

ZÁPADOČESKÁ UNIVERZITA V PLZNI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**



FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B5345

**Barbora Drahokoupilová**

Studijní obor: Zdravotní laborant 5345R020

**LABORATORNÍ SROVNÁNÍ PACIENTŮ S ULCERÓZNÍ  
KOLITIDOU S PACIENTY TRPÍCÍMI ZÁROVEŇ I  
PRIMÁRNÍ SKLEROZUJÍCÍ CHOLANGITIDOU**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Miroslava Čedíková, Ph.D.

PLZEŇ 2018





Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité  
prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne 29. 3. 2018

.....

vlastnoruční podpis

## **Poděkování**

Chtěla bych velmi poděkovat mé vedoucí bakalářské práce MUDr. Miroslavě Čedíkové, PhD., za její vstřícný a ochotný přístup, četné konzultace, podání materiálů a čas, kdy mi s mimořádnou trpělivostí poskytovala rady a odborně dohlížela na psaní mé práce. Dále bych chtěla poděkovat za spolupráci MUDr. Janě Koželuhové, Ph.D. z FN v Plzni, díky které jsem mohla provést praktickou část své práce. Velkou oporou mi byli i spolužáci a blízcí, kteří mě po celou dobu podporovali v mém úsilí a byli mi psychickou oporou.

## **Anotace**

Příjmení a jméno: Drahekoupilová Barbora

Katedra: Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví

Název práce: Laboratorní srovnání pacientů s ulcerózní kolitidou s pacienty trpícími zároveň i primární sklerozující cholangitidou

Vedoucí práce: MUDr. Miroslava Čedíková Ph.D.

Počet stran – číslované: 50

Počet stran – nečíslované: 31

Počet příloh: 0

Počet titulů použité literatury: 128

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, ulcerózní kolitida, žlučovody, fibrotizace, primární sklerozující cholangitida

### **Souhrn:**

Tato bakalářská práce se zabývá ulcerózní kolitidou a primární sklerozující cholangitidou. Cílem práce byla identifikace rizikových laboratorních a kolonoskopických parametrů, které by již v začátku onemocnění odlišily pacienty s ulcerózní kolitidou od těch, u kterých hrozí zároveň rozvoj primární sklerozující cholangitidy. Teoretické poznatky jsou poté aplikovány do praktické části, kde jsou zjištěné laboratorní hodnoty analyzovány a porovnávány u obou skupin pacientů.



## **Annotation**

Surname and name: Drahokoupilová Barbora

Department: Department of Rescue Services, Diagnostic Fields and Public Health

Title of thesis: Laboratory comparison of patients with ulcerative colitis with patients also suffering from primary sclerosing cholangitis

Consultant: MUDr. Miroslava Čedíková, Ph. D.

Number of pages – numbered: 50

Number of pages – unnumbered: 31

Number of appendices: 0

Number of literature items used: 128

Key words: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, bile ducts, fibrotization, primary sclerosing cholangitis

### Summary:

This bachelor thesis deals with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. The aim of the work was to identify risk laboratory and colonoscopic parameters that would distinguish patients with ulcerative colitis at the beginning of the disease from those who are also at risk of developing primary sclerosing cholangitis. Theoretical knowledge is then applied to the practical part, where the laboratory values are analyzed and compared in both groups of patients.

# OBSAH

ÚVOD .....	12
TEORETICKÁ ČÁST .....	13
1 PRIMÁRNÍ SKLEROZUJÍCÍ CHOLANGITIDA.....	14
1.1 Epidemiologie .....	14
1.2 Patogeneze.....	15
1.2.1 Genetická predispozice .....	15
1.2.2 Mikrobiální hypotéza .....	16
1.2.3 Imunitní odpověď .....	17
1.2.4 Zevní faktory.....	18
1.3 Klasifikace PSC .....	18
1.3.1 Klasický typ .....	18
1.3.2 PSC malých žlučvodů .....	18
1.3.3 Překryvný syndrom PSC a autoimunitní hepatitidy .....	19
1.3.4 PSC s přítomnou vysokou hladinou IgG4 .....	19
1.4 Klinický obraz.....	21
1.5 Diagnostika .....	22
1.5.1 Laboratorní diagnostika – biochemie a serologie .....	22
1.5.2 Histologie.....	23
1.5.3 Zobrazovací metody .....	23
1.6 Terapie.....	25
1.6.1 Terapie kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) .....	25
1.6.2 Imunosupresivní léčba .....	26
1.6.3 Léčba biliárních striktur .....	26
1.6.4 Transplantace jater .....	27

1.7	Prognóza.....	27
2	ULCERÓZNÍ KOLITIDA.....	28
2.1	Definice .....	28
2.2	Epidemiologie .....	28
2.3	Patogeneze.....	29
2.3.1	Genetické vlivy .....	29
2.3.2	Imunitní odpověď .....	30
2.3.3	Střevní mikroflóra.....	33
2.3.4	Zevní vlivy.....	34
2.4	Klinický obraz.....	34
2.5	Klasifikace.....	35
2.6	Diagnostika .....	39
2.7	Diferenciální diagnostika .....	40
2.8	Léčba .....	40
2.9	Komplikace .....	41
	PRAKTICKÁ ČÁST .....	43
3	CÍLE A HYPOTÉZA.....	44
4	METODIKA PRÁCE .....	45
5	ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ .....	48
5.1	Základní charakteristika skupiny 1 – UC pacienti .....	48
5.2	Základní charakteristika skupiny 2 – PSC-UC pacienti.....	48
5.3	Přehled sledovaných parametrů .....	50
6	DISKUZE .....	58
7	ZÁVĚR .....	61
	LITERATURA .....	62
	SEZNAM ZKRATEK .....	79
	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	81

SEZNAM TABULEK .....	82
----------------------	----

## ÚVOD

Téma „Laboratorní srovnání pacientů s ulcerózní kolitidou s pacienty trpícími zároveň i primární sklerozující cholangitidou“ jsem si zvolila na základně osobního setkání s lidmi v blízkém okolí, kteří mají tato onemocnění.

V současné době přibývá lidí trpících autoimunitními onemocněními a tedy pacientů s ulcerózní kolitidou a primární sklerozující cholangitidou. Tato dvě onemocnění jsou často sdružena, ale jejich vzájemný vztah stále není znám. Cílem této práce je pokusit se identifikovat základní parametry, které jsou charakteristické pro pacienty, u kterých je velké riziko rozvoje kombinace těchto dvou závažných chorob. Zaměřili jsme se zejména na základní laboratorní obraz a kolonoskopické vyšetření.

Práce je členěna na teoretickou a praktickou část. V teoretické části podrobně charakterizujeme primární sklerozující cholangitidu a ulcerózní kolitidu. Popsána je jejich epidemiologie, patogeneze, klinický obraz, diagnostika i základní léčba. V praktické části porovnáváme základní charakteristiku pacientů trpících jen ulcerózní kolitidou s pacienty, trpícími zároveň i primární sklerozující cholangitidou.

## **TEORETICKÁ ČÁST**

# 1 PRIMÁRNÍ SKLEROZUJÍCÍ CHOLANGITIDA

Primární sklerozující cholangitida (PSC) je vzácné idiopatické cholestatické onemocnění, které se vyznačuje progredujícím chronickým difúzním biliárním zánětem a fibrózou. Vede k obliteraci extra i intrahepatálních žlučových cest a následnému rozvoji jaterní cirhózy, portální hypertenze a v některých případech až cholangiogenního karcinomu. V současnosti neexistuje efektivní léčebná terapie PSC a jedinou možností se stává transplantace jater, i po té však hrozí recidiva onemocnění (Eaton et al. 2013; Hirschfield et al. 2013).

Primární sklerozující cholangitida je silně asociovaná s přítomností nespecifického střevního zánětu, zvláště ulcerózní kolitidy (UC) a to v 70-80% případů (Tsaitas et al. 2014).

## 1.1 Epidemiologie

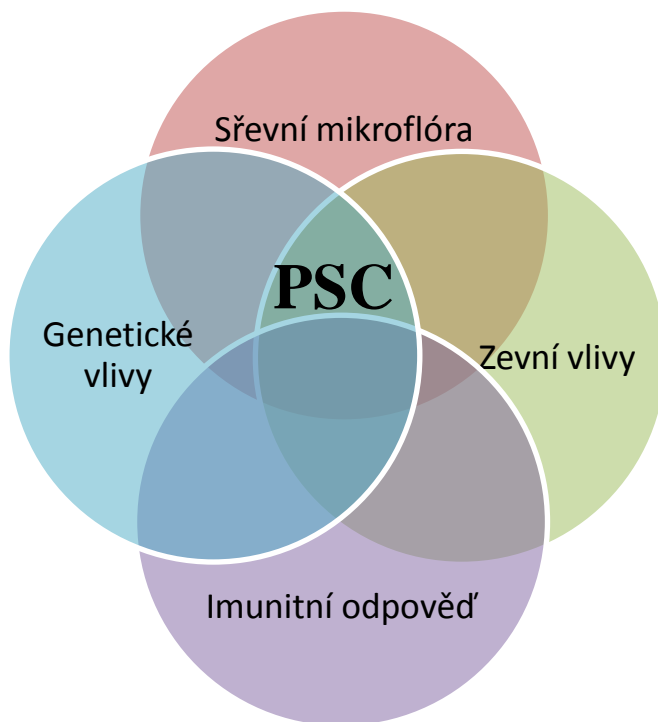
PSC častěji postihuje muže než ženy (2:1) a to v jakémkoli věku. Vrchol výskytu je kolem 40. roku života (Eaton et al. 2013). Prevalence v Evropě a Severní Americe se pohybuje v rozmezí od 0,22 do 16,2 na 100 000 obyvatel. Incidence se pohybuje v závislosti na demografické poloze od 0,04 do 1,31 na 100 000 obyvatel za rok (Williamson a Chapman 2015). Nejvyšší roční incidence je popisována v Norsku s prevalencí 8,5 na 100 000 obyvatel (Boberg et al. 1998).

Současné studie naznačují, že jak incidence, tak prevalence stoupají (Boonstra et al. 2012), není ale jasné, jestli tento vzrůst odráží opravdový nárůst výskytu tohoto onemocnění nebo jen jeho lepší detekci. Ta je umožněna kvalitními diagnostickými technikami, jako je endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie (ERCP) a cholangiopankreatografie provedená na magnetické rezonanci (MRCP).

## 1.2 Patogeneze

Patogeneze onemocnění je stále nejasná, ale předpokládá se, že proces vzniku je multifaktoriální a zahrnuje jak hereditární, imunitní či mikrobiologické, tak zevní faktory (obrázek č. 1) (Eaton et al. 2013; Chapman et al. 2010). Zevní faktory nejspíše fungují jako spouštěče série událostí u geneticky predisponovaných lidí, které zahrnují složité interakce mezi nescifickou a specifickou imunitou na úrovni střeva a jater. Patří sem např. migrace lymfocytů, chronický zánět střevní sliznice, změny ve střevní mikroflóře, aktivace a poškození cholangiocyty (buňky lemující žlučovody) a postupná fibrotizace tkáně.

**Obrázek 1 Patogeneze primární sklerozující cholangitidy (PSC)**



Zdroj: Vlastní

### 1.2.1 Genetická predispozice

Riziko vzniku PSC mezi sourozenci, kdy jeden trpí tímto onemocněním, je 9 až 36 krát (v některých studiích dokonce až 100 krát) vyšší než v obecné populaci (Bergquist et al. 2005, 2008). Validované genomové studie ukazují na 16 rizikových



lokusů. Patří sem např. 2q13, 2q35, 2p15, 3p21, 4q27, 6p21, 9q35, 10p15 a 13q31 (Karlsen et al. 2010; Melum et al. 2011; Følseraas et al. 2011). Nejsilnější asociace byla detekována na chromosomu 6p21 blízko HLA-B, konkrétně korespondující s HLA-B\*08 a HLA-DRB1 (Williamson a Chapman 2015). Stanovení původních genetických variant v těchto místech by mohlo vést k identifikaci předpokládaných antigenů a napomoci k novému směřování terapie.

Prokázána byla i souvislost některých non-HLA genů a PSC, např. genu pro intracelulární adhezivní molekulu 1 (ICAM-1) (Yang et al. 2004), tumor nekrotizující faktor (TNF) (Mitchell et al. 2001), matrix metalloproteinázu 3 (MMP-3) (Satsangi et al. 2001), ale i interleukin-2 (IL2) (CD28) a alfa podjednotku jeho receptoru (Melum et al. 2011; Liu et al. 2013).

### **1.2.2 Mikrobiální hypotéza**

Střevní mikroflóra se v současné době ukazuje jako velice důležitý hráč v etiopatogenezi mnoha intestinálních, ale i extraintestinálních chorob, jako jsou např. nespecifické střevní záněty (IBD), obezita, diabetes mellitus, ale i primární sklerozující cholangitida (Pontecorvi et al. 2016). Důkazem jsou klinické studie u pacientů s PSC, kterým jsou podávána antibiotika (metronidazol a vankomycin) a u nichž dochází k poklesu hladiny alkalické fosfatázy (Tabibian et al. 2013; Färkkilä et al. 2004). V roce 2016 byla publikována práce týkající se rozdílnosti složení střevní mikroflóry u pacientů s PSC, PSC společně s IBD, pacientů pouze s IBD a zdravých kontrol (Sabino et al. 2016). Tato studie ukázala, že celkové složení fekální mikroflóry bylo u všech pacientů výrazně odlišné od zdravých kontrol. Vzájemná rozdílnost byla i ve složení mikroflóry u pacientů s PSC a PSC společně s IBD oproti pacientům jen s IBD. U pacientů s PSC byla pozorována nižší bakteriální rozmanitost, nadměrné zastoupení bakterií rodu *Bacteroides* a naopak nízký výskyt bakterií rodu *Firmicutes* oproti zdravým kontrolám. Nadměrně zastoupení bylo pozorováno i u bakterií rodu *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus* a *Streptococcus*, a to jak u skupiny jen s PSC, tak i u pacientů s PSC společně s IBD (Sabino et al. 2016).

U bakteriálního rodu *Enterococcus* byla prokázána spojitost s narušením střevní epitelální bariéry. Tato nekvalitní střevní bariéra by mohla umožnit translokaci bakterií a kolonizaci žluči (Sabino et al. 2016). Tuto teorii potvrzují i studie zabývající se

mikrobiálním složením žluče u pacientů s PSC, kdy nejčastěji jsou nalézány *Enterococcus faecalis* a *Enterococcus faecium* (Pohl et al. 2006; Kwon et al. 2013).

Mikrobiální hypotézu potvrzují i práce, které uvádí protektivní vliv kolektomie provedené před transplantací jater, kdy dochází k snížení následné recidivy PSC (Fosby et al. 2012).

Optimální střevní mikroflóra je nezbytná pro správný metabolismus a regulaci vzniku žlučových kyselin. Absence metabolitů komenzálních bakterií, jako jsou sekundární žlučové kyseliny, které mají protizánětlivé účinky, mohou také částečně vysvětlit vazbu mezi střevní mikroflórou a játry (Pontecorvi et al. 2016).

Vysoká rozmanitost střevní mikroflóry je známá jako hnací síla pro vývoj imunitního systému. Umožňuje hostiteli přijmout antigeny a auto-antigeny. To souvisí i s další hypotézou vzniku PSC tzv. „gut lymphocyte homing“. Ta předpokládá abnormální aktivaci T buněk ve střevě, jejich vstup do jater a následné spuštění zánětlivých procesů a nastartování fibrózy.

### **1.2.3 Imunitní odpověď**

Velké množství pacientů s PSC má v krvi přítomné nespecifické autoprotilátky a to nejčastěji pANCA, tedy perinukleární protilátky proti cytoplazmě neutrofilů. Jako užitečný prognostický marker se jeví i protilátky proti kardiolipinu (ACLA) (Angulo et al. 2000b). Dalším možným příspěvkem B lymfocytů k patogenezi PSC je nález zvýšených sérových hodnot protilátek třídy G4 (IgG4) (Björnsson et al. 2011).

U T lymfocytů je pozorován jejich influx do portálního systému a jejich zvýšená infiltrace do jater. Tuto hypotézu podporuje i nalezená vyšší exprese vaskulárního adhezního proteinu 1 (VAP-1) a MAdCAM (mucosal addressin cell adhesion molecule) na endotelových buňkách v gastrointestinálním traktu a v játrech (Salmi a Jalkanen 1998; Grant et al. 2002). Interakce těchto adhezivních molekul s T lymfocyty (CCR9+) usnadňuje jejich přestup z periferní krve do tkání (Williamson a Chapman 2015).

Kromě toho nacházíme u pacientů s PSC i vysokou hladinu cirkulujících  $\gamma\delta$  T lymfocytů a koexpresi CD45RO a IL-2, což indikuje aktivaci jejich paměťového fenotypu. Dále byla pozorována i zvýšená hladina CD4+CD25+ regulačních T lymfocytů a to u pacientů s PSC a UC, oproti těm jen s UC. Zvýšená hodnota je

pozorována i u Th17 lymfocytů, tedy prozánětlivých lymfocytů, které hrají významnou roli v odstraňování patogenů z povrchu střevní sliznice. Jedná se pravděpodobně o odezvu na již zmiňovanou změněnou bakteriální mikroflóru u těchto pacientů.

#### **1.2.4 Zevní faktory**

Jak již bylo zmíněno výše, tyto faktory fungují nejspíše jako spouštěče onemocnění. Je zajímavé, že kouření se zdá být ochranný faktor pro vznik PSC, stejně jako konzumace kávy a užívání hormonální antikoncepce u žen (Andersen et al. 2014; Lammert et al. 2014). Opačný vliv má časté vystavování hospodářským zvířatům v dětském věku (Andersen et al. 2014). Dále bylo zjištěno, že lidé s PCS upřednostňují konzumaci červeného masa před masem rybím (Eaton et al. 2015). Tato zjištění mohou naznačovat, že stravovací návyky a možná i metody přípravy potravy mohou přispět k rozvoji onemocnění.

### **1.3 Klasifikace PSC**

PSC můžeme klasifikovat do několika podtypů, a to na klasický typ, PSC malých žlučovodů, překryvný syndrom PSC a autoimunitní hepatididy (PSC-AIH) a PSC s přítomnou vysokou hladinou IgG4.

#### **1.3.1 Klasický typ**

Tento typ PSC postihuje celý biliární strom, tedy jak velké tak i malé žlučovody a vyskytuje se až u 90 % pacientů. Na ERCP a MRCP je identifikovatelný typický obraz tohoto onemocnění. Často se sdružuje s přítomností nespecifického střevního zánětu (až v 80%) a s vyšší četností progresu do cholangiokarcinomu (Lazaridis a LaRusso 2016).

#### **1.3.2 PSC malých žlučovodů**

Přibližně 5% pacientů má onemocnění, které postihuje pouze malé intrahepatální žlučovody (Angulo et al. 2002). Některé zdroje uvádí až 16% výskyt (Kaplan et al. 2007). U skupiny pacientů s tímto podtypem byla zaznamenána pomalejší progresse onemocnění, vyšší procento přežití, nižší výskyt cholangiokarcinomu a nutnosti

transplantace. Nicméně, až u 12 % pacientů tento podtyp během 7-10 let progreduje do klasického typu (Angulo et al. 2002; Björnsson et al. 2002, 2008; Björnsson 2009).

### **1.3.3 Překryvný syndrom PSC a autoimunitní hepatitidy**

Překryvný syndrom PSC a autoimunitní hepatitidy byl pozorován maximálně u 6 % pacientů, ale jeho skutečná prevalence je neznámá (Al-Chalabi et al. 2008; Kaya et al. 2000). Častěji je tento typ pozorován u dětí a mladistvých (Kaya et al. 2000; Floreani et al. 2005; Beuers a Rust 2005). Nalézáme typický cholangiografický obraz, 5-10 krát vyšší hladinu sérových aminotransferáz, vyšší hladinu autoprotilátek, hypergammaglobulinémii a histologický obraz těžké hepatitidy (Singh a Talwalkar 2013). Oproti pacientům jen s autoimunitní hepatitidou, je u této skupiny pozorována kratší doba přežití a doba do transplantace jater (Al-Chalabi et al. 2008).

### **1.3.4 PSC s přítomnou vysokou hladinou IgG4**

PSC spojená s přítomnou vysokou hladinou IgG4 je charakteristický typ s neznámým patogenním mechanismem. Pacienti vykazují vyšší sérovou hladinu IgG4 (Hamano et al. 2001), vysokou hustotu IgG4 pozitivních plazmatických buněk a rozsáhlou fibrózu ve stěně žlučových (Nakazawa et al. 2013). Častá je asociace s autoimunitní pankreatitidou a přítomností obstrukční žloutenky. Hepatobiliární změny zahrnují stenózu žlučových a portální vény, portální fibrózu a zánětlivý pseudotumor jater (Zen et al. 2004; Kamisawa et al. 2006). Tento podtyp dobře reaguje na terapii kortikosteroidy a je reverzibilní, je tedy zásadní jeho odlišení od ostatních typů, u kterých tomu tak není (Zen et al. 2004).

**Tabulka 1 Klasifikace PSC**

<b>PODTYP PSC</b>	<b>CHOLANGIOGRAFICKÉ RYSY</b>	<b>HISTOLOGICKÝ VZHLED</b>	<b>DALŠÍ VLASTNOSTI</b>
<b>Klasický typ</b>	postihuje malé i velké žlučovody	smíšený zánětlivý infiltrát více intenzivní kolem žlučovodu, nespecifický, nediagnostikovatelný	70-80% pacientů má současně i IBD, vyšší riziko vzniku cholangiokarcinomu a hepatocelulárního karcinomu
<b>PSC malých žlučovodů</b>	postihuje pouze malé žlučovody	smíšený zánětlivý infiltrát více intenzivní kolem žlučovodu, nespecifický, nediagnostikovatelný	může se vyvinout v klasický typ, většinou má mírnější a pomalejší průběh s nižším rizikem vzniku cholangiokarcinomu
<b>Překryvný syndrom PSC a autoimunitní hepatitidy</b>	postihuje malé i velké žlučovody	lymfoplasmatický infiltrát a přítomna hepatitida	lepší prognóza než u klasického typu, ale horší než jen u samostatné autoimunitní hepatitidy
<b>PSC s přítomnou vysokou hladinou IgG4</b>	postihuje malé i velké žlučovody	rozsáhlá fibróza ve stěně, přítomna obstrukční žloutenka, stenózy žlučovodů	asociace s autoimunitní pankreatitidou, zánětlivý pseudotumor jater, reverzibilní onemocnění

## 1.4 Klinický obraz

Klinický obraz pacienta prošel během několika desetiletí podstatným vývojem. Dříve se mezi klasické symptomy řadila hlavně horečka a žloutenka. Dnes víme, že až 65% pacientů může být v době diagnózy bez symptomů (Singh a Talwalkar 2013). Diagnostika u nich může být stanovena na základě laboratorního nálezu a/nebo nálezu dilatovaných intrahepatálních žlučvodů (Rossi et al. 2016; Yimam a Bowlus 2014).

Mezi nejčastějšími symptomy pacientů s PSC řadíme nechutenství, únavu, pruritus a žloutenku. Méně často je přítomna bolest břicha, ascites, krvácení z jícnových varixů a akutní cholangitida (Bergquist a Broomé 1998; Silveira a Lindor 2008). V některých případech může být nalezena hepatomegalie a splenomegalie. Přehled jednotlivých symptomů a jejich četnost je uvedena v tabulce 2.

**Tabulka 2 Nejčastější symptomy PSC**

<b>Symptomy</b>	<b>Prevalence</b>
<b>Asymptomatictí pacienti</b>	15 - 44 %
<b>Únava</b>	43 – 75 %
<b>Pruritus</b>	25 – 59 %
<b>Žloutenka</b>	30 – 69 %
<b>Hepatomegalie</b>	34 – 62 %
<b>Abdominální bolest</b>	16 – 37 %
<b>Splenomegalie</b>	14 – 30 %
<b>Hyperpigmentace</b>	25 %
<b>Ztráta váhy</b>	10 – 34 %
<b>Krvácení z varixů</b>	2 – 14 %
<b>Ascites</b>	2 – 10 %

Zdroj: Vlastní

Patogeneze vzniku pruritu u pacientů s PSC stále není zcela odhalena. Mezi možné hypotézy vzniku se řadí akumulace žlučových kyselin (i v případě nálezu normální hladiny bilirubinu) nebo endogenních opioidů (Singh a Talwalkar 2013). Nesnesitelný pruritus je indikací k transplantaci jater.

Jelikož je PSC často asociována s nespecifickými střevními záněty, hlavně v kombinaci s ulcerózní kolitidou, vede toto spojení ke specifickým klinickým rysům. Pacienti s touto kombinací onemocnění (PSC-IBD) vykazují vyšší incidenci pankolitidy, chybějícího postižení rekta (rectal sparing), ileitidy způsobené zpětným proudem tráveniny (backwash ileitis) a kolorektálního karcinomu (Rossi et al. 2016). Zdá se ale, že intestinální zánět má v případě PSC-IBD pacientů slabší průběh (zvláště u ulcerózní kolitidy), většina pacientů je asymptomatických, s nižší četností hospitalizace a potřeby terapie kortikosteroidy (Sano et al. 2011; Moayyeri et al. 2005).

## **1.5 Diagnostika**

Diagnostika PSC se opírá o typické znaky cholestázy v jaterní biochemii, pozitivní nález na cholangiografii a vyloučení příčin sekundární cholangitidy. Nejčastějšími příčinami sekundární cholangitidy jsou choledocholithiáza, metastazující karcinom, eosinofilová cholangitida, ischemická cholangitida, cholangiopatie žírných buněk, iatrogenní žlučové trauma, histiocytóza X.

### **1.5.1 Laboratorní diagnostika – biochemie a serologie**

Charakteristickým biochemickým znakem u pacientů s PSC je vzestup alkalické fosfatázy (ALP) a to 3-10krát oproti normální hladině. Takto elevovaná hladina je pozorována až u 95 % pacientů. Normalizace hladiny je spojována s lepší prognózou onemocnění (Stanich et al. 2011; Lindström et al. 2013; Hilscher et al. 2016). Zvýšenou hodnotu pozorujeme i u sérové alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). U nich bývá nalezená hodnota jen 2-3krát vyšší oproti normálu (Silveira a Lindor 2008; Chapman et al. 2010). Sérová hladina těchto enzymů ale nemusí být vždy zvýšena – až u 60 % pacientů bývá v době diagnózy normální (Talwalkar a Lindor 2005).

V séru pacientů s PSC může být dále detekována celá řada orgánově nespecifických autoprotilátek. Bohužel zatím nebyla nalezena žádná, která by měla dostatečnou senzitivitu a specificitu pro screening nebo stanovení diagnózy. Nejčastěji detekovanou protilátkou je protilátka ANCA, která se může vyskytovat až v 80 % případů. Dalšími možnými identifikovatelnými autoprotilátkami jsou antinukleární protilátky (ANA), protilátky proti kardiolipinu, revmatoidní faktor, protilátky proti

hladké svaloviny (SMA) atd. (Yimam a Bowlus 2014). Přehled jednotlivých typů protilátek a jejich četnost je uvedena v tabulce 3.

**Tabulka 3** Autoprotilátky sdružené s PSC

<b>Autoprotilátky</b>	<b>Prevalence</b>
<b>Protilátky proti cytoplazmě neutrofilů</b>	50 – 80 %
<b>Antinukleární protilátky</b>	7 – 77 %
<b>Protilátky proti hladkému svalstvu</b>	13 – 20 %
<b>Protilátky proti endotheliím</b>	35 %
<b>Protilátky proti kardiolipinu</b>	4 – 66 %
<b>Thyroidální peroxidáza</b>	7 – 16 %
<b>Thyroglobulin</b>	4 %
<b>Revmatoidní faktor</b>	15 %

Zdroj: Vlastní

V některých případech může být pozorována zvýšená hladina IgG4, tato skutečnost bývá asociována s horším klinickým průběhem (Björnsson et al. 2011).

### **1.5.2 Histologie**

Jaterní biopsie a její histologické zpracování není nutné ke stanovení a potvrzení diagnózy, pokud je pozitivní nález na cholangiografii, ale může napomoci vyloučit jiné, podobně se prezentující choroby.

Typickým histologickým nálezem je duktální proliferace, koncentrická periduktální fibróza („onion-skin“), periduktální zánět a obliterace žlučvodů (Burak et al. 2003). Dle histologického nálezu byly popsány 4 stupně PSC (Ludwigova kritéria): I) cholangitida nebo portální hepatitida, II) periportální fibróza nebo hepatitida, III) septální fibróza a/nebo přemostující nekróza nebo obojí, IV) biliární cirhóza (Ludwig et al. 1978).

### **1.5.3 Zobrazovací metody**

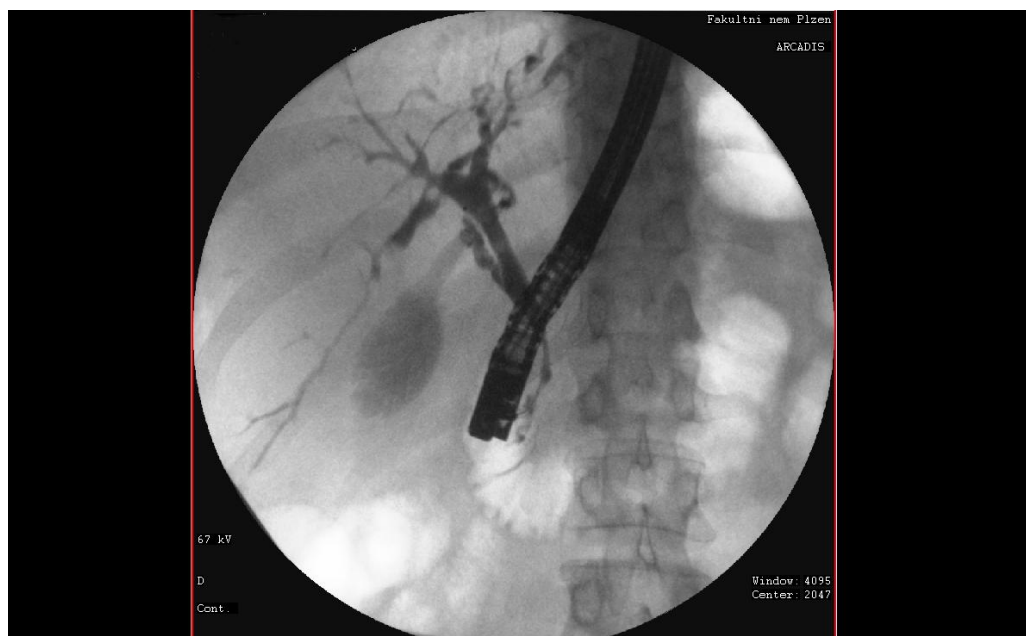
Zlatým standardem pro diagnózu PSC zůstává cholangiografie. Typicky jsou nalézány krátké, segmentální, multifokální a anulární striktury spojené s proximální dilatací a vytvářením váčků. V některých případech můžeme naopak nalézt dlouhé a



konfluentní striktury, což bývá spojeno s častějším výskytem cholangiokarcinomu (Singh a Talwalkar 2013). Většina pacientů má postižené jak intra- tak extrahepatální žlučovody, jen asi ve 25 % případů nalézáme izolované postižení jen intrahepatálního žlučového stromu (Chapman et al. 2010). Isolované postižení jen extrahepatálních žlučovodů je velice neobvyklé a je nalézáno u méně než 5% pacientů.

Základním cholangiografickým zobrazením je endoskopická ERCP. V současné době se dostává do popředí cholangiopankreatikografie provedená na MRCP. Tato metoda se zdá být dostatečně specifická (nad 90%) a senzitivní (80-90%), dále je neinvazivní a pacient není vystaven radioaktivnímu záření (Angulo et al. 2000a; Berstad et al. 2006; Dave et al. 2010; Textor et al. 2002; Weber et al. 2008). Naproti tomu ERCP může být asociovaná se vznikem komplikací jako je bakteriální cholangitida, pankreatitida a perforace žlučovodu (Bangarulingam et al. 2009). Nicméně pokud je přítomno vysoké podezření na přítomnost choroby a MRCP vychází negativně, mělo by být ERCP provedeno. U MRCP bylo navíc zjištěno, že se jedná o méně citlivou metodu v případech raného onemocnění a cirhózy (Weber et al. 2008). Velkou výhodou ERCP (Obrázek 2) je také možnost nejen diagnostiky, ale i terapeutického zásahu – dilatace žlučovodů, použití stentů, odebrání cytologického či histologického vzorku.

### **Obrázek 2 ERCP - Diagnostická a terapeutická metoda**



Zdroj: Vlastní

## 1.6 Terapie

Péče o pacienty s PSC je velmi náročná a komplikovaná. Zahrnuje léčbu obojího, jak primární choroby, tak průvodních stavů. Léčba většinou probíhá ve specializovaných centrech, která nabízejí integrovaný, multidisciplinární přístup týmu hepatologů, gastroenterologů, endoskopistů, radiologů a transplantačních chirurgů.

Jelikož se jedná o onemocnění, které je vzácné, heterogenní, s ne zcela odhalenou patogenezi a s nedostatkem spolehlivých diagnostických markerů, je jeho terapie velice obtížná a dosud neexistuje žádná efektivní terapie.

Nejčastěji používaným lékem je kyselina ursodeoxycholová (UDCA), jsou však využívány a hledány další léčebné strategie.

### 1.6.1 Terapie kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA)

UDCA zlepšuje hepatobiliární sekreci, je hepatoprotektivní, má imunomodulační vlastnosti (Singh a Talwalkar 2013) a bývá asociována s biochemickým a histologickým zlepšením u PSC pacientů (Beuers et al. 1992; Lindor 1997). Ve studii Beuers et al. (Beuers et al. 1992), kde PSC pacienti dostávali 13-15 mg/kg UDCA každý den, došlo k výraznému zlepšení jejich stavu během prvního roku léčby, a to z hlediska sérových hladin bilirubinu, alkalické fosfatázy, gama-glutamyltransferázy, transamináz a histologického obrazu (Beuers et al. 1992). Další studie však toto nepotvrdila (Lindor 1997).

Ve studiích, kde byly užívány vyšší dávky UDCA (17-23 mg/kg/den) nebyly potvrzeny žádné rozdíly v letalitě a kvalitě života léčené skupiny pacientů (Olsson et al. 2005). U dávek UDCA 25 mg/kg/den bylo pozorováno 2,3x vyšší riziko vzniku cirhózy, jícnových varixů a cholangiogenního karcinomu (Lindor et al. 2009). A u dávek mezi 28-30 mg/kg/den bylo zjištěno, že dlouhodobé vysoké dávky UDCA jsou asociované se zlepšením sérových jaterních testů u PSC nemocných, ale nezlepšují přežití pacientů. Ve skutečnosti bylo užívání spojeno s vyššími hodnotami vážných nežádoucích účinků (Lindor et al. 2009).

Některé studie ukazovaly preventivní efekt UDCA při vzniku kolorektálního karcinomu (Tung et al. 2001; Pardi et al. 2003), a to zvláště u pacientů, kteří zároveň trpěli i UC.

Ze všech těchto studií vyplývá, že užívání UDCA je rozporuplné. Americká asociace pro studium onemocnění jater nepodporuje používání UDCA (Lindor et al. 2009), nicméně Evropská asociace pro studium jater užívání nízkých dávek UDCA (13-15 mg/kg) podporuje.

### **1.6.2 Imunosupresivní léčba**

Stejně jako užívání UDCA, tak i imunosupresivní terapie je značně rozporuplná. V klinických studiích je zkoumán účinek budesonidu, cyklosporinu, tacrolimu či methotrexátu. Nebyl však nalezen vliv na dobu přežití a na dobu do nutnosti transplantace jater, naopak se vyskytovaly velice často závažné vedlejší účinky (Angulo et al. 2000a; Knox a Kaplan 1994; Talwalkar et al. 2007). Z tohoto důvodu je podávání imunosuprese (steroidy, azathioprine) užíváno v kombinaci s UDCA jen v případě překryvného onemocnění primární sklerozující cholangitidy a autoimunitní hepatitidy.

### **1.6.3 Léčba biliárních striktur**

Pokud se u pacientů se stabilní PSC objeví klinické zhoršení projevující se vážnějším pruritem, žloutenkou, bakteriální cholangitidou, vyžaduje takový nález revizi žlučového stromu pomocí ERCP, aby byla vyloučena dominantní striktura. Ta je definována zúžením lumen hepatocholedochu na méně než 1,5 mm a na méně než 1 mm v oblasti jaterních žlučvodů. Léčebný zásah může být proveden pomocí ERCP a samostatné balónkové dilatace či dilatace s následným zavedením stentu. Umístění stentu bývá spojeno se zvýšeným rizikem komplikací zahrnujících bakteriální cholangitidu ve srovnání se samotnou balónkovou dilatací (Kaya et al. 2001), z tohoto důvodu bývá stentování obvykle vyhrazeno pro striktury, které jsou odolné vůči samostatné balónkové dilataci.

Komplikace z endoskopické léčby byly hlášeny u 7-20 % PSC pacientů. Jednalo se nejčastěji o pankreatitidu, cholangitidu, perforaci biliárního traktu a krvácení (Baluyut et al. 2001; Bangarulingam et al. 2009).

#### **1.6.4 Transplantace jater**

Transplantace jater je potencionálně jediná léčebná terapie PSC s přežitím 90% po jednom roce, 85 % po pěti letech a 70% po 10 letech od transplantace. Indikací k transplantaci jater u PSC je postupné selhávání ledvin, komplikace portální hypertenze, hepatocelulární karcinom, nesnesitelný pruritus, opakující se bakteriální cholangitida a perihilární cholangiokarcinom (Chapman et al. 2010). U 20-25 % transplantovaných pacientů může dojít k návratu onemocnění (Marsh et al. 1988). Zvláště jsou ohroženi pacienti, kteří současně trpí ulcerózní kolitidou, dlouhodobě užívají kortikosteroidy nebo je u nich přítomna akutní buněčná rejekce (Cholongitas et al. 2008; Alabraba et al. 2009; Alexander et al. 2008). Nižší riziko návratu PSC po transplantaci jater mají pacienti po kolektomii.

#### **1.7 Prognóza**

PSC má různorodý klinický průběh. Onemocnění se často vyvíjí ke konečnému stádiu onemocnění jater a k nutnosti jejich transplantace. Medián doby od diagnózy do smrti nebo do nutnosti transplantace jater se pohybuje od 12 do 18 let (Nakken et al. 2007; Farrant et al. 1991; Ponsioen et al. 2002). Mezi nejčastější příčiny smrti patří jaterní selhání (40-50 %), cholangiokarcinom (20-30 %) a kolorektální karcinom. Progrese cholestázy může vést k vzniku biliárních kamenů (5 %), strikturám hlavního ductu (5-10 %) nebo cholangiokarcinomu (10-20 %) (Broomé et al. 1996).

K určení prognózy délky života pacientů s PSC je užíváno mnoho modelů. Nejrozšířenějším je „The Mayo Clinic Revised Natural History Model“. Je široce uznávaný pro predikci pravděpodobného přežití (Kim et al. 2000). Používá se u rané formy PSC. Tento skórovací model je založen na objektivním zjištění věku, bilirubinu, albuminu, AST a přítomnosti krvácení z varixů. Pro pokročilou PSC je užívanější model „Model for End Stage of Liver Disease“, který je více prediktivní v oblasti mortality. Nicméně je třeba poznamenat, že prognostické modely jsou použitelné pro skupiny pacientů, ale jejich schopnost precizně předvídat prognózu u individuálních pacientů je limitována (Chapman et al. 2010).

## 2 ULCERÓZNÍ KOLITIDA

### 2.1 Definice

Ulcerózní kolitida se řadí mezi idiopatické střevní záněty. Jedná se o chronický zánět tlustého střeva. Střevo je postiženo v různém rozsahu, ovšem vždy je zasažen konečník. Zánětlivé změny jsou nejčastěji nalézány v povrchových vrstvách stěny tlustého střeva. Převážně se jedná o sliznici (tunica mucosa) a podslizniční vazivo (tunica submucosa), výjimečně je postižena svalovina tlustého střeva a to u nemocných s tzv. fulminantním průběhem UC. Nedochází k tvorbě abscesů a píštělí. Šíří se souvisle, bez přeskokových lézí jako u Crohnovy choroby. Mezi nejčastější příznaky patří průjemovitá stolice, bolestivé nutkání na stolicí, krvácení, bolesti břicha, horečka a schvácenost.

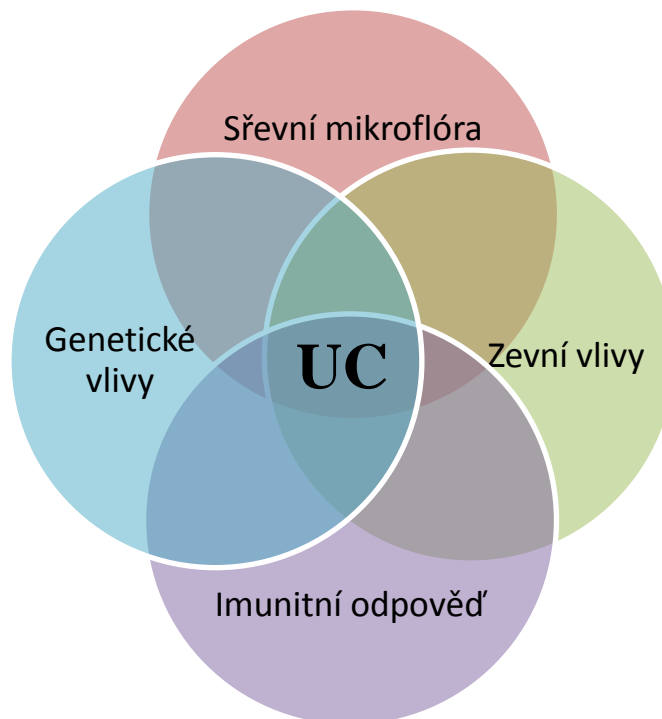
### 2.2 Epidemiologie

Celosvětová incidence se u UC pohybuje mezi 0,5 – 24,5/100 000 obyvatel. Nejvyšší incidence je pozorována v severní Evropě (24,3/100 000), v Kanadě (19,2/100 000) a v Austrálii (17,4/100 000) (Bernstein et al. 2006; Molodecky et al. 2011; Shivananda et al. 1996). Prevalence je nejvyšší v Evropě (505/100 000), v Kanadě (248/100 000) a v USA (214/100 000) (Cosnes et al. 2011; Molodecky et al. 2011; Bengtson et al. 2009; Loftus et al. 2007). Je pozorován zajímavý rozdíl mezi rozvojovými a vyspělými zeměmi, v nichž je incidence vyšší. Dále se objevuje narůstající trend četnosti onemocnění v postkomunistických zemích. Stabilní situace zůstává v západní Evropě a Skandinávii. Z rozvojových zemí je k dispozici méně dat, ale četnost tohoto onemocnění narůstá v Asii, Středním Východě a v Jižní Americe (Ng et al. 2013; Sood et al. 2003; Tozun et al. 2009; Victoria et al. 2009). V České republice se pohybuje incidence mezi 3 – 5/100 000 obyvatel, prevalence se pohybuje mezi 21 - 47/100 000. Nebyla prokázána závislost na pohlaví. Dříve byla často diskutována tzv. bimodální distribuce, kdy se první vrchol výskytu onemocnění objevoval mezi 15. – 25. rokem a druhý mezi 50. – 80. rokem. Tento vzorec však nebyl potvrzen (Loftus 2004). Onemocnění se nejčastěji objevuje mezi 30. a 40. rokem života (Cosnes et al. 2011; Shapiro et al. 2016).

## 2.3 Patogeneze

Ulcerózní kolitida je idiopatické střevní onemocnění, přesná příčina vzniku tedy není známa. V literatuře jsou uváděny genetické vlivy, infekční agens, imunologické vlivy a také vlivy prostředí (Khor et al. 2011). Možné příčiny vzniku jsou znázorněny na obrázku 3. Všeobecně se předpokládá, že UC vzniká v důsledku změněné reaktivity imunitního systému střeva na mikrobiální střevní mikroflóru u geneticky predisponovaných jedinců.

**Obrázek 3 Patogeneze ulcerózní kolitidy (UC)**



Zdroj: Vlastní

### 2.3.1 Genetické vlivy

Pacienti s UC mají z 8-14 % pozitivní rodinnou anamnézu na toto onemocnění. Mezi přímými příbuznými je dokonce 4krát vyšší riziko rozvoje UC. U jednovaječných dvojčat a Aškenázů je výskyt 3-5krát častější než v normální populaci.

Bylo identifikováno více jak 200 lokusů asociovaných s nespecifickými střevními záněty. Mnoho z nich je spojováno jak s UC tak s Crohnovou chorobou. Oblasti obsahují geny pro různé funkce jako je např. autofagie, identifikace mikrobů,

lymfocytární a cytokinová signalizace, odpověď na stres atd. (Anderson et al. 2011; Jostins et al. 2012).

Rozsáhlé genetické studie přinesli revoluci v oblasti polygenních onemocnění, což vedlo k objevu několika citlivých genů souvisejících s UC. Nejvýznamnější jsou asociace v rámci hlavního histokompatibilního komplexu (HLA) 2. třídy a to konkrétně v blízkosti HLA-DRA (Silverberg et al. 2009). HLA holotyp DRB1\*0103 je významně asociován s citlivostí onemocnění a s jeho rozsahem (Bouma et al. 1999). Identifikace rizikových míst specifických pro UC jako je HNF-4 $\alpha$  (hepatocytární jaderný faktor-4 $\alpha$ ), CDH1 (epiteliální cadherin, E-cadherin) a laminin- $\beta$ 1 zdůrazňuje roli narušených bariérových funkcí v patogenezi onemocnění (UK IBD Genetics Consortium et al. 2009).

U mutace v proteinu E-cadherin byla identifikována první genetická korelace mezi kolorektálním karcinomem a ulcerózní kolitidou (Wheeler et al. 2001).

### **2.3.2 Imunitní odpověď**

Pacienti s UC mají aktivovanou jak vrozenou (makrofágy, neutrofilly), tak získanou (T a B lymfocyty) imunitní odpověď a je tedy u nich narušena tolerance vůči komenzálním bakteriím. Tato tolerance je za normálních okolností zprostředkována regulačními T lymfocyty, B lymfocyty, NK buňkami, dendritickými buňkami a jejich působky. Zdá se, že v patogenezi UC hrají hlavní úlohu T lymfocyty (Sartor 2006).

#### Vrozená imunitní odpověď

U pacientů s UC nacházíme zvýšený počet aktivovaných makrofágů a dendritických buněk ve sliznici tlustého střeva. Je zvýšena i hladina prozánětlivých cytokinů, exprese adhezivních a kostimulačních molekul (Sartor 2006). Cytokiny asociované s ulcerózní kolitidou jsou shrnuté v tabulce 4. Adhezivní molekuly, jako např. ICAM 1, jsou nepostradatelné pro cirkulující buňky (mononukleární i polymorfonukleární), aby se mohly zachytit u epitelových buněk a mohlo tak dojít k jejich vycestování do zánětlivého ložiska mimo cévní systém. Zároveň zprostředkovávají i migraci skrze vazivové stroma.

**Tabulka 4 Cytokiny asociované s ulcerózní kolitidou**

	Cytokiny	Hladina cytokinu
<b>VROZENÁ IMUNITNÍ ODPOVĚĎ</b>	IL-1 $\beta$	zvýšený
	TNF	zvýšený
	IL-6	zvýšený
	IL-8	zvýšený
	IL-12	normální
	IL-18	zvýšený
	IL-23	normální
	IL-27	normální
<b>T-BUNĚČNÁ ODPOVĚĎ</b>	IFN- $\gamma$	normální
	IL-5	zvýšená
	IL-13	zvýšená
	IL-17	normální
	IL-21	normální

Zdroj: Vlastní

#### T-buněčná odpověď

Charakterizace T-buněčného profilu u ulcerózní kolitidy byla velice obtížná. Předpokládá se, že se jedná o T<sub>H</sub>2 odpověď, ale na druhou stranu hladina cytokinů (IL-4, IL-5) typicky elevovaných při této imunitní odpovědi, bývá variabilní. S největší pravděpodobností je u pacientů s ulcerózní kolitidou přítomna atypická T<sub>H</sub>2 odpověď (odpověď subpopulace pomocných T lymfocytů), která je zprostředkovaná NK buňkami, které produkují IL-13 (interleukin 13) (Fuss et al. 2004). Tyto NK buňky jsou aktivovány antigen prezentujícími buňkami, které exprimují neklasickou MHC (major histocompatibility complex) molekulu – CD1d. Díky tomu jsou T buňkám prezentovány spíše lipidové antigeny než proteinové.

T lymfocyty jsou stimulovány antigen prezentujícími buňkami a to zejména dendritickými buňkami. Dendritické buňky mají unikátní kapacitu k aktivaci naivních T buněk. Neaktivní dendritické buňky jsou přítomny v lamina propria střevní sliznice a v Peyerových plátech. Pokud se setkají s bakteriálním adjuvans, dojde k jejich aktivaci a



migraci do okolních lymfatických uzlin, kde stimulují klonální expanzi T lymfocytů, které dále podléhají diferenciaci do  $T_H1$  (subpopulace pomocných T lymfocytů),  $T_H2$  nebo regulačních T lymfocytů. Stimulace je zprostředkována pomocí vazby kostimulačních molekul, prezentací antigenu na povrchu MHC, který je rozpoznán odpovídajícím receptorem T lymfocytu nebo sekrecí cytokinů jako je IL-6, IL-12, IL-23, IL-10 a TGF $\beta$  (transforming growth factor beta). Každá z těchto cest přispívá k rozdílnému fenotypu T buněk a stavu jejich aktivace. V patogenezi UC se více uplatňuje aktivace  $T_H2$  lymfocytů. Dále byl u pacientů s UC pozorován vyšší počet dendritických buněk (Hart et al. 2005).

### Slizniční imunita

U pacientů s UC byly popsány odchylky epiteliálních buněk tlustého střeva a snížená tvorba hlenu. Kolonocyty jsou v neustálé a velmi komplikované interakci s mikrobiální flórou, jejímž výsledkem je tolerance fyziologické mikroflóry a vznik zánětlivé imunitní odpovědi při přítomnosti patogenních mikroorganismů. Tato vzájemná interakce je zprostředkována systémem toll like receptorů (TLR). Identifikováno bylo více než 10 TLR, které se vyskytují u savců. U pacientů s UC byl detekován vyšší polymorfismus u těchto receptorů (Cario 2010; Lukáš 2014).

K vytvoření fyzické bariéry mezi střevním epitelem a mikroorganismy přispívá střevní epitel i produkcí antimikrobiálních peptidů. Jedná se o malé, pozitivně nabitě peptidy s počtem aminokyselin do 100. Mají klíčovou roli v udržení sterilního prostředí sliznice. Do této skupiny proteinů patří i defenziny a cathelicidiny, které mají antimikrobiální vlastnosti a významně ovlivňují imunitní systém. U nemocných s UC byl sice identifikován nárůst  $\beta$ -defenzinů, které produkují kolonocyty, ale zároveň byla pozorována jejich snížená funkčnost. Což je způsobeno sníženým množstvím kvalitního střevního hlenu, na kterém se antimikrobiální peptidy drží a mohou plnit svou funkci (Lukáš 2014).

### 2.3.3 Střevní mikroflóra

Díky podobnosti UC s infekčními záněty tlustého střeva, byla snaha o identifikaci mikroorganismu, který by za vznikem UC stál. Toto pátrání však bylo prozatím neúspěšné.

Za normálních okolností střevní imunitní systém udržuje rovnováhu mezi komenzální mikroflórou, potravinovými antigeny a reaguje vůči patogenům. Bylo zjištěno, že ve střevě je přítomno až 1000 mikrobiálních druhů a počet bakterií v tlustém střevě se pohybuje kolem  $10^{12}$  na gram střevního obsahu. Kvalita a složení bakteriální mikroflóry hrají důležitou roli při vývoji slizniční imunity a funkčnosti imunokompetentních buněk.

Bylo prokázáno, že přítomnost střevních mikrobů je důležitá pro vznik UC. U geneticky upravených zvířecích modelů (bez střevní mikroflóry) došlo po kolonizaci komenzálními střevními bakteriemi k rozvinutí chronických intestinálních zánětů. U myši, které nebyly kolonizovány, k vzniku onemocnění nedošlo. To naznačuje primární úlohu nepatogenních střevních bakterií v patogenezi UC (Taurog et al. 1994). Tuto myšlenku podporují i studie u lidí, které naznačují i vliv střevní mikroflóry na fenotyp nemoci a její závažnost (Swidsinski et al. 2002; Frank et al. 2011).

U pacientů s UC bylo zjištěno snížené zastoupení mikrobů kmene *Firmicutes*, kam jsou řazeni hlavně *Lactobacilly* a *Clostridia*. Dále byl pozorován pokles i *Bifidobacterií*. *Clostridia* jsou nejdůležitějším producentem mastných kyselin s krátkým řetězcem (zejména kyseliny máselné), které jsou hlavní živinou buněk tlustého střeva. Zároveň je butyrát významným inhibítorem zánětlivých cytokinů. Naproti tomu se ve vyšším množství u pacientů s UC vyskytovaly *Proteobacterie*, *Actinobacterie* (Nishida et al. 2018) a bakteriální kmeny označované jako SRB (sulphate-reducing bacteria) (Pitcher et al. 2000). Tyto kmeny produkují sirovodík, který je toxický pro buňky tlustého střeva, snižuje využití ochranného butyrátu a blokuje fagocytózu (Lukáš 2014).

Nevyřešenou, ale nejspíše klíčovou otázkou u UC je, zda tato přítomná dysmikrobie je příčinou nebo spíše důsledkem onemocnění.

### 2.3.4 Zevní vlivy

Aktivní kouření se jeví jako protektivní faktor na vznik UC – mezi pacienty se častěji vyskytují nekuřáci a bývalí kuřáci. Kouření také zlepšuje průběh onemocnění a snižuje riziko nutnosti kolektomie a to o více než 40% v porovnání s nekuřáky. Co stojí za tímto protektivním vlivem kouření, není stále známo, ale předpokládá se, že způsobuje pokles prozánětlivých cytokinů, ovlivňuje množství a složení střevního hlenu a má relaxační účinek na hladkou svalovinu. Úplně opačný efekt aktivního kouření je pozorován u Crohnovy choroby – tam jsou naopak kuřáci častějšími pacienty a celkově kouření zhoršuje průběh nemoci. U kuřáctví v dětství a u kouření matky v průběhu těhotenství nebyla prokázána asociace se vznikem UC.

Dalším významným faktorem, který ovlivňuje vznik a průběh UC je psychický stres. Stres narušuje funkce imunitního systému, čímž se zvyšuje riziko propuknutí choroby či její exacerbace. Toto podporují i pozitivní osobní zkušenosti klinických lékařů s užíváním terapie ke snížení stresu, úzkosti a deprese. Bohužel tyto klinické zkušenosti nepodporuje žádná klinická studie (Nyberg et al. 2014).

Stejně tak užívání některých farmak může negativně ovlivňovat vznik a průběh UC. Vyšší riziko vzniku je asociováno s užíváním hormonální antikoncepce, nesteroidních protizánětlivých léčiv a hormonální substituční terapie (Cornish et al. 2008; Ananthakrishnan et al. 2012; Khalili et al. 2012). U antibiotik tento negativní efekt nebyl prokázán.

Pozitivní asociace vzniku onemocnění je pozorována u nadměrné spotřeby čokolády a nápojů obsahujících colu, živočišných tuků, červeného masa a sníženého příjmu vlákniny (ovoce, zelenina). Naopak protektivně se jeví rybí olej a v něm obsažené  $\omega$ 3 mastné kyseliny a citrusové plody.

## 2.4 Klinický obraz

Klinický obraz onemocnění závisí hlavně na rozsahu postižení střeva, aktivitě onemocnění, přítomnosti komplikací a extraintestinální manifestace. Dominantním příznakem je průjem, často bývá s příměsí krve. Defekace je častá, při těžším průběhu onemocnění může být přítomno i 20 stolic za den. Dále bývá přítomno bolestivé nucení

na stolici, křeče v oblasti konečníku, celková abdominální bolestivost. Postižený člověk trpí únavou, vyčerpáním, nechutenstvím, ztrátou na váze (Baumgart a Sandborn 2007; Silverberg et al. 2005). Mezi extraintestinální projevy patří zánětlivé artropatie (enteropatická artritida) a primární sklerozující cholangitida, která je diagnostikována přibližně u 2 až 10% pacientů, dále pak kožní manifestace (erythema nodosum, pyoderma gangrenosum), afty v dutině ústní, oční komplikace (episkleritida, uveitida), osteoporóza či steatóza jater. U pacientů narůstá i riziko vzniku tromboembolického onemocnění a to až 3-4x oproti zdravé populaci.

Průběh onemocnění zahrnuje střídání období relapsů a remisí. Za remisi je považován stav, kdy je nemocný zcela bez potíží a endoskopický nález je zcela normální. Až u 5 % pacientů je pozorována jedna ataka onemocnění a pak dlouhodobá remise s kontinuálním průběhem nemoci.

**Tabulka 5 Nejčastější symptomy UC**

Symptomy	Prevalence
<b>Průjem</b>	70 - 90 %
<b>Abdominální bolest</b>	30 – 70 %
<b>Ztráta váhy</b>	35 – 45 %
<b>Krvácení z konečníku</b>	50 – 90 %
<b>Extraintestinální manifestace</b>	2 – 15 %

Zdroj: Vlastní

## 2.5 Klasifikace

Dle rozsahu onemocnění můžeme rozdělit UC na tři typy: proktitida, ohraničený tvar a extenzivní tvar (pankolitida).

### Proktitida

Zánět je přítomen v konečníku, závěrečné části tlustého střeva 10-15cm od análního okraje. U postiženého jedince bývají přítomny tenesmy, časté a bolestivé

nucení na stolici. Stolice bývá spíše zácpovitá a obsahuje příměs hlenu či krve. Tento typ UC je přítomen u 40-50% pacientů.

#### Ohraničený tvar (levostranný tvar)

Postihuje rektum a různou část tlustého střeva táhnoucí se k slezinnému ohbí tračnicku. Jsou přítomny časté průjmy, dále tenesmy, krvácení a bolesti břicha. V pokročilém stádiu se mohou objevit zvýšené teploty, křeče a hubnutí. Tento typ UC je přítomen u 30-40% pacientů.

#### Extenzivní tvar (pankolitida)

Jedná se o nejtěžší formu onemocnění, kdy je postiženo celé tlusté střevo. Jsou přítomny časté průjmy s příměsí krve. Hrozí až fulminantní průběh choroby, vznik toxického megacolon, perforace střeva a smrt (Lukáš 2014). Tento typ UC je přítomen u 25-30% pacientů.

Pro klasifikaci rozsahu a tíže onemocnění je využívána tzv. Montreálská klasifikace a Mayo skóre. Tabulka 6 popisuje rozsah onemocnění a tabulka 7 jeho aktivitu dle Montreálské klasifikace.

**Tabulka 6 Montreálská klasifikace rozsahu onemocnění**

<b>Rozsah</b>	<b>Anatomická lokalizace</b>
<b>E1 proktitida</b>	postižení rekta (proximální rozšíření zánětu je max. k rektosigmálnímu spojení)
<b>E2 levostranný tvar</b>	postižení rekta a tlustého střeva max. k slezinnému ohbí
<b>E3 extenzivní tvar (pankolitida)</b>	postižení za slezinné ohbí

Zdroj: Vlastní

**Tabulka 7 Montreálská klasifikace aktivity onemocnění**

<b>Aktivita</b>	<b>Definice</b>
<b>S0 klinická remise</b>	bez příznaků
<b>S1 lehká ulcerózní kolitida</b>	4 a méně stolic/den (s/bez krve), nepřítomnost celkových příznaků, normální zánětlivé markery (sedimentace)
<b>S2 středně těžká ulcerózní kolitida</b>	více jak 4 stolice/den s příměsí krve, s min. známkami celkové toxicity
<b>S3 těžká ulcerózní kolitida</b>	nejméně 6 stolic/den s příměsí krve, pulz > 90 nebo teplota > 37,5°C nebo hemoglobin < 105 g/l nebo FW > 30mm/h

Zdroj: Vlastní

Mayo skóre hodnotí stádium onemocnění na základě 4 parametrů: frekvence stolice, krvácení z konečníku, endoskopický nález a dle celkového hodnocení lékařem. Každý parametr se pohybuje ve skórovací škále od 0 (normální nález) do 3 (vysoká aktivita).

**Tabulka 8 Aktivita onemocnění dle Mayo skóre**

<b>Parametr</b>	<b>Subskóre</b>
<b>Frekvence stolic/den</b>	0 = normální počet pro pacienta
	1 = 1 až 2x více než normálně
	2 = 3 až 4x více než normálně
	3 = 5x a více než normálně
<b>Krvácení z konečníku</b>	0 = žádné
	1 = proužky krve v méně než 50%
	2 = častější viditelné krvácení
	3 = téměř čistá krev
<b>Endoskopický nález</b>	0 = normální vzhled sliznice
	1 = mírná aktivita onemocnění
	2 = střední aktivita onemocnění
	3 = vysoká aktivita onemocnění
<b>Celkové hodnocení lékařem</b>	0 = normální stav
	1 = mírné onemocnění
	2 = středně těžké onemocnění
	3 = těžké onemocnění

Zdroj: Vlastní

Hodnocení skóre:

- remise onemocnění = méně než 2 body
- mírná aktivita onemocnění = 2 až 5 bodů
- střední aktivita onemocnění = 6 až 10 bodů
- vysoká aktivita onemocnění = více než 10 bodů

Endoskopické skóre je možné použít i samostatně. Konkrétní endoskopické nálezy vypadají následovně:

- Mayo 0 = normální vzhled sliznice
- Mayo 1 = erytém, lehká fragilita, splývající cévní kresba
- Mayo 2 = značný erytém, bez cévní kresby, fragilita, kontaktní krvácení

- Mayo 3 = spontánní krvácení, ulcerace

## 2.6 Diagnostika

Neexistuje zlatý standard pro diagnostiku UC. Diagnostika je založena zejména na podrobné anamnéze, klinickém, endoskopickém a histologickém obrazu pacienta a doplněna o laboratorní sérologickou diagnostiku.

V anamnéze nacházíme zejména přítomnost chronických průjmů, přítomnost krve ve stolici, bolestivost břicha, únavu či úbytek hmotnosti. Při fyzikálním vyšetření můžeme pozorovat bledost pacienta či zvýšenou citlivost břicha na pohmat. Z endoskopických metod využíváme např. kolonoskopii, sigmoideoskopii a ERCP při mimostřevní manifestaci choroby do žlučových cest. Pro vyšetření břicha lze použít i neinvazivní sonografické vyšetření, počítačovou tomografii či magnetickou rezonanci. Z laboratorních parametrů nacházíme u pacientů pozitivitu protilátek proti cytoplazmě neutrofilů s perinukleární fluorescencí (pANCA), jejich velkou nevýhodou je ale jejich nízká senzitivita. Dále můžeme pozorovat přítomnost markerů systémového zánětu, jako je zvýšená sedimentace erytrocytů či elevovaná hladina C-reaktivního proteinu. V důsledku chronického průjmu může být nalezena hypokalémie. Výše zmíněné laboratorní hodnoty jsou ale poměrně necitlivé, u přibližně poloviny pacientů tyto hodnoty nacházíme abnormální (Solem et al. 2005; Lewis 2011). Naopak vhodným laboratorním markerem je fekální kalprotektin. Jedná se o leukocytární cytosolový protein, který se uvolňuje z leukocytů při jejich lýze a aktivaci. Jeho zvýšená hladina je detekována při probíhajícím zánětlivém střevním onemocnění a jeho hladina koreluje s množstvím leukocytů vyloučených do střeva. Jeho specificita se pohybuje kolem 97% a senzitivita je 100%.

Z důvodu vyloučení jiné příčiny průjmu je dobré stolici vyšetřit také na přítomnost parazitů a toxinu *Clostridium difficile*.

Metodou volby při diagnostice UC je endoskopické vyšetření, zejména kolonoskopie. Při tomto vyšetření jsou zároveň odebírány vzorky kvůli histologickému potvrzení onemocnění. Při kolonoskopickém vyšetření pozorujeme přítomnost zánětu (od malých změn v cévní kresbě až po zánětlivé ulcerace a krvácivou sliznici). Vždy je postiženo rektum, postižení případně kontinuálně pokračuje orálním směrem.



Mikroskopicky jsou nacházeny změny ve sliznici tlustého střeva. V aktivním období nemoci je patrné překrvení a zánětlivá infiltrace lamina propria mucosae. Mohou být přítomny tzv. pseudoabscesy (neutrofilů v dilatovaných střevních kryptách). Klidové období je naopak charakterizováno redukcí zánětlivého infiltrátu a atrofickými kryptami.

## 2.7 Diferenciální diagnostika

Diferenciální diagnostika UC zahrnuje vyloučení Crohnovy choroby, infekční kolitidy zaviněné bakteriemi, parazity (amébiáza) nebo viry, další typy kolitid, ale i střevní nádory či u žen endometriózu.

U pacientů s Crohnovou chorobou je přítomno krvácení méně často než u UC, dále mívají větší abdominální bolesti a mohou se u nich vyskytovat perianální píštěle. Infekční kolitida je charakteristická překotným začátkem a je u ní nalézána pozitivní kultivace stolice. Další diferenciativně diagnostickou možností je ischemická kolitida způsobená uzávěrem přívodné tepny. Tento typ kolitidy se vyskytuje většinou u starších osob, má náhlý vznik a je doprovázena krutou bolestí a krvavým průjmem. Při pseudomembranózní kolitidě zjišťujeme z anamnestických údajů nedávné užívání antibiotik a ve stolici přítomnost toxinu *Clostridium difficile*.

## 2.8 Léčba

Forma léčby UC je ovlivněna anatomickým rozsahem onemocnění, jeho tíží (aktivní onemocnění, remise) a přítomností extraintestinálních projevů a komplikací.

Základem léčby jsou deriváty kyseliny 5-aminosalicylové. Jedná se o léky, které mají protizánětlivý účinek. Forma podání může být perorální, ale i lokální (čípek, klyzma). U nemocných s těžší formou onemocnění, kde již samotná kyselina 5-aminosalicylová není dostatečně účinná, podáváme kortikosteroidy (např. Prednison). Na ně vykazuje pozitivní odpověď až 90% pacientů s vysokou aktivitou onemocnění. Tento pozitivní efekt však postupně klesá, a po jednom roce léčby ho vykazuje jen třetina nemocných. Navíc je užívání kortikosteroidů sdruženo s celou řadou závažných

vedlejších účinků. Další možností léčby jsou imunosupresiva. V klinické praxi se používají tiopuriny, kalcineurinové inhibitory (tacrolimus, cyklosporin A) a metotrexát. Relativně novým směrem terapie je biologická léčba. Jedná se o monoklonální protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa – infliximab. Tento typ terapie je velice efektivní, ale asi u 20% se objeví nežádoucí účinky a léčbu je třeba ukončit. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou různé projevy alergické reakce. Z dalších léčebných postupů je využíváno podávání prebiotik (nestravitelné složky potravy, které podporují přirozený růst a aktivitu střevní mikroflóry) a probiotik (symbiotických bakterií), protiprůjmových léků a doplňujících přípravků s vápníkem, minerály, železem apod. Upraven je i jídelníček pacienta, u kterého se doporučuje bezsezbytková dieta, aby došlo k omezení množství nestravitelných zbytků a tedy i k snížení objemu stolic. Někdy se přistupuje i k umělé výživě. K průběhu onemocnění velmi přispívá i psychika pacienta, která může ovlivňovat imunitní systém. Z tohoto důvodu bývá prospěšná psychoterapie či užívání zklidňujících léků. Jako jedno z posledních řešení je prováděn chirurgický zákrok – většinou se jedná o proktokolektomii nebo subtotalní kolektomii.

## **2.9 Komplikace**

Ulcerózní kolitida je sdružena s celou řadou komplikací, což je způsobeno přítomností těžkého zánětu ve střevě, narušeným vstřebáváním živin, žlučových kyselin atd.

Velice vážnou komplikací je septický průběh onemocnění, který je charakterizovaný zchváceností a horečkami. Toxický megakolon se objevuje až u 4 % pacientů. Dochází zde k ochrnutí hladkého svalstva střevní stěny, rozšíření průsvitu střeva, zastavení peristaltiky, hromadění obsahu střeva a přerůstání bakterií, které vyplavují velké množství toxinů. Může dojít až k perforaci střeva.

Masivní krvácení se objevuje při narušení stěny větší cévy kvůli vředovitému zánětu.

Rakovina tlustého střeva se nejčastěji objevuje u pacientů trpících UC déle než 10 let. Zvýšené riziko je u pacientů s levostranným postižením a pankolitidou (Danese a Fiocchi 2011).

Přítomny mohou být i metabolické komplikace jako je osteoporóza, chudokrevnost, vznik žlučových kamenů, nedostatek zinku a selenu apod.

## **PRAKTICKÁ ČÁST**

### 3 CÍLE A HYPOTÉZA

Pacientů s ulcerózní kolitidou, u kterých se vyvine primární sklerozující cholangitida je přibližně 5%, ale až 80% pacientů s primární sklerozující cholangitidou má zároveň i ulcerózní kolitidu. Důvod této provázanosti obou onemocnění stále není objasněn a stejně tak nejsou jasně definovány znaky, které by upozornily na pacienty, u kterých hrozí rozvoj obou těchto onemocnění.

Cílem práce byla identifikace rizikových laboratorních a kolonoskopických parametrů, které by již v začátku onemocnění odlišily pacienty s ulcerózní kolitidou od těch, u kterých hrozí zároveň rozvoj primární sklerozující cholangitidy.

Cíl 1: Analýza základních laboratorních a kolonoskopických parametrů pacientů s ulcerózní kolitidou.

Cíl 2: Analýza základních laboratorních a kolonoskopických parametrů pacientů s ulcerózní kolitidou a primární sklerozující cholangitidou.

Cíl 3: Identifikace rizikových laboratorních a kolonoskopických znaků, které by již v počátku onemocnění odlišily pacienty, u kterých hrozí rozvoj ulcerózní kolitidy i primární sklerozující cholangitidy.

## 4 METODIKA PRÁCE

V praktické části byly analyzovány vybrané laboratorní parametry z krevního obrazu a biochemie a dále kolonoskopické parametry v době stanovení diagnózy u pacientů s ulcerózní kolitidou a u pacientů s ulcerózní kolitidou a primární sklerozující cholangitidou. Výsledky laboratorních vyšetření byly získány díky spolupráci s oddělením gastroenterologie I. interní kliniky FN Plzeň.

V rámci základních informací u pacientů byl zjišťován jejich aktuální věk, věk v době diagnózy, pohlaví a typ onemocnění. Ze základních laboratorních hodnot byly vybrány parametry, u kterých by mohlo dojít k nějaké změně. Některé parametry byly bohužel vynechány, z důvodu absence naměřených hodnot u některých pacientů. Přehled analyzovaných laboratorních parametrů a jejich referenční hodnoty shrnuje tabulka 9.

Zároveň byl sledován i endoskopický nález na tlustém střevě v době stanovení diagnózy u obou sledovaných skupin pacientů. Hodnocení tíže a rozsahu onemocnění bylo zpracováno dle endoskopického Mayo score. Na základě jakých skutečností se Mayo score hodnotí je uvedeno v tabulce 10.

**Tabulka 9 Referenční hodnoty měřených parametrů**

Laboratorní parametry	Referenční hodnoty
Erytrocyty	4 - 5,8x10 <sup>12</sup> /l
Leukocyty	4 – 10x10 <sup>9</sup> /l
Trombocyty	150 – 400x10 <sup>9</sup> /l
Celkový bilirubin	< 22 μmol/l
Albumin	35 – 50 g/l
Kreatinin	62 – 106 g/l
AST	0 – 0,8 μkat/l
ALT	0 - 1 μkat/l
ALP	0,7 - 2,2 μkat/l
GGT	0 – 1,3 μkat/l
CRP	< 8 mg/l

Zdroj: Vlastní

**Tabulka 10 Vyhodnocování endoskopického Mayo score**

Stupeň endoskopického Mayo score	Znaky
0	normální vzhled sliznice
1	erytém, lehká fragilita, splývající cévní kresba
2	značný erytém, bez cévní kresby, fragilita, kontaktní krvácení
3	spontánní krvácení, ulcerace

Zdroj: Vlastní

Statistické zhodnocení bylo prováděno ve spolupráci s vedoucí práce MUDr. Miroslavou Čedíkovou, Ph.D. v programu Microsoft Excel.

Průběh analýzy:

U jednotlivých parametrů byl spočítán průměr ( $\bar{x}$ ) dle následujícího vzorce:

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n}$$

Následně byly spočítány směrodatné odchylky ( $\sigma$ ) dle následujícího vzorce:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}$$

Statistické vyhodnocení bylo zpracováno pomocí metody dvouvýběrového t-testu, který se zakládal na porovnání středních hodnot z výběru. Za statisticky významný rozdíl byla považována hladina významnosti 5% ( $p < 0,05$ ).



## **5 ANALÝZA A INTERPRETACE VÝSLEDKŮ**

Studovaný soubor tvořilo 20 pacientů. 11 pacientů trpělo UC (skupina 1) a 9 pacientů onemocnělo ulcerózní kolitidou i primární sklerozující cholangitidou (skupina 2)

### **5.1 Základní charakteristika skupiny 1 – UC pacienti**

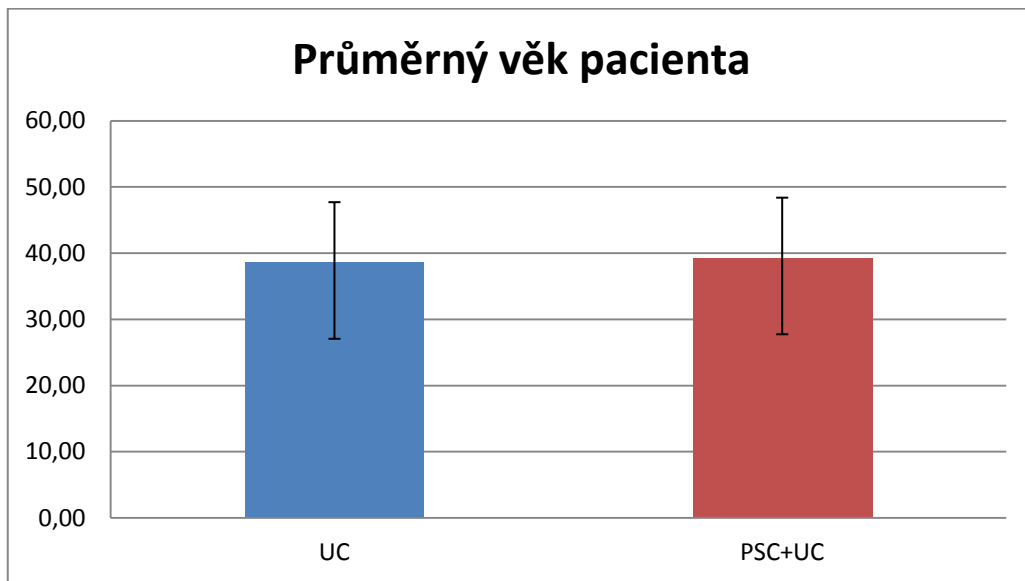
Skupinu 1 tvořilo 5 mužů (45 %) a 6 žen (54 %). Průměrný věk pacienta byl 38,54 let ( $\pm 9,18$ ). Onemocnění bylo pacientům diagnostikováno v průměru ve 25,27 letech ( $\pm 7,76$ ). U 64 % pacientů byla diagnostikována pankolitida, v 18% se jednalo o levostranný tvar a v 18% o proktitidu (rektosigmoideální UC).

### **5.2 Základní charakteristika skupiny 2 – PSC + UC pacienti**

Ve skupině 2 se vyskytovali pouze muži. Jejich průměrný věk byl 39,22 let ( $\pm 11,46$ ). UC byla pacientům diagnostikována průměrně ve 28,33 letech ( $\pm 15,05$ ) a PSC ve 28, 55 letech ( $\pm 13,59$ ). Ve 44,5% případů byla prvně diagnostikována PSC a ve 22,2% UC. Obě onemocnění zároveň se objevila u 33,3% pacientů. Věkové rozložení skupin shrnuje obrázek 4 a obrázek 5.

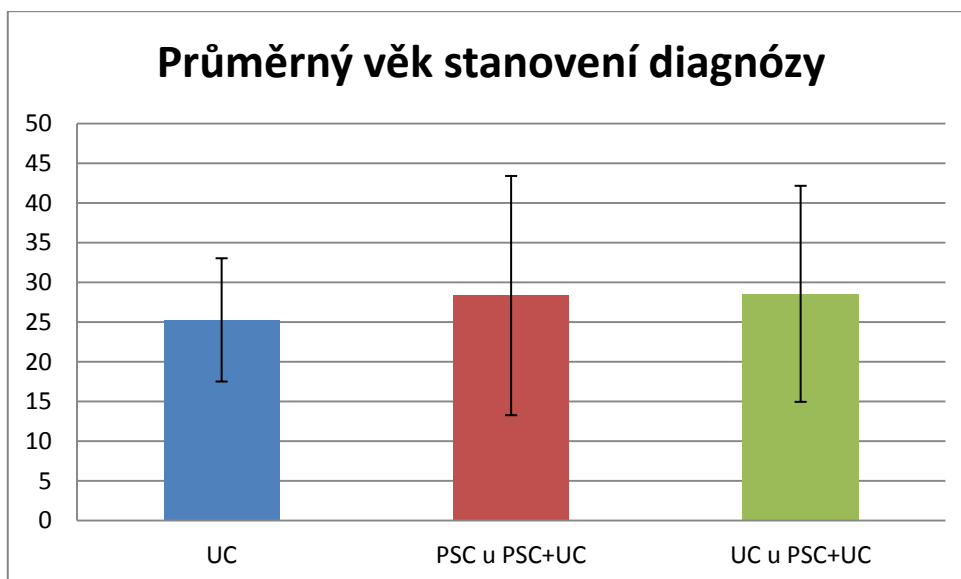
V této skupině se nejčastěji vyskytoval klasický typ PSC s postižením extra i intrahepatálních žlučovodů (89%), oproti variantě s postižením pouze malých žlučovodů (11%). Pankolitida byla identifikována u 55,6% pacientů, rektosigmoideální a levostranný typ byl shodně nalezen ve 22,2%.

**Obrázek 4 Graf 1 Průměrný věk pacienta**



Zdroj: Vlastní

**Obrázek 5 Graf 2 Průměrný věk pacienta v době diagnózy onemocnění**



Zdroj: Vlastní

### 5.3 Přehled sledovaných parametrů

Analyzovány byly vybrané laboratorní parametry z krevního obrazu a biochemie a dále kolonoskopické parametry v době stanovení diagnózy u pacientů s ulcerózní kolitidou a u pacientů s ulcerózní kolitidou a primární sklerozující cholangitidou. Jejich vzájemné porovnání a statistickou významnost shrnuje tabulka 11.

Statisticky významný rozdíl byl nalezen v hladině celkového bilirubinu, aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy, alkalické fosfatázy a gamaglutamyltransferázy. V ostatních parametrech nebyl v době diagnózy pozorován statisticky významný rozdíl. Určitý trend byl pozorován u endoskopického Mayo skóre, kdy byly u pacientů s UC a PSC nalézány jeho nižší hodnoty (průměr 1,77) oproti pacientů jen s UC (průměr 2,54). Tento trend zobrazuje obrázek 6. Ukazuje se tedy, že pacienti trpící pouze UC mají v době diagnózy těžší nález na střevní sliznici než pacienti ze skupiny, která trpí i PSC. Statistická významnost však byla pouze  $p = 0,07$ . V případě rozšíření studovaného souboru by však již výsledky mohly vyjít signifikantně.

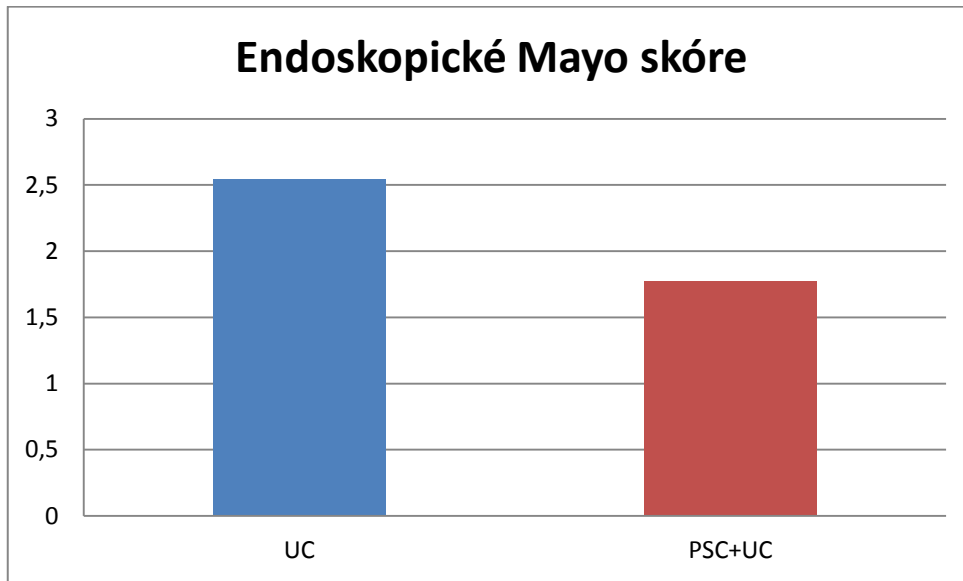
**Tabulka 11 Klinické rysy UC a PSC-UC pacientů**

Parametry pacientů	UC (n=11) ø	PSC-UC( n=9) ø	Statistická významnost	
Věk (rok)	38,54	39,22	n.s.	
Věk v době diagnózy	25,27	PSC 28,33	UC 28,55	n.s.
Erytrocyty ( $10^{12}/l$ )	4,58	4,95	n.s.	
Leukocyty ( $10^9/l$ )	10,36	9,13	n.s.	
Trombocyty ( $10^9/l$ )	328,36	317	n.s.	
Celkový bilirubin ( $\mu\text{mol}/l$ )	8,72	16,11	<b>p &lt; 0,05</b>	
Albumin (g/l)	43,85	44,43	n.s.	
Kreatinin ( $\mu\text{mol}/l$ )	79,45	81,88	n.s.	
AST ( $\mu\text{kat}/l$ )	0,36	1,72	<b>p &lt; 0,05</b>	
ALT ( $\mu\text{kat}/l$ )	0,45	2,1	<b>p &lt; 0,05</b>	
ALP ( $\mu\text{kat}/l$ )	1,48	5,56	<b>p &lt; 0,05</b>	
GGT ( $\mu\text{kat}/l$ )	0,29	5,39	<b>p &lt; 0,05</b>	
CRP (mg/l)	26,72	29,22	n.s.	
Endoskopické Mayo	2,54	1,77	n.s.	

ø -průměr, UC – ulcerózní kolitida. PSC – primární sklerozující cholangitida, AST – aspartátaminotransferáza, ALT – alaninaminotransferáza, ALP- alkalická fosfatáza, GGT- gamaglutamyltransferáza, CRP- c reaktivní protein, n.s. – bez statistické významnosti

Zdroj: Vlastní

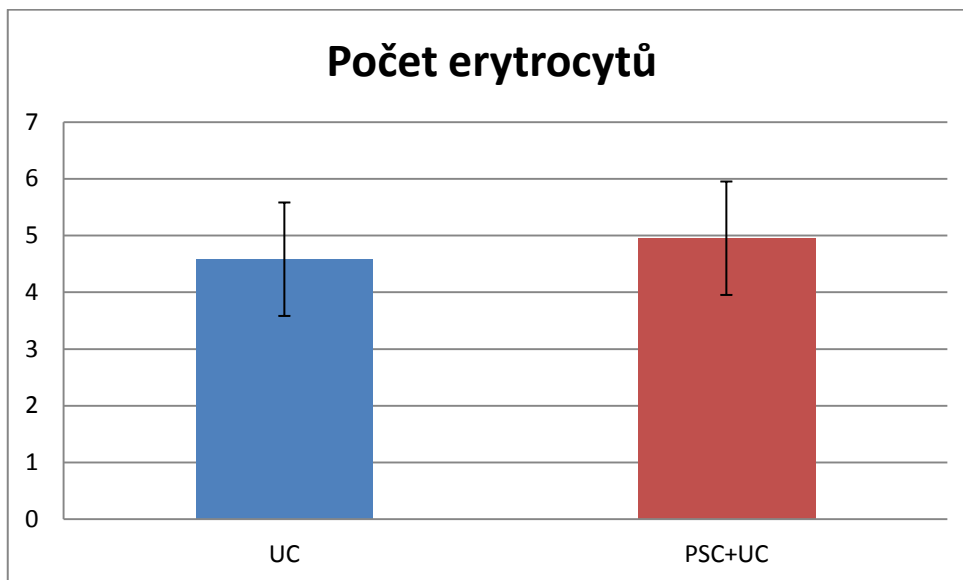
**Obrázek 6 Graf 3 Průměrné endoskopické Mayo score**



Zdroj: Vlastní

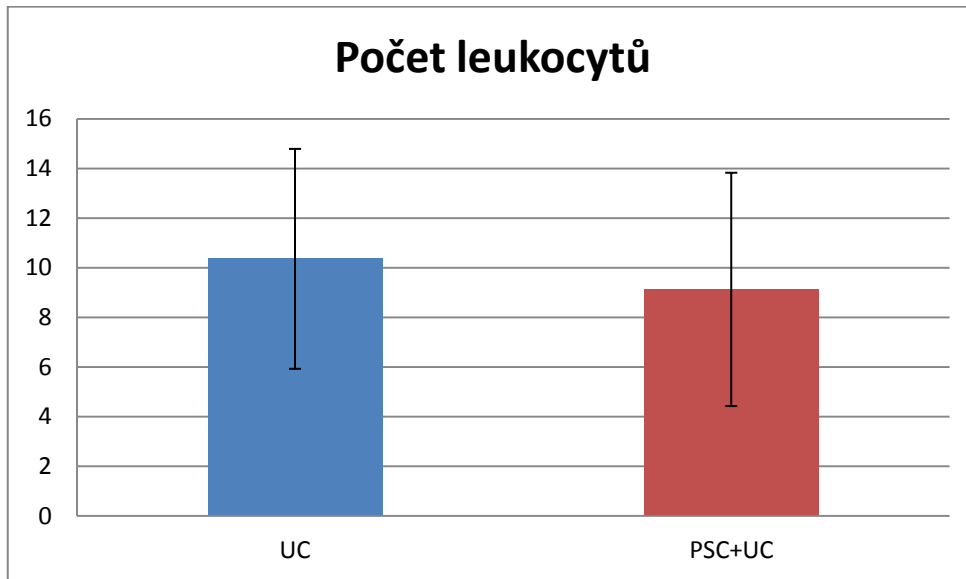
Sledované parametry krevního obrazu shrnuje obrázek 7, obrázek 8 a obrázek 9. V počtu erytrocytů, leukocytů a trombocytů nebyl zjištěn žádný významný rozdíl.

**Obrázek 7 Graf 4 - Porovnání průměrů počtu erytrocytů u skupin pacientů**



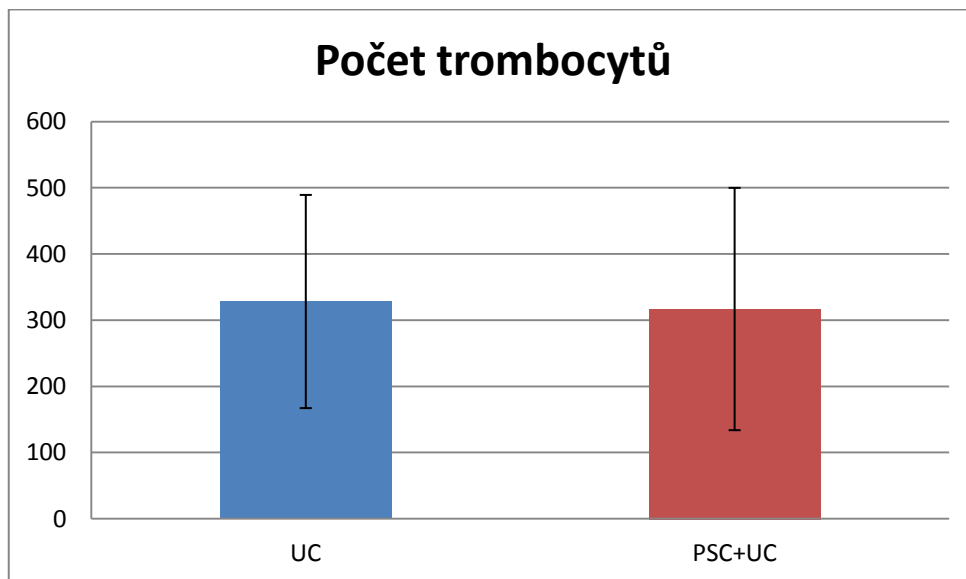
Zdroj: Vlastní

**Obrázek 8 Graf 5 - Porovnání průměrů leukocytů u skupin pacientů**



Zdroj: Vlastní

**Obrázek 9 Graf 6 - Porovnání průměrů trombocytů u skupin pacientů**

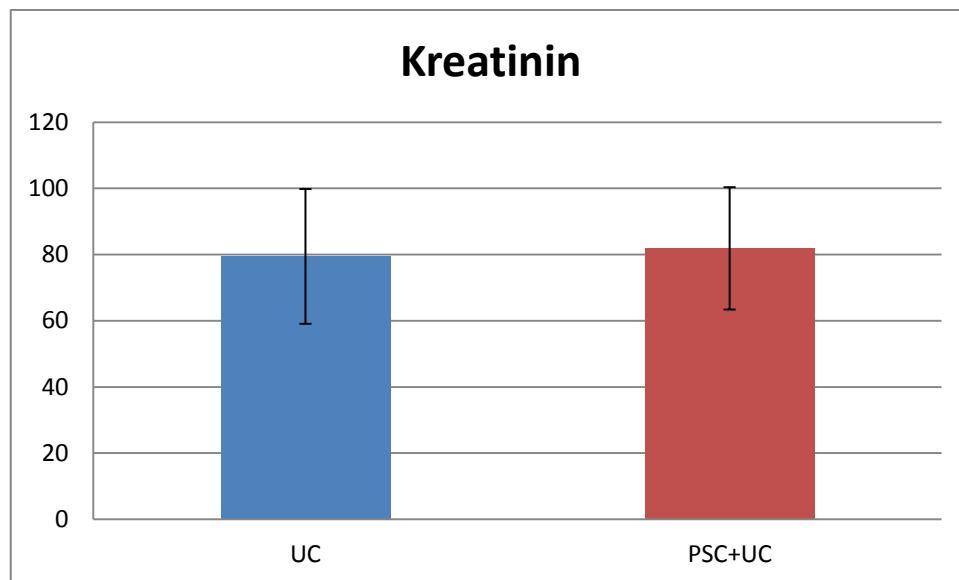


Zdroj: Vlastní

Z biochemických parametrů byl sledován celkový bilirubin, albumin, jaterní enzymy (AST, ALT, ALP, GGT), dále pak kreatinin a C-reaktivní protein. U hladiny kreatininu a albuminu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl (obrázek 10, obrázek 11). Naopak statisticky významný rozdíl mezi skupinou trpící jen ulcerózní kolitidou a skupinou s kombinací onemocnění byl nalezen u všech sledovaných jaterních enzymů a u celkového bilirubinu. Porovnávány byly hodnoty v době diagnózy. Grafické

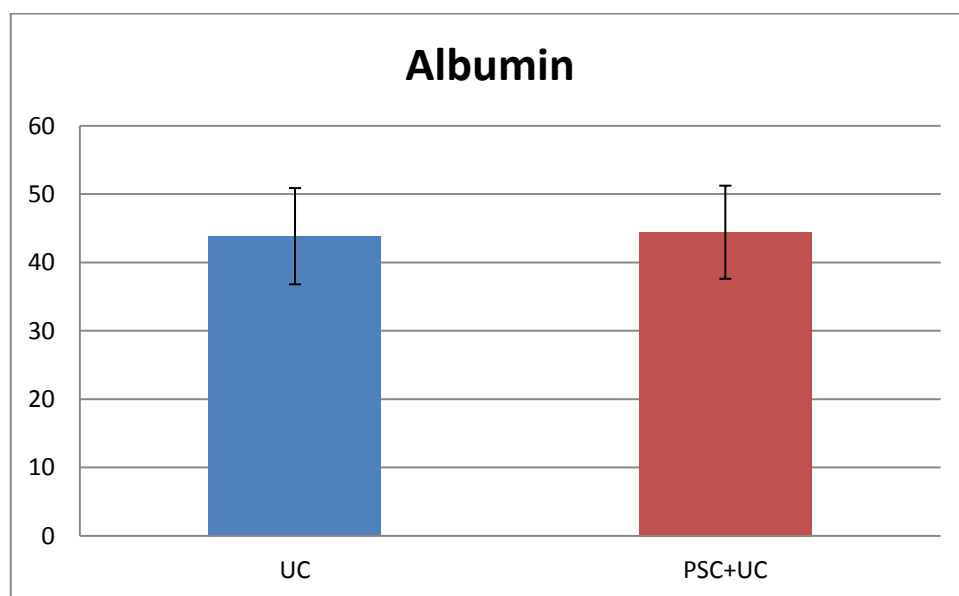
znázornění výsledků zobrazuje obrázek 12, obrázek 13, obrázek 14, obrázek 15 a obrázek 16. Největší rozdíl byl nalezen u hladiny GGT, kde byl rozdíl mezi skupinami osmnáctinásobný.

**Obrázek 10 Graf 7 - Porovnání hladin kreatininu**



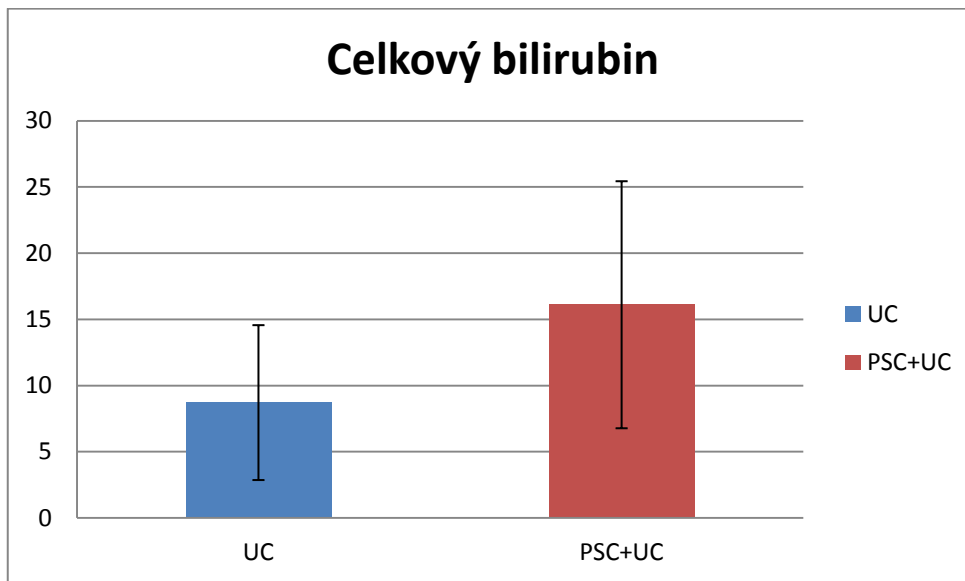
Zdroj: Vlastní

**Obrázek 11 Graf 8 - Porovnání hladin albuminu**



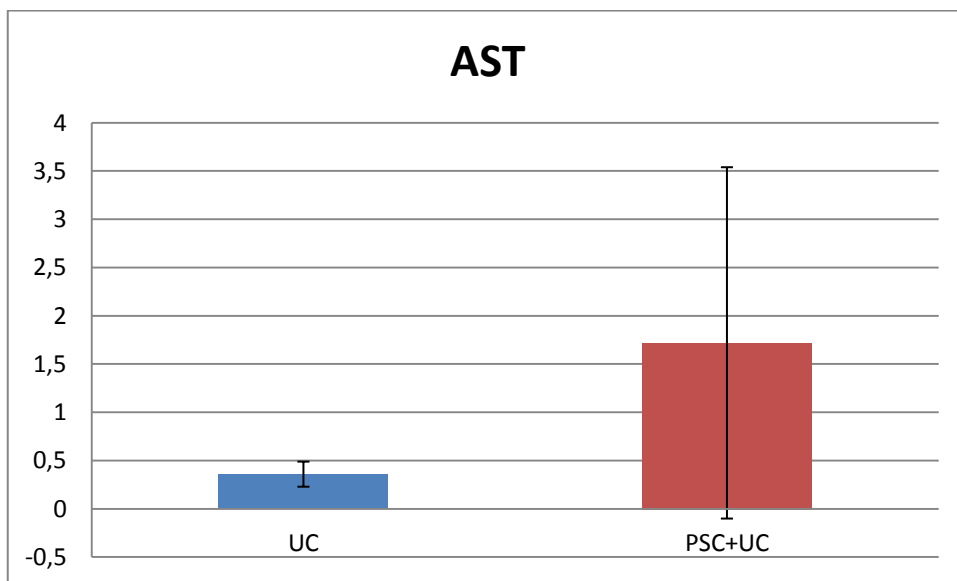
Zdroj: Vlastní

**Obrázek 12 Graf 9 - Porovnání celkového bilirubinu**



Zdroj: Vlastní

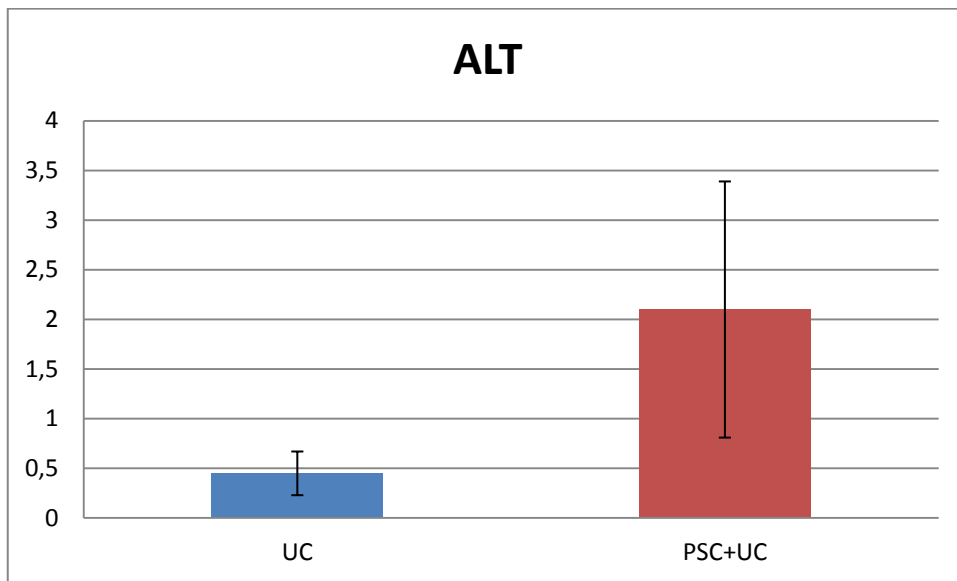
**Obrázek 13 Graf 10 - Rozdílné AST u skupin pacientů**



Zdroj: Vlastní

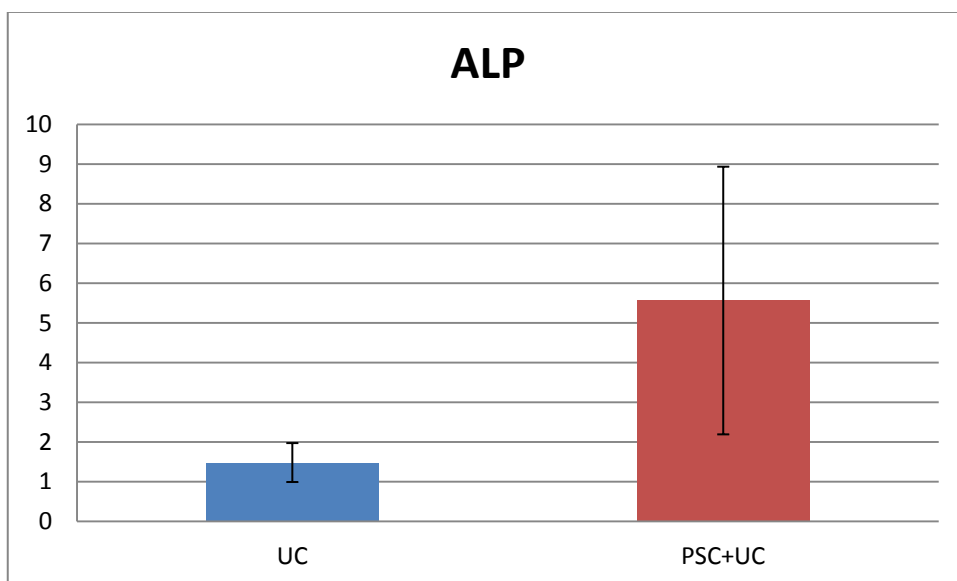


**Obrázek 14 Graf 11 - Rozdíl průměrů ALT u sledovaných skupin**



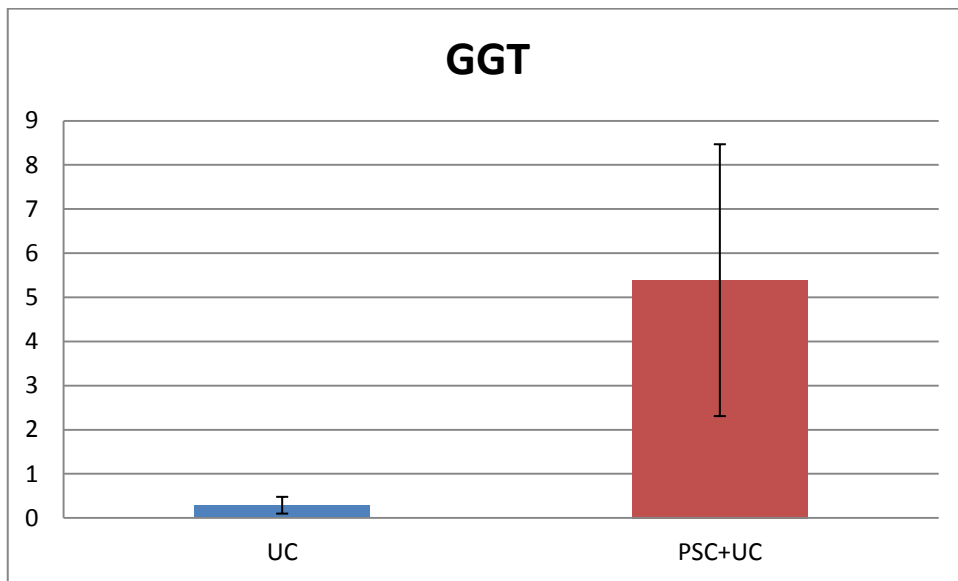
Zdroj: Vlastní

**Obrázek 15 Graf 12 - Rozdíl průměrných hodnot ALP**



Zdroj: Vlastní

**Obrázek 16 Graf 13 - Porovnání rozdílů průměrů GGT u skupin pacientů**



Zdroj: Vlastní

## 6 DISKUZE

V této bakalářské práci jsme se zabývali porovnáním laboratorních výsledků 2 skupin pacientů. Pacientů, kteří trpěli jen ulcerózní kolitidou a pacientů, kteří trpěli ulcerózní kolitidou sdruženou s primární sklerotizující cholangitidou. U pacientů byla porovnávána základní charakteristika (aktuální věk, pohlaví, věk v době stanovení jednotlivých diagnóz, typ a charakter onemocnění), dále pak vybrané parametry z krevního obrazu a biochemie. Tíže ulcerózní kolitidy byla vyhodnocena dle endoskopického Mayo skóre.

Průměrný věk stanovení diagnózy jednotlivých onemocnění byl u obou skupin srovnatelný (25 let u UC, 28 let u UC + PSC). V obou dvou případech se tedy jednalo zejména o mladé jedince. Celkově ve studovaném souboru převažovali muži. Skupina UC + PSC měla dokonce 100% zastoupení osob mužského pohlaví. Tento stav odpovídá dostupné literatuře, kde se uvádí, že primární sklerotizující cholangitida se mnohem častěji vyskytuje u mužů než u žen (Hirschfield et al. 2013). U ulcerózní kolitidy naopak mírně převládaly ženy, což také odpovídá výsledkům i jiných studií (Ungaro et al. 2017).

Při hodnocení rozsahu a aktivity onemocnění byla použita kolonoskopie a endoskopické Mayo skóre. Z dostupné literatury je známo, že pacienti s přidruženou primární sklerotizující cholangitidou mají v době diagnózy klidnější obraz střevního postižení (nižší Mayo skóre), dále bývá postiženo celé tlusté střevo (pankolitida). Naopak u pacientů, kteří mají pouze UC, nacházíme v době diagnózy častěji obraz masivního zánětu s ulceracemi a krvácením (Sano et al. 2011; Moayyeri et al. 2005) a spíše rektosigmoideální postižení. Tato zjištění potvrzuje i naše práce, kdy průměr Mayo skóre u pacientů s UC byl 2,54, naopak u pacientů s UC+PSC bylo Mayo skóre v době diagnózy průměrně 1,77. Statisticky významný rozdíl sice nebyl potvrzen, ale to může být odrazem malého sledovaného souboru.

Z hlediska hematologických výsledků byla sledována hladina erytrocytů, trombocytů a leukocytů. V těchto parametrech nebyl u porovnávaných skupin pozorován rozdíl. Erytrocyty přispívají k diagnóze UC spíše při sledování a hodnocení jejich sedimentace (Feuerstein a Cheifetz 2014). U trombocytů jsme očekávali rozdílné

hodnoty mezi sledovanými skupinami. U skupiny s UC byla očekávána zvýšená hladina krevních destiček a to z důvodu nárůstu jejich počtu při zánětu, jak naznačují mnohé studie (Danese et al. 2004; Yan et al. 2013). Naopak u pacientů s PSC + UC byla očekávána snížená hladina trombocytů. A to zejména v důsledku přítomné narušené funkce jater a tedy i snížené tvorby trombopoetinu, látky stimulující diferenciaci kmenových buněk do megakaryocytů, a tím podporující tvorbu trombocytů. U obou skupin ale byla nalezená průměrná hodnota v referenčním rozmezí a nebyl ani pozorován rozdílný trend v počtu krevních destiček.

U počtu leukocytů byl pozorován mírný rozdíl mezi skupinami – pacienti s UC měli častěji leukocytózu než pacienti s UC + PSC. Signifikantní rozdíl však nebyl prokázán. Tato rozdílnost hladin je nejspíše odrazem vyšší aktivity střevního postižení u pacientů s UC. Zajímavé by bylo sledování jednotlivých podtypů lymfocytů a to zejména T lymfocytů. Jelikož jednou z hypotéz vzniku PSC a jejího spojení s UC je abnormální aktivace T lymfocytů ve střevě, jejich přestupu do jater, následné spuštění zánětlivých procesů a nastartování fibrózy. Oproti periferní krvi se ve střevní sliznici vyskytují ve zvýšené míře gama-delta T lymfocyty (Trivedi a Adams 2016). Bylo by tedy zajímavé právě tento podtyp lymfocytů sledovat více, možná by se mohlo jednat o spojující článek mezi UC a PSC.

Hypoalbuminémie bývá sdružena se zhoršeným průběhem UC. Hladina albuminu by tedy mohla odlišit pacienty a lehčím průběhem onemocnění a tedy těch, u kterých je zvýšené riziko vzniku PSC. Tuto skutečnost jsme však neprokázali a hladiny albuminu jsou u našich skupin srovnatelné.

Přínosnější zjištění jsme objevili u parametru celkového bilirubinu. Ve vědeckých studiích je uváděna normální hodnota celkového bilirubinu u těchto skupin pacientů. Zvýšené hodnoty mohou být způsobeny strikturou žlučovodu v pokročilé fázi, akutní cholangitidou, choledocholithiázou nebo malignitou (Steele et al. 2007). My jsme také nepozorovali zvýšené hodnoty celkového bilirubinu oproti referenčním hodnotám u žádné ze sledovaných skupin, ale mezi skupinami navzájem statisticky významný rozdíl nalezen byl. U pacientů s UC + PSC můžeme nacházet vyšší fyziologické hodnoty pro celkový bilirubin (průměr 16,11  $\mu\text{mol/l}$ ) než u skupiny jen s UC (průměr 7,72  $\mu\text{mol/l}$ ).

Elevované hodnoty, ale již mimo fyziologické rozmezí, byly nalezeny i pro všechny sledované jaterní enzymy – AST, ALT, ALP a GGT. PSC postihuje játra a žlučovody, a proto spojení s těmito enzymy je logické. ALT bývá elevována 2-3x oproti normálním hodnotám. V 60% případů však může být hladina enzymu zcela normální. V námi sledovaném souboru pacientů s PSC + UC byla pozorována zvýšená hladina tohoto enzymu u 89% pacientů a to skutečně 2-3x oproti normě. Průměr hladiny AST se pohyboval v mezích stejného zvýšení jako u ALT. Nad referenční hodnoty se dostalo 88 % pacientů s PSC + UC. Dalším parametrem byla ALP. Ta bývá dle literatury zvýšená až u 95% pacientů a to 3 až 10x oproti normě. Naši pacienti s PSC + UC měli elevovanou ALP ve 100%. Průměrně se jednalo o 2,5 násobek oproti normální hladině. Jedná se o velice spolehlivý marker onemocnění. Významným parametrem se také stala GGT. I tento enzym byl významně elevován již při diagnóze prvního onemocnění. Naopak u žádného z pacientů s UC nebyla pozorována elevace ani jednoho z jaterních enzymů v době diagnózy

## 7 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce s názvem „Laboratorní srovnání pacientů s ulcerózní kolitidou s pacienty trpícími zároveň i primární sklerozující cholangitidou“ se dělí na teoretickou a praktickou část. Cílem práce byla identifikace rizikových laboratorních a kolonoskopických parametrů, které by již v začátku onemocnění odlišily pacienty s ulcerózní kolitidou od těch, u kterých hrozí zároveň rozvoj primární sklerozující cholangitidy.

V teoretické části jsou jednotlivá onemocnění podrobně charakterizována z pohledu epidemiologie, patogenese, klinického obrazu, diagnostiky, diferenciální diagnostiky a léčby.

V praktické části byly sledovány laboratorní rysy onemocnění. Zaměřili jsme se na některé parametry z krevního obrazu a biochemie. Tyto laboratorní parametry jsme se snažili vztáhnout i k aktivitě a rozsahu onemocnění, které jsme stanovili dle endoskopického Mayo skóre.

Z našich zjištění vyplívá, že pacient, u kterého může hrozit rozvoj kromě UC i PSC, je typicky mladý muž okolo 28 roku života. Jeho laboratorní obraz ukazuje zvýšené hladiny jaterních enzymů a celkového bilirubinu, a to již v době, kdy na játrech nemusí být patrné žádné změny. Při kolonoskopickém vyšetření bývá přítomen pouze mírný obraz zánětu (erytém, lehká fragilita, splývající cévní kresba), ale v průběhu celého tlustého střeva (pankolitida).

V rámci dalších studií by mohlo být velmi zajímavé studium jednotlivých podtypů T lymfocytů a to jak v periferní krvi, tak ve stolici a dále přítomnost autoprotilátek.

## LITERATURA

AL-CHALABI, T., B. C. PORTMANN, W. BERNAL, I. G. MCFARLANE a M. A. HENEGHAN, 2008. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. **28**(2), 209–220. ISSN 1365-2036. Dostupné z: doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03722.x

ALABRABA, Edward, Peter NIGHTINGALE, Bridget GUNSON, Stefan HUBSCHER, Simon OLLIFF, Darius MIRZA a James NEUBERGER, 2009. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. **15**(3), 330–340. ISSN 1527-6473. Dostupné z: doi:10.1002/lt.21679

ALEXANDER, Jacob, James D. LORD, Matthew M. YEH, Carlos CUEVAS, Ramasamy BAKTHAVATSALAM a Kris V. KOWDLEY, 2008. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. **14**(2), 245–251. ISSN 1527-6465. Dostupné z: doi:10.1002/lt.21394

ANANTHAKRISHNAN, Ashwin N., Leslie M. HIGUCHI, Edward S. HUANG, Hamed KHALILI, James M. RICHTER, Charles S. FUCHS a Andrew T. CHAN, 2012. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Annals of Internal Medicine* [online]. **156**(5), 350–359. ISSN 1539-3704. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-156-5-201203060-00007

ANDERSEN, Ina Marie, Guro TENGESDAL, Benedicte Alexandra LIE, Kirsten Muri BOBERG, Tom Hemming KARLSEN a Johannes Roksund HOV, 2014. Effects of coffee consumption, smoking, and hormones on risk for primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* [online]. **12**(6), 1019–1028. ISSN 1542-7714. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2013.09.024

ANDERSON, Carl A., Gabrielle BOUCHER, Charlie W. LEES, Andre FRANKE, Mauro D'AMATO, Kent D. TAYLOR, James C. LEE, Philippe GOYETTE, Marcin IMIELINSKI, Anna LATIANO, Caroline LAGACÉ, Regan SCOTT, Leila AMININEJAD, Suzannah BUMPSTEAD, Leonard BAIDOO, Robert N. BALDASSANO, Murray BARCLAY, Theodore M. BAYLESS, Stephan BRAND, Carsten BÜNING, Jean-Frédéric COLOMBEL, Lee A. DENSON, Martine DE VOS, Marla DUBINSKY, Cathryn EDWARDS, David ELLINGHAUS, Rudolf S. N. FEHRMANN, James A. B. FLOYD, Timothy FLORIN, Denis FRANCHIMONT, Lude FRANKE, Michel GEORGES, Jürgen GLAS, Nicole L. GLAZER, Stephen L. GUTHERY, Talin HARITUNIANS, Nicholas K. HAYWARD, Jean-Pierre HUGOT, Gilles JOBIN, Debby LAUKENS, Ian LAWRENCE, Marc LÉMANN, Arie LEVINE, Cecile LIBIOULLE, Edouard LOUIS, Dermot P. MCGOVERN, Monica MILLA, Grant W. MONTGOMERY, Katherine I. MORLEY, Craig MOWAT, Aylwin NG, William NEWMAN, Roel A. OPHOFF, Laura PAPI, Orazio PALMIERI, Laurent PEYRIN-BIROULET, Julián PANÉS, Anne PHILLIPS, Natalie J. PRESCOTT,

Deborah D. PROCTOR, Rebecca ROBERTS, Richard RUSSELL, Paul RUTGEERTS, Jeremy SANDERSON, Miquel SANS, Philip SCHUMM, Frank SEIBOLD, Yashoda SHARMA, Lisa A. SIMMS, Mark SEIELSTAD, A. Hillary STEINHART, Stephan R. TARGAN, Leonard H. VAN DEN BERG, Morten VATN, Hein VERSPAGET, Thomas WALTERS, Cisca WIJMENGA, David C. WILSON, Harm-Jan WESTRA, Ramnik J. XAVIER, Zhen Z. ZHAO, Cyriel Y. PONSIOEN, Vibeke ANDERSEN, Leif TORKVIST, Maria GAZOULI, Nicholas P. ANAGNOU, Tom H. KARLSEN, Limas KUPCINSKAS, Jurgita SVENTORAITYTE, John C. MANSFIELD, Subra KUGATHASAN, Mark S. SILVERBERG, Jonas HALFVARSON, Jerome I. ROTTER, Christopher G. MATHEW, Anne M. GRIFFITHS, Richard GEARRY, Tariq AHMAD, Steven R. BRANT, Mathias CHAMAILLARD, Jack SATSANGI, Judy H. CHO, Stefan SCHREIBER, Mark J. DALY, Jeffrey C. BARRETT, Miles PARKES, Vito ANNESE, Hakon HAKONARSON, Graham RADFORD-SMITH, Richard H. DUERR, Séverine VERMEIRE, Rinse K. WEERSMA a John D. RIOUX, 2011. Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nature Genetics* [online]. **43**(3), 246–252. ISSN 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.764

ANGULO, P., D. H. PEARCE, C. D. JOHNSON, J. J. HENRY, N. F. LARUSSO, B. T. PETERSEN a K. D. LINDOR, 2000a. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*. **33**(4), 520–527. ISSN 0168-8278.

ANGULO, P., J. B. PETER, M. E. GERSHWIN, C. K. DESOTEL, Y. SHOENFELD, A. E. AHMED a K. D. LINDOR, 2000b. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology*. **32**(2), 182–187. ISSN 0168-8278.

ANGULO, Paul, Yaakov MAOR-KENDLER a Keith D. LINDOR, 2002. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. **35**(6), 1494–1500. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1053/jhep.2002.33202

BALUYUT, A. R., S. SHERMAN, G. A. LEHMAN, H. HOEN a N. CHALASANI, 2001. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointestinal Endoscopy*. **53**(3), 308–312. ISSN 0016-5107.

BANGARULINGAM, Sanjay Y., Andrea A. GOSSARD, Bret T. PETERSEN, Beverly J. OTT a Keith D. LINDOR, 2009. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **104**(4), 855–860. ISSN 1572-0241. Dostupné z: doi:10.1038/ajg.2008.161

BAUMGART, Daniel C. a William J. SANDBORN, 2007. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet (London, England)* [online]. **369**(9573), 1641–1657. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(07)60751-X

BENGTSON, May-Bente, Camilla SOLBERG, Geir AAMODT, Jostein SAUAR, Jørgen JAHNSEN, Bjørn MOUM, Idar LYGREN, Morten H. VATN a IBSEN STUDY GROUP, 2009. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *Journal of Crohn's &*



*Colitis* [online]. **3**(2), 92–99. ISSN 1876-4479. Dostupné z: doi:10.1016/j.crohns.2008.11.002

BERGQUIST, A. a U. BROOMÉ, 1998. Clinical features in primary sclerosing cholangitis. *Clinics in Liver Disease*. **2**(2), 283–301, viii. ISSN 1089-3261.

BERGQUIST, Annika, Greger LINDBERG, Susanne SAARINEN a Ulrika BROOMÉ, 2005. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *Journal of Hepatology* [online]. **42**(2), 252–256. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2004.10.011

BERGQUIST, Annika, Scott M. MONTGOMERY, Shahram BAHMANYAR, Rolf OLSSON, Ake DANIELSSON, Stefan LINDGREN, Hanne PRYTZ, Rolf HULTCRANTZ, L. a. R. S. LÖÖF, Hanna SANDBERG-GERTZÉN, Sven ALMER, Johan ASKLING, Anna EHLIN a Anders EKBOM, 2008. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* [online]. **6**(8), 939–943. ISSN 1542-7714. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2008.03.016

BERNSTEIN, Charles N., Andre WAJDA, Lawrence W. SVENSON, Adrian MACKENZIE, Mieke KOEHOORN, Maureen JACKSON, Richard FEDORAK, David ISRAEL a James F. BLANCHARD, 2006. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **101**(7), 1559–1568. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00603.x

BERSTAD, Audun Elnaes, Lars AABAKKEN, Hans-Jørgen SMITH, Steinar AASEN, Kirsten Muri BOBERG a Erik SCHRUMPF, 2006. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* [online]. **4**(4), 514–520. ISSN 1542-3565. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2005.10.007

BEUERS, U., U. SPENGLER, W. KRUIS, U. AYDEMIR, B. WIEBECKE, W. HELDWEIN, M. WEINZIERL, G. R. PAPE, T. SAUERBRUCH a G. PAUMGARTNER, 1992. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. **16**(3), 707–714. ISSN 0270-9139.

BEUERS, Ulrich a Christian RUST, 2005. Overlap syndromes. *Seminars in Liver Disease* [online]. **25**(3), 311–320. ISSN 0272-8087. Dostupné z: doi:10.1055/s-2005-916322

BJÖRNSSON, E., K. M. BOBERG, S. CULLEN, K. FLEMING, O. P. CLAUSEN, O. FAUSA, E. SCHRUMPF a R. W. CHAPMAN, 2002. Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. *Gut*. **51**(5), 731–735. ISSN 0017-5749.

BJÖRNSSON, Einar, 2009. Small-duct primary sclerosing cholangitis. *Current Gastroenterology Reports*. **11**(1), 37–41. ISSN 1534-312X.

BJÖRNSSON, Einar, Suresh CHARI, Marina SILVEIRA, Andrea GOSSARD, Naoki TAKAHASHI, Thomas SMYRK a Keith LINDOR, 2011. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *American Journal of Therapeutics* [online]. **18**(3), 198–205. ISSN 1536-3686. Dostupné z: doi:10.1097/MJT.0b013e3181c9dac6

BJÖRNSSON, Einar, Rolf OLSSON, Annika BERGQUIST, Stefan LINDGREN, Barbara BRADEN, Roger W. CHAPMAN, Kirsten M. BOBERG a Paul ANGULO, 2008. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* [online]. **134**(4), 975–980. ISSN 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2008.01.042

BOBERG, K. M., E. AADLAND, J. JAHNSEN, N. RAKNERUD, M. STIRIS a H. BELL, 1998. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. **33**(1), 99–103. ISSN 0036-5521.

BOONSTRA, Kirsten, Ulrich BEUERS a Cyriel Y. PONSIOEN, 2012. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *Journal of Hepatology* [online]. **56**(5), 1181–1188. ISSN 1600-0641. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2011.10.025

BOUMA, G., J. B. CRUSIUS, M. A. GARCÍA-GONZÁLEZ, B. U. MEIJER, H. P. HELLEMANS, R. J. HAKVOORT, G. M. SCHREUDER, P. J. KOSTENSE, S. G. MEUWISSEN a A. S. PEÑA, 1999. Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC). *Clinical and Experimental Immunology*. **115**(2), 294–300. ISSN 0009-9104.

BROOMÉ, U, R OLSSON, L LÖÖF, G BODEMAR, R HULTCRANTZ, A DANIELSSON, H PRYTZ, H SANDBERG-GERTZÉN, S WALLERSTEDT a G LINDBERG, 1996. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. **38**(4), 610–615. ISSN 0017-5749.

BURAK, Kelly W., Paul ANGULO a Keith D. LINDOR, 2003. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **98**(5), 1155–1158. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07401.x

CARIO, Elke, 2010. Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases: a decade later. *Inflammatory Bowel Diseases* [online]. **16**(9), 1583–1597. ISSN 1536-4844. Dostupné z: doi:10.1002/ibd.21282

CORNISH, Julie A., Emile TAN, Constantinos SIMILLIS, Susan K. CLARK, Julian TEARE a Paris P. TEKKIS, 2008. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **103**(9), 2394–2400. ISSN 1572-0241. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x

COSNES, Jacques, Corinne GOWER-ROUSSEAU, Philippe SEKSIK a Antoine CORTOT, 2011. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases.

*Gastroenterology* [online]. **140**(6), 1785–1794. ISSN 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2011.01.055

DANESE, Silvio a Claudio FIOCCHI, 2011. Ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine* [online]. **365**(18), 1713–1725. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra1102942

DANESE, Silvio, Carol de la MOTTE CD a Claudio FIOCCHI, 2004. Platelets in inflammatory bowel disease: clinical, pathogenic, and therapeutic implications. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **99**(5), 938–945. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2004.04129.x

DAVE, Maneesh, B. Joseph ELMUNZER, Ben A. DWAMENA a Peter D. R. HIGGINS, 2010. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* [online]. **256**(2), 387–396. ISSN 1527-1315. Dostupné z: doi:10.1148/radiol.10091953

EATON, J. E., B. D. JURAN, E. J. ATKINSON, E. M. SCHLICHT, X. XIE, M. DE ANDRADE, C. S. LAMMERT, V. A. LUKETIC, J. A. ODIN, A. A. KOTEISH, K. V. KOWDLEY, K. B. CHOPRA, G. M. HIRSCHFIELD, N. P. CHALASANI a K. N. LAZARIDIS, 2015. A comprehensive assessment of environmental exposures among 1000 North American patients with primary sclerosing cholangitis, with and without inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. **41**(10), 980–990. ISSN 1365-2036. Dostupné z: doi:10.1111/apt.13154

EATON, John E., Jayant A. TALWALKAR, Konstantinos N. LAZARIDIS, Gregory J. GORES a Keith D. LINDOR, 2013. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology* [online]. **145**(3), 521–536 [vid. 2017-09-11]. ISSN 0016-5085, 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2013.06.052

FÄRKKILÄ, Martti, Anna-Liisa KARVONEN, Heimo NURMI, Hannu NUUTINEN, Matti TAAVITSAINEN, Pekka PIKKARAINEN a Päivi KÄRKKÄINEN, 2004. Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. **40**(6), 1379–1386. ISSN 0270-9139. Dostupné z: doi:10.1002/hep.20457

FARRANT, J. M., K. M. HAYLLAR, M. L. WILKINSON, J. KARANI, B. C. PORTMANN, D. WESTABY a R. WILLIAMS, 1991. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. **100**(6), 1710–1717. ISSN 0016-5085.

FEUERSTEIN, Joseph D. a Adam S. CHEIFETZ, 2014. Ulcerative Colitis: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. **89**(11), 1553–1563. ISSN 0025-6196. Dostupné z: doi:10.1016/j.mayocp.2014.07.002

FLOREANI, Annarosa, Erik Rosa RIZZOTTO, Francesco FERRARA, Isabella CARDERI, Diego CAROLI, Luigi BLASONE a Vincenzo BALDO, 2005. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **100**(7), 1516–1522. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41841.x

FOLSERAAS, Trine, Espen MELUM, Andre FRANKE a Tom H. KARLSEN, 2011. Genetics in primary sclerosing cholangitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. **25**(6), Autoimmune Liver Disease, 713–726. ISSN 1521-6918. Dostupné z: doi:10.1016/j.bpg.2011.09.010

FOSBY, Bjarte, Tom H. KARLSEN a Espen MELUM, 2012. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World Journal of Gastroenterology* [online]. **18**(1), 1–15. ISSN 2219-2840. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v18.i1.1

FRANK, Daniel N., Charles E. ROBERTSON, Christina M. HAMM, Zegbeh KPADEH, Tianyi ZHANG, Hongyan CHEN, Wei ZHU, R. Balfour SARTOR, Edgar C. BOEDEKER, Noam HARPAZ, Norman R. PACE a Ellen LI, 2011. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases* [online]. **17**(1), 179–184. ISSN 1536-4844. Dostupné z: doi:10.1002/ibd.21339

FUSS, Ivan J., Frank HELLER, Monica BOIRIVANT, Francisco LEON, Masaru YOSHIDA, Stefan FICHTNER-FEIGL, Zhiqiong YANG, Mark EXLEY, Atsushi KITANI, Richard S. BLUMBERG, Peter MANNON a Warren STROBER, 2004. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *The Journal of Clinical Investigation* [online]. **113**(10), 1490–1497. ISSN 0021-9738. Dostupné z: doi:10.1172/JCI19836

GRANT, Allister J., Patricia F. LALOR, Marko SALMI, Sirpa JALKANEN a David H. ADAMS, 2002. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet (London, England)* [online]. **359**(9301), 150–157. ISSN 0140-6736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(02)07374-9

HAMANO, H., S. KAWA, A. HORIUCHI, H. UNNO, N. FURUYA, T. AKAMATSU, M. FUKUSHIMA, T. NIKAIDO, K. NAKAYAMA, N. USUDA a K. KIYOSAWA, 2001. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *The New England Journal of Medicine* [online]. **344**(10), 732–738. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM200103083441005

HART, Ailsa L., Hafid Omar AL-HASSI, Rachael J. RIGBY, Sally J. BELL, Anton V. EMMANUEL, Stella C. KNIGHT, Michael A. KAMM a Andrew J. STAGG, 2005. Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. **129**(1), 50–65. ISSN 0016-5085.

HILSCHER, Moira, Felicity B. ENDERS, Elizabeth J. CAREY, Keith D. LINDOR a James H. TABIBIAN, 2016. Alkaline phosphatase normalization is a biomarker of improved survival in primary sclerosing cholangitis. *Annals of Hepatology* [online]. **15**(2), 246–253. ISSN 1665-2681. Dostupné z: doi:10.5604/16652681.1193721

HIRSCHFIELD, Gideon M., Tom H. KARLSEN, Keith D. LINDOR a David H. ADAMS, 2013. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet (London, England)* [online]. **382**(9904), 1587–1599. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(13)60096-3

CHAPMAN, Roger, Johan FEVERY, Anthony KALLOO, David M. NAGORNEY, Kirsten Muri BOBERG, Benjamin SHNEIDER, Gregory J. GORES a AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES, 2010. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. **51**(2), 660–678. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.23294

CHOLONGITAS, Evangelos, Vibhakorn SHUSANG, George V. PAPTAEODORIDIS, Laura MARELLI, Pinelopi MANOUSOU, Nancy ROLANDO, David PATCH, Keith ROLLES, Brian DAVIDSON a Andrew K. BURROUGHS, 2008. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transplantation: Official Publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. **14**(2), 138–143. ISSN 1527-6465. Dostupné z: doi:10.1002/lt.21260

JOSTINS, Luke, Stephan RIPKE, Rinse K. WEERSMA, Richard H. DUERR, Dermot P. MCGOVERN, Ken Y. HUI, James C. LEE, L. Philip SCHUMM, Yashoda SHARMA, Carl A. ANDERSON, Jonah ESSERS, Mitja MITROVIC, Kaida NING, Isabelle CLEYNEN, Emilie THEATRE, Sarah L. SPAIN, Soumya RAYCHAUDHURI, Philippe GOYETTE, Zhi WEI, Clara ABRAHAM, Jean-Paul ACHKAR, Tariq AHMAD, Leila AMININEJAD, Ashwin N. ANANTHAKRISHNAN, Vibeke ANDERSEN, Jane M. ANDREWS, Leonard BAIDOO, Tobias BALSCHUN, Peter A. BAMPTON, Alain BITTON, Gabrielle BOUCHER, Stephan BRAND, Carsten BÜNING, Ariella COHAIN, Sven CICHON, Mauro D'AMATO, Dirk DE JONG, Kathy L. DEVANEY, Marla DUBINSKY, Cathryn EDWARDS, David ELLINGHAUS, Lynnette R. FERGUSON, Denis FRANCHIMONT, Karin FRANSEN, Richard GEARRY, Michel GEORGES, Christian GIEGER, Jürgen GLAS, Talin HARITUNIANS, Ailsa HART, Chris HAWKEY, Matija HEDL, Xinli HU, Tom H. KARLSEN, Limas KUPCINSKAS, Subra KUGATHASAN, Anna LATIANO, Debby LAUKENS, Ian C. LAWRENCE, Charlie W. LEES, Edouard LOUIS, Gillian MAHY, John MANSFIELD, Angharad R. MORGAN, Craig MOWAT, William NEWMAN, Orazio PALMIERI, Cyriel Y. PONSIOEN, Uros POTOČNIK, Natalie J. PRESCOTT, Miguel REGUEIRO, Jerome I. ROTTER, Richard K. RUSSELL, Jeremy D. SANDERSON, Miquel SANS, Jack SATSANGI, Stefan SCHREIBER, Lisa A. SIMMS, Jurgita SVENTORAITYTE, Stephan R. TARGAN, Kent D. TAYLOR, Mark TREMELLING, Hein W. VERSPAGET, Martine DE VOS, Cisca WIJMENGA, David C. WILSON, Juliane WINKELMANN, Ramnik J. XAVIER, Sebastian ZEISSIG, Bin ZHANG, Clarence K. ZHANG, Hongyu ZHAO, INTERNATIONAL IBD GENETICS CONSORTIUM (IIBDGC), Mark S. SILVERBERG, Vito ANNESE, Hakon HAKONARSON, Steven R. BRANT, Graham RADFORD-SMITH, Christopher G. MATHEW, John D. RIOUX, Eric E. SCHADT, Mark J. DALY, Andre FRANKE, Miles PARKES, Severine VERMEIRE, Jeffrey C. BARRETT a Judy H. CHO, 2012. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* [online]. **491**(7422), 119–124. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature11582

KAMISAWA, T., H. NAKAJIMA, N. EGAWA, N. FUNATA, K. TSURUTA a A. OKAMOTO, 2006. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]* [online]. **6**(1-2), 132–137. ISSN 1424-3903. Dostupné z: doi:10.1159/000090033

KAPLAN, Gilaad G., Kevin B. LAUPLAND, Decker BUTZNER, Stefan J. URBANSKI a Samuel S. LEE, 2007. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **102**(5), 1042–1049. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01103.x

KARLSEN, Tom H., Andre FRANKE, Espen MELUM, Arthur KASER, Johannes Roksund HOV, Tobias BALSCHUN, Benedicte A. LIE, Annika BERGQUIST, Christoph SCHRAMM, Tobias J. WEISMÜLLER, Daniel GOTTHARDT, Christian RUST, Eva E. R. PHILIPP, Teresa FRITZ, Liesbet HENCKAERTS, Rinse K. WEERSMA, Pieter STOKKERS, Cyriel Y. PONSIOEN, Cisca WIJMENGA, Martina STERNECK, Michael NOTHNAGEL, Jochen HAMPE, Andreas TEUFEL, Heiko RUNZ, Philip ROSENSTIEL, Adolf STIEHL, Severine VERMEIRE, Ulrich BEUERS, Michael P. MANN, Erik SCHRUMPF, Kirsten Muri BOBERG a Stefan SCHREIBER, 2010. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* [online]. **138**(3), 1102–1111. ISSN 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2009.11.046

KAYA, M., P. ANGULO a K. D. LINDOR, 2000. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *Journal of Hepatology*. **33**(4), 537–542. ISSN 0168-8278.

KAYA, M., B. T. PETERSEN, P. ANGULO, T. H. BARON, J. C. ANDREWS, C. J. GOSTOUT a K. D. LINDOR, 2001. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *The American Journal of Gastroenterology* [online]. **96**(4), 1059–1066. ISSN 0002-9270. Dostupné z: doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03690.x

KHALILI, Hamed, Leslie M. HIGUCHI, Ashwin N. ANANTHAKRISHNAN, Joann E. MANSON, Diane FESKANICH, James M. RICHTER, Charles S. FUCHS a Andrew T. CHAN, 2012. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* [online]. **143**(5), 1199–1206. ISSN 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2012.07.096

KHOR, Bernard, Agnès GARDET a Ramnik J. XAVIER, 2011. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* [online]. **474**(7351), 307–317. ISSN 1476-4687. Dostupné z: doi:10.1038/nature10209

KIM, W. R., T. M. THERNEAU, R. H. WIESNER, J. J. POTERUCHA, J. T. BENSON, M. MALINCHOC, N. F. LARUSSO, K. D. LINDOR a E. R. DICKSON, 2000. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clinic Proceedings* [online]. **75**(7), 688–694. ISSN 0025-6196. Dostupné z: doi:10.4065/75.7.688

KNOX, T. A. a M. M. KAPLAN, 1994. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. **106**(2), 494–499. ISSN 0016-5085.

KWON, W., S.-W. KIM a J.-Y. JANG, 2013. Differences in bile microbiology according to region and hospital: response to correspondence on „Bile microbiology at a

hospital in southern Taiwan". *Infection* [online]. **41**(5), 1037–1038. ISSN 1439-0973. Dostupné z: doi:10.1007/s15010-013-0416-0

LAMMERT, Craig, Brian D. JURAN, Erik SCHLICHT, Xiao XIE, Elizabeth J. ATKINSON, Mariza DE ANDRADE a Konstantinos N. LAZARIDIS, 2014. Reduced coffee consumption among individuals with primary sclerosing cholangitis but not primary biliary cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* [online]. **12**(9), 1562–1568. ISSN 1542-7714. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2013.12.036

LAZARIDIS, Konstantinos N. a Nicholas F. LARUSSO, 2016. Primary Sclerosing Cholangitis. *The New England Journal of Medicine* [online]. **375**(25), 2501–2502. ISSN 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMc1613273

LEWIS, James D., 2011. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* [online]. **140**(6), 1817–1826.e2. ISSN 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2010.11.058

LINDOR, K. D., 1997. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *The New England Journal of Medicine* [online]. **336**(10), 691–695. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199703063361003

LINDOR, Keith D., Kris V. KOWDLEY, Velimir A. C. LUKETIC, M. Edwyn HARRISON, Timothy MCCASHLAND, Alex S. BEFELER, Denise HARNOIS, Roberta JORGENSEN, Jan PETZ, Jill KEACH, Jody MOONEY, Carol SARGEANT, Julie BRAATEN, Tamara BERNARD, Debra KING, Ellen MICELI, Jeff SCHMOLL, Tanya HOSKIN, Prabin THAPA a Felicity ENDERS, 2009. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. **50**(3), 808–814. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.23082

LINDSTRÖM, Lina, Rolf HULTCRANTZ, Kirsten Muri BOBERG, Ingalill FRIIS-LIBY a Annika BERGQUIST, 2013. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* [online]. **11**(7), 841–846. ISSN 1542-7714. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2012.12.032

LIU, Jimmy Z., Johannes Roksund HOV, Trine FOLSERAAS, Eva ELLINGHAUS, Simon M. RUSHBROOK, Nadezhda T. DONCHEVA, Ole A. ANDREASSEN, Rinse K. WEERSMA, Tobias J. WEISMÜLLER, Bertus EKSTEEN, Pietro INVERNIZZI, Gideon M. HIRSCHFIELD, Daniel Nils GOTTHARDT, Albert PARES, David ELLINGHAUS, Tejas SHAH, Brian D. JURAN, Piotr MILKIEWICZ, Christian RUST, Christoph SCHRAMM, Tobias MÜLLER, Brijesh SRIVASTAVA, Georgios DALEKOS, Markus M. NÖTHEN, Stefan HERMS, Juliane WINKELMANN, Mitja MITROVIC, Felix BRAUN, Cyriel Y. PONSIOEN, Peter J. P. CROUCHER, Martina STERNECK, Andreas TEUFEL, Andrew L. MASON, Janna SAARELA, Virpi LEPPA, Ruslan DORFMAN, Domenico ALVARO, Annarosa FLOREANI, Suna ONENGUT-GUMUSCU, Stephen S. RICH, Wesley K. THOMPSON, Andrew J. SCHORK, Sigrid NÆSS, Ingo THOMSEN, Gabriele MAYR, Inke R. KÖNIG, Kristian HVEEM, Isabelle CLEYNEN, Javier GUTIERREZ-ACHURY, Isis RICAÑO-PONCE,

David VAN HEEL, Einar BJÖRNSSON, Richard N. SANDFORD, Peter R. DURIE, Espen MELUM, Morten H. VATN, Mark S. SILVERBERG, Richard H. DUERR, Leonid PADYUKOV, Stephan BRAND, Miquel SANS, Vito ANNESE, Jean-Paul ACHKAR, Kirsten Muri BOBERG, Hanns-Ulrich MARSCHALL, Olivier CHAZOUILLÈRES, Christopher L. BOWLUS, Cisca WIJMENGA, Erik SCHRUMPF, Severine VERMEIRE, Mario ALBRECHT, UK-PSCSC CONSORTIUM, John D. RIOUX, Graeme ALEXANDER, Annika BERGQUIST, Judy CHO, Stefan SCHREIBER, Michael P. MANNIS, Martti FÄRKKILÄ, Anders M. DALE, Roger W. CHAPMAN, Konstantinos N. LAZARIDIS, INTERNATIONAL PSC STUDY GROUP, Andre FRANKE, Carl A. ANDERSON, Tom H. KARLSEN a INTERNATIONAL IBD GENETICS CONSORTIUM, 2013. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nature Genetics* [online]. **45**(6), 670–675. ISSN 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.2616

LOFTUS, Conor G., Edward V. LOFTUS, W. Scott HARMSEN, Alan R. ZINSMEISTER, William J. TREMAINE, L. Joseph MELTON a William J. SANDBORN, 2007. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflammatory Bowel Diseases* [online]. **13**(3), 254–261. ISSN 1078-0998. Dostupné z: doi:10.1002/ibd.20029

LOFTUS, Edward V., 2004. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. **126**(6), 1504–1517. ISSN 0016-5085.

LUDWIG, J., E. R. DICKSON a G. S. MCDONALD, 1978. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Archiv. A, Pathological Anatomy and Histology*. **379**(2), 103–112. ISSN 0340-1227.

LUKÁŠ, Milan, 2014. [Etiology and pathogenesis of inflammatory bowel diseases]. *Vnitřní Lekarství*. **60**(7-8), 640–644. ISSN 0042-773X.

MARSH, J. W., S. IWATSUKI, L. MAKOWKA, C. O. ESQUIVEL, R. D. GORDON, S. TODO, A. TZAKIS, C. MILLER, D. VAN THIEL a T. E. STARZL, 1988. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Annals of Surgery*. **207**(1), 21–25. ISSN 0003-4932.

MELUM, Espen, Andre FRANKE, Christoph SCHRAMM, Tobias J. WEISMÜLLER, Daniel Nils GOTTHARDT, Felix A. OFFNER, Brian D. JURAN, Jon K. LAERDAHL, Verena LABI, Einar BJÖRNSSON, Rinse K. WEERSMA, Liesbet HENCKAERTS, Andreas TEUFEL, Christian RUST, Eva ELLINGHAUS, Tobias BALSCHUN, Kirsten Muri BOBERG, David ELLINGHAUS, Annika BERGQUIST, Peter SAUER, Euijung RYU, Johannes Roksund HOV, Jochen WEDEMEYER, Björn LINDKVIST, Michael WITTIG, Robert J. PORTE, Kristian HOLM, Christian GIEGER, H.-Erich WICHMANN, Pieter STOKKERS, Cyriel Y. PONSIOEN, Heiko RUNZ, Adolf STIEHL, Cisca WIJMENGA, Martina STERNECK, Severine VERMEIRE, Ulrich BEUERS, Andreas VILLUNGER, Erik SCHRUMPF, Konstantinos N. LAZARIDIS, Michael P. MANNIS, Stefan SCHREIBER a Tom H. KARLSEN, 2011. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA



susceptibility loci. *Nature Genetics* [online]. **43**(1), 17–19. ISSN 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.728

MITCHELL, S. A., J. GROVE, A. SPURKLAND, K. M. BOBERG, K. A. FLEMING, C. P. DAY, E. SCHRUMPF, R. W. CHAPMAN a EUROPEAN STUDY GROUP OF PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS, 2001. Association of the tumour necrosis factor alpha -308 but not the interleukin 10 -627 promoter polymorphism with genetic susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gut*. **49**(2), 288–294. ISSN 0017-5749.

MOAYYERI, Alireza, Naser Ebrahimi DARYANI, Hossein BAHRAMI, Babak HAGHPANAH, Atoosa NAYYER-HABIBI a Mohsen SADATSAFAVI, 2005. Clinical course of ulcerative colitis in patients with and without primary sclerosing cholangitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* [online]. **20**(3), 366–370. ISSN 0815-9319. Dostupné z: doi:10.1111/j.1440-1746.2005.03727.x

MOLODECKY, Natalie A., Hashim KAREEMI, Rohan PARAB, Herman W. BARKEMA, Hude QUAN, Robert P. MYERS a Gilaad G. KAPLAN, 2011. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* [online]. **53**(5), 1590–1599. ISSN 1527-3350. Dostupné z: doi:10.1002/hep.24247

NAKAZAWA, Takahiro, Itaru NAITOH, Kazuki HAYASHI, Katsuyuki MIYABE, Shuya SIMIZU a Takashi JOH, 2013. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG* [online]. **19**(43), 7661–7670. ISSN 1007-9327. Dostupné z: doi:10.3748/wjg.v19.i43.7661

NAKKEN, Karl Esten, Ståle NYGÅRD, Terese HAALAND, Knut Erik BERGE, Kristin ARNKVAERN, Annlaug ØDEGAARD, Knut Jørgen LABORI a Morten G. RAEDER, 2007. Multiple inflammatory-, tissue remodelling- and fibrosis genes are differentially transcribed in the livers of Abcb4 (-/-) mice harbouring chronic cholangitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* [online]. **42**(10), 1245–1255. ISSN 0036-5521. Dostupné z: doi:10.1080/00365520701320521

NG, Siew C., Whitney TANG, Jessica Y. CHING, May WONG, Chung Mo CHOW, A. J. HUI, T. C. WONG, Vincent K. LEUNG, Steve W. TSANG, Hon Ho YU, Mo Fong LI, Ka Kei NG, Michael A. KAMM, Corrie STUDD, Sally BELL, Rupert LEONG, H. Janaka DE SILVA, Anuradhani KASTURIRATNE, M. N. F. MUFEENA, Khoo Lin LING, Choon Jin OOI, Poh Seng TAN, David ONG, Khean L. GOH, Ida HILMI, Pises PISESPONGSA, Sathaporn MANATSATHIT, Rungsun RERKNIMITR, Satimai ANIWAN, Yu Fang WANG, Qin OUYANG, Zhirong ZENG, Zhenhua ZHU, Min Hu CHEN, Pin Jin HU, Kaichun WU, Xin WANG, Marcellus SIMADIBRATA, Murdani ABDULLAH, Justin Cy WU, Joseph J. Y. SUNG, Francis K. L. CHAN a ASIA-PACIFIC CROHN'S AND COLITIS EPIDEMIOLOGIC STUDY (ACCESS) STUDY GROUP, 2013. Incidence and phenotype of inflammatory bowel disease based on results from the Asia-pacific Crohn's and colitis epidemiology study. *Gastroenterology* [online]. **145**(1), 158–165.e2. ISSN 1528-0012. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2013.04.007

NISHIDA, Atsushi, Ryo INOUE, Osamu INATOMI, Shigeaki BAMBIA, Yuji NAITO a Akira ANDOH, 2018. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel

disease. *Clinical Journal of Gastroenterology* [online]. **11**(1), 1–10. ISSN 1865-7265. Dostupné z: doi:10.1007/s12328-017-0813-5

NYBERG, Solja T., Eleonor I. FRANSSON, Katriina HEIKKILÄ, Kirsi AHOLA, Lars ALFREDSSON, Jakob B. BJORNER, Marianne BORRITZ, Hermann BURR, Nico DRAGANO, Marcel GOLDBERG, Mark HAMER, Markus JOKELA, Anders KNUTSSON, Markku KOSKENVUO, Aki KOSKINEN, Anne KOUVONEN, Constanze LEINWEBER, Ida E. H. MADSEN, Linda L. MAGNUSSON HANSON, Michael G. MARMOT, Martin L. NIELSEN, Maria NORDIN, Tuula OKSANEN, Jan H. PEJTERSEN, Jaana PENTTI, Reiner RUGULIES, Paula SALO, Johannes SIEGRIST, Andrew STEPTOE, Sakari SUOMINEN, Töres THEORELL, Ari VÄÄNÄNEN, Jussi VAHTERA, Marianna VIRTANEN, Peter J. M. WESTERHOLM, Hugo WESTERLUND, Marie ZINS, G. David BATTY, Eric J. BRUNNER, Jane E. FERRIE, Archana SINGH-MANOUX, Mika KIVIMÄKI a IPD-WORK CONSORTIUM, 2014. Job strain as a risk factor for type 2 diabetes: a pooled analysis of 124,808 men and women. *Diabetes Care* [online]. **37**(8), 2268–2275. ISSN 1935-5548. Dostupné z: doi:10.2337/dc13-2936

OLSSON, Rolf, Kirsten M. BOBERG, Ove Schaffalitsky DE MUCKADELL, Stefan LINDGREN, Rolf HULTCRANTZ, Geir FOLVIK, Helge BELL, Magnhild GANGSØY-KRISTIANSEN, Jon MATRE, Andreas RYDNING, Ola WIKMAN, Ake DANIELSSON, Hanna SANDBERG-GERTZÉN, Kjell-Arne UNG, Anders ERIKSSON, Lars LÖÖF, Hanne PRYTZ, Hanns-Ulrich MARSCHALL a Ulrika BROOMÉ, 2005. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* [online]. **129**(5), 1464–1472. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1053/j.gastro.2005.08.017

PARDI, Darrell S., Edward V. LOFTUS, Walter K. KREMERS, Jill KEACH a Keith D. LINDOR, 2003. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* [online]. **124**(4), 889–893. ISSN 0016-5085. Dostupné z: doi:10.1053/gast.2003.50156

PITCHER, M. C., E. R. BEATTY a J. H. CUMMINGS, 2000. The contribution of sulphate reducing bacteria and 5-aminosalicylic acid to faecal sulphide in patients with ulcerative colitis. *Gut*. **46**(1), 64–72. ISSN 0017-5749.

POHL, Juergen, Axel RING, Wolfgang STREMMEL a Adolf STIEHL, 2006. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. **18**(1), 69–74. ISSN 0954-691X.

PONSIOEN, C. Y., S. M. E. VROUENRAETS, W. PRAWIRODIRDJO, R. RAJARAM, E. a. J. RAUWS, C. J. J. MULDER, J. B. REITSMA, S. H. HEISTERKAMP a G. N. J. TYTGAT, 2002. Natural history of primary sclerosing cholangitis and prognostic value of cholangiography in a Dutch population. *Gut*. **51**(4), 562–566. ISSN 0017-5749.

PONTECORVI, Valerio, Marco CARBONE a Pietro INVERNIZZI, 2016. The “gut microbiota” hypothesis in primary sclerosing cholangitis. *Annals of Translational Medicine* [online]. **4**(24). ISSN 2305-5839. Dostupné z: doi:10.21037/atm.2016.12.43

ROSSI, Roberta E., Dario CONTE a Sara MASSIRONI, 2016. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* [online]. **28**(2), 123–131. ISSN 1473-5687. Dostupné z: doi:10.1097/MEG.0000000000000532

SABINO, João, Sara VIEIRA-SILVA, Kathleen MACHIELS, Marie JOOSSENS, Gwen FALONY, Vera BALLEET, Marc FERRANTE, Gert VAN ASSCHE, Schalk VAN DER MERWE, Severine VERMEIRE a Jeroen RAES, 2016. Primary sclerosing cholangitis is characterised by intestinal dysbiosis independent from IBD. *Gut* [online]. **65**(10), 1681–1689. ISSN 1468-3288. Dostupné z: doi:10.1136/gutjnl-2015-311004

SALMI, M. a S. JALKANEN, 1998. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*. **4**(2), 149–156. ISSN 1078-0998.

SANO, Hitoshi, Takahiro NAKAZAWA, Tomoaki ANDO, Kazuki HAYASHI, Itaru NAITOH, Fumihiro OKUMURA, Katsuyuki MIYABE, Michihiro YOSHIDA, Satoru TAKAHASHI, Hirotaka OHARA a Takashi JOH, 2011. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* [online]. **18**(2), 154–161. ISSN 1868-6982. Dostupné z: doi:10.1007/s00534-010-0319-8

SARTOR, R. Balfour, 2006. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice. Gastroenterology & Hepatology* [online]. **3**(7), 390–407. ISSN 1743-4378. Dostupné z: doi:10.1038/ncpgasthep0528

SATSANGI, J., R. W. CHAPMAN, N. HALDAR, P. DONALDSON, S. MITCHELL, J. SIMMONS, S. NORRIS, S. E. MARSHALL, J. I. BELL, D. P. JEWELL a K. I. WELSH, 2001. A functional polymorphism of the stromelysin gene (MMP-3) influences susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. **121**(1), 124–130. ISSN 0016-5085.

SHAPIRO, Jason M., Helga ZOEGA, Samir A. SHAH, Renee M. BRIGHT, Meaghan MALLETT, Heather MONIZ, Stacey A. GRABERT, Barbara BANCROFT, Marjorie MERRICK, Nicole T. FLOWERS, Zahid SAMAD, Sheldon LIDOFISKY, Neal S. LELEIKO a Bruce E. SANDS, 2016. Incidence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Rhode Island: Report from the Ocean State Crohn's and Colitis Area Registry. *Inflammatory Bowel Diseases* [online]. **22**(6), 1456–1461. ISSN 1536-4844. Dostupné z: doi:10.1097/MIB.0000000000000745

SHIVANANDA, S., J. LENNARD-JONES, R. LOGAN, N. FEAR, A. PRICE, L. CARPENTER a M. VAN BLANKENSTEIN, 1996. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*. **39**(5), 690–697. ISSN 0017-5749.

SILVEIRA, Marina G. a Keith D. LINDOR, 2008. Primary sclerosing cholangitis. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*. **22**(8), 689–698. ISSN 0835-7900.

SILVERBERG, Mark S., Judy H. CHO, John D. RIOUX, Dermot P. B. MCGOVERN, Jing WU, Vito ANNESE, Jean-Paul ACHKAR, Philippe GOYETTE, Regan SCOTT, Wei XU, M. Michael BARMADA, Lambertus KLEI, Mark J. DALY, Clara ABRAHAM, Theodore M. BAYLESS, Fabrizio BOSSA, Anne M. GRIFFITHS, Andrew F. IPPOLITI, Raymond G. LAHAIE, Anna LATIANO, Pierre PARÉ, Deborah D. PROCTOR, Miguel D. REGUEIRO, A. Hillary STEINHART, Stephan R. TARGAN, L. Philip SCHUMM, Emily O. KISTNER, Annette T. LEE, Peter K. GREGERSEN, Jerome I. ROTTER, Steven R. BRANT, Kent D. TAYLOR, Kathryn ROEDER a Richard H. DUERR, 2009. Ulcerative colitis-risk loci on chromosomes 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nature Genetics* [online]. **41**(2), 216–220. ISSN 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.275

SILVERBERG, Mark S., Jack SATSANGI, Tariq AHMAD, Ian D. R. ARNOTT, Charles N. BERNSTEIN, Steven R. BRANT, Renzo CAPRILLI, Jean-Frédéric COLOMBEL, Christoph GASCHÉ, Karel GEBOES, Derek P. JEWELL, Amir KARBAN, Edward V. LOFTUS, A. Salvador PEÑA, Robert H. RIDDELL, David B. SACHAR, Stefan SCHREIBER, A. Hillary STEINHART, Stephan R. TARGAN, Severine VERMEIRE a B. F. WARREN, 2005. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien De Gastroenterologie*. **19 Suppl A**, 5A–36A. ISSN 1916-7237.

SINGH, Siddharth a Jayant A. TALWALKAR, 2013. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* [online]. **11**(8), 898–907. ISSN 1542-7714. Dostupné z: doi:10.1016/j.cgh.2013.02.016

SOLEM, Craig A., Edward V. LOFTUS, William J. TREMAINE, William S. HARMSSEN, Alan R. ZINSMEISTER a William J. SANDBORN, 2005. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. **11**(8), 707–712. ISSN 1078-0998.

SOOD, A., V. MIDHA, N. SOOD, A. S. BHATIA a G. AVASTHI, 2003. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut*. **52**(11), 1587–1590. ISSN 0017-5749.

STANICH, Peter P., Einar BJÖRNSSON, Andrea A. GOSSARD, Felicity ENDERS, Roberta JORGENSEN a Keith D. LINDOR, 2011. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* [online]. **43**(4), 309–313. ISSN 1878-3562. Dostupné z: doi:10.1016/j.dld.2010.12.008

STEELE, Ian L., Cynthia LEVY a Keith D. LINDOR, 2007. Primary Sclerosing Cholangitis – Approach to Diagnosis. *Medscape General Medicine*. **9**(2), 20. ISSN 1531-0132.

SWIDSINSKI, Alexander, Axel LADHOFF, Annelie PERNTHALER, Sonja SWIDSINSKI, Vera LOENING-BAUCKE, Marianne ORTNER, Jutta WEBER, Uwe

HOFFMANN, Stefan SCHREIBER, Manfred DIETEL a Herbert LOCHS, 2002. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. **122**(1), 44–54. ISSN 0016-5085.

TABIBIAN, J. H., E. WEEDING, R. A. JORGENSEN, J. L. PETZ, J. C. KEACH, J. A. TALWALKAR a K. D. LINDOR, 2013. Randomised clinical trial: vancomycin or metronidazole in patients with primary sclerosing cholangitis - a pilot study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* [online]. **37**(6), 604–612. ISSN 1365-2036. Dostupné z: doi:10.1111/apt.12232

TALWALKAR, Jayant A., Andrea A. GOSSARD, Jill C. KEACH, Roberta A. JORGENSEN, Janice L. PETZ a R. N. Keith D. LINDOR, 2007. Tacrolimus for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* [online]. **27**(4), 451–453. ISSN 1478-3223. Dostupné z: doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01441.x

TALWALKAR, Jayant A. a Keith D. LINDOR, 2005. Primary sclerosing cholangitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. **11**(1), 62–72. ISSN 1078-0998.

TAUROG, J. D., J. A. RICHARDSON, J. T. CROFT, W. A. SIMMONS, M. ZHOU, J. L. FERNÁNDEZ-SUEIRO, E. BALISH a R. E. HAMMER, 1994. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *The Journal of Experimental Medicine*. **180**(6), 2359–2364. ISSN 0022-1007.

TEXTOR, H. J., S. FLACKE, D. PAULEIT, E. KELLER, M. NEUBRAND, B. TERJUNG, J. GIESEKE, C. SCHEURLLEN, T. SAUERBRUCH a H. H. SCHILD, 2002. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with respiratory triggering in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis: comparison with endoscopic retrograde cholangiography. *Endoscopy* [online]. **34**(12), 984–990. ISSN 0013-726X. Dostupné z: doi:10.1055/s-2002-35830

TOZUN, Nurdan, Ozlen ATUG, Nese IMERYUZ, Hulya O. HAMZAOGLU, Arzu TIFTIKCI, Erkan PARLAK, Ulku DAGLI, Aysel ULKER, Sadettin HULAGU, Hale AKPINAR, Candan TUNCER, Inci SULEYMANLAR, Oya OVUNC, Fatih HILMIOGLU, Serap ASLAN, Kursat TURKDOGAN, Halil Ibrahim BAHCECIOGLU, Cihan YURDAYDIN a MEMBERS OF THE TURKISH IBD STUDY GROUP, 2009. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease in Turkey: a multicenter epidemiologic survey. *Journal of Clinical Gastroenterology* [online]. **43**(1), 51–57. ISSN 1539-2031. Dostupné z: doi:10.1097/MCG.0b013e3181574636

TRIVEDI, Palak J. a David H. ADAMS, 2016. Gut–liver immunity. *Journal of Hepatology* [online]. **64**(5), 1187–1189. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2015.12.002

TSAITAS, Christos, Anyisia SEMERTZIDOU a Emmanouil SINAKOS, 2014. Update on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *World Journal of Hepatology* [online]. **6**(4), 178–187. ISSN 1948-5182. Dostupné z: doi:10.4254/wjh.v6.i4.178

TUNG, B. Y., M. J. EMOND, R. C. HAGGITT, M. P. BRONNER, M. B. KIMMEY, K. V. KOWDLEY a T. A. BRENTNALL, 2001. Ursodiol use is associated with lower

prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Annals of Internal Medicine*. **134**(2), 89–95. ISSN 0003-4819.

UK IBD GENETICS CONSORTIUM, Jeffrey C. BARRETT, James C. LEE, Charles W. LEES, Natalie J. PRESCOTT, Carl A. ANDERSON, Anne PHILLIPS, Emma WESLEY, Kirstie PARNELL, Hu ZHANG, Hazel DRUMMOND, Elaine R. NIMMO, Dunecan MASSEY, Kasia BLASZCZYK, Timothy ELLIOTT, Lynn COTTERILL, Helen DALLAL, Alan J. LOBO, Craig MOWAT, Jeremy D. SANDERSON, Derek P. JEWELL, William G. NEWMAN, Cathryn EDWARDS, Tariq AHMAD, John C. MANSFIELD, Jack SATSANGI, Miles PARKES, Christopher G. MATHEW, WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM 2, Peter DONNELLY, Leena PELTONEN, Jenefer M. BLACKWELL, Elvira BRAMON, Matthew A. BROWN, Juan P. CASAS, Aiden CORVIN, Nicholas CRADDOCK, Panos DELOUKAS, Audrey DUNCANSON, Janusz JANKOWSKI, Hugh S. MARKUS, Christopher G. MATHEW, Mark I. MCCARTHY, Colin N. A. PALMER, Robert PLOMIN, Anna RAUTANEN, Stephen J. SAWCER, Nilesh SAMANI, Richard C. TREMBATH, Anath C. VISWANATHAN, Nicholas WOOD, Chris C. A. SPENCER, Jeffrey C. BARRETT, Céline BELLENGUEZ, Daniel DAVISON, Colin FREEMAN, Amy STRANGE, Peter DONNELLY, Cordelia LANGFORD, Sarah E. HUNT, Sarah EDKINS, Rhian GWILLIAM, Hannah BLACKBURN, Suzannah J. BUMPSTEAD, Serge DRONOV, Matthew GILLMAN, Emma GRAY, Naomi HAMMOND, Alagurevathi JAYAKUMAR, Owen T. MCCANN, Jennifer LIDDLE, Marc L. PEREZ, Simon C. POTTER, Radhi RAVINDRARAJAH, Michelle RICKETTS, Matthew WALLER, Paul WESTON, Sara WIDAA, Pamela WHITTAKER, Panos DELOUKAS, Leena PELTONEN, Christopher G. MATHEW, Jenefer M. BLACKWELL, Matthew A. BROWN, Aiden CORVIN, Mark I. MCCARTHY, Chris C. A. SPENCER, Antony P. ATTWOOD, Jonathan STEPHENS, Jennifer SAMBROOK, Willem H. OUWEHAND, Wendy L. MCARDLE, Susan M. RING a David P. STRACHAN, 2009. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nature Genetics* [online]. **41**(12), 1330–1334. ISSN 1546-1718. Dostupné z: doi:10.1038/ng.483

UNGARO, Ryan, Saurabh MEHANDRU, Patrick B. ALLEN, Laurent PEYRIN-BIROULET a Jean-Frédéric COLOMBEL, 2017. Ulcerative colitis. *Lancet (London, England)* [online]. **389**(10080), 1756–1770. ISSN 1474-547X. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2

VICTORIA, Carlos Roberto, Ligia Yukie SASSAK a Hélio Rubens de Carvalho NUNES, 2009. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arquivos De Gastroenterologia*. **46**(1), 20–25. ISSN 1678-4219.

WEBER, C., R. KUHLENCORDT, R. GROTELUESCHEN, U. WEDEGAERTNER, T. L. ANG, G. ADAM, N. SOEHENDRA a U. SEITZ, 2008. Magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* [online]. **40**(9), 739–745. ISSN 1438-8812. Dostupné z: doi:10.1055/s-2008-1077509

WHEELER, J. M., H. C. KIM, J. A. EFSTATHIOU, M. ILYAS, N. J. MORTENSEN a W. F. BODMER, 2001. Hypermethylation of the promoter region of the E-cadherin

gene (CDH1) in sporadic and ulcerative colitis associated colorectal cancer. *Gut*. **48**(3), 367–371. ISSN 0017-5749.

WILLIAMSON, Kate D. a Roger W. CHAPMAN, 2015. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. *British Medical Bulletin* [online]. **114**(1), 53–64. ISSN 1471-8391. Dostupné z: doi:10.1093/bmb/ldv019

YAN, Serena LS., Janice RUSSELL, Norman R. HARRIS, Elena Y. SENCHENKOVA, Alper YILDIRIM a D. Neil GRANGER, 2013. Platelet abnormalities during colonic inflammation. *Inflammatory bowel diseases* [online]. **19**(6), 1245–1253. ISSN 1078-0998. Dostupné z: doi:10.1097/MIB.0b013e318281f3df

YANG, Xuesong, Susan N. CULLEN, Jin H. LI, Roger W. CHAPMAN a Derek P. JEWELL, 2004. Susceptibility to primary sclerosing cholangitis is associated with polymorphisms of intercellular adhesion molecule-1. *Journal of Hepatology* [online]. **40**(3), 375–379. ISSN 0168-8278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2003.11.009

YIMAM, Kidist K. a Christopher L. BOWLUS, 2014. Diagnosis and classification of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmunity Reviews* [online]. **13**(4-5), 445–450. ISSN 1873-0183. Dostupné z: doi:10.1016/j.autrev.2014.01.040

ZEN, Yoh, Kenichi HARADA, Motoko SASAKI, Yasunori SATO, Koichi TSUNEYAMA, Joji HARATAKE, Hiroshi KURUMAYA, Kazuyoshi KATAYANAGI, Shinji MASUDA, Hideki NIWA, Hideo MORIMOTO, Atsuo MIWA, Akio UCHIYAMA, Bernard C. PORTMANN a Yasuni NAKANUMA, 2004. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *The American Journal of Surgical Pathology*. **28**(9), 1193–1203. ISSN 0147-5185.

## **SEZNAM ZKRATEK**

ACLA – protilátky proti kardiolipinu

ALT – alaninaminotransferáza

ANA – antinukleární protilátka

AST – aspartátaminotransferáza

CDH1 – epiteliální cadherin, E-cadherin

ERCP – endoskopická retrográdní cholangiopankreatografie

HLA – hlavní histokompatibilní komplex

HNF- 4 $\alpha$  - hepatocytární jaderný faktor-4 $\alpha$

IBD – nespecifický střevní zánět (inflammatory bowel disease)

ICAM-1 – intracelulární adhezivní molekula 1

IgG4 – protilátky třídy G4

IL-2 – interleukin 2

IL-6 – interleukin 6

IL-10 – interleukin 10

IL-13 – interleukin 13

IL- 23 – interleukin 23

MAdCAM – mucosal adressin cell adhesion molekule

MHC – hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility komplex)

MMP-3 – matrix metalloproteináza 3

MRCP – cholangiopankreatografie provedená na magnetické rezonanci

NK buňka – přirozený zabíječ (nature killer cell)

pANCA – perinukleární protilátky proti cytoplazmě neutrofilů



PSC – primární sklerozující cholangitida (Primary sclerosing cholangitis)

PSC-AIH – autoimunitní hepatitida

PSC-IBD – primární sklerozující cholangitida sdružená s nespecifickým střevním onemocněním

SMA – protilátky proti hladké svalovině

SRB – sulphate-reducing bacteria

TGF $\beta$  – transforming growth factor beta

TH1 – subpopulace pomocných T lymfocytů

TH2 – subpopulace pomocných T lymfocytů

TLR – toll like receptory

TNF – tumor nekrotizující faktor (tumor necrosis factor)

UC – ulcerózní kolitida (Ulcerative colitis)

UDCA – kyselina ursodeoxycholová

VAP-1 – vaskulární adhezní protein 1

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Patogeneze primární sklerozující cholangitidy (PSC).....	15
Obrázek 2 ERCP - Diagnostická a terapeutická metoda.....	24
Obrázek 3 Patogeneze ulcerózní kolitidy (UC) .....	29
Obrázek 4 Graf 1 Průměrný věk pacienta .....	49
Obrázek 5 Graf 2 Průměrný věk pacienta v době diagnózy onemocnění.....	49
Obrázek 6 Graf 3 Průměrné endoskopické Mayo score .....	52
Obrázek 7 Graf 4 - Porovnání průměrů počtu erytrocytů u skupin pacientů.....	52
Obrázek 8 Graf 5 - Porovnání průměrů leukocytů u skupin pacientů .....	53
Obrázek 9 Graf 6 - Porovnání průměrů trombocytů u skupin pacientů.....	53
Obrázek 10 Graf 7 - Porovnání hladin kreatininu.....	54
Obrázek 11 Graf 8 - Porovnání hladin albuminu.....	54
Obrázek 12 Graf 9 - Porovnání celkového bilirubinu.....	55
Obrázek 13 Graf 10 - Rozdílné AST u skupin pacientů .....	55
Obrázek 14 Graf 11 - Rozdíl průměrů ALT u sledovaných skupin.....	56
Obrázek 15 Graf 12 - Rozdíl průměrných hodnot ALP .....	56
Obrázek 16 Graf 13 - Porovnání rozdílů průměrů GGT u skupin pacientů.....	57

## SEZNAM TABULEK

Tabulka 1 Klasifikace PSC .....	20
Tabulka 2 Nejčastější symptomy PSC .....	21
Tabulka 3 Autoprotilátky sdružené s PSC .....	23
Tabulka 4 Cytokiny asociované s ulcerózní kolitidou .....	31
Tabulka 5 Nejčastější symptomy UC.....	35
Tabulka 6 Montreálská klasifikace rozsahu onemocnění .....	36
Tabulka 7 Montreálská klasifikace aktivity onemocnění .....	37
Tabulka 8 Aktivita onemocnění dle Mayo skóre .....	38
Tabulka 9 Referenční hodnoty měřených parametrů .....	46
Tabulka 10 Vyhodnocování endoskopického Mayo score .....	46
Tabulka 11 Klinické rysy UC a PSC-UC pacientů .....	51