Univerzita Karlova

Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie

Tereza Kovářová

Idiopatické střevní záněty a těhotenství
Inflammatory Bowel Diseases in pregnancy

Typ závěrečné práce:

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Zuzana Krátká, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 29. 4. 2020

……..

Tereza Kovářová

Poděkování

Velké poděkování patří RNDr. Zuzaně Krátké, Ph.D., vedoucí mé bakalářské práce, za vytrvalý odborný dohled, ochotu, trpělivost a cenné rady a připomínky ke zpracování mé práce. Dále bych ráda poděkovala MUDr. Daně Ďuricové i ostatním členům výzkumného týmu, díky nimž jsem měla k dispozici recentní data, o které se má bakalářská práce opírá. Děkuji také kolegyním z Imunologické laboratoře GENNET, s.r.o. za přátelskou atmosféru a vstřícné prostředí.

Abstrakt (CZ)

Idiopatické střevní záněty jsou chronická autoimunitní onemocnění střevního traktu, která postihují tenké nebo tlusté střevo, případně konečník. Mezi tato onemocnění patří Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a jiné nespecifikované kolitidy. Jedná se o multifaktoriální onemocnění, v jehož patogenezi významnou roli hraje střevní mikroflóra, stav imunitního systému a do značné míry genetická predispozice.

IBD je nejčastěji diagnostikováno v pozdní adolescenci nebo rané dospělosti. Vzhledem k včasné diagnostice a velmi dobré medikaci je zdravotní stav pacientek s IBD natolik dobrý, že jim umožňuje uvažovat o založení rodiny. Pacientky s IBD mají sice méně dětí než běžná populace, ale nebylo u nich zjištěno signifikantně vyšší riziko neplodnosti. Předpokladem úspěšného těhotenství a porodu je stabilizovaný stav onemocnění a užívání léčby v průběhu těhotenství tak, aby nedošlo k relapsu. Specifickým problémem pacientek je dobrovolná bezdětnost z důvodů obav ze zhoršení IBD v době těhotenství či po něm, z negativního vlivu léčby či léků na plod, ale i obav z výskytu onemocnění IBD u jejich potomků.

Cílem práce je shrnutí problematiky těhotenství u pacientek s IBD a poskytnout informace i o současné situaci pacientek s IBD léčených v České republice.

Klíčová slova: idiopatické střevní záněty, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, fertilita, těhotenství

Abstract (EN)

Inflammatory bowel disease is a chronic autoimmune disease of the intestinal tract including Crohn's disease, ulcerative colitis, and other unspecified colitis. Depending on the type of disease, inflammation affects the small or large intestine or rectum. It is a multifactorial disease in which the intestinal microflora, the immune system status, and genetic predisposition are crucial.

IBD is most often diagnosed in late adolescence or early adulthood. Due to the availability of quality treatment, the health status of IBD patients also improves, allowing them to consider starting a family after the disease has calmed down. Patients have fewer children than the general population, but there was no significantly higher risk of infertility. A prerequisite for successful pregnancy and childbirth is a stable condition of the disease and the use of treatment during pregnancy to prevent relapse. A specific problem of patients is voluntary childlessness because of worries about the worsening of IBD during or after pregnancy, about negative effects of treatment on a foetus, but also an occurrence of disease in offspring

This work aims to summarize the issue of pregnancy in patients with IBD and to provide information on the current situation in patients with IBD in the Czech Republic.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, fertility, pregnancy

Seznam použitých zkratek

AMH	anti-Müllerian hormon
ANCA	anti-neutrofilní cytoplazmatická protilátka (anti-neutrophil cytoplasmatic antibody)
ASCA	protilátka proti *Saccharomyces cerevisiae* (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody)
ATB	antibiotika
ATG16L1	autophagy related 16-like 1 gen
B	B-lymfocyty
CD	Crohnova choroba (Crohn disease)
CS	císařský řez (Caesarean section)
HLA	histokompatibilní komplex (human leukocyte antigens)
IBD	idiopatické střevní záněty (inflammatory bowel disease)
IFN-γ	interferon gamma
IgA	imunoglobulin A
IL-6, IL-12, IL-18	interleukin 6, interleukin 12, interleukin 18
IPAA	ileo-pouch-anální anastomóza (ileal pouch-anal anastomosis)
IRGM	imunity-related GTPase M
Treg, (iTreg)	regulační T-lymfocyt, (intraepiteliální T-regulační lymfocyt)
IVF	in vitro fertilizace
NK	NK buňka (natural killer cell)
PSC	primární sklerózující cholangitida
T	T-lymfocyty
TLR	toll-like receptor
TNF-α	tumor necrosis factor alpha
UC	ulcerózní kolitida (ulcerative colitis)
VTE	žilní tromboembolie (venous tromboembolism)

Obsah

1 Úvod 7
2 Literární přehled 8
2.1 Obecné informace 8
2.2 Epidemiologie IBD 9
2.3 Etiologie a patogeneze IBD 10
2.4 Crohnova choroba 12
2.5 Ulcerózní kolitida 12
2.6 Nespecifické kolitidy 13
2.7 Diagnostika 14
3 Střevní zánět 15
4 IBD a reprodukce 16
4.1 Fertilita pacientek s idiopatickými střevními záněty 16
4.1.1 Průzkum fertility žen s IBD provedený v České republice 18
4.1.2 Dobrovolná bezdětnost 19
4.2 Vztah IBD a průběhu těhotenství 20
4.3 Porod 21
4.4 Kojení 22
4.5 Léčba v době těhotenství 22
4.1.3 Biologická léčba 23
5 Závěr 25
6 Seznam použité literatury 26
7 Přílohy 31

1 Úvod

Idiopatické střevní záněty, označované zkratkou IBD (z anglického Inflammatory Bowel Disease), zahrnují onemocnění označovaná jako Crohnova choroba, ulcerózní kolitida a tzv. neklasifikované kolitidy. U pacientů dochází v závislosti na celkovém klinickém stavu a na terapii k periodickému střídání aktivní fáze nemoci (relapsu) a fáze klidové (remise). Vzplanutí onemocnění se projevuje průjmem, bolestmi břicha, horečkou, nevolností či zvracením. Míra onemocnění a jeho závažnost je u pacientů rozdílná (Zbořil, 2018).

Etiologie i patogeneze IBD není dosud zcela zřejmá i přes významný pokrok v léčbě a diagnostice (Lukáš, K., 1997). Klíčovými faktory ovlivňujícími vznik a průběh onemocnění jsou střevní mikroflóra, stav imunitního systému, faktory zevního prostředí a genetické predispozice. Jak Crohnova choroba, tak ulcerózní kolitida postihují jedince především v pozdní adolescenci nebo v mladém reprodukčním věku. Právě proto může toto onemocnění významně ovlivnit plány na založení rodiny u mladých pacientů.

Pacientky s IBD mají z důvodu četných komplikací spojených se zánětem nižší fertilitu ve srovnání s běžnou populací, jak vyplývá z mnoha publikací (Martin, Kane a Feagins, 2016). Důvodem nižšího počtu dětí jsou zejména obavy o zhoršení průběhu nemoci během gravidity, strach z dědičnosti onemocnění, ale také dobrovolné rozhodnutí děti nemít (Mountifield *et al.*, 2009). Díky kvalitní léčbě, která zdravotní stav žen výrazně zlepšuje, se pravděpodobně obavy snižují a ženy častěji uvažují o založení rodiny. Důležitým krokem pro nekomplikované těhotenství je početí dítěte v době remise onemocnění, protože vysoká aktivita nemoci má negativní vliv na vývoj plodu a průběh gravidity (Kammerlander *et al.*, 2017). Medikamentózní terapie může být po konzultaci s gastroenterologem v průběhu těhotenství upravena, většinu léků je ale bezpečné užívat v průběhu těhotenství i následné laktace (Lukáš, M., 1998).

Těhotné pacientky musí být pravidelně kontrolovány gastroenterologem, gynekologem a případně dalším specialistou (nutričním terapeutem, laktačním poradcem, případně psychologem), aby se zdravotní stav pacientky po dobu těhotenství udržel co nejlepší (Ďuricová, 2018).

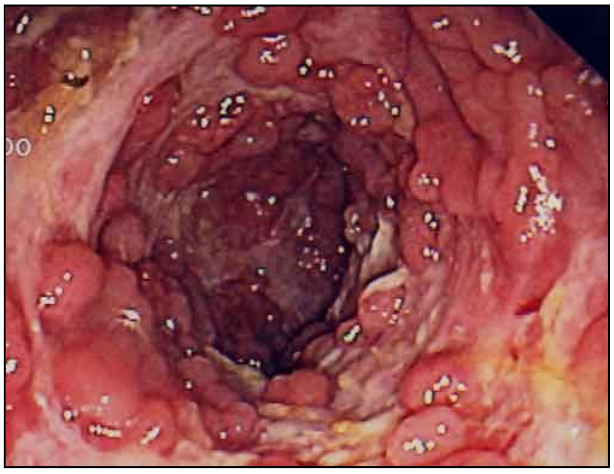
Cílem této bakalářské práce je poskytnout přehled o problematice idiopatických střevních zánětů v souvislosti s graviditou a porodem, s ohledem na aktuální situaci pacientek v České republice.

2 Literární přehled

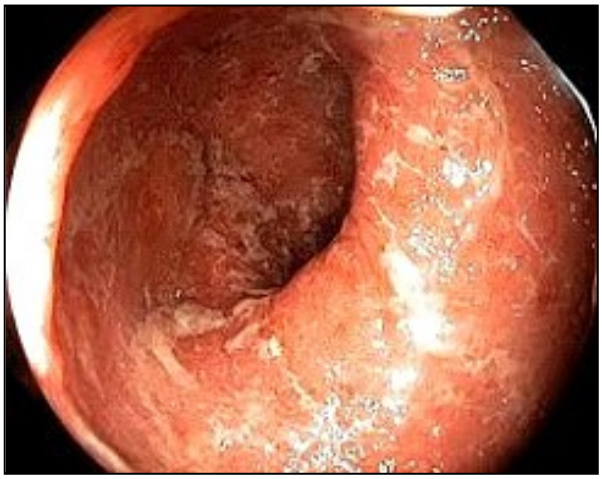
2.1 Obecné informace

Idiopatické střevní záněty (IBD) zahrnují heterogenní soubor zánětlivých projevů postihujících především tenké a tlusté střevo, často však tato onemocnění bývají doprovázena i jinými systémovými projevy (Lukáš, M., 1998). Příznaky onemocnění vedle zánětu zahrnují nevolnost, zvracení, průjmy s příměsí krve nebo hlenu, bolest břicha a horečku. Obě choroby dále mohou být komplikovány také mimostřevními projevy, do kterých řadíme postižení kůže, vaskulitidy očí a kloubů, poruchy krvetvorby a v neposlední řadě postižení jater a žlučových cest (Zbořil, 2018).

Crohnova choroba i ulcerózní kolitida jsou v publikacích popisovány společně, ačkoli se jedná o dvě odlišné jednotky. Rozdíly obou onemocnění se projevují i v jejich patogenezi (Lukáš, K., 1997). Mikroskopický profil u ulcerózní kolitidy značí iniciální změnu ve sliznici tlustého střeva, která se dále projevuje jako hemo-katarální zánět s tvorbou kryptových abscesů. Naproti tomu u Crohnovy choroby je iniciální změna v lymfatických folikulech a Peyerových plátech. Ty zduřují, vředovatí a dochází tak ke vzniku charakteristických aftoidních lézí obsahující sarkoidní granulómy (Lukáš, M., 1998).



Obrázek 1: Crohnova choroba, aftoidní léze v tenkém střevě, zdroj: www.medgadget.com



Obrázek 2: ulcerózní kolitida, kryptové abscesy v tlustém střevě, zdroj: www.rosebudendoscopy.com

Na vzniku zánětu se podílejí imunopatologické mechanismy v kombinaci s genetickými faktory a faktory vnějšího prostředí (Ambrůzová, 2012). Důsledkem patologické reakce je ztráta tolerance k intraintestinální fyziologické bakteriální flóře. Zatímco za poškozením střevní sliznice

stojí imunologická reakce IV. typu, tak za mimostřevní projevy zodpovídá hlavně tvorba imunokomplexů (Bartůňková a Vernerová, 2002).

Idiopatické střevní záněty svým nepředvídatelným střídáním období remise a relapsu ovlivňují práceschopnost, soukromé plány, cestování, sportování i rodinný život pacientů (Ďuricová *et al*., 2018). Navození a udržení remise je proto pro zkvalitnění života těchto pacientů zásadní. Medikamentózní léčba se volí podle aktivity nemoci a lokalizace zánětu. Zahrnuje kortikosteroidy, aminosilacyláty, antibiotika (ATB) a imunosupresiva (Lukáš, K., 1997). Průlomovým objevem v této problematice jistě byla biologická léčba, která obsahuje monoklonální protilátky proti prozánětlivým cytokinům (zvláště pak TNF-α), kterými jsou léčeny zejména pacienti se střední až vysokou aktivitou nemoci (Bortlík *et al*., 2016).

2.2 Epidemiologie IBD

Současná data ukazují na narůstající výskyt IBD v populaci, přičemž existuje výrazný severo-jižní gradient. Vyšší výskyt onemocnění je pozorován ve vyspělých zemích (státy Skandinávie, Velká Británie a západ USA), směrem k jihu tento trend klesá (Carbonnel *et al.*, 2009). Důvodem může být jednak zkvalitnění diagnostických metod, ale také fakt, že se jedná o civilizační choroby. Zvýšené riziko vzniku IBD je u obyvatel měst a ve vyšších socioekonomických třídách (Lukáš, M., 1998). Obě onemocnění mají bimodální věkovou distribuci. První vrchol výskytu je u mladé populace mezi 20. – 30. rokem života, druhé maximum se objevuje u pacientů ve věku 50 – 60 let (Zbořil, 2018).

Prevalence IBD v severozápadních zemích je u Crohnovy choroby 18–22 pacientů na 100 tisíc obyvatel, u ulcerózní kolitidy je 40–45 pacientů na 100 tisíc obyvatel. Incidence onemocnění v České republice činí 1,7–2 pacientů na 100 tisíc obyvatel u Crohnovy choroby, 3–5 pacientů na 100 tisíc obyvatel u ulcerózní kolitidy. Celosvětové hodnoty incidence onemocnění jsou vyšší, 3–10 nových případů IBD na 100 tisíc obyvatel ročně (Zbořil, 2018).

Mortalita je díky kvalitní léčbě relativně nízká a pohybuje se v hodnotách 0,2 – 0,4 úmrtí na 100 tisíc obyvatel ročně (Lukáš, K., 1997). Vyšší riziko úmrtí je u pacientů s výskytem nemoci před 20. rokem života, kteří mají rozsáhlé postižení tenkého střeva. Rizikovým faktorem je přítomnost kolorektálního karcinomu (Lukáš, M., 1998).

Zajímavé byly studie u emigrantů židovské populace, ve kterých byla dokázána důležitost faktorů zevního prostředí jako hlavního činitele umožňující fenotypickou manifestaci IBD.

U Židů, kteří emigrovali do USA, se objevil daleko vyšší výskyt IBD než u těch, kteří neemigrovali. K rozvoji onemocnění došlo u emigrantů až po změně socioekonomických a klimatických podmínek, což nasvědčuje tomu, že vnější faktory mohou významně ovlivnit vznik onemocnění (Yang *et al.*, 1993).

Familiární výskyt onemocnění je poměrně častý. Postižení obou rodičů znamená pro potomka 36 % riziko rozvoje zánětu. Pokud je postižený pouze jeden rodič, pak je riziko vzniku onemocnění u potomka 1,6 – 7,8 % (Bennett, Rubin a Present, 1991; Grzybowska-Chlebowczyk *et al.*, 2012). Úloha dědičnosti, resp. genetické predispozice při rozvoji obou onemocnění byla potvrzena při studiích na dvojčatech. Monozygotní dvojčata mají takřka stejnou dědičnou informaci, a proto výskyt IBD současně u obou sourozenců podporuje teorii vlivu dědičnosti (Lukáš, M., 1998). Mezi rizikové z hlediska ulcerózní kolitidy patří HLA-faktor na chromozomu 6. Geny označené za rizikové pro rozvoj Crohnovy choroby jsou IRGM a ATG16L1, důležité pro proces zvaný autofagie[1] (Loddo and Romano, 2015). Předmětem zkoumání je také gen IBD1, známý též pod názvem NOD2, který se podílí na produkci protizánětlivých cytokinů a antibakteriálních peptidů (Zbořil, 2018).

Také stravovací návyky patří k rizikovým faktorům pro rozvoj IBD. Vysoká spotřeba rafinovaného cukru a nižší konzumace ovoce a zeleniny mají negativní vliv na rozvoj onemocnění. Rizikem pro pacienty je dlouhodobá a nepravidelná pracovní doba, stres a horší hygienické návyky (Lukáš, K., 1997).

Kouření je rizikovým zejména pro vznik Crohnovy choroby, v případě ulcerózní kolitidy nebyl negativní vliv prokázán (Thomas *et al.*, 2000).

Vliv infekcí na manifestaci CD ani UC přímo prokázán nebyl, nicméně infekce paramixoviry, *Mycobacterium paratuberculosis* a *Listeria monocytogenes* mohou být rizikové (Carbonnel *et al.*, 2009).

Z dalších rizikových faktorů je možné zmínit kouření, alkohol, drogy, hormonální antikoncepci a špatný psychický stav (Lukáš, M., 1998).

2.3 Etiologie a patogeneze IBD

Současné poznatky naznačují, že za vznikem střevního zánětu stojí nepřiměřená reakce imunitního sytému střeva na mikrobiální antigeny ve spojitosti s faktory zevního prostředí a

[1] autofagie – proces, při kterém dochází k degradaci proteinů za vytvoření struktury autofagosomu

genetickými predispozicemi (Ambrůzová, 2012). Rizikové jsou pro rozvoj zánětu odchylky v různých imunitních mechanismech (protilátková a autoprotilátková cytotoxicita, imunodeficience, místní tkáňová reaktivita, poruchy v syntéze imunoglobulinů, zejména slizničního imunoglobulinu IgA). Abnormální sekrece IgA protilátek byla prokázána ale také u jiných střevních nemocí, např. celiakie (Lukáš, M., 1998). K významným mediátorům zánětu prokazatelně patří imunokomplexy, bakteriální produkty, krevní buňky, cytokiny, chemotaktické peptidy, komplement a HLA-faktor (Lukáš, K., 1997).

Mediátory zánětu	Funkce
Imunokomplexy	Imunokomplexy (antigen, protilátka a komplementový fragment), které se váží na Fc receptory fagocytů nebo aktivují komplement, spustí kaskádu patologických reakcí
Bakteriální produkty	Jsou rozpoznávány TLR, jejichž hlavní funkcí je pak indukce exprese prozánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8, TNF-α)
Krevní buňky	Ovlivňují (nejen) slizniční imunitní systém, Treg a iTreg se podílejí na udržení tolerance vůči střevním antigenům, intraepiteliální T-lymfocyty mají podíl v obraně před střevními infekcemi (zabíjejí infikované buňky střeva a produkují prozánětlivé cytokiny), monocyty a neutrofily jsou schopny fagocytózy, plazmocyty produkují protilátky
Cytokiny	Prozánětlivé cytokiny (TNF-α, IL-6, IL-12, IL-18) podporují zánětlivou reakci prostřednictvím stimulace T, B, a NK buněk
Chemotaktické peptidy	Do místa zánětu chemotakticky směrují imunokompetentní buňky (např. fagocyty)
Komplement	Fragmenty komplementu C3a a C5a slouží jako chemotaktické faktory, které do místa zánětu směrují fagocyty (neutrofily, monocyty)
HLA-faktor	Endoteliální buňky, epiteliální buňky nebo fibroblasty mohou pod vlivem cytokinů exprimovat HLA II. třídy, a tím dochází k jejich diferenciaci v antigen prezentující buňky, což může vést k prezentaci autoantigenů a k indukci autoimunitní reakce

Tabulka 1: Mediátory zánětu a jejich působení v zánětlivé reakci

2.4 Crohnova choroba

Crohnova choroba (CD) byla v roce 1932 oficiálně pojmenována podle amerického gastroenterologa Burrilla B. Crohna. Pod tímto označením je popisován chronický zánět tenkého nebo tlustého střeva postihující přednostně terminální ileum a oblast ileocekální. CD obvykle nezasahuje trávicí trubici kontinuálně, ale tvoří tzv. přeskočené úseky, kdy se zánětem postižené oblasti střídají s těmi zdravými (Zbořil, 2018).

Klinické projevy jsou u Crohnovy choroby velmi rozmanité, mezi hlavní symptomy ale patří průjem, bolesti břicha a úbytek na váze. Kterýkoli z těchto příznaků může být dominantní. Vedle toho se může CD projevovat řadou dalších symptomů, jakými jsou malabsorpce, horečka, hnisavá sekrece ve střevním traktu, tenesmy[2] i anémie. Pacient je zesláblý, bledý, má vzhled chronicky nemocného a trpí nevolnostmi a zvracením. Břicho je citlivé, jsou přítomny pocity tlaku (Lukáš, K., 1997). U vážnějších průběhů se můžeme setkat s krvácením, píštělemi, perforacemi a obstrukcemi. Vedle gastrointestinálních komplikací spojených s IBD dochází také k extraintestinálním manifestacím, které se projevují jako ekzém, aftoidní vředy, venózní trombózy, anémie, revmatoidní artritida, cirhóza jater, myokarditida apod. (Lata *et al.*, 2010).

Faktory ovlivňující průběh a vývoj onemocnění jsou věk, rozsah a závažnost nemoci v době diagnostiky a tíže symptomů v prvních projevech (Červenková, 2009). Obecně lze říci, že mezi nepříznivá kritéria dalšího průběhu nemoci patří mladý věk v době diagnostiky, přítomnost píštělí nebo abscesů během prvního nárazu nemoci, kouření a rozsáhlé postižení tenkého střeva nebo ileocekální oblasti (Lukáš, M., 1998).

Crohnova choroba se objevuje v několika fázích a periodické střídání remise a relapsu je pro ni typické. Remise může trvat v řádech měsíců, ale také let v závislosti na úspěšnosti medikamentózní terapie, životního stylu a závažnosti obtíží. Při relapsu se celkový stav pacienta se začíná zhoršovat, dochází k aktivaci zánětu a eventuálně k jeho rozšíření (Zbořil, 2018).

2.5 Ulcerózní kolitida

Ulcerózní kolitida, též nazývaná jako idiopatická proktokolitida, představuje chronický zánět tlustého střeva. Tento typ kolitidy postihuje kontinuálně celou sliznici tlustého střeva a téměř vždy zasahuje konečník. Zánět je pouze povrchový, neproniká do střevní stěny. První případ UC byl v roce 1875 popsaný britskými lékaři S. Wilksem a W. Moxonem. V Československé

[2] tenesmy – pocit neúplného vyprázdnění po defekaci

republice se o problematiku ulcerózní kolitidy nejvíce zasadil MUDr. Z. Mařatka, DrSc., který v roce 1948 vydal monografii Colitis ulcerosa, stěžejní dílo pro několik dalších generací gastroenterologů (Zbořil, 2018).

Převládajícím projevem u UC je průjem, který obvykle bývá spojen s příměsí krve nebo hlenu. Na průjmu se podílí jak vlastní zánětlivé změny, tak poruchy funkce tlustého střeva. (Lukáš, M., 1998). Dalšími příznaky onemocnění jsou bolesti v břiše, tenesmy, teplota, úbytek na váze, eventuálně bolesti v oblasti rekta a nucení na stolici (Lukáš, K., 1997). Postižení však nemusí vykazovat všechny uvedené projevy, v rámci anatomické lokalizace zánětu se příznaky různí.

Hlavními atributy pro odhad dlouhodobé prognózy UC jsou stupeň aktivity v prvním ataku a anatomický rozsah zánětu (Červenková, 2009). Vysoká aktivita nemoci v počátku predikuje těžký průběh se značnou mortalitou. Naopak slabší projev onemocnění v době stanovení diagnózy svědčí pro mírný průběh nemoci v dalším sledování. Významným nepříznivým kritériem pro predikci budoucího vývoje onemocnění je věk nad 60 let (Lukáš, M., 1998). Mezi komplikace UC patří masivní krvácení, perforace střeva a toxické megakolon, kdy část nebo celé střevo postupně otéká, stává se gangrenózním, tkáň není dostatečně zásobena krví a odumírá (Lata *et al.*, 2010). S chronickým průběhem nemoci souvisí riziko vzniku stenóz střeva[3] a vzniku píštělí[4] (Lukáš, M., 1998).

Vedle gastrointestinálních obtíží se pacienti s UC potýkají také s extraintestinálními projevy, jako jsou kožní manifestace, oční manifestace, osteoporóza, poruchy růstu a opoždění puberty, tromboembolické komplikace (Lata *et al*, 2010). K nejzávažnějším pak patří primární sklerózující cholangitida (PSC), onemocnění jater, jejíž výskyt je z 67 – 73 % spojen s IBD (Boonstra *et al.*, 2012).

2.6 Nespecifické kolitidy

Nespecifické (neklasifikovatelné) kolitidy vykazují mikroskopické i makroskopické nálezy, které jsou typické jak pro Crohnovu chorobu, tak pro ulcerózní kolitidu. Toto označení poprvé použil v roce 1978 A. Price. V současné době se jedná o 10–15 % takových případů, u kterých není možné stanovit jistou diagnózu (Lukáš, M., 1998).

[3] stenóza střeva – zúžení střeva

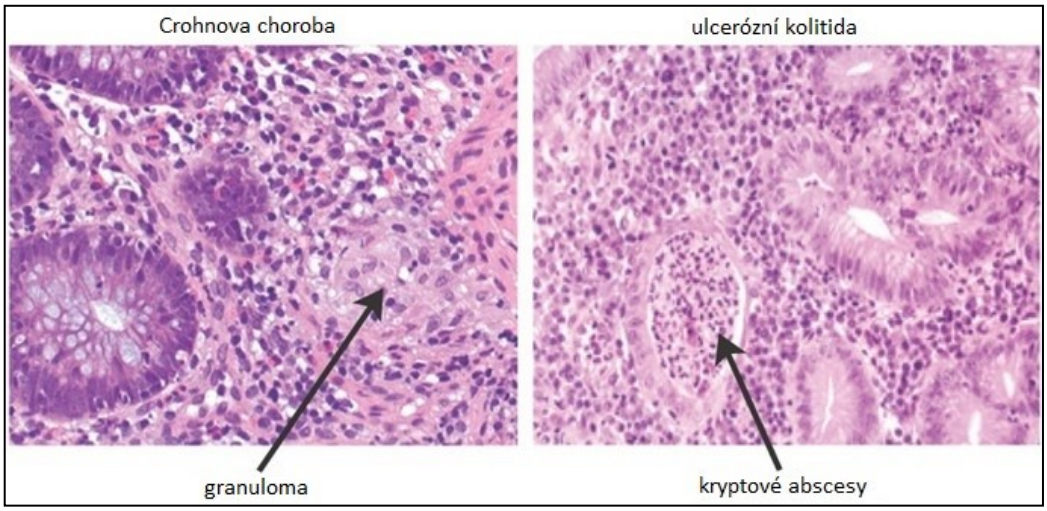
[4] píštěl – útvar ve tvaru chodbičky spojující řitní kanál s okolní kůží

Pro neklasifikované kolitidy bývají charakteristické nálezy v tračníku, kde zánět tvoří přeskočené úseky, rektální oblast bývá většinou ušetřena (Lukáš, M., 1998). Onemocnění často mívá těžší průběh, kdy je vyžadován chirurgický zákrok. Při chronickém průběhu onemocnění se větší část kolitid chová jako ulcerózní kolitida a po dlouhodobém sledování a při dostatku klinických i endoskopických informací je možné stanovit diagnózu UC nebo CD a jen malé množství pacientů nakonec zůstává nezařazeno (Lukáš, K., 1997).

2.7 Diagnostika

Pro stanovení diagnózy IBD je třeba klinických, laboratorních, endoskopických a histologických nálezů. Vyšetřeni s podezřením na IBD by měli být všichni pacienti vykazující průjmy, zácpy, tenesmy, bolesti v břiše, teploty a úbytky na váze. Obě onemocnění, Crohnova choroba i ulcerózní kolitida, se ale mohou projevovat i bez přítomnosti břišních symptomů (Lukáš, K., 1997). Vyšetřovací metody pomohou lékaři určit typ onemocnění a na základě toho nasadit léčbu. Pacienti absolvují pravidelné kontroly u svého gastroenterologa, případně u praktického lékaře (Ďuricová, 2018).

V případě ulcerózní kolitidy se v séru zjišťuje vyšší hladina ANCA protilátek (anti-neutrofilní cytoplazmatické protilátky) (Bartůňková a Vernerová, 2002). Histologicky je prokazována plazmocytóza mezi spodinou krypt a vrstvou hladké svaloviny trávicí trubice, charakteristická je přítomnost kryptových abscesů (Zbořil, 2018). Endoskopické nálezy popisují krvácivé sliznice doprovázené otokem (Lukáš, M., 1998). U Crohnovy choroby je typický výskyt protilátek proti ASCA (protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*), vyšší sedimentace krvinek, anémie (Bartůňková a Vernerová, 2002). Histologicky se zjišťuje přítomnost epiteloidních granulomů ve stěně střeva a při endoskopickém nálezu je přítomna sliznice postižená aftoidními vředy (Zbořil, 2018).



Obrázek 3: Histologický nález Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, zdroj: www.slideplayer.com

3 Střevní zánět

U IBD není prozatím patogeneze zánětu zcela probádána. Jako možné mediátory zánětu jsou označeny bakteriální produkty, chemotaktické peptidy, komplement, oxidanty (O_2^-), prozánětlivé cytokiny (IFN-γ, TNF-α) a HLA systém (Lukáš, K., 1997).

Střevní mikrobiální systém představuje jeden z hlavních faktorů v otázce ohledně rozvoje zánětu. Imunitní systém rozhoduje o tom, zda bude zahájena obranná reakce vůči střevním mikrobům nebo zda bude zajištěna tolerance. Bylo prokázáno, že střevní mikrobiota se kvalitativně i kvantitativně u zdravých jedinců a IBD pacientů liší (Kohoutová, 2013).

U nemocných s Crohnovou chorobou je nižší zastoupení bakterií rodu *Firmicutes* a naopak ve vyšším počtu se ve střevě vyskytují bakterie rodu *Escherichia* (Nishino *et al.*, 2018). Zvýšené jsou hodnoty také u protilátek proti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). K patologickým projevům mohou přispívat i některé kvasinky. Ty jsou rozeznávány pomocí receptoru Dectin-1. Po rozeznání imunitní systém zahájí vůči patogenu odpověď, dochází k sekreci prozánětlivých cytokinů a výsledkem jsou zánětlivé reakce (Chapel, Haeney a Misgah, 2018). V případě ulcerózní kolitidy se u pacientů vyskytují ve snížené míře bakterie kmene *Bacterioides*, naopak vědci zaznamenali vyšší hodnoty bakterií kmene *Proteobacteria* (Nemoto *et al.*, 2012). Otázkou zůstává, zda dochází k iniciaci zánětu v důsledku autoimunitní reakce na komenzální mikroorganismy nebo zda je tkáň poškozená v důsledku nepřiměřené reakce imunitních buněk ve sliznici střeva.

Mimo rozdíly v mikrobiálním osídlení střeva byly u IBD pacientů objeveny také abnormality v imunitních mechanismech. Pacienti mají porušenou funkci střevní bariéry (Kohoutová, 2013). U nemocných s CD byla prokázána snížená proliferační kapacita kmenových buněk epitelu, nižší produkce α-defenzinů a β-defenzinů a odchylky v expresi receptorů TLR8 a TLR9. Geny ATG16L1 a IRGM jsou téměř u všech pacientů alterovány a dochází tak k nemožnosti vytvoření autofagosomu, který běžně obklopuje patogenní mikroorganismy, což vede k jejich odstranění. Je omezena aktivita regulačních T-lymfocytů (Treg) a vedle toho zvýšená aktivita prozánětlivých subsetů Th1 a Th17 (Chapel, Haeney a Misgah, 2018).

I přes prokázané odlišnosti výskytu mikrobiálních organismů u IBD pacientů oproti zdravým jedincům nejsou doposud ucelené závěry o jejich vlivu na iniciaci zánětu. Většina informací je omezená, protože pochází pouze z malých retrospektivních výzkumů. Tato problematika si žádá

dalších studií, které by jistě byly přínosem pro epidemiologii, etiopatogenezi i samotnou léčbu idiopatických střevních zánětů.

4 IBD a reprodukce

Vzhledem k častému výskytu IBD u pacientek v reprodukčním věku je pochopitelné, že tato skutečnost ovlivňuje nejen samotné početí, ale také průběh gravidity, porodu a následné laktace. Pacientky trpící IBD mají méně dětí než běžná populace (Mountifield *et al.*, 2009). I přes mnohé studie není zcela jasně dáno, zda je fertilita u pacientek snížená vůči stejně staré populaci zdravých jedinců nebo zda je stejná, protože se výsledky studií liší. Významným faktorem jsou obavy z negativního vlivu gravidity na střevní zánět, a tím i dobrovolné rozhodnutí děti nemít. Oboje může být způsobeno hlavně nízkou informovaností pacientek (Marri, Ahn a Buchman, 2007).

Řešení vztahu idiopatických střevních zánětů a těhotenství vyžaduje rozsáhlé multioborové znalosti. Pacientky by měly být před samotným početím informovány od svých lékařů ohledně důležitosti plánování koncepce a gravidity na dobu remise a o možných rizicích spojených s přerušením medikamentózní léčby. Jedině důsledná komunikace mezi pacientkou a odborným pracovníkem může vést k bezproblémovému průběhu gravidity a porodu zdravého jedince.

4.1 Fertilita pacientek s idiopatickými střevními záněty

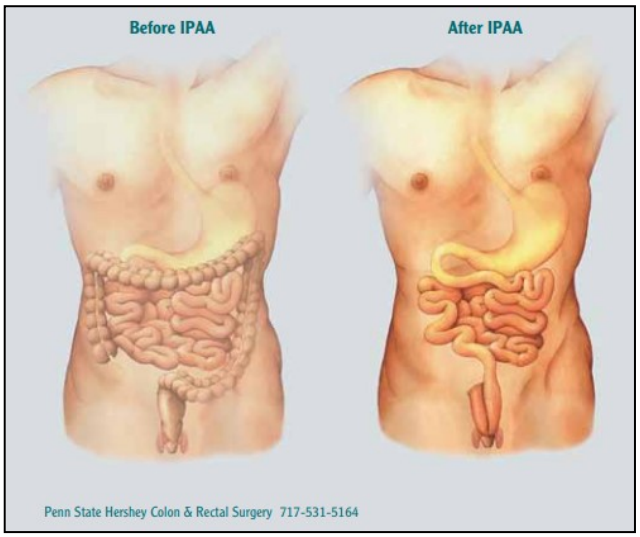
V běžné populaci postihuje infertilita (neschopnost otěhotnět) asi 15 % žen (Thoma *et al.*, 2013). Dle recentních studií se fertilita IBD pacientek od běžné populace příliš neliší (Szymańska, Kisielewski a Kierkuś, 2020). Nicméně fertilita těchto pacientek je významně ovlivněna aktivitou a rozsahem nemoci, závažností stavu pacientky a také podstoupenými chirurgickými zákroky, zejména pak IPAA[5] (ileo-pouch anální anamastóza) (Martin, Kane a Feagins, 2016; Gorgun *et al.*, 2019).

Důležitým faktorem je aktivita zánětu. V období relapsu může totiž zánětlivá reakce postihnout nejen střevo, ale také okolní orgány, včetně vejcovodů a vaječníků (Martin, Kane a Feagins, 2016). V důsledku zánětu může docházet k poklesu ovariální rezervy vajíček a k poklesu sérových hladin AMH (anti-Müllerian hormon), zvláště pak u žen starších 30 let. Tento projev se vyskytuje hlavně u pacientek s CD (Fréour *et al.*, 2012; Şenateş *et al.*, 2013).

[5] IPAA – chirurgický zákrok, při kterém dochází k odstranění tlustého střeva a rekta

Aktivní onemocnění je také spojeno s podvýživou, anémií, špatným psychickým stavem a snížením libida, což nepřímo vede k nižší fertilitě (Timmer *et al.*, 2007).

Pacientky trpící ulcerózní kolitidou jsou stejně fertilní ve srovnání se zdravou populací. Rizikovou skupinou ohledně plodnosti jsou pouze ženy, které prodělaly chirurgickou léčbu IPAA, během které dochází k odstranění tlustého střeva a rekta. Ukázalo se, že IPAA vede až k trojnásobnému snížení fertility, nejspíše v důsledku operace v malé pánvi (Waljee *et al.*, 2006; Faye *et al.*, 2019). Na riziko poklesu fertility v souvislosti s tímto zákrokem by proto pacientka měla být vždy upozorněna.



Obrázek 4: Trávicí soustava před (vlevo) a po (vpravo) provedení IPAA, zdroj: Pennstate Hershey Colon and Rectal Surgery

Vpravo je po provedení IPAA vidět resekce tlustého střeva a rekta. Ileální část tenkého střeva byla použita jako váček, který slouží k uchování odpadních látek. Váček je napojen na řitní otvor.

V případě medikamentózní léčby nebyl prokázán žádný vedlejší účinek, který by měl vliv na schopnost koncepce (Gaidos a Kane, 2017).

Ve vztahu k fertilitě se také prováděla studie zaměřená na schopnost početí metodou IVF (in vitro fertilizace). V průběhu studie podstoupilo IVF cyklus 49 žen s CD, 71 pacientek s UC, 1 pacientka s neklasifikovaným střevním zánětem a 470 kontrol (zdravých jedinců). Po prvním cyklu otěhotnělo 42,9 % pacientek s CD, 49,3 % pacientek s UC a 40,9 % kontrolních zdravých žen. K porodu zdravého jedince došlo u 57 % u pacientek s CD, 69 % u pacientek s UC a 53 % kontrol. Výsledky tedy značí, že IBD pacientky mají srovnatelně úspěšné hodnoty oplodnění pomocí metody in vitro jako zdravé ženy (Oza *et al.*, 2015).

4.1.1 Průzkum fertility žen s IBD provedený v České republice

V České republice se v loňském roce (2019) prováděl dotazníkový průzkum, který byl zaměřený na zjištění vlivu onemocnění IBD na fertilitu žen. Výzkum organizovala pacientská skupina „Pacienti IBD“ ve spolupráci s klinikou ISCARE a Imunologickou laboratoří GENNET, s.r.o. V rámci tohoto průzkumu bylo pomocí dotazníků osloveno 526 žen (ve věku 18-55 let) ve 22 gastroenterologických centrech po celé České republice. Část žen vyplnilo webovou aplikaci s dotazníkem dostupnou na stránkách organizace. Měla jsem možnost se tohoto projektu zúčastnit a pomáhala jsem se zpracováním dat z dotazníků.

Z 526 oslovených pacientek bylo 501 zařazeno do výzkumného šetření. U 67 % (337) žen byla diagnostikována Crohnova choroba, 31 % (153) pacientek bylo léčeno s ulcerózní kolitidou a 2 % (8) pacientek mělo neklasifikovaný typ IBD. 57 % (287) pacientek mělo alespoň jednoho potomka a 43 % (214) žen bylo bezdětných. Průměrný počet dětí byl 2 děti na 1 pacientku (48 %), přičemž 40 % žen mělo jednoho potomka a 2 % žen měla 3 a více dětí. Ženy s IBD měly nižší počet dětí než ženy stejné věkové populace, a to ve všech věkových kategoriích (Duricova *et al.*, 2020). Nicméně hodnota průměrné celkové plodnosti ve skupině IBD pacientek je výrazně ovlivněna vyšším počtem mladých žen v souboru (průměrný věk pacientek byl 33 let).

Věk pacientek	Plodnost IBD pacientek	Plodnost ČR - 2011
Celková plodnost	0,99	1,58
<20 let	0	0,02
20-24 let	0,05	0,14
25-29 let	0,38	0,55
30-34 let	0,91	1,25
35-39 let	1,47	1,71
40-44 let	1,72	1,87
45-49 let	1,38	1,94
50-54 let	1,66	2,02

Tabulka 2: Srovnání plodnosti žen s IBD oproti zdravé populaci, zdroj: Ďuricová *et al*.

Plodnost = průměrný počet dětí na 1 ženu se zjištěným počtem dětí

Pacientky uváděly, že skutečnost, že mají IBD, ovlivňuje jejich reprodukční plány. Až 27 % (137) žen uvedlo, že vlivem IBD přehodnotily své plány na budování rodiny a 64 z nich se rozhodlo mít méně dětí, než původně plánovaly (Duricova *et al.*, 2020).

4.1.2 Dobrovolná bezdětnost

S fertilitou IBD pacientek také nepřímo souvisí dobrovolné rozhodnutí děti nemít, které bývá v publikacích často označováno anglickým termínem „voluntary childlessness." Zdravotní stav pacientek v době aktivní fáze onemocnění je provázen velkými zdravotními komplikacemi a v některých případech může dojít i k hospitalizaci. Kvalita života pacientek je tedy značně snížena, žena je ve stresu v důsledku onemocnění, a tak se mohou prohlubovat obavy ohledně těhotenství a následné péče o dítě. V rámci české studie 67 % bezdětných žen děti plánovalo, 16 % žen ještě nebylo rozhodnutých a 16 % žen uvedlo, že děti nechtějí (Duricova *et al.*, 2020).

Pro dobrovolnou bezdětnost se rozhoduje 14–36 % IBD pacientek, kdežto v běžné populaci se tak rozhoduje 2,5–28 % žen *(Huang *et al.*, 2015). Jako důvody bývají uváděny obavy z dědičnosti onemocnění, ze zdravotních komplikací během gravidity, z léčby a z neschopnosti se během aktivity onemocnění o dítě starat (Mountifield *et al.*, 2009). Podobně tomu bylo i v naší studii. Z žen, které děti nechtěly, 58 % uvedlo IBD onemocnění jako primární důvod, 29 % žen mělo obavy z dědičnosti onemocnění a 26 % mělo obavy ze zhoršení IBD onemocnění během těhotenství (Duricova *et al.*, 2020). Stejné důvody uvádějí také IBD pacientky, které dítě počaly, ale rozhodly se pro ukončení těhotenství (Nørgård *et al.*, 2019). Selinger pak ve své studii dodává, že dobrovolná bezdětnost je také spojena s ekonomickým zajištěním (9,7 % pacientek bylo nezaměstnaných) a rodinným statutem (až 34 % respondentek bylo bez partnera) (Selinger, Ghorayeb a Madill, 2016). Za rozhodnutím děti nemít může stát i nízká informovanost žen. Pacientky, které neměly informace o možnostech koncepce a plánování rodiny, se rozhodly mít méně dětí, než původně plánovaly, nebo byly bezdětné. Přitom pouze 19,4 % pacientek navštívilo svého lékaře za účelem konzultace či léčby problémů s fertilitou (Mountifield *et al.*, 2009). V české studii dopadly výsledky lépe. S lékařem konzultovalo plánování rodiny 60,8 % pacientek (Duricova *et al.*, 2020).

Pacientky s idiopatickými střevními záněty by měly být kvalitně informovány o bezpečnosti léčby v době gravidity i o relativně nízkém riziku dědičnosti onemocnění. Odbornou edukaci

by měli provádět nejen lékaři, ale významně mohou pomoci také různé vzdělávací projekty např. pacientských skupin, které tak mohou procento dobrovolné bezdětnosti u pacientek s IBD snížit.

4.2 Vztah IBD a průběhu těhotenství

Idiopatické střevní záněty ovlivňují fertilitu žen a průběh gravidity. Zároveň hormonální a hemodynamické změny v těhotenství ovlivňují i samotné střevní záněty (Lukáš, M., 1998). Nejdůležitějším faktorem pro úspěšné zvládnutí těhotenství je aktivita nemoci v době početí. Pokud těhotenství začíná v době remise, pak má vlastní těhotenství imunosupresivní vliv na organismus, a proto je riziko recidivy stejné u těhotných pacientek jako u negravidních žen. Naopak aktivní zánětlivý proces v době početí má negativní vliv na plod a značí komplikace v průběhu gravidity (De Lima-Karagiannis, Zelinkova-Detkova a Van Der Woude, 2016; Kammerlander *et al.*, 2017). U pacientek s aktivním UC v době početí se zdravotní stav přibližně u poloviny během těhotenství zhorší, u čtvrtiny se zlepší a u čtvrtiny zůstane neměnný. Podobné nálezy byly zaznamenány i u pacientek s CD, kde třetina případů dosáhla remise, třetina zůstala stabilní a třetina se zhoršila (Hendy, Chadwick a Hart, 2015). Pedersen uvádí, že u těhotných pacientek s UC častěji docházelo k relapsům oproti pacientkám s CD, zejména pak během prvního a druhého trimestru a v období 6 měsíců po porodu (Pedersen *et al.*, 2013).

Aktivní IBD během početí může mít nepříznivé následky v podobě spontánních potratů, nízké porodní hmotnosti (< 2500 g) a předčasných porodů (před 37. týdnem) (Kammerlander *et al.*, 2017). U žen s CD bylo zjištěno 1,9krát větší riziko defektů během formování abdominální stěny plodu, naopak u žen s UC bylo zjištěno 1,5krát větší riziko vad spojených s centrálním nervovým systémem (Auger *et al.*, 2020).

Těhotné IBD pacientky také mají až dvojnásobně vyšší riziko vzniku žilní tromboembolie (VTE). Protože těhotenství samotné je hyperkoagulačním stavem, je pravděpodobné, že kombinace IBD a gravidity zesiluje riziko rozvoje VTE (Nguyen a Sam, 2008; Kim *et al.*, 2019).

V případě správného načasování má těhotenství spíše příznivý vliv na budoucí vývoj zánětu. V práci Riise byla zjištěna korelace mezi těhotenstvím a nižším počtem relapsů postpartum. Tato skutečnost by do budoucna mohla ovlivnit také počet nutných chirurgických zákroků. (Riis *et al.*, 2006) Nepřímo se těhotenství podílí na zdravotním stavu pacientky ve spojitosti s kouřením. Kouření cigaret má negativní vliv na CD a zvyšuje riziko relapsu. Během těhotenství

většinou pacientky kouří méně nebo vůbec, a to má pozitivní vliv i na střevní zánět (Thomas *et al.*, 2000). Ženy s onemocněním v remisi v době početí mají srovnatelné riziko potratů a stejné riziko nepříznivých perinatálních následků jako obecná populace *(Chadwick *et al.*, 2014).

4.3 Porod

Vedení porodu u pacientek s idiopatickými střevními záněty je stále diskutovaným tématem. Způsob porodu je do značné míry určován porodními indikacemi a preferencí pacientky (McConnell a Mahadevan, 2016). Ženy, které mají zánět v remisi a není u nich přítomna perianální forma choroby, mohou podstoupit vaginální porod (Pervez *et al.*, 2019).

Onemocnění a jeho komplikace mohou být důvodem k preferenci císařského řezu před porodem vaginální cestou. Císařský řez (CS) je až 1,5krát častější u žen s IBD ve srovnání s běžnou populací (Cornish *et al.*, 2007). Ukončení těhotenství císařským řezem bylo zvoleno u 63 % žen s UC oproti 37 % zdravých žen. Pacientky s CD měly srovnatelné počty CS (40,7 %) jako zdravé ženy (36,1 %). Výrazně preferován je císařský řez u žen s CD s anamnézou perianální choroby (83 %), přestože bylo onemocnění aktivní pouze u 2 z 59 pacientek (Burke *et al.*, 2017). Císařský řez se obecně doporučuje pouze u aktivní formy perianálního onemocnění, a to kvůli zvýšenému riziku komplikací pro matku i dítě. Další indikací vedoucí k CS je z pohledu gastroenterologů a kolorektálních chirurgů prodělání IPAA. Důvodem je riziko zhoršení fekální inkontinence při porodu vaginální cestou (Burke *et al.*, 2017). Metaanalýza dat však v této otázce nezjistila žádné dysfunkce pánevní oblasti související s vaginálním porodem (McConnell a Mahadevan, 2016).

Gomes uvádí, že způsob porodu nemá významný vliv na rozvoj zánětu ve střevech (Gomes *et al.*, 2020). Typ porodu může mít vliv na stav IBD postpartum, ale výsledky studií nejsou jednoznačné. V jedné studii ženy s CD a s aktivním perianálním onemocněním uváděly subjektivní zhoršení perianálních příznaků po vaginálním porodu (Ilnyckyj *et al.*, 1999). V jiné studii byla naopak zjištěna progrese perianálního onemocnění ve skupině po porodu císařským řezem v porovnání se skupinou žen po porodu vaginální cestou. Tedy rozvoj komplikací mohl být způsoben spíše celkovým zdravotním stavem žen postpartum než volbou porodu. Nicméně ochranný účinek CS na vývoj perianálního onemocnění v této studii prokázán nebyl z důvodu malého počtu respondentů (Smink *et al.*, 2011).

Způsob porodu by měl být u pacientek s IBD posuzován individuálně dle prodělaných chirurgických zákroků, s ohledem na důsledky poškození pánevního dna a s přihlédnutím k aktuálnímu stavu a s ohledem na budoucí funkci střev (Szymańska, Kisielewski a Kierkuś, 2020).

4.4 Kojení

Ženy s idiopatickými záněty střev mohou kojit své děti stejně jako zdravé ženy. Průměrná doba kojení je nižší u IBD pacientek než u zdravých žen (Mañosa *et al.*, 2013). Laktace není spojena se zvýšeným rizikem relapsu zánětu (Klement a Reif, 2005), naopak kojení může poskytnout ochranný účinek proti vzplanutí onemocnění v poporodním roce. Existují také omezené důkazy korelace laktace s profilem střevního mikrobiomu, které mohou mít ochranný účinek proti vývoji IBD u potomstva (Saavedra a Dattilo, 2012). Nebylo zjištěno žádné vyšší riziko infekce nebo vývojového zpoždění u kojených jedinců, jejichž matky užívaly medikaci k léčbě IBD (Matro *et al.*, 2015). Proto je vhodné podporovat ženy v kojení a je třeba cílená edukace IBD pacientek. Nutný je i další výzkum k potvrzení bezpečnosti kojení (McConnell a Mahadevan, 2016).

4.5 Léčba v době těhotenství

K nejběžnějším terapeutikům v léčbě IBD patří imunosupresiva, kortikosteroidy, aminosalicyláty a biologická léčba (Zbořil, 2018). Většina léků užívaných při léčbě idiopatických střevních zánětů je bezpečná a lze ji až na výjimky užívat i během těhotenství a laktace. Přerušena by měla být v případě těhotenství pouze léčba metotrexátem nebo thalidomedem, které jsou teratogenní a mohly by mít negativní vliv na plod. K lékům, které nejsou v období těhotenství doporučeny, patří také sulfasalazin, který může procházet placentou a může poškodit plod. Přes placentu se dostávají také kortikosteroidy, ale pouze v minimálních koncentracích, které nejsou škodlivé (Nielsen, Maxwell a Hendel, 2014). Ve větších dávkách mohou být rizikové pro předčasné narození a nízkou porodní váhu dítěte (Nørgård *et al.*, 2007). Ve starších studií se objevovaly obavy z vyššího rizika nitroděložních infekcí a orofaciálních rozštěpů u novorozenců u takto léčených pacientek (Carmichael a Shaw, 1999). Dosud však není stanovena bezpečná dávka, kterou by měly pacientky v době početí a 1. trimestru užívat (Zbořil, 2018).

Nezbytným předpokladem úspěšné gravidity je užívat léky dle doporučení lékaře a nepřerušovat léčbu, díky které se udrží zánět v remisi. Aktivní zánět škodí těhotenství, a tím i plodu více než léčba sama. Pacientky musí být v tomto směru pečlivě poučeny, aby se nebály léky užívat. Podle studie publikované v časopise Journal of Crohn's and Colitis si až 36 % respondentek myslí, že je léčba škodlivá pro plod a 42,5 % pacientek se rozhodlo léčbu přerušit bez vědomí ošetřujícího lékaře (Gallinger, Rumman a Nguyen, 2016). V našem dotazníkovém šetření jsme stejné obavy zjistili u 21 % pacientek. Ženy si nejsou dostatečně vědomé toho, že vysazení léčby znamená pro pacientku riziko vzplanutí zánětu. Důležitým krokem v péči lékaře by proto měl být důkladný rozhovor s pacientkou a vysvětlení problematiky a rizik spojených s přerušením léčby.

Chirurgická léčba je v době gravidity prováděna výjimečně, a to pouze ve vážných případech (těžké krvácení, perforace, dilatace[6] tračníku). Bohužel po kolektomii[7] provedené v době těhotenství dochází až u 60 % pacientek v pooperační fázi ke spontánním potratům (Lukáš, K., 1997).

4.1.3 Biologická léčba

Průlomovým objevem v léčbě idiopatických střevních zánětů byla biologická léčba. Jedná se o monoklonální protilátky proti některým prozánětlivým cytokinům (TNF-α, IL-12, IL-23), které blokují jejich účinek, a tím i zánět. Výhodou biologické léčby je velmi rychlý účinek, kdy během 6 týdnů dochází k navození remise nebo k významnému snížení zánětlivých procesů (Bortlík, 2016). Biologická léčba je nejúčinnějším způsobem medikamentózní léčby. V současnosti je z důvodu vysokých finančních nákladů tímto typem léku léčeno pouze 15 % IBD pacientů v České republice. Podává se pacientům se střední až vysokou zánětlivou aktivitou, kteří nereagují na léčbu imunosupresivy (Bortlík, 2016).

U pacientek v době gravidity je léčba upravena. Pokud je žena léčena anti-TNF protilátkami a otěhotní, je možné pokračovat v léčbě až do 2. trimestru. Od konce 2. trimestru protilátky aktivně prostupují placentou. V případě zhoršení stavu pacientky je možné biologickou léčbu znovu nasadit (Bortlík, 2016). Léčba anti-TNF protilátkami nemá zřejmě negativní dopad na postnatální vývoj dětí, infekční komplikace, psychomotorický vývoj, růst nebo rozvoj alergií (Ďuricová *et*

[6] dilatace – roztažení nebo rozšíření dutého orgánu

[7] kolektomie – odstranění části nebo celého tlustého střeva

al., 2019). Protilátky u dítěte vymizí do 6 měsíců od porodu. Na léčbu by se ale mělo pomýšlet v případě očkování dětí. Před očkováním živou vakcínou by se u dětí měla vyšetřit hladina protilátek proti TNF. V době laktace není užívání biologické léčby nijak omezeno. Protilátky do mateřského mléka prostupují pouze v minimálním množství nebo vůbec (Bortlík, 2016).

5 Závěr

Idiopatické střevní záněty postihují zejména mladou populaci a mohou být pro svůj multifaktoriální charakter komplikovaným onemocněním i z hlediska fertility. Pacientky mohou mít komplikace s početím, průběhem gravidity i zhoršeným průběhem IBD onemocnění.

Nejnovější studie uvádějí snížený počet dětí u IBD pacientek oproti zdravým ženám. Přímý vliv zánětu se jako příčina nižší plodnosti uvádí v malém množství případů, a to především u pacientek v akutní fázi onemocnění a u žen, které podstoupily chirurgickou léčbu IPAA. Významné však jsou obavy pacientek z dědičnosti IBD a ze zhoršení průběhu jejich zánětlivého onemocnění během gravidity. Proto je mezi IBD pacientkami řada žen, které se rozhodnou děti nemít. Faktem je, že pokud dojde ke koncepci během remise, pak pacientky většinou nemají horší průběh onemocnění, a naopak je dokonce v některých studiích uváděn příznivý vliv těhotenství na IBD onemocnění.

Pro IBD pacientky je tedy podstatná kvalitní informovanost a komunikace se svým ošetřujícím gastroenterologem, která může vést k úspěšnému početí, zvládnutí gravidity i udržení zánětu v remisi.

6 Seznam použité literatury

1. Zbořil, V. a kol. (2018) *Idiopatické střevní záněty*. Praha: Mladá fronta a. s.
2. Lukáš, M. et al. (1998) *Idiopatické střevní záněty: nejistoty, současné znalosti a klinický přístup*. Galén.
3. Lukáš, K. a spolupracovníci (1997) *Idiopatické střevní záněty: diagnostika a léčba pro praxi*. Praha: Triton.
4. Chapel, H., Haeney M. a Misgah S. (2018) *Základy klinické imunologie, 6. vydání*. Triton.
5. Lata, J. et al. (2010) *Gastroenterologie*. Galén.
6. Kohoutová, D. (2013) *Střevní mikrobiota u idiopatických střevních zánětů a kolorektálních neoplázií*. Nucleus HK.
7. Červenková, R. (2009) *Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida*. Galén.
8. Hořejší, V. *et al.* (2017) *Základy imunologie, 6. aktualizované vydání*. Triton.
9. Bartůňková, J. and Vernerová, E. (2002) *Imunologie a alergologie*. Triton.
10. Vokurka, M. a Hugo, J. (2016) *Praktický slovník medicíny*. 11. aktual. MAXDORF.
11. Martin, J., Kane, S. V. and Feagins, L. A. (2016) 'Fertility and contraception in women with inflammatory bowel disease', *Gastroenterology and Hepatology*, 12(2), pp. 101–109.
12. Mountifield, R. *et al.* (2009) 'Fear and fertility in inflammatory bowel disease: A mismatch of perception and reality affects family planning decisions', *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(5), pp. 720–725. doi: 10.1002/ibd.20839.
13. Kammerlander, H. *et al.* (2017) 'The Effect of Disease Activity on Birth Outcomes in a Nationwide Cohort of Women with Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease', *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(6), pp. 1011–1018. doi: 10.1097/MIB.0000000000001102.
14. Ďuricová, D. et al. (2018) 'Kvalita života pacientů s idiopatickými střevními záněty v České republice-multicentrická studie', *Gastroenterologie a hepatologie*, pp. 11–19. doi: 10.14735/amgh201811.
15. Ambrůzová, B. (2012) 'Nové poznatky v patogenezi Crohnovy choroby', *Vnitřní lékařství*, pp. 291–298.
16. Bortlík, M. et al. (2016) 'Doporučení pro podávání biologické terapie u idiopatických střevních zánětů: třetí, aktualizované vydání', *Gastroenterologie a hepatologie*, pp. 11–27. doi: 10.14735/amgh201611.
17. Carbonnel, F. *et al.* (2009) 'Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update.', *Gastroentérologie clinique et biologique*. Elsevier, 33 Suppl 3, pp. S145–S157. doi: 10.1016/s0399-8320(09)73150-1.

18. Yang, H. *et al.* (1993) *Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews*, *Gut*.

19. Bennett, R. A., Rubin, P. H. and Present, D. H. (1991) 'Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease', *Gastroenterology*. Elsevier Inc., 100(6), pp. 1638–1643. doi: 10.1016/0016-5085(91)90663-6.

20. Grzybowska-Chlebowczyk, U. *et al.* (2012) 'Familial occurrence of inflammatory bowel disease in children', *Gastroenterologia Polska*, 19(3), pp. 91–94. doi: 10.1016/s1873-9946(13)60690-x.

21. Loddo, I. and Romano, C. (2015) 'Inflammatory bowel disease: Genetics, epigenetics, and pathogenesis', *Frontiers in Immunology*, 6(NOV), pp. 6–11. doi: 10.3389/fimmu.2015.00551.

22. Thomas, G. A. O. *et al.* (2000) 'Role of smoking in inflammatory bowel disease: Implications for therapy', *Postgraduate Medical Journal*, 76(895), pp. 273–279. doi: 10.1136/pmj.76.895.273.

23. Boonstra, K. *et al.* (2012) 'Primary sclerosing cholangitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease', *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(12), pp. 2270–2276. doi: 10.1002/ibd.22938.

24. Nishino, K. *et al.* (2018) 'Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease', *Journal of Gastroenterology*. Springer Japan, 53(1), pp. 95–106. doi: 10.1007/s00535-017-1384-4.

25. Nemoto, H. *et al.* (2012) 'Reduced diversity and imbalance of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis', *Digestive Diseases and Sciences*, 57(11), pp. 2955–2964. doi: 10.1007/s10620-012-2236-y.

26. Marri, S. R., Ahn, C. and Buchman, A. L. (2007) 'Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease', *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(5), pp. 591–599. doi: 10.1002/ibd.20082.

27. Thoma, M. E. *et al.* (2013) 'Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach', *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc., 99(5), pp. 1324-1331.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.037.

28. Szymańska, E., Kisielewski, R. and Kierkuś, J. (2020) 'Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease - Management and Treatment Based on Current Guidelines', *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, p. 101777. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101777.

29. Gorgun, E. *et al.* (2019) 'Does laparoscopic ileal pouch-anal anastomosis reduce infertility compared with open approach?', *Surgery (United States)*. Elsevier Inc., 166(4), pp. 670–677. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.045.

30. Fréour, T. *et al.* (2012) 'Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease', *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(8), pp. 1515–1522. doi: 10.1002/ibd.21872.

31. Şenateş, E. *et al.* (2013) 'Serum anti-Müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women', *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(2). doi: 10.1016/j.crohns.2012.03.003.

32. Timmer, A. *et al.* (2007) 'Sexual Function in Persons With Inflammatory Bowel Disease: A Survey With Matched Controls', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(1), pp. 87–94. doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.018.

33. Waljee, A. *et al.* (2006) 'Threefold increased risk of infertility: A meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis', *Gut*, 55(11), pp. 1575–1580. doi: 10.1136/gut.2005.090316.

34. Faye, A. S. *et al.* (2019) 'Fertility Impact of Initial Operation Type for Female Ulcerative Colitis Patients', *Inflammatory Bowel Diseases*, XX(Xx), pp. 1–9. doi: 10.1093/ibd/izz307.

35. Gaidos, J. K. J. and Kane, S. V. (2017) 'Sexuality, Fertility, and Pregnancy in Crohn's Disease', *Gastroenterology Clinics of North America*. Elsevier Inc, 46(3), pp. 531–546. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.007.

36. Oza, S. S. *et al.* (2015) 'In Vitro Fertilization in Women With Inflammatory Bowel Disease Is as Successful as in Women From the General Infertility Population', *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier, Inc, 13(9), pp. 1641-1646.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2015.03.016.

37. *Huang, V. W. *et al.* (2015) *Does the level of reproductive knowledge specific to inflammatory bowel disease predict childlessness among women with inflammatory bowel disease?*, *Can J Gastroenterol Hepatol*.

38. Nørgård, B. M. *et al.* (2019) 'The Risk of Elective Abortion in Women with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Nationwide Cohort Study', *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press, 25(3), pp. 561–567. doi: 10.1093/ibd/izy263.

39. Selinger, C. P., Ghorayeb, J. and Madill, A. (2016) 'What factors might drive Voluntary Childlessness (VC) in women with IBD? Does IBD-specific pregnancy-related knowledge matter?', *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press, 10(10), pp. 1151–1158. doi: 10.1093/ECCO-JCC/JJW078.

40. De Lima-Karagiannis, A., Zelinkova-Detkova, Z. and Van Der Woude, C. J. (2016) 'The Effects of Active IBD During Pregnancy in the Era of Novel IBD Therapies', *American Journal of Gastroenterology*. Nature Publishing Group, 111(9), pp. 1305–1312. doi: 10.1038/ajg.2016.254.

41. Hendy, P., Chadwick, G. and Hart, A. (2015) 'IBD: reproductive health, pregnancy and lactation', *Frontline Gastroenterology*. BMJ, 6(1), pp. 38–43. doi: 10.1136/flgastro-2014-100430.

42. Pedersen, N. *et al.* (2013) 'The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: A prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women', *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 38(5), pp. 501–512. doi: 10.1111/apt.12412.

43. Auger, N. *et al.* (2020) 'Inflammatory bowel disease and risk of birth defects in offspring', *Journal of Crohn's and Colitis*. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz211.

44. Nguyen, G. C. and Sam, J. (2008) 'Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients', *American Journal of Gastroenterology*, 103(9), pp. 2272–2280. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02052.x.

45. Kim, Y. H. *et al.* (2019) 'The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis', *Medicine (United States)*. Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/MD.0000000000017309.

46. Riis, L. *et al.* (2006) 'Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease', *American Journal of Gastroenterology*, 101(7), pp. 1539–1545. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00602.x.

47. Thomas, G. A. O. *et al.* (2000) 'Role of smoking in inflammatory bowel disease: Implications for therapy', *Postgraduate Medical Journal*, 76(895), pp. 273–279. doi: 10.1136/pmj.76.895.273.

48. *Chadwick, G. A. *et al.* (2014) 'CURRICULUM BASED CLINICAL REVIEWS IBD: reproductive health, pregnancy and lactation'. doi: 10.1136/flgastro-2014.

49. McConnell, R. A. and Mahadevan, U. (2016) 'Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease: Fertility, Treatment, Delivery, and Complications', *Gastroenterology Clinics of North America*. Elsevier Inc, 45(2), pp. 285–301. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.006.

50. Cornish, J. *et al.* (2007) 'A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy', *Gut*, 56(6), pp. 830–837. doi: 10.1136/gut.2006.108324.

51. Burke, K. E. *et al.* (2017) 'Indications for Mode of Delivery in Pregnant Women with Inflammatory Bowel Disease', *Inflammatory Bowel Diseases*, 23(5), pp. 721–726. doi: 10.1097/MIB.0000000000001113.

52. Pervez, H. *et al.* (2019) 'The Impact of Inflammatory Bowel Disease on Pregnancy and the Fetus: A Literature Review.', *Cureus*, 11(9), p. e5648. doi: 10.7759/cureus.5648.

53. Frias Gomes, C. *et al.* (2020) 'Mode of Delivery Does Not Affect the Risk of Inflammatory Bowel Disease', *Digestive Diseases and Sciences*. Springer US, (0123456789). doi: 10.1007/s10620-020-06204-7.

54. Ilnyckyj, A. *et al.* (1999) 'Perianal Crohn's disease and pregnancy: Role of the mode of delivery', *American Journal of Gastroenterology*, 94(11), pp. 3274–3278. doi: 10.1016/S0002-9270(99)00596-1.

55. Smink, M. *et al.* (2011) 'Effect of childbirth on the course of Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands', *BMC Gastroenterology*, 11, pp. 0–6. doi: 10.1186/1471-230X-11-6.

56. Mañosa, M. *et al.* (2013) 'Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: A large cohort survey', *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, pp. 427–432. doi: 10.3109/00365521.2013.772229.

57. Klement, E. and Reif, S. (2005) 'Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease [4]', *American Journal of Clinical Nutrition*, 82(2), p. 486. doi: 10.1093/ajcn/82.2.486.

58. Duricova, D. *et al.* (2020) 'Fertility rate in women with inflammatory bowel disease is decreased compared to general population: first multicentre survey in the Czech republic'. Vienna, Austria: 15th Congress of ECCO.

59. Saavedra, J. M. and Dattilo, A. M. (2012) ‘Early Development of Intestinal Microbiota. Implications for Future Health’, *Gastroenterology Clinics of North America*. Elsevier Inc, 41(4), pp. 717–731. doi: 10.1016/j.gtc.2012.08.001.

60. Matro, R. *et al.* (2015) ‘Detection of Biologic Agents in Breast Milk and Implication for Infection, Growth and Development in Infants Born to Women With Inflammatory Bowel Disease: Results From the PIANO Registry’, *Gastroenterology*. AGA Institute, 148(4), p. S-141. doi: 10.1016/s0016-5085(15)30482-0.

61. Nielsen, O. H., Maxwell, C. and Hendel, J. (2014) ‘IBD medications during pregnancy and lactation’, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Publishing Group, 11(2), pp. 116–127. doi: 10.1038/nrgastro.2013.135.

62. Nørgård, B. *et al.* (2007) ‘Therapeutic drug use in women with crohn’s disease and birth outcomes: A danish nationwide cohort study’, *American Journal of Gastroenterology*, 102(7), pp. 1406–1413. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01216.x.

63. Carmichael, S. L. and Shaw, G. M. (1999) ‘Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies’, *American Journal of Medical Genetics*, 86(3), pp. 242–244. doi: 10.1002/(SICI)1096-8628(19990917)86:3<242:AID-AJMG9>3.0.CO;2-U.

64. Gallinger, Z. R., Rumman, A. and Nguyen, G. C. (2016) ‘Perceptions and attitudes towards medication adherence and pregnancy in inflammatory bowel disease’, *Journal of Crohn’s and Colitis*. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw052.

65. Duricova, D. *et al.* (2019) ‘Safety of anti-Tnf-Alpha therapy during pregnancy on long-Term outcome of exposed children: A controlled, multicenter observation’, *Inflammatory Bowel Diseases*. Oxford University Press, 25(4), pp. 789–796. doi: 10.1093/ibd/izy294.

Seznam obrázků:

66. https://www.medgadget.com/archives/img/crohn.jpg.html ‘Picture: Crohn Disease’.

67. https://www.rosebudendoscopy.com.au/ulcerative-colitis-uc.html ‘Picture: Ulcerative Colitis’.

68. Pennstate Hershey, Colon and Rectal Surgery. ‘The Ileal Pouch Anal Anastomosis’.

69. Https://slideplayer.com/slide/14018789/https://slideplayer.com/slide/14018789/‘Picture: Histology CD and UC’.

Sekundární citace jsou označeny hvězdičkou.

7 Přílohy

ISCARE

Fertility rate in women with IBD is decreased compared to general population: first multicentre survey in the Czech Republic

PACIENTI IBD

[1,2]Dana Ďuricová, [1,2,3]Martin Bortlík, [4]Zuzana Kratka, [5]Lenka Slaba, [4]Tereza Kovarova, [1]Milan Lukáš, [1,5]Martina Pfeiferova and Patient organisation Pacienti IBD z.s.

[1] IBD clinical and research centre, ISCARE, a.s., Prague, Czech Republic, [2] Institute of Pharmacology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic, [3] Department of Internal Medicine, First Faculty of Medicine, Charles University and Military University Hospital, Prague, Czech Republic, [4] Laboratory of Immunology, GENNET, Prague, Czech Republic; [5] Patient organization Pacienti IBD z.s., Prague, Czech Republic

BACKGROUND & AIM:

Several previous studies reported negative impact of inflammatory bowel disease (IBD) on reproductive plans and fertility rate. The aim of our study was to investigate for the 1st time reproductive plans and fertility rate among Czech women with IBD.

METHODS:

Study population: Between March and August 2019 consecutive women with IBD (age 18 – 55 years) from 22 centres across the whole Czech Republic were anonymously surveyed during their visit of gastroenterology centre using predefined questionnaire.

The questionnaire was created by physicians of participating centres and commented by members of Patient organisation. It was divided into 5 domains focused on patient's demographics, details on IBD and treatment, gynaecologic history, reproductive issue and patients´ knowledge on this topic.

The fertility rate was calculated as mean number of children per woman with known number of children and compared to data from the general Czech population.

RESULTS:

The questionnaire was filled-in by 501 women: median age 33 years; 67% with Crohn´s disease (CD):
- 287 (57%) already had ≥ 1 child (median 2 children; 40% born before IBD diagnosis) and 214 (43%) were childless

Fertility plans

- Having ever fear of infertility due to IBD: 281 (56%) women
- Impact of IBD on earlier reproductive plans: 137 (27%) women
  → decision not to have children at all: 18%
  → decision to have less children: 47%
  → other (mainly another timing of pregnancy): 23%
- Childless women (n=214): 67% plan children in future, 16% undecided; 16% (31) did not want any children (Figure 1)

Fertility rate

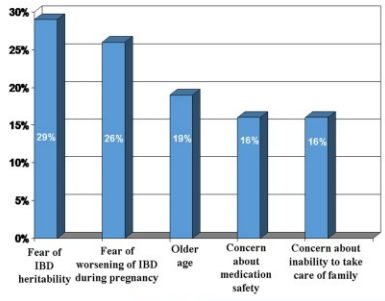
- **IBD women had lower total fertility rate than women in general Czech population: 0.99 vs. 1.67 (live birth/woman)**
- The pattern of decreased fertility among IBD females was observed in all age-specific categories - cohort fertility (Table 1)
- No significant difference in fertility rate between women with CD and UC was found (0.97 vs. 1.08; p=0.51)

Table 1. Fertility rate in individual age categories

Age (years)	Cohort fertility - IBD	Cohort fertility- general population*
< 20	0	0.02
20-24	0.05	0.16
25-29	0.38	0.55
30-34	0.91	1.25
35-39	1.47	1.71
40-44	1.72	1.87
45-49	1.58	1.94
50-54	1.66	2.02

Data on cohort fertility rate in the Czech Republic from 2011

Figure 1. Main reason for voluntary childlessness



CONCLUSION:

Fertility rate in women with IBD in our survey was decreased compared to the general population of women in the Czech Republic. The negative impact of IBD seemed to contribute most to this finding.

Příloha 1: Poster: Míra fertility u IBD pacientek ve srovnání se zdravou populací, zdroj: Duricova, D. *et al.*, citace číslo 58