

UNIVERZITA PARDUBICE
FAKULTA CHEMICKO TECHNOLOGICKÁ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A BIOCHEMICKÝCH VĚD

Nespecifické střevní záněty
Bakalářská práce

Autor práce: Nikola Mervartová

Vedoucí práce: Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.

2020

UNIVERSITY OF PARDUBICE
FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY
DEPARTMENT OF BIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL SCIENCES

Non-specific intestinal inflammation
Bachelor thesis

Author: Nikola Mervartová

Supervisor: Mgr. Katarína Svrčková, Ph.D.

2020

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2018/2019

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Nikola Mervartová**
Osobní číslo: **C16195**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**
Název tématu: **Nespecifické střevní záněty**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Vypracovat teoretickou rešerši týkající se nespecifických střevních zánětů.
2. V první části popsat historickou stránku této skupiny onemocnění.
3. Druhou část věnovat popisu rizikových faktorů vzniku a způsobům diagnostiky těchto onemocnění.
4. Třetí část věnovat podrobnému popisu hlavních zástupců z této skupiny onemocnění, Crohnově chorobě a ulcerózní kolitidě.
5. V poslední části stručně popsat farmakoterapii a alternativní možnosti léčby.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Katarína Vorčáková, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **21. prosince 2018**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2019**

Ing. Petr Kalenda, Ph.D.
děkan

L.S.

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2019

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod odborným vedením vedoucí práce. Uvedla jsem všechny použité zdroje a literaturu.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle §60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne 15. 7. 2020

Nikola Mervartová

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat vedoucí mé bakalářské práce Mgr. Kataríně Svrčkové Ph.D. za ochotu, trpělivost a čas při čtení a opravě této práce.

Anotace

Cílem bakalářské práce je seznámit čtenáře s problematikou nespecifických střevních zánětů, která se v posledním půlstoletí stala ožehavějším tématem.

Vzhledem k tomu, že nejčastěji diagnostikovanou nemocí, patřící do nespecifických střevních zánětů je Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, jsou kapitoly rozděleny tak, aby bylo zřejmé jakou metodou, či vyšetřením jsou dané nemoci stanovitelné a jakou léčbu je možné u těchto onemocnění aplikovat.

Klíčová slova

Crohnova choroba; karcinom; nespecifický střevní zánět; terapie; ulcerózní kolitida

Annotation

The aim of this Bachelor thesis is to acquaint the reader with the issue of non-specific intestinal inflammation, which has become a more discussed topic in the last half century.

Since Crohn's disease and ulcerative colitis are the most frequently diagnosed diseases belonging to non-specific intestinal inflammations, the chapters are divided into some parts, so that it is clear by what method or examination the diseases can be determined and what treatment can be applied to these diseases.

Keywords

Crohn's disease; carcinoma; nonspecific intestinal inflammation; therapy; ulcerative colitis

Seznam zkratek a značek

CAPL	cytogenetická analýza periferních lymfocytů
CARD 15	gen, zajišťující funkci nespecifického imunitního systému
CD	Crohnova choroba (Crohn's Disease)
CRP	C-reaktivní protein
CT	výpočetní tomografie (Computed Tomography)
FC	fekální kalprotektin
GIT	gastrointestinální trakt
HIV	virus lidské imunitní nedostatečnosti (Human Immunodeficiency Virus)
IBD 1	nespecifický střevní zánět
ICAM 1	gen, kódující intracelulární adhezivní molekulu
MDP	muramyl dipeptid
MR	magnetická rezonance
NF- κ B	transkripční faktor
NOD2	gen, zajišťující funkci nespecifického imunitního systému
NSZ	nespecifický střevní zánět
PACD	perianální Crohnova choroba
PSC	primární sklerozující cholangitida
UC	ulcerózní kolitida
UC-DAI	index aktivity ulcerózní kolitidy (Ulcerative Colitis- Disease Activity Index)
UZ	ultrasonografie

Obsah

1. Průběh historie	16
2. Epidemiologie nespecifických střevních zánětů	17
2.1. Vývoj a současnost Crohnovy choroby	17
2.2. Vývoj a současnost Ulcerózní kolitidy	18
2.2. Specifika epidemiologie nespecifických střevních zánětů	19
2.2.1. <i>Geografická distribuce</i>	19
2.2.2. <i>Věková distribuce</i>	19
3. Etiopatogeneze nespecifických střevních zánětů.....	20
3.1. Genetické faktory	20
3.1.2. <i>Historie genetiky nespecifických střevních zánětů</i>	20
3.1.2. <i>Současný stav genetiky nespecifických střevních zánětů</i>	20
3.2. Alterace střevní mikrobioty	21
3.3. Rizikové faktory a možné spouštěče onemocnění	21
3.3.1. <i>Antibiotika</i>	22
3.3.2. <i>Hormonální kontraceptiva</i>	22
3.3.3. <i>Nikotinismus</i>	22
3.3.4. <i>Jiné rizikové faktory</i>	22
4. Klinický obraz nespecifických střevních zánětů	23
4.1. Klinický obraz ulcerózní kolitidy	23
4.1.1. <i>Střevní příznaky</i>	23
4.1.2. <i>Komplikace ulcerózní kolitidy</i>	24
4.1.3. <i>Klasifikace ulcerózní kolitidy</i>	26
4.2. Klinický obraz Crohnovy nemoci	26
4.2.1. <i>Střevní příznaky</i>	26
4.2.2. <i>Orofaciální lokalizace Crohnovy nemoci</i>	27
4.2.3. <i>Luminální Crohnova nemoc</i>	27

4.2.4. Perianální Crohnova choroba	28
4.2.5. Komplikace Crohnovy choroby	28
4.3. Klinický obraz mikroskopické kolitidy	28
5. Diferenciální diagnostika nespecifických střevních zánětů.....	29
5.1. Infekční kolitidy	29
5.1.1. Infekční gastroenterokolitidy	29
5.1.2. Bakteriální infekce	29
5.1.3. Mykotické infekce.....	29
5.2. Ischemické kolitidy	30
5.2.1. Klasifikace ischemické kolitidy	30
5.2.2. Rizikové faktory.....	30
5.2.3. Klinický obraz ischemické kolitidy	30
5.2.4. Diagnostika ischemické kolitidy.....	30
5.2.5. Terapie ischemické kolitidy	31
5.3. Poradiační kolitidy	31
5.4. Polékové enterokolitidy	31
6. Anamnéza a fyzikální vyšetření	32
6.1. Anamnéza.....	32
6.2. Fyzikální vyšetření.....	32
7. Metody stanovení nespecifických střevních zánětů	33
7.1. Laboratorní metody.....	33
7.1.1. Hodnocení aktivity onemocnění	33
7.1.2. Hodnocení nutričního stavu	34
7.2. Mikrobiologické metody.....	34
7.3. Endoskopické metody	35
7.3.1. Gastroskopie	35
7.3.2. Kolonoskopie.....	35

7.3.3. Rektální endosonografie	36
7.4. Histomorfologické metody	36
7.4.1. Diferenciální diagnostika Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy.....	37
7.5. Radiologické metody	38
7.5.1. Ultrasonografie.....	38
7.5.2. Magnetická rezonance	38
7.6. Výpočetní tomografie	39
7.7. Funkční vyšetření.....	39
8. Farmakoterapie nespecifických střevních zánětů.....	40
8.1. Aminosalicyláty	40
8.2. Kortikosteroidy	40
8.3. Léčba antibiotiky.....	40
8.4. Prebiotika a probiotika	40
9. Biologická a nutriční terapie.....	42
9.1. Biologická terapie	42
9.1.1. Biologická terapie Crohnovy choroby.....	42
9.1.2. Biologická terapie ulcerózní kolitidy.....	42
9.2. Nutriční terapie	42
9.2.1. Dieta a fortifikovaná dieta	42
9.2.2. Enterální výživa u pacientů s nespecifickým střevním zánětem.....	43
9.2.3. Parenterální výživa	43
10. Chirurgická terapie.....	44
10.1. Chirurgická léčba ulcerózní kolitidy.....	44
10.2. Chirurgická léčba Crohnovy nemoci	44
11. Fertilita, gravidita, laktace.....	45
11.1. Fertilita.....	45
11.2. Gravidita.....	45

11.3. Laktace	45
12. Závěr	46
13. Zdroje.....	47

Úvod

Nespecifické střevní záněty (NSZ) mohou být označovány jako idiopatické střevní záněty, které se za poslední půl století staly v oblasti gastroenterologie, více ožehavějším tématem, díky dramatickému vzestupu onemocnění mezi populací, nejen v zemích s vysokou incidencí. Je nutno podotknout, že úroveň farmakologie je vyšší, ale i přesto, je léčba pouze symptomatická. [1-3]

Nespecifické střevní záněty patří mezi chronická onemocnění, která se projevují zánětem nebo poškozením tkání v celém trávicím traktu. Onemocnění provází průjmy někdy s přítomností krve, bolest břicha, úbytek na váze a horečka. [1-3]

Příčina onemocnění není doposud objasněna, ale s největší pravděpodobností se jedná o autoimunní proces s genetickým základem, který může být aktivován např. infekcí. Další možné příčiny vzniku onemocnění souvisí se změnou diety, konzervací a přípravou jídla, širokým užíváním antibiotik a chemoterapeutik. Mezi nejvíce známá onemocnění patřící do této skupiny jsou Crohnova nemoc (CD) a ulcerózní kolitida (UC). Nejčastěji postihují věkové kategorie v rozmezí 15-35 let a 50-70 let, výskyt je stejně častý u mužů i žen. [1-3]

Crohnova choroba je chronické onemocnění střeva, které nejčastěji postihuje terminální ileum (konečný úsek tenkého střeva) a začátek tlustého střeva, ale může postihnout i jiné části střev. Abychom mohli určit klinické příznaky, musíme provést endoskopické vyšetření střeva, odebrat vzorky sliznice a provést jejich histologické vyšetření, poté se provádí vyšetření odebrané krve. K dispozici máme vyšetření sérologická (vyšetření protilátek) a specifická genetická vyšetření, která nám umožňují stanovit léky potřebné pro léčbu tohoto zánětu. Pokud léky nejsou vyhovující či nedostačující pro léčbu, dalším řešením je chirurgický zákrok (terapie), jehož úspěšnost závisí na správné indikaci a provedení. Složení stravy má vliv na průběh a prognózu nemoci a také závisí na tolerabilitě (snášenlivosti) postiženého. Jeden z vlivů, který zhoršuje průběh nemoci a mimo jiné ovlivňuje působení léků, je kouření. [1-3]

Mezi nejvíce postižené země Crohnovou nemocí patří Švédsko, Velká Británie a severovýchod USA. Naopak v zemích afrického a asijského kontinentu se Crohnova nemoc vyskytuje v menším množství. Česká Republika se do počtu nemocných blíží západním zemím. [4]

Ulcerózní kolitida je chronické zánětlivé onemocnění konečníku a postihuje různé části tlustého střeva. U tohoto onemocnění se u pacientů střídá období aktivního zánětu s obdobím klidu, které může být u každého pacienta jinak dlouhé. Příčina onemocnění nebyla doposud objasněna, ale předpokládá se, že se na tom může podílet vliv genetiky a prostředí. Onemocnění

častěji postihuje ženy než muže a to nejčastěji ve věku 20-30 let a poté ve stáří. Závisí na rozsahu postiženého střeva a na intenzitě zánětu. Podle rozsahu zánětu můžeme onemocnění rozdělit do tří etap a to na ohraničený tvar, levostranný tvar a difúzní tvar. [1-3]

V některých případech se můžeme setkat s mimostřevními projevy onemocnění, jako je například poškození kloubů (bolest či zánět), kůže (hnisavé infekce), očí, jater (poškození žlučovodů). Ve vážnějších případech může dojít zejména u difúzního typu ke vzniku toxického megakolonu s následným prasknutím střeva a vznikem zánětu pobřišnice. [5]

Výskyt ulcerózní kolitidy je ve vysoké míře zaznamenán v severních oblastech Evropy a celkově u židovské populace se toto onemocnění vyskytuje častěji než mezi jinými etnickými skupinami. [6]

1. Průběh historie

Počet nemocných trpících nespecifickými střevními záněty neustále roste. Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida nejčastěji postihují mladší osoby ve věku 20-30 let. Tato onemocnění se ve větší míře vyskytují v zemích vyspělých. [2,3]

První známky tohoto onemocnění se objevují již v antickém Řecku. Více zmiňovanými se stali v 19. století, kdy došlo k většímu rozvoji anatomie. Termín ulcerózní kolitida vznikl v roce 1859, kdy ho poprvé použil sir Samuel Wilkins a o pár let později se dostal mezi používané lékařské pojmy. Termín Crohnova choroba, označený podle Burrilla Bernarda Crohna, se začal používat v roce 1932. [3]

V druhé polovině 20. století došlo k větší studii otázek ohledně sklonu k nemoci, rizikových faktorů a možnosti terapie. Od roku 1930 se začala aplikovat chirurgická léčba ulcerózní kolitidy. V roce 1955 byl z hlediska průběhu UC a mortality prokázán pozitivní vliv kortikosteroidů díky Truelove a Witts. Podobně jako kortikosteroidy byly uznány i sulfasalaziny za látky s pozitivním účinkem. O něco později, zhruba na přelomu tisíciletí, se rozvinula biologická léčba. [3,7,8]

2. Epidemiologie nespecifických střevních zánětů

2.1. Vývoj a současnost Crohnovy choroby

V druhé polovině 20. století se začala rozvíjet epidemiologická studie. V roce 1958 Norská studie prokázala incidenci 1,2/100 000 obyvatel. Dánská studie prokázala incidenci Crohnovy nemoci v letech 1961-1966 na 7,3/100 000 obyvatel. Švédské studie prokázaly, že incidence Crohnovy nemoci mezi lety 1956-1967 vzrostla z 2,5/100 000 na 5/100 000 obyvatel. V současnosti je incidence UC vyšší než CD a celkově je incidence mnohokrát vyšší u obou onemocnění než tomu bylo v minulosti. [9]

V roce 2017 byla zaznamenána nejvyšší celosvětová incidence CD 23,8/100 000. V roce 2011 byl prokázán nárůst incidence z 6 na 15/100 000 obyvatel a prevalence z 50 na 200/100 000 obyvatel. [10-12]

Podle průzkumu mezi lety 2007-2013 byl v České republice stanoven nárůst pacientů ze 14 tisíc na 20 tisíc. Ve sledovaném období se počty zemřelých pohybovaly v rozmezí 11-30 případů za rok. Mortalita poklesla z hodnoty 0,7 % na 0,4 %. [13]

Đuricová a spol. v metaanalýze studií v letech 1965-2008 zjistili, že u pacientů s CD je vyšší mortalita u žen než mužů. Pacienti umírali nejčastěji na karcinom plic, melanom nebo nádory zažívacího traktu. Na mortalitě se také podílely i jiné choroby týkající se respiračního, gastrointestinálního a urogenitálního traktu. [14]

Vzhledem k tomu, že je vyšší množství kuřáků mezi pacienty s CD, je mortalita na pulmonální nádory vysoká. U skandinávské populace je zaznamenána nejvyšší mortalita. Pooperační komplikace, hepatální selhání související s primární sklerozující cholangitidou (PSC), nemoci GITu, nealkoholické jaterní onemocnění, plicní embolie a nemoci respiračního ústrojí vedou k úmrtí pacientů s CD. [15]

Kouření je rizikovým faktorem pro vznik onemocnění. Kuřáci mají větší riziko vzniku CD než nekuřák. U kuřáků je průběh CD agresivnější než u nekuřáků, často je toto onemocnění provázeno rekurencemi (opětovnými výskyty), které pak musí být řešeny chirurgicky nebo razantnější imunomodulační terapií. Zlepšit průběh nemoci může pacient tím, že přestane kouřit. Pasivní kouření v dětství není považováno za rizikový faktor rozvoje CD, avšak nejvíce rizikový faktor je kouření matek v těhotenství. [19-22]

Mezi jeden z dalších rizikových faktorů pro vznik NSZ, zejména CD, je užívání orálních kontraceptiv (léky, způsobující přechodné vymizení plodnosti ženy). Riziko souvisí s délkou užívání a množstvím estrogenů. Je dokázáno, že u žen, které užívaly antikoncepci déle než 6 let, se zvýšilo riziko vzniku CD. [24]

2.2. Vývoj a současnost Ulcerózní kolitidy

V roce 2017 byla zaznamenána nejvyšší celosvětová incidence UC 57,9/100 000. Nejvíce postižena těmito nemocemi jsou rozvinutá města. Vliv pohlaví nehraje velkou roli. Nejvíce postižených se nachází v severní Americe a v Evropě. V Evropě se vyskytuje asi 2,2 milionů nemocných a v USA asi 1,4 milionů. Co se týče do počtu nemocných, tak celkově převažuje UC oproti CD. [10,11]

Za posledních 50 let se na západě výskyt a prevalence zánětlivých střevních onemocnění zvyšuje. Studie provedené v roce 2011 zaznamenaly nárůst incidence UC z 8 na 14/100 000 obyvatel a prevalence ze 120 na 200/100 000 obyvatel. [11,12]

I v České republice stoupla incidence nespecifických střevních zánětů oproti minulosti. Podle průzkumu mezi lety 2007-2013 byl stanoven nárůst incidence UC z 20 tisíc na 24 tisíc. Incidence CD a UC dosáhla výrazného vzestupu a dosáhla tak hodnot 27,9/100 000 obyvatel. Ve sledovaném období se počty zemřelých pohybovaly v rozmezí 26-50 případů za rok. Hospitalizační mortalita v letech 2007-2015 činí 1,4 %. U pacientů, kteří byli operováni kvůli UC, hospitalizační mortalita činí 2,3 %. V současné době je v České republice více než 46 600 obyvatel postiženo CD nebo UC. [13]

Na riziko vzniku nespecifického střevního zánětu mají vliv hygienické podmínky, dieta, mikrobiální expozice a environmentální faktory. Problematický je vysoký příjem cukrů a tuků, vysoká míra stresu a nedostatek přirozeného pohybu. Vliv na vznik NSZ má i prostředí, ve kterém děti vyrůstají, např. přehnaná hygiena, je pro vznik NSZ rizikovým faktorem, protože neprospívá přirozenému rozvoji imunitního systému. [16-18]

V roce 1982 proběhla první studie ohledně rizika kouření na vznik UC. U bývalých kuřáků riziko vzniku UC je o 70 % vyšší než u stálých kuřáků. Nejvíce se však riziko zvedá po 2-5 letech od ukončení kouření. Nekuřáci s UC jsou mnohem více hospitalizováni než kuřáci s UC. Bývalí kuřáci jsou však mnohem více hospitalizováni a operováni než kuřáci s UC, kdy v některých případech může dojít ke ztrátě tračnicku. [19,20]

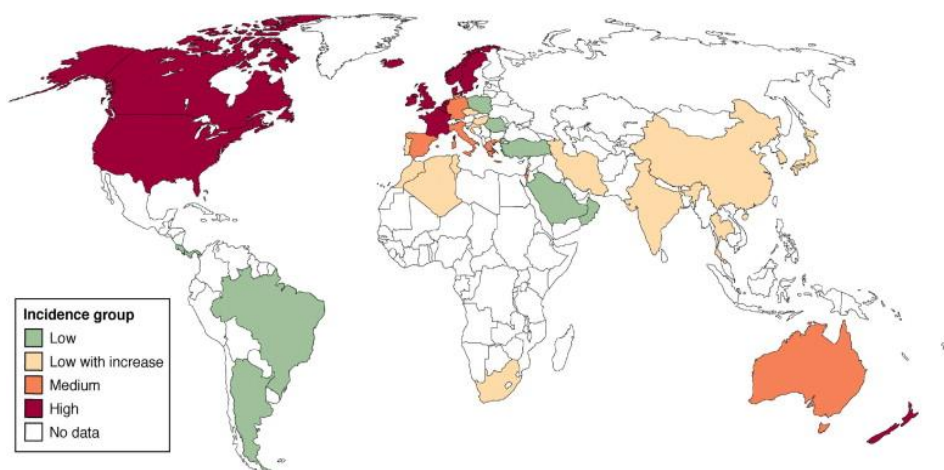
Další z faktorů, který může způsobit vznik nespecifického střevního zánětu, je appendektomie. [23]

Děti kojené mateřským mlékem jsou chráněny před vznikem NSZ, protože je u nich příznivě vyvinuta střevní mikroflóra. U dětí na umělé výživě byl zaznamenán nižší výskyt bifidobakterií a vyšší výskyt anaerobních bakterií než u dětí kojených mateřským mlékem. [25]

2.2. Specifika epidemiologie nespecifických střevních zánětů

2.2.1. Geografická distribuce

Geograficky můžeme jednotlivé části světa rozdělit na regiony s vysokou, střední a nízkou incidencí onemocnění NSZ, což popisuje následující obrázek č. 1. Mezi regiony s nízkou incidencí patří Asijský kontinent (Čína, Jižní Korea, Indie, Irán, Thajsko atd.). Klinické projevy jsou však podobné západním zemím, až na nepatrné rozdíly týkající se familiárního shlukování a chirurgických výkonů, ty jsou prováděny v menší míře než v západních zemích. To může být dáno snahou napodobit životní styl amerických zemí nebo změnou stravy. Střední incidence je v zemích střední Evropy a v Austrálii a nejvyšší incidence NSZ je v Severní Americe a v severozápadní Evropě. [4,25]



Obrázek 1: Incidence NSZ ve světě

Zelená: incidence menší než 4/100 000; žlutá: nízká, narůstající incidence; oranžová: incidence 5-10/100 000; červená: incidence vyšší než 10/100 000; bílá: nedostatek dat [12]

2.2.2 Věková distribuce

Nespecifické střevní záněty postihují nejvíce pacienty v produktivním věku, mohou se však objevit v jakémkoliv věku, nejvíce jsou zastoupeny ve druhé a třetí dekádě života. Ve větší míře postihuje UC muže a CD ženy. V České republice jsou nejvíce hospitalizovaní pacienti ve věku od 10 do 24 let. Mladší pacienti jsou velmi často opakovaně hospitalizováni. Mortalita starších hospitalizovaných pacientů s UC se zvyšuje v důsledku dlouhodobého průběhu nemoci, nežádoucích účinků léčby a možných septických komplikací. [4,13]

3. Etiopatogeneze nespecifických střevních zánětů

3.1. Genetické faktory

3.1.2. Historie genetiky nespecifických střevních zánětů

Nespecifické střevní záněty patří mezi zánětlivá onemocnění trávicího traktu. Mezi toto onemocnění patří Crohnova choroba a ulcerózní kolitida, ty se navzájem odlišují svým anatomickým umístěním, intenzitou a rozsahem postižení střevní sliznice. Obě nemoci jsou dědičné, mohou se tedy v rodině vyskytovat společně. Na vyvolání vzniku nemoci se podílí více faktorů jako je např. selhání mechanismů symbiózy střevní mikroflóry a střevního slizničního imunitního systému. [6]

První studie Crohnovy choroby v roce 1996 identifikovaly významný lokus náchylnosti k onemocnění na chromozómu 16 (nazvaný IBD1). Až v roce 2001 byly tyto studie potvrzeny, kdy došlo k lokalizování dalších tří variant v tomto genu. [26]

Gen IBD1, který nese také označení CARD15 nebo NOD2, se nachází na chromozomu 16q12 a jeho funkce spočívá v kódování vnitrobuněčného receptoru MDP (muramyl dipeptid). Další jeho funkcí je, že se podílí na tvorbě protizánětlivých cytokinů a antibakteriálních peptidů, dále tvoří součást kaskády transkripčních faktorů jako je NF- κ B (faktor nukleární transkripce). NOD2 je pro život nepostradatelný, protože se podílí na funkci nespecifického imunitního systému. Gen NOD2 je bohatý na 3 nukleotidové polymorfismy spojené s CD často označované Arg702Trp (R702W), Gly908Arg (G908R) a 3020insC (Leu1007fs insC), ty přibližně tvoří 82 % sekvenčních variant u pacientů s CD. Riziko rozvoje CD je 2-4x vyšší u nosičů jedné z uvedených variant a až 20-40x vyšší u nosičů dvou variant. [6,26]

Polymorfismy Arg702Trp (R702W), Gly908Arg (G908R) a 3020insC (Leu1007fs insC) se spojují s CD, ne však s UC. V rodinách, kde se vyskytuje pouze CD je frekvence vyšší, hlavně u pacientů, kde dochází k poškození ilea. Uvedené polymorfismy jsou tedy považovány za nezávislý rizikový faktor pro vznik CD. [27]

3.1.2. Současný stav genetiky nespecifických střevních zánětů

Mezi zdravými jedinci a jedinci prodávajícími ulcerózní kolitidu nebo Crohnovu chorobu existují rozdíly v množství výskytu genových polymorfismů. Léčba podáváním azatrioprinemu, který je příčinou vzniku onemocnění zvané leukopenie, je častější u pacientů, u nichž se v genotypu vyskytovala některá ze čtyř alel v genu pro enzym triopurin S-methyl transferázu. Právě proto se provádí stanovení genotypu triopurin S-methyl transferázy, protože díky tomu můžeme zabránit vzniku leukopenie. [28]

ICAM-1 je gen, který kóduje intracelulární adhezivní molekulu, která je životně důležitá (např. řídí migraci zánětlivých elementů nebo se podílí na vnímání antigenu). Při zánětlivých střevních onemocněních se jeho množství ve střevní mukóze zvyšuje. V genu ICAM-1 se nachází nejméně dvacet jednonukleotidových polymorfů. Lys469Glu (K469E) je součástí nescifických střevních zánětů. [28]

Crohnova choroba patří mezi nevléčitelné nemoci, lze ji ovládat pouze pomocí moderních preparátů. Léčba závisí na stupni a rozsahu postižení. Mezi vhodná léčiva patří aminosalicyláty, které působí protizánětlivě, poté mohou být doplňovány glukokortikoidy a imunosupresivy. Při dlouhodobém užívání dochází ke sledování polymorfismů. Pokud je přítomna některá z nestandardních alel v genech, může to mít za následek dysfunkci proteinu účastnícího se metabolismu či účinnosti léčiva. [28]

Ženy, které onemocněly ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou by měly těhotenství konzultovat se svým lékařem. Samotná nemoc a dlouhodobé podávání léků může mít vliv na reparační mechanismy organismu. V dnešní době se již pro kontrolu provádí cytogenetická analýza periferních lymfocytů (CAPL), která je vhodná pro stanovení účinků klastogenních látek na člověka (ty mohou způsobit dočasné nebo trvalé genetické změny). Pro stanovení se používají T lymfocyty, protože se snadno získávají ze vzorku krve. [29]

3.2. Alterace střevní mikrobioty

Pacienti trpící nescifickými střevními záněty (zejména Crohnovou chorobou) mají menší koncentraci anaerobních bakterií ve sliznici střeva než zdraví jedinci. U pacientů prodávající NSZ dochází ke ztrátě anaerobních bakterií jako je *Bacteroides*, *Eubacterium* a *Lactobacillus*, ke snížení bifidobakterií a ke zvýšení četnosti *E. coli* a klostridií. [30,31]

U 96 % pacientů s aktivní kolitidou se nachází bakterie redukující sulfát, u pacientů s ulcerózní kolitidou je však větší množství těchto bakterií. Z toho lze soudit, že by bakterie redukující sulfát mohly mít význam v patogenezi tohoto onemocnění. [32,33]

3.3. Rizikové faktory a možné spouštěče onemocnění

Důležité je také rozpoznávat jednotlivé rizikové faktory, které ovlivňují vznik a průběh nescifických střevních zánětů. Mezi rizikové faktory patří např. životní prostředí, vliv socioekonomických faktorů, kouření, výživa a dietní faktory, vliv medikace (např. antibiotická léčba, hormonální antikoncepce), geografická lokalizace a další. [34]

3.3.1. Antibiotika

Opakovaná antibiotická terapie je považována za jeden z rizikových faktorů, protože mění mikrobiální diverzitu střevního mikrobiomu. Antibiotika mají vliv na rozvoj Crohnovy nemoci, ale u ulcerózní kolitidy tento vliv nebyl dokázán. [35]

V roce 2018 byla provedena studie ohledně antibiotické terapie jak u Crohnovy nemoci, tak u ulcerózní kolitidy. Autoři sledovali vliv antibiotické léčby v průběhu 5 let u 700 nemocných pacientů s NSZ v širokém věkovém rozmezí. Vědci došli k výsledku, že závisí na počtu dávek i celkové délce terapie. Antibiotická terapie je nezávislým rizikovým faktorem jak Crohnovy nemoci, tak ulcerózní kolitidy. [36]

3.3.2. Hormonální kontraceptiva

Vliv hormonální antikoncepce na průběh a vznik nespecifických střevních zánětů je stále předmětem studie. Ve většině diskusí však převládá negativní vliv antikoncepce na NSZ, existují však články, které nepotvrzují vliv hormonální antikoncepce jak na Crohnovu nemoc, tak na ulcerózní kolitidu. [37,38]

3.3.3. Nikotinismus

Mezi rizikové faktory patří kouření a to hlavně pro průběh Crohnovy choroby. U ulcerózní kolitidy je tomu naopak než u Crohnovy choroby, zde kouření nepůsobí na průběh onemocnění ale má zde funkci protektivní, která je u mužů vyšší než u žen. [39,40]

V roce 2006 byla provedena metaanalýza, která udává snížení rizika vzniku UC u kuřáků a naopak zvýšení rizika Crohnovy nemoci. [41]

3.3.4. Jiné rizikové faktory

Mezi další rizikové faktory patří prodělaná appendektomie, která zvyšuje riziko vzniku Crohnovy choroby a snižuje riziko vzniku ulcerózní kolitidy. [42]

U nespecifických střevních zánětů je hlavním rizikovým faktorem časté stravování v rychlých občerstveních (fastfoodech). Prodělané spalničky jsou jeden z mnoha rizikových faktorů, které mohou způsobit vznik CD. [43]

Jako ochrana proti vzniku NSZ je delší doba kojení (nad 12 měsíců), přítomnost domácího zvířete (hlavně u dětí), pohyb, příjem ovoce a omega-3 mastných kyselin. U ulcerózní kolitidy slouží ochranně i káva. [43,44]

4. Klinický obraz nespecifických střevních zánětů

4.1. Klinický obraz ulcerózní kolitidy

Více jak polovina pacientů se v průběhu ulcerózní kolitidy setkává s mimostřevními manifestacemi. Průběh nemoci může být doprovázen rozšířeným rozsahem onemocnění a dále komplikacemi systémovými i lokálními. [45]

Na průběh onemocnění má pozitivní účinek terapie, můžou se však objevit i nežádoucí účinky, které negativně působí na průběh onemocnění. [45]

Nevýhodou nespecifických střevních zánětů je jejich přirozený vývoj, proto jsou dodnes otevřeným tématem. [45]

4.1.1. Střevní příznaky

Střevní příznaky patří mezi prvotní, u malé části pacientů je však prvotním příznakem onemocnění kožní, kloubní a oční. Průjmy, bolesti břicha a patologický nález ve stolici patří mezi projevy trávicího traktu. [46]

Průjem závisí na fyziologickém vyprazdňování stolice, tedy na počtu defekací a složení defekátu. Fyziologická stolice obsahuje 60-70 % vody. Frekvence vyměšování je od 3x denně do 3x týdně. Také závisí na tělesné hmotnosti jedince a přísunu potravy, proto i když některé studie udávají, že denní množství stolice je do 250 g, může být u některých lidí tato hranice přesažena. Vzhledem k těmto informacím lze říci, že průjem je stav, kdy se zvyšuje počet defekací nad 3x denně, dochází k nárůstu stolice nad 250 g/den a v neposlední řadě je stolice více řídká, obsahuje totiž více než 70 % vody. [47]

4.1.1.1. Akutní průjmy

V průměru jedenkrát ročně každý jedinec prodělá akutní průjem, který je původu exogenního. U bakteriálních infekcí dominují bakterie rodu: salmonely (*Salmonella enterica*), shigelly (*Shigella dysenteriae*), campylobactery (*Campylobacter jejuni*) a viry rodu (*rotavirus*, *norovirus*, *koronavirus*, *enterovirus*). Jsou známy případy, kdy akutní průjem může provázet iniciální fázi hepatitid a listeriózu. Vzhledem k provedení vyšetřovacích metod je etiologie akutních průjmů nejasná. Při kultivaci vzorku ze stolice je výtěžnost pouhých 30-50%. [47,48]

Mezi akutní průjmy se řadí také cestovatelské průjmy, které patří mezi akutní infekční průjmy. Postihují cestující z vyspělých zemí do méně rozvojových zemí, tropů nebo subtropů. Cestovatelské průjmy se projevují vomitem, nauzeou, tenesmy a někdy může být ve stolici přítomna krev nebo hlen. [49]

4.1.1.2. Chronický průjem

Existují případy, kdy si pacienti průjmy vyvolávají sami např. pomocí léků. Může to dojít až k tvorbě Munchhausenova syndromu, což vede k sebepoškozování a k opakování léčebné terapie proto, aby na sebe pacienti upoutali pozornost okolí. [50]

4.1.1.3. Sekreční průjem

U sekrečních průjmů dochází k poruše transportů iontů Na^+ , Cl^- , K^+ , HCO_3^- v enterocytech, čímž dochází k poruše rovnováhy mezi sekrecí a absorpcí. Stolice je vodnatá a vyloučený objem přesahuje 1 litr/den. [51]

4.1.1.4. Bolesti břicha

Bolesti břicha mohou pacienta s UC provázet dlouho a jsou časté ve fázi remise. Ve fázi relapsu, která je provázena tenesmy, jsou znatelné bolesti před defekací, tato bolest po odchodu stolice z tračníku upadává, pokud tomu tak není, pak je to jeden z ukazujících faktorů aktivace nemoci. [46]

4.1.1.5. Krvácení do stolice

Ulcerózní kolitidu provází krvácení do stolice, ve fázi remise by však krev ve stolici být neměla. Pokud se ve stolici nachází jasně červená krev, pak krvácení pochází z distální části tračníku, pokud je krev tmavá, dochází k poškození levostranných kolon. Pokud se ve stolici objevuje krev, ale přitom stolice není řídká a nedochází k časté defekaci, pak může docházet k nádorovému vývoji. [52]

4.1.2. Komplikace ulcerózní kolitidy

Komplikace UC se rozdělují na lokální a systémové. Mezi lokální patří fulminantní kolitida, masivní krvácení, střevní perforace a kolorektální karcinom. Mezi systémové patří tromboembolické příhody. [53]

4.1.2.1. Fulminantní kolitida

Může postihnout 8-11 % pacientů s UC již na začátku onemocnění. V dalším průběhu může počet pacientů stoupat v důsledku nižší léčebné odpovědi na kortikosteroidy a imunosupresiva. [53]

Nesteroidní antirevmatika, užívaná déle než 14 dnů, nevhodná antibiotická léčba mohou způsobit rozvoj fulminantní UC. Změny u fulminantní kolitidy jsou velmi rychlé, proto je obtížně diagnostikovatelná. Důležitá je znalost rizikových faktorů a indexů jako je např. index dle Lingrena, obě tyto znalosti mohou významně pomoci v léčbě. U fulminantního průběhu UC

může dojít k rozvoji toxického megakolonu, který se velmi špatně léčí a v horším případě zde léčba nepomáhá. [5]

Výskyt toxického megakolonu u UC se pohybuje mezi 2-11 %. Patří mezi nejzávažnější komplikace UC. [54]

4.1.2.2. Kolorektální karcinom

V metaanalýze, jejímž autorem je *Jess et al.* v roce 2012, bylo pozorováno, že mužské pohlaví a mladší věk patří mezi rizikové faktory pro vznik kolorektálního karcinomu. Ve studii, která byla vedena *Eadenovou et al.* v roce 2001, bylo stanoveno, že riziko vzniku kolorektálního karcinomu po 10 letech činí 2 %, po 20 letech 8 % a po 30 letech 18 %. Podle mnoha dalších studií je patrné, že věk je nezávislý rizikový faktor pro vznik kolorektálního karcinomu. [55,56]

Velikost postižení komor, patří mezi důležitý faktor, díky němuž můžeme stanovit riziko vzniku kolorektálního karcinomu u distální levostranné a extenzivní kolitidy. Více závažná je extenzivní kolitida, u které se riziko vzniku pohybuje okolo 14,8 %. U primární sklerozující cholangitidy se však toto riziko neuplatňuje, u tohoto postižení platí, že čím déle bude nemoc trvat, tím více se zvyšuje riziko vzniku karcinomu. [57]

Rodinná anamnéza UC, vyšší věk, nikotinismus patří mezi nepolehčující faktory rizika vzniku kolorektálního karcinomu. [52]

UC se v dnešní době řeší chirurgicky proktokolektomií, konstrukcí ileopouchanální anastomózy nebo subtotální kolektomií s ileorektoanastomózou. Pacienti po prodělání těchto zákroků jsou doktory sledováni. [58,59]

4.1.2.3. Jiné komplikace

Mezi další komplikace, které mohou provázet UC patří masivní krvácení a stenózy. [60]

Až u 15 % pacientů s těžkým průběhem UC, se můžeme setkat s masivním krvácením, které je dále doprovázeno váhovým poklesem, teplotami, tachykardií, vomitusem. Pokud pacient neprodělává těžší průběh UC a setkáme se u něho s těžkým krvácením, pak to může být následek vzniku nádorového onemocnění. [60,61]

Pokud dojde ke vzniku stenózy kolon, dochází k tvorbě karcinomu. V tomto případě je u pacienta potřeba provést biopsii, pokud je místo špatně dostupné, provádí se radiologické zobrazení. [62]

4.1.3. Klasifikace ulcerózní kolitidy

Ulcerózní kolitida je dlouhodobý chronický zánět sliznice tlustého střeva. Postihuje rektum a další orální části tračníku. V některých případech nelze rozlišit, zda je pacient postižen ulcerózní kolitidou nebo Crohnovou chorobou, pro takovouto situaci existuje označení neklasifikovaný střevní zánět. Pro histomorfologický popis materiálu z kolektomie, kde dochází k překrývání jednotlivých znaků typických jak pro UC tak CD, používáme označení indeterminovaná kolitida. [63]

Průběh nemoci lze rozdělit do dvou fází a to do fáze relapsu a remise. Fáze remise je charakterizována sníženým počtem defekací pod 3/den bez známek krve a bez zánětlivých slizničních změn. V závislosti na počtu relapsů v prvních 3 letech od stanovení diagnózy rozdělujeme aktivitu na kontinuální (bez nástupu remise), frekventní (méně než 2 relapsy za rok) a nefrekventní (méně jak 1 relaps za rok). [64,65]

Aby došlo k správnému popisu postižení střeva u UC, rozlišuje se podle velikosti postižení distální tvar (zánět nacházející se v rektu), levostranné postižení a popis postupuje až k totálnímu tvaru. [63-67]

V neposlední řadě dochází k pozorování klinické aktivity nemoci, změn morfologie obrazu endoskopických metod, histomologické aktivity. [66]

4.2. Klinický obraz Crohnovy nemoci

Stejně jako UC i Crohnova choroba má přirozený vývoj, který se v průběhu nemoci může měnit. Vzhledem k tomu, že dochází k postupné změně morfologie a taktéž k nárůstu komplikací, které jsou ve většině případů řešeny operativně, má toto onemocnění vzestupnou tendenci. Čím déle nemoc trvá, tím se objevuje větší množství ložiskových komplikací. [68,69]

4.2.1. Střevní příznaky

Mezi hlavní příznaky CD patří průjemy, bolesti břicha a přítomnost krve ve stolici. Výskyt průjmu a jeho intenzita souvisí s lokalizací nemoci. Levostranná či extenzivní Crohnova kolitida je charakteristická četnou defekací, řídkou stolicí a možným výskytem krve či hlenu ve stolici. Pokud dochází k minimálnímu odvodu stolice, může dojít ke vzniku rektálního syndromu. [69]

Fázi remise mohou doprovázet bolesti břicha. Nutkavé bolesti před vyloučením stolice a následná úleva po defekaci, provází fázi relapsu. Pokud úleva po defekaci nenastává, může se jako u UC jednat o aktivaci nemoci. Porucha střevní pasáže je u CD provázena křečovitými bolestmi. [70]

Jako další ukazatel CD je přítomnost krve ve stolici, která by však ve fázi remise být přítomna neměla. Červená krev značí poruchu v distální části tračníku, naopak tmavá krev značí absenci distální lokalizace postižení tračníku. Pokud jsou ve stolici přítomny nestrávené zbytky, pak to značí poruchu tenkého střeva. [70]

Porucha trávicí trubice je typická pro stenozující CD. Stenózy dělíme na asymptomatické a oligosymptomatické. Nadýmání, pocit plnosti a zhoršené trávení provází oba typy stenóz. Porucha pasáže je charakteristická zástavou odvodu plynů, zvracením a rozpětím střevních kliček. [70]

Perianální CD je provázena perianálními infiltráty, abscesy a píštělemi. V první fázi perianální CD si pacient stěžuje na bolest v krajině kolem konečníku, někdy se může vyskytovat bolest v oblasti hýždí, třísel, rodidel nebo šourku. Bolest je provázena teplotou, zimnicí nebo třesavkou. Pokud pacient nenavštíví odbornou pomoc, může dojít k tvorbě abscesu, který může samovolně prasknout a tím se vyprázdnit. Píštěl může vznikat v průběhu a její tvorbu nemusíme zaznamenat nebo vzniká vývojem přes infiltrát a absces. [71]

4.2.2. Orofaciální lokalizace Crohnovy nemoci

Granulomatózní cheilitida má rysy granulomatózního zánětu. Nepředchází CD, nejčastěji postihuje mladé muže a je rozpoznatelná díky klinickému obrazu, kde je znatelný otok dolního rtu. [72]

U pacientů s CD se projevuje recidivující aftózní stomatitida, častěji než u zdravých jedinců. K léčbě tohoto onemocnění se používají antivirotika (acyklovir), která inhibují replikaci herpetických virů. [73]

Melkerssonův-Rosenthalův syndrom je vzácné onemocnění, které se u CD může vyskytnout. Jedná se o kombinaci cheilitidy (hnisavý zánět horního rtu) a parézy (obrný). [74]

4.2.3. Luminální Crohnova nemoc

Vývoj CD je nepředvídatelný, protože může postihnout trávicí trubici od dutiny ústní po anální kanál. Vzhledem k rozdílnému průběhu nemoci se dělí do 4 fenotypů (zánětlivá CD, maligní/agresivní CD, benigní/stenozující CD, CD s kombinovanými projevy). [75,76]

Příznaky a délka onemocnění závisí na tom, která část trávicí trubice je poškozena. Mezi závažné projevy patří růstová retardace. Mezi méně závažné příznaky patří ztráta chuti, snížení hmotnosti, průjemy, bolesti břicha, teploty a krvácení. [75,76]

4.2.4. Perianální Crohnova choroba

Perianální Crohnova choroba (PACD) patří mezi agresivní formu CD, která výrazně zhoršuje kvalitu života pacientů. Riziko vzniku PACD souvisí s délkou trvání CD a prokazatelně více postihuje mužskou populaci. Léčba pacientů s PACD spočívá v podávání léků. U některých pacientů je potřeba provést chirurgický zákrok. [77]

4.2.5. Komplikace Crohnovy choroby

Komplikace CD jsou podobné komplikacím ulcerózní kolitidy. U Crohnovy choroby je však velké riziko vzniku stenóz trávicí trubice, abscesů a píštělí. [70]

Mezi rizika vzniku CD patří věk v době počátku onemocnění a styl života. Stenózy, píštěle a abscesy vznikají v důsledku vysokého střevního tlaku při pasáži anebo v důsledku zvětšené celkové tloušťky střevního zánětu. [78]

4.3. Klinický obraz mikroskopické kolitidy

Mikroskopický obraz sliznice tlustého střeva pacienta trpícího mikroskopickou kolitidou je stejný jako mikroskopický obraz zdravého jedince. Typickým příznakem této nemoci je chronický průjem. Mikroskopická kolitida se dělí na kolagenní kolitidu a lymfocytovou kolitidu. [79]

Mezi rizikové faktory patří rodinný výskyt, věk nemocného, pohlaví (ženy mají větší riziko vzniku mikroskopické kolitidy), kouření a diabetes mellitus. [79-81]

Mezi klinické příznaky patří chronický, vodnatý průjem, který má trvanlivost 3-6 měsíců. Dalšími příznaky jsou bolest břicha, snížená hmotnost a únava. [79-81]

U pacientů s mikroskopickou kolitidou je potřeba nejprve zahájit protiprůjmovou léčbu (např. loperamidem). Pokud u pacientů propuknou více frekventované průjmy, pak je třeba zahájit kortikoterapii (např. podáváním budesonidu) po dobu 8 týdnů. Po této léčbě pacienti obvykle přechází do fáze dlouhodobé remise. [82]

5. Diferenciální diagnostika nescifických střevních zánětů

5.1. Infekční kolitidy

5.1.1. Infekční gastroenterokolitidy

V ČR za postižení trávicího traktu mohou virové infekce, kdežto v zemích rozvojových je situace opačná. [83]

Intracelulární protozoa jako jsou např. *Enterocytozoon bieneusi* a *Encephalitozoon intestinalis* mohou být příčinou dlouhodobých průjmů pacientů. Tyto střevní mikroorganismy napadají tenké střevo a dají se prokázat prostřednictvím světelné mikroskopie. [83]

Malé děti, senioři, onkologičtí pacienti a HIV (virus lidské imunitní nedostatečnosti) pozitivní pacienti představují riziko vzniku virové infekce. Virové gastroenteritidy u zdravých jedinců jsou způsobeny působením rotavirů, adenovirů a norovirů. Typickým příznakem nemoci je zvracení a následně průjmy, které mohou mít různou dobu trvání. Rotaviry způsobují převážně průjmy u dětí, ale mohou způsobit komplikace i u dospělých. Adenoviry jsou opět původci průjmů u dětí. Adenovirová gastroenteritida je dobře rozpoznatelná, protože je často doprovázena respiračním onemocněním. Noroviry způsobují nevolnost, zvracení, průjmy a teplotu u dospělých. Mohou být prokázány hlavně ve zvracích a stolici. K obnově mikrobiální rovnováhy se používají probiotika. [83,84]

5.1.2. Bakteriální infekce

Mezi nejzávažnější bakteriální infekce se řadí klostridiové infekce, zejména způsobené rodem *Clostridium difficile*, které mohou být příčinou vzniku pseudomembranózní kolitidy. [85]

Léčba pseudomembranózní kolitidy spočívá ve vysazení antibiotik a následném podávání metronidazolu nebo vankomycinu. Ta nemusí být vždy spolehlivá, v některých případech dochází ke vzniku komplikací jako např. rozvoji střevní perforace nebo multiorgánového selhání. [86,87]

5.1.3. Mykotické infekce

Mykotické infekce jsou nejhůře stanovitelné, protože souvisí s dalším onemocněním, jako je diabetes mellitus, hormonální onemocnění, nádorová onemocnění, atopický ekzém a alergická onemocnění. Oportunním mykotickým patogenem jsou kandidy, zejména *Candida albicans*. [88,89]

Diagnostika u mykotických infekcí, způsobené rodem *Candida albicans*, je velmi náročná. Provádí se sérologická diagnostická vyšetření a imunofluorescence. [90]

Léčba mykotické infekce spočívá v podávání antibiotik a odstranění příčin vedoucí ke vzniku mykotické infekce. [88-90]

5.2. Ischemické kolitidy

5.2.1. Klasifikace ischemické kolitidy

Ischemické kolitidy se dělí do dvou skupin, jejichž názvy jsou negangrenózní ischemická kolitida a gangrenózní ischemická kolitida. [91,92]

Negangrenózní ischemická kolitida se mezi pacienty objevuje častěji a je méně zákeřná. Dále se pak dělí na chronickou/nevratnou formu, která se projevuje v podobě vředů a přechodnou formu, u které nedochází ke strukturnímu poškození střeva. [91,92]

Gangrenózní ischemická kolitida je závažné onemocnění, které může vést až k nekróze a gangréně střevní stěny. [91,92]

5.2.2. Rizikové faktory

Ateroskleróza mezenterických tepen, operační zákroky v oblasti aorty, embolie a šokové stavy výrazně souvisí se vznikem ischemické kolitidy. Nejčastěji dochází k postižení pravého tračníku. [91-95]

Mezi rizikové faktory, vedoucí ke vzniku ischemické kolitidy, patří ženské pohlaví, tachykardie, rektální krvácení, šok a arteriální hypotenze. [95]

K rizikům vzniku ischemické kolitidy u mladých jedinců patří kouření, hyperkoagulační stav a léky. U starších osob jsou nebezpečné pro vznik ischemické kolitidy antihypertenziva a diuretika. [96,97]

5.2.3. Klinický obraz ischemické kolitidy

Klinický obraz se hodnotí z hlediska toho, zda se jedná o negangrenózní, či gangrenózní formu ischemie. Pacienti si většinou ztěžují na břišní citlivost, bolest břicha a rektální krvácení. [91-94]

5.2.4. Diagnostika ischemické kolitidy

V první řadě se provádí endoskopie, která sleduje změny probíhající ve sliznici. Poté se provádí chirurgická diagnóza nebo se využívá radiologických metod. [94]

5.2.5. Terapie ischemické kolitidy

Léčba se upravuje podle závažnosti ischemické kolitidy. Pokud pacient onemocní těžkou formou ischemické kolitidy, pak mu jsou podávány antibiotika. Gangrenózní ischemická kolitida má však vysokou úmrtnost, protože toto onemocnění doprovází akutní renální insuficience, šok, sepse, respirační selhání a kardiovaskulární selhání. [94,95]

5.3. Poradiační kolitidy

Poradiační kolitidy vznikají ozářením malé pánve, což může nastat při ozařování karcinomu rekta, při karcinomu prostaty u mužů a při karcinomu dělohy u žen. Závažnost postižení závisí na délce a intenzitě ozáření. Nejčastěji bývá postiženo tlusté střevo. Poradiační kolitidy se podle doby projevu nemoci od ozáření dělí na akutní poradiační a chronické proradiační kolitidy. [98-101]

Akutní poradiační kolitida se projevuje průjmy, bolestmi břicha a tenesmy. Je to přechodné onemocnění, které se po skončení radiace vrací zpět do původní normy a dochází také k odeznění potíží. Pacienti s touto anamnézou by měli omezit příjem tuků a laktózy v potravě, popřípadě jim jsou podávány léky (loperamid, difenoxylát). [98-101]

Chronická poradiační kolitida je doprovázena krvácením, perforací střeva, obstrukcí střeva a to může vést až ke vzniku karcinomu. Je to tedy velmi závažné onemocnění, které bývá diagnostikováno až v pokročilém stádiu a tím má špatnou prognózu. Toto onemocnění má typické příznaky jako je průjem, bolest břicha až křeče. Pacienti by měli omezit příjem vlákniny v potravě, aby došlo ke snížení motility střeva. [98-102]

5.4. Polékové enterokolitidy

Mezi příznaky polékové enterokolitidy patří křečovitá bolest břicha, anemie a ta může vést až k náhodné příhodě břišní s masivním krvácením. U pacienta je třeba zjistit, jaké léky užívá nebo užíval i týdny zpět. Podle rozsahu postižení se volí vhodná léčba. Léky, které způsobují polékovou enterokolitidu, se dělí do dvou skupin. První skupina zahrnuje takové léky, které poškozují zejména stěnu tlustého střeva (antibiotika, chemoterapeutika, diuretika, laxativa). Druhá skupina pak zahrnuje léky, které působí jak na tlusté, tak tenké střevo (nesteroidní antiflogistika). [98-102]

6. Anamnéza a fyzikální vyšetření

6.1. Anamnéza

Je důležité, aby doktor stanovil historii choroby. V mnohých případech přijdou k odbornému lékaři pacienti, kteří již onemocnění prodělali, pak je tedy úkolem doktora prohlédnout a seřadit dokumentaci, kterou s sebou pacient přináší, aby mohl stanovit příčinu vzniku nemoci. Aby doktor zjistil historii nemoci, musí se zaměřit na pár bodů, jako jsou první příznaky nemoci, spouštěcí moment, digestivní a mimodigestivní příznaky (průjem, patologická příměs stolice, bolesti břicha, meteorismus, bolesti krajiny konečníku), celkové příznaky (změny chuti k jídlu, dietní návyky, tělesná hmotnost). [45,52,103,104]

Po stanovení historie choroby by se měl lékař zeptat na prodělaná infekční onemocnění. Dále je třeba znát očkování pacienta, dietní návyky, zda je kuřák nebo nekuřák a pravidelně užívané prášky. [105]

Na konci výstupní prohlídky, by měl lékař pacientovi dát prostor na dotazy a popřípadě mu shrnout jeho anamnézu. [105]

6.2. Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření provádí lékař s ohledem na standardní postupy. Pokud lékař stanoví lokální nález perianální oblasti, pak je vhodné zaznamenat stav od asymetrie až k píštělím. [106]

Dále se provádí vyšetření kůže a vyšetření pohybového aparátu. [107]

7. Metody stanovení nespecifických střevních zánětů

7.1. Laboratorní metody

7.1.1. Hodnocení aktivity onemocnění

Aktivita onemocnění se hodnotí podle třech základních ukazatelů, které jsou klinické, laboratorní a endoskopické. [108]

7.1.1.1. Hodnocení aktivity nespecifických střevních zánětů pomocí laboratorních ukazatelů

Laboratorní ukazatele nebo též biomarkery mapují celý průběh nemoci (od začátku až do konce). [108]

C-reaktivní protein (CRP) patří mezi nejdůležitější proteiny akutní fáze. Pokud se v těle vyskytuje akutní zánět, pak hladina CRP narůstá (300-400 mg/l). Za normálních okolností je syntetizován v hepatocytech (< 1 mg/l). Hladina CRP tedy významně souvisí s aktivitou nemoci. [109-110]

Fekální kalprotektin (FC) je zánětlivý marker, který se může nacházet ve stolici některých pacientů. Je syntetizován v neutrofilních granulocytech. Pokud je u pacienta prokázán zánět ve stěně střevní, pak dochází k rozpadu neutrofilních granulocytů a tím dochází k uvolňování kalprotektinu do stolice. Pokud dochází k tvorbě akutního zánětu, je hodnota FC vyšší než 1000 µg/g. Za normálních okolností je hodnota FC u zdravých jedinců nulová. Výhodou fekálního kalprotektinu je, že se nemusí stanovovat ze stolice hned po odběru. Je vhodný jak pro stanovení Crohnovy choroby, tak ulcerózní kolitidy. [111-114]

Mezi další laboratorní ukazatele patří krevní obraz, sedimentace erytrocytů a hladina albuminu. Zvýšená hladina trombocytů upozorňuje na možný výskyt zánětlivého procesu v těle pacienta. [115]

7.1.1.2. Hodnocení aktivity ulcerózní kolitidy pomocí klinických ukazatelů

V roce 1955 vytvořili Witts a Truell index závažnosti ulcerózní kolitidy, který bere v úvahu počet stolic, přítomnost krve ve stolici, tělesnou teplotu, tepovou frekvenci, sedimentace a hodnotu hemoglobinu. [116,117]

V roce 1978 byl vytvořen Powell-Tuckův index, který určuje aktivitu ulcerózní kolitidy podle celkového stavu, počtu stolic, bolesti břicha, konzistence stolice, krvácení, nechutenství, nevolnosti, břišní citlivosti, mimostřevních komplikací a tělesné teploty. Poté byl tento index předělán na jednodušší klinický index aktivity kolitidy. [118,119]

Od roku 1987 se nejvíce používá index aktivity ulcerózní kolitidy (Ulcerative Colitis-Disease Activity Index UC-DAI), který určuje aktivitu ulcerózní kolitidy podle frekvence stolice, příměsí krve, nálezu a hodnocení celkového stavu. [120]

7.1.1.3. Hodnocení aktivity Crohnovy choroby pomocí klinických ukazatelů

Nejvíce používaným klinickým ukazatelem je index aktivity Crohnovy nemoci (CDAI), který byl popsán v roce 1976. Tento index zaznamenává počet řídkých stolic, celkový stav, užití protiprůjmových léků, bolesti břicha, změny hmotnosti a stanovení hematokritu. [121-124]

7.1.2. Hodnocení nutričního stavu

U pacientů s nespecifickými střevními záněty je vysoké riziko vzniku malnutrice, zejména u Crohnovy choroby je 65-75 % pacientů postiženo malnutricí, zatímco u ulcerózní kolitidy je to 16-62 % pacientů. [125-127]

Většina pacientů s Crohnovou chorobou musí v průběhu života podstoupit operaci, kdy dochází k úbytku resorpční plochy tenkého střeva, čímž může být poškozeno i vstřebávání živin. Pokud střevo po operaci není schopné v dostatečném množství přijímat minerály, vitamíny a stopové prvky, označujeme tento stav jako syndrom krátkého střeva. Pacientům s touto diagnózou je většinou doporučeno dodržovat dietu, pokud pacientům musí být provedena parenterální hydratace, pak dochází k střevnímu selhání. [126]

Při Crohnově chorobě dochází k poškození celé šíře střevní stěny, které se projevuje vznikem píštělí, které mohou odvádět tekutiny a živiny a tím umožňují vznik malnutrice nebo dehydratace. K malnutrici může také dojít při tvorbě střevního vývodu. [126,127]

Malnutrici mohou způsobit také léky, které vedou k nechutenství a tedy ke sníženému příjmu potravy. Mezi takové léky patří kortikosteroidy, které navíc podporují vznik žaludečního vředu, imunosupresiva a antibiotika, která mohou zhoršit průjemy a chuť k jídlu. [128]

Pokud přijde pacient k doktorovi s bolestí břicha a následným velkým váhovým úbytkem, je úkolem doktora, pátrat po příčinách, tedy zjistit stravovací návyky pacienta. Důležité je zjistit, jaké jídlo dělá pacientovi zle a poradit mu, jak se správně stravovat. [129]

7.2. Mikrobiologické metody

Mikrobiologické metody modifikují klinický obraz nespecifických střevních zánětů a jsou důležité z hlediska diagnostiky střevních superinfekcí. U 13 % pacientů byly střevní infekce způsobené působením mikroorganismů (*Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile* a *Cytomegalovirus*). [130]

7.3. Endoskopické metody

7.3.1. Gastroskopie

Nejčastěji je CD lokalizována v duodenu, méně pak v žaludku nebo jícnu. Pro lokalizaci nespecifických střevních zánětů u dětí se používá horní endoskopie, která se u dospělých tolik nepoužívá. [131-135]

U některých pacientů se po prodělání UC mohou v oblasti gastroduodena objevovat edémy, erytémy a eroze. Proto je třeba provést bioptický odběr, který se odebírá z míst, která jsou makroskopicky narušená a z nepoškozené sliznice. [136,137]

7.3.1.1. Endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie

Díky endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografii, lze zjistit výskyt primární sklerozující cholangitidy (PSC). Tato metoda je důležitá z hlediska stanovení míry rizika vzniku cholangiokarcinomu, který významně souvisí se vznikem kolorektálního karcinomu, karcinomu žlučníku a hepatocelulárního karcinomu. Podle délky trvání NSZ, zejména UC se zvyšuje riziko vzniku cholangiokarcinomu a PSC. [138-140]

7.3.1.2. Enteroskopie

Enteroskopie slouží k vyšetření horní části trávicího traktu. Umožňuje odběr bioptického materiálu v celé délce tenkého střeva. Vyšetření je relativně časově a finančně nenáročné. Enteroskopie se dělí na dvoubalónovou a jednobalónovou. Nafouknutí a sfouknutí balónu umožňuje průchod endoskopu střevem. [141,142]

V místě aktivního poškození Crohnovou chorobou se zvyšuje riziko vzniku perforace střevní stěny. Mezi další komplikace patří pooperační srůsty a fixace střeva. [143]

7.3.2. Kolonoskopie

Kolonoskopie patří mezi základní metody, které se provádí pro stanovení NSZ. U pacientů se rozlišuje primární vstupní kolonoskopie od dalších kontrol. [135,144]

7.3.2.1. Primární vstupní kolonoskopie

Při primární vstupní kolonoskopii je lékař povinen provést kvalitní diagnostiku a porovnat vývoj nálezu. [135]

I přesto, že je endoskopický nález dobře popsán, se u 85 % pacientů v průběhu času změnila diagnóza z UC na CD. U 10 % pacientů došlo v průběhu času k úplnému zrušení diagnózy NSZ. Nevýhodou endoskopického obrazu je, že se podobá infekcím, které způsobují *Salmonella sp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.* [145,146]

U kolonických biopsií se odebírá infekční materiál z lézí a především z makroskopicky nepostížených oblastí. Poté se odebírá histologie ze stenóz a z míst, kde hrozí riziko vzniku dysplazie a neoplazie. [137]

7.3.2.2. *Kontrolní kolonoskopie*

Kontrolní kolonoskopii je třeba vhodně načasovat. Zde lékař hodnotí slizniční změny u zastoupení aminosalicylátů, kortikoidů, thiopurinů, methotrexátů a anti-TNF. Po operačním zákroku se provádí endoskopie, aby se zjistila výše rizika opakování tohoto onemocnění, zejména u CD, které se může znovu objevit již po 6. měsících po prodělané operaci. Dále se pomocí endoskopie provádí stanovení vhodných léků, pomáhajících při obtížích spojených s NSZ. [135,144]

7.3.2.3. *Příprava na kolonoskopii*

U pacientů postižených NSZ se musí lékař ohlížet na aktivitu choroby, přítomnost stenóz a jiných komplikací, aktuální farmakoterapii a na riziko dehydratace. [147]

7.3.3. Rektální endosonografie

Rektální endosonografií se jako první zabývali němečtí autoři Hildebrandt a Feifel v roce 1985. Využívá se k diagnostice benigních onemocnění, závažných organických onemocnění a anoperianální Crohnovy choroby. Dále se rektální endosonografie využívá k hodnocení kontinuity vnitřního i zevního análního svěrače a ke stanovení poruch souvisejících s kontinencí. Onemocnění anorekta postihuje veškerou věkovou kategorii. Pro pacienty je toto onemocnění stresující, proto je třeba toto onemocnění rychle diagnostikovat, aby mohlo dojít k jeho léčbě. [148-150]

Rektální endosonografie zaznamenává hlubší vrstvy stěny anorekta, okolní struktury, cévy a uzliny. Nevýhodou této metody je nepohodlnost pro vyšetřovaného. [151-152]

Pacient je vyšetřován vleže na levém boku, s pokrčenými končetinami. Endosonografická sonda je zaváděna do análního kanálu a je posouvána až do rekta. Lékař hodnotí jednotlivé vrstvy, stav svěračů, svalové dno pánevní a ohraničení stěny anorekta. Dále kontroluje i stav okolních orgánů (vagina, prostata, močový měchýř). Při bolestech pacienta, lékař zkoumá, zda jsou přítomny abscesové komplikace. [149,150]

7.4. Histomorfologické metody

Histomorfologické vyšetření se provádí u pacientů před zahájením léčby. Patří mezi základní vyšetření NSZ, které se skládá z řady kolonoskopických biopsií. [153,154]

Endoskopické biopsie z různých oblastí střeva, jsou odebírané do označených separátních nádobek. Poté dochází k jejich fixaci a ke zpracování prostřednictvím formol-parafínové techniky. Aby mohl být preparát pozorovatelný pod mikroskopem, musí dojít k jeho obarvení, v případě NSZ se používá hematoxyl-eozin. [155,156]

7.4.1. Diferenciální diagnostika Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy

7.4.1.1. Makroskopické diagnostické znaky ulcerózní kolitidy

Ve většině případů dochází k postižení rekta. Sliznice je pak křehká, granulární a jsou na ní přítomny povrchové ulcerace. Pokud u pacientů s UC probíhá dlouho fibróza, může dojít ke vzniku atypického obrazu, který komplikuje diagnózu. [157,158]

7.4.1.2. Mikroskopické diagnostické znaky ulcerózní kolitidy

Lékař u pacienta s UC kontroluje 4 histologické znaky: architekturu sliznice (ztráta paralelního uspořádání a dilatace krypt...), buněčnost vrstvy slizničního vaziva (*lamina propria mucosae*), infiltraci neutrofilními leukocyty a epitelové abnormality. [159]

7.4.1.3. Makroskopické diagnostické znaky Crohnovy choroby

Lékař u pacientů s Crohnovou chorobou zaznamenává v postižených oblastech hyperemii serózy. V oblasti tenkého střeva dochází k obklopení střeva tukovou vrstvou. Dochází ke vzniku zánětlivých pseudopolypů, fisur a fistulací. Fibrotizace způsobuje ztlustění a ztuhnutí stěny tenkého střeva. [160,161]

7.4.1.4. Mikroskopické diagnostické znaky Crohnovy choroby

Mezi mikroskopické diagnostické znaky CD patří přítomnost fokálního chronického zánětu, fokální nepravidelnosti architektury krypt a epiteloidních granulomů. Aby mohl lékař diagnostikovat CD je potřeba přítomnost většího množství diagnostických znaků. [161]

7.4.1.5. Hodnocení aktivity v histomorfologickém obrazu

Aktivitu onemocnění UC lze stanovit podle poškození epitelu, přítomnosti leukocytů a bazální plazmocytozy. V klidovém stádiu onemocnění, pak dochází ke změně architektury sliznice, snížení hustoty krypt, zmizení leukocytů a bazální plazmocytozy. [153,161]

Aktivita onemocnění CD není hodnocena, protože zde dochází ke zkresleným výsledkům, dá se obecně zhodnotit podle přítomnosti poškozeného epitelu a infiltrace leukocyty. [153,161]

7.5. Radiologické metody

7.5.1. Ultrasonografie

7.5.1.1. Crohnova choroba

Crohnovu chorobu rozdělujeme na jednotlivá stádia: akutní průběh, chronická a klidová fáze onemocnění. [162-164]

U akutní fáze onemocnění dochází k zesílení stěny střevní a ke zvětšení uzlin, které se stávají překrvené. Pokud dochází k šíření zánětu, může dojít ke vzniku píštělí či abscesů. Píštěle se v ultrasonografii zobrazují jako hypoechogenní pruhy, které mohou obsahovat hyperechogenní bublinky plynu. Enterovezikulární píštěle mohou být zaznamenány prostřednictvím ultrasonografů tehdy, pokud se v močovém měchýři objevuje plyn. Vzniklé abscesy, lze také pozorovat prostřednictvím sonografie, ale větší citlovost pro sledování má magnetická rezonance. K zvitelnění abscesů se používá kontrastní látka. [162-165]

U chronické a klidové fáze dochází k zesílení stěny střevní v místě poškození. Vaskularizace se moc nevyskytuje, mukóza je v normálu a vrstvy stěny střevní jsou výrazně ohraničené. Může docházet ke vzniku stenóz. U některých pacientů lze po sonografickém vyšetření uznat endoskopický nález za negativní, to lze hodnotit jako klidovou fázi onemocnění. [149,166]

7.5.1.2. Ulcerózní kolitida

Stejně jako CD se dělí i UC na jednotlivá stádia: aktivní, chronická a neaktivní fáze onemocnění. U aktivní fáze dochází k zesílení mukózy. Podle intenzity aktivních změn se mění šíře stěny střevní. Jednotlivé vrstvy stěny střevní jsou nevýrazně ohraničeny. U chronické, neaktivní fáze onemocnění dochází k poškození tlustého střeva v celé jeho délce. Dochází ke ztrátě zvýšené vaskularizace stěny střevní a uzlin. [167,168]

7.5.2. Magnetická rezonance

Enterografie z oblasti magnetické rezonance se využívá k zobrazení tenkého střeva, což pomáhá lékaři diagnostikovat Crohnovu chorobu. Podle stádia onemocnění se CD dělí na jednotlivé fáze: aktivní zánětlivé postižení, penetrující forma a fibrostenozující forma. Lékař hodnotí lokalizaci postižení a dále zda jsou v tenkém střevě přítomny stenózy, abscesy a píštěle. U aktivního zánětlivého onemocnění dochází k edému stěny střevní, tedy k jejímu zesílení, a ke zvýšení vaskularizace. U penetrujícího typu postižení dochází k hlubokým ulceracím a ke vzniku píštělí. U fibrostenozující formy dochází k fibrózním změnám stěny. Pokud onemocnění

dojde až do tohoto stádia, musí dojít k chirurgické léčbě, protože medikamentózní léčba v tomto případě nezabírá. [169,170]

Kolonoskopie, která je součástí magnetické rezonance, zaznamenává tlusté střevo v celém rozsahu. Provádí se často u pacientů, u kterých hrozí vznik toxického megakolonu. U akutní fáze CD dochází k zobrazení hlubších ulcerací, zvlnění vnitřního povrchu stěny střevní. Aktivita onemocnění je dána přítomností píštělí a abscesů. U chronické, neaktivní formy se stěna střevní sytí normálně a nedochází ke vzniku edému. U těžkých zánětlivých forem UC dochází k tvorbě zánětlivých pseudopolypů a vředů. Dále dochází ke zvýšenému sycení zesílené střevní stěny a zvýšené vaskularizaci. V důsledku tvorby edému dochází k zesílení stěny střevní. [171-173]

7.6. Výpočetní tomografie

Výpočetní tomografie (CT) se využívá k vyšetření dutiny břišní. Crohnova choroba v akutní fázi je charakteristická zesílenou stěnou střevní a zvýšeným sycením stěny střevní po aplikaci kontrastní látky. Může dojít ke vzniku uzlin v postižené části střeva a ke vzniku píštělí, které často komunikují s okolními orgány (močový měchýř, vagína, tlusté střevo). Zánětlivé procesy jsou nebezpečné z hlediska tvorby pseudotumoru, který může způsobit obstrukci vývodných cest močových, což je na CT patrné. V chronickém stádiu CD dochází k zesílení stěny střevní a ke snížení sycení stěny střevní. [174,175]

7.7. Funkční vyšetření

Lékař stanovuje pomocí testů střevní propustnosti funkci tenkého střeva. K tomuto účelu slouží metoda založená na absorpci sacharidů a cukerných alkoholů pomocí ethylendiaminotetraoctové kyseliny, která je značená radionuklidem chromu. Ke stanovení přenosu se používá polyethylenglykol nebo celobióza a tento proces je monitorován mannitolem. [176-179]

Po tom, co pacient požije cukry, dochází ke sbírání moči po dobu 5 hodin. Cukry jsou dále vyšetřovány prostřednictvím plynové chromatografie. [176-179]

Není jasné, zda u pacientů s NSZ dochází v důsledku zánětu k poškození střevní bariéry nebo, zda poškození permeability vyvolá NSZ. U pacientů, u nichž je onemocnění ve stádiu klidovém, dochází ke zvýšení propustnosti, což může hrát určitou roli v patogenezi Crohnovy choroby. [176-179]

Aby došlo ke snížení střevní propustnosti, musí být pacientům podávány léky. [176-179]

8. Farmakoterapie nespecifických střevních zánětů

8.1. Aminosalicyláty

Pokud pacient prodělává ulcerózní kolitidu v lehkém nebo středně těžkém stádiu, tak jsou mu předepisovány aminosalicyláty. U Crohnovy choroby je funkce aminosalicylátů omezená. Nejvíce používaným zástupcem aminosalicylátů je mesalazin (kyselina 5-aminosalicylová). [180,181]

Mesalazin má minimální vedlejší účinky. Po ukončení léčby bolesti hlavy a průjem ustoupí. Zhoršení průběhu UC může být způsobeno alergickou reakcí na mesalazin. Může se stát, že po užívání mesalazinu dojde u pacienta k rozvoji nefrotoxicity s intesciální nefritidou. Proto je lékař povinen kontrolovat renální parametry každý měsíc od zahájení léčby. Pokud dojde k rozvoji toho onemocnění, je třeba přestat užívat mesalazin. [181-183]

8.2. Kortikosteroidy

K léčbě UC je důležité, aby lékař znal aktuální stav pacienta a přirozený vývoj jeho nemoci. Mezi nejvíce podávané kortikosteroidy patří prednison a prednisolon. [184,185]

U CD je nezbytné znát lokalizaci onemocnění. Pacientům s mírnou nebo středně aktivní formou CD je vhodné předepsat topický budesonid. Pokud však dojde ke zvýšení aktivity onemocnění je třeba topický budesonit vyměnit za systémový prednison, který je efektivnější. Pokud se CD nachází v oblasti jícnu, žaludku nebo duodena, podávají se pacientovi systémové kortikoidy a popřípadě se léčba doplňuje endoskopickou balónovou dilatací. [186,187]

Vedlejší účinky závisí na dávce léku, délce užívání, na vývoji vlastní choroby a na dalších doprovodných chorobách. Pokud dochází k dlouhodobému podávání glukokortikosteroidů, pak může dojít ke vzniku Cushingova syndromu. Nežádoucí účinky se projevují také na kůži v podobě atrofie kůže, purpury, steroidního akné, tvorby strií. [188-190]

8.3. Léčba antibiotiky

Antibiotika se podávají k léčbě superinfekce způsobené kmenem *Clostridium difficile*. Léčba antibiotiky se využívá k ovlivnění střevní mikrobioty, k léčbě zánětlivých komplikací CD, abscesů a infilrátů. Antibiotika se podávají pacientům po operaci, aby zabránila opakovanému návratu choroby. [191]

8.4. Prebiotika a probiotika

Prebiotika jsou součástí stravy a významně ovlivňují růst bakterií, které jsou důležité pro zdraví. Probiotika mohou působit v určitém množství na zdravotní stav jedince a tím ho

mohou zlepšit. Ovlivňují složení a metabolické funkce střevní mikroflóry, zvyšují tvorbu mastných kyselin, regulují imunomodulaci a imunoregulaci. [192-194]

9. Biologická a nutriční terapie

9.1. Biologická terapie

Podstatou biologické terapie je pomocný zásah do probíhajících biologických procesů v poškozeném organismu. Biologické látky, které do organismu zasahují, jsou podobné či zcela shodné s látkami, které organismus produkuje. Mezi látky biologické povahy patří toxiny, produkty virů, bakterií a kvasinek. Dochází k tomu, že podaná látka zabraňuje translaci mRNA. [195-197]

9.1.1. Biologická terapie Crohnovy choroby

Biologická terapie souvisí s rizikovými faktory nemoci. Je zvyšována v mladším věku, v případě tvorby zánětlivých stenóz, pokud je nemoc lokalizována perianálně a tehdy, když dojde u pacienta k vysoké potřebě kortikoidů nebo naopak při nízké potřebě. [198-200]

Aktivita nemoci související s biologickou terapií je určována prostřednictvím vysoké hladiny C-reaktivního proteinu a přítomností fekálních markerů. [200]

9.1.2. Biologická terapie ulcerózní kolitidy

Stejně jako CD souvisí vyšší potřeba biologické terapie s následujícími faktory: mladší věk, vyšší potřeba kortikoidů nebo její nedostatek, vysoká hladina fekálních markerů a C-reaktivního proteinu. [201-203]

Pacienty s chronicky aktivní ulcerózní kolitidou často postihují morfologické změny tlustého střeva, což omezuje využití biologické terapie. [203]

9.2. Nutriční terapie

9.2.1. Dieta a fortifikovaná dieta

Podle statistik, je dokázáno, že dieta obohacená ovocem a zeleninou s vysokým obsahem *n*-3 mastných kyselin vede k menšímu počtu pacientů s NSZ. U pacientů dochází v rámci nutriční terapie ke zhodnocení jídelníčku až 2 týdny dozadu. Přesněji dochází ke stanovení množství energie, tuků, bílkovin, sacharidů, minerálů a vitamínů v přijímané potravě. Pro pacienty je důležité upravit svůj jídelníček tak, aby přijímali větší množství bílkovin a energie ve vhodných potravinách. Lékař by měl podle diagnózy onemocnění stanovit speciální dietu pro daného pacienta. Né všechny diety, mohou být vhodné pro všechny pacienty. [204-206]

9.2.2. Enterální výživa u pacientů s nespecifickým střevním zánětem

U dětí a dospívajících se využívá jako primární léčebný prostředek, který má podobný výsledek jako léčba kortikoidy, které při jejich užívání zastavují růst dítěte. Pokud u pacientů dochází k malnutrici, využívá se k její léčbě terapie enterální výživou. U dospělých pacientů musí lékař před doporučením této výživy zkontrolovat nutriční stav pacienta a charakter nemoci. [207-209]

9.2.3. Parenterální výživa

Parenterální výživa je aplikovaná do žilního systému pacienta. V závislosti na závažnosti potřeby výživy se může aplikovat do centrálního žilního řečiště. Jedná se o doplňkovou výživu, která se využívá při nedostatečném přísunu živin. Podává se ve vacích nebo v lahvích. Součástí parenterální výživy jsou aminokyseliny, glukóza, tuky, minerály, vitamíny a stopové prvky. [210]

10. Chirurgická terapie

10.1. Chirurgická léčba ulcerózní kolitidy

Lékař nejprve musí zohlednit klinický obraz, průběh nemoci, endoskopický a histologický nález, než dojde k chirurgickému zákroku. Pokud dojde ke vzniku toxického megakolonu nebo k masivnímu krvácení, pak musí dojít ihned k operaci. Aby nedošlo ke vzniku kolorektálního karcinomu, musí dojít k naplánování operačního zákroku. [211-213]

10.2. Chirurgická léčba Crohnovy nemoci

Crohnova choroba se může vyskytovat v celém rozsahu trávicího ústrojí, od dutiny ústní až po řitní kanál, v tom se liší od ulcerózní kolitidy, která je omezená na tračník a rektum. Chirurgická léčba řeší pouze komplikace CD. Pacienti, kteří podstupují chirurgický zákrok, mají často sníženou imunitu, špatný nutriční stav a dochází u nich k poruchám hojení nemoci. U těžkého průběhu CD, dochází k více operacím. Lékaři musí dodržovat zásady operačních výkonů. Pokud musí dojít k odtranění části tenkého střeva, pak je třeba střevo šetřit, protože může dojít ke vzniku syndromu krátkého střeva. [211-213]

11. Fertilita, gravidita, laktace

11.1. Fertilita

Nespecifické střevní záněty způsobují horší průběh těhotenství, může dojít ke vzniku komplikací, které však neohrožují život novorozenců. Léčba aminosalicyláty nemá podstatný vliv na ženskou fertilitu, pouze sulfasalizin má špatný vliv na mužskou fertilitu. Pokud se lékař rozhodne tento přípravek podávat, je třeba léčbu doplnit kyselinou listovou. Pokud pacient užívá kortikosteroidy ve velkých dávkách, pak může dojít ke snížení plodnosti. Při požití methotrexátu, dochází k tomu, že je dlouho přítomen v organismu. Při plánovaném početí je třeba methotrexát neužívat a to nejlépe již několik měsíců dopředu. [116,214-217]

11.2. Gravidita

Podle jednotlivých průzkumů, mají těhotné ženy s NSZ vyšší riziko předčasného porodu, nízké porodní hmotnosti novorozence, kongenitálních malformací, porodu císařských řezem a nežádoucích výsledků těhotenství. U těhotných pacientek může dojít ke spontánnímu potratu nebo k úmrtí plodu. Aby došlo ke stabilnímu těhotenství, je potřeba, aby těhotná pacientka dosáhla remise NSZ a to alespoň 3 měsíce před početím, proto je potřeba 3 měsíce dopředu vysadit methotrexát, který by užíváním způsobil potrat, růstové retardace, kongenitální malformaci plodu s vadou končetin, poruchy kardiovaskulární a CNS. Pokud je methotrexát užíván nějakou dobu v těhotenství, je třeba podávat vysoké dávky kyseliny listové a dál už tuto látku nebrat. V průběhu těhotenství může lékař pacientce předepsat mesalazin. [215-219]

11.3. Laktace

Kojení má podstatnou roli v životě matky a dítěte. Je tomu tak i u matek s NSZ. Mateřské mléko podporuje imunitní systém novorozence. Chrání před rozvojem NSZ u dítěte, zejména chrání před Crohnovou chorobou. Rizikovým faktorem pro vznik NSZ je genetická predispozice. Jestliže onemocní matka CD, tak se zvyšuje riziko rozvoje CD i u dítěte. Užívané léky na NSZ nejsou škodlivé pro novorozence. Je třeba dbát na množství léčiva přestupujícího do mateřského mléka a na absorpci léčiva zažívacím traktem dítěte. [220-223]

12. Závěr

Bakalářská práce je zaměřená na obecnou charakteristiku nespecifických střevních zánětů.

Zabývá se popisem (epidemiologií, etiopatogenezí, klinickým obrazem a diagnostikou nemoci), jednotlivými metodami (laboratorními, endoskopickými, histomorfologickými a radiologickými), vyšetřením (fyzikálním a funkčním) a léčbou (farmakoterapií, biologickou, nutriční a chirurgickou) nespecifických střevních zánětů.

V závěru se práce zabývá plodností, graviditou a laktací u žen, které jsou postiženy nespecifickými střevními záněty.

13. Zdroje

- [1] <https://www.fnbrno.cz/areal-bohunice/interni-gastroenterologicka-klinika/centrum-pro-idiopaticke-strevni-zanety-a-biologickou-terapii/t4322>
- [2] <https://www.labtestsonline.cz/idiopaticke-strevni-zanety.html>
- [3] Mulder DJ, Noble AJ, Justinich JC et al.: A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014; 5(8): 341-348
- [4] Loftus EV: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517
- [5] Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF et al.: Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10;831-835
- [6] Bartošová L, Kolorz M, Hošek J at al.: Genové polymorfismy jako predispoziční faktor IBD- jejich vztah ke klinické manifestaci a farmakoterapii onemocnění. *Česká a slovenská gastroenterologie a hematologie* 2009; 63(6): 265-274
- [7] Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048
- [8] Svartz N: The treatment of 124 cases of ulcerative colitis with salazopyrine and attempts of desensibilization in cases of hypersensitiveness to sulfa. *Acta Med Scand* 1948; 131: 465-472
- [9] Kirsner JB: Historical origins of current IBD concept. *World J Gastroenterol* 2001; 7(2): 175-184
- [10] Siew C Ng, Shi HY, Hamidi N et al.: Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2017; 390(10114): 2769-2778
- [11] Loftus EV: Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004; 126: 1504-1517
- [12] Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P et al.: Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140: 1785-1794
- [13] http://www.csgh.info/uploads/pdf/10861_cs.pdf
- [14] Ďuricová D, Pedersen N, Elkjaer M et al.: Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16(2): 347-353
- [15] Jess T, Gomborg M, Munkholm P et al.: Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 609-617

- [16] Gearry RB, Richardson AK, Frampton CM et al.: Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 325-333
- [17] Reif S, Klein I, Lubin F et al.: Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40: 754-760
- [18] Klement E, Lysy J, Hoshen M et al.: Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a Population-Based Study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1775-1782
- [19] Calkins BM: A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1841-1854
- [20] Boyko EJ, Perera DR, Koepsell TD et al.: TS. Effects of cigarette smoking on the clinical course of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 1147-1152
- [21] Cosner J: What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(2): 14-15
- [22] Jones DT, Osterman MT, Bewtra M et al.: Passive smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2382-2393
- [23] Anderson RE, Olaison G, Tysk C et al.: Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl Med* 2001; 344: 808-814
- [24] Boyle EJ, Theis MK, Vaughan TL et al.: Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 268-278
- [25] Fanaro S, Chierici R, Guerrini P et al.: Intestinal microflora in early infancy: composition and development. *Acta Paediatr Suppl.* 2003; 91: 48-55
- [26] Liu JZ, Anderson CA: Genetic studies of Crohn disease: past, present and future, best practice & research. *Clin Gastroenterol* 2014; 28(3): 373-386
- [27] Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM et al.: The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 867-874
- [28] Bartošová L, Kolorz M, Hošek J et al.: Genové polymorfismy jako predispoziční faktor IBD- jejich vztah ke klinické manifestaci a farmakoterapii onemocnění. *Česká a slovenská gastroenterologie a hematologie* 2009; 63(6): 265-274
- [29] Očadlíková D, Bavorová H, Šmíd J: Cytogenetická analýza periferních lymfocytů: aktualizace platné standardní metodiky, *Acta hygienica, epidemiologica et microbiologica* 2007;1:4-30

- [30] Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M: Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand Gastroenterol* 2002;37: 1034-1041
- [31] Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF et al.: Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 685-593
- [32] Gibson GR, Cummings JH, Macfarlane GT: Growth and activities of sulphate-reducing bacteria in gut contents of healthy subjects and patients with ulcerative colitis. *FEMS Microbiol Ecol* 1991; 86: 103-111
- [33] Paul J, Verma AK, Verma R: Role of gut flora in inflammatory bowel disease a state of art. In: Méndez-Vilas A (ed.): *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology. Formatex, 2007*
- [34] Ananthakrishnan AN: Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N.Y.)* 2013; 9(6): 367-374
- [35] Ungaro R, Bernstein CN, Geary R et al.: Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1728-1738
- [36] Aniwan S, Tremaine W, Raffals L et al.: Antibiotic use and new-onset inflammatory bowel disease in olmsted county, minnesota: a population-based case-control study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 137-144
- [37] Zapata LB, Paulen MB, Cancino C et al.: Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Contraception* 2010; 82: 72-85
- [38] Cornish JA, Tan E, Similis C et al.: The risk of oral contraception in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2394-2400
- [39] Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L et al.: Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1996; 110: 424-431
- [40] Higuchi LM, Khalili H, Chan AT et al.: A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1399-1406
- [41] Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al.: Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471
- [42] Williams CN: Does the incidence of IBD increase hen persons move from a low- to high-risk area? *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(2): 41-42
- [43] Niewiadomski O, Studd C, Wilson J et al.: Influence of food and lifestyle on the risk of developing inflammatory bowel disease. *Intern Med J.* 2016; 46(6): 669-676

- [44] Ng SC, Tang W, Leong RW et al.: Environmental risk factors in inflammatory bowel disease: a population-based case-control study in Asia-Pacific. *Gut* 2015; 64(7): 1063-1071
- [45] Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al.: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* 2012; 6(10): 991-1030
- [46] Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al.: The first European evidence-based consensus of extraintestinal manifestation in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3): 239-254
- [47] DuPont HL; The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. *Am Gastroenterol* 1997; 92(11): 1962-1975
- [48] Stephen J: Pathogenesis of infectious diarrhoea. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 669-683
- [49] Ericsson CD: Traveler's diarrhea: epidemiology, prevention, and self-treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12(2): 285-303
- [50] Donowitz M, Kokker FT, Saidi R: Evaluation of patients with chronic diarrhea. *N Engl J Med* 1995; 332: 725-729
- [51] Schiller LR: Secretory diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 389-397
- [52] 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 ileoanal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11(6): 649-670
- [53] Blomberg B, Jarnerot G: Clinical evaluation and management of acute severe colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 214-227
- [54] Sánchez-Pérez MA, Muñoz-Juárez M, Luque-de León E et al.: Toxic megacolon secondary to Clostridium difficile colitis. Case report. *Rev Gastroenterol Mex* 2010; 75(1): 103-106
- [55] Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L: Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645.
- [56] Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF: The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48(4): 526-535
- [57] Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS et al.: Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 331-338

- [58] Johnson WR, McDermott FT, Hughes ES et al.: The risk of rectal carcinoma following colectomy in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 44-46
- [59] Hernandez JD, Jimenez-Huyke C, Rosado K et al.: Surveillance for dysplasia in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: an interim analysis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2332-2336
- [60] Seo M, Okada M, Maeda K et al.: Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2124-2129
- [61] Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH et al.: Cancer surveillance in long standing ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004; 53: 1813-1816
- [62] Hamzaoglu I, Hodin RA: Perianal problems in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 856-859
- [63] Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S et al.: The Montreal classification of inflammatory bowel disease controversies, consensus and implications. *Gut* 2006; 55: 749-753
- [64] Travis SP, Dinesen L et al.: Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol* 2006; 30: 17-20
- [65] Langholz E, Munkholm P, Davidsen M et al: Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3-11
- [66] Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M et al.: Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(11): 1684-1692
- [67] Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al.: Toward an integrated clinical, molecular and serological classification on inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19(A): 5-36
- [68] Schwartz DA, Loftus EV jr., Tremaine WJ et al.: The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122(4): 875-880
- [69] Pariente B, Cosnes J, Danese S et al.: Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17(6): 1415-1422
- [70] Rieder F, Latella G, Magro F et al.: European Crohn's and Colitis Organisation topic review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016; 19: 873-885
- [71] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al.: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 28-62

- [72] Gale G, Sigurdsson GV, Ostman S et al.: Does Crohn's disease with concomitant orofacial granulomatosis represent a distinctive disease subtype? *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(5): 1071-1077
- [73] Sahin T, Brygo A, Delaporte E et al.: Die oralen Auswirkungen von Morbus Crohn: Beschreibung von neun Fällen. *Swiss Dent J* 2017; 127(7-8): 644-653
- [74] Chu Z, Liu Y, Zhang H et al.: Melkersson-Rosenthal Syndrome with genitalia involved in a 12-year-old boy. *Ann Dermatol* 2016; 28(2): 232-236
- [75] Feuerstein JD, Cheifetz AS: Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc* 2017; 92(7): 1088-1103
- [76] Fakhoury M, Negrulj R, Mooranian A et al.: Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res* 2014; 7: 113-120
- [77] Lapidus A, Bernell O, Hellers G: Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998; 114(6): 1151-1160
- [78] Daperno M, Sostegni R, Lavagna A et al.: The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmaol Sci* 2004; 8(5): 209-214
- [79] Boland K, Nguyen GC: Microscopic colitis: a review of collagenous and lymphocytic colitis. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2017; 13(11): 671-677
- [80] Yen EF, Pokhrel B, Du H et al.: Current and past cigarette smoking significantly increase risk for microscopic colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(10): 1835-1841
- [81] Masclee GM, Coloma PM, Kuipers EJ, Strukenboom MC: Increased risk of microscopic colitis with use of proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(5): 749-759
- [82] Münch A, Bohr J, Miehke S, et al.: Low-dose budesonide for maintenance of clinical remission in collagenous colitis: a randomised, placebo-controlled, 12-month trial. *Gut* 2016; 65(1): 47-56
- [83] Farthing MG, Kelly MP, Veitch AM: Recently recognised microbial enteropathies and HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(B): 61-70
- [84] Dolin R, Blacklow NR, DuPont H et al.: Biological properties of Norwalk agent of acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 140: 578-583
- [85] Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RI, Kasper DL: Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of Clostridium in hamsters. *J Infect Dis* 1977; 136(5): 701-705
- [86] Teasley DG, Gerding DN, Olson MM et al.: Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium difficile-associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983; 2(8358): 1043-1046

- [87] Wilmanns C, Schöffel U, Farthmann EH: Surgery as the final option for treatment of Clostridium difficile-associated pseudomembranous colitis. *Dig Surg* 1997; 14: 222-228
- [88] Matthews RC: Candida albicans HSP 90: link between protective and auto immunity. *J Med Microbiol* 1992; 36: 367-370
- [89] Sobel JD: Practice guidelines for the treatment of fungal infections. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 652-657
- [90] Uno K, Sugiura S, Konishi M et al.: Evaluation of diagnostic methods for Candida albicans translocation in a mouse model: seminested polymerase chain reaction, blood culture, and serological assays. *J Infect Chemother* 2007; 13(4): 196-203
- [91] Theodoropoulou A, Koutroubakis IE: Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2008; 14(48): 7302-7308
- [92] Dimitrijevic I, Micev M, Saranovic DJ et al.: Ischaemic colitis-review. *Acta Chir Jugosl* 2008; 55(3): 89-95
- [93] Higgins PD, Davis KJ, Laine L: Systematic review: The epidemiology of ischaemic colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 729-738
- [94] Yadav S, Dave M, Edakkanambeth Varayil J et al.: A population-based study of incidence, risk factors, clinical spektrum, and outcomes of ischemic colitis. *Clin Gastoenterol Hepatol* 2015; 13(4): 731-738
- [95] Sun D, Wang C, Yang L et al.: The predictors of the severity of ischaemic colitis: a systematic review of 2823 patients from 22 studies. *Colorectal Dis* 2016; 18(10): 949-958
- [96] Kimura T, Shinji A, Horiuchi A et al.: Clinical characteristics of young-onset ischemic colitis. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 1652-1659
- [97] Bielefeldt K: Ischemic colitis as a complication of medication use: an analysis of the federal averse event reporting system. *Dig Dis Sci* 2016; 61(9): 2655-2665
- [98] Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J: Non IBD and noninfectious colitis. *Nat Clin Pract Gastoenterol Hepatol* 2008; 5: 28-39
- [99] Berthrong M, Fajardo LF: Radiation Indry in surgical pathology. Part II. Alimentary tract. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 153-178
- [100] Berthrong M: Pathologic changes secondary to radiation. *World J Surg* 1986; 10: 155-170
- [101] Qadeer MA, Vargo JJ: Approaches to the prevention and management of radiation colitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10(5): 507-513
- [102] Yeoh EK, Horowitz M, Russo A et al.: Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis- effects of loperamide-*N*-oxide. *Gut* 1993; 34(4): 476-482

- [103] Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO et al.: The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis* 2010; 4(1): 28-62
- [104] Rieder F., Latella G., Magro F., et al.: European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(8): 873-885
- [105] Annese V, Beaugerie L, Egan L et al.: European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015; 9(11): 945-965
- [106] Present DH, Rutgeerts P, Targan S et al.: Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405
- [107] Harbord M, Annese V, Vavricka R et al.: The first European-based consensus of extra-intestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(3): 239-254
- [108] Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P: Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55(3): 426-431
- [109] Capello M, Morreale GC: The role of laboratory tests in Crohn's disease. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2016; 9: 51-62
- [110] Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF et al.: A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(7): 551-557
- [111] Judd TA, Day AS, Lemberg DA et al.: Update of fecal markers of inflammation in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26(10): 1493-1499
- [112] Desai D, Faubion WA, Sandborn WJ: Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(3): 247-255
- [113] Rogler G, Aldeguer X, Kruis W et al.: Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: expert clinical opinion. *J Crohns Colitis* 2013; 7(8): 670-677
- [114] Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL et al.: Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(1): 40-46
- [115] Danese S, de la Motte C, Fiocchi C: Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(5): 938-945
- [116] Margo 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. *J Crohns Colitis* 2017; 11(6): 649-670

- [117] Truelove SC, Witts LJ: Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048
- [118] Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE: A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13(7): 833-837
- [119] Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE et al.: A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998; 43(1): 29-32
- [120] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM: Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625-1629
- [121] Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F jr.: Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-444
- [122] Harvey RF, Bradshaw MJ: A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet* 1980; 1(8167): 514
- [123] Travis SP, Schnell D, Krzeski P et al.: Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology* 2013; 145(5): 987-995
- [124] Sostegni R, Daperno M, Scaglione N et al.: Review article: Crohn's disease: monitoring disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(2): 11-17
- [125] Hebuterne X, Filippi J, Schneider SM: Nutrition in adult patients with inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets* 2014; 15(11): 1030-1038
- [126] Pironi L, Arends J, Bozzetti F et al.: ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr* 2016; 35(2): 247-307
- [127] Alhagamhmad MY, Day AS, Lemberg DA et al.: An update of the role of nutritional therapy in the management of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2012; 47(8): 872-882
- [128] Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al.: Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014; 8(10): 1179-1207
- [129] Forbes A, Escher J, Hebuterne X et al.: ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2017; 36: 321-347
- [130] Antonelli E, Baldoni M, Giovenali P et al.: Intestinal superinfections in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2012; 6(2): 154-159
- [131] Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Lofberg R: Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* 1998; 114(6): 1151-1160.

- [132] Lapidus A: Crohn's disease in Stockholm county during 1990-2001: an epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006; 12(1): 75-81
- [133] Rieder F, Latella G, Magro F et al.: European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and Management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10(8): 873-885
- [134] Crocco S, Martelossi S, Giurici N et al.: Upper gastrointestinal involvement in paediatric onset Crohn's disease: prevalence and clinical implication. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 51-55
- [135] Annese V, Daperno M, Rutter MD et al.: European evidence consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(12): 982-1018
- [136] Turner D, Griffiths AM: Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(6): 475-478
- [137] Magro F, Langner C, Driessen A et al.: European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(10): 827-851
- [138] Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN et al.: Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology* 2013; 145(3): 521-536
- [139] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME et al.: ACG clinical guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(5): 646-659
- [140] Singh S, Talwalkar JA: Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(8): 898-907
- [141] Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L et al.: Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy* 2009; 41(7): 618-637
- [142] Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y et al.: Total endoscopy with nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53(2): 216-220
- [143] Kopáčová M, Rejchrt S, Tachečí I, Bureš J: Hyperamylasemia of uncertain significance associated with oral double-balloon enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2007; 66(6): 1133-1138
- [144] Daperno M, Sostegni R, Lavagna A et al.: The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmaol Sci* 2004; 8(5): 209-214
- [145] Chutkan RK, Scherl E, Wayne JD: Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002; 12(3): 463-483
- [146] 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

- [147] Navaneethan U, Kochhar G, Phull H et al.: Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2012; 6(4): 470-475
- [148] Hildebrandt U, Feifel G: Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985; 28(1): 42-46
- [149] Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F: The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2017; 30(2): 135-144
- [150] Kumar A, Scholefield JH: Endosonography of the anal canal and rektum. *World J Surg* 2000; 24: 208-215
- [151] Panés J, Rimola J: Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 14(11): 652-664
- [152] Marzo M, Felice C, Pugliese D et al.: Management of perianal fistulas in Crohn's disease: an up-to-date review. *World J Gastroenterol* 2015; 21(5): 1394-1403
- [153] Magro F, Langner C, Driessen A et al.: European Society of Pathology (ESP): European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7(10): 727-851
- [154] Dignass A, Eliakim R, Magro F et al.: Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012; 6(10): 965-990
- [155] Surawicz CM, Meisel JL, Ylvisaker T et al.: Rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease: value of multiple biopsies and serial sectioning. *Gastroenterology* 1981; 80(1): 66-71
- [156] Surawicz CM: Serial sectioning of a portion of a rectal biopsy detects more focal abnormalities: a prospective study of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1982; 27(5): 434-436
- [157] Sanders DS: The differential diagnosis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12(1): 19-33
- [158] Joo M, Odze RD: Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. *Am J Surg Pathol* 2010; 34(5): 689-696
- [159] Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S et al.: Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol* 1997; 50(2): 93-105
- [160] Sheehan AL, Warren BF, Gear MW, Shepherd NA: Fat-wrapping in Crohn's disease: pathological basis and relevance to surgical practice. *Br J Surg* 1992; 79(9): 955-958

- [161] Van Assche G, Dignass A, Panes J et al.: European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010; 4(7): 7-27
- [162] Ripollés T, Martínez-Pérez MJ, Blanc E et al.: Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in Crohn's disease: technique, image interpretation and clinical applications. *Insights Imaging* 2011; 2(6): 639-652
- [163] Migaletto V, Quaia E, Scano D, Virgilio G: Inflammatory activity in Crohn disease: ultrasound findings. *Abdom Imaging* 2008; 33(5): 589-597
- [164] Panes J, Bouzas R, Chaparro M et al.: Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(2): 125-145
- [165] Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W et al.: Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013; 7(7): 556-585
- [166] Saibeni S, Rondonotti E, Iozzelli A et al.: Imaging of the small bowel in Crohn's disease: a review of old and new techniques. *World J Gastroenterol* 2007; 13(24): 3279-3287
- [167] Parente F, Molteni M, Marino B et al.: Bowel ultrasound and mucosal healing in ulcerative colitis. *Dig Dis* 2009; 27(3): 285-290
- [168] Deepak P, Bruining DH: Radiographical evaluation of ulcerative colitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014; 2(3): 169-177
- [169] Sinha R, Verma R, Verma S, Rajesh A: MR enterography of Crohn disease: part 1, rationale, technique, and pitfalls. *Am J Roentgenol* 2011; 197(1): 76-79
- [170] Sinha R, Rajiah P, Murphy P et al.: Utility of high-resolution MR imaging in demonstrating transmural pathologic changes in Crohn disease. *Radiographics* 2009; 29: 1847-1867
- [171] Schreyer AG, Scheibl K, Heiss P et al.: MR colonography in inflammatory bowel disease. *Abdom Imaging* 2006; 31(3): 302-307
- [172] Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O et al.: Role of 3.0-T MR colonography in the evaluation of inflammatory bowel disease. *Radiographics* 2009; 29(3): 701-719
- [173] Maccioni F, Colaiacomo MC, Parlanti S: Ulcerative colitis: value of MR imaging. *Abdom Imaging* 2005; 30(5): 584-592
- [174] Paquet N, Glickman JN, Erturk SM et al.: Crohn's disease activity: abdominal computed tomography histopathology correlation. *Eur J Radiol Open* 2016; 3: 74-78

- [175] Kohli MD, Maglinte DD: CT enteroclysis in small bowel Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2009; 69(3): 398-403
- [176] Bjarnason I, MacPherson A, Hollander D: Intestinal permeability- an overview. *Gastroenterology* 1995; 108(5): 1566-1581
- [177] Antoni L, Nudings S, Wehkamp J, Stange EF: Intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *World j Gastroenterol* 2014; 20(5): 1165-1179
- [178] Vivinus-N'ebot M, Frin-Mathy G, Bziouche H et al.: Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel disease: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut* 2014; 63(5): 744-752
- [179] Peeters M, Geypens G, Claus D et al.: Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113(3): 802-807
- [180] Caprilli R, Cesarini M, Angelucci E et al.: The long journey of salicylates in ulcerative colitis: the past and the future. *J Crohns Colitis* 2009; 3(3): 149-156
- [181] Desreumaux P, Ghosh S: Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid- new evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(1): 2-9
- [182] Sandborn WJ, Hanauer SB: Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(1): 29-42
- [183] Van Staa TP, Travis S, Leufkens HG et al.: 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology* 2004; 126(7): 1733-1739
- [184] Harbord M, Eliakim R, Bettenworth et al.: Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(7): 769-784
- [185] Barth J, Damoiseaux M, Mollmann H et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone after intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30(9): 317-324
- [186] Gomollón F, Dignas A, Annese V et al.: Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017; 11(1): 3-25
- [187] Shaffer JA, Williams SE, Turnberg LA et al.: Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut* 1983; 24: 182-186
- [188] Stahn C, Buttgerit F: Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4(10): 525-533

- [189] Liu D, Ahmet A, Ward L et al.: A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9(1): 30
- [190] Du-Thanh A, Kluger N, Bensalleh H et al.: Drug-induced acneiform eruption. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12(4): 233-245
- [191] Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W: Role of antibiotik for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016; 22(3): 1078-1087
- [192] Thomas DW, Greer FR: Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2010; 126(6): 1217-1231
- [193] Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ et al.: Probiotics and immunity. *J Gastroenterol* 2009; 44(1): 26-46
- [194] Orel R, Kamhi Trop T: Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014; 20(33): 11505-11524
- [195] Kroczek R, Hamelmann EH: T-cell costimulatory molecules: optimal targets for the treatment of allergic airway disease with monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(4): 906-909
- [196] Sands BE: Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1997; 3(2): 95-113
- [197] Ardizzone S, Bianchi Porro G: Inflammatory bowel disease: new insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med* 2002; 252(6): 475-496
- [198] Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al.: Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650-656
- [199] Loly C, Belaiche J, Louis E: Predictors of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(8): 948-954
- [200] Ferrante M, Henckaerts L, Joosens M et al.: New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007; 56(10): 1394-1403
- [201] Tung J, Loftus EV jr., Freese DK et al.: A population-based study of the frequency of corticoid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12): 1093-1100
- [202] Stange EF, Travis SPL, Vermeire S et al.: European consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2008; 2(1): 1-23
- [203] D'Haens G, Baert F, Van Assche G et al.: Early combined immunosuppression of conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667

- [204] Li F, Liu X, Wang W, Zhang D: Consumption of vegetables and fruit and the risk of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27(6): 623-630
- [205] Andersen V, Olsen A, Carbonnel F et al.: Diet and risk of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2012; 44(3): 185-194
- [206] Riordan AM, Hunter JO, Cowan RE et al.: Treatment of active Crohn's disease by exclusion diet: East Anglian Multicentre Controlled Trial. *Lancet* 1993; 342: 1131-1134
- [207] Li G, Ren J, Wang G et al.: Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complication of fistulizing Crohn's disease. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68(4): 441-446
- [208] Smith MA, Smith T, Trebble T: Nutritional management of adults with inflammatory bowel disease: practical lessons from the available evidence. *Frontline Gastroenterol* 2012; 3(3): 172-179
- [209] Hirai F, Ishihara H, Yada S et al.: Effectiveness of concomitant enteral nutrition therapy and infliximab for maintenance treatment of Crohn's disease in adults. *Dig Dis Sci* 2013; 58(5): 1329-1334
- [210] Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X et al.: ESPEN guidelines on parenteral nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2009; 28(4): 415-427
- [211] Soucy G, Wang HH, Farray FA et al.: Clinical and pathological analysis of colonic Crohn's disease, including a subgroup with ulcerative colitis-like features. *Mod Pathol* 2012; 25(2): 295-307
- [212] Shelley-Fraser G, Borley NR, Warren BF Shepherd NA: The connective tissue changes of Crohn's disease. *Histopathology* 2012; 60(7): 1034-1044
- [213] Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM et al.: European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO): European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015; 9(1): 4-25
- [214] Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L et al.: Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(8): 847-853
- [215] van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB et al.: The second European Evidence-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9(2): 107-124
- [216] Garmichael SL, Shaw GM: Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999; 86(3): 242-244

- [217] Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U: Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(12): 1736-1750
- [218] Cornish J, Tan E, Teare J et al.: A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56(6): 830-837
- [219] Bröms G, Granath F, Linder M et al.: Complications from inflammatory bowel disease during pregnancy and delivery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(11): 1246-1252
- [220] Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN: A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(10): 2517-2523
- [221] Klement E, Cohen RV, Boxman J et al.: Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(5): 1342-1352
- [222] Akolkar PN, Gulwani-Akolkar B, Heresbach D et al.: Differences in risk of Crohn's disease in offspring of mothers and fathers with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(12): 2241-2244
- [223] Kane S, Lemieux N: The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(1): 102-105