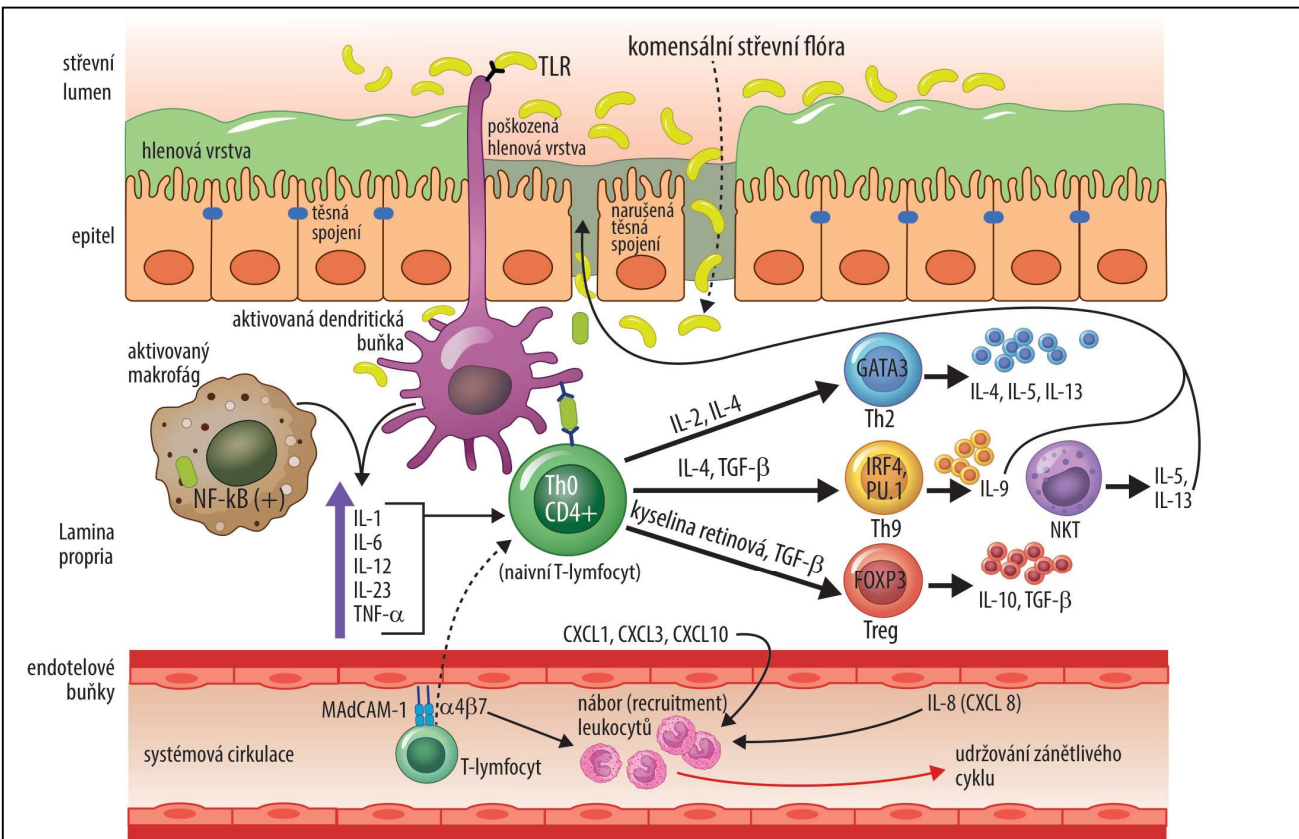
U pacientů s CD je snížena akumulace neutrofilů ve sliznici a produkce IL-1 β a IL-8 v reakci na trauma ⁽⁶⁴⁾. IL-23 je klíčovým cytokinem jak ve přirozené, tak v adaptivní imunitě a má centrální roli v řízení raných odpovědí proti mikrobům. Polymorfismy jeho receptoru byly spojeny jak s CD, tak s UC, což naznačuje, že IL-23 může představovat sdílenou zánětlivou molekulu v chronickém střevním zánětu ⁽⁶⁵⁾.

U pacientů s IBD je popisována defektní epitelová bariéra a zvýšená permeabilita střeva ⁽⁶⁶⁾. Důležitou roli hraje i vrstva hlenu pokrývající střevní epitel a jeho význam hlenu v prevenci průniku bakterií a střevního zánětu byl opakovaně prokázán ⁽⁶⁷⁾.



Obr. 1. Adaptováno dle Yeshi K et al., *J Clin Med.* 2020 ⁽⁵⁸⁾

Patofyziologie Crohnovy choroby. Střevní mikrobiota stimuluje antigen prezentující buňky (APC) (např. dendritické buňky a makrofágy), které následně produkují prozánětlivé cytokiny, jako je tumor nekrotizující faktor (TNF)- α , IL-6 a IL-23. Aktivované APC usnadňují následnou diferenciaci naivních CD4⁺ Th buněk na Th1 a Th17 prostřednictvím exprese hlavních transkripčních faktorů. Uvnitř vysoké endoteliální venuly způsobuje vazba lymfocytů nesoucích $\alpha 4\beta 7$ na MAdCAM-1 vstup více T buněk do lamina propria.



Obr. 2. Adaptováno dle Yeshi K et al., *J Clin Med.* 2020 ⁽⁵⁸⁾

Patofyziologie ulcerózní kolitidy. Porucha těsných spojů a slizové vrstvy vede ke zvýšené propustnosti střevního epitelu, což má za následek větší průnik luminálních antigenů do epitelu. APC se aktivují při rozpoznání nepatogenních bakterií (komensální mikroflóra) prostřednictvím Toll-like receptorů (TLR). Aktivované APC spouští diferenciaci naivních CD4⁺ T-buněk na Th-2 efektorové buňky (které produkují prozánětlivé cytokiny, jako jsou TNF- α , IL-5, IL-6 a IL-13). TNF- α a IL-1 aktivují dráhu jaderného faktoru κ B (NF- κ B), což usnadňuje expresi prozánětlivých a genů pro přežití buněk. Vázání T-buněk nesoucích integrin- α 4 β 7 na mukózní adhezní molekulu MAdCAM-1 usnadňuje vstup více T-buněk do lamina propria. Vychytávání cirkulujících leukocytů kvůli zvýšené regulaci zánětlivých chemokinů (chemokinové ligandy: CXCL1, CXCL3, CXCL8 a CXCL10) udržuje zánětlivý cyklus.

Adaptivní imunita

Adaptivní imunita vysoce specifická, nicméně její odpověď je pomalejší, a to obvykle v rámci několika dní. Regulace zánětlivé odpovědi se účastní celá řada elementů. Th1 buňky indukované IL-12 produkují velké množství IFN- γ , zatímco Th2 buňky uvolňují IL-4, IL-5 a IL-13 ⁽⁶⁸⁾. Předpokládá se, že abnormální Th1 imunitní odpověď způsobuje střevní zánět u CD. Slizniční T buňky od pacientů s CD produkují vyšší množství IL-2 a IFN- γ než T buňky od

pacientů s UC nebo kontrolních skupin⁽⁶⁹⁾. U jedinců s UC atypické NK T buňky uvolňují vyšší množství cytokinu IL-13 než T buňky od kontrol nebo pacientů s CD^(70,71). Proto byla Th1 imunitní odpověď považována za zásadní u CD, zatímco UC byla považována za Th2-mediované onemocnění⁽⁷²⁾.

Th17 buňky jsou podskupinou T buněk, které jsou charakterizovány produkcí velkého množství IL-17A, IL-17F, IL-21 a IL-22. Jsou indukovány kombinací IL-6 a transformujícího růstového faktoru (TGF)- β a jejich expanze je podporována IL-23⁽⁷³⁾. Vysoké hladiny transkriptů IL-17A byly zjištěny jak v sliznici při CD, tak při UC ve srovnání s normálním střevem^(74,75). Navíc, zanícená sliznice IBD pěstovaná in vitro produkuje vyšší hladiny IL-17A než kontrola⁽⁶⁹⁾. Dále jsou Th17 buňky důležitým zdrojem IL-21, cytokinu souvisejícího s IL-2, který je zvýšen ve sliznici s aktivním IBD^(76,77). V neposlední řadě je zajímavé, že Th17 buňky exprimují na svém povrchu IL-23R⁽⁷⁸⁾.

2.4. Klasifikace, projevy

IBD rozdělujeme na dva základní fenotypy: CD a UC. Zvláštní jednotkou je poté indeterminovaná kolitida (unclassified IBD, IBD-U), které může nést znaky obou onemocnění⁽⁷⁹⁾. Tyto choroby typicky postihují dospívající a mladé dospělé osoby, ale mohou se vyskytnout i u dětí a starších pacientů^(8,80,81). IBD nejen významně snižují kvalitu života a ovlivňují sociální, rodinný i pracovní život pacientů, ale mohou vést i k invaliditě, včasná diagnóza je tedy zásadní k prevenci pozdních závažných komplikací. V dnešní době je trendem péči o tyto pacienty soustředit do specializovaných center. Tato pracoviště mohou nabídnout komplexní diagnostickou i terapeutickou péči na multidisciplinární úrovni. Tento přístup může pomoci předcházet relapsům, či mírnit jejich průběh, a minimalizovat riziko dlouhodobých komplikací a trvalých následků s možným drastickým dopadem na kvalitu života⁽⁸¹⁾.

2.4.1. Crohnova choroba

CD je chronické zánětlivé onemocnění GIT charakteristické svým relabujícím průběhem a segmentálním postižením, které může být lokalizováno v jakékoli části trávicí trubice. Zánět postihuje celou šíři střevní stěny, což u aktivnějších forem nemoci může vést k perforujícím a stenotizujícím komplikacím. U lehčích forem onemocnění je postižena

hlavně sliznice, nicméně vzhledem k progresivnímu charakteru onemocnění dochází u značné části pacientů časem k postižení celé stěny a poté k trvalým změnám ⁽⁸²⁾.

Tabulka 1. PDAI (Perianal Crohn's Disease Activity Index) ⁽⁸³⁾

Kategorie ovlivněné píštělemi		Skóre
Sekrece	Žádná sekrece	0
	Minimální sekrece hlenu	1
	Středně silná hlenová sekrece či hnisavá	2
	Silné fekální znečištění	3
Bolest/omezení aktivit	Žádné omezení aktivit	0
	Mírný diskomfort, bez omezení	1
	Střední diskomfort, některá omezení aktivit	2
	Výrazný diskomfort, výrazná omezení	3
	Silná bolest, těžká omezení	4
Omezení sexuální aktivity	Žádné omezení sexuální aktivity	0
	Mírné omezení sexuální aktivity	1
	Střední omezení sexuální aktivity	2
	Výrazná omezení sexuální aktivity	3
	Nemožnost sexuální aktivity	4
Typ perianálního postižení	Žádné perianální onemocnění/skin tags	0
	Anální fissura/slizniční trhlina	1
	< 3 perianální píštěle	2
	≥ 3 perianální píštěle	3
	Vředy v oblasti análního svěrače nebo píštěle s významným podminováním kůže	4
Stupeň indurace	Žádná indurace	0
	Minimální indurace	1
	Střední indurace	2
	Významná indurace	3
	Výrazná fluktuace/absces	4

Klinická prezentace CD je často souborem heterogenních symptomů. Častá je ztráta hmotnosti, bolesti břicha, průjemy a únava. Další symptomy (anorexie, úzkost a deprese, zvracení, febrilie) souvisejí často se závažností onemocnění a lokalizací zánětlivých změn ⁽⁸⁴⁾. Nejčastější lokalizací je IC oblast, tedy přechod terminálního ilea do céka (45–60 %), dále postižení tračníku (25–45 %), méně často potom tenké střevo (5–15 %), vzácněji rektum

a anální oblast (5 %) a raritně postižení horního trávicího traktu (5 %). Choroba se vyskytuje ve 3 hlavních fenotypech – zánětlivý typ, stenotizující typ a penetrující typ. Tyto varianty se mohou vzájemně kombinovat. Perianální postižení vyvine během svého života 30 % pacientů s CD, v pediatrické populaci je výskyt PACD 15-20 % (^{82,85-87}).

Tabulka 2. Montrealská klasifikace Crohnovy choroby (⁸⁸)

Montrealská klasifikace Crohnovy choroby		
Věk při stanovení diagnózy	A1	pod 16 let
	A2	17–40 let
	A3	nad 40 let
Lokalizace nemoci	L1	ileum
	L2	tračník
	L3	ileocekální přechod
	L4	izolované horní postižení *
Typ (behaviour) nemoci	B1	zánětlivé postižení
	B2	strikturující
	B3	penetrující
	p	perianální postižení #
* L4 je přidáváno k L1-3 podle výskytu horního postižení		
# "p" je jako modifikátor přidáno k B1-3 při perianálním postižení		

Perianální postižení u CD je jedním nejvýznamnějších faktorů závažně snižujících kvalitu života pacientů a vedou k dlouhodobé invaliditě a zároveň nepříznivý prognostický ukazatel závažného průběhu onemocnění (^{81,85}). Riziko výskytu PACD se zvyšuje s délkou trvání nemoci. Rozdělujeme variantu fistulující, charakterizovanou vývojem píštělí, převážně mezi konečníkem a perianální oblastí, a nefistulující, zahrnující řitní trhliny, anální ulcerace, fibrózu svěrače, kožní výčnělky a karcinom anu. Ke klasifikaci fistulující formy se používá AGA klasifikace podle Americké gastroenterologické asociace, která rozlišuje prosté a komplexní píštěle. Při rozhodování o postupu může pomoci i hodnocení aktivity onemocnění, které je možno provést podle škály PDAI (Perianal Crohn's Disease Activity Index) – viz Tab. 1 (^{8,83,85}). Management PACD vyžaduje kvalitní diagnostiku, včetně MRI fistulografie popř. endosonografii, léčba je často multidisciplinární, bývá mnohdy zahájena proktologickým

vyšetřením, které je pro bolestivost nutné provést v celkové anestezii. Kombinujeme farmakologický a chirurgický přístup, neboť nedostatečná drenáž může vést k obturaci píštěle a k následnému rozvoji abscesů vyžadující akutní chirurgický zásah⁽⁸⁵⁾.

V klasifikaci CD používáme nejčastěji Montrealskou klasifikaci (viz Tab. č. 2.), která obsahuje věk v době diagnózy, lokalizaci postižení a typ (behaviour) choroby, popř. přítomnost PACD⁽⁸⁸⁾. Nepodává žádné podrobné informace a nezohledňuje aktivitu onemocnění, ale umožňuje snadnou a rychlou orientaci v konkrétním případě a umožňuje statistické zpracovávání souborů pacientů.

2.4.2. Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida je chronické onemocnění tračníku, typické je souvislé postižení od rekta dále v různého rozsahu proximálně. Charakteristickým znakem je hemoragicko-katarální zánět mukózy a submukózy střeva, ačkoli dle nových dat se ukazuje, že zejména u těžkých forem UC může být postižení i transmurální⁽⁸⁹⁾. UC se dělí podle rozsahu postižení na proktitidu s postižením pouze konečníku, postihující cca 25 % pacientů, levostrannou kolitidu postihující tračník až po lienální ohbí, s podílem 45 % pacientů, a extenzivní kolitidu s větším rozsahem postižení. Postižení celého tračníku označujeme jako pankolitida. U některých pacientů s pankolitidou se může objevit i mírná iritace terminálního ilea, která se označuje jako „backwash ileitis“. Typické příznaky UC zahrnují změnu defekačního stereotypu, průjmy s krvavou příměsí a nutkavé bolesti břicha spojené s vyprazdňováním, ev. spojené s odchodem krve, známé jako tenesmy. Intenzita symptomů obvykle koresponduje s aktivitou zánětu, přičemž u rozsáhlejších kolitid se často objevují i systémové příznaky jako horečka, únavnost, tachykardie, snížená výkonnost nebo anorexie s úbytkem hmotnosti^(8,86). Nejobávanější komplikací je toxické megakolon, charakterizované paralytickým ileem, dilatací tračníku, systémovou zánětlivou odpovědí a vysokým rizikem perforace tračníku s rozvojem peritonitidy^(86,90).

V klinické praxi používáme u UC Montrealskou klasifikaci k popisu věku diagnózy, rozsahu choroby a celkové závažnosti onemocnění (Tab. č. 3)⁽⁸⁸⁾.

Ke zhodnocení klinické aktivity UC se používá často Mayo index (UC-DAI: Ulcerative Colitis-Disease Activity Index), který zahrnuje frekvenci stolice, přítomnost krve ve stolici, celkový stav pacienta a endoskopický nálezn. Body za jednotlivé položky se sčítají, čímž se určuje stupeň aktivity onemocnění (Tab. 4.)⁽⁹¹⁾.

Tabulka 3. Montrealská klasifikace ulcerózní kolitidy (⁸⁸)

Věk při stanovení diagnózy		
A1		pod 16 let
A2		17–40 let
A3		nad 40 let
Rozsah	Anatomická lokalizace	
E1	proktitida	postižení rekta (proximální rozšíření zánětu je maximálně k rektosigmoideálnímu spojení)
E2	levostranný tvar UC	postižení rekta a tlustého střeva maximálně k slezinnému ohbí
E3	extenzivní kolitida	pankolitida postižení za slezinné ohbí
Tíže	Definice	
S0	klinická remise	bez příznaků
S1	lehká ulcerózní kolitida	4 a méně stolic/den (s krví nebo bez krve), nepřítomnost celkových příznaků, normální zánětlivé markery
S2	středně těžká UC	více jak 4 stolice s přítomnou krví denně, s minimálními známkami celkové toxicity
S3	těžká UC	nejméně 6 stolic denně s krví, pulz > 90 nebo teplota > 37,5 °C nebo hemoglobin < 105/g/l nebo FW > 30 mm/h

2.4.3. Indeterminovaná kolitida, neklasifikované IBD

IBD tradičně rozdělujeme na 2 heterogenní entity, CD a UC. Pro jejich diagnózu neexistuje "zlatý standard", vyšetřovací proces zahrnuje vyloučení infekcí, ischemie a dalších specifických forem kolitidy a enteritidy, a to za použití různých diagnostických nástrojů zahrnujících laboratorní, zobrazovací i endoskopické metody, přičemž ani histopatologie není vždy jednoznačná. Nicméně u některých nemocných není toto rozlišení možné provést ani v době diagnózy, ani při následném sledování, a tito pacienti, tvořící až 15 % IBD populace, jsou označeni jako indeterminovaná kolitida, či nověji jako neklasifikované IBD (IBD-U) (^{92,93}).

Mezi experty zatím nepanuje jednoznačná shoda, zda pacienti s IBD-U tvoří samostatnou podskupinu IBD, nebo zda trpí atypickou formou či raným stadiem CD nebo UC, zvláště proto, že část pacientů je později na UC či CD překlasifikováno (⁹⁴). Zatím není k dispozici dostatek dat z výzkumu cíleně zaměřeného na IBD-U pro ustálení léčebných postupů specifických pro

toto onemocnění. V klinické praxi se léčebné strategie nejčastěji opírají o postupy pro terapii UC^(95,96).

Tabulka 4. Mayo skóre hodnocení aktivity UC⁽⁹¹⁾

Sledovaný parametr	Hodnocení	Body
Frekvence stolic	Normální	0
	1–2 stolice/den více než normálně	1
	3–4 stolice/den více než normálně	2
	>4 stolice/den více než normálně	3
Rektální krvácení	Žádné	0
	Krev patrná denně v méně než polovině stolic	1
	Krev patrná denně ve více méně než polovině stolic	2
	Odchod samotné krve	3
Vzhled sliznice při endoskopii	Normální nebo neaktivní onemocnění	0
	Mírný zánět (zarudnutí, setřelá cévní kresba, mírná křehkost)	1
	Středně těžký zánět (výrazné zarudnutí, fragilita, eroze)	2
	Těžký zánět (spontánní krvácení, vředy)	3
Hodnocení celkového stavu lékařem	Normální	0
	Mírné onemocnění	1
	Středně těžké onemocnění	2
	Těžké onemocnění	3
Vyhodnocení (součet bodů)		
Remise	0-2	
Mírná aktivita	3-5	
Střední aktivita	6-10	
Vysoká aktivita	11-12	

Většina pacientů s IBD-U má spíše mírnější průběh onemocnění, léčebná zátěž bývá mírná, stejně jako četnost chirurgických zákroků a hospitalizací, nicméně přirozený průběh tohoto onemocnění ještě není dostatečně prostudován a vyžaduje další výzkum (⁹²).

2.4.4. Diferenciální diagnostika

Příznaky IBD jsou polymorfní a jejich diferenciální diagnostika (ddg) je proto složitá. Pečlivé vyšetření a vyloučení jiných onemocnění je zásadní, neboť správná diagnóza je klíčová pro vhodnou léčbu a management pacienta. Ddg zahrnuje infekční nebo neinfekční průjmy, ischemickou, NSAID (nesteroidními antiflogistiky) vyvolanou a postradiační kolitidu, nádory střeva či divertikulární nemoc (⁸).

Mezi nejčastější příčiny průjmu patří infekční kolitidy, které mohou mít podobnou klinickou prezentaci a endoskopický vzhled jako UC nebo CD. Ke stanovení přesné diagnózy je zapotřebí kultivace stolice, serologických vyšetření nebo odběru tkáňového vzorku k průkazu infekčního agens.

V klinické praxi je nejfrekvenčnější výskyt **virových gastroenteritid**. Jsou způsobené rotaviry, adenoviry, noroviry a k jejich průkazu se používají sérologická vyšetření. U zdravé populace je jejich průběh mírný, nejrizikovější je skupina pediatrických, onkologických nebo imunokompromitovaných pacientů. Mezi základní vyšetření při exacerbaci UC je vyloučení cytomegalovirové (CMV) kolitidy. Její diagnostika se provádí z bioptického odběru tkáně při endoskopii.

Diagnóza a léčba **bakteriální kolitidy** se obvykle opírá o výsledky kultivace stolice a o správnou antibiotickou terapii, přizpůsobenou konkrétnímu původci dle citlivosti na antibiotika. V případech, kdy je bakteriální kolitida spojena s IBD, je důležité koordinovat léčbu tak, aby se zabránilo exacerbaci zánětlivého onemocnění střev. Některé kmeny *Escherichia coli*, zejména enterohemoragické *E. coli* (EHEC) a enteropatogenní *E. coli* (EPEC), mohou způsobovat závažné střevní infekce, které se projevují průjmem, někdy s krví, bolestí břicha a zvracením. Podobné příznaky pozorujeme u campylobakteriové a salmonelové infekce nebo u bacilární dysenterie způsobené Shigelou. Klostridiová kolitida je způsobena toxiny produkovanými bakterií *Clostridioides difficile* (C.diff). Infekce C.diff je závažným zdravotním problémem, který se vyskytuje až osmkrát častěji u pacientů s IBD ve srovnání s obecnou populací. Diagnostika probíhá pomocí stanovení CD antigenu a CD toxinů A/B ve stolici (⁹⁷).

Radiační kolitida se může objevit týdny až roky po abdominální nebo pánevní radiologické intervenci. Postihuje rektum nebo sigmoideum. Endoskopický nález zahrnuje křehnou sliznici s edémem, ev. i s ulceracemi, může ale být i téměř normální. Histologické nálezy, které poukazují na radiační kolitidu zahrnují eosinofilní infiltraci, epiteliální atypii, fibrózu a kapilární teleangiektázie (⁹⁸).

Pacienti se **solitárním rektálním vředem** (ulcus recti simplex) mohou mít krvácení, bolesti břicha a poruchy defekace. Ulcerace sliznice může být verifikována při endoskopii podobně jako u UC, ale solitární rektální ulkus má charakteristický histologický obraz, ve kterém dominuje zesílená sliznice a deformace architektury krypt. Lamina propria je nahrazena hladkým svalstvem a kolagenem, což vede k hypertrofii a dezorganizaci lamina muscularis mucosae.

Graft versus host disease (GVHD) postižení střeva může způsobovat chronický průjem u pacientů s anamnézou transplantace kostní dřeně. Pacienti mohou mít i další symptomy v důsledku postižení proximálního gastrointestinálního traktu nebo jiných orgánů. Nemá typický endoskopický obraz, který by ji odlišoval od IBD, nicméně histologický nález u chronické GVHD je charakterizován přítomností nekrózy kryptových buněk, alterací architektiky krypt s akumulací buněčného detritu (⁹⁸).

Léky indukované kolitidy jsou nejčastěji spojené s terapií NSAID a mohou se projevovat chronickým průjmem s krvácením. Další léky, které jsou zodpovědné za podobnou klinickou prezentaci, zahrnují retinovou kyselinu, inhibitory kontrolních bodů (onkologická imunoterapie), mykofenolát a soli zlata (např. aurothioglukózu). Diagnóza je stanovena na základě anamnézy užívání léků a přítomnosti nespecifického zánětu sliznice nebo erozí, s histologickým nálezem, který připomínají ischemické změny (⁸).

Mezi další choroby v rámci ddg. patří též divertikulární nemoc, která se kromě bolesti může též projevit krvácením, a enterokolitidy při poruchách imunity, např. Crohn-like syndrom u běžné variabilní imunodeficiencie (common variable immunodeficiency, CVID), který může velmi dobře imitovat CD (⁹⁸).

Do ddg patří také refluxní choroba, vředová choroba gastroduodena a velmi častá funkční dyspepsie, které mohou imitovat postižení horního GIT u CD, k definitivní diagnóze je obvykle nutné gastrokopické vyšetření (⁹⁹).

2.5. Diagnostika

Diagnostika IBD se opírá o důkladný odběr anamnézy, fyzikální vyšetření pacienta, laboratorní testy, výsledky zobrazovacích metod, endoskopické a histologické nálezy. V diagnostickém procesu bychom měli také zohlednit závažnost onemocnění a určit aktivitu střevního zánětu.

2.5.1. Klinické vyšetření

Důkladný rozbor anamnestických údajů pacienta je v diagnostice IBD velmi důležitý. Začínáme dotazováním se na nynější onemocnění a cíleně pátráme po aktuálních potížích pacienta. Zaměřujeme se na bolesti břicha, jejich lokalitu, intenzitu, charakter a délku trvání. Následně zjišťujeme anamnézu průjmu, tj. počet stolic přes den nebo v noci, charakter stolice a eventuelně patologickou příměs krve či hlenu. Zajímají nás nespecifické gastroenterologické příznaky jako častý meteorismus, poruchy defekace, pocit na zvracení či vomitus. Pátráme i po mimostřevních projevech IBD jako jsou kloubní, kožní nebo ledvinné potíže. V důsledku chronických krevních ztrát či dehydratace mohou u nemocných dominovat systémové projevy jako je únavový syndrom, slabost, nevykonnosti a hubnutí. Následuje odběr osobní anamnézy, mezi důležité údaje patří zejména stavy po proběhlých operacích. Doplnujeme též farmakologickou, sociální, rodinou, alergickou, urologickou nebo gynekologickou anamnézu včetně proběhlých potratů či porodů. Zjišťujeme typický výskyt IBD v rodině nebo výskyt autoimunit či nádorových onemocnění.

Fyzikální vyšetření pacienta začínáme zhodnocením základných údajů o stavu nutrice (výška, hmotnost, body mass index – BMI), kožního koloritu a defektů kožního krytu. Zvláštní pozornost věnujeme vyšetření břicha včetně vyšetření per rektum se zhodnocením perianální oblasti. Dále provádíme orientační vyšetření kloubního systému (⁸).

2.5.2. Laboratorní metody

Laboratorní vyšetření patří mezi základní používané diagnostické nástroje u pacientů s IBD. Součástí standardních odběrů je zhodnocení krevního obrazu, kde se obvykle vyskytuje sideropenická anémie, leukocytóza a trombocytóza. Mezi zánětlivé parametry, které bývají

zvýšené, patří C-reaktivní protein (CRP) a sedimentace erytrocytů. Z biochemických hodnot je často pozorována hypoalbuminémie, která je spojena s těžkým zánětem a váhovým úbytkem. V poslední době se zvyšuje význam stanovení hladiny fekálního kalprotektinu (FC). FC, leukocytární cytosolový protein uvolňovaný z leukocytů ve střevním lumen, je u zdravých jedinců velmi nízký (<50 µg/g). Hodnoty FC nad 300 µg/g stolice jsou podezřelé z aktivního zánětu, zatímco hodnoty přesahující 1 000 µg/g obvykle indikují vysoce aktivní zánět. Hodnoty FC mezi 150–300 µg/g mohou být přítomny i u jiných organických onemocnění, jako je divertikulární choroba, nádory střeva, infekční kolitidy a NSAID kolitida. V klinické praxi se u pacientů s IBD využívá FC pro monitoring aktivity onemocnění, zejména v období mezi endoskopiemi. Jeho hlavní předností je neinvazivita.

Mezi další používané laboratorní testy patří sérologická vyšetření. Hladiny protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) jsou pozitivní až u 60 % pacientů s CD. Protilátky proti perinukleárně lokalizované cytoplazmě neutrofilů (pANCA) jsou detekovány převážně u pacientů s UC⁽⁹⁷⁾.

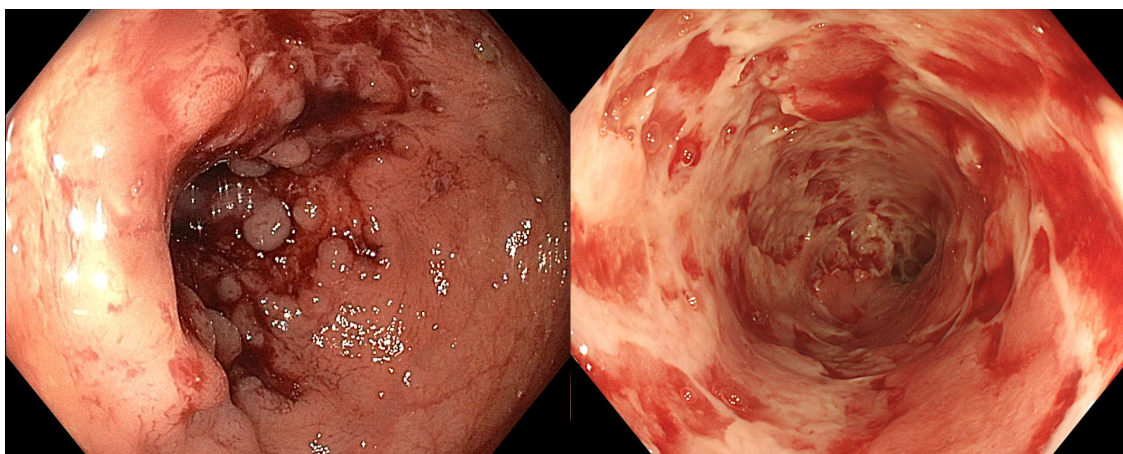
2.5.3. Endoskopická diagnostika

Endoskopická diagnostika v kombinaci s histopatologickým vyšetřením umožňuje ve většině případů stanovit definitivní diagnózu IBD a v nemálo případech nabízí i možnost terapeutické intervence. Je též zcela zásadní pro dispenzarizaci pacientů nejen z důvodů sledování aktivity onemocnění, ale i prevence kolorektálního karcinomu či jiných vážných komplikací⁽¹⁰⁰⁾. Přerušování endoskopického sledování je možné jen ve výjimečných případech, příkladem byla v letech 2020-2022 pandemie COVID-19, nicméně i v této době bylo možné pacienty vyšetřovat při zavedení vhodných opatření, jako je rutinní testování na přítomnost koronavirové infekce⁽¹⁰¹⁾.

Koloskopie je považována za zlatý standard v diagnostice, její další význam spočívá v hodnocení aktivity a monitoringu efektivity léčby včetně chirurgických zákroků. Při koloskopické diagnostice CD jsou typická segmentální zánětlivá postižení různých úseků trávicí trubice, včetně aft, vředů a stenóz, přičemž endoskopický nález často nekoreluje s klinickými příznaky (Obr. 3). U UC je diagnostika založena na detekci souvislých slizničních změn, které začínají v rektu a šíří se kontinuálně proximálně⁽⁹⁷⁾, viz Obr. 4. Cílem léčby IBD je dosáhnout endoskopické remise, či lépe slizničního, popř. transmuralního hojení, které je spojeno s lepší dlouhodobou prognózou a snižuje nutnost chirurgických výkonů.

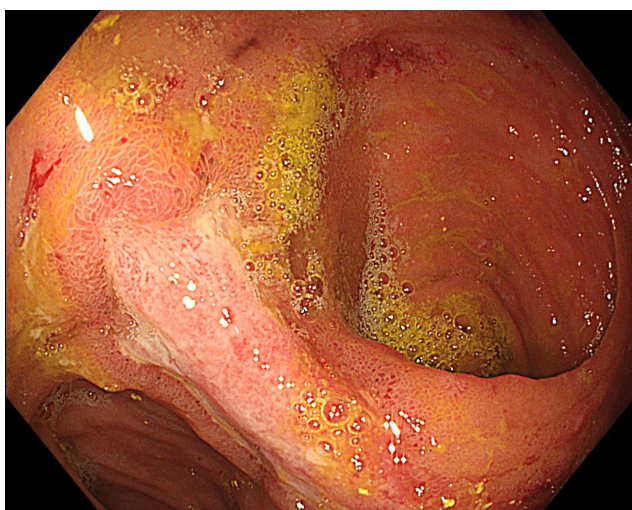
Endoskopickou aktivitu UC hodnotíme pomocí Mayo endoskopického indexu aktivity, který klasifikuje zánět do čtyř skupin podle závažnosti (viz Tab. 4). Skórovací systémy užívané pro CD zahrnují SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) nebo CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) pro hodnocení zánětlivé aktivity. Rutgeertsovo endoskopické skóre je klíčové pro posouzení míry rekurence CD po enterokolické resekci.

V managementu UC má své místo i nekompletní koloskopie, zejména při hodnocení sliznice při akutním vzplanutí choroby, kdy se obvykle provádí bioptické odběry na vyloučení CMV infekce. Podobně jsou sledováni i pacienti po chirurgické léčbě, zejména po totální proktokolektomii s vytvořením ileálního pouče (IPAA), ve kterém se za určitých okolností může rozvinout zánět (pouchitida) (Obr. 5) či CD.



Obr. 3. Stenóza tračníku při CD s aktivitou

Obr. 4. Aktivní UC, Mayo 3



Obr. 5. IPAA s aktivní pouchitidou s ulcerací

(Zdroj Obr. 3-5: 2.IK FN a LF UP Olomouc, autor: MUDr. Vít Navrátil)

Gastroskopie je důležitá část vyšetřovacího procesu při symptomech, které naznačují možné postižení horních částí trávicího traktu. Slouží k diferenciaci diagnostice a vyloučení jiných onemocnění, jako je vředová choroba, refluxní choroba nebo celiakie. Endoskopický obraz CD v horní části trávicího traktu je podobný změnám viditelným na tlustém střevě (8).

Enteroskopie je indikována při podezření na postižení tenkého střeva na základě přetrvávajících klinických symptomů a laboratorních výsledků, popř. zobrazovacích metod. U pacientů s již známou diagnózou CD tenkého střeva slouží enteroskopie k monitoraci účinnosti léčby, diagnostice a léčbě komplikací, především stenóz (102).

Kapslová enteroskopie, neinvazivní metoda vyšetření tenkého střeva, má u IBD význam v diagnostice i dispenzarizaci. Hlavní indikací je krvácení do trávicího traktu, které nelze identifikovat prostřednictvím gastroskopie nebo kolonoskopie. Další indikací je podezření na CD při negativních endoskopických nálezech a přetrvávajících symptomech. Nevýhodou kapslové enteroskopie je riziko retence kapsle, které je u pacientů s CD výrazně vyšší (13 %) ve srovnání s pacienty bez této nemoci (1,6 %). Proto je před kapslovou enteroskopií nezbytné provést zobrazovací vyšetření tenkého střeva, jako je CT-enterografie (computed tomography, CT) nebo MR-enterografie (magnetické rezonance, MR) k vyloučení stenóz (103).

Histologie. Mikroskopické vyšetření tkáňových vzorků je klíčovým prvkem v diagnostice IBD. Histologické vyšetření pomáhá potvrdit diagnózu a rozlišit IBD od jiných střevních onemocnění, i CD od UC, i když toto rozlišení může být někdy velmi obtížné. Na rozdíl od UC, která postihuje převážně sliznici, CD obvykle postihuje celou tloušťku střevní stěny (transmurální zánět). Jedním z charakteristických nálezů u CD jsou granulomy, což jsou zánětlivé uzlíky skládající se převážně z makrofágů. Přítomnost granulomů, i když není vždy nutná pro diagnózu, může výrazně přispět k potvrzení CD. Zánětlivá aktivita ve střevě může být nesouvislá, tedy zdravé úseky střeva se mohou střídát s postiženými oblastmi. Může dojít ke zvýšení počtu lymfatických folikulů a lymfoidní hyperplazii (104). UC se vyznačuje kontinuálním zánětem, který začíná v konečniku a postupuje proximálně. Primárně postihuje sliznici tlustého střeva. Charakteristickým nálezem jsou kryptové abscesy, což jsou hromadění neutrofilních leukocytů v kryptách střevní sliznice. Může dojít k narušení normálního uspořádání a tvaru krypt, což zahrnuje zkrácení a rozšíření krypt. Zánětlivá infiltrace ve sliznici je obvykle tvořena lymfocyty, plazmatickými buňkami a neutrofily. Někdy může být přítomná fibrinózní exsudace na povrchu sliznice. V pokročilých stádiích může docházet k tvorbě pseudopolypů, které jsou výsledkem regenerace sliznice.

2.5.4. Zobrazovací metody

V diagnostice IBD hrají zobrazovací metody důležitou roli. Umožňují vizualizovat střevní trakt, posoudit rozsah, závažnost onemocnění a identifikovat možné komplikace.

Magnetická rezonance. MRI střeva je neinvazivní metoda, která poskytuje detailní zobrazení střevního traktu a okolních struktur. Je zvláště užitečná pro detekci komplikací CD, jako jsou fistuly, abscesy a stenózy. Kromě anatomických detailů může MRI poskytnout i funkční informace o průběhu a dynamice střevního traktu, což je užitečné pro hodnocení motility střev, ačkoli se tato modalita běžně nepoužívá. Jelikož MRI nevyužívá ionizující záření, je to bezpečná diagnostická metoda pro opakované vyšetření, což je výhodné zejména pro mladé pacienty a těhotné ženy. Omezení MRI může zahrnovat dostupnost a náklady na vyšetření, jakož i obtíže u pacientů s klaustrofobií nebo u těch, kteří mají kovové implantáty nekompatibilní s magnetickým polem (¹⁰⁵).

Vypočetní tomografie. CT je významnou zobrazovací metodou v diagnostice a monitorování IBD. CT poskytuje podrobné snímky střevního traktu a okolních struktur, což pomáhá porozumět rozsahu a závažnosti onemocnění. CT umožňuje vysoce detailní zobrazení měkkých tkání včetně trávicí trubice, a to i tenkého střeva, které může být obtížně přístupné endoskopicky. Detekce zánětu, stenóz, abscesů, fistul a jiných strukturálních změn spojených s IBD je díky CT velice účinná. Velkou výhodou oproti MR je rychlost vyšetření, které může být provedeno i v akutních situacích, jako je podezření na střevní obstrukci nebo perforaci. Jedním z vhodných protokolů vyšetření je CT enterografie, zahrnující perorální podání mannitolu, nevstřebatelného cukru, který distenduje tenké kličky a usnadňuje tak jejich hodnocení. Největší nevýhodou CT je expozice pacienta ionizujícímu záření. Proto je důležité pečlivě zvážit nutnost a frekvenci CT vyšetření, zvláště u pacientů ve fertilním věku a při nutnosti opakovaných vyšetření (¹⁰⁵).

Ultrasonografie. UZ břicha a střeva představuje důležitou neinvazivní zobrazovací metodu v diagnostice a monitorování onemocnění střev. UZ může identifikovat zánět ve střevní stěně, což se projevuje zvýšenou tloušťkou stěny a změněným průtokem krve, což lze zaznamenat pomocí dopplerovského mapování, dokáže detekovat závažnost i distribuci změn. Dále může pomoci odhalit komplikace spojené s IBD, jako jsou abscesy, stenózy, fistuly a dilatace střeva, a další základní patologie v dutině břišní, volnou tekutinu, strukturální změny parenchymových orgánů a významné abnormality cév. UZ je metoda levná a dobře dostupná, díky absenci ionizujícího záření je také vhodná pro těhotné ženy, děti či pro pacienty, kteří

potřebují opakovaná vyšetření. Nevýhodou je UZ je jistá míra expert-dependence a omezení diagnostické přesnosti u některých pacientů, například u obézních či v případě nadměrné množství plynu ve střevním lumen⁽⁹⁷⁾.

2.6. Management

Léčba IBD je komplexní disciplína, na které se podílí odborníci z různých oborů. V multidisciplinárním IBD týmu má své místo mimo gastroenterologa též břišní chirurg, radiolog, dermatolog, revmatolog či farmakolog. Stabilní pacient může ze stavu remise přejít do těžkého relapsu s nutností hospitalizace na JIP a chirurgické léčby někdy i během několika dní. Včasné rozhodnutí o další terapii je zásadní, neboť rozvoj komplikací, jako je toxické megakolon či rozsáhlejší absces mohou i dnes skončit fatálně. ECCO (The European Crohn's and Colitis Organisation) i ČGS ČLP JEP (Česká gastroenterologická společnost – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně) vytvořili a pravidelně aktualizují guidelines, které pomáhají lékařům z klinické praxe orientovat se v dynamicky rozvíjejících se léčebných modalitách.

K léčbě IBD existuje několik přístupů, například klasický „step-up“ postup, „top down therapy“ a koncept „treat to target“, každý nabízí cestu k na optimalizaci léčby pacientů s různým průběhem onemocnění.

Léčba metodou „step up“ je tradiční postup, kdy po zahájení léčby nejmírnějšími léky (např. aminosalicyláty) se na další linii terapie přechází postupně dle stavu nemocného.

Přístup „top down therapy“. Tradičně byl v léčbě IBD používán přístup, kde se terapie postupně eskalovala na základě závažnosti onemocnění a odpovědi na léky. V éře moderní medicíny založené na důkazech (evidence-based medicine, EBM) je více uznáván přístup opačný - „top down“, tedy shora-dolů, který je založen na rané, agresivní intervenci cestou silných protizánětlivých léčiv s cílem rychlého dosažení remise a potenciálně změnit přirozený průběh onemocnění. Studie SONIC⁽¹⁰⁶⁾ prokázala lepší účinnost časně kombinované imunosuprese, zejména imunomodulátorů a biologik, při indukci remise než konvenční postupná terapie.

„Treat to target“ – léčba na cíl“ spočívá ve stanovení konkrétních terapeutických cílů a přizpůsobení léčebných režimů tak, aby jich bylo trvale dosaženo. Přístup zdůrazňuje proaktivní postupy namísto terapie řízené příznaky. Koncept je převzat z jiných oborů medicíny, jako je revmatologie, kde tento léčebný režim dosahoval lepších výsledků. Pro použití v IBD

příznivě hodnotila tento přístup studie CALM či STRIDE (^{107,108}). Rozlišujeme krátkodobé cíle (symptomatická odpověď a symptomatická remise, pokles CRP, cíle střednědobé (pokles FC, normální růst u dětí) a dlouhodobé (endoskopické zhojení, normální kvalita života, absence disability). Potenciální budoucí cíle jsou dále histologické, popř. transmurální hojení. Není-li dosaženo cíle, je onemocnění považováno za aktivní a reviduje se terapie.

Integrace obou strategií může poskytnout komplexní přístup k léčbě IBD. Zahájení agresivní terapie včas (top-down) a následné přizpůsobení léčby na základě předem stanovených cílů umožňuje stanovit personalizovaný a dynamický léčebný plán. Cílem moderní léčby IBD je maximalizovat pravděpodobnost dosažení trvalé remise, snížit riziko komplikací a zlepšit kvalitu života pacienta.

2.6.1. Farmakologická terapie

Mezi farmaka nejčastěji užívaná v léčbě IBD řadíme aminosalicyláty, systémové a topické kortikosteroidy, imunosupresivní léčiva, antibiotika, probiotika a inovativní či cílenou léčbu. Tato nejnovější skupina léků je často nesprávně souhrnně nazývána jako biologická léčba a zahrnuje monoklonální protilátky a tzv. malé molekuly.

2.6.1.1. Aminosalicyláty

Aminosalicyláty jsou léčiva, jejichž účinnou látkou je 5-aminosalicylová kyselina (5-ASA). Přesný mechanismus jejich účinku není znám, mají protizánětlivý efekt, který nezávisí na hladině v krvi, ale na koncentraci léčiva ve sliznici.

Mesalazin je přímo účinnou látkou (5-ASA), rychle se vstřebává v tenkém střevě, je tedy nutná vhodná léková forma uvolňující léčivo až v IC oblasti a tračníku. V posledních ECCO guidelines z roku 2022 (¹⁰⁹) je doporučen jako léčba první linie k navození a udržení remise u mírně až středně těžce aktivní UC. Jeho účinnost u CD nebyla jednoznačně stanovena, v oficiálních guidelines pro terapii CD není doporučen, ale předpokládá se jistý efekt u lehčích forem v ileokolické lokalizaci (¹¹⁰). Kromě perorální formy jsou pro léčbu ulcerózní proktitidy a distální kolitidy dostupné také mesalazinové čípky, popř. nálevy, jejichž výhodou je možnost dosažení výrazně vyšší lokální koncentrace léčiva, a tedy i lepšího efektu (¹¹¹).

Sulfasalazin je proléčivo složené z mesalazinu a sulfonamidu, které prochází bakteriálním štěpením v tlustém střevě, dochází tedy k uvolňování aktivní složky s maximem protizánětlivých účinků lokálně. Dnešní užití sulfasalazinu je omezeno prakticky pouze na

léčbu enteropatické artropatie (¹¹²), jinak je převážně z důvodů špatné gastrointestinální tolerance a hematologických nežádoucích účinků, přisuzovaných sulfonamidové skupině, nahrazován mesalazinem.

2.6.1.2. Kortikosteroidy

V léčbě IBD se uplatňují topické i systémové kortikoidy, hrají významnou roli při managementu relapsu a indukci remise u pacientů s UC i CD. Účinek kortikosteroidů je komplexní, působí na různé typy buněk v těle, zejména na elementy imunitního systému, a inhibují produkci prozánětlivých cytokinů, což nakonec potlačuje zánětlivý proces. Jejich systémové působení ale vede také k širokému spektru závažnějších nežádoucích účinků, včetně osteoporózy, poruch spánku, nálady a nárůstu hmotnosti, ale v dlouhodobém horizontu mají např. i negativní dopad na kardiovaskulární zdraví pacientů. Systémové kortikosteroidy mají proto své místo v terapii těžších relapsů s cílem rychlého dosažení remise, a to nejčastěji v dávce 0,5-1 mg/kg váhy pacienta prednisolonu, ev. ekvivalentní dávka methylprednisolonu. V udržovací terapii jsou potom nahrazeny imunomodulátory, topickými kortikoidy nebo biologickou terapií (⁴).

V IBD užívaný topický kortikosteroid budesonid je typický svým výrazným “first pass efektem”, při kterém je cca 90% účinné látky metabolizováno v játrech již při prvním průchodu, tedy před dosažením systémové cirkulace. Díky tomuto jsou minimalizovány systémové vedlejší účinky a je tedy možné ho podávat i dlouhodobě (¹¹³). Je dostupný v perorální formě v různých úpravách s postupným uvolňováním, ale i pro topické podávání jako rektální klyzmata či pěna, jež jsou s výhodou používány u pacientů s UC s postižením distálního tračnicku.

2.6.1.3. Imunomodulátory

Imunomodulátory jsou různorodá skupina léčiv ovlivňujících imunitní odpověď. Z této široké skupiny se v IBD nejčastěji užívají purinová analoga, metotrexát a kalcineurinové inhibitory.

Purinová analoga, či thiopuriny (azathioprin a 6 - merkaptopurin), jsou látky s imunosupresivním efektem poprvé představené v 50. letech 20. století, v terapii IBD se používají od 60. let. Azathioprin podléhá metabolické přeměně na merkaptopurin, který inhibicí klíčových enzymů, jako je inosinmonofosfátdehydrogenáza, narušuje syntézu purinů zejména rychle se dělících buněk včetně lymfocytů, což vede k imunosupresi. Kromě IBD má své místo

v léčbě revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematoses a dnes již vzácněji v posttransplantační imunosupresi.

Mezi známé nežádoucí účinky azathioprinu patří myelosuprese, hepatotoxicita, akutní pankreatitida a zvýšené riziko infekcí a malignit. Riziko nežádoucích vzrůstá s hromaděním metabolitů léčiva, a proto je doporučováno genetické vyšetření cílového enzymu thiopurin methyltransferázy (TPMT) v úvodu léčby k optimalizaci dávkování. Kromě toho je nezbytné pečlivé sledování krevního obrazu, jaterních funkcí a cílená léčba infekčních komplikací⁽⁴⁾.

V léčbě IBD se azathioprin doporučuje v monoterapii k udržení remise u pacientů se steroid-dependentním onemocněním nebo u pacientů s UC, kteří netolerují 5-ASA. Není určen k indukci remise, v této indikaci je neefektivní⁽¹⁰⁹⁾.

Metotrexát je analog kyseliny listové využívaný v terapii CD od padesátých let 20. století. Nejčastěji je používán při nemožnosti léčby azathioprinem, ale s výhodou je možné jej podávat u pacientů s enteropatickou artropatií. U UC nebyla potvrzena dostatečná efektivita. Léčbu podáváme v parenterální formě (subkutánně – s.c. či intramuskulárně – i.m.), iniciálně většinou 25 mg 1x týdně na 12 týdnů, poté alespoň 15 mg týdně jako udržovací léčba. Nástup účinku bývá nejdříve po 12 týdnech. Mezi jeho nežádoucí účinky patří nauzea, zvracení, ev. mukositida, vzácněji pak intersticiální pneumonitida, hepatopatie či megaloblastová anémie, globálně je ale jeho bezpečnostní profil příznivý. K minimalizaci vedlejších účinků je vhodné současné podávání kyseliny listové a zákaz konzumace alkoholu. Vzhledem k jeho teratogennímu efektu je kontraindikován v graviditě^(86,112).

Kalcineurinov^é inhibitory jsou imunosupresivní léky používané nejvíce v revmatologii a transplantační medicíně. V terapii IBD mají spíše okrajový význam. Jejich zástupci jsou cyklosporin A a tacrolimus. Cyklosporin A se používá u akutní těžké UC jako záchranná terapie, a to v kombinaci se systémovými kortikosteroidy, nicméně je v této indikaci již většinou nahrazován infliximabem. Tacrolimus je využíván již jen raritně u pacientů s kortikorezistentní UC, ev. je možno využít lokální terapii ve formě čípků pro pacienty s refrakterní distální proktitidou⁽¹¹²⁾.

2.6.1.4. Antibiotika

ATB terapie se nejčastěji používá k léčbě infekčních komplikací IBD. Příkladem je terapie intraabdominálních abscesů při penetrující CD. Menší ložiska (do 30 mm) je možno u stabilních pacientů řešit konzervativně jen ATB léčbou, u větších abscesů je většinou nutné léčbu ATB kombinovat s drenáží abscesu (pod CT či UZ kontrolou, popř. chirurgickým

přístupem). ATB mají své místo i v terapii aktivní PACD, kde výrazně zmírňují symptomy, jako je bolest a sekrece z píštělí. Nejpoužívanější ATB v této indikaci jsou ciprofloxacín a metronidazol, ideálně v kombinaci. V neposlední řadě se ATB léčba používá u pacientů s UC po proktokolektomii s ileo-pouch-anální anastomózou pro pouchitidu, zde je terapie ciprofloxacímem či metronidazolem považována za léčbu první volby. a s výhodou je možno použít i lokálních forem ATB v čípcích (⁴).

2.6.1.5. Biologická léčba

S rozvojem znalostí o patogenezi IBD se objevovaly myšlenky zacílit terapii na konkrétní body v kaskádě změn vedoucí k rozvoji onemocnění – vytvořit cílenou léčbu. Biologickou léčbou (BL) sensu stricto rozumíme monoklonální protilátky vytvořeny živými buněčnými kulturami na základě biotechnologických postupů (chimérické či plně humanizované protilátky), jejichž cílem jsou molekuly mající klíčové postavení v patogenezi IBD. Vzhledem k bílkovinné povaze je nutné parenterální podání léčby (s.c. nebo i.v. – intravenózně).

Indikací k zahájení BL je středně těžká až těžká forma aktivita IBD při nedostatečném efektu či kontraindikaci konvenční léčby, při kortikorezistentním či kortikodependentním průběhu onemocnění a dále ve zvláštních případech, jako je CD s komplexními perianálními píštělemi, při výskytu významných mimostřevních projevů, časná rekurence CD po resekcčním výkonu a akutní těžká ataka UC (tzv. záchranná terapie) (⁴). Některá biologika jsou účinná i v léčbě chronické refrakterní pouchitidy (¹⁴).

Mezi kontraindikace BL patří anamnéza těžké alergické reakce, aktivní infekční onemocnění, nedrénovaný absces či náhlá příhoda břišní, pro preparáty anti-TNF α dále demyelinizační onemocnění, závažná kardiální insuficience a relativní kontraindikace jako anamnéza nádorových onemocnění. (¹⁴).

Zahájení BL předchází komplexní screening k vyloučení latentní tuberkulózy (zadopřední i boční RTG plic, Quantiferon či T-Spot test), virové hepatitidu typu B a infekce *Clostridioides difficile* a cytomegalovirem.

BL je značně imunogenní, což vede k riziku tvorby protilátek a rozvoje tzv. sekundární ztráty odpovědi. K zachycení tohoto stavu je možno využít monitorování koncentrací léčiva a lékových protilátek a následně optimalizovat léčbu, zejm. u preparátů anti-TNF α , kde se hladina léčiva těsně před aplikací (tzv. trough level) jeví být zásadní pro udržení efektu léčby (¹⁵). Efekt BL nutné monitorovat i endoskopicky. Po zahájení léčby se doporučuje evaluace za 3-6 měsíců dle preparátu (¹⁴). Neprovedení či odklad těchto vyšetření, např. z důvodu epidemie COVID-

19, může mít negativní dopad na další osud pacientů, proto je potřeba aplikovat adekvátní opatření, jako bylo testování pacientů na COVID-19 a adekvátní ochranné pomůcky (¹⁰¹).

První generace biologických léčiv je zaměřena proti TNF- α , do této skupiny řadíme infliximab, adalimumab, golimumab a certolizumab pegol. Všechny jsou určeny k s.c. aplikaci vyjma infliximabu (^{97,114}), který je podáván i.v. formou, nicméně nedávno byla vyvinuta i pro něj s.c. varianta. Infliximab a adalimumab již mají k dispozici tzv. biosimilární varianty, tedy konkurenční biologicky podobné produkty, které mají prokázanou účinnost i bezpečností profil srovnatelný s originálem. Zavedení těchto alternativ výrazně snížilo cenu léčby a zvedlo tak její dostupnost.

Druhá generace BL se vyznačuje jinými cílovými molekulami, a tedy i zcela odlišným mechanismem účinku. Vedolizumab je protilátka proti leukocytárním integrinovým receptorům $\alpha 4\beta 7$, která svým účinkem znemožňuje migraci aktivovaných bílých krvinek z cévního řečiště do střeva. Ustekinumab je protilátku proti jednotce p40 interleukinu IL-12/23, vazbou na svůj ligand blokuje prozánětlivé lymfocyty a tím potlačuje tvorbu prozánětlivých cytokinů. Obě léčiva se vyznačují vynikajícím bezpečnostním profilem (⁴). V současné době se očekává nástup inhibitorů IL-23, které se již s úspěchem užívají v dermatologii.

Dle dostupných dat je biologická terapie bezpečná i v souvislosti s graviditou, léčba se tedy nepřerušuje při plánování rodičovství ani při graviditě či laktaci (^{116,117}).

2.6.1.6. Malé molekuly

Ačkoli se o nich mluví spolu s monoklonálními protilátkami souhrnně jako „biologické léčbě“, představují malé molekuly v rámci cílené léčby jistý protipól BL sensu stricto. Jedná se o látky malé molekulární hmotnosti, které velmi dobře pronikají přes buněčné membrány, kde působí. Je možné je podávat perorálně a nemají antigenní potenciál, tedy nedochází k tvorbě sekundárních protilátek proti léčivu. Nevýhodou je vyšší riziko lékových interakcí. Nyní jsou dostupné 2 skupiny těchto léčiv, a to inhibitory Janus kinázy (JAK) a modulátory receptoru pro sfingosin-1-fosfát (S1PR). JAK jsou intracelulární tyrosinkinázy, rozlišujeme 4 typy – JAK1, JAK2, JAK3 a TYK2 (tyrosinkináza 2). Jsou zodpovědné za nitrobuněčný přenos signálu po indukci prozánětlivými cytokiny. Jejich inhibice (zejména u JAK1 a JAK3) má významný imunosupresivní potenciál. Mezi zástupce JAK inhibitorů řadíme Tofacitinib, filgotinim a upadacitinib. Nevýhodou je riziko infekčních komplikací (zejm. infekce virem varicella zoster a močových infekcí) a tromboembolické (TE) nemoci. S1PR modulátory jsou využívány nejen v terapii UC, ale i roztroušené sklerózy. Zástupcem je ozanimod (¹¹⁸).

2.6.1.7. Probiotika

Probiotika jsou živé organismy, které pokud jsou podány v adekvátním množství, působí zdravotní benefit hostiteli. V problematice IBD hrají spíše roli podpůrné terapie, v několika indikacích ale mají prokázáný význam. Probiotický kmen *Escherichia coli* Nissle 1917 je efektivní v udržení remise lehké formy UC, kde je alternativou při intoleranci 5-ASA. Efektivita v léčbě akutní ataky nebyla prokázána. Příznivý efekt byl popsán i u kombinovaného preparátu s obsahem probiotických 8 kmenů, který byl efektivní v prevenci a léčbě pouchitidy. Probiotika neměla signifikantní efekt na indukci a udržení remise u CD. Viz **Příloha č. 1** ⁽¹¹⁹⁾.

Fekální bakteriální terapie (transplantace stolice) je podání fekálního roztoku od zdravého dárce nemocnému příjemci. Ačkoli se jeví myšlenka modulace střevní mikrobioty v terapii IBD velmi slibně, potvrzení jejího efektu zatím chybí dostatek dat a jedná se tak o léčbu experimentální ⁽¹¹⁹⁾.

2.6.2. Nefarmakologická léčba

2.6.2.1. Chirurgická léčba

I přes nesporné pokroky ve farmakoterapii patří chirurgická léčba nedílně do léčebných modalit péče o IBD. Její použití není vždy považováno za selhání konzervativní léčby a chirurg je důležitým členem multioborového týmu IBD center. V dnešní době jsou preferovány miniinvasivní přístupy, např. laparoskopie, které mohou snížit rozvoj intraabdominálních srůstů, snižují krevní ztráty, zkracují dobu hospitalizace a mají lepší kosmetický efekt ^(120,121).

Chirurgická léčba UC bývá většinou indikována po selhání léčby konzervativní, popř. pro kolorektální karcinom nebo při zvýšeném riziku jeho vzniku (např. při dysplazii). Při závažných komplikacích, jako je rozvoj toxického megakolon, masivní krvácení nebo perforace může být nutný neodkladný chirurgický výkon. Většinou se ale jedná o zákroky elektivní. Mezi obvyklé výkony patří totální proktokolektomie s terminální ileostomií, subtotální kolektomie s ileorektoanastomozou a dokončení proktokolektomie s konstrukcí ileopouchanální anastomózy ⁽¹²¹⁾. Chirurgickou léčbu vyžaduje za dobu trvání choroby až 20 % pacientů s UC.

K chirurgickému výkonu dospěje za dobu trvání choroby více než 70 % pacientů s CD. Akutní výkony jsou nejčastěji vyžadovány pro nitrobřišní a retroperitoneální absces, akutní exacerbaci zánětu, akutní obstrukci ev. při volné perforaci. Výkony elektivní bývají nutné při selhání konzervativní léčby, střevních píštělích, stenóze a prokázaná malignitě. Nejčastějším typem výkonu je IC resekce, dále jsou prováděny i parciální či totální kolektomie, by-passové

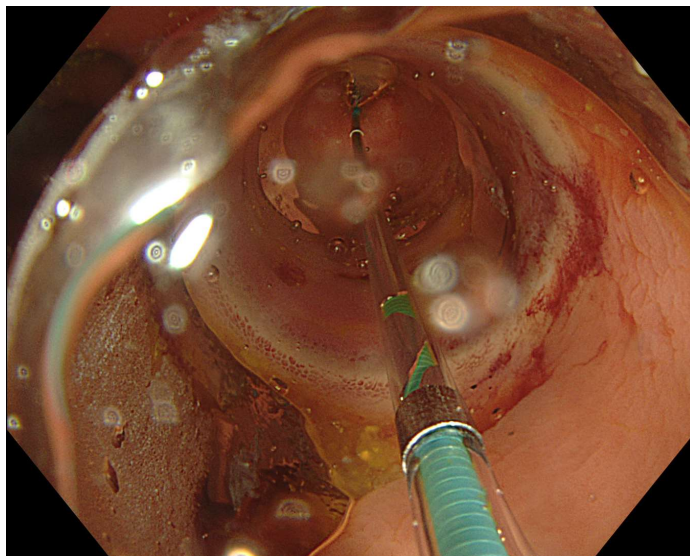
operace či strikturoplastiky (Heineke-Mikulitz, Finney). Chirurgická terapie fistulující PACD zahrnuje několik operačních technik a vyžaduje zkušeného IBD chirurga (¹²⁰).

Gravidita u pacientek s IBD, zejména u fistulujícího PACD, bývá někdy považována za indikaci k porodu císařským řezem, dřívější obavy z inkontinence stolice se ale nepotvrdily, a tato problematika musí být posuzována individuálně v mezioborovém týmu (¹²²).

2.6.2.2. Endoskopická léčba

S rozvojem endoskopické techniky se digestivní endoskopie posunula z oblasti čistě diagnostické směrem terapeutickým metodám. Nejčastější zákroky jsou léčba stenóz popř. odstranění časně neoplázie. Stenózy obvykle řešíme balonovou dilatací pomocí balonů zaváděných pracovním kanálem endoskopu (Obr.6), metodu lze využít u fibrotických stenóz do délky 40 mm, často v anastomóze. Další variantou je endoskopická strikturotomie, založená na sérii radiálních nebo cirkumferenciálních řezů jehlovým nožem. Metoda má nižší riziko perforace, ale vyšší riziko krvácení ve srovnání s balonovou dilatací. Možné je i oba přístupy kombinovat. Třetí možností je krátkodobá implantace metalických stentů (¹²³).

Endoskopická léčba dysplazie probíhá u IBD podobnými metodami jako léčba sporadických neoplastických lézí u běžné populace. Využívá se endoskopické polypektomie, mukozní resekce, submukózní disekce či transmurální resekce. Z nových metody je třeba zmínit ještě endoskopickou léčbu perianálních píštělí a abscesů pomocí drenážních metod či klipáží vnitřního ústí píštěle (¹²³).



Obr. 6. Endoskopická dilatace stenózy

(Zdroj: 2.IK FN a a LF UP Olomouc, autor: MUDr. Vít Navrátil)

2.6.2.3. Ostatní léčba, nutriční terapie, diety, psychologická podpora

Pacienti s IBD jsou ve vysokém riziku rozvoje malnutrice, která je negativním faktorem pro prognózu jejich onemocnění a rozvoj komplikací. Malnutrici je nutné časně diagnostikovat a efektivně léčit, z tohoto důvodu by nutriční specialista měl být členem multidisciplinárního týmu k léčbě IBD. Obecně platí, že dieta se liší ve fázi remise a ve fázi relapsu.

V době remise není paušálně doporučována žádná speciální strava, energetické nároky jsou srovnatelné s běžnou populací. Dieta by měla být bohatá na bílkoviny, s vyšším obsahem vlákniny, v případě malabsorpce tuků a intolerance laktózy je strava méně tučná a bezlaktózová.

Při aktivitě onemocnění je vhodná konzultace s nutričním lékařem či terapeutem, měl by být stanovena vhodná dieta s cílem zabránit prohlubující se malnutrici. U pacientů s CD se stenotizující formou je vhodná strava bezzbytková⁽⁴⁾.

V léčbě IBD se používá několik dietních přístupů. Jedním z nich je CDED dieta (Crohn's disease exclusion diet), která v několika fázích předkládá různě přísná omezení s eliminací lepku, živočišných tuků, mléčných a průmyslově zpracovaných výrobků s cílem dosažení a udržení remise CD. Vstupně je doplňována enterální výživou⁽¹²⁴⁾.

Další užívané diety jsou „specific carbohydrate diet“, „Gut and psychology syndrome diet“, Dieta s nízkým obsahem fermentovaných oligosacharidů, disacharidů, monosacharidů a polyolů, popř. tzv. paleo dieta.

Při nedostačujícím energetickém příjmu přistupujeme k enterální výživě. Pokud je zachovaný funkční trávicí trakt, měla by být upřednostněna před parenterální výživou. Je podávána nejčastěji perorálně formou tzv. orálních nutričních suplementů (sipping, „popíjení enterální výživy“). alternativou je nasoenterální sonda či perkutánní endoskopickou gastrostomie. Plná, či exkluzivní enterální výživa se využívá převážně v u dětských pacientů s CD, u kterých dokáže navodit remisi bez potřeby kortikoterapie⁽¹²⁴⁾.

Parenterální výživa je indikována při kontraindikaci či nedostatečné efektivitě enterální výživy. Aplikace je možná cestou periferního i centrálního žilního systému, při potřebě dlouhodobější výživy je třeba zajistit adekvátní žilní vstup, např. implantabilní port či dlouhodobý tunelizovaný (Broviacův) katetr⁽⁴⁾.

IBD je nevléčitelné onemocnění s významným vlivem na kvalitu života nemocného, které může ovlivňovat nejen tělesnou kondici a pracovní schopnost, ale i osobní život nemocného včetně té nejintimnější oblasti, jako je vylučování nebo sexuální aktivita. Z toho důvodu není překvapivé, že řada pacientů trpí řadou psychických potíží, jako je strach, úzkost, deprese a beznaděj. Proto by měla být dobře dostupná i psychologická péče, která může těmto

projevům předcházet, popř. je i řešit. Další možností pomoci nabízejí i pacientské organizace, díky kterým mohou nemocní nejen zažít pocit sdílení, ale které také organizují vzdělávací akce, předávání zkušeností a nabízejí další formy podpory, např. WC kartu umožňující rychlé zpřístupnění veřejných i neveřejných toalet.

2.7. Mimostřevní projevy a komplikace IBD

Zkrácená verze této kapitoly vyšla jako odborný článek – **Příloha č. 2** ⁽¹²⁵⁾

IBD jsou chronická zánětlivá onemocnění neznámé etiologie. Vzhledem k jejich k imunitně mediovanému mechanismu mohou být zánětlivým procesem postiženy i jiné orgány než jen trávicí trubice. Tyto projevy, označované jako extraintestinální manifestace (EIM) sdílejí se základním IBD některé společné patofyziologické mechanismy ⁽¹²⁶⁾. Projevy, které vznikají jiným mechanismem, označujeme jako mimostřevní komplikace. Ty vznikají jako důsledek metabolických, anatomických či jiných změn v rámci IBD, popř. jako nežádoucí projev jejich léčby. Nicméně hranice mezi těmito pojmy je mnohdy tenká a je obtížné ji jednoznačně určit.

Výskyt EIM a mimostřevních komplikací bývá udáván u 6-47 % ze všech IBD pacientů. Přibližně čtvrtina z nich poté trpí více jak jednou EIM. EIM se mohou manifestovat ještě před stanovením diagnózy IBD, což se týká 25,8 % pacientů s těmito projevy. Riziko rozvoje EIM zvyšuje perianální forma CD, postižení colon a kouření cigaret ⁽¹²⁷⁾.

2.7.1. Patofyziologie EIM a mimostřevních komplikací

Patofyziologie extraintestinálních projevů u IBD není zcela známa. Pravděpodobně je zprostředkována chronickou zánětlivou povahou samotného onemocnění. Jeden z možných mechanismů zahrnuje cirkulující komplexy antigen-protilátka nebo dochází k produkci autoprotilátek proti buněčným antigenům sdíleným tlustým střevem a extraintestinálními orgány. Tato imunitní odpověď na antigen tlustého střeva může vysvětlovat, proč se oční projevy mohou vyskytovat častěji u kolitidy a ileokolitidy než u izolovaného postižení tenkého střeva ⁽¹²⁶⁾. K patogenezi mohou také pravděpodobně přispívat mikrobiální patogeny, nicméně mechanismy jejich působení jsou nejasné, daná problematika je předmětem intenzivního výzkumu. Významnou roli mohou samozřejmě také hrát genetické faktory a

faktory životního stylu, zejména potom zlovyky, jako je kouření, konzumace alkoholu, či pravidelná expozice nadměrnému stresu. U pacientů s extraintestinálními projevy CD jsou častěji nalézány leukocyty typu HLA-B27 než u normální populace. Jejich samotná manifestace může časově předcházet diagnóze IBD (¹²⁷).

Tabulka 5. Mimostřevní projevy a komplikace IBD dle četnosti výskytu

Projev	Prevalence v %
Anemie	6-74
NAFLD	50
Asymptomatické plicní změny	37-55
Kožní projevy	22-44
Metabolická kostní choroba	18-42
Biliární litiáza	13-34
Nefrolitiáza	6-23
Periferní artritidy	5-20
spondylartritidy	1-26
Hluboká žilní trombóza	10,9-13,2
Primární sklerozující cholangitida	8,5-13,6
Symptomatické plicní projevy	10
Oční projevy	4-10
Neurologické projevy	3
Trombóza porty	0,1-1,7
Amyloidóza	pod 1

Upraveno z (¹²⁸⁻¹³⁸)

Mimostřevní komplikace jsou na rozdíl od EIM vyvolány jinými mechanismy, i když samotný imunopatologický proces je též může ovlivňovat. Vznikají na podkladě anatomických či metabolických abnormalit způsobených IBD, popřípadě jako nežádoucí účinek jejich terapie (¹²⁷). Anatomickými změnami je jsou myšleny například stavy po resekcích, při kterých může docházet k malabsorpci důležitých látek, či vznik píštělí, vedoucích ke ztrátám iontů a

podobně. Metabolickými abnormalitami rozumíme různé změny ve vnitřním prostředí, hladinách makro i mikronutrientů, hormonů a dalších faktorů, které mohou vést k rozvoji k rozvoji chorobných změn a komplikací.

2.7.2. Artropatie

Jeden z nejčastějších mimostřevních projevů IBD představují kloubní postižení. Jejich prevalence je 17-39 %. Jedná se o typickou extraintestinální manifestaci IBD. Dělíme je na artropatie axiálních a periferních kloubů. Mezi axiální artropatie, řadíme sakroileitidu a ankylozující spondylitidu. Nejsou závislé na aktivitě základního onemocnění, a proto nemusí reagovat na terapii IBD. Mohou vést k těžké invaliditě pacienta, je vhodné v jejich léčbě spolupracovat s revmatology. Periferní artritidy dělíme na typ I a II. Typ I je asociován s aktivitou IBD a postihuje spíše větší klouby. Typ II postihuje hlavně malé klouby ruky a nezávisí na aktivitě IBD (¹³⁹).

2.7.3. Jaterní projevy

IBD mnohokrát doprovází jaterní projevy a komplikace. Za jaterní manifestace IBD můžeme považovat primární sklerotizující cholangitidu (PSC), primární biliární cholangitidu (PBC) a granulomatozní hepatitidu. Mezi jaterní komplikace patří nealkoholická steatóza jater (NAFLD), komplikace spojené s PSC, abscesy jater a amyloidóza.

NAFLD se vyskytuje u pacientů s IBD s prevalencí do 50% (¹²⁸). Je charakterizována steatotickým postižením jaterního parenchymu. Konečné potvrzení diagnózy je na základě zobrazovací metody (UZ břicha, elastografie) nebo biopsie. Důležité je vyloučení sekundárního postižení např. alkoholem a léky. Rizikové faktory pro její vznik je obezita, inzulinová rezistence, diabetes a hypertriglyceridemie. Její etiologie u IBD není zcela objasněna. Kromě metabolického syndromu přispívají k patogenezi onemocnění specifické rizikové faktory IBD jako podvýživa, aktivita zánětu střeva, změny střevní mikrobioty, expozice steroidům a hepatotoxickým lékům (¹⁴⁰). Pacienti s pozdní manifestací a dlouhým trváním IBD měli vyšší riziko vzniku NAFLD. Steatóza jater může časem progredovat do fibrózy, a nakonec do cirhózy.

PSC je chronické progresivní onemocnění intra a extrahepatálních žlučových cest, které způsobuje fibrosklerotické stenózy až destrukci žlučovodů. Její etiologie není dosud zcela

jasná. PSC úzce souvisí s chronickým zánětlivým onemocněním střeva, zejména s UC. V západních zemích je její prevalence 8,5 až 13,6 %⁽¹²⁹⁾. Nejčastějším klinickým projevem je žloutenka a nespecifické bolesti břicha v pravém podžebří.

PSC může vést k vzniku mnoha komplikací na játrech a žlučových cestách jako je její progresse do cirhózy, k jaternímu selhání a k portální hypertenzi⁽¹⁴¹⁾. Kromě toho mají pacienti s PSC zvýšené riziko rozvoje cholangiocelulárního karcinomu (cholangiocellular carcinoma, CCC), riziko CCC po 10 let je 9 %⁽¹⁴²⁾. Dále u nich hrozí recidivující cholangitidy, a to zejména v případě dominantní stenózy. V diagnostice se používá cholangiopankreatografie magnetickou rezonancí (MRCP). Endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) byla dříve hlavní diagnostickou metodou, v dnešní době je využívána zejména k terapii dominantních stenóz. Pacienti s terminálním stádiem onemocnění jater jsou indikováni k transplantaci, což je jediná účinná léčba a 5leté přežívání pacientů je přibližně 85 %. Incidence rekurence v transplantátu může být až 20 %.

Jaterní amyloidóza. Amyloidóza je patologický stav, při kterém dochází k změně struktury některých plazmatických proteinů, ty se následně hromadí zejména v extracelulárních prostorech orgánů. Tradiční klasifikace rozlišuje primární amyloidózou, která probíhá v kontextu monoklonální gamapatie, produkující lehké řetězce imunoglobulinu a sekundární amyloidózu AA, která vzniká jako komplikace chronických zánětlivých onemocnění. Dochází k depozici amyloidových fibril odvozených od sérového amyloidového proteinu A (SAA)⁽¹⁴³⁾. Daný reaktivní protein vzniká v důsledku chronického zánětlivého nebo infekčního onemocnění. CD je čtvrtou nejčastější příčinou sekundární amyloidózy po revmatoidní artritidě, juvenilní revmatoidní artritidě a ankylozující spondylitidě. Postihuje méně než 1 % pacientů, častější je při CD jako u UC (0,9–3 % proti 0,07 %) ⁽¹³⁰⁾. Výskyt amyloidózy je 4,4krát častější při postižení tlustého střeva. Dle recentních studií se zdá, že není korelace mezi extraintestinálními projevy a vznikem amyloidosy. Nejčastějším místem ukládání fibril SAA jsou ledviny a srdce.

Jaterní amyloidóza je vzácné onemocnění, které se může projevovat asymptomatickou hepatomegalií s negativním laboratorním nálezem. Výskyt u CD je v 0,9 %. K diagnóze je nutná biopsie jater a její léčba spočívá v pečlivé kontrole aktivity základního onemocnění. Tím se snižuje uvolňování sérového amyloidu A v reaktivní fázi. Dále je k terapii možno použít kolchicin, budesonid a infliximab. Je pravděpodobné, že dochází nejen k snížení syntézy prekurzorů, ale i ke zmenšování depozit amyloidu⁽¹⁴⁰⁾.

Jaterní absces je vzácná extraintestinální komplikace IBD, zejména CD. Většinou jde o pacienty mladšího věku a s mnohočetným postižením (¹⁴⁴). Klinické a laboratorní nálezy onemocnění nejsou specifické a mohou napodobovat exacerbaci CD. Z tohoto důvodu může být diagnostika zpožděna. Léčba zahrnuje podávání ATB a v případě potřeby chirurgickou nebo perkutánní drenáž (pod CT nebo UZ kontrolou). Pravděpodobnými predisponujícími faktory pro vznik jaterního abscesu jsou diabetes mellitus, endoskopická biliární drenáž, operace břicha, dlouhodobá léčba steroidy, fistulující onemocnění, nitrobršíšní abscesy a podvýživa. (¹⁴⁵). Vzácně mohou být způsobeny enterohepatální píštělí.

2.7.4. Metabolická kostní nemoc

Sekundární osteoporóza je spojena s vysokou mírou morbidity a je rizikovým faktorem pro vznik zlomenin. U pacientů se zánětlivým onemocněním střev je pozorován zvýšený výskyt osteopenie a osteoporózy s prevalencí 18-42 %. (¹³¹) Její etiologie je multifaktoriální a zahrnuje terapii kortikosteroidy, malabsorpci po chirurgických výkonech nebo při rozsáhlém postižení střevní sliznice, hypogonadismus, genetické faktory a nesprávnou životosprávu. Negativní vliv na kostní tkáň má i samotná zánětlivá složka onemocnění a s ní související cytokinová dysbalance, která negativně ovlivňuje osteogenezi a osteoblastickou aktivitu. Hustota kostního minerálu se hodnotí densitometrií (dual-emission X-ray absorptiometry, DXA) a její provedení je indikováno, pokud u pacienta zaznameneáme víc jak 2 rizikové faktory z následujících: věk nad 70 let, BMI pod 20, léčba steroidy, přetrvávající aktivita. Samotné glukokortikoidy zvyšují 2násobně riziko fraktur krčku stehenní kosti a 4,5násobně riziko vertebrálních fraktur. Riziko osteoporózy narůstá s velikostí dávky a délkou terapie. Po půl roce medikace dosahuje riziko až na 50 % a pacienti s dlouhodobou terapií steroidy mají již osteoporotické změny na kostním tkanivu. Proto se doporučuje provedení DXA na počátku a po půl roce léčby. Terapie zahrnuje kombinaci základních preventivních opatření: přestat kouřit, nepít alkoholické nebo slazené nápoje, adekvátní pohybová aktivita. Dále se doporučuje minimalizovat terapie steroidy a při jejich nasazení substituce vitamínem D (400–800 IU/den) a kalcíem (1000 mg/den). Je vhodné suplementovat mikronutrienty selen a zinek. V recentních studiích se uvádí příznivý efekt vitamínu K2 na aktivaci proteinů a pro jeho antioxidační účinky (¹⁴⁶). Na rozvoj metabolické kostní nemoci má vliv i karence vitamínů a stopových prvků. Vitamin K je důležitý kofaktor karboxylace kostních sialoproteinů. U pacientů s IBD léčených širokospektrálními ATB, jako je metronidazol a ciprofloxacín, dochází k redukci přirozené střevní mikroflóry, která

produkuje 60 % přijímaného vitamínu K, což vede k jeho deficitu (¹⁴⁷). Další faktor vzniku osteoporózy je deficit vápníku a vitamínu D.

Resekční výkony na tenkém střevě mohou vést k steatorei. Již odstranění 6 cm terminálního ilea má vliv na vstřebávání žlučových solí a trávení tuků. Malabsorpce vápníku, fosforu a hořčíku se také rozvíjí při současném poškození ledvin, která souvisí s poruchou sekundární hydroxylace vitamínu D. U 15 % pacientů je popisována asociace s laktózovou intolerancí, pro následné vyloučení mléčných výrobků dochází k významnému snížení přísunu vápníku (¹⁴⁸).

2.7.5. Kožní projevy a komplikace

Kožní manifestace a komplikace jsou jedny z nejčastějších projevů mimostřevní aktivity IBD. Jejich výskyt u IBD pacientů je v rozmezí 22-44 %. Diagnóza kožních manifestací může předcházet samotné primární onemocnění i o několik měsíců. Dělíme je na specifické, reaktivní a na léky indukované (¹³²). Mezi reaktivní projevy patří následující patologie: Erythema nodosum, nejčastější kožní manifestace, se vyskytuje u 3-15 % pacientů a je charakterizovaná vznikem bolestivých podkožních nodulů. Pyoderma gangrenosum je velmi závažnou kožní lézí, při které pustuly a noduly postupně přecházejí do vzniku plošných ulcerací vedoucích k jizvení. Pyostomatitis vegetans je orální formou pyoderma gangrenosum. Mezi další reaktivní projevy patří aftózní stomatitida a Sweetův syndrom, který se projevuje bolestivými erytémovými plakami, papuly a noduly, většinou lokalizovanými asymetricky na horních končetinách, obličeji a šíji, často provázenými horečkou (¹⁴⁹).

Kožní komplikace IBD jsou stavy vznikající sekundárně v terénu pooperačních stavů, při malnutrici, malabsorbci nebo jako nežádoucí efekt terapie. Kožní eflorescence, které se objevují při podvýživě nebo poruše vstřebávání nutrientů zahrnují získanou formu acrodermatitis enteropathica (nedostatek zinku), pelagru (nedostatek niacinu), kurděje (nedostatek vitamínu C), purpuru (nedostatek vitamínu C a K). Stomatitida, glositida a angulární cheilitida vznikají v důsledku nedostatku vitamínu B. Při nedostatku esenciálních mastných kyselin se může také rozvinout xerodermie. Abnormality kožních adnex se projevují u malabsorpce aminokyselin a bílkovin. (^{150,151}). Acrodermatitis enteropathica je nejčastějším nutričně deficitní kožní komplikací IBD a je častější u CD než UC. Kožní léze se projevují jako psoriáza zahrnující erytematózní plakami, které se vyvíjí v krustované vezikuly, buly nebo pustuly. Léze se vyskytují

často kolem úst či konečníku, na končetinách včetně prstů a na pokožce hlavy, v léčbě se používá síran zinečnatý, nejčastěji v dávce 220mg/den ⁽¹⁵²⁾.

Kožní nežádoucích účinků léků se mohou projevovat širokou škálou patologií. Řadíme sem lékové vyrážky, kopřivku, angioedém, vypadávání vlasů, lichen planus, multifornní erytém, bulózní dermatózu, Stevens-Johnsonův syndrom, akné, psoriázu atd. Z léků používaných v managementu IBD mohou způsobit sekundární kožní komplikace následující: 5-ASA, metronidazol, ciprofloxacin, azathioprin, 6-MP, metotrexát, cyklosporin, steroidy, i protilátky proti TNF α , tedy téměř celé farmakoterapeutické spektrum ⁽¹⁵¹⁾. Anti-TNF α preparáty, jako je infliximab a adalimumab, mohou vést ke vzniku paradoxní reaktivní kožní léze, a to již po třetí nebo čtvrté infuzi. Mechanismem je pravděpodobně inhibice TNF α , která indukuje nadměrnou expresi kožního IFN- α a infiltraci kůže Th1 lymfocyty, co způsobuje predispozici k psoriáze nebo palmoplantární pustulóze ⁽¹⁵¹⁾. Často také pozorujeme nežádoucí účinky u terapie systémovými kortikoidy. Mezi typické projevy patří především atrofie kůže, vznik petechií, hematomů, teleangiektázií, acne steroidea. Zhoršení je i hojení ran ⁽¹³²⁾.

Infekční kožní komplikace souvisí většinou s imunosupresivní a biologickou terapií. Mezi nejčastější patří impetigo, folikulitida či abscesy a jsou způsobeny pyogenními koky. Při jejich léčbě většinou není nutné přerušit terapii IBD. V případě vzniku rozsáhlého abscesu či abscedující flegmóny je naopak nutno dočasně pozastavit podávání biologické léčby či imunosupresiv. Někteří pacienti v důsledku imunosuprese trpí recidivujícím onemocněním herpes simplex. U azathioprinu můžou vznikat virové veruky, genitální bradavice, či herpes zoster. Virové veruky jsou velmi rezistentní na léčbu a často recidivují.

Dermatózy v oblasti stomie vznikají na podkladě iritace stolicí, potem nebo jako kontaktní alergická dermatitis na prostředky k péči o stomii. V jejím okolí se mohou objevovat již známé kožní choroby jako atopická či seboroická dermatitida nebo psoriáza ⁽¹³²⁾.

Nádorové kožní komplikace vznikají jako důsledek kancerogenního účinku imunosupresivní terapie na keratinocyty a jejím vlivem na imunitní kontrolní mechanismy. Nejčastějším kožním maligním onemocněním je spinocelulární karcinom. Vzniká maligní proliferaci keratinocytů epidermis a kožních adnex. Tyto kožní neoplázie jsou často mnohočetné, recidivující a mají tendenci k agresivnějšímu chování s rychlým metastazováním. Významnou roli sehrává typ a délka imunosuprese. Azathioprin zvyšuje citlivost buněk k UVA záření a kromě fotoreakcí může vést k indukovanému poškození kožních buněk ⁽¹⁵³⁾. Proto je u těchto pacientů potřeba dbát na důslednou fotoprotekci, zejména v letních měsících.

2.7.6. Pankreatobiliární komplikace

Pankreatobiliární komplikace IBD představují heterogenní skupinu, která zahrnuje akutní pankreatitidu (AP), cholecystolitiázu a choledocholitiázu (¹⁴⁰).

V některých studiích se uvádí, že riziko vzniku AP u pacientů s IBD je 1,5 %. Nejčastější příčinou jsou žlučové kameny a léky. Výskyt AP vyvolané alkoholem se zdá být mnohem nižší než v běžné populaci. Méně častými příčinami jsou ERCP při terapii stenóz žlučových cest, balónková enteroskopie, hyperkalcémie a hypertriglyceridémie (¹⁵⁴). Extrémně vzácnými příčinami, většinou popisovanými jako kazuistiky, jsou PSC a CD-asociovaný granulomatózní zánět slinivky břišní (¹⁵⁵).

Jak již bylo uvedeno výše, léky jsou častou příčinou vzniku AP u IBD. První podmínkou k stanovení diagnózy AP vyvolané léky je vyloučení dalších pravděpodobnějších příčin. Definitivní diagnóza však vyžaduje tři další kritéria: časová posloupnost mezi zavedením léčby a výskytem AP, ukončení příznaků po jejich vysazení a rekurence AP po znovu nasazení medikace do léčby. Léky, které způsobují vznik indukované AP jsou thiopuriny, 5-aminosalicyláty, metronidazol a steroidy. U thiopurinů je příčinou na dávce nezávislá idiosynkratická reakce, která se obvykle vyvíjí během prvního měsíce léčby (¹⁵⁴).

Cholelitiáza. Pacienti s CD mají relativně vyšší riziko vzniku cholelitiázy (11-34 %) ve srovnání s běžnou populací (7-15 %) (¹⁵⁶). Mezi rizikové faktory patří intestinální resekce (> 30 cm a vyšší počet resekcí), věk (≥ 50 let), postižení ilea a tlustého střeva, doba trvání onemocnění (> 10 let), počet hospitalizací (≥ 3), počet relapsů (≥ 3). Nejpočetnější jsou cholesterolové a pigmentové kameny. Na jejich vzniku se může podílet snížená střevní reabsorpce žlučových solí, která vede k přesycení žluči cholesterolem, narušení enterohepatálního cyklu bilirubinu, snížená pohyblivost žlučníku a porucha vyprazdňování žlučníku (¹⁵⁷).

2.7.7. Oční projevy

Prevalence očních manifestací je v rozmezí 4 až 10 %. Vyskytují se častěji u CD. Preexistující arthropatie a další orgánové manifestace u CD zvyšují incidenci očních projevů až na 33 % (¹³³). Oční projevy a komplikace IBD často koexistují s jinými extraintestinálními projevy, zejména artritidou a erythema nodosum. Tato asociace může být dána podobností

malých cév synovie a uvey, obě mají zvýšenou schopnost prezentace antigenu, migrace leukocytů a cytokinové aktivity (¹⁵⁸).

Oční projevy jsou klasifikovány na primární, sekundární a koincidentální. Primárními rozumíme oční manifestace související s aktivitou IBD. Patří mezi ně konjunktivitida, skleritida, keratitida, přední a zadní uveitida, retinitida, neuritida očního nervu nebo zánětlivé postižení orbity. Léčba spočívá v tlumení aktivity IBD, často je potřebná kortikoterapie či cílená léčba protilátkami anti-TNF α .

Sekundární oční manifestace jsou považovány za samotné komplikace IBD, které souvisí s přidruženými nemocemi nebo nežádoucími účinky léčby. Některé léky v terapii IBD, jako jsou systémové kortikoidy nebo imunomodulační léčba, mohou vést k patologickým nálezům na oku. Nejčastější příčinou je léčba kortikosteroidy. Systémové a lokální kortikosteroidy vedou k vzniku katarakty, konkrétně k zadní subkapsulární kataraktě (¹⁵⁸). Ta může postupně vést k ztrátě zraku, což si vyžaduje následné operační řešení. Glaukom, jehož riziko se kortikoterapií také zvyšuje, nemá až do poslední fáze žádné příznaky. Proto by pacienti, kteří mají v medikaci kortikosteroidy, měli podstupovat pravidelné měření nitroočního tlaku. Optická neuropatie, oftalmoplegie a nystagmus jsou méně častými komplikacemi způsobenými léčbou cyklosporinem. Metotrexát se hromadí v slzách a může způsobovat zánět spojivek (¹⁵⁸). Totální parenterální výživa je vzácně spojována s makulopatií a následnou ztrátou zrakové ostrosti. Anticholinergika, které jsou běžně používány na křeče v abdominální oblasti, mohou způsobit poruchu akomodace a pupilární dilatace. Dále zvyšují riziko akutního glaukomu s uzavřeným úhlem u citlivých jedinců (¹⁵⁹).

2.7.8. Trombóza portální žíly

Trombóza portální žíly je forma venózní okluze portálního řečiště. Její prevalence je 0,1 až 1,7 % s mortalitou až 25 % (¹⁶⁰). IBD jsou provázena potenciálním hyperkoagulačním stavem a vyšším výskytem systémových TE příhod než u běžné populace. Příčiny jsou rozmanité. Patří mezi ně získané protrombotické faktory jako je zánět, imobilizace, rozsah onemocnění tlustého střeva, chirurgický zákrok, centrální venózní katétry, kortikosteroidy a kouření (¹⁶¹). Dále je toto riziko spojeno s koagulačními abnormalitami, jako je zvýšený počet krevních destiček a hladiny faktorů V a VIII a fibrinogenu a snížená hladina antitrombinu III, což může zvýšit riziko trombózy (¹⁶²). V akutní fázi se projevuje nespecifickými příznaky, např. nevolností, bolestmi břicha či průjmem, průběh může být i zcela asymptomatický. Dosažení diagnózy je často

obtížné, zejména pokud dochází k překryvu symptomů s primárním onemocněním. Tento stav je tedy často rozpoznán v chronickém stadiu kvůli vzniku komplikací, zvláště tedy portální hypertenze. V tomto stadiu již můžeme sonograficky odhalit portální kavernom, či hepatopetální síť kolaterál v okolí obturovaného portálního řečiště.

2.7.9. Neurologické projevy

Neurologické projevy a komplikace IBD nejsou časté, ale jedná se o potenciálně závažné stavy. Přesný výskyt není znám, neboť bylo publikováno jen relativně malé množství prací zabývajících se tímto tématem. Nicméně z dostupných dat se odhaduje jejich výskyt na 3 % pacientů s IBD, a to s rostoucím výskytem demyelinizačních onemocnění, např. roztroušené sklerózy (RS). Neurologické projevy je možno rozdělit na imunitně podmíněné poruchy, cerebrovaskulární onemocnění, vedlejší účinky medikace a ostatní.

Imunitně podmíněné poruchy

Roztroušená skleróza. Prevalence RS u pacientů s IBD je 1,5 - 5x vyšší, než v běžné populaci (¹³⁴). Asymptomatické změny v bílé hmotě jsou referovány téměř u poloviny IBD pacientů (¹⁶³), zejména při medikaci anti-TNF α .

Mozkové vaskulitidy. Vyskytují zejména u pacientů léčených anti-TNF α medikací. Mezi nejčastější patří lupus-like syndrom a Takayasuova nemoc, postihující převážně pacienty s UC (¹⁶⁴). Mohou se projevovat hemiparézou, hemianopsií, bolestmi hlavy, změnami chování, afázií, záchvaty, kómatem a progresivní demencí.

Myasthenia gravis (MG). Typické imunitně podmíněné onemocnění, jehož iniciálními příznaky bývají většinou diplopie a ptóza horního víčka (¹³⁴). Pro možnost společné patogeneze MG a IBD svědčí i publikované případy zmírnění aktivity IBD po thymektomii pro aktivitu MG, a naopak zlepšení příznaků MG po proktokolektomii pro UC (^{165,166}).

Cerebrovaskulární onemocnění

Pacienti s IBD jsou obecně zatíženi vyšším rizikem arteriálních a žilních trombóz i TE příhod. Cerebrovaskulární komplikace se vyskytují u 0,12-4 % všech IBD pacientů (¹⁶⁷). Riziko těchto komplikací roste zejména s aktivitou onemocnění, přičemž tento vztah je patrný i u ambulantně léčených pacientů. Z tohoto důvodu bývá doporučováno podávání antitrombotické profylaxe pacientům hospitalizovaným pro relaps onemocnění, tedy s vysokou aktivitou IBD (¹⁶⁸).

Arteriální tromboembolismus – ischemické cévní mozkové příhody. Postihuje zejména pacienty s aktivní formou IBD, u UC zvláště s pankolitidou, bez ohledu na pohlaví. Vyskytuje se častěji u pacientů mladšího věku, a to dokonce i mladších 25 let (¹⁶⁹). Klinicky se nejčastěji projevuje bolestí hlavy, unilaterální či bilaterální parézou, epileptickými záchvaty či poruchami řeči. Průběh může být velmi vážný, s vysokým rizikem morbiditity či mortality.

Žilní mozková trombóza, trombóza mozkových sinů. Tento vzácně se vyskytující stav se častěji se vyskytuje u pacientů s UC pankolitidou než s CD (¹⁷⁰), převážně u mladších mužů, bez dalších rizikových faktorů, zvažuje se vliv endotoxemie a dehydratace (¹⁶⁷).

Neurologické vedlejší účinky IBD medikace

Tyto nežádoucí účinky se týkají převážně léčby anti-TNF α protilátkami. Jednou z nejobávanějších komplikací je progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Jedná se o demyelinizační onemocnění, vedoucí k poruchám zraku, osobnostním a kognitivním změnám a později i motorickým poruchám. I přes terapii je fatální až v 60 % případů.

Mezi periferní neuropatie indukované anti-TNF α patří syndromy Guillan-Barré a Miller-Fisher, dále Lewis-Summer, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie atd. U většiny těchto stavů vede vysazení biologik k postupné úpravě příznaků.

Léčba preparáty anti-TNF α je zatížena i rizikem infekcí. Z mykotických agens je třeba zmínit *Aspergillus* a *Cryptococcus neoformans*, z parazitů *Toxoplasma gondii*, z bakterií nocardie, listerie a mykobakterie a z virů Herpes simplex virus a virus Ebstein-Barrové (¹³⁴).

Ostatní neurologická onemocnění u IBD

Periferní neuropatie se mohou vyskytovat jako vedlejší projev terapie metronidazolem, ale mohou vznikat i jako mimostřevní projev IBD. S aktivitou onemocnění koreluje polyneuropatie v 33-40 % případů (¹⁷¹), přesto většinou nereaguje na léčbu IBD, která ji vyvolala (¹⁶⁸). Dále se vyskytují poruchy spánku, deprese, chronický únavový syndrom, je popisován častější výskyt migrén, epilepsie a syndromu neklidných nohou a v neposlední řadě dochází k neurologickým poruchám při nedostatku vitamínu B1, který může vést až k Wernickeho encefalopatii, a vitamínu B12, vedoucím k degeneraci posteriorních a laterálních provazců míchy (¹³⁴).

2.7.10. Kardiovaskulární projevy

Kardiovaskulární (KV) onemocnění jsou nejčastějším zdrojem mortality obzvláště v populaci žijící západním stylem života (¹⁷²). U pacientů s IBD bylo pozorováno jejich zvýšené riziko, neboť mají vyšší hladiny cytokinů, CRP a homocysteinu, což může vést k dysfunkci endotelu, a tedy i k ateroskleróze. Pozorovány jsou i změny lipidového spektra, vyšší hladiny koagulačních faktorů a v neposlední řadě i změna střevní mikrobioty při IBD, způsobující průnik mikrobiálních produktů do krevního oběhu (¹⁷³). Vyšší riziko KV onemocnění pravděpodobně není podmíněno typickými rizikovými faktory, jako je obezita, diabetes mellitus nebo arteriální hypertenze, které se u IBD pacientů nevyskytují ve vyšší míře než v běžné populaci, dokonce bývá popisován jejich nižší výskyt (¹⁷⁴). Podobné zvýšení KV rizika je popisováno i u jiných chronických zánětlivých onemocnění, jako je např. revmatoidní artritida nebo systémový lupus erythematos (¹³⁵).

Akutní koronární syndromy. Vznikají v důsledku akutní ischemie myokardu, nejčastěji na podkladě atherotrombózy věnčitých tepen. Rozeznáváme nestabilní anginu pectoris a akutní infarkt myokardu (¹⁷⁵). Onemocnění věnčitých tepen je u pacientů s IBD asi o 18% častější než v běžné populaci (¹⁷⁶).

Cerebrovaskulární příhody. Viz v kapitola o neurologických projevech (2.7.9.).

Periferní arteriální příhody. Nejčastěji se jedná o ischemii arteria mesenterica superior (AMS). Diagnostika je mnohdy obtížná a hrozí nebezpečí z pozdní diagnózy, neboť klinický stav i fyzikální nález bývají nespecifické. Léčba se opírá o endovaskulární či chirurgické revaskularizace, popř. resekce střeva při těžším postižení, vždy jsou podávána i ATB a antikoagulancia (¹⁷⁷). Riziko ischemie AMS je u IBD pacientů zvýšeno až 3,5x (¹⁷⁸), zatímco pro ostatní periferní arteriální příhody zvýšení rizika prokázáno nebylo (¹⁷⁶).

Žilní tromboembolismus. Aktivita IBD vede k hyperkoagulačnímu stavu, který může vést nejen k arteriálním, ale zejména k žilním TE příhodám. Jedná se o hlubokou žilní trombózu (HŽT) a plicní embolii (PE), ev. i povrchové tromboflebitidy. Incidence žilního TE bývá udávána 0,26 % ročně (¹⁷⁹), riziko je přibližně 3x vyšší než v běžné populaci (¹³⁵). Riziko dále roste v případě vyšší aktivity onemocnění, hospitalizace či chirurgického výkonu. U pacientů s relapsem a u hospitalizovaných je tedy doporučena antitrombotická profylaxe (¹⁶⁸), jak již bylo zmíněno v kapitole o cerebrovaskulárních onemocněních.

2.7.11. Plicní projevy

Plicní postižení má velmi často subklinický průběh, respirační symptomy referuje jen okolo 10 % pacientů, nicméně 37-55 % z nich vykazuje abnormality na zobrazovacích metodách hrudníku nebo na plicních funkčních testech⁽¹³⁶⁾. Mechanismus vzniku plicních projevů není zcela jasný, uvažuje se o existenci jisté „osy plíce-střevo“, založené na vývojové příbuznosti obou systémů pro jejich vznik z endodermálního předního střeva. Vliv může mít i systémový zánět a chybný chemokinový „homing“ lymfocytů při aktivitě IBD⁽¹⁸⁰⁾.

Choroby dýchacích cest. Záněty dýchacích cest jsou nejčastějším respiračním projevem IBD. Častěji postihuje častěji ženy a pacienty s UC⁽¹⁸¹⁾. Rozvoj změn trvá měsíce až roky a manifestuje se obvykle v klidové fázi onemocnění⁽¹⁸²⁾. Postiženy jsou častěji dýchací cesty většího kalibru, dochází i k ireverzibilním změnám, bronchiektázie se vyskytují až u 2/3 pacientů. Vyskytuje se také chronická bronchitida a vzácněji i subglotická stenóza trachey s typickým stridorem⁽¹⁸³⁾. Klinicky významné postižení dýchacích cest malého kalibru je vzácnější. Většinou jde o bronchiolitidu, která často zůstává klinicky němá. Vždy je nutno vyloučit infekční příčinu potíží, po kterém je možno zahájit steroidní terapii, v případě lehkého průběhu inhalační, u těžších stavů systémovou⁽¹⁸⁰⁾.

Parenchymové choroby. Tyto vzácnější mimostřevní projevy se častěji vyskytují u pacientů s UC s mírnou převahou žen⁽¹⁸¹⁾. Klinicky se manifestují nejčastěji námahovou dušností, suchým i produktivním kašlem, horečkou či pleurální bolestí na hrudi. Mikroskopicky jde většinou o některou z forem idiopatické intersticiální pneumonie, přibližně v polovině případů potom o kryptogenní organizující se pneumonii, vzácněji potom eosinofilní pneumonie, nespecifická intersticiální pneumonie atd. Tyto stavy dobře reagují na iniciální systémovou kortikoterapii, dále se uplatňují i další imunosupresiva včetně anti-TNF α . Vzácně se vyvíjí na steroidy rezistentní fibróza se špatnou prognózou⁽¹⁸²⁾.

Léky indukovaná plicní onemocnění. Rozlišení lékového poškození od změn indukovaných IBD bývá většinou obtížné. Při podezření na tyto stavy je nutné okamžitě vysadit příslušnou medikaci a samozřejmě vyloučit infekci. Dále se provádí zobrazovací vyšetření, případně bronchoskopie, ev. s odběry vzorků⁽¹⁸⁰⁾.

Poškození plic mohou způsobit aminosalicyláty, purinová analoga, metotrexát i preparáty anti-TNF α . Ve většině případů se jedná o akutní či subakutní intersticiální pneumonitidy s horečkou, suchým kašlem a dušností. Ve většině případů postačí vysadit léčbu, v těžších

případech se podávají kortikoidy. Výjimečně se může objevit hypoxemie, která může vést až nutnosti ventilační podpory (¹⁸⁴⁻¹⁸⁷).

2.7.12. Renální a urologické projevy

Choroby ledvin a močových cest se jako projev či komplikace základního onemocnění vyskytují u 4-23 % pacientů s IBD (¹⁸⁸). Na jejich vzniku se podílí celá řada mechanismů, zejména aktivita střevního zánětu cestou společného imunopatologického mechanismu, vliv genetických faktorů a systémové dysregulace imunitního systému, která může vést k rozvoji dalších, na IBD nezávislých, autoimunitních onemocnění, dále ukládání cirkulujících imunokomplexů s rizikem rozvoje glomerulonefritid či tubulointersticiálních nefritid (TIN) a v neposlední řadě též chorobné procesy na podkladě metabolických či anatomických změn vzniklých v důsledku choroby samotné či její léčby. Močový systém může být postižen v kterékoli etáži, nejčastěji jsou ale postiženy ledviny, Zde kromě kalichopánvičkového systému (KPS), typicky postiženého při litiáze, bývá i postižení parenchymu, změny jsou jak tubulointerstiální, tak i glomerulární (¹⁸⁹). Riziko morbidity a ev. i mortality při renálních chorobách u IBD pacientů není zanedbatelné, je tedy vhodné pravidelné sledování renálních funkcí, popřípadě provedení UZ vyšetření ledvin. V případě přetrvávající renální insuficience, proteinurie či hematurie, a to i po vysazení nefrotoxické léčby, by měla být zvažena biopsie ledvin (¹⁸⁸).

Urolitiáza. Viz kapitola 3.

Tubulointersticiální nefritida. TIN je zánětlivé onemocnění postihující renální tubuly a intersticiium, které bývá infiltrováno zánětlivou celulizací. Bývá dávana do souvislosti s terapií aminosalicyláty, při které je postiženo přibližně 0,5 % pacientů (¹⁹⁰), ev. s cyklosporinem a s preparáty anti-TNF α , nicméně se může vyskytovat i u neléčených pacientů.

Akutní TIN je častější u UC, obvykle se projeví v akutní fázi onemocnění. Většinou souvisí s léčbou 5-ASA a obvykle se rozvine mezi 5 dny a 5 týdny od podání léčby. Terapie spočívá ve vysazení 5-ASA, někdy jsou indikovány systémové kortikosteroidy, nutnost dialyzační léčby je vzácná.

Chronická TIN může mít řadu příčin (diabetes mellitus, opakované infekce), nejčastěji se ale rozvine na podkladě užívání 5-ASA, a to většinou v prvních 12 měsících léčby, výjimečně až po několika letech. Při včasné diagnostice (do 10 měsíců od nasazení 5-ASA) může po léčbě kortikoidy dojít ke kompletní úpravě renálních funkcí. Má-li ovšem diagnóza zpoždění více jak

18 měsíců, nastává restituce funkce ledvin jen u jedné třetiny pacientů, a to často jen částečná⁽¹⁹¹⁾.

Amyloidóza ledvin. AA amyloidóza může mimo jater či srdce postihovat též ledviny. Způsobuje renální insuficienci s proteinurií, ev. až nefrotickým syndromem. Terapie spočívá v kontrole základního zánětlivého procesu, používají se nejen kortikosteroidy, ale i imunosupresiva a biologická léčba, nicméně jejich účinnost není zatím spolehlivě prokázána. V případě progresu do terminálního renálního selhání (end-stage renal disease, ESRD), ke kterému dochází až v 68 % případů, je nutná náhrada funkce ledvin, ideálně transplantace. Riziko rekurence amyloidózy ve štěpu pravděpodobně není vysoké⁽¹⁹²⁾.

Glomerulopatie. Glomerulární postižení u IBD je vzácné. Je popisováno několik odlišných histologických typů, častější je ale pouze IgA nefropatie, která se vyskytuje až ve 43 % biopsií ledvin u IBD pacientů⁽¹⁸⁸⁾. Její rozvoj pravděpodobně souvisí se slizničním zánětem, neboť protilátky třídy IgA hrají důležitou roli ve slizniční imunitě proti mikrobiálním i jiným zevním vlivům. Tyto protilátky tvoří depozita v glomerulárním mesangiu a způsobují jeho proliferaci. Optimální terapie není dosud známá, používají se kortikosteroidy, imunosupresiva, inhibitory ACE, ev. tonsilektomie či léčba rybím tukem, experimentálně se zkouší celá řada preparátů včetně budesonidu, rituximabu či bortezomibu⁽¹⁹³⁾. Riziko progresu do ESRD je nízké⁽¹⁹⁴⁾.

Ostatní urologické projevy. U IBD pacientů jsou hlášeny různé nádory urogenitálního systému, včetně renálního karcinomu a tumoru močového měchýře či prostaty, nicméně jejich vztah k IBD není zcela prokázán⁽¹⁹⁵⁾. Další komplikací je tvorba píštělí u pacientů s CD, zejména píštělí enterovesikálních. Ty se projevují častými močovými infekty, suprapubickou bolestí, fekalurií atd. V terapii má místo chirurgie i protizánětlivá léčba. Obstruktivní uropatie je charakterizovaná nekalkulózní poruchou průtoku moče nezávislou na aktivitě IBD. Je způsobena nejčastěji lokální zánětlivou reakcí retroperitonea v oblasti ureteru, ev. iatrogeně, např. suturou, popř. útlakem při tumoru. Léčba spočívá v obnovení průchodnosti močových cest či v derivaci moče⁽¹⁹⁵⁾.

2.7.13. Ostatní projevy

Anemie. Prevalence anemie u IBD se v literatuře pohybuje mezi 6 a 74 %. Vzniká na základně několika mechanismů. Nejčastější je anemie sideropenická, vznikající na podkladě poruchy resorpce železa při chronickém zánětlivém procesu – tzv. anemie chronických chorob,

při které dochází zvýšením hladiny hepcidinu k poruše transportu železa z enterocytů a z makrofágů, a tudíž železo není k dispozici pro krvetvorbu, je snižená hladina erythropoetinu a je zkrácená doba přežívání erytrocytů. Na vzniku sideropenie se mohou podílet i chronické ztráty do GIT, např. krvácením při aktivní kolitidě (¹³⁷).

Ostatní typy anemií se vyskytují vzácněji. Jedná se o makrocytární anemii z nedostatku vitamínu B12, typicky po IC resekci nebo při syndromu bakteriálního přerůstání, a o polékové anemie, nejčastěji po thiopurinech. Terapie spočívá v úpravě vyvolávající příčiny, tedy v léčbě IBD, úpravě sideropenie preparáty železa či substituci vitamínu B12, ev. změně léčby při polékové anemii. Při výrazné anemii s vyjádřeným anemickým syndromem je možná i terapie krevními převody (¹³⁷).

Růstová retardace a opoždění sexuálního vývoje u dětí. Růstová retardace při nástupu onemocnění v dětském věku je jednou z nejvýznamnějších komplikací u pediatrických IBD pacientů. Incidence je udávána 15-40 % u CD a 3-10 % u UC. Bývá spojena s nechutenstvím, malabsorpcí a rezistencí na růstový hormon. V terapii se uplatňují nutriční opatření a protizánětlivá léčba, zejména biologika. Kortikosteroidům je vhodné se vyhnout. I přes terapii bývá výsledný vzrůst nižší, než je u zdravých jedinců (¹⁹⁶). Opoždění sexuální maturace je poměrně častou komplikací IBD (častější je u pacientů s CD než s UC). Možnou příčinou se jeví poruchy nutriční, nicméně se tato komplikace může objevit i při normálním stavu výživy. Léčba spočívá v úpravě nutričního stavu a v některých případech se užívá testosteronu (¹⁹⁷).

3. Část speciální – urolitiáza při Crohnově chorobě

Urolitiáza, tedy močové kameny, představují běžné urologické onemocnění, které spočívá ve tvorbě a ev. i vylučování shluků krystalů v močovém systému. Urolitiázu je možné dle umístění kamene rozdělit na nefrolitiázu (kámen v dutém systému ledvin, blíže pak kalikolitiáza a pyelolitiáza, popř. v parenchymu, nefrokalcinóza), ureterolitiázu (konkrement v močovodu), cystolitiázu (v močovém měchýři) a uretrolitiázu (v močové trubici) (¹⁹⁸). Názvosloví vychází ze starořečtiny – nephros znamená ledvina, uro- odkazuje na močový a lithos znamená kámen.

Historie ledvinových kamenů sahá až do starověké Mezopotámie, kde se poprvé objevují v lékařských textech mezi roky 3200 a 1200 před naším letopočtem. Hippokratés, významný řecký lékař a spisovatel z období 460–377 př. n. l., popisoval příznaky kamenů v močovém měchýři. Ve své proslulé Přísaze lékařské etiky pro lékaře se vymezil proti "řezání pro kámen", což podle jeho slov měli provádět pouze "zkušení specialisté" (¹⁹⁹).

3.1. Epidemiologie urolitiázy u IBD

Urolitiáza postihuje přibližně 1 z 11 lidí ve Spojených státech amerických. Odhadované náklady na zdravotní péči v USA jsou až ve výši 5 miliard dolarů a je příčinou až 1 milionu návštěv na pohotovosti každý rok ⁽²⁰⁰⁾. Její prevalence roste a primárně postihuje populaci v produktivním věku. Častěji jsou postiženi muži než ženy, 10,6 % oproti 7,1 %. Jedinci s nadváhou a obezitou jsou zatíženi vyšším rizikem a obezita se ukazuje faktorem vyrovnávajícím prevalenci mezi muži a ženami. Stran výskytu u různých etnických skupin byla nejvyšší prevalence nalezena u bělošských mužů ne-hispánského původu, následně u hispánských a poté u černošských jedinců ⁽²⁰¹⁾. Vzhledem k častějším výskytům infekcí močových cest mají ženy vyšší pravděpodobnost tvorby struvitových (fosforečnan hořečnatomonný) kamenů než muži. Míra recidivy do pěti let od první symptomatické epizody urolitiázy dosahuje až 50 % ⁽²⁰²⁾.

Incidence litiázy v ČR dosahuje přibližně 100–500/100 000, prevalence je 4–10 %. U dětí je incidence nižší, cca 5,8/100 000 ⁽²⁰³⁾, Dle současných výsledků u 3,2 % pacientů s nově zjištěným ESRD je toto selhání právě na podkladě urolitiázy ⁽²⁰⁴⁾.

Urolitiáza, zejména nefrolitiáza, je nejčastější komplikací IBD v močovém systému. Pacienti s IBD mají 2násobné riziko urolitiázy proti referenční populaci a o 42% vyšší riziko rozvoje ještě před stanovením diagnózy IBD ⁽²⁰⁵⁾. Prevalence litiázy u IBD pacientů je 12–28 %, vyšší je zejména u pacientů po rozsáhlejších střevních resekcích a u pacientů s CD ⁽²⁰⁶⁾. Recidivy litiázy jsou velmi časté, podobně jako u běžné populace, za 10 let se vyskytují u 50–80 % případů ⁽¹⁸⁹⁾ a mohou vést k rozvoji chronické renální insuficience.

3.2. Patofyziologie urolitiázy, rizikové faktory

Tvorba litiázy v močovém systému je možná za splnění určitých fyzikálních a chemických podmínek. Jen nutná zvýšená koncentrace litogenních substancí, nižší pH moči, ev. další faktory, jako je přítomnost urátových krystalů jako krystalizačních jader. Dále má význam snížení účinnosti antilítogenních mechanismů, např. snížená hladina magnezia či citrátů v moči ⁽¹⁹⁵⁾.

V klinické praxi se setkáváme s různými typy močových konkrementů. Přibližně 80 % kamenů je tvořeno oxalátem (šřavelan) nebo fosforečnanem vápenatým. Mezi další typy

kamenů patří konkrementy urátové (kyselina močová) – okolo 9 %, struvitové – 10 % a cystinové – 1 % (²⁰⁷). Výskyt různých typů kamenů u různých pacientů je v důsledku různých rizikových faktorů, jako je strava, předchozí osobní a rodinná anamnéza stran litiázy, faktory prostředí, léky a další onemocnění pacienta včetně anamnézy operačních výkonů na vylučovacím či gastrointestinálním traktu.

Mezi běžné rizikové faktory tvorby litiázy patří nedostatečný perorální příjem tekutin, vysoký příjem bílkovin živočišného původu, vysoký příjem oxalátů a vysoký příjem soli. Do potravin s vysokým obsahem oxalátů patří například fazole, pivo, bobule, káva, čokoláda, některé ořechy, některé čaje, špenát, brambory, grapefruit, brusinky a samozřejmě listy šťavelu. Nízký perorální příjem vápníku je navzdory obecnému mínění faktorem rizikovým neboť při nízké hladině vápníku ve střevním obsahu nevzniká dostatek nerozpustného oxalátu vápenatého, volný oxalát je tak zvýšeně vstřebáván a poté vylučován ledvinami (^{200,207}).

Z faktorů osobní anamnézy jsou významné chronické onemocnění ledvin, hypertenze, dna, diabetes mellitus, hyperlipidémie, obezita, endokrinní poruchy a malignity, které zvyšují riziko vzniku litiázy. Chirurgické výkony jako je Roux-en-Y gastrický bypass a sleeve gastrektomie se vyznačují až trojnásobným zvýšením tvorby kalcium oxalátových kamenů (²⁰⁸). Litiáza způsobená léky je vzácná, rizikovými medikamenty jsou sulfonamidy (sulfadiazin) a inhibitory proteázy (atazanavir a indinavir) používané k léčbě HIV (virus lidské imunodeficiency). Tyto konkrementy jsou špatně patrné na CT skenech a vzhledem k rosolovité konzistenci jsou obvykle necitlivé k litotrypsi a často vyžadují intervenční léčbu (stentáž ureteru) (²⁰⁹).

Struvitové kameny, nebo také infekční kameny, jsou složeny z fosforečnanu hořečnatoamonného a tvoří se sekundárně při zvýšeném pH moči při infekcích, nejčastěji způsobených druhy *Proteus* nebo *Klebsiella*, které produkují ureázu. Ta rozkládá močovinu za vzniku čpavku, který nejen zvyšuje pH moči (často na více než 8), ale je i součástí složení těchto konkrementů. Struvitové kameny vznikají typicky pomalu a jsou dlouho asymptomatické, proto mohou dosahovat poměrně velkých velikostí, popř. až tvořit odlitkovou litiázu (²¹⁰).

Vznik urátových kamenů, tedy kamenů z kyseliny močové, souvisí s hlavně nízkým pH moči a nízkým objemem moči, častěji se vyskytují u nositelů metabolických poruch, jako je diabetes mellitus či obezita, popř. u pacientů s dnou, chronickým průjmem či některými malignitami. Riziková je strava bohatá na živočišné bílkoviny (²¹¹).

Mezi vzácněji se vyskytující typy kamenů patří cystinové kameny, které se vyskytují v důsledku vrozené metabolické poruchy způsobené mutací ve 2 genech, SLC3A1 a SLC7A9, což vede k poruše metabolismu a transportu cystinu a následnou cystinurii s rizikem tvorby kamenů. Obvykle se objevují v dětství nebo dospívání, vzácně byly prokázány i u kojenců⁽²¹²⁾.

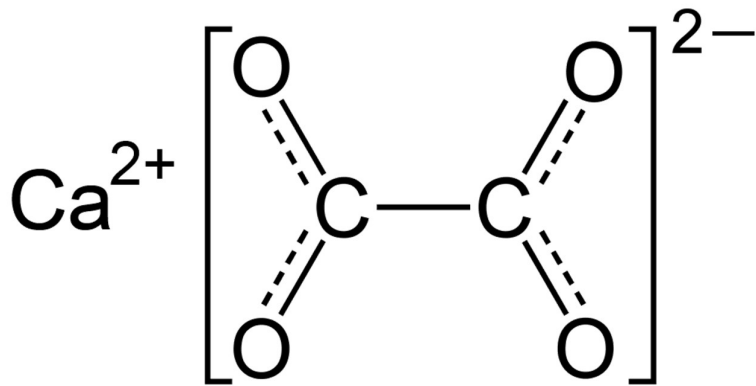
K urolitiáze dochází, když je moč přesyceným roztokem organických látek, ze kterých vznikají krystaly tvořících litiázu. Novotvořené krystaly, vznikající snadněji okolo krystalizačních jader, kterými mohou být např. urátové krystaly, se shlukují (proces zvaný nukleace) a nadále rostou v parenchymu ledviny a tvoří ledvinové kameny. Ty mohou dále migrovat a vyvolat symptomy⁽²⁰⁰⁾.

Urolitiáza u IBD pacientů se nejčastěji skládá z oxalátu vápenatého (Obr. 7), běžná je i litiáza urátová, jiné složení, jako např. u dětských pacientů obvyklejší kalcium-fosfátová litiáza či příměs buněčného detritu, je méně časté. Oxalátová vzniká na podkladě hyperoxalurie, která může být způsobena dědičnou poruchou metabolismu (primární hyperoxalurie), nebo jde o poruchu sekundární. Ta je obvyklá pro pacienty s CD s ileokolickým postižením a po střevních resekčních výkonech, typicky po IC resekci⁽²¹³⁾.

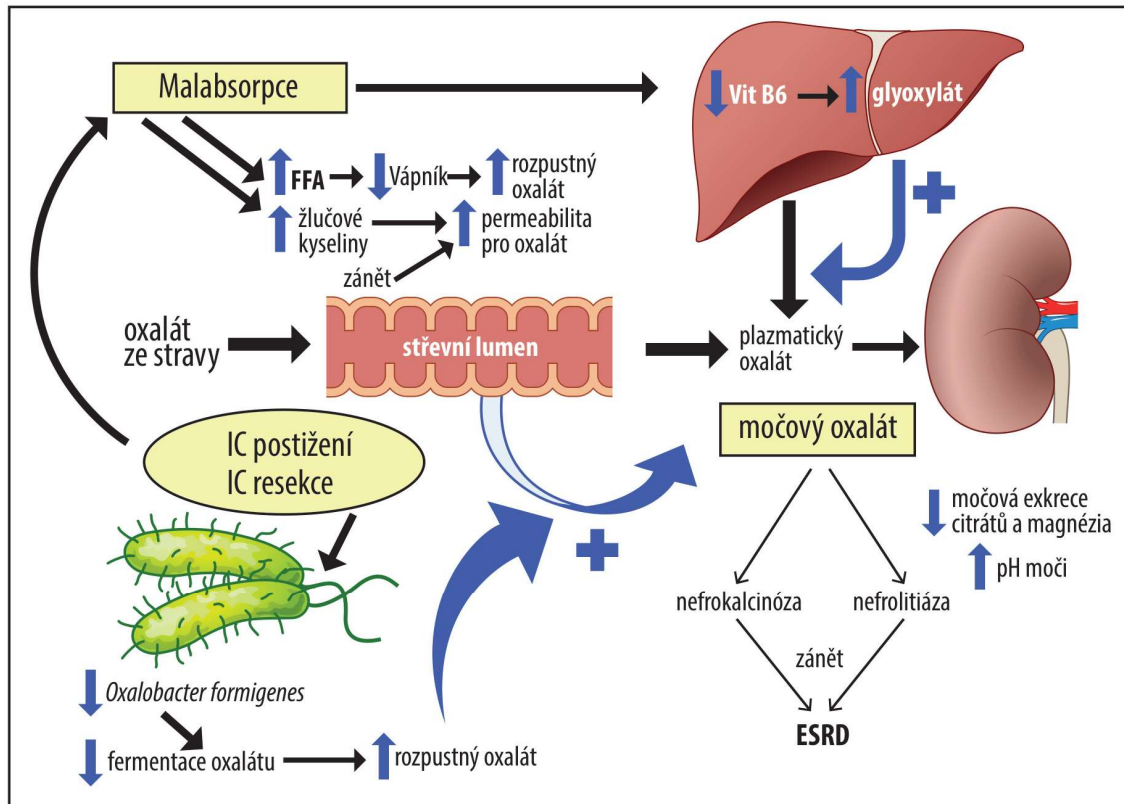
Po resekci, zejména po resekci v oblasti distálního a terminálního ilea, dochází k malabsorpci žlučových a mastných kyselin. Nevstřebané žlučové kyseliny zvyšují v tračniku permeabilitu střevní stěny a facilitují tak vstřebávání oxalátů. Volné mastné kyseliny (FFA – free fatty acids) v tračniku reagují s vápenatými ionty, kterých je poté nedostatek k tvorbě nevstřebatelného oxalátu vápenatého. Volný oxalát se poté může vstřebávat do krevního oběhu a být vylučován ledvinami⁽⁶⁾.

IBD, zejména ve spojení s resekci, vede ke změnám střevní mikrobioty. Ty jsou provázeny zvýšením střevní permeability a snížením počtu oxaláty fermentujících bakterií, jako např. *Oxalobacter formigenes*. Bylo prokázáno, že tato bakterie byla detekována u 56 % zdravé populace, ale jen u 10,4 % pacientů s IBD⁽²¹⁴⁾. Tento stav vede ke zvýšené resorpci oxalátů ze střeva s následnou hyperoxalurií⁽⁶⁾ (Obr. 8).

Pacienti s IBD, zvláště po prodělaných resekčních výkonech, často trpí malabsorpcí. Při té dochází mimo jiné ke sníženému vstřebávání citrátů a magnesia, které při vylučování do moči brání agregaci krystalů nutné k tvorbě konkrementů. Při jejich nedostatku je tedy riziko tvorby kamenů zvýšeno. To vše v kombinaci se ztrátami tekutin při průjmech a vyšší koncentrací moče vede k dosažení vhodných podmínek pro tvorbu litiázy^(2,215).



Obr. 7. Oxalát vápenatý



FFA - volné mastné kyseliny (free fatty acids)
 ESRD -terminální selhání ledvin (end-stage renal disease)

Obr. 8. Schéma vzniku hyperoxalurie, modifikováno podle Nazzala 2016 a Bianchi 2018 ^(5,6)

3.3. Klinický obraz a diagnostika

Močové konkrementy bývají ve značném množství případů asymptomatické, typicky je-li litiáza fixovaná na jednom místě, popř. u odlitkové litiázy, a to bez obstrukce vývodných močových cest. U symptomatické litiázy poté závisí potíže pacienta na poloze konkrémentu. Nefrolitiáza, zejména větší volné konkrementy, může při pohybu nebo otřesech způsobit tupou bolest v lumbokostálním úhlu, většinou provázenou mikroskopickou nebo i makroskopickou hematurií. Litiáza v oblasti močového měchýře způsobuje často dysurie a urgence. Jsou-li konkrementy infekční, může být přítomna polakisurie, hematurie a pyurie a samozřejmě celkové příznaky zánětu, jako je horečka či leukocytóza (²¹⁶).

Dalším typickým příznakem je renální kolika. Je to stav vyvolaný obstrukcí močových cest a bloádou odtoku moči a vyznačuje se prudkou až šokující bolestí, která začíná náhle v bederní krajině a propaguje se podél močovodů směrem do třísla až do zevního genitálu. Podkladem bolesti je snaha ureteru vypudit zaklíněný konkrement pomocí intenzivních peristaltických stahů hladkého svalstva. Pacienti jsou velmi algičtí, schvácení, bledí, hledají neúspěšně úlevovou polohu. Průvodním jevem bývá často nauzea nebo i zvracení, může být přítomna i přechodná porucha střevní pasáže paralytického charakteru (²¹⁷).

Komplikace urolitiázy. Mezi komplikace urolitiázy patří hydronefróza čili dilatace KPS. V případě její infekce může dojít k rozvoji pyonefrózy. Infekce mohou, zejména v případě obstrukce, progredovat až v septický stav. Chronická obstrukce močových cest může být příčinou i selhání ledviny (²¹⁶). To se může projevit nejen rozvojem otoků, polyurie či např. uremickou encefalopatií, ale i nespecifickými příznaky, jako je anemie, dyspepsie či zvracení, které mohou mylně vést u došetřování pro vředovou chorobu, refluxní chorobu jícnu či funkční dyspepsii jakožto nejčastější příčiny těchto potíží (⁹⁹).

Diagnostika urolitiázy. Základem diagnostiky je, podobně jako u většiny jiných onemocnění, pečlivý odběr anamnézy a fyzikální vyšetření. Zjišťujeme délku trvání potíží a jejich charakter, přítomnost ev. vyvolávajícího faktoru, přítomnost dalších příznaků a případné užití léčiv. Z anamnestických dat se zaměřujeme na zkušenost s urolitiázou v minulosti, na prodělané infekce močových cest a na další onemocnění ledvin a anomálie močových cest. Nutno nezapomenout i na možný rodinný výskyt urolitiázy. Z ostatních onemocnění jsou významné choroby střev, kostí, příštítných tělísek a dna. Z farmakologické anamnézy je nutno cíleně se zaměřit na užívání sulfonamidů, ev. indinaviru, pro možnost vzácných lékových

konkrementů. Další důležitá léčiva jsou diuretika, laxativa a excesivní dávky vitamínů C a D. Z faktorů životního stylu je důležité zjistit příjem tekutin a dietní návyky. Klinický význam má nadměrný příjem bílkovin, oxalátů, fosfátů, kyseliny močové, purinů, kalcia a sodíku ve stravě. Z pracovní a sociální anamnézy je rizikové sedavé zaměstnání, práce v horkém provozu či nadměrný stres (^{216,218}).

Fyzikální vyšetření zahrnuje kromě zhodnocení celkového stavu pacienta zvláště vyšetření břicha k vyloučení náhlých příhod břišních či dalších stavů, které mohou imitovat renální koliku, jako je vertebrogenní algický syndrom, infarkt ledviny, trombóza renální žíly nebo aneurysma břišní aorty. Může být přítomna bolestivá reakce na bimanuální palpaci ledviny (tzv. Israeliho hmat), popř. na tapottement čili mírný úder malíkovou hranou ruky v bederní krajině na postižené straně (²¹⁹).

Zobrazovací metody. Prvním a nejlépe dostupným vyšetřením bývá nativní nefrogram čili prostý RTG (rentgenový) snímek břicha zaměřený na ledviny a vývodné močové cesty. Provádí se vleže na zádech bez aplikace kontrastní látky a může odhalit pouze RTG-kontrastní konkrementy (těch je cca 90 %) větší velikosti (Obr. 9). Zásadnější je UZ vyšetření ledvin. Posuzuje nejen stav parenchymu, ale zejména hodnotí případnou dilataci KPS, tedy stupeň městnání nad překážkou ve vývodných cestách (Obr. 10 a 11). Výhodou vyšetření je dostupnost a nulová radiační zátěž, a tedy i opakovatelnost vyšetření. Zlatým standardem v diagnostice urolitiázy je nativní CT, schopné spolehlivě detekovat konkrementy, objasnit jejich velikost i lokalizaci, a to včetně RTG-nekontrastních (Obr. 12-14). Taktéž posuzuje stupeň obstrukce nad překážkou a podává základní informace o ostatních břišních orgánech. Nevýhodou zůstává vysoká radiační zátěž. Dříve hojně používaná i.v. vylučovací urografie byla díky CT již do značné míry opuštěna. Invazivní metody, jako je ascendentní ureteropyelografie (nástřík kontrastu cystoskopicky zavedenou cévkou) a antegrádní pyeloureterografie (nástřík přes nefrostomii) se taktéž používají zřídka, spíše ve spojení s invazivním terapeutickým zákrokem. Magnetická rezonance má indikace značně omezené, je využívána v případě kontraindikace CT, RTG či podání kontrastní látky, tedy např. v graviditě, v případě renální insuficience či při alergii na kontrastní látku. Izotopová vyšetření, jako je dynamická scintigrafie se uplatňují spíše v terminálních fázích renálního onemocnění, je-li zvažována nefrektomie (²¹⁹).



Obr. 9. Nativní nefrogram, drobná nefrolitiáza vpravo
(Zdroj: Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc)



Obr. 10. UZ nález nefrolitiázy levé ledviny (Zdroj: Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc)



Obr. 11. UZ obraz dilatace KPS (Zdroj: Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc)



Obr. 12. Nefrolitiáza a masivní dilatace KPS vlevo na CT
(Zdroj: Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc)



Obr. 13. CT obraz nefrolitiázy vpravo a ureterolitiázy vlevo
(Zdroj: Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc)



Obr. 14. CT obraz ureterolitiázy vlevo (Zdroj: Radiologická klinika FN a LF UP Olomouc)

Z laboratorních metod provádíme biochemické a hematologické vyšetření z odběrů krve, důležité jsou zejména hladiny natria, kalía a ionizovaného kalcia, dále kyselina močová, urea, kreatinin a krevní obraz s diferencíálním rozpočtem bílých krvinek a CRP, popř. vyšetření koagulačních parametrů v případě očekávané invazivní intervence. Klíčový je rozbor vzorku moči včetně vyšetření močového sedimentu. Dále je vhodné i vyšetření mikrobiologické na kultivaci a citlivost bakterií na ATB (²¹⁹).

Metabolické vyšetření je indikováno v případě recidivující litiázy, u pediatrických pacientů a při podezření na metabolickou příčinu litiázy dle složení konkrementů. Vyšetření se provádí v odstupu alespoň 4, lépe však 6-8 týdnů od odeznění akutní fáze onemocnění, popř. od odstranění či spontánního odchodu litiázy. Toto vyšetření se skládá z cílené anamnézy, dietologického hodnocení stravy nemocného, kalciového orálního testu a dalších laboratorních vyšetření včetně jaterního souboru, parametrů lipidového metabolismu, popř. endokrinologického vyšetření při podezření na hyperparathyreózu. Doplnuje se sběr moči za 24 hodin k chemickému rozboru včetně výpočtu clearance kreatininu, a to nejprve při běžné skladbě stravy a poté při dietním režimu s omezením purinů sodíku, oxalátů a kalcia. Při průkazu cystinurie je vhodné vyšetření pacienta i přímých příbuzných na vrozené poruchy metabolismu (²¹⁹).

3.4. Léčba a prevence

Urolitiáza může být často asymptomatická, zejména jedná-li se o menší konkrementy velikosti do 6 mm. V těchto případech je intervenční léčba zvažována individuálně po dohodě urologa s pacientem, nicméně ve značném počtu případů je postupováno konzervativně, tedy pacient je jen sledován. Některá novější data ale naznačují, že včasná intervence může snížit počet relapsů a návštěv na pohotovosti (²²⁰).

3.4.1. Léčba akutních stavů, medikamentózní léčba

Léčba urolitiázy se odvíjí od pacientovy akutní symptomatologie a zahrnuje jak konzervativní, tak intervenční postupy. V akutním stavu, jako je renální kolika, je zásadním zásahem kontrola bolesti, která je většinou prvním krokem terapie. Jako léčba bolesti první linie se využívají NSAID s přihlédnutím na možné kontraindikace (např. krvácení do GIT),

popřípadě spasmolytika, jako je metamizol. V případě refrakterní bolesti je možno využít opioidních analgetik. Jako možná účinná varianta kontroly bolesti byl studován i i.v. podávaný lidokain⁽²²¹⁾. Bolest při renální kolice se poměrně typicky vyskytuje s vegetativním doprovodem. Nevolnost a zvracení je možno léčit antiemetiky, jako je např. ondansetron, metoklopramid či promethazin, nejlépe v i.v. formě⁽²⁰⁰⁾.

Důležitým bodem v akutním managementu je zhodnocení drenáže moči čili vyloučení obstrukce močových cest. Případná obstrukce si v některých případech vyžádá akutní intervenci, jako je zavedení stentu či nefrostomie, či zavedení močové cévky u subvesikální obstrukce. Mezi indikace k drenáži patří například obstrukční pyelonefritida, úporná bolest ev. se zvracením s nedostatečnou odezvou na konzervativní terapii, obstrukce solitární či transplantované ledviny, popř. oboustranná obstrukce⁽²¹⁹⁾. Nezajištění drenáže může vést nejen k progresi bolesti, ale zejména je zde riziko vývoje urosepsy a při chronické obstrukci možnost rozvoje renální insuficience, či dokonce ESRD.

Po zaléčení akutní fáze potíží je důležité zhodnocení dalšího postupu. Menší kameny, tj. konkrementy do 5-6 mm velikosti, mají šanci ke spontánnímu odchodu až 80 %, a to do 30-40 dní. S rostoucí velikostí pak pravděpodobnost úspěchu konzervativní léčby klesá a musí být zvážen některý z intervenčních postupů⁽²¹⁹⁾.

Tabulka 6. Pravděpodobnost a čas pasáže konkrementu podle velikosti⁽²⁰⁰⁾

Velikost kamene	pravděpodobnost pasáže	průměrná doba pasáže
Do 2 mm	87 %	8 dní
3 mm	76 %	12 dní
4-6 mm	60 %	22 dní
7 mm	48 %	30-40 dní
8-9 mm	25 %	> 30 dní

Při konzervativním postupu se užívá medikamentózní expulzivní terapie, zahrnující alfa-blokátory jako je doxazosin a tamsulosin, které by měly usnadnit průchod větších (cca 5 mm) konkrementů, přínos tohoto postupu pro průchod menších konkrementů nebyl prokázán. Důležitou roli hrají i i.v. podávané krystaloidy, zejména u pacientů se známkami dehydratace, nicméně nebylo prokázáno, že by usnadňovaly průchod kamenů. Obecně platí, že velikost kamene ovlivňuje nejen šanci k expulzi, ale i čas nutný k jeho průchodu (viz Tab. 6)⁽²⁰⁰⁾. Jako součást léčby byly testována i blokátory kalciových kanálů (nifedipin), steroidy, nebo

antiedematózní preparáty (Aescin, Reparil), nicméně nyní nepatří ke standardním postupům a nejsou uvedeny v doporučení Evropské urologické společnosti ⁽²²²⁾. V případě asymptomatických nekontrastních konkrementů je možnou variantou též disoluce (rozpuštění) litiázy. Urátové kameny mohou být rozpuštěny pomocí alkalizace moče citrátovými preparáty. Nezbytnou součástí léčby, zejména u struvitové litiázy, je sanace případného infektu, tedy cílená ATB terapie ⁽²¹⁹⁾.

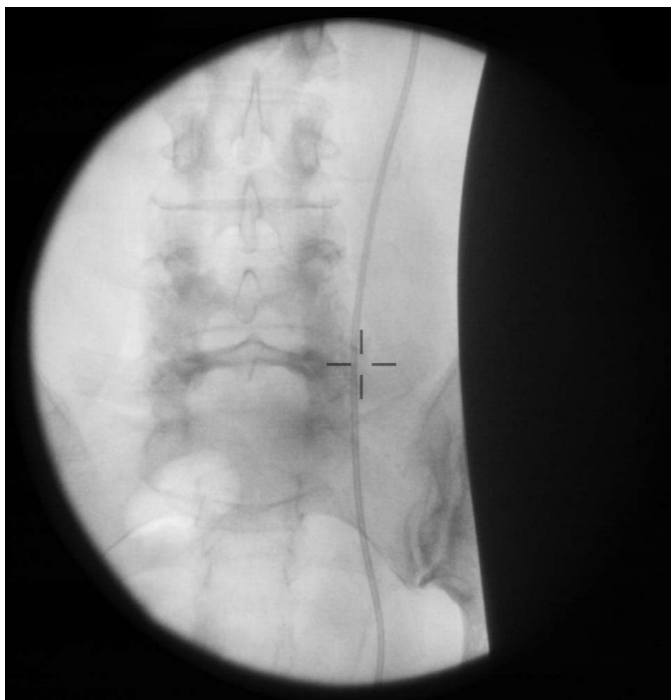
3.4.2. Intervenční léčba urolitiázy, endoskopické a chirurgické metody

Mezi intervenční metody terapie urolitiázy řadíme litotrypsi extrakorporální rázovou vlnou (LERV), rigidní či flexibilní ureteroskopii (URS), perkutánní extrakci konkrementu (PEK) a otevřené či laparoskopické operační přístupy.

Extrakorporální litotrypse (LERV). Litotrypse byla zavedena počátkem 80. let minulého století a způsobila převrat v léčbě litiázy, neboť umožnila nechirurgický přístup léčby velké části pacientů.

Účinek LERV spočívá v jeho schopnosti rozmělnit konkrementy in vivo na menší části, které jsou snadněji spontánně vypuzovány. Metoda používá energii mechanické rázové vlny, která je pod RTG kontrolou soustředěna do ohniska, ve kterém se nachází konkrement. Rázové vlny se šíří tělem s minimálním rozptylem energie díky minimálnímu rozdílu v hustotě měkkých tkání, dochází tedy i k jejich jen minimálnímu poškození. Na rozhraní konkrementu a tekutiny je rozdíl v hustotě již významný, což v kombinaci s fokusací více rázových vln na malé ploše způsobuje významný rozptyl energie. Tato energie umožňuje překonat pevnost kamene v tahu, což vede k jeho fragmentaci. Opakováním tohoto procesu je dosaženo rozmělnění kamene na malé úlomky, které již snadněji opouští tělo ⁽²²³⁾. Vzhledem k možnému diskomfortu během výkonu je u některých pacientů nutná analgosedace.

LERV je metodou volby pro konkrementy v rozmezí 5-10 mm velikosti, u nefrolitiázy až 15 mm (viz Obr. 15 a 16). V porovnání s PEK či URS dosahuje mírně nižší účinnosti pro litiázu větší než 20 mm, ale pravděpodobně dochází ke snížení výskytu komplikací ⁽²²⁴⁾. Mezi kontraindikace LERV patří těhotenství, vážné skeletární malformace, těžká obezita, velké aneurysma abdominální aorty nebo renální arterie, poruchy krevní koagulace a neléčená infekce močových cest ⁽²¹⁹⁾.



Obr. 15. LERV ureterolitiázy podél zavedeného stentu
(Zdroj: Urologická klinika FN a LF UP Olomouc)



Obr. 16. LERV cystolitiázy (Zdroj: Urologická klinika FN a LF UP Olomouc)

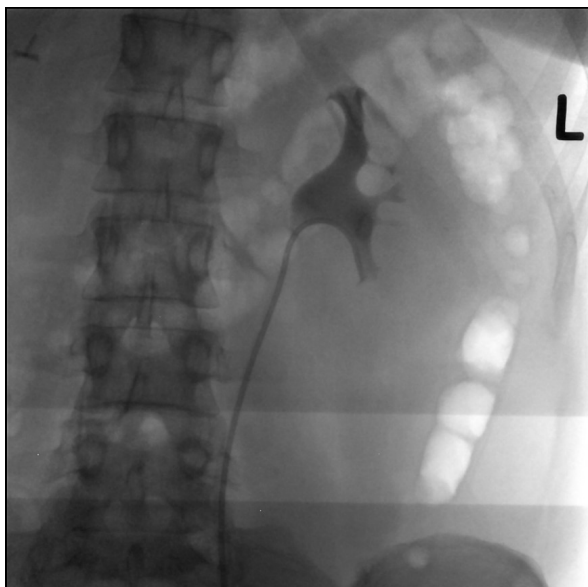
Ureterorenoskopie. URS invazivní metoda pro diagnostické i terapeutické intervence. Při jeho vzniku pomohla mimo jiné i náhoda: v roce 1912 v průběhu korekce vrozené vady u

pediatrického pacienta zavedl Hugh Hampton Young neúmyslně rigidní dětský cystoskop do pacientova dilatovaného močového (225).

URS se běžně používá k diagnostice a léčbě ledvinových a ureterálních kamenů, ureterálních striktur a uroteliálních karcinomů. Důležité je spojení URS s technologií holmium laseru, který dosahuje účinné fragmentace všech typů kamenů a může být použit i při léčbě uroteliálních nádorů vaporizací nebo ablací (226).

Rozlišujeme 2 typy ureterorenoskopů, rigidní a flexibilní. Rigidní přístroje mají kvalitnější optiku s širším zorným polem a také širší pracovní kanál pro nástroje, popřípadě více pracovních kanálů. Flexibilní ureteroskopy jsou užší, díky jejich ohebnosti je možné je zavést průběhem celého ureteru a umožňují i vyšetření celého KPS. Nevýhodou je vyšší cena a kratší životnost než u rigidních nástrojů (219). Moderní přístroje již disponují vylepšenými optickými systémy, možností foto- a videodokumentace, duálním pracovním kanálem s možností kontinuální tlakové irigace pro lepší vizualizaci. Mimo laserové litotrypse je možné použít i další instrumentária, jako jsou košíčky na ureterální kameny, kleště apod. (226).

Mezi akutní intervence k zajištění drenáže moče patří zavedení ureterálního stentu. Toto se provádí většinou pod cystoskopickou, nikoli ureteroskopickou, a RTG kontrolou. Pomocí cystoskopu se nasazuje ústí ureteru vodičem, po kterém se následně zavádí stent, který má většinou oba konce zatočené ve tvaru „prasečího ocásku“ (double-pigtail stent) (viz Obr. 17 a 18).



Obr. 17. Zavádění stentu do ledviny (Zdroj: Urologická klinika FN a LF UP Olomouc)



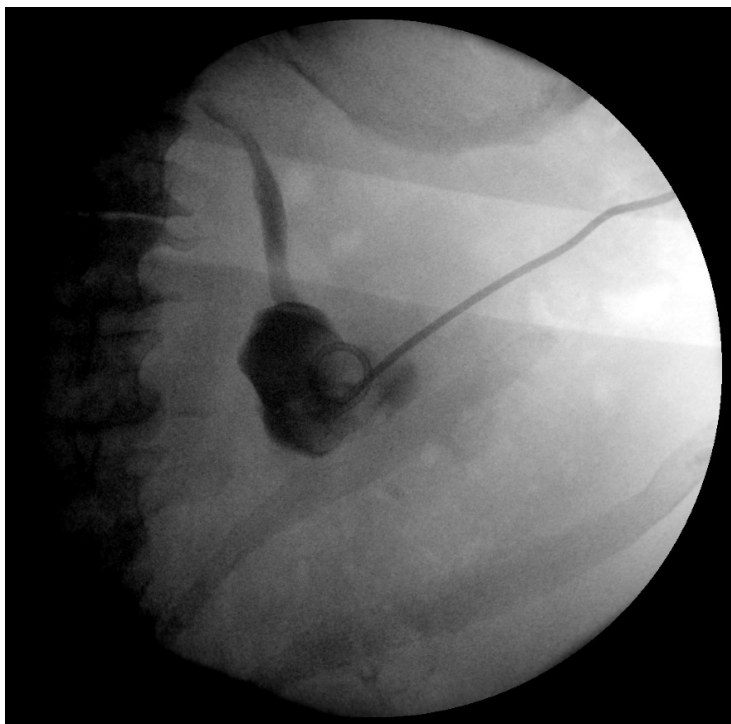
Obr. 18. Double-pigtail stent zavedený do levé ledviny, drobná cystolitiáza

(Zdroj: Urologická klinika FN a LF UP Olomouc)

Perkutánní extrakce konkrementu. PEK patří mezi intervenční metody, je používána mimo jiné v případě selhání či kontraindikace URS nebo LERV. Je preferovaným postupem u konkrementů větších než 15 mm, odlitkových konkrementů a u pacientů s chronickým onemocněním ledvin v anamnéze. Pomocí této techniky je možné léčit pouze kameny umístěné v ledvinách a proximálním močovodu. Metoda umožňuje přístup do KPS, optimálně cestou dolního kalichu, kterým je provedena nefroskopie popř. nefrografie (Obr. 19). Nefroskop má, podobně jako ureteroskop, pracovní kanál, kterým mohou být zaváděna instrumentária k provedení intrakorporální litotrypsy a následnému odstranění fragmentů konkrementu. PEK je invazivnější než LERV či URS, nicméně jedná se o metodu s prokázanou bezpečností a s velmi dobrou účinností zejména pro velkou, vícečetnou či odlitkovou litiázu v oblasti KPS. Výkon se provádí v naprosté většině případů v celkové anestezii. Mezi kontraindikace patří těhotenství, poruchy koagulace a aktivní infekce močových cest (^{200,219}).

Otevřené či laparoskopické výkony (nefrolitotomie, ureterolitotomie) byly v minulosti nezbytnou součástí léčby urolitiázy, která nedokázala spontánně odejít. Díky pokrokům v

miniinvazivních metodách je již v současné otevřená operativa mimořádně vzácná a laparoskopický přístup je vyhrazen jen pro specifické komplikované případy (²²²).



Obr. 19. Nefrografie perkutánním přístupem (Zdroj: Urologická klinika FN a LF UP Olomouc)

3.4.3. Strategie prevence recidiv, dietní intervence

Prevence urolitiázy se odvíjí od typu konkrementů a vyvolávajících vlivů. Obecně se doporučuje v prevenci podávat preparáty magnesia a citrátů, nejčastěji se používá citrát draselno-sodný či draselno-hořečnatý a dále oxid hořečnatý. Dle některých prací je tak možno snížit výskyt recidivy až o 90 % (^{215,227}).

Oxalátová litiáza vyžaduje nejen adekvátní léčbu IBD, ale i úpravu dietních návyků a zvýšení příjmu vápníku, magnesia a citrátů. U pacientů s postižením ilea je možné i použití cholestyraminu. Slibným terapeutickým přístupem se jeví modifikace střevní mikrobioty. Perorální podávání bakterií *Oxalobacter formigenes* vedlo u dobrovolníků k poklesu oxalátu vylučovaného v moči (²²⁸). Další bakterie s možným efektem na degradaci oxalátu jsou bakterie mléčného kvašení, jejichž podávání ve vysoké koncentraci (byly použity lyofilizované bakterie) vedlo k poklesu průměrné exkrece oxalátu v moči o 19 % po jednom měsíci léčby (²²⁹). ATB

terapie může negativně ovlivnit střevní populaci *Oxalobacter formigenes* i jiných oxalát fermentujících bakterií. Z ATB je doporučeno použití spíše léků jako penicilin nebo sulfametoxazol-trimethoprim, neboť jejich dopad na výše uvedené bakterie je významně nižší, než například u chinolonů jako je ciprofloxacin (²³⁰).

Dieta bohatá na oxaláty způsobuje i významné zvýšení hladiny oxalátu v moči, naopak strava obsahující malé množství oxalátů vede ke snížení oxalurie. U pacientů s IBD má význam i příjem kyseliny askorbové, zejména ve vyšších dávkách, jako je 1 g/den a více, neboť může vést ke zvýšení hladin oxalátu v séru a moči, a to cestou zvýšení intestinální absorpce i endogenní syntézy. Toto riziko platí i u parenterálního příjmu kyseliny askorbové, například při plné parenterální výživě. Pacienti rizikováni pro urolitiázu by neměli překročit denní dávku kyseliny askorbové 500 mg/den (²¹³).

Množství hořčíku přijatého ve stravě a v potravinových doplňcích je významným protektivním faktorem, protože podle epidemiologických dat je oxalurie ve vztahu nepřímé úměry k příjmu hořčíku. Ačkoliv je vápník součástí většiny typů konkrementů, jeho nedostatečný perorální příjem je rizikovým faktorem hyperoxalurie, a tedy i tvorby oxalátové litiázy. Doporučuje se denní příjem okolo 1200 mg vápníku, při kterém je intestinální absorpce oxalátů jen cca 2 %.

Vegetariánská dieta obsahuje vyšší množství oxalátů než středomořská dieta a vede k vyšší oxalurii. Nicméně dieta bohatá na ovoce a zeleninu je obecně doporučována, protože je spojena i s vyšším příjmem hořčíku, čímž je vyšší oxalurie kompenzována, neboť je sníženo přesycení moče oxalátem vápenatým. Jistý protektivní vliv může mít i dieta s omezením bílkovin, zde je nicméně nutno brát v úvahu celkový stav pacienta, zejména jedná-li se o pacienty se systémovým onemocněním jako IBD, které samo o sobě může vést k malnutrici. Potenciál ke snížení oxalurie má též podávání pyridoxinu (^{213,215}).

Přístup k jiným typům litiázy se liší podle složení konkrementů, nicméně základní principy, jako dostatečná hydratace, prevence infekce a dostatečný přísun magnesia a citrátů je obecně platný. U kalciových kamenů je třeba pátrat po případné hyperparathyreóze, vzácnější příčinou může být sarkoidóza, kostní metastázy atd. Při urátových kamenech je třeba korigovat hyperurikosurii, a to dietou, ev. v kombinaci s alopurinolem. Zvýšenou hladinu kyseliny močové v moči je třeba vyloučit i u jiných typů litiázy, neboť její krystalky mohou sloužit jako krystalizační jádra usnadňující litogenezi (¹⁸⁹). Kamenné struvitové vznikají při infekcích močových cest, základem metafylaxe je tedy důsledná prevence těchto infekcí a urologická dispenzarizace.

4. Část experimentální – vlastní výzkum

4.1. Úvod a cíle

IBD jsou chronická zánětlivá onemocnění střev s charakteristickým průběhem se střídáním relapsů a remise. Zahrnují CD a UC, popřípadě IBD-U a jsou spojeny s celou řadou možných mimostřevních projevů a komplikací (^{1,8}).

Urolitiáza je s prevalencí 12-28 % relativně častou komplikací IBD, zejména CD, která může mít významný negativní dopad na kvality života pacientů (^{2,206}) i na další průběh jejich choroby, mimo jiné i proto, že patří mezi stavy s tendencí k četným recidivám. CD je spojena s vyšším rizikem urolitiázy nejen kvůli faktorům, jako je dehydratace, malabsorpce či změny v pH moči, ale zvláště pro zvýšené vylučování oxalátu močí (³).

Hyperoxalurii můžeme rozdělit na primární a sekundární. Primární hyperoxalurie jsou skupinou vzácných vrozených metabolických chorob, způsobených genetickým defektem nebo absencí specifické enzymatické aktivity, což nakonec vede k výrazně zvýšeným hladinám oxalátů. Incidence se pohybuje okolo 3 osob na 1 000 000 obyvatel. Symptomy se typicky prvně objevují ve věku 4 až 5 let a stav vede k mnohočetné recidivující kalciumoxalátové nefrolitiáze, nefrokalcinóze a progresivnímu poškození ledvin (²³¹).

Sekundární hyperoxalurie je způsobena nadbytkem exogenního oxalátu. Jeho zdroj je často dietní, tedy strava s nadbytkem oxalátů a kyseliny askorbové či nedostatkem vápníku, popřípadě souvisí se střevními patologiemi. Mezi ně patří například stavy po střevních resekcích a po bariatrických operacích, které zvyšují resorpci oxalátu prostřednictvím malabsorpce žlučových kyselin a volných mastných kyselin, stavy vyžadující opakovanou antibiotickou terapii, vedoucí ke ztrátě přirozené kolonizace střeva bakterií *Oxalobacter formigenes*, a dále například pankreatická insuficience, která vede k saponifikaci volných mastných kyselin s vápníkem (²³²).

Pacienti s CD jsou ve zvýšeném riziku vzniku sekundární hyperoxalurie hned z několika důvodů. Jednak je u CD přirozeně porušené složení střevní mikrobioty, obvykle i se ztrátou kolonizace *Oxalobacter formigenes*, dále běžně trpí různými formami střevní malabsorpce a v neposlední řadě sebou CD velmi často nese nutnost provedení střevní resekce.

Tato práce měla za úkol zhodnotit, zda má funkční vyřazení IC oblasti střevním zánětem stejný efekt na riziko vzniku litiázy jako resekce těžce oblasti. Prostředkem k tomuto hodnocení mělo být stanovení výskytu hyperoxalurie u pacientů s CD po provedené IC resekcí a porovnání s výskytem u pacientů s IC postižením při CD bez provedené resekce. Obě tyto skupiny byly taktéž srovnány i se zdravou populací bez střevního zánětu. Vedlejšími cíli práce pak bylo hodnocení dalších rizikových a protektivních faktorů urolitiázy. Na základě výsledných dat jsme měli ambici zhodnotit případný význam rutinního testování moče na odpady oxalátu a citrátu u rizikové populace s IBD.

Cíle práce

1. Primárním cílem bylo porovnání oxalurie u pacientů s CD po provedené IC resekcí s nerezekovanými pacienty s IC postižením
Hypotéza: „Pacienti s CD po IC resekcí mají vyšší výskyt hyperoxalurie než skupina pacientů s postižením IC oblasti bez provedené resekce“
2. Sekundárním cílem bylo obdobné hodnocení citráturie, jakožto protektivního faktoru urolitiázy, mezi těmito dvěma kohortami.
3. Zhodnocení některých dalších rizikových faktorů, jako je kouření, obezita, věk, a pohlaví ve vztahu k oxalurii a citráturii
4. Porovnání obou kohort se skupinou zdravých dobrovolníků

4.2. Metodika

Jedná se o prospektivní observační studii, prováděnou na 2. interní klinice gastroenterologie a geriatric FN a LF UP Olomouc, tedy v terciárním gastroenterologickém centru se zaměřením na léčbu IBD. Studie byla realizována od 15. února 2021 do 3. září 2023 s významným omezením od října 2021 do května 2022 z důvodů epidemiologických omezení při pandemii onemocnění covid-19. Studie byla schválena Etickou komisí FN a LF UP Olomouc dne 9.11.2020 (viz **Příloha č. 3**)

Studijní populace

Zařazováni byli 3 skupiny jedinců:

1. Pacienti s CD s anamnézou provedené IC resekce

2. Pacienti s CD s IC postižením bez anamnézy střevní resekce
3. Dobrovolníci bez známého zánětlivého střevního onemocnění

Vyřazovací kritéria byla věk pod 19 let, probíhající léčba citráty, selhání ledvin, definované jako stupeň 4-5 dle klasifikace KDIGO, čili glomerulární filtrace $<30\text{ml/min/1,73 m}^2$ (²³³), anamnéza 3 a více střevních resekcí, anamnéza kolektomie, syndrom krátkého střeva, aktuálně probíhající infekce močového traktu a relaps CD, definovaný jako nutnost systémové kortikoterapie, hospitalizace, nového nasazení či změny biologické terapie či jiné úpravy chronické léčby v posledních 2 měsících.

Průběh studie, paraklinické metody, definice pojmů

Pacienti byli zařazeni dobrovolně a po předchozím podepsání informovaného souhlasu s projektem (viz **Příloha č. 5**). Anamnestická data byla odebrána pomocí dotazníku, který sloužil i jako protokol projektu pro konkrétního pacienta (viz **Příloha č. 6**). Sbírána byla základní antropometrická data, dále klinické charakteristiky související s výskytem litiázy v osobní či rodinné anamnéze a data ohledně aktuálně užívané medikace včetně suplementace vitamínem C. Závěrem pak byl dotaz na kouření včetně intenzity semikvantitativně. Pacientům bylo provedeno UZ vyšetření břicha se zaměřením na ledviny a žlučník k detekci ev. litiázy, dále byly provedeny odběry krve k biochemickému vyšetření a vyšetření moči jak z jednorázového vzorku ke zhodnocení pH moči, tak i 24hodinový sběr ke stanovení hodnot odpadů oxalátu, citrátu, magnesia a kalcia za 24 hodin. Před sběrem moči pacienti nedrželi žádnou speciální dietu a na týden vysadili preparáty magnesia a kalcia.

Laboratorní vyšetření byla prováděna standardními metodami užívanými v běžné klinické praxi. Pro hodnocení oxalurie byla použita absorpční spektrofotometrie-UV spektrofotometrie (ASUR) a pro citráturii absorpční spektrofotometrie metodou end point s enzymy v 37 °C (ASEP).

Odpad oxalátů v moči, resp. oxalurie za 24 hodin má dle laboratoře referenční hodnoty 0-0,44 mmol/den, za signifikantní hyperoxalurii jsme považovali hodnoty větší než 0,6 mmol/den. Odpad citrátů v moči, resp. citráturie za 24 hodin má referenční hodnoty 2,0-5,6 mmol/den, za signifikantní hypocitráturii jsme považovali hodnoty pod 1,6 mmol/den.

Statistická analýza

K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 24 (Armonk, NY: IBM Corp.). K porovnání skupin v kvalitativních parametrech byl použit Chí-kvadrát test, resp. Fisherův exaktní test. V kvantitativních parametrech byly skupiny porovnány testem Kruskal-Wallis. Jako post-hoc test byl použit Mann-Whitney U test s Bonferroniho korekcí signifikance. Normalita dat byla testována pomocí Shapiro-Wilkova testu. Všechny testy byly prováděny na hladině významnosti 0,05. Statistickou analýzu studie provedl biomedicínský statistik.

4.3. Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 107 pacientů, z toho 34 byli pacienti s CD po IC resekci (skupina 1), 42 pacienti s CD s IC postižením bez provedené resekce (skupina 2) a 31 jedinců bez prokázaného střevního zánětlivého onemocnění (skupina 3). Ve zkoumané populaci bylo 61 mužů (57 %) a 46 žen (43 %), průměrný věk byl 38 let ($\pm 11,5$), medián 37 let, s rozsahem od 20 do 74 let. Podrobnější charakteristika souboru viz **Tabulka 7**.

Tabulka 7: Charakteristika souboru

		větev						Kruskal-Wallis test p-value
		resekce		bez resekce		zdravé kontroly		
věk při odběru (roky)	Průměr	41,2		34,6		39,6		0,043
	SD	12,3		10,8		10,7		
	Median	40,6		34,4		37,5		
	Minimum	20,1		19,6		27,2		
	Maximum	74		67,1		66,1		
BMI	Průměr	25		26,6		25,2		0,194
	SD	3,7		4,3		4,3		
	Median	24,1		25,8		24,1		
	Minimum	19,2		19,7		18,4		
	Maximum	33		39,4		34,6		
		resekce		bez resekce		zdravé kontroly		p-value
		počet	procento	počet	procento	počet	procento	
pohlaví	muži	12	35,30 %	29	69,00 %	20	64,50 %	0,008
	ženy	22	64,70 %	13	31,00 %	11	35,50 %	
obezita, BMI nad 30	0	31	91,20 %	33	78,60 %	27	87,10 %	0,338
	1	3	8,80 %	9	21,40 %	4	12,90 %	

kouření	ne	24	70,60 %	32	76,20 %	25	80,60 %	0,579
	do 5 cig.	5	14,70 %	3	7,10 %	4	12,90 %	
	> 5 cig.	5	14,70 %	7	16,70 %	2	6,50 %	
litiáza v OA	0	31	91,20 %	39	92,90 %	30	96,80 %	0,71
	1	3	8,80 %	3	7,10 %	1	3,20 %	
litiáza v RA	0	28	82,40 %	35	83,30 %	28	90,30 %	0,622
	1	6	17,60 %	7	16,70 %	3	9,70 %	
vit C	0	24	70,60 %	27	64,30 %	23	74,20 %	0,648
	1	10	29,40 %	15	35,70 %	8	25,80 %	

SD - směrodatná odchylka, BMI - body mass index, OA - osobní anamnéza, RA - rodinná anamnéza

post-hoc testy	resekce vs. bez resekce	resekce vs. zdravá kontrola	bez resekce vs. zdravá kontrola
pohlaví	0,010	0,056	1,000

Ve skupině pacientů s resekci ve srovnání se skupinou pacientů bez resekce bylo zjištěno signifikantně více mužů (64,7 % vs. 31,0 %, $p = 0,010$), dle post hoc analýzy byl rozdíl v rozložení pohlaví významný mezi skupinou 1 a 2 (resekce a bez resekce), jinak byly základní charakteristiky srovnatelné.

Tabulka 8: Soubor dle Montrealské klasifikace

		Resekce		bez resekce		p-value
		počet	Procento	počet	procento	
"A" - věk při vzniku choroby	0-16 let	4	11,8 %	8	19,0 %	0,724
	17-40 let	25	73,5 %	28	66,7 %	
	41+ let	5	14,7 %	6	14,3 %	
"L" - lokalizace choroby	ileum	19	55,9 %	22	52,4 %	0,761
	ileokolická	15	44,1 %	20	47,6 %	
"L4" - postižení horního GIT	ne	32	94,1 %	39	92,9 %	1,000
	ano	2	5,9 %	3	7,1 %	
"B" - behaviour choroby	nic	0	0,0 %	0	0,0 %	<0,0001
	zánětlivý	0	0,0 %	26	61,9 %	
	stenozující	25	73,5 %	14	33,3 %	
	penetrující	9	26,5 %	2	4,8 %	
"p" - perianální nemoc	ne	28	82,4 %	35	83,3 %	0,910
	ano	6	17,6 %	7	16,7 %	
Hodnocení délky trvání choroby		resekce	bez resekce	Kruskal-Wallis test p-value		
trvání dg (od dg do odběru, měsíce)	Median	105	78	0,045		
	Minimum	8	4			
	Maximum	335	779			

Pacienti s CD byli analyzováni stran charakteristik jejich onemocnění dle Montrealské klasifikace: Ve většině případů byli diagnostikováni v mladém dospělém věku (tj. 20-35 let), jen vzácně měli postižení horního GIT. U skupiny s resekci převažoval stenotizující typ onemocnění, u neresekované skupiny zánětlivý typ, což není překvapivé, neboť střevní resekce jsou indikovány často právě pro stenózy střeva. Perianální postižení měla cca 1/6 pacientů, a to srovnatelně v obou skupinách. Signifikantně delší trvání diagnózy bylo zjištěno u skupiny pacientů s resekci ($p = 0,045$). Viz **Tabulka 8**.

Pacienti po střevní resekci měli nejčastěji provedenou jednu operaci, to se týkalo 28 pacientů. 4 pacienti měli provedenou re-resekci po dříve proběhlé operaci a 2 pacienti měli provedenou pravostrannou hemikolektomií. Medián délky resekovaného úseku terminálního ilea byl 20 cm, medián času od diagnózy do operace byl 76 měsíců. Viz **Tabulka 9**.

Tabulka 9: Charakteristika střevních resekcí u skupiny č. 1

Skupina resekce	Median	Minimum	Maximum
délka resekce termin. ilea (cm)	20	6	115
čas od dg do op (měsíce)	76	0	299
čas od op do odběru (měsíce)	37	3	162

Pacienti s CD byli léčeni širokou škálou medikace, nejčastější byla imunosupresiva, poté biologická terapie a poté topické kortikosteroidy, nebyly signifikantní rozdíly mezi skupinou s resekci a bez resekce (viz **Tabulka 10**). V souboru bylo celkem 19 pacientů bez výše uvedené terapie (část z nich léčena aminosalicyláty), 8 pacientů na „kombo terapii“ biologikem a imunosupresivem, 7 s kombinací kortikoidu a imunosupresiva, 2 s biologikem a kortikoidem a konečně 1 pacient se všemi třemi skupinami léčiv.

Tabulka 10: Terapie IBD u zařazených pacientů s CD

		resekce		bez resekce		Mann-Whitney U test p-value
		počet	procento	počet	procento	
kortikoidy	0	29	85,3 %	33	78,6 %	0,452
	1	5	14,7 %	9	21,4 %	
imunosuprese	0	15	44,1 %	19	45,2 %	0,922
	1	19	55,9 %	23	54,8 %	
biol. léčba	0	27	79,4 %	30	71,4 %	0,424
	1	7	20,6 %	12	28,6 %	

Nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi skupinami v hladině odpadů oxalátu za 24 hodin i v hladině citrátů za 24 hodin. Ani nebyl prokázán statisticky významný rozdíl ve výskytu jedinců se signifikantní hyperoxalurií (tj. s odpadem nad 0,6 mmol/24 hodin) mezi skupinami 1, 2 a 3 (26,5 % vs. 35,7 % vs. 29,0 %, $p = 0,664$), ve výskytu hypocitraturie (odpad pod 1,6 mmol/24 hodin) již byl již zjištěn rozdíl statisticky významný (35,3 % vs. 31,0 % vs. 9,7 %, $p = 0,042$), při porovnání zvláště mezi skupinami byl ve skupině pacientů s resekci byl prokázán signifikantně vyšší výskyt hypocitraturie ve srovnání s kontrolní skupinou osob bez střevních zánětů (35,3 % vs. 9,7 %, $p = 0,043$). Toto platilo i při porovnání souhrnně všech pacientů s CD se zdravými kontrolami (32,9 % vs. 9,7 % $p = 0,013$). Viz **Tabulka 11**.

Tabulka 11: Hodnocení oxalurie a citraturie

Odpady oxalátů a citrátů za 24 hodin		větev			Kruskal-Wallis test p-value			
		resekce	bez resekce	zdravé kontroly				
citrát 24	Median	2,03	2,18	2,33	0,366			
	Minimum	0,30	0,12	1,02				
	Maximum	4,42	8,49	4,90				
oxalát 24	Median	0,45	0,51	0,46	0,903			
	Minimum	0,15	0,11	0,18				
	Maximum	2,34	1,28	2,27				
Hyperoxalurie a hypocitraturie		resekce		bez resekce		zdravé kontroly		p-value
		počet	procento	počet	procento	počet	procento	
citrát 24	nad 1,6	22	64,7 %	29	69,0 %	28	90,3 %	0,042
	pod 1,6	12	35,3 %	13	31,0 %	3	9,7 %	
oxalát 24	do 0,6	25	73,5 %	27	64,3 %	22	71,0 %	0,664
	nad 0,6	9	26,5 %	15	35,7 %	9	29,0 %	
Post-hoc testy		resekce vs. bez resekce	resekce vs. zdravá kontrola	bez resekce vs. zdravá kontrola				
citrát 24 pod 1,6		1,000	0,043	0,090				
		střevní záněty	zdravé kontroly	p-value				

IBD v.s. zdravé kontroly		střevní záněty		zdravé kontroly		p-value
		počet	procento	počet	procento	
citrát 24	nad 1,6	51	67,1 %	28	90,3 %	0,013
	pod 1,6	25	32,9 %	3	9,7 %	
oxalát 24	do 0,6	52	68,4 %	22	71,0 %	0,796
	nad 0,6	24	31,6 %	9	29,0 %	
oxalát 24	do 0,45	36	47,4 %	14	45,2 %	0,836
	nad 0,45	40	52,6 %	17	54,8 %	

Při posuzování závislosti mezi oxalurii a lithiázou v OA nebyla v žádné ze sledovaných skupin prokázána signifikantní závislost, viz **Tabulka 12**.

Tabulka 12: Hodnocení závislosti mezi oxalurii a urolithiázou v OA

		resekce		bez resekce		zdravé kontroly	
		lithiáza v OA (0/1)		lithiáza v OA (0/1)		lithiáza v OA (0/1)	
		0	1	0	1	0	1
oxalát 24	Median	0,440	0,480	0,470	0,730	0,460	0,680
	Minimum	0,160	0,150	0,110	0,610	0,180	0,680
	Maximum	2,340	0,670	1,070	1,280	2,270	0,680
Mann-Whitney U test p-value		0,785		0,054		0,401	

Dále byly hodnoceny další laboratorní biochemické parametry. Ve skupině pacientů s resekcí byly prokázány signifikantně nižší hodnoty urey, kreatininu a 25-hydroxyvitaminu D v séru ve srovnání s kontrolní skupinou osob bez střevních zánětů. Močový odpad magnesia za 24 hodin (magnesiumurie) byl u skupiny 1 (resekce) signifikantně nižší, než u skupiny 3 (zdravé kontroly) a také než u skupiny 2 (bez resekce). Viz **Tabulka 13**.

Tabulka 13: Další biochemické parametry

		větev			Kruskal-Wallis test p-value
		resekce	bez resekce	zdravé kontroly	
Ca	Median	2,45	2,42	2,43	0,973
	Minimum	2,23	2,23	2,24	
	Maximum	2,64	2,59	2,74	

Mg	Median	0,820	0,835	0,810	0,242
	Minimum	0,65	0,65	0,66	
	Maximum	0,94	0,96	0,97	
U	Median	4,25	4,60	5,40	0,017
	Minimum	2,30	2,70	2,60	
	Maximum	7,00	7,60	7,70	
Kr	Median	69,5	77,5	83,0	0,038
	Minimum	53	46	58	
	Maximum	115	99	103	
KM	Median	294	333	318	0,294
	Minimum	174	191	175	
	Maximum	443	461	573	
25-OH-VitD	Median	59,3	65,3	71,8	0,015
	Minimum	15	24	46	
	Maximum	218	137	118	
pH moče	Median	5,5	5,3	5,5	0,154
	Minimum	5,0	5,0	5,0	
	Maximum	8,0	7,0	8,0	
Ca 24	Median	3,75	4,60	4,30	0,293
	Minimum	1,10	1,20	1,90	
	Maximum	20,60	15,40	15,30	
Mg 24	Median	2,28	3,97	4,31	0,001
	Minimum	0,33	0,33	2,21	
	Maximum	10,65	11,40	12,65	

post-hoc testy	resekce vs. bez resekce	resekce vs. zdravá kontrola	bez resekce vs. zdravá kontrola
věk	0,0502	1,000	0,282
U	1,000	0,036	0,059
Kr	0,790	0,025	0,464
25-OH-VitD	1,000	0,017	0,094
Mg 24	0,047	0,0003	0,455

Ca – vápník, Mg – hořčík, U – urea, Kr – kreatinin, KM – kyselina močová, 25-OH-VitD – 25-hydroxyvitamín D, Ca 24 – odpad vápníku moči za 24 hodin, Mg 24 – odpad magnesia v moči za 24 hodin

Analýza rizikových faktorů prokázala signifikantně častější výskyt hyperoxalurie (nad 0,6 mmol/den) u kuřáků nad 5 cigaret denně proti těm, co kouří do 5 cigaret denně (57,1 % vs. 8,3 %, $p = 0,043$) a dále ve skupině s anamnézou litiázy (71,4 % vs. 28,0 %, $p = 0,028$). Kuřáci nad 5 cigaret měli i signifikantně častěji hypocitraturii (pod 1,6 mmol/den) než nekuřáci (71,4

% vs. 17,3 %, p = 0,0003). Významnou hypocitrátúrii jsme prokázali i u uživatelů vitamínu C (39,4 % vs. 20,3 %, p = 0,038). Viz **Tabulka 14**.

Tabulka 14: Analýza rizikových faktorů

Rizikové faktory - hyperoxalurie		oxalát ≤0,6		oxalát >0,6		Fisher's exact test p-value
		počet	procento	počet	procento	
pohlaví	Muži	44	72,1 %	17	27,9 %	0,443
	Ženy	30	65,2 %	16	34,8 %	
obezita, BMI nad 30	0	65	71,4 %	26	28,6 %	0,249
	1	9	56,3 %	7	43,8 %	
kouření	Ne	57	70,4 %	24	29,6 %	0,030
	do 5 cig.	11	91,7 %	1	8,3 %	
	>5 cig.	6	42,9 %	8	57,1 %	
litiáza v OA	0	72	72,0 %	28	28,0 %	0,028
	1	2	28,6 %	5	71,4 %	
litiáza v RA	0	62	68,1 %	29	31,9 %	0,771
	1	12	75,0 %	4	25,0 %	
vit C	0	52	70,3 %	22	29,7 %	0,709
	1	22	66,7 %	11	33,3 %	
Fisher's exact post-hoc test		p-value with Bonferroni correction				
ne vs. do 5 cigaret		0,511				
ne vs. nad 5 cigaret		0,195				
do 5 cigaret vs. nad 5 cigaret		0,043				
Rizikové faktory - hypocitráturie		citrát ≥1,6		citrát <1,6		Fisher's exact test p-value
		počet	procento	počet	procento	
pohlaví	muži	42	68,9 %	19	31,1 %	0,177
	ženy	37	80,4 %	9	19,6 %	
obezita, BMI nad 30	0	70	76,9 %	21	23,1 %	0,120
	1	9	56,3 %	7	43,8 %	

kouření	ne	67	82,7 %	14	17,3 %	0,0002
	do 5 cig.	8	66,7 %	4	33,3 %	
	>5 cig.	4	28,6 %	10	71,4 %	
litiáza v OA	0	76	76,0 %	24	24,0 %	0,075
	1	3	42,9 %	4	57,1 %	
litiáza v RA	0	68	74,7 %	23	25,3 %	0,758
	1	11	68,8 %	5	31,3 %	
vit C	0	59	79,7 %	15	20,3 %	0,038
	1	20	60,6 %	13	39,4 %	
Fisher's exact post-hoc test		p-value with Bonferroni correction				
ne vs. do 5 cigaret		0,567				
ne vs. nad 5 cigaret		0,0003				
do 5 cigaret vs. >5 cigaret		0,156				

Tyto rizikové faktory byly hodnoceny i zvlášť ve všech třech skupinách subjektů. Ve skupině 1 (IC resekce) nebyl prokázán vztah těchto parametrů k hyperoxalurii, ale byl signifikantně vyšší výskyt hypocitraturie u kuřáků, uživatelů vitamínu C a u jedinců s rodinnou anamnézou urolitiázy, viz **Tabulka 15**. Ve skupině 2 (CD bez resekce) byl signifikantně vyšší výskyt hyperoxalurie u kuřáků a u pozitivní osobní anamnézy na litiázu. Hypocitraturie byla významně častější u obézních s BMI nad 30 a u kuřáků, viz **Tabulka 16**. Ve skupině 3 (zdravé kontroly) prokázaná závislost na zmíněných faktorech pro výskyt hyperoxalurie nebyla, u hypocitraturie vyšla hraničně závislost pro kouření, nicméně poté nebyla potvrzena post-hoc testem. Viz **Tabulka 17**.

Tabulka 15: Hodnocení rizikových faktorů u skupiny 1 (IC resekce)

skupina resekce - oxalurie		oxalát ≤0,6		oxalát >0,6		p-value
		počet	procento	počet	procento	
pohlaví	muži	10	83,3 %	2	16,7 %	0,439
	ženy	15	68,2 %	7	31,8 %	

obezita, BMI nad 30	0	24	77,4 %	7	22,6 %	0,164
	1	1	33,3 %	2	66,7 %	
kouření	ne	16	66,7 %	8	33,3 %	0,497
	do 5 cig.	5	100,0 %	0	0,0 %	
	>5 cig.	4	80,0 %	1	20,0 %	
litiáza v OA	0	23	74,2 %	8	25,8 %	1,000
	1	2	66,7 %	1	33,3 %	
litiáza v RA	0	19	67,9 %	9	32,1 %	0,162
	1	6	100,0 %	0	0,0 %	
vit C	0	20	83,3 %	4	16,7 %	0,085
	1	5	50,0 %	5	50,0 %	
skupina resekce – citráturie		citrát ≥1,6		citrát <1,6		p-value
		počet	procento	Počet	procento	
pohlaví	Muži	10	83,3 %	2	16,7 %	0,439
	Ženy	15	68,2 %	7	31,8 %	
obezita, BMI nad 30	0	24	77,4 %	7	22,6 %	0,164
	1	1	33,3 %	2	66,7 %	
kouření	Ne	16	66,7 %	8	33,3 %	0,497
	do 5 cig.	5	100,0 %	0	0,0 %	
	>5 cig.	4	80,0 %	1	20,0 %	
litiáza v OA	0	23	74,2 %	8	25,8 %	1,000
	1	2	66,7 %	1	33,3 %	
litiáza v RA	0	19	67,9 %	9	32,1 %	0,162
	1	6	100,0 %	0	0,0 %	
vit C	0	20	83,3 %	4	16,7 %	0,085
	1	5	50,0 %	5	50,0 %	

Fisher's exact post-hoc test	p-value with Bonferroni correction
ne vs. do 5 cigaret	1,000
ne vs. nad 5 cigaret	0,012
do 5 cigaret vs. nad 5 cigaret	0,143

Tabulka 16: Hodnocení rizikových faktorů u skupiny 2 (CD bez resekcce)

skupina bez resekcce – oxalalurie		oxalát ≤0,6		oxalát >0,6		p-value
		počet	procento	počet	procento	
pohlaví	muži	19	65,5 %	10	34,5 %	1,000
	ženy	8	61,5 %	5	38,5 %	
obezita, BMI nad 30	0	23	69,7 %	10	30,3 %	0,242
	1	4	44,4 %	5	55,6 %	
kouření	ne	24	75,0 %	8	25,0 %	0,006
	do 5 cig.	2	66,7 %	1	33,3 %	
	>5 cig.	1	14,3 %	6	85,7 %	
litiáza v OA	0	27	69,2 %	12	30,8 %	0,040
	1	0	0,0 %	3	100,0 %	
litiáza v RA	0	22	62,9 %	13	37,1 %	1,000
	1	5	71,4 %	2	28,6 %	
vit C	0	18	66,7 %	9	33,3 %	0,743
	1	9	60,0 %	6	40,0 %	
Fisher's exact post-hoc test		p-value with Bonferroni correction				
ne vs. do 5 cigaret		1,000				
ne vs. nad 5 cigaret		0,015				
do 5 cigaret vs. nad 5 cigaret		0,549				

skupina bez resekce – citráturie		citrát $\geq 1,6$		citrát $< 1,6$		p-value
		počet	procento	počet	procento	
pohlaví	muži	19	65,5 %	10	34,5 %	0,719
	ženy	10	76,9 %	3	23,1 %	
obezita, BMI nad 30	0	26	78,8 %	7	21,2 %	0,016
	1	3	33,3 %	6	66,7 %	
kouření	ne	25	78,1 %	7	21,9 %	0,029
	do 5 cig.	2	66,7 %	1	33,3 %	
	>5 cig.	2	28,6 %	5	71,4 %	
litiáza v OA	0	27	69,2 %	12	30,8 %	1,000
	1	2	66,7 %	1	33,3 %	
litiáza v RA	0	25	71,4 %	10	28,6 %	0,657
	1	4	57,1 %	3	42,9 %	
vit C	0	18	66,7 %	9	33,3 %	0,739
	1	11	73,3 %	4	26,7 %	
Fisher's exact post-hoc test		p-value with Bonferronini correction				
ne vs. do 5 cigaret		1,000				
ne vs. nad 5 cigaret		0,059				
do 5 cigaret vs. nad 5 cigaret		0,500				

Tabulka 17: Hodnocení rizikových faktorů u skupiny 3 (zdravé kontroly)

skupina kontrola – oxalurie		oxalát $\leq 0,6$		oxalát $> 0,6$		p-value
		počet	procento	počet	procento	
pohlaví	muži	15	75,0 %	5	25,0 %	0,683
	ženy	7	63,6 %	4	36,4 %	
obezita, BMI nad 30	0	18	66,7 %	9	33,3 %	0,295
	1	4	100,0 %	0	0,0 %	

kouření	ne	17	68,0 %	8	32,0 %	0,452
	do 5 cig.	4	100,0 %	0	0,0 %	
	>5 cig.	1	50,0 %	1	50,0 %	
litiáza v OA	0	22	73,3 %	8	26,7 %	0,290
	1	0	0,0 %	1	100,0 %	
litiáza v RA	0	21	75,0 %	7	25,0 %	0,195
	1	1	33,3 %	2	66,7 %	
vit C	0	14	60,9 %	9	39,1 %	0,068
	1	8	100,0 %	0	0,0 %	
skupina kontrola – citráturie		citrát ≥1,6		citrát <1,6		p-value
		počet	procento	počet	procento	
pohlaví	muži	18	90,0 %	2	10,0 %	1,000
	ženy	10	90,9 %	1	9,1 %	
obezita, BMI nad 30	0	25	92,6 %	2	7,4 %	0,349
	1	3	75,0 %	1	25,0 %	
kouření	ne	24	96,0 %	1	4,0 %	0,043
	do 5 cig.	2	50,0 %	2	50,0 %	
	>5 cig.	2	100,0 %	0	0,0 %	
litiáza v OA	0	27	90,0 %	3	10,0 %	1,000
	1	1	100,0 %	0	0,0 %	
litiáza v RA	0	25	89,3 %	3	10,7 %	1,000
	1	3	100,0 %	0	0,0 %	
vit C	0	22	95,7 %	1	4,3 %	0,156
	1	6	75,0 %	2	25,0 %	

Fisher's exact post-hoc test	p-value with Bonferroni correction
ne vs. do 5 cigaret	0,126
ne vs. nad 5 cigaret	1,000
do 5 cigaret vs. nad 5 cigaret	1,000

Tabulka 18: Hodnocení UZ nálezů

		resekce		bez resekce		zdravé kontroly		p-value
		počet	procento	počet	procento	počet	procento	
ledviny UZ	negat.	34	100,0 %	41	97,6 %	31	100,0 %	1,000
	dilatace KPS	0	0,0 %	1	2,4 %	0	0,0 %	
žlučník UZ	bez litiázy	26	76,5 %	38	90,5 %	30	96,8 %	0,036
	sludge	2	5,9 %	2	4,8 %	0	0,0 %	
	litiáza	1	2,9 %	2	4,8 %	0	0,0 %	
	CHCE	5	14,7 %	0	0,0 %	1	3,2 %	
typ operace	IC resekce	28	82,4 %					
	re-resekce	4	11,8 %	-	-	-	-	-
	pravostranná hemikolektomie	2	5,9 %					
post-hoc testy		resekce vs. bez resekce	resekce vs. zdravá kontrola	bez resekce vs. zdravá kontrola				
žlučník UZ		0,132	0,216	0,804				

Při porovnání skupin v UZ nálezech nebyl prokázán signifikantní rozdíl mezi skupinami s výjimkou UZ nálezů na žlučníku ($p=0,036$). Toto ale nebylo potvrzeno výsledky post-hoc testu, kdy podrobnější analýza neprokázala signifikantní rozdíl mezi skupinami v UZ nálezech na žlučníku. Viz **Tabulka 18**.

4.4. Diskuse

Úloha oxalátů v patogenezi urolitiázy byla studována již od první poloviny minulého století. Již v roce 1938 považoval Grossmann dietu s vysokým obsahem oxalátu za rizikový faktor vzniku urolitiázy (²³⁴). Black v roce 1945 identifikoval nadměrný výskyt oxalátových krystalů v moči britských vojáků během jejich pobytu v Indii. Ze 77 vojáků trpících urologickými potížemi mělo oxalátové krystaly v moči 55 % z nich, jako etiologický faktor byla zvažována dieta a nedostatečný příjem tekutin (²³⁵). Hodgkinson vyvinul techniku měření kyseliny šťavelové v moči, nicméně jeho práce z roku 1958 neidentifikovala významnou hyperoxalurii u pacientů s litiázou oproti zdravým kontrolám až na jednoho jedince s pravděpodobnou primární hyperoxalurií (²³⁶).

Význam hyperoxalurie na vznik urolitiázy a oxalátové nefropatie byl později opakovaně potvrzen v celé řadě prací, v části z nich byla studována i problematika močové exkrece citrátů,

magnesia a vápníku. McIntosh v roce 1963 prokázal, že pacienti s litiázou mají vyšší močovou exkreci vápníku, a to bez ohledu na jeho dietní příjem, dále data u těchto pacientů naznačují nižší exkreci citrátů oproti zdravým kontrolám. Takasaki ve své práci v roce 1975 nenašel významný rozdíl v močové exkreci vápníku a hořčíku mezi pacienty s recidivou a bez recidivy urolitiázy, nicméně poměr Mg / (Ca x oxalát) v moči pacientů s recidivou byl významně nižší než v moči pacientů bez recidivy. (^{237,238}).

Později se začínají objevovat důkazy o vztahu mezi litiázou a operačními výkony na střevě, příkladem je například práce Mařatky a Nedbala z roku 1964 (²³⁹) popisující urolitiázu u pacientů po kolektomii pro UC. Od sedmdesátých let se objevují práce hodnotící výskyt urolitiázy a oxalurie v souvislosti se střevními patologiemi, zejména s IBD, se stavy po resekčních výkonech a bariatrických operacích (²⁴⁰⁻²⁴⁶). Tyto práce studují zejména rozdíly mezi zdravou populací a pacienty se střevními onemocněními či se stavem po resekcích a hodnotí možné terapeutické či preventivní metody.

Naše práce prezentuje prospektivní monocentrickou observační studii hodnotící výskyt hyperoxalurie u pacientů s CD po IC resekcí ve srovnání s pacienty s CD s IC postižením bez provedené resekce. Z dostupné literatury je jen velmi málo prací přímo porovnávající tyto dvě subpopulace s CD ve stejných či obdobných parametrech (^{247,248}), naopak je dostatek literárních prací porovnávajících pacienty s chorobami střev (zejm. IBD, stavy po resekcích a bariatrických operacích) s populací zdravou (²⁴⁰⁻²⁴⁶).

Jedním z hlavních podnětů vedoucích ke studii byla úvaha, zda funkční vyřazení IC oblasti střevním zánětem může vést ke stejnému efektu na riziko vzniku urolitiázy jako resekce téže oblasti. Postižení při CD je transmurální, často vede ke vzniku stenóz a je mnohdy spojené s malabsorpcí. Z tohoto důvodu se dá očekávat, že dopad těchto změn na faktory vedoucí ke vzniku litiázy (např. absorpce žlučových kyselin a volných mastných kyselin, střevní mikrobiota a permeabilita pro oxalát) může být podobný jako efekt IC resekce.

Primárním cílem bylo porovnání výskytu hyperoxalurie mezi skupinami pacientů s CD s IC resekcí a s IC postižením bez resekce. Hypotéza, že pacienti po resekcí mají častější výskyt hyperoxalurie než pacienti bez resekce, nebyla potvrzena. Rozdíl mezi oběma skupinami nebyl signifikantní a poněkud vyšší výskyt hyperoxalurie byl paradoxně u neresekovaných pacientů. Tento výsledek byl v rozporu s literárními daty, např. Parks a spol. v roce 2003 publikovali studii, ve které pacienti s tenkostřevní resekcí měli průměrný odpad oxalátu v moči $0,63 \pm 0,06$ mmol/24 hod se signifikantním rozdílem proti neoperovaným pacientům s IBD (souhrnně CD i UC) s hodnotami $0,47 \pm 0,03$ mmol/24 hod ($p < 0,002$), kdy bylo zařazeno 30 a 30 pacientů,

nicméně se jednalo až na výjimky o muže (²⁴⁷). Hueppelshaeuser a spol. ve své práci z roku 2012 popsali průměrnou hodnotu oxalurie u pacientů po resekci ilea $0,70 \pm 0,46$ mmol/24 hod oproti $0,35 \pm 0,24$ mmol/24 hod u pacientů CD bez resekce, rozdíl byl statisticky významný s $p < 0,05$, nicméně se jednalo o převážně pediatrickou populaci (27 z 46 subjektů) a obě hodnocené skupiny obsahovaly výrazně odlišný počet pacientů (15 resp. 31) (²⁴⁸). V našem souboru byla oxalurie u skupiny s resekcí $0,59 \pm 0,47$ mmol/24 hod a $0,54 \pm 0,27$ mmol/24 hod u skupiny bez resekce ($p=0,562$), obě skupiny tedy dosahovaly hodnot položených spíše do středu mezi resekované a neresekované pacienty u obou výše uvedených prací.

V našem souboru nebyl prokázán ani signifikantní rozdíl při porovnání obou skupin pacientů s CD se zdravými kontrolami. Oxalurie u CD pacientů byla souhrnně $0,57 \pm 0,37$ mmol/24 hod, u kontrol $0,57 \pm 0,38$ ($p=0,723$). I tento výsledek není v koherenci s daty z literárních zdrojů. Torricelli et al. v roce 2020 prokázali signifikantně vyšší hladiny oxalátu v moči u pacientů s IBD oproti kontrolám, nicméně zde se jednalo o pacienty po kolektomii a o kontroly s anamnézou urolitiázy (²⁴⁹). McConnell a spol. popsali v roce 2002 významně vyšší hodnoty oxalurie u pacientů s CD proti zdravým kontrolám (²⁵⁰) a obdobně byla významně vyšší oxalurie u pacientů po tenkostěvné resekci proti neoperovaným dobrovolníkům v práci Bambacha a spol. z roku 1981 (²⁵¹). Literárním datům odpovídá pouze skutečnost, že skupina s osobní anamnézou litiázy měla hodnoty oxalurie vyšší než jedinci bez litiázy, i když rozdíl nedosáhl statistické významnosti. Toto popsal McConnell a spol, poměr oxalát/kreatinin byl 44 u pacientů s litiázou oproti hodnotě 23 u pacientů bez litiázy ($p=0,208$). V našem souboru byla oxalurie pacientů s litiázou $0,66 \pm 0,31$ mmol/den, bez litiázy $0,56 \pm 0,40$ ($p=0,248$).

Prvním ze sekundárních cílů bylo hodnocení citráturie obdobným způsobem jako u oxalurie. Skupina s resekcí dosahovala hypocitráturie poněkud častěji než skupina bez resekce, 35,3 % vs 31,0 %, nicméně rozdíl nebyl významný, $p=1,000$. Statisticky významného rozdílu bylo dosaženo až při srovnání skupiny bez resekce, popř. obou skupin s CD, se skupinou zdravých kontrol, ve které se hypocitráturie vyskytovala signifikantně méně často, 32,9 % u pacientů s CD vs 9,7 % u zdravých kontrol, $p=0,013$. Tento výsledek odpovídá například práci, ve které Hueppelshaeuser a spol. nepotvrdili významný rozdíl u pacientů s CD mezi skupinou s resekcí a bez resekce (²⁴⁸). Obdobných výsledků dosáhli i Parks a spol. (²⁴⁷). McConnell a spol. ve své práci popisují významně vyšší hodnoty citráturie u zdravé populace oproti pacientům s CD (²⁵⁰), což odpovídá i našim výsledkům. Hypocitráturie u pacientů s CD bude pravděpodobně způsobena malabsorpcí, popř. vlivem nižšího pH moče při průjmech.

Z hodnocení dalších laboratorních parametrů stojí za zvláštní hodnocení ještě hladina močové exkrece magnesia, kde nejnižších hodnot dosahovala resekovaná skupina, středních hodnot skupina s CD bez resekce a nejvyšších hodnot zdravé kontroly, $2,86 \pm 2,03$ mmol/24 hod, resp. $3,90 \pm 2,18$ mmol/24 hod, resp. $5,13 \pm 2,83$ mmol/24 hod. Rozdíl mezi resekovanou skupinou a zdravými kontrolami ($p=0,0003$), ale i resekovanou a neresekovanou skupinou byl signifikantní ($p=0,047$), skupina bez resekce oproti zdravým kontrolám nedosáhla významného rozdílu ($p=0,455$). Tento výsledek odpovídá očekáváním, neboť po resekcích může docházet ke ztrátám magnesia stolicí. Odpad magnesia v moči, podobně jako citraturie, je protektivním faktorem proti rozvoji urolitiázy, jejich nízké hodnoty mohou tedy vést k hypersaturaci moči oxalátovými krystaly. Blíže viz naše publikace (²¹⁵). Podobné výsledky byly zaznamenány i v jiných pracích. Parks et al. prokázali magnesurii $1,97 \pm 0,25$ mmol/24 hod u pacientů s anamnézou resekce pro IBD a $4,15 \pm 0,45$ u zdravých kontrol ($p < 0,01$). McConnell et al. popsali poměr Mg/kreatinin v moči $0,17$ u resekovaných a $0,32$ u kontrol ($p=0.012$) (^{247,250}).

Analýza dalších faktorů prokázala signifikantně vyšší výskyt hyperoxalurie ve skupině kuřáků. Výskyt hyperoxalurie u nekuřáků byl 29,6 %, u kuřáků do 5 cigaret denně 8,3 % a u kuřáků nad 5 cigaret denně 57,1 % ($p=0,030$). Podobný vliv mělo kouření i ve vztahu k citraturii, kuřáci vykazovali častěji patologicky nižší hodnoty. Citraturii pod $1,6$ mmol/24 hod mělo 17,3 % nekuřáků, 33,3 % kuřáků do 5 cigaret denně a 71,4 % kuřáků se spotřebou nad 5 cigaret za den. Toto není v zásadním rozporu s literárními daty. Např. Hamano et al. v roce 2005 popisovali poněkud vyšší výskyt kuřáků mezi pacienty s urolitiázou – 70.2 % vs. 25.1 % u nekuřáků ($p < 0.0001$) (²⁵²). Peerapen a Thongboonkerd ve své recentní práci zmiňují kouření jako možný rizikový faktor urolitiázy, nicméně bez jasného mechanismu a s nedostatečnými daty, neboť kvalitní metaanalýza prospektivních studií na toto téma dosud chybí (²⁵³).

Jedinci užívající pravidelně vitamín C mají signifikantně častěji významnou hypocitraturii, v našem souboru to bylo 39,4 % vs 20,3 % u těch, co vitamín C neužívají ($p=0,038$). Tuto skutečnost pozorovali již Sakly et al. v roce 1991, když podávání askorbové kyseliny krysám u nich vedlo k poklesu citrátu v moči (²⁵⁴). V novějších pracích je hodnocen spíše vztah vitamínu C k oxalurii, Lin et al. prezentovali kasuistiku pacienta, který po 2 letech užívání 2g kyseliny askorbové denně vyvinul akutní oxalátovou nefropatii a případ porovnávali s dalšími podobnými kasuistikami (²⁵⁵).

Mezi silné stránky této práce patří zejména její prospektivní design s jasně definovanými vstupními i vylučovacími kritérii a jednotný postup při analýze biologického materiálu. Dalším pozitivem bylo zařazení skupiny zdravých osob. Vstupní charakteristiky zařazených jedinců

v jednotlivých skupinách byly srovnatelné až na distribuci pohlaví. Ve skupině pacientů po IC resekci bylo významně více žen oproti mužům ve srovnání s ostatními skupinami, což bylo způsobeno patrně velikostí souboru. Předností bylo i nepřerušované sledování pacientů včetně endoskopií i při probíhající pandemii COVID-19, a to díky zavedení preventivního testování na COVID-19, což bylo zásadní pro zařazování pacientů, neboť relaps a vysoká aktivita patřily mezi vylučovací kritéria k účasti na studii (¹⁰¹). Předběžná data byla úspěšně prezentována na přední mezinárodní akci změřené na IBD – na kongresu ECCO, pořádaném 1.-4. března 2023 v Kodani v Dánsku (formou posteru – viz **Příloha č. 4**).

Největší limitací naší práce je její monocentrický design. Další limitací je celková velikost zkoumaného souboru, která limitovala dosažení statistické významnosti některých výsledků. Pacienti byli zařazováni v terciárním centru, tedy v pracovišti soustředícím spíše komplikovanější pacienty a s možností komplexního přístupu k léčbě i edukaci pacientů, což mohlo přispět k inkohereci našich výsledků z primárního a prvního sekundárního cíle s dostupnými literárními daty. Předpokládaným mechanismem ovlivnění výsledků jsou dlouhodobá dietní opatření u pacientů po resekcích, kteří se v určitých případech dlouhodobě vyhýbají některé rostlinné stravě, která jim dělá, popř. dělala před resekcí, největší potíže, a která může být zdrojem oxalátu. Pacienti před odběrem moči měli vysazenou suplementaci Mg a Ca, nedrželi ale žádnou speciální dietu. Vzhledem k tomu, že se jednalo o populaci stran urolitázy převážně asymptomatickou, nebyla do studie zahrnuta podrobnější analýza složení stravy testovaných osob. Případné rozdíly ve složení stravy by pak částečně mohly vysvětlovat některé rozdíly našich výsledků oproti některým literárním datům. Na druhou stranu některé močové parametry jsou dietou ovlivněny jen minimálně např. kalciurie, jak prokázali McIntosh a Seraglia (²³⁷).

4.5. Závěr

Naše práce se důkladně věnuje problematice urolitiázy u pacientů s CD a studuje močový odpad oxalátů a citrátů, jako důležitých faktorů v patogenezi jejího vzniku. Z našich dat vyplývá, že výskyt hyperoxalurie se významně neliší ve skupině pacientů s CD po IC resekci od skupiny pacientů s CD s IC postižením bez provedené resekce a obě skupiny se významně neliší od zdravých kontrol. Dle dostupných literárních dat je riziko urolitiázy u IBD asi dvakrát vyšší než u běžné populace, toto riziko tedy bude patrně podmíněno dalšími faktory než jen oxalurií. Jedním z těchto faktorů je vysoce pravděpodobně hypocitraturie, která se v naší práci vyskytovala signifikantně častěji u IBD pacientů než u kontrol, ale rozdíl mezi skupinami pacientů s CD s resekci a bez resekce nebyl významný. Dalším faktorem bude nízká exkrece magnesia, která byla prokázána u skupiny s resekci. Za rizikový faktor litiázy lze dle našich dat považovat i kouření, což naznačují některé literární zdroje, nicméně k definitivnímu potvrzení této hypotézy dosud chybí dostatek dat.

Vzhledem k výsledkům práce předpokládáme, že zavedení rutinního testování pacientů s IBD, resp. pacientů s CD po IC resekci, na hyperoxalurii, popř. další močové parametry pravděpodobně není v současnosti indikováno a je vyhrazeno nadále pacientům s anamnézou urolitiázy v rámci metafylaxe, ev. by mohlo být zváženo u pacientů s kumulací rizikových faktorů. Pro definitivní určení úlohy tohoto testování bude ovšem za potřebí dalšího výzkumu s větším množstvím zařazených pacientů.

5. Přehled literatury

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1
2. Gaspar SR da S, Mendonça T, Oliveira P, Oliveira T, Dias J, Lopes T. Urolithiasis and crohn's disease. *Urol Ann*. 2016;8(3):297-304. doi:10.4103/0974-7796.184879
3. Miyajima S, Ishii T, Watanabe M, Ueki T, Tanaka M. Risk factors for urolithiasis in patients with Crohn's disease. *Int J Urol*. 2021;28(2):220-224. doi:10.1111/iju.14442
4. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20-57. doi:10.1016/j.disamonth.2017.07.001
5. Nazzal L, Puri S, Goldfarb DS. Enteric hyperoxaluria: an important cause of end-stage kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):375-382. doi:10.1093/ndt/gfv005
6. Bianchi L, Gaiani F, Bizzarri B, et al. Renal lithiasis and inflammatory bowel diseases, an update on pediatric population. *Acta Biomed*. 2018;89(9-5):76-80. doi:10.23750/abm.v89i9-5.7908
7. Worcester EM. Stones from bowel disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2002;31(4):979-999. doi:10.1016/s0889-8529(02)00035-x
8. Zbořil V a kol. *Idiopatické Střevní Záněty*. Mladá fronta; 2018.
9. Wilks S: Morbid appearances in the intestines of Miss Bankes. *Lond Med Gaz* 1859;2:264-265.
10. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD: Regional ileitis:a pathologic and clinical entity. *J Am Med assoc* 1932;99:1323-1329.
11. Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2019;8(11):1970. Published 2019 Nov 14. doi:10.3390/jcm8111970.
12. *Mařatka Z. Colitis Ulcerosa. Česká Grafická Unie: Praha 1948.*
13. Iversen E, Bonnevie O, Anthonisen P, Riis P. An epidemiological model of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1968;3(6):593-610.
14. Douda T. Fertilita, gravidita a kojení u nemocných s idiopatickými střevními záněty. *Remedia* 2017;27:384–388.
15. Jarkovský J, Benešová K, Hejduk K, et al. Epidemiology, hospitalization and migration of patients with IBD under specialized care in the Czech Republic. *Gastroent Hepatol* 2017;71:501–509.
16. Jabandziev P, Pinkasova T, Kunovsky L, et al. Regional Incidence of Inflammatory Bowel Disease in a Czech Pediatric Population: 16 Years of Experience (2002-2017). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(5):586-592. doi:10.1097/MPG.0000000000002660.
17. Pasvol TJ, Horsfall L, Bloom S, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a population-based cohort study [published correction appears in *BMJ Open*. 2020 Aug 27;10(8):e036584corr1]. *BMJ Open*. 2020;10(7):e036584. Published 2020 Jul 19. doi:10.1136/bmjopen-2019-036584.

18. Burisch J, Pedersen N, Cučkovič-Čavka S, et al. EastWest gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63:588–597.
19. Loftus EV jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-1517.
20. Stepaniuk P, Bernstein CN, Targownik LE et al. Characterizaation of inflammatory bowel disease in elderly patients: a review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:327-333.
21. Peters LA, Perrigoue J, Mortha A, et al. A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet.* 2017;49(10):1437-1449. doi:10.1038/ng.3947.
22. Huang H, Fang M, Jostins L, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature.* 2017;547(7662):173-178. doi:10.1038/nature22969.
23. Mirkov MU, Verstockt B, Cleynen I. Genetics of inflammatory bowel disease: beyond NOD2. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(3):224-234. doi:10.1016/S2468-1253(16)30111-X.
24. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2011;474(7351):307-317. Published 2011 Jun 15. doi:10.1038/nature10209.
25. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:127-148. doi:10.1146/annurev-pathol-012615-044152.
26. Mehta M, Ahmed S, Dryden G. Immunopathophysiology of inflammatory bowel disease: how genetics link barrier dysfunction and innate immunity to inflammation. *Innate Immun.* 2017;23(6):497-505. doi:10.1177/1753425917722206.
27. Cohen LJ, Cho JH, Gevers D, Chu H. Genetic Factors and the Intestinal Microbiome Guide Development of Microbe-Based Therapies for Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2019;156(8):2174-2189. doi:10.1053/j.gastro.2019.03.017.
28. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:7247238. Published 2019 Dec 1. doi:10.1155/2019/7247238.
29. Kucharzik T, Maaser C, Lügering A, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(11):1068-1083. doi:10.1097/O1.mib.0000235827.21778.d5.
30. Bamias G, Nyce MR, De La Rue SA, Cominelli F; American College of Physicians; American Physiological Society. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med.* 2005;143(12):895-904. doi:10.7326/0003-4819-143-12-200512200-00007.
31. Yamamoto S, Ma X. Role of Nod2 in the development of Crohn’s disease. *Microbes Infect.* 2009;11(12):912-918. doi:10.1016/j.micinf.2009.06.005.
32. Strober W, Kitani A, Fuss I, Asano N, Watanabe T. The molecular basis of NOD2 susceptibility mutations in Crohn’s disease. *Mucosal Immunol.* 2008;1 Suppl 1(0 1):S5-S9. doi:10.1038/mi.2008.42.

33. Strober W, Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol.* 2011;4(5):484-495. doi:10.1038/mi.2011.29.
34. Kaser A, Blumberg RS. Autophagy, microbial sensing, endoplasmic reticulum stress, and epithelial function in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1738-1747. doi:10.1053/j.gastro.2011.02.048.
35. Magalhaes JG, Sorbara MT, Girardin SE, Philpott DJ. What is new with Nods?. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(1):29-34. doi:10.1016/j.coi.2010.12.003.
36. Murthy A, Li Y, Peng I, et al. A Crohn's disease variant in Atg16l1 enhances its degradation by caspase 3. *Nature.* 2014;506(7489):456-462. doi:10.1038/nature13044.
37. Ahern PP, Schiering C, Buonocore S, et al. Interleukin-23 drives intestinal inflammation through direct activity on T cells [published correction appears in *Immunity.* 2011 Mar 25;34(3):448]. *Immunity.* 2010;33(2):279-288. doi:10.1016/j.immuni.2010.08.010.
38. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461-1463. doi:10.1126/science.1135245.
39. Sun R, Hedl M, Abraham C. IL23 induces IL23R recycling and amplifies innate receptor-induced signalling and cytokines in human macrophages, and the IBD-protective IL23R R381Q variant modulates these outcomes. *Gut.* 2020;69(2):264-273. doi:10.1136/gutjnl-2018-316830.
40. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015;47(9):979-986. doi:10.1038/ng.3359.
41. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1-10. doi:10.1007/s12328-017-0813-5.
42. Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):331-345. doi:10.1038/s41575-019-0121-2.
43. Saleh M, Elson CO. Experimental inflammatory bowel disease: insights into the host-microbiota dialog. *Immunity.* 2011;34(3):293-302. doi:10.1016/j.immuni.2011.03.008.
44. Nell S, Suerbaum S, Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(8):564-577. doi:10.1038/nrmicro2403.
45. Zuo T, Kamm MA, Colombel JF, Ng SC. Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(7):440-452. doi:10.1038/s41575-018-0003-z.
46. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation?. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(10):573-584. doi:10.1038/nrgastro.2017.88.

47. Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, Edberg S, Medzhitov R. Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*. 2004;118(2):229-241. doi:10.1016/j.cell.2004.07.002.
48. Melgar S, Shanahan F. Inflammatory bowel disease—from mechanisms to treatment strategies. *Autoimmunity*. 2010;43(7):463-477. doi:10.3109/08916931003674709.
49. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs*. 2005;65(16):2253-2286. doi:10.2165/00003495-200565160-00002.
50. Lakatos PL. Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress?. *Dig Dis*. 2009;27(3):215-225. doi:10.1159/000228553.
51. Hibi T, Ogata H. Novel pathophysiological concepts of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2006;41(1):10-16. doi:10.1007/s00535-005-1744-3.
52. Dolan KT, Chang EB. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(1):10.1002/mnfr.201600129. doi:10.1002/mnfr.201600129.
53. Tsujikawa T, Ohta N, Nakamura T, et al. Medium-chain triglyceride-rich enteral nutrition is more effective than low-fat enteral nutrition in rat colitis, but is equal in enteritis. *J Gastroenterol*. 2001;36(10):673-680. doi:10.1007/s005350170030.
54. Kostovcikova K, Coufal S, Galanova N, et al. Diet Rich in Animal Protein Promotes Pro-inflammatory Macrophage Response and Exacerbates Colitis in Mice. *Front Immunol*. 2019;10:919. Published 2019 Apr 26. doi:10.3389/fimmu.2019.00919.
55. Monick MM, Powers LS, Walters K, et al. Identification of an autophagy defect in smokers' alveolar macrophages. *J Immunol*. 2010;185(9):5425-5435. doi:10.4049/jimmunol.1001603.
56. Ho SM, Lewis JD, Mayer EA, et al. Challenges in IBD Research: Environmental Triggers [published correction appears in *Inflamm Bowel Dis*. 2019 Nov 14;25(12):e171]. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(Suppl 2):S13-S23. doi:10.1093/ibd/izz076.
57. Engel MA, Neurath MF. New pathophysiological insights and modern treatment of IBD. *J Gastroenterol*. 2010;45(6):571-583. doi:10.1007/s00535-010-0219-3.
58. Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev*. 2005;206:277-295. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00293.x.
59. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev*. 2005;206:296-305. doi:10.1111/j.0105-2896.2005.00286.x.
60. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. *J Clin Med*. 2020;9(5):1273. Published 2020 Apr 28. doi:10.3390/jcm9051273.
61. Geremia A, Jewell DP. The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012;6(2):223-237. doi:10.1586/egh.11.107.
62. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med*. 2000;343(5):338-344. doi:10.1056/NEJM200008033430506.

63. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol.* 2005;174(8):4453-4460. doi:10.4049/jimmunol.174.8.4453.
64. Marks DJ, Harbord MW, MacAllister R, et al. Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation [published correction appears in *Lancet.* 2007 Jul 28;370(9584):318]. *Lancet.* 2006;367(9511):668-678. doi:10.1016/S0140-6736(06)68265-2.
65. Takatori H, Kanno Y, Watford WT, et al. Lymphoid tissue inducer-like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *J Exp Med.* 2009;206(1):35-41. doi:10.1084/jem.20072713.
66. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(1):362-381. doi:10.1002/ibd.21403.
67. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology.* 2006;131(1):117-129. doi:10.1053/j.gastro.2006.04.020.
68. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132710.
69. Breese E, Braegger CP, Corrigan CJ, Walker-Smith JA, MacDonald TT. Interleukin-2- and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology.* 1993;78(1):127-131.
70. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology.* 2005;129(2):550-564. doi:10.1016/j.gastro.2005.05.002.
71. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest.* 2004;113(10):1490-1497. doi:10.1172/JCI19836.
72. Di Sabatino A, Biancheri P, Rovedatti L, MacDonald TT, Corazza GR. New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(2):368-371. doi:10.1002/ibd.21735.
73. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. IL-6 programs T(H)-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nat Immunol.* 2007;8(9):967-974. doi:10.1038/ni1488.
74. Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2008;57(12):1682-1689. doi:10.1136/gut.2007.135053.
75. Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, et al. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol.* 2010;160(3):386-393. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04093.x.
76. Monteleone G, Monteleone I, Fina D, et al. Interleukin-21 enhances T-helper cell type I signaling and interferon-gamma production in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2005;128(3):687-694. doi:10.1053/j.gastro.2004.12.042.

77. Sarra M, Monteleone I, Stolfi C, et al. Interferon-gamma-expressing cells are a major source of interleukin-21 in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(8):1332-1339. doi:10.1002/ibd.21238.
78. Fina D, Sarra M, Fantini MC, et al. Regulation of gut inflammation and th17 cell response by interleukin-21. *Gastroenterology*. 2008;134(4):1038-1048. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.041.
79. Rubalcava NS, Gadepalli SK. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *Adv Pediatr*. 2021;68:121-142. doi:10.1016/j.yapd.2021.05.005.
80. Ehrmann J, Konečný M. Diagnostika a léčba idiopatických střevních zánětů. *Medicína pro praxi*. 2011;8(10):435-437.
81. Ďuricová D, Pfeiferová M, Bortlík M, Pipek B, et al. Kvalita života pacientů s idiopatickými střevními záněty v České republice – multicentrická studie. *Gastroent Hepatol* 2018;72(1):11–19. doi: <https://doi.org/10.14735/amgh201811>.
82. Gabalec L. Crohnova nemoc-klasifikace, diagnostika, léčba a kvalita života. *Interní medicína pro praxi* 2009;11(1):16-20.
83. Sostegni R, Daperno M, Scaglione N, Lavagna A, Rocca R, Pera A. Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17 Suppl 2:11-17. doi:10.1046/j.1365-2036.17.s2.17.x.
84. Fuller MK. Pediatric Inflammatory Bowel Disease: Special Considerations. *Surg Clin North Am*. 2019;99(6):1177-1183. doi:10.1016/j.suc.2019.08.008.
85. Pipek B., Farmakoterapie perianální Crohnovy choroby. *Remedia* 2019,29(1):64-66.
86. Minárikova P. Současné možnosti medikamentózní léčby idiopatických střevních zánětů. *Medicína po promoci* 2019;3:201-204.
87. Adler J, Dong S, Eder SJ, Dombkowski KJ; ImproveCareNow Pediatric IBD Learning Health System. Perianal Crohn Disease in a Large Multicenter Pediatric Collaborative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(5):e117-e124. doi:10.1097/MPG.0000000000001447.
88. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909.
89. Barnes EL, Hudson J, Eस्कilsen S, et al. Transmural Inflammation, Ileitis, and Granulomas at the Time of Proctocolectomy in Patients with Ulcerative Colitis Do Not Predict Future Development of Pouchitis. *Inflamm Intest Dis*. 2021;6(4):210-217. Published 2021 Oct 7. doi:10.1159/000519325.
90. Desai J, Elnaggar M, Hanfy AA, Doshi R. Toxic Megacolon: Background, Pathophysiology, Management Challenges and Solutions [published correction appears in *Clin Exp Gastroenterol*. 2021 Jul 19;14:309-310]. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:203-210. Published 2020 May 19. doi:10.2147/CEG.S200760.
91. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(12):1660-1666. doi:10.1002/ibd.20520.

92. Burisch J, Zammit SC, Ellul P, et al. Disease course of inflammatory bowel disease unclassified in a European population-based inception cohort: An Epi-IBD study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(6):996-1003. doi:10.1111/jgh.14563.
93. Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2009;3(4):277-281. doi:10.1016/j.crohns.2009.07.001.
94. Cleynen I, Boucher G, Jostins L, et al. Inherited determinants of Crohn's disease and ulcerative colitis phenotypes: a genetic association study. *Lancet*. 2016;387(10014):156-167. doi:10.1016/S0140-6736(15)00465-1.
95. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders [published correction appears in *J Crohns Colitis*. 2022 Aug 16;:]. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008.
96. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(9):1037-1043. doi:10.1080/00365520600554527.
97. Minariková P. Diagnostika idiopatických střevních zánětů. *Med po prom*;2021;6.
98. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. In: *UpToDate*, Post TW (Ed), Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com> (Accessed on October 17, 2023.).
99. Navrátil V, Dvoran P, Urana V, Ehrmann J, Procházka V. Je funkčná dyspepsia skutočne tak častá?. *Vnitr Lek*. 2018;64(10):903-910.
100. Koželuhová J, Balihar K, Kotyza J, Janská E, Matějovič M. Idiopatické střevní záněty jako rizikový faktor kolorektálního karcinomu. *Interní Med*. 2017; 19(5): 232-236. DOI: 10.36290/int.2017.058.
101. Novakova K, Falt P, Navratil V, et al. Routine SARS-CoV-2 RT-PCR testing before digestive endoscopy during the peak of the pandemic - a single tertiary center experience. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2021;165(4):380-385. doi:10.5507/bp.2021.064.
102. Machková N, Bortlík M, Bouzková E, et al. Jednobalonová enteroskopie u nemocných s Crohnovou chorobou. *Gastroent Hepatol* 2011;65:215–219.
103. *Tachecí I, et al. Kapslová Endoskopie. Hradec Králové; Nucleus HK, 2008.*
104. Cornaggia M, Leutner M, Mescoli C, et al. Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: the histology report. *Dig Liver Dis*. 2011;43 Suppl 4:S293-S303. doi:10.1016/S1590-8658(11)60585-9.
105. *Lukáš K, Hoch J, a Kol. Nemoci Střev. Praha, Grada Publishing 2018: 84-89.*
106. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-1395. doi:10.1056/NEJMoa0904492.

107. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial [published correction appears in *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2768]. *Lancet*. 2017;390(10114):2779-2789. doi:10.1016/S0140-6736(17)32641-7.
108. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-1583. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.031.
109. Raine T, Bonovas S, Burisch J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17. doi:10.1093/ecco-jcc/jjab178.
110. Ford AC, Khan KJ, Talley NJ, Moayyedi P. 5-aminosalicylates prevent relapse of Crohn's disease after surgically induced remission: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):413-420. doi:10.1038/ajg.2010.317.
111. Harris MS, Lichtenstein GR. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):996-1009. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04619.x.
112. Lukáš M. Možnosti medikamentózní léčby u Crohnovy nemoci a ulcerózní kolitidy, *Med. praxi* 2011; 8(9): 360–363.
113. O'Donnell S, O'Morain CA. Therapeutic benefits of budesonide in gastroenterology. *Ther Adv Chronic Dis*. 2010;1(4):177-186. doi:10.1177/2040622310379293.
114. Bortlík M, Ďuricová D, Douda T, et al. Doporučení pro po dávání biologické léčby pacientům s idiopatickými střevními záněty: čtvrté, aktualizované vydání. *Gastroent Hepatol* 2019;73(1):11–24.
115. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, Komarek A, Lukas M. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Oct;7(9):736-43. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.019. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23200919.
116. Koželuhová J, Balihar K, Janská E, Fremundová L, Matějovič M. Biologická terapie u pacientek s idiopatickými střevními záněty v graviditě. *Vnitr Lek*. 2014;60(7-8):630-634.
117. Mitrova K, Pipek B, Bortlik M, et al. Safety of Ustekinumab and Vedolizumab During Pregnancy-Pregnancy, Neonatal, and Infant Outcome: A Prospective Multicentre Study. *J Crohns Colitis*. 2022;16(12):1808-1815. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac086.
118. Bretto E, Ribaldone DG, Caviglia GP, Saracco GM, Bugianesi E, Frara S. Inflammatory Bowel Disease: Emerging Therapies and Future Treatment Strategies. *Biomedicines*. 2023;11(8):2249. Published 2023 Aug 11. doi:10.3390/biomedicines11082249.
119. Navrátil V. Probiotika a jejich použití v terapii gastrointestinálních onemocnění. *Prakt. lékáren*. 2022;18(3):156-159. doi:10.36290/lek.2022.032.
120. Šerclová Z, Ryska O, Bortlík M et al. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s nespecifickými střevními záněty – 2. část: Crohnova nemoc. *Gastro ent Hepatol* 2015; 69(3): 223–238. doi: 10.14735/amgh2015223.

121. Šerclová Z, Ryska O, Bortlík M et al. Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s idiopatickými střevními záněty – 3. část: ulcerózní kolitida, indikace k operaci. *Gastroent Hepatol* 2016; 70(3): 252–261. doi: 10.14735/amgh2015252.
122. Kozeluhova J, Kotyza J, Balihar K, et al. Risk of anal incontinence in women with inflammatory bowel diseases after delivery. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(6):328-333. doi:10.4149/BLL_2017_072a.
123. Shen B. Interventional inflammatory bowel disease: endoscopic therapy of complications of Crohn's disease. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2022;10:goac045. Published 2022 Sep 14. doi:10.1093/gastro/goac045.
124. Saha S, Patel N. What Should I Eat? Dietary Recommendations for Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2023;15(4):896. Published 2023 Feb 10. doi:10.3390/nu15040896.
125. Navrátil V, Cvekova S, Slodička P, Aiglová K, Pipek B, Falt P. Extraintestinal complications of inflammatory bowel diseases. Mimosřevní komplikace idiopatických střevních zánětů. *Vnitr Lek*. 2021;67(2):92-96.
126. Ferreira SD, Oliveira BB, Morsoletto AM, Martinelli AL, Troncon LE. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis. *J Gastroenterol Dig Dis*. 2018;3:4–11.
127. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-1992. doi:10.1097/MIB.0000000000000392
128. Bessissow T, Le NH, Rollet K, Afif W, Bitton A, Sebastiani G. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1937-1944. doi:10.1097/MIB.0000000000000832.
129. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53(5):1590-1599. doi:10.1002/hep.24247.
130. Sharma P, Aguilar R, Siddiqui OA, Nader MA. Secondary systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(5):504-511. doi:10.20524/aog.2017.0168.
131. Harpavat M, Keljo DJ, Regueiro MD. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(3):218-224. doi:10.1097/00004836-200403000-00005.
132. Jůzlová K., Krásová M. Herzogová J., Kožní problematika u pacientů s idiopatickými střevními záněty, *Gastroent Hepatol* 2017; 71(1): 40–48.
133. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(2):135-139. doi:10.1097/00054725-200403000-00012.
134. Casella G, Tontini GE, Bassotti G, et al. Neurological disorders and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8764-8782. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8764.
135. Czubkowski P, Osiecki M, Szymańska E, Kierkuś J. The risk of cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Med*. 2020;20(4):481-491. doi:10.1007/s10238-020-00639-y.

136. Sato H, Okada F, Matsumoto S, et al. Chest High-resolution Computed Tomography Findings in 601 Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Acad Radiol.* 2018;25(4):407-414. doi:10.1016/j.acra.2017.10.010.
137. Hrdlička L, Kohout P, Liberda M, et al. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu anémie u IBD. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(4): 280-285.
138. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(4):235-241.
139. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011;4(3):123-131. doi:10.1007/s12178-011-9085-8.
140. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res.* 2018;11(2):83-94. doi:10.14740/gr990w.
141. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 1995;332(14):924–933.
142. Goldberg DS, Camp A, Martinez-Camacho A, Forman L, Fortune B, Reddy KR. Risk of waitlist mortality in patients with primary sclerosing cholangitis and bacterial cholangitis. *Liver Transpl.* 2013;19(3):250-258. doi:10.1002/lt.23587.
143. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev.* 2012;12(1):14-17. doi:10.1016/j.autrev.2012.07.016.
144. Mir-Madjlessi SH, McHenry MC, Farmer RG. Liver abscess in Crohn's disease. Report of four cases and review of the literature. *Gastroenterology.* 1986;91(4):987-993.
145. van Bokhoven MM, Drenth JP, Nagengast FM. Leverabscessen als complicatie bij de ziekte van Crohn [Liver abscesses as a complication of Crohn's disease]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149(28):1584-1587.
146. Fojtík P., Urban O., Falt P., Novosad P., Výživa a sekundární osteoporóza, *Interní Med.* 2009; 11(12): 561–568.
147. Conly JM, Stein K, Worobetz L, Rutledge-Harding S. The contribution of vitamin K2 (menaquinones) produced by the intestinal microflora to human nutritional requirements for vitamin K. *Am J Gastroenterol.* 1994;89(6):915-923.
148. Buchman AL. Metabolic Bone Disease and Inflammatory Bowel Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG.* 2007;102. https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2007/06001/metabolic_bone_disease_and_inflammatory_bowel.12.aspx
149. Drlík L. Sweetův syndrom. *Dermatol. praxi* 2021; 15(3): 167–169.
150. Huang BL, Chandra S, Shih DQ. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Front Physiol.* 2012;3:13. Published 2012 Feb 6. doi:10.3389/fphys.2012.00013.
151. Georgiou G., Pasmatzis E., Monastirli A., Tsambaos D. (2006). Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Hosp. Chron.* 1, 158–168.

152. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7227-7236. doi:10.3748/wjg.v11.i46.7227.
153. Džambová M, Sečnicková Z, Rob F et al. Spinocelulární karcinom. *Čes Dermatoven* 2015; 5 (1): 7–18.
154. Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, Colombel JF, Torres J. Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A Review. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):95-104. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv153.
155. Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(5):623-628. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03746.x.
156. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol*. 2003;36(5):417-420. doi:10.1097/00004836-200305000-00012.
157. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology*. 2007;45(5):1267-1274. doi:10.1002/hep.21537.
158. Mady R, Grover W, Butrus S. Ocular complications of inflammatory bowel disease. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:438402. doi:10.1155/2015/438402.
159. Svozílková P., Hosová A., Fialová V., Štrofová H., Idiopatické střevní záněty a záněty oka, *Interní Med*. 2014; 16(2): 70–72.
160. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc*. 1986;61(2):140-145. doi:10.1016/s0025-6196(12)65200-8.
161. Maconi G, Bolzacchini E, Dell’Era A, Russo U, Ardizzone S, de Franchis R. Portal vein thrombosis in inflammatory bowel diseases: a single-center case series. *J Crohns Colitis*. 2012;6(3):362-367. doi:10.1016/j.crohns.2011.10.003.
162. Sinagra E, Aragona E, Romano C, et al. The role of portal vein thrombosis in the clinical course of inflammatory bowel diseases: report on three cases and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:916428. doi:10.1155/2012/916428.
163. Geissler A, Andus T, Roth M, et al. Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1995;345(8954):897-898. doi:10.1016/s0140-6736(95)90013-6.
164. Masuda H, Ishii U, Aoki N, et al. Ulcerative colitis associated with Takayasu’s disease in two patients who received proctocolectomy. *J Gastroenterol*. 2002;37(4):297-302. doi:10.1007/s005350200039.
165. Foroozan R, Sambursky R. Ocular myasthenia gravis and inflammatory bowel disease: a case report and literature review. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(9):1186-1187. doi:10.1136/bjo.87.9.1186.
166. Gower-Rousseau C, Reumaux D, Bellard M, Delecourt L, Ribet M, Colombel JF. Remission of myasthenia gravis after proctocolectomy in a patient with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(7):1136-1138.

167. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism?. *Gut*. 2004;53(4):542-548. doi:10.1136/gut.2003.025411.
168. Singh S, Kumar N, Loftus EV Jr, Kane SV. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(4):864-872. doi:10.1002/ibd.23011.
169. Houissa F, Salem M, Bouzaidi S, et al. Cerebral thrombosis in inflammatory bowel disease: a report of four cases. *J Crohns Colitis*. 2011;5(3):249-252. doi:10.1016/j.crohns.2010.12.010.
170. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):2036-2041. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.42029.x.
171. Gondim FA, Brannagan TH 3rd, Sander HW, Chin RL, Latov N. Peripheral neuropathy in patients with inflammatory bowel disease. *Brain*. 2005;128(Pt 4):867-879. doi:10.1093/brain/awh429.
172. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38]. *Lancet*. 2017;390(10100):1151-1210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
173. Schicho R, Marsche G, Storr M. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets*. 2015;16(3):181-188. doi:10.2174/1389450116666150202161500.
174. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):741-747. doi:10.1038/ajg.2011.63.
175. Hlinomaz O, Groch L, Meluzín J. Chapter 2.5. Ischemická choroba srdeční. In: Souček M, et al. *Vnitřní lékařství*. Grada Publishing, a.s. 2011. ISBN 978-80-904731-0-2.
176. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(3):. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.023.
177. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017;12:38. Published 2017 Aug 7. doi:10.1186/s13017-017-0150-5.
178. Nicolaidis S, Vasudevan A, Langenberg DV. Inflammatory bowel disease and superior mesenteric artery thromboembolism. *Intest Res*. 2020;18(1):130-133. doi:10.5217/ir.2019.00068.
179. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):469-479. doi:10.1016/j.crohns.2013.09.021.
180. Massart A, Hunt DP. Pulmonary Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med*. 2020;133(1):39-43. doi:10.1016/j.amjmed.2019.07.007.

181. Black H, Mendoza M, Murin S. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *Chest*. 2007;131(2):524-532. doi:10.1378/chest.06-1074.
182. Majewski S, Piotrowski W. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci*. 2015;11(6):1179-1188. doi:10.5114/aoms.2015.56343.
183. Janssen WJ, Bierig LN, Beuther DA, Miller YE. Stridor in a 47-year-old man with inflammatory bowel disease. *Chest*. 2006;129(4):1100-1106. doi:10.1378/chest.129.4.1100.
184. Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, Valentine JF. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis*. 2003;9(5):308-315. doi:10.1097/00054725-200309000-00004.
185. Ananthakrishnan AN, Attila T, Otterson MF, et al. Severe pulmonary toxicity after azathioprine/6-mercaptopurine initiation for the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(7):682-688. doi:10.1097/01.mcg.0000225577.81008.ee.
186. Imokawa S, Colby TV, Leslie KO, Helmers RA. Methotrexate pneumonitis: review of the literature and histopathological findings in nine patients. *Eur Respir J*. 2000;15(2):373-381. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15b25.x.
187. Lee HS, Jo KW, Shim TS, et al. Six Cases of Lung Injury Following Anti-tumour Necrosis Factor Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(11):1053-1057. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv135.
188. Ambruzs JM, Larsen CP. Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):699-714. doi:10.1016/j.rdc.2018.06.007.
189. Teplan V, Honsová E, Lukáš M. Renální onemocnění pacientů s idiopatickými střevními záněty. *Gastroent Hepatol* 2020; 74(3): 256–266. doi:10.14735/amgh2020256.
190. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(5):629-638. doi:10.1002/ibd.20099.
191. Popoola J, Muller AF, Pollock L, O'Donnell P, Carmichael P, Stevens P. Late onset interstitial nephritis associated with mesalazine treatment. *BMJ*. 1998;317(7161):795-797. doi:10.1136/bmj.317.7161.795.
192. Sattianayagam PT, Gillmore JD, Pinney JH, et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis. *Dig Dis Sci*. 2013;58(6):1689-1697. doi:10.1007/s10620-012-2549-x.
193. Selvaskandan H, Cheung CK, Muto M, Barratt J. New strategies and perspectives on managing IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(5):577-588. doi:10.1007/s10157-019-01700-1.
194. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, Feehally J, Barratt J. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int*. 2012;81(9):833-843. doi:10.1038/ki.2011.501.
195. Katsanos K, Tsianos EV. The kidneys in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2002;15:41–52.
196. Ishige T. Growth failure in pediatric onset inflammatory bowel disease: mechanisms, epidemiology, and management. *Transl Pediatr*. 2019;8(1):16-22. doi:10.21037/tp.2018.12.04.

197. Ballinger AB, Savage MO, Sanderson IR. Delayed puberty associated with inflammatory bowel disease. *Pediatr Res.* 2003;53(2):205-210. doi:10.1203/01.PDR.0000047510.65483.C9.
198. Rokyta R a Kol. *Fyziologie a Patologická Fyziologie: Pro Klinickou Praxi.* Grada Publishing, a.s. 2015. ISBN 978-80-247-4867-2.
199. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. *Healthcare (Basel).* 2023;11(3):424. Published 2023 Feb 2. doi:10.3390/healthcare11030424.
200. Thakore P, Liang TH. Urolithiasis. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 5, 2023.
201. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012;62(1):160-165. doi:10.1016/j.eururo.2012.03.052.
202. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16008. Published 2016 Feb 25. doi:10.1038/nrdp.2016.8.
203. Bartoníčková K, Horáčková M. Etiologie, diagnostika a léčba urolitiázy – aspekty urologické a nefrologické. *Aktual. v Nefrol.,* 2005; 11(2–3): 73–76.
204. Sobotka R, Hanuš T. Příčiny a rizikové faktory vzniku urolitiázy. *Urol. praxi,* 2012, 13 (1), p. 11–15.
205. Dimke H, Winther-Jensen M, Allin KH, Lund L, Jess T. Risk of Urolithiasis in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Danish Cohort Study 1977-2018. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(12):2532-2540.e2. doi:10.1016/j.cgh.2020.09.049.
206. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):226-235. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv138.
207. Chung MJ. Urolithiasis and nephrolithiasis. *JAAPA.* 2017;30(9):49-50. doi:10.1097/01.JAA.0000522145.52305.aa.
208. Espino-Grosso PM, Canales BK. Kidney Stones After Bariatric Surgery: Risk Assessment and Mitigation. *Bariatr Surg Pract Patient Care.* 2017;12(1):3-9. doi:10.1089/bari.2016.0048.
209. Gentle DL, Stoller ML, Jarrett TW, Ward JF, Geib KS, Wood AF. Protease inhibitor-induced urolithiasis. *Urology.* 1997;50(4):508-511. doi:10.1016/S0090-4295(97)00401-9.
210. Parkhomenko E, De Fazio A, Tran T, Thai J, Blum K, Gupta M. A Multi-Institutional Study of Struvite Stones: Patterns of Infection and Colonization. *J Endourol.* 2017;31(5):533-537. doi:10.1089/end.2016.0885.
211. Ma Q, Fang L, Su R, Ma L, Xie G, Cheng Y. Uric acid stones, clinical manifestations and therapeutic considerations. *Postgrad Med J.* 2018;94(1114):458-462. doi:10.1136/postgradmedj-2017-135332.
212. Eggermann T, Venghaus A, Zerres K. Cystinuria: an inborn cause of urolithiasis. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:19. Published 2012 Apr 5. doi:10.1186/1750-1172-7-19.

213. Teplan V, Lukáš M. Urolithiasis in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroent Hepatol* 2015; 69(6): 561-569. doi: 10.14735/amgh2015561.
214. Kumar R, Ghoshal UC, Singh G, Mittal RD. Infrequency of colonization with *Oxalobacter formigenes* in inflammatory bowel disease: possible role in renal stone formation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(12):1403-1409. doi:10.1111/j.1440-1746.2004.03510.x.
215. Navrátil V, Kunovský L, Pipek B, Křivinka J, Zapletalová J, Falt P. Snížená hladina magnesia v moči po ileokolické resekci u pacientů s Crohnovou chorobou. *Gastroent Hepatol* 2024; 79 (1): In press.
216. *Kawaciuk I. Urologie. Galén 2009. ISBN 978-80-7262-626-7.*
217. *Teplan V a Kol. Infekce Ledvin a Močových Cest: V Dospělém a Dětském Věku. Grada, 2004. ISBN 80-247-0566-4.*
218. Ůrge T, Běhounek P, Janda V, Eret V, Hora M. Renální kolika. *Urol. praxe* 2016; 17(5): 210-213.
219. Vidlář A, Burešová E, Hrabec M, Študent V. Urolitiáza – diagnostika a léčba. *Med. praxi*. 2011;8(1):24-26.
220. Sorensen MD, Harper JD, Borofsky MS, et al. Removal of Small, Asymptomatic Kidney Stones and Incidence of Relapse. *N Engl J Med*. 2022;387(6):506-513. doi:10.1056/NEJMoa2204253.
221. Gottlieb M, Long B, Koyfman A. The evaluation and management of urolithiasis in the ED: A review of the literature. *Am J Emerg Med*. 2018;36(4):699-706. doi:10.1016/j.ajem.2018.01.003.
222. Türk C, Petřík A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol*. 2016;69(3):468-474. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.040.
223. Manzoor H, Saikali SW. Renal Extracorporeal Lithotripsy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 25, 2023.
224. Setthawong V, Srisubat A, Potisat S, Lojanapiwat B, Pattanittum P. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) versus percutaneous nephrolithotomy (PCNL) or retrograde intrarenal surgery (RIRS) for kidney stones. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;8(8):CD007044. Published 2023 Aug 1. doi:10.1002/14651858.CD007044.pub4.
225. Meldrum KK, Mathews R, Gearhart JP. Hugh Hampton Young: a pioneer in pediatric urology. *J Urol*. 2001;166(4):1415-1417. doi:10.1016/s0022-5347(05)65797-7.
226. Wason SE, Monfared S, Ionson A, Klett DE, Leslie SW. Ureterscopy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 30, 2023.
227. Massey L. Magnesium therapy for nephrolithiasis. *Magnes Res*. 2005;18(2):123-126.
228. Duncan SH, Richardson AJ, Kaul P, Holmes RP, Allison MJ, Stewart CS. *Oxalobacter formigenes* and its potential role in human health. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68(8):3841-3847. doi:10.1128/AEM.68.8.3841-3847.2002.
229. Lieske JC, Goldfarb DS, De Simone C et al. Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney Int* 2005; 68 (3): 1244–1249.

230. Troxel SA, Sidhu H, Kaul P, Low RK. Intestinal Oxalobacter formigenes colonization in calcium oxalate stone formers and its relation to urinary oxalate. *J Endourol.* 2003;17(3):173-176. doi:10.1089/089277903321618743.
231. Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol.* 2015;4(2):235-244. doi:10.5527/wjn.v4.i2.235.
232. Shah A, Leslie SW, Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 17, 2023.
233. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-2100. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x.
234. Grossman W. The current urinary stone wave in central Europe. *Br J Urol.* 1938;10:46–54.
235. Black JM. Oxaluria in British Troops in India *Br Med J* 1945; 1 :590 doi:10.1136.
236. Hodgkinson A. The urinary excretion of oxalic acid in nephrolithiasis. *Proc R Soc Med.* 1958;51(11):970-971.
237. McIntosh HW, Seraglia M. Urinary Excretion of Calcium and Citrate in Normal Individuals and Stone Formers with Variation in Calcium Intake. *Can Med Assoc J.* 1963;89(24):1242-1243.
238. Takasaki E. Urinary magnesium and oxalic acid excretion in patients with recurrent oxalate urolithiasis. *Invest Urol.* 1975;12(4):251-254.
239. Maratka Z, Nedbal J. Urolithiasis as a complication of the surgical treatment of ulcerative colitis *Gut* 1964;5:214-217. doi:10.1136/gut.5.3.214.
240. Smith LH, Fromm H, Hofmann AF. Acquired hyperoxaluria, nephrolithiasis, and intestinal disease. Description of a syndrome. *N Engl J Med.* 1972;286(26):1371-1375. doi:10.1056/NEJM197206292862601.
241. Stauffer JQ, Humphreys MH, Weir GJ. Acquired hyperoxaluria with regional enteritis after ileal resection. Role of dietary oxalate. *Ann Intern Med.* 1973;79(3):383-391. doi:10.7326/0003-4819-79-3-383.
242. Elliot JS, Soles WP. Excretion of calcium and citric acid in patients with small bowel disease. *J Urol.* 1974;111(6):810-812. doi:10.1016/s0022-5347(17)60082-x.
243. Barilla DE, Notz C, Kennedy D, Pak CY. Renal oxalate excretion following oral oxalate loads in patients with ileal disease and with renal and absorptive hypercalciurias. Effect of calcium and magnesium. *Am J Med.* 1978;64(4):579-585. doi:10.1016/0002-9343(78)90576-4.
244. Wise L, Stein T. Biliary and urinary calculi: pathogenesis following small bowel bypass for obesity. *Arch Surg.* 1975;110(8):1043-1047. doi:10.1001/archsurg.1975.01360140187037.
245. Ogilvie D, McCollum JP, Packer S, et al. Urinary outputs of oxalate, calcium, and magnesium in children with intestinal disorders. Potential cause of renal calculi. *Arch Dis Child.* 1976;51(10):790-795. doi:10.1136/adc.51.10.790.

246. Caspary WF, Tönissen J, Lankisch PG. "Enteral" hyperoxaluria. Effect of cholestyramine, calcium, neomycin, and bile acids on intestinal oxalate absorption in man. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)*. 1977;24(3):193-200.
247. Parks JH, Worcester EM, O'Connor RC, Coe FL. Urine stone risk factors in nephrolithiasis patients with and without bowel disease. *Kidney Int*. 2003;63(1):255-265. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00725.x.
248. Hueppelshaeuser R, von Unruh GE, Habbig S, et al. Enteric hyperoxaluria, recurrent urolithiasis, and systemic oxalosis in patients with Crohn's disease. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(7):1103-1109. doi:10.1007/s00467-012-2126-8.
249. Torricelli FC, Reichard C, Monga M. Urolithiasis in complicated inflammatory bowel disease: a comprehensive analysis of urine profile and stone composition. *Int Urol Nephrol*. 2021;53(2):205-209. doi:10.1007/s11255-020-02649-x.
250. McConnell N, Campbell S, Gillanders I, Rolton H, Danesh B. Risk factors for developing renal stones in inflammatory bowel disease. *BJU Int*. 2002;89(9):835-841. doi:10.1046/j.1464-410x.2002.02739.x.
251. Bambach CP, Robertson WG, Peacock M, Hill GL. Effect of intestinal surgery on the risk of urinary stone formation. *Gut*. 1981;22(4):257-263. doi:10.1136/gut.22.4.257.
252. Hamano S, Nakatsu H, Suzuki N, Tomioka S, Tanaka M, Murakami S. Kidney stone disease and risk factors for coronary heart disease. *Int J Urol*. 2005;12(10):859-863. doi:10.1111/j.1442-2042.2005.01160.x.
253. Peerapen P, Thongboonkerd V. Kidney Stone Prevention. *Adv Nutr*. 2023;14(3):555-569. doi:10.1016/j.advnut.2023.03.002.
254. Sakly R, Zarrouk K, Hedhili A, Achour A, Kallel Z, Mbazzaa A. Effets de l'administration de fortes doses d'acide ascorbique sur les facteurs de la lithogenèse chez le rat [The effects of high-dose ascorbic acid administration on the factors of lithogenesis in the rat]. *Ann Urol (Paris)*. 1991;25(5):242-245.
255. Lin WV, Turin CG, McCormick DW, Haas C, Constantine G. Ascorbic acid-induced oxalate nephropathy: a case report and discussion of pathologic mechanisms. *CEN Case Rep*. 2019;8(1):67-70. doi:10.1007/s13730-018-0366-6.

6. Přílohy

Příloha č. 1

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

PROBIOTIKA A JEJICH POUŽITÍ V TERAPII GASTROINTESTINÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍ

<https://doi.org/10.36290/lek.2022.032>

Probiotika a jejich použití v terapii gastrointestinálních onemocnění

Vít Navrátil

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, Fakultní nemocnice Olomouc

Probiotika jsou přípravky obsahující živé mikroorganismy, které svým působením mohou vést ke zlepšení zdravotního stavu příjemce. V posledních letech jsou nejen často inzerována, ale také studována co do jejich efektivity a bezpečnosti. Pravděpodobně nejlépe prozkoumané druhy jsou *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* a kmen *Escherichia coli* Nissle 1917. Jejich působení je komplexní a zahrnuje imunomodulaci, potlačení růstu patogenů a zlepšení bariérové funkce střevního epitelu. Jejich využití je v celé řadě onemocnění a stavů, zejména v gastroenterologických indikacích. Nicméně vědecká data ohledně jejich použití jsou často sporná, je tedy třeba vždy zvážit správnou indikaci k jejich užití.

Clíčová slova: probiotika, mikroorganismy, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Escherichia coli* Nissle 1917, průjem.

Probiotics and their use in treatment of gastrointestinal disorders

Probiotics are agents containing living microorganisms that could cause improvement of health condition of the recipient. Recently they are not only often advertised, but also studied regarding their effectiveness and safety. Probably the most-studied species are *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* and strain *Escherichia coli* Nissle 1917. Their effect is complex and include immunomodulation, suppression of pathogen growth and improvement of barrier function of the gut epithelium. They are used in a whole range of diseases and conditions, especially in gastroenterological indications. Nevertheless, scientific data regarding their usage are often disputable, so it is important to always consider the correct indication to use them.

Key words: probiotics, microorganisms, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Escherichia coli* Nissle 1917, diarrhea.

Úvod

Probiotika jsou přípravky obsahující živé mikroorganismy, které svým působením mohou vést ke zlepšení zdravotního stavu příjemce. Na trhu se s nimi setkáváme jako s registrovanými léčivými přípravky, vázanými na lékařský předpis i volně prodejnými, popřípadě jsou probiotika dostupná jako doplňky stravy. Přestože bývají často považována jen za „podpůrnou terapii“, mají své důležité místo v terapii celé řady stavů, zejména gastroenterologických onemocnění.

Historie a rozdělení

Termín „probiotika“ použili poprvé Lilly a Stillwell v roce 1965, když prokázali stimu-

laci růstu jednoho druhu prvoka za přispění látek produkovaných jiným prvokem (1), což odpovídá jazykovému významu slova, které lze ze starořeckého *prós bios* přeložit jako „směřující k životu“ nebo „pro život“. Později byl tento pojem používán pro krmné směsi a doplňky určené nejprve pro hospodářská zvířata a později i pro lidi (2). Dnešní význam se ustálil až později, z literárních zdrojů lze zmínit zejména Fullerovu definici z roku 1989: Probiotika jsou živé mikrobiální krmné a potravní doplňky, které příznivě ovlivňují hostitele zlepšením jeho střevní mikrobiocenózy (3). Současná definice je z roku 2014 a vychází z konsenzu specialistů z Mezinárodní vědecké

asociace pro prebiotika a probiotika (ISAPP): Probiotika jsou živé organismy, které pokud jsou podány v adekvátním množství, působí zdravotní benefit hostiteli (4).

Historie používání probiotik je ale daleko starší. Historické zmínky o kvašených mléčných produktech sahají až do doby 3 500 let před naším letopočtem a techniky molekulární archeologie datují jejich existenci i před téměř 10 000 lety. Kysané mléko užívala i armáda Mongolské říše při svých výbojích pod vedením Čingischána. Značnou popularitu měly mléčné kvašené produkty vždy i v oblasti dnešního blízkého východu – například slovo jogurt pochází z turečtiny z výrazu pro

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Vít Navrátil, Vít.Navratil@fnol.cz
II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2022;18(3):156-159
Článek přijat redakcí: 28. 2. 2022
Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2022

zhuštění či sražení se. Z vědecké historie je třeba zmínit objev bakterií produkujících kyselinu mléčnou (Pasteur 1857) a objev *Bifidobacterium spp.* (Tissier 1889) s prvními zmínkami o jejich použití v léčbě gastroenteritid. Větší pozornosti vědecké obce byla myšlenka použití probiotik vystavena až v roce 1908 díky Mečnikovovi, který ve své práci zvažoval možný vliv příznivých mikroorganismů na prodloužení života a který bývá označován jako otec probiotik. Tuto myšlenku rozvinul po inspiraci od bulharského lékaře Grigorova v roce 1905, který identifikoval kmeny *Lactobacillus* (L.) v tradičním bulharském kysaném mléce (5). V roce 1917 popsali prof. Alfred Nissle nepatogenní kmen *Escherichia (E.) coli*, který dokázal potlačit růst jiných mikrobů. Tento kmen byl původně izolován ze střevní flóry dvou vojáků v srbochorvatské Dobruždi za první světové války, kteří jako jediní ze své roty neonemocněli střevní dyzenterii. Tento kmen se nadále využívá jako hlavní složka probiotického léku k terapii ulcerózní kolitidy (6).

Kromě probiotik se setkáváme i s pojmy prebiotika a synbiotika. Jako prebiotika označujeme selektivně fermentované ingredience, které umožňují specifické změny ve složení a/nebo aktivitě střevní mikroflóry, což má příznivý vliv na hostitelovo prospívání a zdravotní stav (7). Jde zjednodušeně o výživné substráty pro příznivě působící mikroorganismy v lidském střevě. Většinou se jedná o různé nestravitelné oligosacharidy. Synbiotika poté označují produkty obsahující probiotickou i prebiotickou složku, přičemž se očekává jejich synergický efekt. Typickým představitelem je jogurt, neboť obsahuje bifidobakterie a oligofruktózu (2).

Mechanismus účinku

Mikrobiota je soubor komenzálů i potenciálně patogenních mikroorganismů v našem těle. Mikrobiom představuje genom mikrobioty, nicméně tyto dva termíny bývají často zaměňovány. Jako střevní mikrobiota je označován ekosystém ve střevě obsahující více než 1000 druhů se 7000 kmeny bakterií, parazitů, plísní i virů (8).

Princip působení probiotik je dosti komplexní a dle dosavadních vědeckých prací se skládá z několika mechanismů. Mezi ně patří navození imunomodulace, ochrana proti

fyzilogickému stresu, potlačení patogenů, modulační funkce střevní mikrobioty a zlepšení bariérové funkce střevního epitelu. Výzkum mechanismů účinku probiotik je značně limitován nutností použití in vitro buněčných kultur a animálních modelů, které nemohou zcela dokonale odpovídat interakcím mezi mikrobiotou a hostitelem u člověka (9).

Imunomodulace

Střevní mikrobiota je schopna stimulovat střevní lymfatickou tkáň (gut-associated lymphoid tissue – GALT) a ovlivnit tak přirozenou imunitu hostitele. Tato stimulace probíhá díky aktivitě antigen prezentujících buněk, které interagují s mikrobiotou ve střevě a které dále ovlivňují další složky imunitního systému (10). Vědecké studie předkládají celou řadu efektů, které takto vznikají a mají dopad na ovlivnění zánětlivé odpovědi, expresi s imunitou souvisejících genů, popř. hladiny imunitních markerů a zánětlivých působků, jako např. C-reaktivní protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-8, tumor nekrotizující faktor (TNF)- α , interferon (INF)- γ atd. Tyto mechanismy mohou vést jak k protizánětlivému, tak i k prozánětlivému účinku, je proto důležité, v jakém kontextu jsou probiotika podávána, což dává prostor pro další výzkum (9).

Ochrana proti patogenům

Probiotické kmeny dokážou adherovat ke střevnímu epitelu a tímto fyzikálně blokovat adhezenci patogenů, což v důsledku omezuje možnost patogenů kolonizovat hostitele. Toto bylo prokázáno například u *L. acidophilus* LAP5, popř. u *L. fermentum* LF33 ve vztahu ke kmenům *Salmonella* u myši (11). Jiné probiotické bakterie dokážou produkovat bakteriociny, působky vykazující antimikrobiální aktivitu, popřípadě narušují schopnost mezibuněčné komunikace v kolonii – quorum sensing, čímž snižují patogenitu mikrobů (9).

Zlepšení bariérové funkce epitelu

Stabilizace funkce střevní bariéry je zprostředkována několika mechanismy, jako je up-regulace proteinů těsných spojení (tight-junction), navýšení sekrece hlenu pomocí stimulace MUC1-3 v epitelálních buňkách,

zvýšení hladiny butyrátu a úpravou transepiteliálního elektrického odporu (12).

Modulace mikrobioty

Jako jeden z předních efektů probiotik byl opakovaně popisován příznivý vliv na složení hostitelské mikrobioty, zvláště ve smyslu potlačení hnilobných bakterií (zejm. rod *Proteus*). Nicméně některé práce ukazují, že dopad probiotik na složení mikrobioty zdravých subjektů se zásadně neliší od placeba (13). Funkce probiotik je ale významná při alteraci střevní mikroflóry, například v případech otravy nebo po antibiotické léčbě, kdy napomáhají bránit kolonizaci patologickou flórou tím, že „drží místo“ uvolněné po výše uvedeném inzultu. Nicméně i tento mechanismus nebyl dosud zcela jasně prokázán (9).

Ostatní mechanismy působení

Probiotika ke svému účinku musí být odolná proti působení žlučových kyselin, některé probiotické kmeny proto produkují hydrolyzázy žlučových kyselin, které vykazují příznivé metabolické působení na organismus hostitele včetně poklesu hmotnosti, redukce cholesterolu a jaterních triglyceridů. Dále je studován vliv mikrobioty na CNS a ovlivnění osy střev-mozek. Některá probiotika by mohla mít anxiolytický, antidepressivní či nociceptivní efekt, což bylo pozorováno u laboratorních myši v experimentu, nicméně u lidí tyto efekty dosud nebyly prokázány (9). Dalším možným pozitivním přínosem některých probiotických mikroorganismů může být produkce dalších hostiteli prospěšných substancí, jako jsou např. vitaminy a mastné kyseliny s krátkým řetězcem, například kyselina máslá.

Složení probiotik

Aby bylo probiotikum účinné a bezpečné, musí splnit celou řadu kritérií. Základním předpokladem je vyloučení patogenity a toxicity, tedy hostiteli nesmí být škodlivý ani daný mikroorganismus, ani látky, které produkuje. Dalším požadavkem je možnost technického zpracování probiotika tak, aby mikroorganismy zůstaly živé a vydržely takto po celou dobu použitelnosti, a to v dostatečné viabilitě, aby mohly kolonizovat střevo a adherovat k epitelu. Třetí kritérium je odolnost probiotika vůči nepříznivým vlivům během průchodu lidským

AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE

PROBIOTIKA A JEJICH POUŽITÍ V TERAPII GASTROINTESTINÁLNÍCH ONEMOCNĚNÍ

zažívacím traktem, tedy odolnost zejména vůči žlučové kyselině, působení žlučových kyselin a pankreatické šťávy. Těto odolnosti bývá dosahováno zejména dodáním dostatečného množství živých mikroorganismů, popřípadě dalšími úpravami, např. acidorezistentním obalem a podobně. Přirozeně toto splňují například kysané mléčné produkty. Posledním ze základních požadavků je prokazatelně příznivý vliv na zdravotní stav hostitele (10, 14). Produkty splňující všechny výše uvedené požadavky mohou být registrovány jako léčivé přípravky, je tedy možno je použít k léčbě. Pokud se jedná jen o netoxický a nepatogenní přípravek při nesplnění všech ostatních kritérií, bývá zařazen mezi doplňky stravy.

Přehled nejčastěji používaných mikroorganismů v probiotikách viz Tab. 1.

Probiotický efekt může mít i celá řada potravin. Typickými zástupci jsou fermentované potraviny, zvláště kysané mléčné produkty jako jogurty a kefir. Jedná se o přirozená synbiotika, neboť obsahují nejen probiotické bakterie, ale i prebiotickou složku v podobě mléčných oligosacharidů. Tyto produkty nesplňují kritéria pro označení za probiotikum, většinou pro nedefinovatelnou mikrobiální složení (4). Podobně je tomu i s mateřským mlékem.

Specifické postavení má fekální bakteriotherapie (jinak též transplantace stolice). Jedná se o podání fekálního roztoku od zdravého dárce nemocnému příjemci. Forma podání bývá nejčastěji koloskopicky, nazojejunální sondou, popř. vysokým klyzmatem. Variantou jsou i acidorezistentní kapsle. Na rozdíl od probiotik sensu stricto se přenáší celá mikrobiota dárce s cílem obnovit diverzitu mikroflóry příjemce a tímto potlačit patologickou flóru (15). Složení přípravku tedy závisí na dárci a lze jej jen těžko predikovat. Indikována je v terapii recidivujících klostridiových infekcí, nicméně experimentálně se používá u celé řady dalších onemocnění.

Klinické použití

Akutní průjem, cestovatelský průjem

Celá řada studií podporuje využití kmene *L. rhamnosus* GG a *L. reuteri* u dětí s akutní

rotavirovou infekcí či při průjmu způsobeném nejasným patogenem. Dle dostupných dat dochází při probiotické léčbě ke zkrácení akutního průměrného onemocnění o 1–2 dny. Kromě laktobacilů byly použity i sacharomycety, streptokoky a enterokoky. Podobná situace je i u cestovatelských průjmů, kde je možno probiotika využít i pro jejich prevenci v případě cestování do rizikových oblastí (14, 16).

Postantibiotický průjem

Průjmy související s antibiotickou terapií se dle použitého antibiotika mohou objevit až u jedné třetiny pacientů a k jejich rozvoji může dojít již během léčby, ale i s odstupem několika týdnů. Rizikové jsou zejména aminopeniciliny, linkosamidy a některé cefalosporiny. Probiotická léčba bývá hojně využívána v jejich prevenci i léčbě. V této indikaci se nejčastěji používají laktobacily a *Saccharomyces boulardii*, nicméně zcela spolehlivá léčba není dosud známá (17).

Infekce *Clostridioides difficile*

Přibližně 30 % postantibiotických průjmů je způsobeno toxinem bakterie *Clostridioides difficile*, která může způsobit nebezpečnou pseudomembranózní kolitidu, jejíž výskyt se přechodně zvýšil v souvislosti s excesivním použitím antibiotik během pandemie covidu-19. Probiotická terapie má význam zejména v prevenci tohoto onemocnění, výsledky v terapii jsou v současné době nepřesvědčivé. Většina nemocných dobře reaguje na terapii metronidazolem či perorálním vankomycinem, nicméně problémem jsou časté recidivy. V jejich řešení mají místo i probiotika, nicméně při selhání léčby je na místě fekální bakteriotherapie od zdravého dárce (15, 17, 18).

Syndrom dráždivého tračníku

Syndrom dráždivého tračníku (irritable bowel syndrome – IBS) je funkční onemocnění střeva vyznačující se souborem příznaků, jako je bolest břicha, nadýmání, diskomfort a změna defekačního stereotypu. Podíl na vzniku potíží má pravděpodobně i nerovnováha ve střevní mikrobiotě včetně ev. bakteriálního přerůstání v tenkém střevě, což může vést k fermentaci a k nadýmání.

Tab. 1. Nejčastější mikroorganismy obsažené v probiotikách

Bakterie
Rod Lactobacillus
<i>L. acidophilus</i>
<i>L. bulgaricus</i>
<i>L. casei</i>
<i>L. crispatus</i>
<i>L. fermentum</i>
<i>L. gasseri</i>
<i>L. johnsonii</i>
<i>L. lactis</i>
<i>L. plantarum</i>
<i>L. reuteri</i>
<i>L. rhamnosus</i> GG
Rod Bifidobacterium
<i>B. adolescentis</i>
<i>B. animalis</i>
<i>B. bifidum</i>
<i>B. breve</i>
<i>B. infantis</i>
<i>B. lactis</i>
<i>B. longum</i>
Bacillus cereus
<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
Streptococcus thermophilus
Kvasinky
<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>Saccharomyces florentinus</i>
Adaptováno podle (13, 18)

Důležitou roli v patogenezi hraje i ovlivnění osy střevno–mozek. V terapii se z probiotik používají nejvíce laktobacily a bifidobakterie, popř. kombinované přípravky obsahující více bakteriálních kmenů.

Idiopatické střevní záněty

Pacienti s idiopatickými střevními záněty (inflammatory bowel disease – IBD) představují stále rostoucí skupinu zejména v populaci se „západním stylem života“. Jedná se o imunitně podmíněná onemocnění nejasné etiologie. Na rozdíl od Crohnovy choroby (CD), kde probiotika neměla signifikantní efekt na indukci a udržení remise, u ulcerózní kolitidy (UC) byla popsána efektivita podávání *E. coli* Nissle 1917 srovnatelná se standardní léčbou aminosalicyláty (19). Příznivý efekt byl popsán i u kombinovaného doplňku stravy s obsahem 8 kmenů, který byl efektivní i v prevenci a léčbě pouchitidy, tedy zánětu zásobníku vytvořeného ze ilea u pacientů po totální proktokolektomii pro UC (17, 19).

Alergie a atopický ekzém

Až 20 % populace západního světa trpí nějakou formou alergie či atopie. Tyto stavy jsou často provázeny abnormalitami ve střevní mikroflóře. Ve studiích na pediatrické populaci bylo prokázáno snížení výskytu alergií i atopií při užívání probiotik, konkrétně nepatogenní *E. coli*, *L. rhamnosus* GG a LC705, *B. breve* Bb99 a *Propionibacterium freudenreichii* spp. shermanii JS (2).

Hepatologie

Příznivý efekt byl popsán u podávání probiotika s obsahem bakterie *Enterococcus faecium* v terapii jaterní encefalopatie, kdy došlo nejen ke zlepšení klinického stavu, ale i EEG nálezu a poklesu hladiny amoniaku. Ještě slibnější se jeví synbiotikum, kde je *Enterococcus faecium* kombinován s prebiotickou směsí fruktooligosacharidů.

Důsledkem bakteriálního přerůstání v tenkém střevě, které postihuje 50–70 % pacientů s cirhózou jater, může být bakteriální translokace. Ta vede k infekčním komplikacím, např. ke spontánní bakteriální peritonitidě. Použití *E. coli* Nissle 1917 mělo vliv na pokles endotoxemie, nicméně problematika ještě vyžaduje další studium (16).

Pediatrické indikace

Podávání probiotik bylo navrženo jako preventivní opatření proti rozvoji nekrotizující enterokolitidy u nedonošených dětí s nízkou porodní hmotností, používány byly zejména

laktobacily a bifidobakterie. Podle některých prací mělo podávání *L. reuteri* pozitivní vliv na kojenecké koliky. Nicméně dostupná data zatím nejsou zcela přesvědčivá a rutinní podávání probiotik není zatím doporučováno (20).

Ostatní použití

Mimo výše uvedené jsou probiotika používána i při léčbě infekce *Helicobacter pylori*, a to ke zmírnění nežádoucích účinků kombinované antibiotické terapie a pravděpodobně mohou působit i profylakticky proti recidivě infekce. Lokální i systémová aplikace probiotik se používá jako součást léčby recidivujících močopohlavních infekcí, zejména vaginální kandidózy, kde se nejvíce používají laktobacily. Některé práce na animálních modelech popisují i možný vliv probiotik na snížení rizika vzniku kolorektálního karcinomu (KRCA), nicméně na lidské populaci tento příznivý efekt nebyl dosud potvrzen. Ačkoli jsou probiotika užívána nejčastěji při průjmech, literární data odkazují i na efekt na zácpu, použité byly bakterie *E. coli* Nissle 1917 a *L. casei* Shirota. V neposlední řadě je možno použít kombinaci laktobacilů a bifidobakterií, popř. *E. coli* Nissle 1917 k léčbě symptomatické nekomplikované divertikulární nemoci (2, 14, 16, 21).

Efekt neprokázán

Studie hodnotící vliv probiotik na akutní pankreatitidu neprokázaly efekt snižující výskyt infekčních komplikací, mortalitu, délku hospitalizace či na další důležité parametry.

Podobně nebyl prokázán efekt probiotik na navození či udržení remise či na prevenci pooperační rekurence u Crohnovy nemoci. Je očekáván příznivý vliv probiotik na nealkoholickou steatohepatitidu, nicméně přesvědčivá literární data i zde chybí (16, 21).

Bezpečnost

Obecně jsou probiotika považována za bezpečná a dobře snášená, nicméně je třeba jisté opatrnosti u imunokompromitovaných a kriticky nemocných pacientů pro jisté riziko patologické kolonizace, popř. dokonce bakteriemie. Co se lékových interakcí týče, je třeba užívat probiotika odděleně od antibiotik alespoň o 2 hodiny pro riziko snížení či ztráty efektu probiotického přípravku (2, 14, 21).

Závěr

Probiotika se ukazují být efektivní v celé řadě onemocnění a stavů, zejména v gastroenterologických indikacích. Nicméně je třeba zdůraznit, že pro léčbu je možno použít pouze registrované léčivé přípravky, a nikoli doplňky stravy. Na trhu je totiž velmi široká nabídka právě těchto produktů a do pacientovy volby preparátu tedy může značně zasahovat i reklama. Proto je třeba vždy zvážit, zda je tato léčba vhodná, a při výběru probiotika se opírat o vědecká data, která jsou na rozdíl od registrovaných léků v případě doplňků stravy často velmi sporná.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností

LITERATURA

- Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*. 1965;147(3659):747-748.
- Rada V. Využití probiotik, prebiotik a synbiotik. *Med. Praxi*. 2011;8(1):10-15.
- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol*. 1989; 66(5):365-378.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-514.
- Ozen M, Dinleyici FC. The history of probiotics: the untold story. *Benef Microbes*. 2015;6(2):159-165.
- Lukáš M. Mutaflor® – *Escherichia coli* (Nissle 1917), sérotyp O6:K5:H1 – nejlépe prozkoumané probiotikum současnosti. *Gastroent Hepatol*. 2016;70(3):281-282.
- Gibson GR, Probert HM, Loo JV, Rastall RA, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*. 2004;17(2): 259-275.
- Frühauf P. Střevní mikrobiota a možnosti ovlivnění. *Pediatr. praxi*. 2017;18(4):239-242
- Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med*. 2019;25(5):716-729.
- Kohout P. Probiotika v rukou praktického lékaře. *Med. Praxi* 2009;6(3):135-139.
- Tsai CC, Hsli H, Chiu HH, et al. Antagonistic activity against *Salmonella* infection in vitro and in vivo for two Lactobacillus strains from swine and poultry. *Int J Food Microbiol*. 2005;102(2):185-194.
- Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;298(6):G807-G819.
- Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, et al. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med* 2016;8,52.
- Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2010; 67(6):449-458.
- Yeh A, Morowitz MJ. Probiotics and fecal microbiota transplantation in surgical disorders. *Semin. Colon Rectal Surg*. 2018;29:37-43.
- Lata J, Juránková J. Střevní mikroflóra, slizniční bariéra a probiotika u některých interních chorob. *Interní Med*. 2011; 13(2):63-69.
- Bortlík M. Probiotika v gastroenterologii. *Remedia*. 2009; 19(1):47-51.
- Bogdanová K, Doubravská L, Vágnerová I, et al. *Clostridioides difficile* and Vancomycin-Resistant Enterococci in COVID-19 Patients with Severe Pneumonia. *Life (Basel)*. 2021;11(11):1127.
- Lukáš M. Prebiotika, probiotika a střevní mikroflóra. *Interní Med*. 2015;17(1):14-17.
- Nevala J. Probiotika v pediatrii, co je prokázáno a co dosud není. *Pediatr. praxi* 2015;16(2):108-112.
- Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for Gastrointestinal Conditions: A Summary of the Evidence. *Am Fam Physician*. 2017;96(3):170-178.

Mimostřevní komplikace idiopatických střevních zánětů

Vít Navrátil¹, Silvia Cveková¹, Peter Slodička¹, Květoslava Aiglová¹, Barbora Pipek^{1,2,3}, Přemysl Falt¹

¹II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická LF UP a FN Olomouc

²Centrum péče o zažívací trakt, Nemocnice AGEL Ostrava Vítkovice, a. s.

³Ostravská univerzita, Lékařská fakulta, Ostrava

Idiopatické střevní záněty (IBD – inflammatory bowel disease) zahrnují Crohnovu chorobu (CN) a ulcerózní kolitidu (UC). Jedná se o chronická zánětlivá onemocnění trávicího traktu ne zcela známé etiologie. Vzhledem k jejich imunitně mediovanému mechanismu a komplexnímu působení na celý organismus mohou být různým způsobem postiženy i jiné orgány než jen gastrointestinální trakt. Tyto extraintestinální manifestace (EIM) a komplikace mohou závažným způsobem ovlivňovat prognózu pacienta, působit jeho morbiditu a snižovat kvalitu života. Zatímco klasické extraintestinální manifestace, jako jsou enteropatické arropatie, kožní či oční postižení nebo primární sklerozující cholangitida, sdílejí s IBD společný imunopatologický mechanismus, celá řada dalších chorobných stavů může vznikat na podkladě různých anatomických či metabolických abnormalit způsobených IBD či vlivem jejich léčby. Tato přehledová práce se zaměřuje na nejčastější mimostřevní komplikace, jako jsou anémie, metabolická kostní nemoc či biliární a nefrolitiáza, se kterými se setkáváme v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: anémie, idiopatické střevní záněty, litiáza, metabolická kostní nemoc, mimostřevní komplikace.

Extraintestinal complications of inflammatory bowel diseases

Inflammatory bowel disease (IBD) includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Those are chronic gastrointestinal disorders of inflammatory nature and not fully known etiology. As a result of their immune-mediated mechanism and complex impact on the whole organism other organs than gastrointestinal system may be affected in many ways. These extraintestinal manifestations (EIM) and complications may severely deteriorate prognosis of the patient, cause his morbidity and worsen the quality of life. While classical extraintestinal manifestations, such as enteropathic arthropathy, skin or eye involvement or primary sclerosing cholangitis, share common immunopathological mechanism with IBD, whole range of other disorders may result from various anatomical or metabolic abnormalities caused by IBD or its treatment. This review focus on the most common extraintestinal complications, such as anaemia, metabolic bone disease, biliary and urolithiasis, which we meet in our daily clinical practice.

Key words: anemia, inflammatory bowel disease, lithiasis, metabolic bone disease, extraintestinal complications.

Úvod

Idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease, IBD) jsou chronická zánětlivá onemocnění neznámé etiologie, jejichž hlavními zástupci jsou Crohnova choroba (CD) a ulcerózní kolitida (UC). Vzhledem k jejich k imunitně mediovanému mechanismu mohou být zánětlivým procesem postiženy i jiné orgány než jen zažívací trakt. Tyto projevy, označované jako extraintestinální manifestace (EIM), sdílejí se základním onemocněním některé společné patofyziologické mechanismy (1). Projevy, které vznikají jiným mechanismem, označujeme jako mimostřevní

komplikace. Ty se rozvíjí jako důsledek metabolických, anatomických či jiných změn v rámci IBD, popř. jako nežádoucí projev jejich léčby. Nicméně hranice mezi těmito pojmy je mnohdy tenká a je obtížné ji jednoznačně určit.

Výskyt EIM a mimostřevních komplikací bývá udáván v širokém procentuálním rozmezí 6–47 % ze všech IBD pacientů. Přibližně čtvrtina těchto nemocných pak trpí více než jednou EIM. Více než čtvrtina EIM se manifestuje ještě před stanovením diagnózy IBD. Riziko rozvoje EIM zvyšuje perianální forma CD, postižení tračníku a kouření (2).

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Barbora Pipek, barbora.pipek@fnol.cz

II. interní klinika – gastroenterologická a geriatrická, LF UP a FN Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Vnitř Lék 2021; 67(2): 92–96

Článek přijat redakcí: 6. 12. 2020

Článek přijat po recenzích: 7. 3. 2021

Patofyziologie extraintestinálních komplikací IBD

Patofyziologie extraintestinálních projevů u IBD není zcela známa. Pravděpodobně se na ní podílí zánětlivá povaha základního onemocnění, zejména mohou mít vliv cirkulující komplexy antigen-protilátka a produkce autoprotiláték (1), dále pak mikrobiální patogeny a faktory životního stylu, v neposlední řadě i faktory genetické. Mezi extraintestinální projevy IBD patří zejména postižení kloubů ve formě axiální a periferní spondylartrózie I. a II. typu, kožní projevy s typickými zástupci pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, vzácněji pak Sweetův syndrom. Při očním postižení se nejčastěji setkáváme s episkleritidou, konjunktivitidou a uveitidou. Nejznámějším zástupcem postižení jater je primární sklerozující cholangitida (3).

Mimostřevní komplikace mohou být samotným imunopatologickým procesem ovlivněny, jsou však na rozdíl od extraintestinálních projevů primárně vyvolány jinými mechanismy. Vznikají na podkladě anatomických či metabolických abnormalit způsobených IBD, popřípadě jako nežádoucí účinek jejich terapie (2). Anatomickými změnami jsou myšleny například stavy po resekcích, při kterých může docházet k malabsorpci důležitých látek, či vzniku píštělí, které vedou ke ztrátám iontů a podobně. Metabolickými abnormalitami rozumíme různé změny ve vnitřním prostředí, hladinách makro- i mikronutrientů, hormonů a dalších faktorů, které mohou vést k rozvoji chorobných změn a komplikací. Nejčastěji se setkáváme s anémií, metabolickou kostní nemocí, urolitiázou, tromboembolickou nemocí, cholelitiázou a nealkoholickou jaterní steatózou, vzácně s amyloidózou (Tab. 1).

Četné jsou i nežádoucí účinky léčby a infekční komplikace, které jsou zde zmíněny jen okrajově a jsou již nad rámec našeho sdělení.

Anémie

Prevalence anémie u IBD se v literatuře pohybuje mezi 6 a 74 % a jedná se o poměrně častou příčinu nespecifických a vleklých obtíží sužujících nemocné (4). Jejimi primárními projevy jsou únava, nevykonnost, slabost, dušnost či pocit palpitace. Intenzita klinické manifestace však dominantně závisí na rychlosti poklesu hemoglobinu a vzhledem k tomu, že u Crohnovy choroby či ulcerózní kolitidy je pokles pozvolný, je řada pacientů na tento stav postupně adaptována a typické klinické vyjádření u nich postrádáme.

Základními typy anémie jsou anémie sideropenická, chronických chorob či jejich kombinace. Ostatní typy anémií se vyskytují vzácněji. Jedná se o makrocytární anémii z nedostatku vitamínu B₁₂, a kyseliny listové, kterou typicky nacházíme u nemocných po ileokolické resekci nebo při syndromu bakteriálního přerůstání. S polékovou anémií se setkáváme nejčastěji při terapii thiopuriny či methotrexátem.

Základním patofyziologickým rysem u sideropenické anémie je porucha resorpce železa při chronickém zánětlivém procesu (nebo při deficitu resorpční plochy po resekcích), při které dochází zvýšením hladiny hepcidinu k poruše transportu železa z enterocytů a z makrofágů. Železo tudíž není k dispozici pro krvetvorbu, je snižena hladina erythropoetinu a je zkrácená doba přežívání erytrocytů. Na vzniku sideropenie se mohou podílet i chronické ztráty do GIT, např. krvácením při aktivní kolitidě. Prevalence samotné sideropenie je udávána mezi 36 a 90 % (4). U anémie chronických chorob sehrává svou roli samotný zánět a jeho mediátory, které spolu vedou k poruše metabolismu železa a indukují poruchu erythropoézy.

Tab. 1. Mimostřevní projevy a komplikace IBD dle četnosti výskytu

Projev	Prevalence v %
Anémie	19–32
Metabolická kostní choroba	15–42
Biliární litíáza	14–30
Enteropatické artropatie	8–30
Kožní projevy	9–23
NAFLD	9,4–19,3
Nefrolitiáza	5–15
Tromboembolická nemoc	2–4x vyšší riziko
Primární sklerozující cholangitida	1,4–7,5
Oční projevy	2–6
Amyloidóza	pod 1

Upraveno dle Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 585–595.

Terapie spočívá v úpravě vyvolávající příčiny, tedy v léčbě IBD, úpravě sideropenie preparáty železa (Tab. 2) či substitucí vitamínu B12 či foláty, ev. změně léčby při polékové anémii. Při výrazné anémii s vyjádřeným anemickým syndromem je možná i terapie krevními převody (4).

Metabolická kostní nemoc

Sekundární osteoporóza je spojena s vysokou mírou morbiditidy a je rizikovým faktorem pro vznik zlomenin. U pacientů s IBD je pozorován zvýšený výskyt osteopenie a osteoporózy s prevalencí 18–42 % (5). Její etiologie je multifaktoriální a zahrnuje především kortikosteroidy, malabsorpci po chirurgických výkonech nebo při rozsáhlém postižení střevní sliznice, méně často se uplatňuje hypogonadismus, genetické faktory a nesprávná životospráva. Negativní vliv na kostní tkáň má i samotná zánětlivá složka onemocnění vedoucí k cytokinové dysbalanci, která negativně ovlivňuje osteogenezi a osteoblastickou aktivitu (5). Na rozvoj metabolických kostních nemocí má vliv i karence vitamínů a stopových prvků. Vitamin K je důležitý kofaktor karboxylace kostních sialoproteinů. U pacientů s IBD léčených širokospektrálními antibiotiky, jako je metronidazol a ciprofloxacín, dochází k redukci přirozené střevní mikroflóry, která produkuje 60 % vitamínu K, co vede k jeho deficitu (7). Další faktor vzniku osteoporózy je deficit vápníku a vitamínu D. Resekční výkony na tenkém střevě mohou vést k steatorei. Již odstranění 6 cm terminálního ilea má vliv na vstřebávání žlučových solí a trávení tuků (8). Malabsorpce vápníku, fosforu a hořčíku se také rozvíjí při současném postižení ledvin, která souvisí s poruchou sekundární hydroxylace vitamínu D. U 15 % pacientů je popisována asociace s laktózovou intolerancí, kdy pro následné vyloučení mléčných výrobků dochází k významnému snížení přísunu vápníku (8).

Hustota kostního minerálu se hodnotí densitometrií (DXA) a její provedení je indikováno, pokud u pacienta zaznamenáme víc než 2 rizikové faktory z následujících: věk nad 70 let, BMI pod 20, léčba steroidy a/nebo přetrvávající aktivita onemocnění (5). Samotné glukokortikoidy zvyšují dvojnásobně riziko fraktur krčku stehenní kosti a 4,5násobně riziko vertebálních fraktur. Riziko osteoporózy narůstá s velikostí dávky a délkou terapie. Po půl roce medikace dosahuje riziko osteoporózy až na 50 %. Proto se doporučuje provedení DXA na počátku a po půl roce léčby (5).

Terapie zahrnuje kombinaci základních preventivních opatření: přestat kouřit, nepít alkoholické nebo slazené nápoje, adekvátní po-

hybová aktivita (6). Dále se doporučuje minimalizovat terapii steroidy a při jejich nasazení substituovat vitamínem D 400–800 IU/d) a kalcíem (1000 mg/den). Je vhodné suplementovat mikronutrienty selen a zinek. V recentních studiích se uvádí příznivý efekt vitamínu K₂ na aktivaci proteinů a pro jeho antioxidantní účinky (6).

Onemocnění ledvin a močových cest

Choroby ledvin a močových cest se jako projev či komplikace základního onemocnění vyskytují u 4–23 % pacientů s IBD (9). Na jejich vzniku se podílí celá řada mechanismů, zejména aktivita střevního zánětu cestou společného imunopatologického mechanismu, vliv genetických faktorů a systémové dysregulace imunitního systému, která může vést k rozvoji dalších, na IBD nezávislých, autoimunitních onemocnění, dále ukládání cirkulujících imunokomplexů s rizikem rozvoje glomerulonefritid či tubulointerstiálních nefritid (TIN) a v neposlední řadě též chorobné procesy na podkladě metabolických či anatomických změn vzniklých v důsledku choroby samotné či její léčby. Močový systém může být postižen v kterékoli etádě, nejčastěji však v oblasti ledvin. Zde se vyskytuje onemocnění kalichopánvičkového systému (nejčastěji při litiáze) a parenchymu (změny tubulointerstiální i glomerulů) (10). Riziko morbidity a ev. i mortality při renálních chorobách u IBD pacientů není zanedbatelné, je tedy vhodné pravidelné sledování renálních funkcí, popřípadě provedení sonografického vyšetření ledvin. V případě přetrvávající renální insuficience, proteinurie či hematurie, a to i po vysazení nefrotoxické léčby, by měla být zvážena biopsie ledvin (9).

Urolitiáza, zejména nefrolitiáza, je nejčastější komplikací IBD v močovém systému. Prevalence litiázy u IBD pacientů je 12–28 %, vyšší je zejména u pacientů po rozsáhlejších střevních resekcích a u pacientů s Crohnovou chorobou (11). Recidivy litiázy jsou velmi časté, za 10 let se vyskytují u 50–80 % případů (10) a mohou vést k rozvoji chronické renální insuficience. Tvorba litiázy je podmíněna kombinací několika faktorů. Jedná se o zvýšenou koncentraci lithogenních substancí v moči, vhodné fyzikální a chemické podmínky, např. pH moči a přítomnost urátových krystalů jako krystalizačních jader a snížení účinnosti antilithogenních me-

chanismů, např. snížená hladina magnezia či citrátů v moči (12). Ledvinové kameny u IBD pacientů se nejčastěji skládají z oxalátu vápenatého, běžná je i litiáza urátová, jiné složení, jako např. u dětských pacientů obvyklejší kalcium-fosfátová litiáza či příměs buněčného detritu, je méně časté. Oxalátová litiáza je typická pro pacienty s CD s ileokolickým postižením a po ileokolické resekci, u kterých dochází k malabsorpci žlučových a mastných kyselin. Změny střevního mikrobiomu jsou provázeny zvýšením střevní permeability a snížením počtu oxaláty metabolizujících bakterií, jako např. *Oxalobacter formingens*. Tento stav vede ke zvýšené resorpci oxalátů ze střeva s následnou hyperoxalurií. V kombinaci s nižším obsahem moči při ztrátách tekutin a při ztrátách magnezia při průjmech je dosaženo vhodných podmínek pro tvorbu litiázy (9).

Prevence urolitiázy se odvíjí od typu konkrementů a vyvolávajících vlivů. Oxalátová litiáza vyžaduje adekvátní léčbu IBD, úpravu dietních návyků s redukcí příjmu oxalátů a tuku a ev. zvýšení příjmu vápníku a citrátů. U pacientů s postižením ilea je možné i použití cholestyraminu. U kalciových kamenů je třeba pátrat po případné hyperparathyreóze, vzácnější příčinou může být sarkoidóza, kostní metastázy atd. Při urátových kamenech je třeba korigovat hyperurikosurii, a to dietou, ev. v kombinaci s alopurinolem. Zvýšenou hladinu kyseliny močové v moči je třeba vyloučit i u jiných typů litiázy, neboť její krystalky mohou sloužit jako krystalizační jádra usnadňující lithogenezí (10). Kameny struvitové vznikají při infekcích močových cest, základem prevence je tedy důsledná prevence těchto infekcí a urologická dispenzarizace.

Tromboembolická nemoc

IBD jsou chronická zánětlivá onemocnění s potenciálním hyperkoagulačním stavem a vyšším výskytem systémových tromboembolických příhod než v běžné populaci. Příčiny jsou rozmanité. Patří mezi ně získané protrombotické faktory, jako je zánět, imobilizace, rozsah onemocnění tlustého střeva, chirurgický zákrok, centrální venózní katetry, kortikosteroidy a kouření (13). Na druhé straně mohou být tromboembolické komplikace u IBD spojeny s koagulačními abnormalitami, zejména zvýšeným počtem krevních destiček a hladiny faktorů V a VIII

Tab. 2. Terapie sideropenické anémie

Forma podání	Účinná látka	Indikace a výhody	Nevýhody a rizika	Podávání
Perorální	Ferosulfát	Vhodné pro lehčí sideropenickou anémii	Častá GIT intolerance – zácpa, průjem	100–200 mg železa denně v 1–2 denních dávkách, nalačno
	Polymaltosum ferricum	Levnější varianta	Černé zbarvení stolice, nutnost vysadit před endoskopií	Zapíjet vodou, minerálkou či pomerančovým džusem
	Ferofumarát	Bezpečnost		Nezapíjet kávou, čajem, mlékem – zhoršené vstřebávání
	Hemové železo			
Parenterální	Železitá karboxymaltóza	Rezistence na perorální železo	Lokální reakce – iritace žíly	150–200 mg Fe*** zvýší Hb o 10 g/l, dále vhodné přidat 500 mg jako zásobní železo
	Glukonát sodnoželezitý	Sideropenie u aktivního IBD	Hypotenze, slabost, cefalea, nauzea, urtikárie, anafylaktoidní reakce	Maximální denní dávka je 100 mg Fe*** pro glukonát či sacharózu
	Železitá sacharóza	Hlubší anémie (Hb < 100 g/l) Stavy po resekci žaludku a tenkého střeva	Vyšší cena	U karboxymaltózy možno podat až 1 000 mg 1× týdně v infuzi nebo 500 mg v bolusu

Upraveno dle Čermák J. Léčba anémie a nedostatku železa z pohledu hematologa. *Kardiol Rev Int Med* 2014, 16(5): 359–363.

Hrdlička L, Kohout P, Liberta M, et al. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu anémie u IBD. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(4): 280–285.

a hladiny fibrinogenu a se sníženou hladinou antitrombinu III, což může zvýšit riziko trombózy (14).

Venózní tromboembolismus je častější než arteriální a u většiny pacientů s IBD nebyl jednoznačně prokázán predisponující faktor vzniku trombózy jiný než samotné IBD (15). Riziková je léčba systémovými kortikosteroidy a je doporučeno všem hospitalizovaným pacientům s IBD podávat preventivní dávku nízkomolekulárního heparinu pro trombopropylaxi (15).

Cholecystolitiáza

Také cholecystolitiáza se častěji vyskytuje u pacientů s IBD (asi 10 %) než v běžné populaci (7 %). Pevnějším jsou postižení pacienti s CD (při postižení střeva v ileokolické lokalizaci). Rizikovými faktory jsou ženské pohlaví, vyšší věk a předchozí operační výkony (hlavně ileocékální resekce). Mezi hlavní patofyziologické pochody vzniku litiázy patří malabsorpce a deplece žlučových kyselin v ileu, kdy dochází k poruše enterohepatální cirkulace žluči způsobené zánětem nebo ileostomií, což může jedince předurčovat k rozvoji cholesterolových litů (16). Dále neabsorbované žlučové kyseliny solubilizují bilirubin v tlustém střevě, což zvyšuje riziko tvorby pigmentových kamenů, dysmikrobióza a dysmotilita žlučníku pacientů s IBD může vést k dysmetabolismu žlučových kyselin, a tím zvýšit riziko vzniku cholelitiázy (17). Cholecystolitiáza u pacientů s IBD je ve většině případů asymptomatická, nicméně je zde vyšší riziko jejího komplikovaného průběhu (18). Primární prevencí je minimalizace počtu relapsů a hospitalizací, redukce parenterální výživy, která se může podílet na vzniku sludge žlučníku (19). V případě asymptomatického nálezu kamenů žlučníku není terapie potřebná. Při vzniku cholecystitidy nebo jiných komplikací je indikovaná cholecystektomie.

Nealkoholická jaterní steatóza

Mezi nejčastější jaterní komplikace patří nealkoholická steatóza jater (NAFLD, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease). Vyskytuje se u pacientů s IBD s prevalencí do 50 % (20). Je charakterizována steatotickým postižením jaterního parenchymu. Konečné potvrzení diagnózy je na základě zobrazovací metody (ultrasonografie břicha, fibroscan) nebo biopsie. Důležité je vyloučení sekundárního postižení např. alkoholem a léky. Rizikové faktory pro její vznik jsou obezita, inzulinová rezistence, diabetés a hypertriglyceridemie. Její etiologie u IBD není zcela objasněna. Kromě metabolického syndromu přispívají k patogenezi onemocnění, specifické rizikové faktory IBD, jako chronická a dlouhotrvající malnutrice, aktivita střevního zánětu, změny střevní mikrobioty, expozice steroidům a hepatotoxickým lékům (18). Pacienti s pozdní manifestací a dlouhým trváním IBD mají vyšší riziko vzniku NAFLD. Steatóza jater může časem progredovat do fibrózy, a nakonec do cirhózy. Základem terapie je adekvátní léčba IBD s navozením remise, režimová opatření. Při steatohepatitidě je možno použít vitamin E, kyselinu ursodeoxycholovou nebo obeticholovou při rezistenci na léčbu.

LITERATURA

1. Ferreira SDC, Oliveira BBMD, Morsioletto AM et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: Clinical aspects and pathogenesis. *J Gastroenterol Dig Dis* 2018; 3(1): 4–11.
2. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(8): 1982–1992.
3. Zbořil V a kol. Idiopatické střevní záněty. Praha: Mladá fronta, 2018.
4. Hrdlička L, Kohout P, Liberda M et al. Doporučený postup pro diagnostiku a léčbu anémie u IBD. *Gastroent Hepatol* 2012; 66(4): 280–285.

Amyloidóza (AA sekundární amyloidóza)

Amyloidóza je patologickým stavem, při kterém dochází ke změně struktury proteinů, které se následně hromadí zejména v extracelulárních prostorech orgánů.

Tradiční klasifikace rozlišuje primární amyloidózu, která probíhá v kontextu monoklonální gamapatie, produkující lehké řetězce imunoglobulinu a sekundární amyloidózu AA, která vzniká jako komplikace chronických zánětlivých onemocnění. Dochází k depozici amyloidových fibril odvozených od sérového amyloidového proteinu A (SAA) (21). Daný reaktivní protein vzniká v důsledku chronického zánětlivého nebo infekčního onemocnění. Crohnova choroba je čtvrtou nejčastější příčinou sekundární amyloidózy po revmatoidní artritidě, juvenilní revmatoidní artritidě a ankylozující spondylitidě. Její výskyt je méně než 1 % pacientů, častější při CD jako u UC (0,9–3 % proti 0,07 %) (22). Výskyt amyloidózy je 4,4x častější při postižení tlustého střeva. Dle recentních studií se zdá, že není korelace mezi extraintestinálními projevy a vznikem amyloidózy. Nejčastějším místem ukládání fibril SAA jsou ledviny a srdce.

Jaterní amyloidóza je vzácné onemocnění, které se může projevit asymptomatickou hepatomegalií s negativním laboratorním nálezem. Vyskytuje se u pacientů s CD v 0,9 procentech. K diagnóze je nutná biopsie jater a její léčba je kontrola základního onemocnění. Tím se snižuje uvolňování sérového amyloidu A v reaktivní fázi. Dále k terapii možno použít kolchicin, budesonid a infliximab. Domníváme, že tím dochází nejen k snížení syntézy prekurzorů, ale i depozit amyloidu (18).

Amyloidóza ledvin způsobuje renální insuficienci s proteinurií, mnohdy až s nefrotickým syndromem. Terapie spočívá v kontrole základního zánětlivého procesu, používají se i imunosupresiva a biologika, nicméně jejich účinnost není zatím spolehlivě prokázána. V případě progresu do terminálního renálního selhání, ke kterému dochází až v 68 % případů, je nutná náhrada funkce ledvin, ideálně transplantace. Riziko rekurence amyloidózy ve štěpu pravděpodobně není vysoké (23).

Závěr

Idiopatické střevní záněty jsou chronická zánětlivá onemocnění postihující primárně gastrointestinální trakt, mají ale dopad na celý organismus a mimostřevní manifestace a komplikace jsou toho důkazem. Mnoho z nich sdílí společné patofyziologické mechanismy s IBD a souvisí s jejich aktivitou, nicméně další jsou na aktivitě nezávislé, vznikají následkem anatomických či metabolických změn chorobou způsobených, popř. se jedná o komplikace léčby. Základem léčby je nejen dostatečná terapie IBD, u mimostřevních komplikací je často nutný multioborový přístup. Vzhledem k tomu, že mnohdy mohou mít mimostřevní projevy zásadnější vliv na morbiditu pacienta než samotné IBD, je nutné na ně pomyslet, včas je rozpoznat a adekvátně léčit.

8. Buchman, A. Metabolic Bone Disease and Inflammatory Bowel Disease, *American Journal of Gastroenterology*. June 2007 – Volume 102 - Issue - p 49-55.
9. Ambruzs JM, Larsen CP. Renal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2018; 44(4): 699–714.
10. Teplan V, Honsová E, Lukáš M Renální onemocnění pacientů s idiopatickými střevními záněty. *Gastroent Hepatol* 2020; 74(3): 256–266.
11. Corica D, Romano C. Renal Involvement in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2016; 10(2): 226–235.
12. Katsanos K, Tsianos EV. The kidneys in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2002; 15(1): 41–52.
13. Maconi G, Bolzacchini E, Dell'Era A et al. Portal vein thrombosis in inflammatory bowel diseases: A single-center case series, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2012; 6(3): 362–367.
14. Sinagra E, Aragona E, Romano C et al. The Role of Portal Vein Thrombosis in the Clinical Course of Inflammatory Bowel Diseases: Report on Three Cases and Review of the Literature, *Gastroenterology Research and Practice*, 2012, 7 pages.
15. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006; 12(30): 4819–4831.
16. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between Inflammatory Bowel Disease and Cholelithiasis: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Mar 14; 15(3): 513.
17. Duboc H, Rajca S, Rainteau D et al. Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2013; 62: 531–539.
18. Fousekis FS, Theopistos VJ, Katsanos KH et al. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res*. 2018; 11(2): 83–94.
19. Sturdik I, Krajcovicova A, Jalali Y et al. Pathophysiology and Risk Factors for Cholelithiasis in Patients with Crohn's Disease. *Physiol* 68 (2): S173–S1821.
20. Bessissow T, Le NH, Rollet K, et al. Incidence and Predictors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Serum Biomarkers in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22 (8): 1937–1944.
21. Obici L, Merlini G. Amyloidosis in autoinflammatory syndromes. *Autoimmun Rev*. 2012; 12(1): 14–17.
22. Sharma P, Aguilar R, Siddiqui OA et al. Secondary systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Ann Gastroenterol*. 2017; 30(5): 504–511.
23. Sattianayagam PT, Gilmore JD, Pinney JH et al. Inflammatory bowel disease and systemic AA amyloidosis. *Dig Dis Sci* 2013; 58(6): 1689–1697.


**FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC**

Etická komise Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty UP v Olomouci
I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc
předseda: MUDr. Jindřiška Burešová, tel: 588 443420, e-mail: jindriska.buresova@fnol.cz
tajemnice tel., fax 588442477, e-mail: iveta.sudolska@fnol.cz

STANOVISKO ETICKÉ KOMISE
Opinion of the Ethics Committee
Číslo jednací/Reference number: 170/20

Název KH/Full Title of Clinical Trial: Výskyt hyperoxalurie u pacientů s Crohnovou chorobou po ileokolické resekci

Žadatel/Applicant: MUDr. Vít Navrátil, II. Interní klinika FN Olomouc

Datum doručení žádosti/Date of submission of the Application Form: 21.10.2020

Datum jednání EK /Date of Ethics Committee's session: 22.10.2020

Vyjádření EK/ Ethics Committee's opinion:
 EK vydala souhlasné stanovisko / EC issues favourable opinion

 EK vzala na vědomí / Taken into account

Pozn.: strana 2 – 3, odstavec - tento souhlas se uděluje správci FNOL, popř. Nemocnice Agel Ostrava-Vítkovice., asi by měly být 2 verze, jeden pro FNOL a druhý pro Ostravu, případně ošetřit tak, ať to nevypadá, že může být správcem libovolně buď jeden či druhý poskytovatel péče.

Seznam míst hodnocení s označením míst, ke kterým se EK vyjádřila jako místní EK a kde vykonává dohled/List of clinical trial sites in the Czech Republic where EC has given its opinion and will perform supervision:

Místo hodnocení/ Jméno zkoušejícího Trial Site / Name of Investigator	Místní EK Local EC	Adresa místní EK Address
MUDr. Vít Navrátil, II. Interní klinika FN Olomouc, I.P.Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc	<input checked="" type="checkbox"/>	EK FNOL

Seznam hodnocených dokumentů/List of all submitted documents:

Název dokumentu, verze, datum Document title, version, date	Schváleno /Approved		Vzato na vědomí / Taken into account	
	ANO Yes	NE No	ANO Yes	NE No
Žádost o projednání výzkumného projektu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sylabus projektu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Informovaný souhlas vč. informace pro subjekt hodnocení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Strukturovaný životopis hlavního řešitele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anotace a protokol (záznamový list) projektu	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacího řádu v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy/*The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with Good Clinical Practice and valid legal regulations:*

 Ano/Yes Ne/No

Datum/Date: 9.11.2020

Rozdělovník/Distribution list:

-Zadavatel

-EK

-Řešitel

1/1

MUDr. Jindřiška Burešová
předseda EK FNOL a LF UP
Chairman of the EC FNOL and LF UP

ETHICS COMMITTEE
the University Hospital
and the Faculty Medicine
Palacky University In
OLOMOUC



FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC

Etická komise Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařské fakulty UP v Olomouci

I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc

předsedkyně: MUDr. Jindřiška Burešová, tel: 588 443 420, e-mail: jindriska.buresova@fnol.cz

tajemnice tel., fax: 588 442 477, e-mail: iveta.sudolska@fnol.cz

Seznam členů etické komise/ List of the Ethics Committee Members:

2020-11-09

Jméno a příjmení <i>First name and surname</i>	Muž/ Žena <i>Male/ Female</i>	Odbornost <i>Specialism</i>	Zaměstnanec zřizovatele EK* <i>Employee of EC</i>		Funkce v EK <i>Role in EC</i>	Přítomen <i>Attendance</i>		Hlasoval <i>Voted</i>	
			Ano Yes	Ne No		Ano Yes	Ne No	Ano Yes	Ne No
MUDr. Jindřiška Burešová	Ž/F	neurolog/ <i>neurologist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	předseda/ <i>chairman</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Jiřina Zapletalová, Ph.D.	Ž/F	pediatr/ <i>pediatrics</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. místopředseda/ <i>1. vice-chairman</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Jaroslav Jezdinský, CSc.	M/M	farmakolog/ <i>pharmacologist</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
JUDr. Zora Krejčí	Ž/F	právník-advokát/ <i>lawyer-attorney</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Libor Kvapil	M/M	praktický lékař/ <i>practitioner</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Pavel Maňák, CSc.	M/M	traumatolog/ <i>traumatologist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. Rudolf Smahel, ThDr.	M/M	theolog/ <i>theologist</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anna Holá	Ž/F	zdravotní sestra/ <i>nurse</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MUDr. et PhDr. Lenka Hansmanová, Ph.D.	Ž/F	gynekolog/ <i>gynaecologist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
PharmDr. Tomáš Anděl, Ph.D.	M/M	Farmakolog / <i>pharmacologist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. Libuše Stárková, CSc.	Ž/F	Psychiatr / <i>psychiatrist</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doc. MUDr. et Mgr. Jiří Minařík, Ph.D.	M/M	hematoonkolog/ <i>hematooncology</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. MUDr. Karel Indrák, DrSc.	M/M	hematoonkolog/ <i>hematooncology</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MUDr. Karel Cwiertka, Ph.D.	M/M	onkolog/ <i>oncology</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Iveta Sudolská	Ž/F	Tajemnice / <i>secretary</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Věra Bartlová	Ž/F	Sekretářka / <i>secretary</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	člen/ <i>member</i>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

(pozn: * Zaměstnanec zřizovatele EK/ Employee of EC appointing authority)

MUDr. Jindřiška Burešová, v.r.
Chairperson of the EC

za správnost:
Iveta Sudolská
tajemnice EK

Fakultní nemocnice[®] a LF UP
I.P.Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc
ETICKÁ KOMISE

Etická komise prohlašuje, že byla ustavena a pracuje podle jednacích řádů v souladu se správnou klinickou praxí (GCP) a platnými právními předpisy/The Ethics Committee hereby declares that it was established and operates in accordance with its Rules of Procedure in compliance with Good Clinical Practice and valid legal regulations:

Ano/Yes Ne/No



European Crohn's and Colitis Organisation
This poster was presented at the annual ECCO Congress.

Hyperoxaluria in patients after ileocolic resection

Navrátil Vít (1), Pipek Barbora (1,2), Křivinka Jan (1), Gregar Jan (1), Kunovský Lumír (1,3,4), Falt Přemysl (1)



FAKULTNÍ NEMOCNICE[®] OLOMOUC

Faculty of Medicine and Dentistry
Palacký University Olomouc



NAVRÁTIL V.



KUNOVSKÝ L.

1. 2nd Department of Internal Medicine – Gastroenterology and Geriatrics, University Hospital Olomouc, Faculty of Medicine, Palacký University Olomouc, Olomouc, Czech Republic
2. Digestive Diseases Center, Vítkovice Hospital, Ostrava, Czech Republic
3. Department of Surgery, University Hospital Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic
4. Department of Gastroenterology and Digestive Endoscopy, Masaryk Memorial Cancer Institute, Brno, Czech Republic

Introduction

Oxaluria is one of the risk factors for developing urolithiasis and oxalate nephropathy, which may lead to renal failure. Patients with Crohn's disease (CD) who underwent an ileocolic (IC) resection are in increased risk. Aim of the study is to determine the incidence of hyperoxaluria in these patients in comparison to CD patients with IC involvement without the resection.

Methodology

Patients with CD of age over 18 years after IC resection were included into the study and patients with IC involvement without resection were included as a control group. Exclusion criteria were concomitant citrate treatment, severe chronic kidney disease (G4-5 KDIGO with GFR <30ml/min/1.73 m²) and patients with more than two intestinal resections, with colectomy or with short bowel syndrome. Patients filled a questionnaire form, blood sample and fresh urine sample was taken, abdominal ultrasonography for assessment of kidneys and gallbladder was performed and finally patients collected urine for 24 hours for examination of oxaluria and citruria. Oxaluria over 0.6 mmol/24 hours and citruria under 1.6 mmol/24 hours were considered significantly pathological.

	n	%	hyperoxaluria	%	normal oxaluria	%
summary	40	100	11	27.5	29	72.5
* resection	18	45	4	10	14	35
* no resection	22	55	7	17.5	15	37.5
male	17	42.5	5	12.5	12	30
* resection	4	10	0	0	4	10
* no resection	13	32.5	5	12.5	8	20
female	23	57.5	6	15	17	42.5
* resection	14	35	4	10	10	25
* no resection	9	22.5	2	5	7	17.5
normal citruria	27	67.5	8	20	19	47.5
* resection	11	27.5	3	7.5	8	20
* no resection	16	40	5	12.5	11	27.5
hypocitruria	13	32.5	3	7.5	10	25
* resection	7	17.5	1	2.5	6	15
* no resection	6	15	2	5	4	10

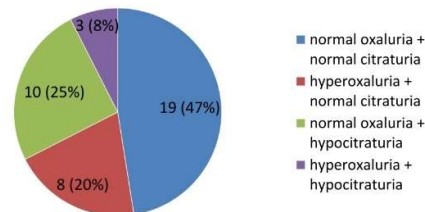
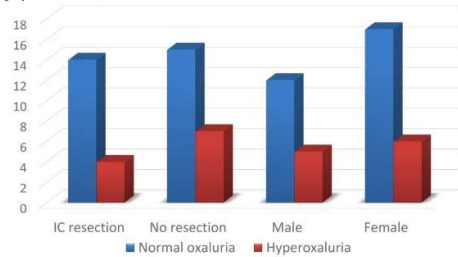
The authors have no potential conflict of interest to disclose

Results

40 patients were included to the study until now. There were 45% after IC resection, 57.5% were female (77.8% in the resection group and 40.9% in control group), mean age was 41.5 years +/-13.1. 7 patients were receiving corticosteroid treatment, 26 had immunosuppressants and 4 patients had biologics. Hyperoxaluria has been detected in 27.5% of all patients, in 22% in resection group and 31.8% in control group, the difference was not significant (p=0.34). Hypocitruria has been found in 32.5% of all patients, in 38.9% in resection group and 27.3% in control group, the difference was insignificant (p=0.41). No patient with urolithiasis and one with cholelithiasis was detected with ultrasonography and one patient had urolithiasis in medical history.

Conclusion

Hyperoxaluria was detected in 27.5% of patients and there was no significant difference between the groups with and without IC resection. Hypocitruria was detected in 32.5% with nonsignificant predominance in the resection group. Recruitment of patients is still going on, as now we can't determine the role of routine testing for hyperoxaluria and hypocitruria in daily practice.





FAKULTNÍ NEMOCNICE[®]
OLOMOUC



Lékařská fakulta
Univerzity Palackého
v Olomouci

II. INTERNÍ KLINIKA GASTROENTEROLOGIE a GERIATRIE
Fakultní nemocnice Olomouc

Informovaný souhlas

**s účasti ve výzkumném projektu s názvem
Výskyt hyperoxalurie u pacientů s Crohnovou chorobou po ileokolické resekcí**

Řešitelé: MUDr. Vít Navrátil^{1,2}, MUDr. Jan Gregar, Ph.D.^{1,2}, doc. MUDr. Přemysl Falt, Ph.D.^{1,2},
MUDr. Barbora Pipek^{1,3}

¹ II. interní klinika - gastroenterologická a geriatrická, Fakultní nemocnice Olomouc, Olomouc

² Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Olomouc

³ Centrum péče o zažívací trakt, Vítkovická nemocnice, Ostrava

Vážená paní, vážený pane,

dovolujeme si Vás požádat o zvážení účasti v našem výzkumném projektu, během kterého jsou plánovány tyto výkony:

- odběr vzorku krve na vyšetření funkcí ledvin a krevních hladin některých iontů
- 24hodinový sběr moči ke stanovení vylučování oxalátů (šťavelanů) citrátů, vápníku a hořčíku
- odběr jednorázového vzorku moči na zjištění pH
- ultrazvukové vyšetření ledvin a žlučníku

Některé z těchto výkonů jsou u pacientů prováděny standardně, tedy bez ohledu na to, zda se projektu zúčastní či nikoliv. Hlavním účelem projektu je stanovení rizika vzniku močových kamenů na základě množství oxalátů v moči a ev. nasazení preventivní terapie u pacientů s m.Crohn s resekcí střeva a porovnání se skupinou pacientů bez střevní resekce. Délka setrvání v projektu je přibližně půl roku, účastnit se bude 100-200 subjektů.

Popis jednotlivých úkonů:

Odběr krve: Jedná se o standardní odběr krve v rámci pravidelných odběrů, ze které bude provedeno několik vyšetření týkajících se zejména iontů a funkcí ledvin. Riziko tohoto odběru krve není větší než při běžném odběru krve.

24hodinový sběr moči: Budete vybaven/a sběrovým kontejnerem, kam budete po dobu 24 hodin sbírat veškerou vyloučenou moč, poté kontejner doručíte zpět na ambulanci k analýze. Před sběrem moči musí být po dobu 1 týdne vysazené léky a doplň obsahující větší množství vápníku a hořčíku

Odběr jednorázového vzorku moči: Standardní odběr vzorku moči, není nutná první ranní moč ani lačnost. Odběr je nutný čerstvý, měl by proběhnout v prostorách zdrav. zařízení, z domu přinesená moč není vhodná.

Ultrazvukové vyšetření ledvin a žlučníku: Jedná se o neinvazivní vyšetření, při kterém je na tělo přiložena sonda přístroje a v reálném čase jsou popisovány zachycené nálezy. Vyšetření je bez rizik a bez zátěže rentgenovým zářením.

Provedené metody nepřinášejí žádná omezení, resp. změnu zdravotní způsobilosti.

Účast v projektu je dobrovolná a můžete ji odmítnout, aniž by to mělo vliv na standardně poskytovanou péči. Se získanými informacemi o Vašem zdravotním stavu bude nakládáno jako s důvěrnými, budou-li výsledky projektu publikovány, totožnost subjektu nebude zveřejněna.

Prohlášení pacienta

Poté, co jsem měl(a) možnost klást doplňující otázky a zeptat se na vše, co pokládám za podstatné, a mé dotazy byly lékařem zodpovězeny, prohlašuji, že jsem podaným informacím a vysvětlením plně porozuměl(a), považuji své poučení za dostatečné a na základě své svobodné vůle a poskytnutých informací **souhlasím s účastí v uvedeném projektu**. Chápu svou účast jako dobrovolnou a vím, že mám možnost kdykoliv z projektu odstoupit bez udání důvodů.

Souhlasím rovněž s užitím výsledků laboratorních, klinických a zobrazovacích metod pro publikační a vědecké účely v souladu se zákonem o ochraně osobních údajů.

Dále prohlašuji, že souhlasím se zpracováváním informací o průběhu léčby a svých osobních údajů v rozsahu jméno, příjmení, rodné číslo a obsah zdravotnické dokumentace – zejména osobní anamnéza, diagnózy, informace o hospitalizacích, výsledky prodělaných vyšetření a průběhu onemocnění, včetně genetických údajů v rámci popsaného výzkumného projektu.

Tento souhlas se uděluje správci Fakultní nemocnice Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00 Olomouc,

Doba zpracování výše uvedených dat je stanovena reálnou užitečností dat pro výzkum. Data budou používána, pokud budou pro tento výzkum užitečná.

Jsem si vědom(a), že

- mám právo požadovat přístup ke svým osobním údajům, jejich opravu nebo výmaz, popřípadě omezení zpracování
- mám právo vznést námitku proti zpracování svých osobních údajů
- mám právo podat stížnost dozorovému orgánu (Úřad na ochranu osobních údajů) v případě, že se budu domnívat, že zpracování osobních údajů probíhá v rozporu s právními předpisy. Kontaktní údaje dozorového úřadu: Úřad pro ochranu osobních údajů, Pplk. Sochora 27, 170 00 Praha 7, elektronická podatelna: posta@uouu.cz;
- mám právo odvolat tento souhlas se zpracováním údajů., a to oznámením na elektronickou adresu vit.navratil@fnol.cz, případně jinou formou na kontaktní údaje pro zpracování osobních údajů.

Jméno pacienta

Podpis Datum:

Jméno lékaře:

Podpis Datum:

Pracoviště:

II. interní klinika - gastroenterologická a geriatrická, FN a LF UP Olomouc, I. P. Pavlova 185/6, 779 00

Příloha č. 6

Štítek pacienta (Rodné číslo + jméno a příjmení) -
--

Větev 1 (s resekcí) x Větev 2 (bez resekce)

(nehodící se škrtnout)

Kontrolní skupina (bez IBD)

Výskyt hyperoxalurie u pacientů s Crohnovou chorobou po ileokolické resekci

Inclusion kritéria: 19 let +, M. Crohn, postižení terminálního ilea (ne výlučně)

- větev 1: pacienti s ileokolickou resekcí, větev 2: pacienti bez resekce

- kontrolní skupina: pacienti bez IBD, bez střevních resekcí

Exclusion kritéria: Probíhající léčba citráty, selhání ledvin (KDIGO G4-5,

GFR<30ml/min/1,73 m²), 3 a více resekcí, kolektomie, sy krátkého střeva, aktuálně

probíhající infekce močového traktu, relaps IBD (v posledních 2 měsících systémové KS,

hospitalizace, nasazení či změna BL)

Dotazník:

Výška (cm):

Váha (kg):

Urolitiáza v OA: Ano / Ne

Urolitiáza v RA: Ano / Ne

Užívání vitamínu C: Ano / Ne

Aktuální kortikoterapie: Ano / Ne

Imunosupres. léčba: Ano / Ne

Biologická léčba: Ano / Ne

Kouření: Ne / Ano, do 5/D / Ano, nad 5/D

Vyšetření:

Vydání odběrové nádoby na moč (týden před sběrem vysazené preparáty Ca, Mg)

Žádanky na vyš. moče: moč chemicky+sed; 24 hod sběr - oxaláty, citráty, Ca, Mg

Žádanka na odběry krve: Ca, Mg, U, Kr, kys. močová, 25-hydroxy vit D

UZ ledvin a žlučníku:

Návštěva 2 (za 3-4 měsíce)

Hladina oxalurie (mg/l): > 60mg/den (zvážení terapie citráty)

7. Seznam zkratek

25-OH-VitD	25-hydroxyvitamín D
5-ASA	5-aminosalicylová kyselina
AMS	arteria mesenterica superior
AP	akutní pankreatitida
APC	antigen prezentující buňky
ASCA	protilátky proti <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ATB	antibiotika
BL	biologická léčba
BMI	body mass index
C.diff	<i>Clostridioides difficile</i>
Ca	vápník
Ca 24	odpad vápníku moči za 24 hodin
CCC	cholangiocelulární karcinom, cholangiocellular carcinoma
CD	Crohnova choroba, Crohn's disease
CDED	Crohn's disease exclusion diet
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CMV	cytomegalovirus
CRP	C-reaktivní protein
CT	výpočetní tomografie, computed tomography
CVID	běžná variabilní imunodeficience, common variable immunodeficiency
ČGS	Česká gastroenterologická společnost
ČLP JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ddg	diferenciální diagnostika
DXA	denzitometrie, dual-emission X-ray absorptiometry,
EBM	medicína založená na důkazech, evidence-based medicine
ECCO	The European Crohn's and Colitis Organisation

EHEC	enterohemoragická <i>Escherichia coli</i>
EIM	extraintestinální manifestace
EPEC	enteropatogenní <i>Escherichia coli</i>
ERCP	Endoskopická retrográdní cholangiopancreatografie
ESRD	terminální selhání ledvin, end-stage renal disease
FC	fekální kalprotektin
FFA	volné mastné kyseliny, free fatty acids
FOXP3	Forkhead box protein 3
GIT	gastrointestinální trakt
GVHD	Graft versus host disease
HIV	virus lidské imunodeficiency
HŽT	hluboká žilní trombóza
i.m.	intramuskulární
i.v.	intravenózní
IBD	idiopatické střevní záněty, inflammatory bowel disease
IBD-U	neklasifikované IBD, unclassified IBD
IC	ileokolická, ileocolic
IFN	interferon
IL	interleukin
IPAA	ileo-pouch anální anastomóza
JAK	Janus kináza
KM	kyselina močová
KPS	kalichopánvičkový systém
Kr	kreatinin
KV	kardiovaskulární
LERV	litotrypse extrakorporální rázovou vlnou

MAdCAM-1	mukózní adresní buněčná adhezní molekula-1
Mg	hořčík
MG	myasthenia gravis
Mg 24	odpad magnezia v moči za 24 hodin
MRI	magnetická rezonance
NAFLD	nealkoholická steatóza jater, non-alcoholic fatty liver disease
NF-κB	nukleární faktor kappa B
NK buňka	přirozený zabíječ, natural killer cell
NSAID	nesteroidní antiflogistika, non-steroidal anti-inflammatory drugs
OA	osobní anamnéza
PACD	perianální Crohnova nemoc, Perianal Crohn's Disease
PAMPs	molekulární vzorce asociované s patogeny, pathogen-associated molecular patterns
pANCA	Protilátky proti perinukleárně lokalizované cytoplazmě neutrofilů
PBC	primární biliární cholangitida
PDAI	Perianal Crohn's Disease Activity Index
PE	plicní embolie
PEK	perkutánní extrakce konkrementu
PML	progresivní multifokální leukoencefalopatie
PRR	pattern recognition receptor
PSC	primární sklerotizující cholangitida
R	receptor (např. IL-23R – receptor pro interleukin 23)
RA	rodinná anamnéza
RORγt	orphan jaderný receptor gamma související s receptorem kyseliny retinové
RS	roztroušená skleróza
RTG	retngen
s.c.	subkutánní

S1PR	receptor pro sfingosin-1 fosfát
SAA	sérový amyloidový protein A
SD	směrodatná odchylka
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SNP	polymorfismus jednoho nukleotidu, single-nucleotide polymorphism
TE	tromboembolismus, tromboembolický
TGF	transformující růstový faktor, transforming growth factor
Th buňky	pomocný T-lymfocyt, T-helper cell
TIN	tubulointersticiální nefritida
TLR	toll-like receptor
TNF	tumor nekrotizující faktor
TYK	tyrosinkináza
U	urea
UC	ulcerózní kolitida, ulcerative colitis
UC-DAI	Ulcerative Colitis-Disease Activity Index
URS	ureteroskopie
UZ	Ultrazvuk, ultrasonografie

8. Seznam tabulek

- Tabulka 1.** PDAI (Perianal Crohn's Disease Activity Index) (kapitola 2.4.1.)
- Tabulka 2.** Montrealská klasifikace Crohnovy choroby (kapitola 2.4.1.)
- Tabulka 3.** Montrealská klasifikace ulcerózní kolitidy (kapitola 2.4.2.)
- Tabulka 4.** Mayo skóre hodnocení aktivity UC (kapitola 2.4.2.)
- Tabulka 5.** Mimostřevní projevy a komplikace IBD dle četnosti výskytu (kapitola 2.7.)
- Tabulka 6.** Pravděpodobnost a čas pasáže konkrementu podle velikosti (kapitola 3.4.1.)
- Tabulka 7.** Charakteristika souboru (kapitola 4.3)
- Tabulka 8:** Soubor dle Montrealské klasifikace (kapitola 4.3)
- Tabulka 9:** Charakteristika střevních resekcí u skupiny č. 1 (kapitola 4.3)
- Tabulka 10:** Terapie IBD u zařazených pacientů s CD (kapitola 4.3)
- Tabulka 11:** Hodnocení oxalurie a citráturie (kapitola 4.3)
- Tabulka 12:** Hodnocení závislosti mezi oxalurií a urolithiázou v OA (kapitola 4.3.)
- Tabulka 13:** Další biochemické parametry (kapitola 4.3)
- Tabulka 14:** Analýza rizikových faktorů (kapitola 4.3)
- Tabulka 15:** Hodnocení rizikových faktorů u skupiny 1 (IC resekce) (kapitola 4.3)
- Tabulka 16:** Hodnocení rizikových faktorů u skupiny 2 (CD bez resekce) (kapitola 4.3)
- Tabulka 17:** Hodnocení rizikových faktorů u skupiny 3 (zdravé kontroly) (kapitola 4.3)
- Tabulka 18:** Hodnocení UZ nálezů (kapitola 4.3)

9. Seznam obrázků

- Obr. 1.** Patofyziologie Crohnovy choroby
- Obr. 2.** Patofyziologie ulcerózní kolitidy
- Obr. 3.** Stenóza tračníku při CD s aktivitou
- Obr. 4.** Aktivní UC, Mayo 3
- Obr. 5.** IPAA s aktivní pouchitidou s ulcerací
- Obr. 6.** Endoskopická dilatace stenózy
- Obr. 7.** Oxalát vápenatý
- Obr. 8.** Schéma vzniku hyperoxalurie
- Obr. 9.** Nativní nefrogram, drobná nefrolitiáza vpravo
- Obr. 10.** UZ nález nefrolitiázy levé ledviny
- Obr. 11.** UZ obraz dilatace KPS
- Obr. 12.** Nefrolitiáza a masivní dilatace KPS vlevo na CT
- Obr. 13.** CT obraz nefrolitiázy vpravo a ureterolitiázy vlevo
- Obr. 14.** CT obraz ureterolitiázy vlevo
- Obr. 15.** LERV ureterolitiázy podél zavedeného stentu
- Obr. 16.** LERV cystolitiázy
- Obr. 17.** Zavádění stentu do ledviny
- Obr. 18.** Double-pigtail stent zavedený do levé ledviny, drobná cystolitiáza
- Obr. 19.** Nefrografie perkutánním přístupem

10. Seznam publikační aktivity autora

Práce související s disertační prací:

a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

Novakova K, Falt P, Navrátil V, et al. Routine SARS-CoV-2 RT-PCR testing before digestive endoscopy during the peak of the pandemic - a single tertiary center experience. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2021;165(4):380-385.

doi:10.5507/bp.2021.064

IF: 1,648 (2021)

a) Původní vědecké publikace in extenso v ostatních recenzovaných časopisech

Navrátil V, Kunovský L, Pipek B, Křivinka J, Zapletalová J, Falt P. Snížená hladina magnesia v moči po ileokolické resekcii u pacientů s Crohnovou chorobou. Gastroent Hepatol 2024; 79 (1): In press

Navrátil V, Dvoran P, Ďurana V, Ehrmann J, Procházka V. Je funkční dyspepsie skutečně tak častá? Vnitr Lek. 2018;64(10):903-910. doi: 10.36290/vnl.2018.125

b) Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Navrátil V. Probiotika a jejich použití v terapii gastrointestinálních onemocnění. Prakt. lékáren. 2022;18(3):156-159. doi:10.36290/lek.2022.032

Navrátil V, Cveková S, Slodička P, Aiglová K, Pipek B, Falt P. Extraintestinal complications of inflammatory bowel diseases. Mimostřevní komplikace idiopatických střevních zánětů. Vnitr Lek. 2021;67(2):92-96

c) Publikovaná abstrakta

Navrátil V, Pipek B, Krivinka J, Gregar J, Kunovsky L, Falt P, P289 Hyperoxaluria in patients after ileocolic resection, Journal of Crohn's and Colitis, Volume 17, Issue Supplement_1, February 2023, Page i435, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjac190.0419>

d) Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech (1. autor)

Navrátil V, Falt P. Indikace ke střevní derivaci a proktotomii u IBD nemocných. *Biologická léčba IBD a pokroky v chirurgické léčbě IBD*. 21. - 23. září 2023, Hotel Duo, Praha 9

Navrátil V. Profil filgotinibu, jeho účinnost a bezpečnost. *Biologická léčba IBD a pokroky v chirurgické léčbě IBD*. 21. - 23. září 2023, Hotel Duo, Praha 9

Navrátil V. Tofacitinib v léčbě ulcerózní kolitidy - zkušenosti z praxe. 44. *České a slovenské endoskopické dny a Olomouc live endoscopy 2023*. 21. - 23. června 2023, Clarion Congress Hotel Olomouc

Navrátil V, Kunovský L, Pipek B, Křivinka J, Gregar J, Falt P. Výskyt hyperoxalurie u pacientů s Crohnovou chorobou po ileokolické resekci. *Hradecké gastroenterologické dny 2023*, 23.-24. března 2023, Hradec Králové

Navrátil V, Křivinka J, Gregar J, Pipek B, Falt P. Výskyt hyperoxalurie u pacientů s Crohnovou chorobou po ileokolické resekci. *Budějovice gastroenterologické 2022*, 6.-7. dubna 2022, České Budějovice

Ostatní publikace

a) Původní vědecké publikace in extenso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

Deissova T, Cvanova M, Kala Z, Jiraskova Zakostelska Z, Dolina J, Kunovsky L, Kroupa R, Pavlovsky Z, Lipovy B, Danek Z, Izakovicova Holla L, Urban O, **Navratil V**, Lischke R, Harustiak T, Grolich T, Prochazka V, Slaby O, Borilova Linhartova P. Lack of Association between Epidermal Growth Factor or Its Receptor and Reflux Esophagitis, Barrett's Esophagus, and Esophageal Adenocarcinoma: A Case-Control Study. *Dis Markers*. 2022 Aug 31;2022:8790748. doi: 10.1155/2022/8790748 **IF: 3.464** (2022)

b) Přehledné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Navrátil V, Urban O, Gregar J. Současná léčba refluxní choroby jícnu. *Farmakoter Revue* 2020;5(4):317–323

Navrátil V. Funkční poruchy zažívání, fytoterapie přípravkem STW 5 (Iberogast®). *Prakt. lékařn.* 2019; 15(3): 162-166

c) Kapitoly v monografiích

Navrátil V, Ščudla V. 4.4. Porucha polykání (dysfagie). 11 stran. In: Ščudla V, Horák P, Karásek D a kol. *Základy diferenciální diagnostiky ve vnitřním lékařství*, Ars medica, 2021. ISBN 978-80-244-5957-8

Falt P, **Navrátil V**, Urban O, Zoundjiekpon V. Endoskopické metody v diagnostice a terapii. In: Vrba R a kol. Karcinom jícnu. Průvodce pro chirurgickou a gastroenterologickou praxi. Maxdorf 2021; ISBN 978-80-7345-695-5

d) Publikovaná abstrakta

Vaculova, J.; Kunovsky, L.; Kala, Z.; Kroupa, R.; Dolina, J.; Prochazka, V.; Grolich, T.; Pavlovsky, Z.; Mlcuchova, N.; Slamova, T.; Brenerova, P.; Bohm, J.; Andrla, P.; **Navratil, V.**; Urban, O.; Harustiak, T.; Lischke, R.; Deissova, T.; Lochman, J.; Holla, L. Izakovicova; Slaby, O.; Borilova Linhartova, P. Association of relative abundance of Helicobacteraceae in the stomach in patients with esophageal adenocarcinoma. In ESGE Days 2023. Endoscopy 2023; 55(S02): 167 - 167. ISSN 0013-726X. doi:10.1055/s-0043-1765429

e) Seznam přednášek/posterů přednesených na veřejných odborných fórech (1. autor)

Navrátil V. Antirefluxní léčba nezabírá – co dál. 14. – 15. září 2023, 7. Motilitní akademie (Hradec Králové, Česká republika)