

**UNIVERZITA KARLOVA**

**2. lékařská fakulta**

Autoreferát disertační práce



**Biochemické prediktory selhání terapie u dětských pacientů s IBD**

Biochemical predictors of the treatment failure in pediatric IBD patients

**Kristýna Zárubová**

Praha, 2022

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného studia doktorského studijního programu Biochemie a patobiochemie na Pediatrické klinice FN Motol a 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Školitel: Prof. MUDr. Jiří Bronský, Ph. D.

Oponenti:

Obhajoba se bude konat před komisí pro obhajoby oborové rady Biochemie a patobiochemie dne ..... v ..... od ..... hod

Předsedou komise pro obhajobu disertační práce byl jmenován:

Předseda oborové rady a garant doktorského studijního programu:

prof. MUDr. Zdeněk Kleibl, Ph. D., Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN

Děkan fakulty: prof. MUDr. Marek Babjuk, CSc.

Tato práce vznikla za podpory grantu: GA UK, projekt č. 728218 a GA UK, projekt č. 136215

S disertační prací je možno se seznámit na Oddělení Ph.D. studia děkanátu 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 (tel. 224 435 836).

## Obsah

<b>Abstrakt</b> .....	5
<b>Abstract</b> .....	6
<b>1. Úvod do problematiky</b> .....	7
<b>1.1 IBD</b> .....	7
<b>1.2 Diagnostika a klasifikace IBD</b> .....	7
1.2.1 Crohnova nemoc .....	7
1.2.2 Ulcerózní kolitida .....	8
1.2.3 IBDU .....	8
<b>1.3 Léčebné modality u IBD</b> .....	8
1.3.1 Indukční terapie u CD (farmakologická, nutriční) .....	8
1.3.2 Udržovací terapie u CD .....	9
1.3.3 Farmakologická léčba UC a IBDU .....	9
1.3.4 Chirurgická léčba CD.....	9
1.3.5 Chirurgická léčba UC .....	10
<b>1.4 Biomarkery nejčastěji užívané k diagnostice a monitoringu</b> .....	10
1.4.1 Obecné charakteristiky biomarkerů .....	10
1.4.2 Fekální laktoferin .....	10
1.4.3 CRP .....	11
1.4.4 Kalprotektin.....	11
1.4.5 Sedimentace erytrocytů .....	12
1.4.6 Krevní obraz .....	12
1.4.7 Albumin.....	12
1.4.8 Poměr CRP/ALB.....	13
1.4.9 Další markery nejčastěji využívané v souvislosti s diagnózou IBD v klinické praxi	13
<b>2. Cíle práce a hypotézy</b> .....	14
<b>2.1 Cíle práce</b> .....	14
<b>2.2 Hypotézy</b> .....	14

<b>3.</b>	<b>Použité metody</b> .....	15
3.1	Pacienti .....	15
3.2	Sběr dat .....	15
3.3	Statistický analýza.....	16
3.4	Stanovení biomarkerů.....	17
3.5	Histopatologie .....	17
<b>4.</b>	<b>Výsledky</b> .....	<b>18</b>
4.1	Projekt č. 1 .....	18
4.2	Projekt č. 2 .....	18
<b>5.</b>	<b>Diskuze</b> .....	<b>21</b>
5.1	Endoskopický relaps onemocnění .....	21
5.2	CRP .....	21
5.3	Albumin .....	22
5.4	Fekální kalprotektin .....	22
5.5	Tkáňový kalprotektin.....	22
5.6	Histopatologické nálezy.....	23
<b>6.</b>	<b>Závěr</b> .....	<b>24</b>
<b>7.</b>	<b>Souhrn</b> .....	<b>25</b>
<b>8.</b>	<b>Summary</b> .....	<b>26</b>
<b>9.</b>	<b>Použitá literatura</b> .....	<b>27</b>
<b>10.</b>	<b>Seznam publikací</b> .....	<b>39</b>
10.1	Publikace v přímé souvislosti s tématem disertační práce.....	39
10.2	Publikace s IF bez přímé souvislosti s tématem disertační práce .....	41
10.3	Publikace v časopisech bez IF .....	41
10.4	Postery a ústní sdělení .....	42

## Abstrakt

### Biochemické prediktory selhání terapie u dětských pacientů s IBD

Až 20% pacientů s IBD (inflammatory bowel diseases, zánětlivá střevní onemocnění) je diagnostikováno v dětském věku, průběh onemocnění bývá často závažnější a léčba obtížnější než u dospělých pacientů. Proto je nutno ji zahájit a případně změnit včas, aby se předešlo rozvoji komplikací.

Časně rozpoznání relapsu hraje významnou roli pro další průběh onemocnění a celkovou prognózu pacienta. Změny v laboratorních parametrech (např. hodnota fekálního kalprotektinu) mohou významně předcházet rozvoji klinických příznaků a mohou být indikací k provedení kontrolní endoskopie nebo přímo k eskalaci či změně terapie.

V této práci jsme se zaměřili zejména na pacienty po chirurgické resekci střeva, kteří tvoří jednu z rizikových skupin. Udává se, že až 70 % pacientů s Crohnovou nemocí dospěje během prvních 10 let od diagnózy k operačnímu výkonu na střevě. Dle výsledků se zdá být nadějným prediktorem relapsu onemocnění sérový albumin, který může souviset s celkovým nutričním stavem organismu. Ověřili jsme také efektivitu využití fekálního kalprotektinu a CRP jako prediktorů relapsu. Testování kalprotektinu přímo ve střevním resekátu se jako využitelný prediktor neukázalo, vyšší počet kalprotektin-pozitivních buněk na zorné pole nebyl asociován s endoskopickým relapsem onemocnění.

### **Klíčová slova**

Crohnova nemoc, ileocékální resekce, relaps, remise, prediktor, marker, kalprotektin, pediatrie

## Abstract

### Biochemical predictors of the treatment failure in pediatric IBD patients

Up to 20 % of patients with IBD (inflammatory bowel disease) is diagnosed in childhood, the course of the disease tends to often be more severe and the treatment more difficult than in case of adults. Therefore, it is necessary to commence or eventually change the treatment in order to prevent development of complications. Early detection of relapse plays significant role for further course of the disease and general prognosis of the patient. Changes to laboratory parameters (e.g. to the level of fecal calprotectin) can significantly prevent the development of clinical symptoms and may indicate the necessity for control endoscopy, further escalation or change in therapy.

The primary focus of this thesis are patients who underwent surgical bowel resection, who constitute one of the risk groups.

Studies show that as many as 70 % of patients suffering from Crohn's disease reach the point of bowel surgery within the first 10 years of the diagnosis. According to the results, a promising predictor of relapse of the disease seems to be serum albumin, which may relate to the overall nutritional status of the organism. We have also examined the effectivity of using fecal calprotectin and CRP as relapse predictors. Testing directly in the resected bowel did not prove usability of calprotectin as a predictor, as the higher levels of calprotectin-positive cells in resection margins do not correlate with development of endoscopic relapse of the disease.

### Keywords

Crohn's disease, ileocecal resection, relapse, remission, predictor, marker, calprotectin, pediatrics

# 1. Úvod do problematiky

## 1.1 IBD

Inflammatory bowel diseases (IBD), zánětlivá střevní onemocnění, můžeme definovat jako skupinu chorob, u nichž je přítomen chronický zánět v oblasti gastrointestinálního traktu, a zároveň jsou vyloučeny jiné příčiny, které mohou takový zánět způsobit. Mezi tři základní typy IBD řadíme Crohnovu nemoc (CD), ulcerózní kolitidu (UC) a neklasifikovatelné zánětlivé střevní onemocnění (IBDU). (Nevoral J. et al., 2013). Etiopatogeneze je multifaktoriální, asi u čtvrtiny pacientů je IBD diagnostikováno v dětství.

Příznaky se odvíjí od typu onemocnění, doby jeho trvání, rozsahu postižení apod. Kromě střevní symptomatologie se mohou vyskytovat i celkové příznaky nebo tzv. extraintestinální (EIM) projevy.

## 1.2 Diagnostika a klasifikace IBD

Pro přesnější definici a diagnostiku IBD u dětí používáme tzv. Revised Porto Criteria, RPC. (Levine A. et al., 2014). U pacientů s podezřením na IBD je vždy nutno vyloučit širší spektrum střevních infekcí. Mezi základní vyšetření, která může lékař v prvním kontaktu provést, patří krevní obraz, sedimentace erytrocytů (FW), C-reaktivní protein (CRP), fekální kalprotektin (F-CPT), ev. některá z imunologických vyšetření. Pokud podezření na IBD trvá, je indikováno provedení ileokoloskopie a ezofagogastroduodenoskopie s odebráním biopsií ze všech vizualizovaných oblastí gastrointestinálního traktu (GIT). Při diagnostice IBD provádíme vždy magneticko-rezonanční enterografii (MRE) k vyloučení/potvrzení postižení tenkého střeva.

### 1.2.1 Crohnova nemoc

CD je definována jako penetrující zánětlivé střevní onemocnění, které může postihnout jakoukoli část trávicího traktu, počínaje dutinou ústní (afly) až po konečník (perianální onemocnění - PCD). (Nevoral J. et al, 2013). Nejčastější

formou CD je tzv. luminální forma, tedy zánětlivé postižení střevního lumen bez dalších přidružených komplikací (striktura, píštěl). Ke zhodnocení fenotypu onemocnění se používá pařížská klasifikace z roku 2011. Mezi kritéria patří věk v době diagnózy, místo postižení, chování nemoci a hodnocení růstu.

### 1.2.2 Ulcerózní kolitida

UC je chronické zánětlivé střevní onemocnění, postihující nejčastěji celé tlusté střevo slizničním zánětem. UC je častěji diagnostikována v dospělosti a extenzivní typ onemocnění je u dětí dvakrát častější (Benchimol E. I. et al., 2011, Van Limbergen J. et al, 2008). U UC dle RPC rozlišujeme dva typy nálezu – typický a atypický. U typické UC nalezneme endoskopicky kontinuální postižení začínající v rektu. V histologickém nálezu poruchu architektiky krypt, bazální lymfoplasmocytózu a nepřítomnost granulomů.

### 1.2.3 IBDU

Tato jednotka je vyhrazena pro pacienty, kteří mají postižení kolon, ale díky přítomnosti znaků jak pro UC, tak pro CD, nelze rozhodnout, pod kterou diagnózu patří. Postupem času může dojít ke změně diagnózy směrem k oběma zmíněným. IBDU tvoří až 10 % diagnóz, jejich podíl roste s klesajícím věkem dítěte.

## 1.3 Léčebné modality u IBD

### 1.3.1 Indukční terapie u CD (farmakologická, nutriční)

Farmakologickou léčbu CD u dětí rozdělujeme na indukční (uvedení pacienta do remise) a udržovací. Výběr terapie se velmi liší dle formy, rozsahu a chování onemocnění. Mezi možné typy léčby v rámci indukce patří výlučná enterální výživa (exclusive enteral nutrition, EEN), kortikosteroidy (KS), anti-TNF- $\alpha$  terapie (infliximab, IFX a adalimumab, ADA) a thalidomid (vzácně) (Van Rheenen P. F., 2020). U PCD využíváme hlavně biologickou léčbu (BL) a chirurgické ošetření.



### 1.3.2 Udržovací terapie u CD

Základními léky pro udržení remise onemocnění jsou thiopuriny - azathioprin (AZA) a 6-merkaptopurin (6-MP), dále methotrexát (MTX), enterální výživa, anti-TNF- $\alpha$  léčba a další farmakologická léčba (ustekinumab, vedolizumab).

### 1.3.3 Farmakologická léčba UC a IBDU

Jako indukční léčba UC se využívají dle rozsahu onemocnění buď 5-aminosalicyláty (5-ASA) nebo KS. K udržovací léčbě volíme většinou thiopuriny nebo BL. Dle doporučení by měla léčba IBDU probíhat jako léčba UC stejné závažnosti.

### 1.3.4 Chirurgická léčba CD

Během 5 let od diagnózy musí, i přes optimalizovanou terapii, podstoupit chirurgický výkon pro různé komplikace téměř jedna třetina dětí (17–34 %) s CD (Vernier-Massouille G. et al., 2008, Gupta N. et al., 2006).

Indikace k chirurgické léčbě můžeme rozdělit na akutní a elektivní. Volba vhodného postupu závisí na mnoha faktorech, je nutné vždy zvážit hlavní benefity pro pacienta (Šerclová Z. et al., 2015, Bemelman W. A. et al., 2018, Amil-Dias J. et al., 2017).

Mezi operační výkony nejčastěji prováděné u IBD patří strikturoplastika, resekce tenkého střeva, ileocékální resekce, resekce tlustého střeva a ošetření PCD.

### **Pooperační sledování**

Dle tohoto doporučení ESPGHAN by se pooperačně měla u dětí s mírnějším rizikem zahájit léčba thiopuriny. U vysoce rizikových pacientů se doporučuje léčba anti-TNF- $\alpha$  preparáty. Kontrolní endoskopie je doporučena 6–9 měsíců po operaci, mezi tím jsou vhodné kontroly klinického stavu a F-CPT. V případě jeho elevace nebo zhoršení obtíží je indikována ileokoloskopie dříve (Amil-Dias J. et al., 2017).

### 1.3.5 Chirurgická léčba UC

Elektivní (plánovanou) kolektomii bychom měli zvažovat ve chvíli, kdy je pacient trvale kortikodependentní nebo je onemocnění aktivní i přes maximální možnou terapii. Třetím důvodem je nález dysplastických změn, které jsou rizikem pro rozvoj nádorového onemocnění (Turner D. et al., 2018).

## 1.4 Biomarkery nejčastěji užívané k diagnostice a monitoringu

### 1.4.1 Obecné charakteristiky biomarkerů

Existuje velmi mnoho biomarkerů, které lze teoreticky využívat u IBD, a nejedná se jen o markery biochemické. Velká část se ale v rutinní praxi nepoužívá. Navíc faktorů, které od „ideálního biomarkeru“ očekáváme, je řada a jsou odlišné pro lékaře, analytiku, pacienta a i pro toho, kdo případné vyšetření proplácí (Dragoni G. et al., 2021).

Pro detekci biomarkerů u IBD se nejčastěji používají vzorky stolice a krve.

### **Jaké markery byly u IBD testovány?**

Vzhledem k tomu, že IBD je zánětlivé onemocnění, škála použitelných markerů je velmi široká. Patří sem reaktanty akutní fáze, cytokiny, některé buňky, damage-associated molecular patterns (DAMPs), MicroRNA a další. Nejvíce využívané markery budou zmíněny krátce samostatně.

### 1.4.2 Fekální laktoferin

Studie z posledních let prokazují, že LF je u IBD využitelným markerem (Dai C. et al, 2020, Mosli M. H. et al., 2015). Nicméně stejné informace nám přináší vyšetření F-CPT a ten je také častěji využíván. Američtí autoři jako možný důvod uvádí, že F-CPT se stanovuje metodou kvantitativní ELISA, kdežto F-LF pomocí kvalitativní ELISA (Johnson L. M. et al., 2020).

### 1.4.3 CRP

CRP není marker specifický pro postižení střeva, natož pro IBD. U CD je často zvýšené při aktivním transmurálním zánětu, zároveň jej ale můžeme detekovat i u asymptomatických pacientů (Chang S. et al., 2015). Byla také potvrzena korelace CRP s aktivitou onemocnění klinickou, laboratorní, endoskopickou i histologickou (Tilakaratne S. et al., 2010, Solem C. A. et al., 2005, Kyle B. D. et al., 2021). K predikci pooperačního relapsu onemocnění není CRP vhodným samostatným markerem, výsledky studií nejsou jednoznačné (Chang S. et al., 2015).

### 1.4.4 Kalprotektin

Kalprotektin (CPT) je heterodimer, který je složený ze dvou proteinů z rodiny S100, a to z S100A8 a S100A9. CPT byl ve studiích sledován v mnoha tělních tekutinách, vč. séra, tumorech či orgánech (Abidtrup M. et al., 2015, Sahin Y. et al., 2019, Heller F. et al., 2011, Botana-Rial M. et al., 2020, Koray M. et al., 2018, Hanafy A. S. et al., 2020).

Sérový kalprotektin (S-CPT) je v současné době velmi slibným markerem, který získává své místo v diagnostice a monitorování mnoha různých onemocnění. Dle review z roku 2019 se S-CPT u IBD zdá být spíše markerem systémového zánětu, koreluje dobře s aktivitou onemocnění (Azramezani Kopi T. et al., 2019, Okada K. et al., 2019, Carlsen K. et al., Suárez Ferrer C. et al., 2019, Mori A. et al., 2021).

CPT se dá zjišťovat také přímo ve tkáních, v této práci jej označujeme jako tkáňový CPT (T-CPT). Jeho imunohistochemická detekce přímo ve střevních buňkách ale není rutinně využívanou metodou. Studií, které se tímto tématem zabývají, také není mnoho. Při srovnání pacientů s IBD a kontrolní skupiny, resp. pacientů v remisi, byl nalezen vyšší počet CPT-pozitivních buněk (Fukunaga S. et al., 2018, Liu W.B. et al., 2005). Studie z našeho pracoviště se zabývala T-CPT u dětských pacientů s nově diagnostikovanou UC a zjistila, že dobře koreluje s i histologickým nálezem. (Fabián O. et al., 2019).

F-CPT se využívá velmi často zejména v diagnostice a monitoringu IBD u dětí i dospělých. F-CPT vykazuje interindividuální i intraindividuální variabilitu (Kristensen V. et al., 2016), distribuce ve vzorku stolice je homogenní a je poměrně stabilní (Røseth A. G. et al., 1992). F-CPT ale není markerem specifickým pro IBD. F-CPT je také často využíván k predikci relapsu IBD. (Galgut B. J. et al., 2018).

#### 1.4.5 Sedimentace erytrocytů

Toto jednoduché a běžně dostupné vyšetření se využívá k diagnóze či monitoraci zánětlivých procesů. Principem této metody je tzv. penízkovatění erytrocytů. (Hashemi R. et al., 2015). Vyšetření je ale velmi nespecifické a na výsledek má vliv také řada faktorů (Ramsay E. S., Lerman M. A., 2015).

Dle výsledků metaanalýzy amerických autorů je samostatná využitelnost FW u IBD je velmi nízká. (Menees S. B. et al., 2015).

#### 1.4.6 Krevní obraz

Vyšetření krevního obrazu patří mezi nejčastěji prováděná vyšetření. Mezi základní testované elementy patří erytrocyty, leukocyty a trombocyty.

Mezi jednu z nejčastějších EIM IBD patří anémie, mechanismů jejího vzniku je více (Sjöberg D. et al., 2014, Goodhand J. R. et al., 2012).

Změny trombocytů se mohou vyskytovat nejen v jejich počtu, ale i v jiných parametrech. Trombocytóza u IBD je výsledkem kombinace více procesů (Voudoukis E. et al., 2014).

#### 1.4.7 Albumin

ALB je hlavním proteinem krevní plazmy, udává se, že tvoří kolem 60 % celkové bílkoviny. Podílí se především na udržování onkotického tlaku v cévách, vazba různých sloučenin pocházejících z organismu, vazbu cizích látek, např. léků. Potenciální důvody příčiny hypoalbuminémie u IBD jsou proteinová malnutrice, střevní ztráty, přítomnost zánětu a celkový závažný stav či sepse.

#### 1.4.8 Poměr CRP/ALB

Zajímavým, ale zatím málo využívaným markerem, resp. kombinací markerů, je podíl hodnoty CRP ke koncentraci sérového ALB (CRP/ALB). Tento poměrně nový prediktor byl již využit u jiných diagnóz (Wu J. et al., 2018, Fairclough E. et al., 2009, Kaplan M. et al., 2017, Seringec Akkececi N. et al., 2019). Studií v souvislosti s IBD není mnoho. V retrospektivní studii (100 pacientů s CD a 100 zdravých kontrol) byla využitelnost největší při rozlišování mezi aktivní a neaktivní CD (Qin G. et al., 2016), a to i jako nezávislý prediktor (Chen Y. H. et al., 2020).

#### 1.4.9 Další markery nejčastěji využívané v souvislosti s diagnózou IBD v klinické praxi

p-ANCA (protilátky proti cytoplazmě neutrofilů typ p) a ASCA (protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*) v kombinaci lze využít k rozlišení mezi UC a CD, a to s velmi vysokou specificitou – nad 90 %. Senzitivita je nižší, vyskytují se zhruba u poloviny pacientů s CD (Reese G. E. et al, 2006)

V rámci diagnostiky, monitoringu průběhu i rozvoje komplikací onemocnění a také terapie, se u pacientů s IBD provádí často také stanovení koncentrace aminotransferáz, koncentrace pankreatických enzymů, parametrů metabolismu železa, hladin léčiv, přítomnosti a hladin protilátek proti některým léčivům, koncentrace 25-hydroxyvitaminu D.

Popis konkrétního významu a využití jmenovaných markerů je nad rámec této práce.

## 2. Cíle práce a hypotézy

### 2.1 Cíle práce

Cílem obou hlavních projektů byla identifikace možných biochemických prediktorů relapsu onemocnění v anastomóze u dětských pacientů s CD, kteří podstoupili ICR. Konkrétní cíle jednotlivých projektů byly:

- Zhodnocení míry relapsu onemocnění po ICR
- Zhodnocení CRP jako prediktoru relapsu onemocnění
- Zhodnocení ALB jako prediktoru relapsu onemocnění
- Zhodnocení F-CPT jako prediktoru relapsu onemocnění
- Zhodnocení předoperační terapie jako možného prediktoru relapsu onemocnění po ICR
- Zhodnocení využitelnosti imunohistochemického stanovení CPT v resekátu po ICR jako prediktoru relapsu onemocnění

### 2.2 Hypotézy

Mezi základní hypotézy využití v této práci patří:

- Míra relapsu onemocnění po ICR u dětských pacientů odpovídá míře relapsu u dospělých
- Vysoká hladina CRP (ve 3. a 6. měsíci po operaci) predikuje relaps 6 měsíců po provedení ICR
- Nízká hladina ALB v době operačního výkonu predikuje relaps 6 měsíců po provedení ICR
- Vysoká hladina F-CPT (ve 3. a 6. měsíci po operaci) predikuje relaps 6 měsíců po provedení ICR
- Předoperační léčba není asociována s rozvojem relapsu 6 měsíců po provedení ICR
- Vysoký počet buněk pozitivních na CPT v operačním resekátu predikuje rozvoj relapsu 6 měsíců po provedení ICR

### 3. Použité metody

#### 3.1 Pacienti

Projekt č. 1 - *Endoskopická rekurence 6 měsíců po ICR u dětských pacientů s CD léčených monoterapií AZA*

Do tohoto projektu jsme zařadili dětské pacienty s diagnózou CD po ICR, kteří neměli reziduální nemoc. Museli mít také kompletní endoskopické vyšetření v intervalu do 100 dní před operací, po operaci byli léčeni monoterapií AZA a podstoupili kontrolní endoskopii po 6 měsících od ICR.

Pacientů, kteří podstoupili v tomto období ICR, bylo 47. Dvacet pacientů nebylo z různých důvodů zařazeno. Ze zbývajících 27 měli 2 pacienti komplikace na léčbě AZA, 4 pacienti přestali v průběhu sledování na kontroly docházet. Celkově tedy bylo do studie zařazeno 21 pacientů.

Projekt č. 2 - *Tkáňový kalprotektin jako prediktor rekurence onemocnění po ICR u dětských pacientů*

Do tohoto projektu jsme zařadili dětské pacienty s diagnózou CD po ICR s primární anastomózou, kteří měli provedenou kontrolní endoskopii a měli dostupné bioptické vzorky z chirurgického výkonu a endoskopické kontroly.

Do této studie jsme zařazovali pacienty nezávisle na před- i pooperační terapii. Šedesát tři pacientů podstoupilo v daném období ICR. Dle kritérií bylo do studie zařazeno 48 pacientů.

Pro zařazení do obou studií musel podepsat zákonný zástupce či pacient informovaný souhlas a obě studie byly schváleny Etickou komisí Fakultní nemocnice v Motole.

#### 3.2 Sběr dat

Projekt č. 1

Retrospektivně jsme z nemocničního informačního systému získali u vybraných pacientů data klinická, endoskopická, ze zobrazovacích metod, chirurgická, histologická. Prospektivně jsme zaznamenávali či prováděli vyšetření v době operace a během pooperačního sledování minimálně po dobu 6 měsíců, jednalo se o data klinická, laboratorní a endoskopická.

Projekt č. 2

Retrospektivně jsme z nemocničního informačního systému získali u vybraných pacientů data klinická, chirurgická, laboratorní a histologická. Prospektivně byla hodnocena data endoskopická, klinická, laboratorní a histologická.

Klinická a laboratorní data jsme hodnotili pomocí Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI), endoskopická data pomocí Rutgeerts skóre pro hodnocení relapsu v anastomóze a modifikaci Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (m-SES CD). Histologické nálezy jsme hodnotili pomocí modifikovaného Global Histology Activity Score (mGHAS).

### **3.3 Statistický analýza**

Projekt č. 1

K analýze dat v tomto projektu jsme využili statistický software „R Statistical software“ (verze 3.2.3). K porovnání naší hypotézy u kategorických dat vybraných chí kvadrátový test a chí kvadrátový test nezávislosti (R package „coin“ verze 1-1.2). Jako statisticky signifikantní hodnotu jsme určili  $p < 0,05$ .

Projekt č. 2

V tomto projektu byla analýza dat provedena pomocí statistického software R-project (R Core Team, verze 3.6.0). Univariantní asociace s kategorickým výstupem byly ověřeny pomocí logistického regresního modelu. Pro testování asociací mezi dvěma lineárními prediktory jsme použili model lineární regrese.



Adjustované modely jsme vytvořili pomocí mnohočetné logistické regrese. Výběr prediktorů pro tuto analýzu jsme provedli pouze na základě klinického rozhodnutí. Jako statisticky signifikantní hodnotu jsme určili  $p < 0,05$  a konfidenční interval 95%.

### **3.4 Stanovení biomarkerů**

Většina vzorků byla odebírána před operačním výkonem, následně při ambulantní kontrole po 3 měsících a po 6 měsících při endoskopickém výkonu. Vzorky byly odebírány dle doporučení laboratorních příruček jednotlivých pracovišť, kam byly zasílány k analýze (ALB, CRP, FW, krevní obraz, F-CPT). Imunohistochemický průkaz CPT jsme prováděli ve všech dostupných parafinových blocích z resekčních okrajů. Řezy, tloušťky 1  $\mu\text{m}$ , byly deparafinizovány a následně jsme použili protilátku proti CPT (Invitrogen, v ředění 1 : 1000). Poté byl vzorek obarven pomocí PolyDet Dab chromogenu (Dako REAL) s fyziologickým roztokem s fosfátovým pufrém. Expresi CPT jsme hodnotili pomocí počtu pozitivních buněk na zorné pole, při zvětšení 400x.

### **3.5 Histopatologie**

Kromě hodnocení bioptických vzorků pomocí mGHAS byla dále sledována přítomnost peritonitidy (floridní, chronické), submukózní plexitidy, myenterické plexitidy, přítomnost aktivního zánětu, intenzita aktivního zánětu nebo přítomnost chronického zánětu.

## 4. Výsledky

### 4.1 Projekt č. 1

Ze zařazených 21 pacientů jsme endoskopickou remisi, tedy Rutgeerts skóre < i2 6 měsíců po ICR, vyhodnotili u 13 pacientů. A to nezávisle na tom, zda byli před operací léčeni BL nebo ne.

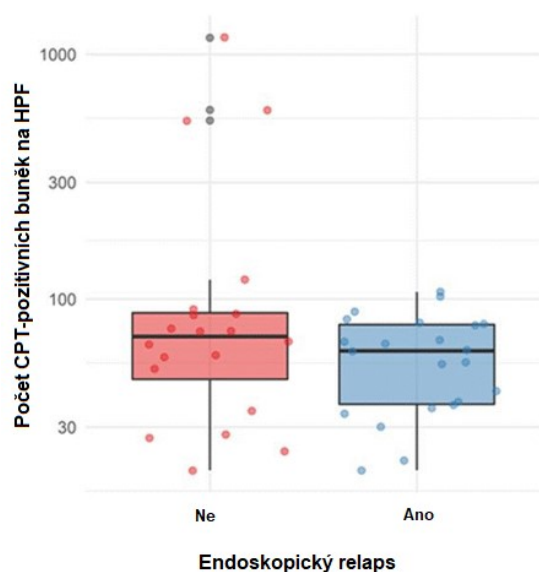
#### **Prediktory endoskopického relapsu onemocnění 6 měsíců po ICR**

Nižší koncentrace ALB v době ICR ( $p = 0,042$ ) byla asociována s častějším endoskopickým relapsem (ER) v 6. měsíci po ICR, avšak při korekci na mnohočetné testování tato asociace potvrzena nebyla. F-CPT byl během 6 měsíčního sledování vyšetřen u 62 % pacientů. Jako cut-off pro remisi jsme stanovili 100  $\mu\text{g/g}$ . 10 pacientů mělo hodnotu F-CPT v souladu s nálezem při endoskopii, tedy < 100  $\mu\text{g/g}$  a Rutgeerts skóre < i2 nebo > 100  $\mu\text{g/g}$  a Rutgeerts skóre  $\geq$  i2. Nenašli jsme asociaci PCDAI ani dalších klinických, laboratorních a chirurgických charakteristik pacientů ze souboru s Rutgeerts skóre.

### 4.2 Projekt č. 2

Ze zařazených 48 pacientů mělo během 6 měsíců od ICR ER (Rutgeerts skóre  $\geq$  i2) 52 % z nich. Průměrný věk v době resekce byl 16 let, 42 % souboru byly dívky, 81 % pacientů užívalo v době ICR AZA, 38 % pacientů mělo v léčbě metronidazol a IFX. Průměrná délka resekce byla 22 cm, výkon byl elektivní u 62 % pacientů.

Počet buněk pozitivních na CPT v proximálním resekčním okraji viz (obrázek 4.1) byl negativně asociován s nálezem ER při kontrolním vyšetření (OR = 0,969, 95% CI 0,936–0,996,  $p = 0,008$ ). Toto platí i pro celkový počet buněk v obou resekčních okrajích (OR = 0,993, 95% CI 0,972–0,9997,  $p = 0,034$ ). Oba nálezy byly shodné i po adjustaci na BL - pro proximální resekční okraj v hodnotách  $p = 0,008$  (OR = 0,971, 95% CI 0,938–0,997) a pro oba resekční okraje  $p = 0,021$  (OR = 0,993, 95% CI 0,973–0,999). Pro distální resekční okraj toto neplatí.



Legenda: HPF = zorné pole

**Obrázek 4.1 – Korelace CPT-pozitívnych buniek v proximálnom okraji resekátu (log) a endoskopického relapsu**

### Klinické parametry

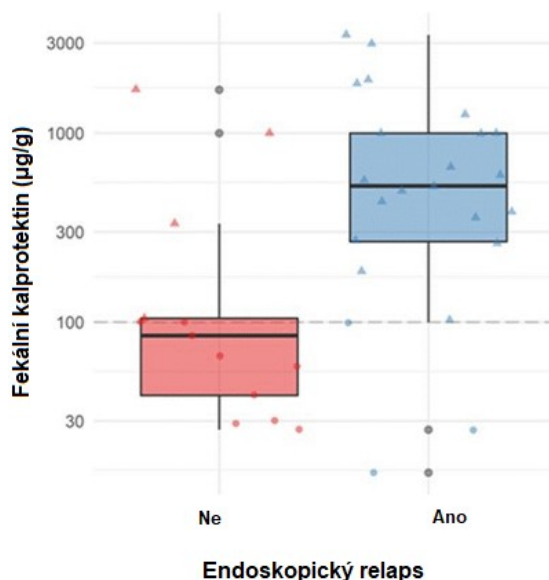
Nebyla nalezena asociace mezi věkem v době ICR a pohlavím pacienta s ER.

### Laboratorní parametry

Dva parametry v době ICR byly hraničně asociovány s ER. Jednalo se o nižší sérový ALB (OR = 0,871, 95% CI 0,36–1,009, p = 0,066) a elevaci CRP (OR = 1,02, 95% CI 0,999–1,045, p = 0,060). Pokud adjustujeme model na pooperační BL, u nižšího sérového ALB je výsledek již statisticky signifikantní (OR = 0,851, 95% CI 0,713–0,992, p = 0,039), u CRP nikoli (OR = 1,02, 95% CI 0,999–1,045, p = 0,075).

K vyšetření F-CPT jsme v době kontrolní endoskopie získali vzorek stolice od 75 % pacientů. Hodnoty log F-CPT (obrázek 4.2) byly statisticky signifikantně asociovány s přítomností ER (OR = 2,19, 95% CI 1,28–4,28, p = 0,003), ještě větší asociaci jsme našli při adjustaci na pooperační BL (OR = 2,33, 95% CI

1,37–4,79,  $p = 0,002$ ). Hodnota F-CPT  $> 100 \mu\text{g/g}$  byla velmi silně asociována s ER (OR = 15, 95% CI 3,1–96,6,  $p = 0,0005$ ). U tří pacientů byl ER přítomen i přes hodnoty F-CPT nižší než  $100 \mu\text{g/g}$ .



**Obrázek 4.2 – Asociace mezi fekálním kalprotektinem (log) a endoskopickým relapsem**

CRP bylo v době endoskopie vyšetřeno u všech pacientů. Při nález vyššího CRP jsme našli asociaci s přítomností ER –  $p < 0,001$  (OR = 2,21, 95% CI 1,353–4,385), stejně tak po adjustaci na pooperační BL (OR = 2,53, 95% CI 1,414–6,047). Pro nižší sérový ALB jsme tuto asociaci u všech pacientů dohromady nenalezli, nicméně po adjustaci modelu na pooperační BL, byly již hodnoty statisticky signifikantní –  $p = 0,011$  (OR = 0,759, 95% CI 0,5797–0,943).

### **Histopatologické parametry**

Z histopatologických parametrů jsme našli asociaci s ER pouze u peritonitidy (chronické nebo floridní),  $p = 0,048$  (OR = 4,15, 95% CI 1,015–21,599). Po adjustaci modelu na pooperační BL se ale tato asociace stává pouze hraniční,  $p = 0,052$  (OR = 4,08, 95% CI 0,988–21,390). U dalších sledovaných parametrů nebyla asociace s ER nalezena.

## 5. Diskuze

Diskuze bude rozdělena dle jednotlivých sledovaných parametrů a markerů.

### 5.1 Endoskopický relaps onemocnění

Studií hodnotících ER onemocnění u dětských pacientů s CD po ICR není mnoho. Recentní studie z roku 2021 (n = 78) zjistila po dvou letech od operace ER u 46 % pacientů (Spencer E. A. et al, 2021). Podobné výsledky měla i další studie (Hukkinen M. et al., 2016). Výrazně vyšší míru relapsu (87 %) popisuje studie z roku 2014, kde ale byla delší doba sledování, pacienti měli různou pooperační terapii a ne všichni podstoupili endoskopické vyšetření (Bobanga I. D. et al, 2014).

U dospělých je dostupných více studií. Velmi zajímavé výsledky přinesla randomizovaná kontrolovaná studie, kdy 6 měsíců po ICR mělo ER 45 % ze všech pacientů, resp. 21 % pacientů z tzv. skupiny s vysokým rizikem, a tedy léčené imunosupresivní léčbou (AZA, ADA). Mezi rizikové faktory patřil i nižší věk, což by tedy platilo i pro dětské pacienty (De Cruz P. et al., 2015). V dalších studiích se pohybuje míra ER mezi 21–47 % v závislosti na čase endoskopické kontroly a podávané léčbě (Kotze P. G. et al., 2015, Auzolle C. et al., 2018). V našich projektech jsme vyhodnotili ER 6 měsíců po ICR u 38 % (projekt č. 1) a 52 % (projekt č. 2)., což odpovídá výsledkům ostatních studií.

### 5.2 CRP

CRP lze považovat za dobrý marker aktivního onemocnění, nicméně ve srovnání s F-CPT, je jeho přesnost u pacientů po ICR horší, jak potvrzují studie a také doporučení ESPGHAN pro chirurgickou léčbu u CD (De Cruz P et al., 2021, Wright E. K. et al., 2015). V našem prvním projektu jsme signifikantní asociaci mezi CRP v době operace či v době endoskopie s ER, nenalezli. V druhém projektu ano, ale pouze v době kontrolní endoskopie, ne v době operace. Toto může odrážet možné přetrvávání systémového zánětu i přes odstranění zánětlivé

změněného úseku střeva. Na základě našich výsledků se tedy zdá, že CRP není vhodným markerem pro predikci ER.

### **5.3 Albumin**

Nižší hladina ALB byla opakovaně prokázána jako rizikový faktor peri- nebo pooperačních komplikací napříč obory (Karas P. L. et al., 2015, Berbel-Franco D. et al., 2020, Kamath A. F. et al., 2017, Kishawi D. et al., 2020, Galata C. et al., 2019).

V projektu č. 1 jsme u všech pacientů zaznamenali hladiny ALB v mezích normy. Nicméně pacienti, u kterých došlo k ER při kontrole v 6 měsících od ICR, měli ve srovnání s pacienty bez relapsu, hladiny ALB statisticky signifikantně nižší.

V projektu č. 2 jsme také zaznamenali asociaci mezi nižšími hladinami ALB v době operace a ER, ovšem pouze při adjustaci pacientů na BL. Tento nálezn může souviset s jejich horším nutričním stavem, a tedy intenzifikovanou terapií či horším průběhem onemocnění. U pacientů bez BL byla tato souvislost statisticky pouze hraniční.

### **5.4 Fekální kalprotektin**

F-CPT byl již opakovaně testován jako marker relapsu onemocnění po provedení ICR či jiného resekčního výkonu, a to jak u dětí (Hukkinen M. et al., 2016), tak u dospělých (Qiu Y. et al. 2015, Tham Y. S. et al., 2018). Dle doporučení ESPGHAN je hodnota pro určení správného času pro provedení endoskopie stanovena u dětí na  $> 100 \mu\text{g/g}$  (Amil-Dias J. et al., 2017).

V našem prvním projektu jsme tato zjištění potvrdili jen částečně, výsledek může být ale ovlivněn tím, že jsme vzorek měli jen od 62 % pacientů. Ve druhém projektu jsme již tuto asociaci potvrdili.

### **5.5 Tkáňový kalprotektin**

V projektu č. 2 jsme se zabývali imunohistochemickým stanovením CPT v resekčních okrajích střeva odstraněného při ICR. Využití této kombinace metody a studovaného vzorku není časté. Studie zabývající se přímo pacienty a resekáty po ICR prakticky neexistují ani u dětí, ani u dospělých.

U IBD pacientů byl prokázán vyšší počet CPT-pozitivních buněk oproti zdravým kontrolám (Fukunaga S. et al., 2018). Pacientům s UC se věnovala také jedna starší studie - vzorky skupiny pacientů s aktivní UC měly signifikantně vyšší koncentraci CPT oproti kontrolám či UC v remisi ( $p < 0,01$ ) (Liu W. B. et al., 2005). Ve studii našeho výzkumného týmu (Fabián O. et al., 2019) byla potvrzena dobrá korelace mezi histopatologickým nálezem a T-CPT u dětských pacientů s UC.

V naší studii jsme předpokládali pozitivní korelaci mezi vyšším počtem CPT-pozitivních buněk v okrajích resektátu a počtem pacientů s ER, tedy s Rutgeerts skóre  $\geq 2$ . Oproti původní hypotéze jsme našli asociaci negativní. Pro tento nález nemáme žádné patofyziologické vysvětlení, nicméně mohl být způsobený statistickou odchylkou díky nižšímu počtu vyšetřovaných pacientů. Současně lze také uvažovat o vlivu délky resekce. Standardně se resekuje střevo v makroskopicky „zdravé“ tkáni. Nelze tedy vyloučit i podíl mikroskopického zánětu, který není viditelný při operaci. Stejný výsledek jsme zaznamenali i při adjustaci na BL, nezdá se tedy, že by jedním ze zavádějících faktorů byl typ pooperační léčby. Nelze také vyloučit, že námi zvolená metoda hodnocení histopatologického vzorku, tedy počet CPT-pozitivních buněk v nejvíce postižené části vzorku, není optimální. Z výsledků naší studie tedy nelze pro predikci ER po ICR toto vyšetření doporučit.

## **5.6 Histopatologické nálezy**

Na základě publikovaných dat patří mezi nález predikující ER přítomnost myenterické plexitidy (Misteli H. et al., 2015, Lemmens B. et al., 2017, Ferrante M. et al., 2006). Tento nález jsme v naší studii nepotvrdili. Naopak jsme našli dosud nepopsanou asociaci mezi přítomností chronické či floridní peritonitidy a ER, pro potvrzení tohoto nálezu jsou ovšem třeba další studie.

## 6. Závěr

Ačkoli není u pediatrických pacientů s CD dostupných příliš mnoho dat, která by se týkala ER po ICR, zdá se, že je podobně častý jako u dospělých (38–87 % dle studií). Tomuto rozmezí odpovídají i výsledky našich projektů – 38 % a 52 %. Předoperační terapie, dle našich výsledků, na míru relapsu vliv nemá a je možné, při splnění určitých podmínek, nepokračovat v BL.

CRP je snadno dostupný a levný marker, který je vhodný pro monitorování aktivity onemocnění. Dle našich výsledků nicméně není ideální využívat jej k predikci či včasné detekci relapsu onemocnění po ICR.

Zajímavým prediktorem, který je dle našeho názoru do budoucna nadějný, je sérový ALB. Dle našich výsledků jeho koncentrace v době operace koreluje s vyšším rizikem relapsu onemocnění 6 měsíců po ICR. Přestože jsme nezaznamenali koncentrace mimo normu, pacienti s relapsem onemocnění na léčbě AZA jej měli předoperačně významně nižší, totéž se týkalo v druhém projektu pacientů na anti-TNF- $\alpha$  terapii (tedy předpokládaný těžší průběh onemocnění). Tato naše hypotéza se tedy potvrdila.

Předpokládaný význam využití F-CPT jsme v prvním projektu nepotvrdili, nicméně toto mohlo souviset s nízkým počtem vzorků, které jsme měli k dispozici. V druhém projektu již zvýšení F-CPT během sledování znamenalo statisticky signifikantní přítomnost ER.

Zcela novým sledovaným markerem bylo imunohistochemické stanovení CPT ve střevních buňkách resekátů po ICR. Oproti původní hypotéze očekávaná vyšší hodnota CPT-pozitivních buněk v distálním i proximálním okraji nekorelovala s nálezy ER při kontrole v 6 měsících. Podle tohoto markeru tedy nelze v současné době predikovat případné zvýšené riziko ER 6 měsíců po ICR.

Ideálním schématem pro pooperační sledování pacientů je tedy monitorace F-CPT v kombinaci s dalšími zánětlivými markery (např. CRP) a klinickým stavem.



## 7. Souhrn

Incidence IBD v pediatrické populaci celosvětově narůstá, konkrétní a ovlivnitelné rizikové faktory tohoto multifaktoriálního onemocnění, i přes intenzivní výzkum v mnoha oblastech, v současné době neznáme.

Chirurgické řešení CD je nedílnou součástí její terapie, ačkoli není považováno za kauzální. Dle některých dat v dětském věku podstoupí operační výkon až 1/3 pacientů. Právě nižší věk při diagnóze onemocnění má vyšší riziko rozvoje komplikací a závažnějšího průběhu. Nejčastějším prováděným výkonem je ileocékální resekce, léčebné protokoly se u dětí a dospělých liší. Dospělí pacienti, kteří jsou považováni za nízké rizikové, lze ponechat bez imunosupresivní terapie. Pediatrické pacienty naopak považujeme za více rizikové, a proto jsou léčeni imunosupresivní medikací i po operaci. Standardně se provádí kontrolní endoskopické vyšetření 6–9 měsíců od ICR.

Brzká detekce počínajícího relapsu onemocnění po předchozím operačním výkonu je zásadním faktorem pro včasnou úpravu terapie. F-CPT je známý jako velmi dobrý marker, který předchází rozvoji klinických příznaků, jak bylo potvrzeno mnoha studiemi u dospělých a méně u dětských pacientů. Toto zjištění jsme také v projektu č.2 potvrdili. Při trvající elevaci F-CPT je nutné provést kontrolní endoskopii dříve, než ve stanoveném intervalu. CRP je markerem spíše systémové aktivity zánětu, nicméně k brzkému hodnocení relapsu onemocnění nebo jeho predikci po operaci u pacientů po ICR vhodný není, jak potvrdila i velká studie u dospělých pacientů - POCER.

Imunohistochemické měření CPT ve tkáních je velmi málo užívanou metodou. U pacientů po ICR pro hodnocení resekatu nejsou známa žádná dostupná data. Dle našich výsledků vyšší počet CPT-positivních buněk v resekcích okrajích resekatu nekoreluje s rozvojem endoskopického relapsu onemocnění.

## 8. Summary

The incidence of IBD in pediatric population is growing worldwide and the specific and controllable risk factors of this multifactorial disease are currently unknown despite intensive research in many areas.

Although it is not considered causal, the CD surgical procedures are an integral part of the therapy. Certain data suggests that in their childhood, up to 1/3 of patients undergo a surgical intervention. The low age of patients at the time of diagnosis is the crucial risk factor.

The most frequently performed procedure is ileocecal resection, for which the therapeutic protocols differ between children and adults. Adult patients, which are considered to be low risk, do not have to use immunosuppressive therapy. Pediatric patients, on the other hand, are perceived to be at a higher risk, and thus are subject to immunosuppressive therapy even after undergoing surgery. Standardly, the control endoscopy is performed 6-9 months after the ICR. Early detection of onset relapse of the disease after previous surgical intervention is a crucial factor for timely change in therapy. F-CPT is regarded as a good marker which precedes development of clinical symptoms, as has been confirmed by many studies in adults, and fewer studies in pediatric patients. This finding was also confirmed in project no. 2 of this thesis. In case of persistent elevation of F-CPT, it is necessary/imperative to perform control endoscopy earlier than in previously established interval. CRP serves mostly as a marker of systemic activity of inflammation, however it is not useful for early evaluation of relapse or its prediction in patients after ICR, as confirmed by the extensive study in adult patients – POCER. Immunohistochemical measurement of CPT in tissue is a scarcely used method. There are no known data available for evaluation of resection in patients after ICR. According to our results, higher levels of CPT-positive cells in resection margins do not correlate with development of endoscopic relapse of the disease.

## 9. Použitá literatura

1. American gastroenterological association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003;125(5):1503-7. doi:10.1016/j.gastro.2003.08.024.
2. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;41(1):1-7. doi:10.1097/01.mpg.0000163736.30261.82.
3. Abildtrup M, Kingsley GH, Scott DL. Calprotectin as a biomarker for rheumatoid arthritis: a systematic review. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(5):760-70. doi:10.3899/jrheum.140628.
4. Adler J, Dong S, Eder SJ, Dombkowski KJ. Perianal Crohn Disease in a Large Multicenter Pediatric Collaborative. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(5):e117-e24. doi:10.1097/mpg.0000000000001447.
5. Agaoglu RT, Celik OY, Yakut K, Celen S, Caglar AT. Maternal serum calprotectin level in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2021;47(10):3456-63. doi:10.1111/jog.14925.
6. Alempijević T, Štulić M, Popovic D, Culafic D, Dragasevic S, Milosavljevic T. The role of fecal calprotectin in assessment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Acta gastro-enterologica Belgica*. 2014;77(3):302-5.
7. Alende-Castro V, Alonso-Sampedro M et al. Factors influencing erythrocyte sedimentation rate in adults: New evidence for an old test. *Medicine*. 2019;98(34):e16816. doi:10.1097/md.00000000000016816.
8. Aloï M, D'Arcangelo G, Bramuzzo M, Gasparetto M, Martinelli M, Alvisi P et al. Effect of Early Versus Late Azathioprine Therapy in Pediatric Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2016;22(7):1647-54. doi:10.1097/mib.0000000000000828.
9. Ambe PC, Gödde D, Bönicke L, Papadakis M, Störkel S, Zirngibl H. Calprotectin could be a potential biomarker for acute appendicitis. *Journal of translational medicine*. 2016;14(1):107. doi:10.1186/s12967-016-0863-3.
10. Ambe R, Campbell L, Cagir B. A comprehensive review of strictureplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*. 2012;16(1):209-17. doi:10.1007/s11605-011-1651-2.
11. Amil-Dias J, Kolacek S, Turner D, Pærregaard A, Rintala R, Afzal NA et al. Surgical Management of Crohn Disease in Children: Guidelines From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;64(5):818-35. doi:10.1097/mpg.0000000000001562.
12. Annese V, Andreoli A, Andriulli A, Dinca R, Gionchetti P, Latiano A et al. Familial expression of anti-Saccharomyces cerevisiae Mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(8):2407-12. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.04043.x.
13. Aomatsu T, Imaeda H, Matsumoto K, Kimura E, Yoden A, Tamai H et al. Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(8):941-8. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04805.x.
14. Assa A, Bronsky J, Kolho KL, Zarubova K, de Meij T, Ledder O et al. Anti-TNF $\alpha$  Treatment After Surgical Resection for Crohn's Disease Is Effective Despite Previous Pharmacodynamic Failure. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(5):791-7. doi:10.1097/mib.0000000000001050.
15. Auzolle C, Nancey S, Tran-Minh ML et al. Male gender, active smoking and previous intestinal resection are risk factors for post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease: results from a prospective cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2018;48(9):924-32. doi:10.1111/apt.14944.
16. Ayling RM, Kok K. Fecal Calprotectin. *Advances in clinical chemistry*. 2018;87:161-90. doi:10.1016/bs.acc.2018.07.005.
17. Azramezani Kopi T, Shahrokh S, Mirzaei S, Asadzadeh Aghdaei H, Amini Kadijani A. The role of serum calprotectin as a novel biomarker in inflammatory bowel diseases: a review study. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2019;12(3):183-9.
18. Baba R, Yashiro K, Nagasako K, Obata H. Significance of serum sialic acid in patients with Crohn's disease. *Gastroenterologia Japonica*. 1992;27(5):604-10. doi:10.1007/bf02774974.
19. Baldassarre ME, Altomare MA, Fanelli M, Carbone D, Di Bitonto G, Mautone A et al. Does calprotectin represent a regulatory factor in host defense or a drug target in inflammatory disease? *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2007;7(1):1-5. doi:10.2174/187153007780059441.
20. Banerjee S, Bishop WP. Evolution of thiopurine use in pediatric inflammatory bowel disease in an academic center. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;43(3):324-30. doi:10.1097/01.mpg.0000228135.31793.9f.
21. Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM, Serclova Z, et al. ECCO-ESCP Consensus on Surgery for Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018;12(1):1-16. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx061.
22. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(1):423-39. doi:10.1002/ibd.21349.

23. Berbel-Franco D, Lopez-Delgado JC, Putzu A, Esteve F, Torrado H, Farrero E et al. The influence of postoperative albumin levels on the outcome of cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic surgery*. 2020;15(1):78. doi:10.1186/s13019-020-01133-y.
24. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Annals of surgery*. 2000;231(1):38-45. doi:10.1097/0000658-200001000-00006.
25. Beyazit Y, Koklu S, Tas A, Purnak T, Sayilir A, Kurt M et al. Serum adenosine deaminase activity as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's & colitis*. 2012;6(1):102-7. doi:10.1016/j.crohns.2011.07.010.
26. Biancone L, Fantini M, Tosti C, Bozzi R, Vavassori P, Pallone F. Fecal alpha 1-antitrypsin clearance as a marker of clinical relapse in patients with Crohn's disease of the distal ileum. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2003;15(3):261-6. doi:10.1097/00042737-200303000-00009.
27. Birimberg-Schwartz L, Zucker DM, Akriv A, Cucchiara S, Cameron FL, Wilson DC et al. Development and Validation of Diagnostic Criteria for IBD Subtypes Including IBD-unclassified in Children: a Multicentre Study From the Pediatric IBD Porto Group of ESPGHAN. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(9):1078-84. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx053.
28. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(47):48487-90. doi:10.1074/jbc.R400025200.
29. Bobanga ID, Bai S, Swanson MA, Champagne BJ, Reynolds HJ, Delaney CP et al. Factors influencing disease recurrence after ileocolic resection in adult and pediatric onset Crohn's disease. *American journal of surgery*. 2014;208(4):591-6. doi:10.1016/j.amjsurg.2014.06.008.
30. Bonheur JL, Braunstein J, Korelitz BI, Panagopoulos G. Anal skin tags in inflammatory bowel disease: new observations and a clinical review. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(9):1236-9. doi:10.1002/ibd.20458.
31. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S et al. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2006;4(6):744-53. doi:10.1016/j.cgh.2006.03.010.
32. Botana-Rial M, Vázquez-Iglesias L, Casado-Rey P, Cadena MP, Andrade-Olivié MA, Abal-Arca J et al. Validation of Calprotectin As a Novel Biomarker For The Diagnosis of Pleural Effusion: a Multicentre Trial. *Scientific reports*. 2020;10(1):5679. doi:10.1038/s41598-020-62388-y.
33. Boyle BM, Kappelman MD, Colletti RB, Baldassano RN, Milov DE, Crandall WV. Routine use of thiopurines in maintaining remission in pediatric Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(27):9185-90. doi:10.3748/wjg.v20.i27.9185.
34. Bronsky J, Copova I, Kazeka D, Lerchova T, Mitrova K, Pospisilova K et al. Adalimumab versus infliximab in pediatric patients with Crohn's disease: A propensity-score analysis and predictors of treatment escalation. *Clinical and translational gastroenterology*. 2022. doi:10.14309/ctg.0000000000000490.
35. Buisson A, Vazeille E, Minet-Quinard R, Goutte M, Bouvier D, Goutorbe F et al. Faecal chitinase 3-like 1 is a reliable marker as accurate as faecal calprotectin in detecting endoscopic activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2016;43(10):1069-79. doi:10.1111/apt.13585.
36. Cakir M, Ozgenc F, Yusekkaya HA, Ecevit CO, Yagci RV. Steroid response in moderate to severe pediatric ulcerative colitis: a single center's experience. *World journal of pediatrics : WJP*. 2011;7(1):50-3. doi:10.1007/s12519-011-0245-0.
37. Carlsen K, Malham M, Hansen LF, Petersen JJH, Paerregaard A, Houen G et al. Serum Calprotectin in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease-A Pilot Investigation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019;68(5):669-75. doi:10.1097/mpg.0000000000002244.
38. Clerc F, Novokmet M, Dotz V, Reiding KR, de Haan N, Kammeijer GSM et al. Plasma N-Glycan Signatures Are Associated With Features of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2018;155(3):829-43. doi:10.1053/j.gastro.2018.05.030.
39. Colman RJ, Lawton RC, Dubinsky MC, Rubin DT. Methotrexate for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(10):2135-41. doi:10.1093/ibd/izy078.
40. Copova I, Hradsky O, Zarubova K, Gonsorcikova L, Potuznikova K, Lerchova T et al. Fecal calprotectin is not a clinically useful marker for the prediction of the early nonresponse to exclusive enteral nutrition in pediatric patients with Crohn disease. *European journal of pediatrics*. 2018;177(11):1685-93. doi:10.1007/s00431-018-3228-5.
41. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(3):364-8. doi:10.1136/gut.2004.043406.

42. Costello R, Patel R, Humphreys J, McBeth J, Dixon WG. Patient perceptions of glucocorticoid side effects: a cross-sectional survey of users in an online health community. *BMJ open*. 2017;7(4):e014603. doi:10.1136/bmjopen-2016-014603.
43. Czub E, Herzig KH, Szaflarska-Popawska A, Kiehne K, Socha P, Woś H et al. Fecal pyruvate kinase: a potential new marker for intestinal inflammation in children with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2007;42(10):1147-50. doi:10.1080/00365520701320513.
44. da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, Citty SW et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020;35(2):178-95. doi:10.1002/ncp.10474.
45. Dai C, Jiang M, Sun MJ, Cao Q. Fecal Lactoferrin for Assessment of Inflammatory Bowel Disease Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2020;54(6):545-53. doi:10.1097/mcg.0000000000001212.
46. Day AS, Judd T, Lemberg DA, Leach ST. Fecal M2-PK in children with Crohn's disease: a preliminary report. *Digestive diseases and sciences*. 2012;57(8):2166-70. doi:10.1007/s10620-012-2215-3.
47. de Bruyn M, Arijis I, De Hertogh G, Ferrante M, Van Assche G, Rutgeerts P et al. Serum Neutrophil Gelatinase B-associated Lipocalin and Matrix Metalloproteinase-9 Complex as a Surrogate Marker for Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(12):1079-87. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv148.
48. De Cruz P, Hamilton AL, Burrell KJ, Gorelik A, Liew D, Kamm MA. Endoscopic Prediction of Crohn's Disease Postoperative Recurrence. *Inflammatory bowel diseases*. 2021. doi:10.1093/ibd/izab134.
49. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9976):1406-17. doi:10.1016/s0140-6736(14)61908-5.
50. de Haan JJ, Smeets MB, Pasterkamp G, Arslan F. Danger signals in the initiation of the inflammatory response after myocardial infarction. *Mediators of inflammation*. 2013;2013:206039. doi:10.1155/2013/206039.
51. de Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, Kramer RE, Kader HA. Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;57(3):401-12. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a025ee.
52. D'Inca R, Dal Pont E, Di Leo V, Benazzato L, Martinato M, Lamboglia F et al. Can calprotectin predict relapse risk in inflammatory bowel disease? *The American journal of gastroenterology*. 2008;103(8):2007-14. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01870.x.
53. Donato R, Cannon BR, Sorci G, Riuzzi F, Hsu K, Weber DJ et al. Functions of S100 proteins. *Current molecular medicine*. 2013;13(1):24-57.
54. Dragoni G, Innocenti T, Galli A. Biomarkers of Inflammation in Inflammatory Bowel Disease: How Long before Abandoning Single-Marker Approaches? *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2021;39(3):190-203. doi:10.1159/000511641.
55. Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, Mitrova K, Durilova M, Kozeluhova J et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. *Inflammatory bowel diseases*. 2019;25(4):789-96. doi:10.1093/ibd/izy294.
56. El-Asmar K, El-Shafei E, Abdel-Latif M, AbouZeid A, El-Behery M. Surgical aspects of inflammatory bowel diseases in pediatric and adolescent age groups. *International journal of colorectal disease*. 2016;31(2):301-5. doi:10.1007/s00384-015-2388-2.
57. Ellemunter H, Engelhardt A, Schüller K, Steinkamp G. Fecal Calprotectin in Cystic Fibrosis and Its Relation to Disease Parameters: A Longitudinal Analysis for 12 Years. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(4):438-42. doi:10.1097/mpg.0000000000001544.
58. Fabian O, Hradsky O, Lerchova T, Mikus F, Zamecnik J, Bronsky J. Limited clinical significance of tissue calprotectin levels in bowel mucosa for the prediction of complicated course of the disease in children with ulcerative colitis. *Pathology, research and practice*. 2019;215(12):152689. doi:10.1016/j.prp.2019.152689.
59. Fabian O, Hradsky O, Potuznikova K, Kalfusova A, Krskova L, Hornofova L et al. Low predictive value of histopathological scoring system for complications development in children with Crohn's disease. *Pathology, research and practice*. 2017;213(4):353-8. doi:10.1016/j.prp.2017.01.009.
60. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clinical medicine (London, England)*. 2009;9(1):30-3. doi:10.7861/clinmedicine.9-1-30.
61. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):681-8.e1. doi:10.1053/j.gastro.2013.11.024.
62. Ferrante M, de Hertogh G, Hlavaty T, D'Haens G, Penninckx F, D'Hoore A et al. The value of myenteric plexitis to predict early postoperative Crohn's disease recurrence. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1595-606. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.025.

63. Fouda I, Obaid ZM, Hegazy SF, Samir Abd Al-Samie H, Nofal A. Calprotectin in acne vulgaris: A possible contributory role. *Journal of cosmetic dermatology*. 2021;20(2):621-5. doi:10.1111/jocd.13574.
64. Fukunaga S, Kuwaki K, Mitsuyama K, Takedatsu H, Yoshioka S, Yamasaki H et al. Detection of calprotectin in inflammatory bowel disease: Fecal and serum levels and immunohistochemical localization. *International journal of molecular medicine*. 2018;41(1):107-18. doi:10.3892/ijmm.2017.3244.
65. Galata C, Kienle P, Weiss C, Seyfried S, Reißfelder C, Hardt J. Risk factors for early postoperative complications in patients with Crohn's disease after colorectal surgery other than ileocecal resection or right hemicolectomy. *International journal of colorectal disease*. 2019;34(2):293-300. doi:10.1007/s00384-018-3196-2.
66. Galgut BJ, Lemberg DA, Day AS, Leach ST. The Value of Fecal Markers in Predicting Relapse in Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in pediatrics*. 2017;5:292. doi:10.3389/fped.2017.00292.
67. García-Sánchez V, Iglesias-Flores E, González R, Gisbert JP, Gallardo-Valverde JM, González-Galilea A et al. Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(2):144-52. doi:10.1016/j.crohns.2009.09.008.
68. Ghavami S, Rashedi I, Dattilo BM, Eshraghi M, Chazin WJ, Hashemi M et al. S100A8/A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway. *Journal of leukocyte biology*. 2008;83(6):1484-92. doi:10.1189/jlb.0607397.
69. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflammatory bowel diseases*. 2009;15(8):1190-8. doi:10.1002/ibd.20933.
70. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(3):513-9. doi:10.1002/ibd.21740.
71. Goyal A, Zheng Y, Albenberg LG, Stoner NL, Hart L, Alkhouri R et al. Anemia in Children With Inflammatory Bowel Disease: A Position Paper by the IBD Committee of the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2020;71(4):563-82. doi:10.1097/mpg.0000000000002885.
72. Gross SR, Sin CG, Barraclough R, Rudland PS. Joining S100 proteins and migration: for better or for worse, in sickness and in health. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2014;71(9):1551-79. doi:10.1007/s00018-013-1400-7.
73. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, Kirschner BS, Baldassano RN, Winter HS et al. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1069-77. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.003.
74. Hanafy AS, Mohamed MS, Alnagar AA. Ascitic Calprotectin as an early predictor of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhotic ascites. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2020;146(12):3207-14. doi:10.1007/s00432-020-03363-y.
75. Hanai H, Iida T, Takeuchi K, Arai H, Arai O, Abe J et al. Nutritional therapy versus 6-mercaptopurine as maintenance therapy in patients with Crohn's disease. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2012;44(8):649-54. doi:10.1016/j.dld.2012.03.007.
76. Hashemi R, Majidi A, Motamed H, Amini A, Najari F, Tabatabaey A. Erythrocyte Sedimentation Rate Measurement Using as a Rapid Alternative to the Westergren Method. *Emergency (Tehran, Iran)*. 2015;3(2):50-3.
77. Heller F, Frischmann S, Grünbaum M, Zidek W, Westhoff TH. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(10):2347-55. doi:10.2215/cjn.02490311.
78. Hirten RP, Shah S, Sachar DB, Colombel JF. The Management of Intestinal Penetrating Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2018;24(4):752-65. doi:10.1093/ibd/izz108.
79. Hojsak I, Mišak Z, Jadrešin O, Močić Pavić A, Kolaček S. Methotrexate is an efficient therapeutic alternative in children with thiopurine-resistant Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2015;50(10):1208-13. doi:10.3109/00365521.2015.1031166.
80. Hradsky O, Copova I, Zarubova K, Durilova M, Nevorál J, Maminak M et al. Seroprevalence of Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus, and Polyomaviruses in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(11):3399-407. doi:10.1007/s10620-015-3764-z.
81. Hradsky O, Copova I, Zarubova K, Nevorál J, Bronsky J. Time to Relapse in Children with Crohn's Disease Treated with Azathioprine and Nutritional Therapy or Corticosteroids. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(7):2041-50. doi:10.1007/s10620-016-4103-8.
82. Hradsky O, Kazeka D, Copova I, Lerchova T, Mitrova K, Pospisilova K et al. Risk factors for dermatological complications of anti-TNF therapy in a cohort of children with Crohn's disease. *European journal of pediatrics*. 2021;180(9):3001-8. doi:10.1007/s00431-021-04077-0.

83. Hradsky O, Ohem J, Zarubova K, Mitrova K, Durilova M, Kotalova R et al. Disease activity is an important factor for indeterminate interferon- $\gamma$  release assay results in children with inflammatory bowel disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(3):320-4. doi:10.1097/mpg.0000000000000205.
84. Hradsky O, Soucek O, Maratova K, Matyskova J, Copova I, Zarubova K et al. Supplementation with 2000 IU of Cholecalciferol Is Associated with Improvement of Trabecular Bone Mineral Density and Muscle Power in Pediatric Patients with IBD. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(4):514-23. doi:10.1097/mib.0000000000001047.
85. Hsu K, Champaiboon C, Guenther BD, Sorenson BS, Khammanivong A, Ross KF et al. ANTI-INFECTIVE PROTECTIVE PROPERTIES OF S100 CALGRANULINS. *Anti-inflammatory & anti-allergy agents in medicinal chemistry*. 2009;8(4):290-305. doi:10.2174/187152309789838975.
86. Hukkinen M, Pakarinen MP, Merras-Salmio L, Koivusalo A, Rintala R, Kolho KL. Fecal calprotectin in the prediction of postoperative recurrence of Crohn's disease in children and adolescents. *Journal of pediatric surgery*. 2016;51(9):1467-72. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.01.017.
87. Husain N, Tokoro K, Popov JM, Naides SJ, Kwasny MJ, Buchman AL. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(3):246-51. doi:10.1097/MCG.0b013e3182582cdb.
88. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6. doi:10.1053/j.gastro.2006.12.003.
89. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-74.e2. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.046.
90. Hyams JS, Lerer T, Mack D, Bousvaros A, Griffiths A, Rosh J et al. Outcome following thiopurine use in children with ulcerative colitis: a prospective multicenter registry study. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(5):981-7. doi:10.1038/ajg.2010.493.
91. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(10):Cd000067. doi:10.1002/14651858.CD000067.pub3.
92. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(40):11246-59. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11246.
93. Chen CC, Huang JL, Chang CJ, Kong MS. Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(5):541-7. doi:10.1097/MPG.0b013e318262a718.
94. Chen YH, Wang L, Feng SY, Cai WM, Chen XF, Huang ZM. The Relationship between C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Disease Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology research and practice*. 2020;2020:3467419. doi:10.1155/2020/3467419.
95. Choy PY, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(9):Cd004320. doi:10.1002/14651858.CD004320.pub3.
96. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008;133(2):235-49. doi:10.1016/j.cell.2008.02.043.
97. Jarlborg M, Courvoisier DS, Lamacchia C, Martinez Prat L, Mahler M, Bentow C et al. Serum calprotectin: a promising biomarker in rheumatoid arthritis and axial spondyloarthritis. *Arthritis research & therapy*. 2020;22(1):105. doi:10.1186/s13075-020-02190-3.
98. Jaspers GJ, Verkade HJ, Escher JC, de Ridder L, Taminiau JA, Rings EH. Azathioprine maintains first remission in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(9):831-6. doi:10.1097/01.mib.0000232470.00703.67.
99. Johnson LM, White SK, Schmidt RL. Are calprotectin and lactoferrin equivalent screening tests for inflammatory bowel disease? *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;510:191-5. doi:10.1016/j.cca.2020.07.021.
100. Jones J, Loftus EV, Jr., Panaccione R, Chen LS, Peterson S, McConnell J et al. Relationships between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2008;6(11):1218-24. doi:10.1016/j.cgh.2008.06.010.
101. Joshi S, Lewis SJ, Creanor S, Ayling RM. Age-related faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Annals of clinical biochemistry*. 2010;47(Pt 3):259-63. doi:10.1258/acb.2009.009061.
102. Jou JM, Lewis SM, Briggs C, Lee SH, De La Salle B, McFadden S. ICSH review of the measurement of the erythrocyte sedimentation rate. *International journal of laboratory hematology*. 2011;33(2):125-32. doi:10.1111/j.1751-553X.2011.01302.x.

103. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud NB, Feki M et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(3):340-5. doi:10.1097/MEG.0b013e32832bab49.
104. Kamath AF, Nelson CL, Elkassabany N, Guo Z, Liu J. Low Albumin Is a Risk Factor for Complications after Revision Total Knee Arthroplasty. *The journal of knee surgery*. 2017;30(3):269-75. doi:10.1055/s-0036-1584575.
105. Kaplan M, Ates I, Akpinar MY, Yuksel M, Kuzu UB, Kacar S et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis. *Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPDI*. 2017;16(4):424-30. doi:10.1016/s1499-3872(17)60007-9.
106. Karas PL, Goh SL, Dhital K. Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2015;21(6):777-86. doi:10.1093/icvts/ivv247.
107. Kathiresan S, Larson MG, Vasani RS, Guo CY, Gona P, Keaney JF, Jr. et al. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation*. 2006;113(11):1415-23. doi:10.1161/circulationaha.105.591271.
108. Kell DB, Heyden EL, Pretorius E. The Biology of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein That Can Help Defend Against Viruses and Bacteria. *Front Immunol*. 2020;11:1221. doi:10.3389/fimmu.2020.01221.
109. Kishawi D, Schwarzman G, Mejia A, Hussain AK, Gonzalez MH. Low Preoperative Albumin Levels Predict Adverse Outcomes After Total Joint Arthroplasty. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2020;102(10):889-95. doi:10.2106/jbjs.19.00511.
110. Kolho KL, Alftan H. Concentration of fecal calprotectin in 11,255 children aged 0-18 years. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2020;55(9):1024-7. doi:10.1080/00365521.2020.1794026.
111. Kolho KL, Alftan H, Hämäläinen E. Effect of bowel cleansing for colonoscopy on fecal calprotectin levels in pediatric patients. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(6):751-3. doi:10.1097/MPG.0b013e31825f4c77.
112. Koray M, Atalay B, Akgul S, Oguz FS, Mumcu G, Saruhanoglu A. Relationship between salivary calprotectin levels and recurrent aphthous stomatitis: A preliminary study. *Nigerian journal of clinical practice*. 2018;21(3):271-5. doi:10.4103/njcp.njcp\_23\_17.
113. Kotze PG, Yamamoto T, Danese S, Suzuki Y et al. Direct retrospective comparison of adalimumab and infliximab in preventing early postoperative endoscopic recurrence after ileocaecal resection for Crohn's disease: results from the MULTIPER database. *Journal of Crohn's & colitis*. 2015;9(7):541-7. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv055.
114. Kristensen V, Malmström GH, Skar V, Røseth A, Moum B. Clinical importance of faecal calprotectin variability in inflammatory bowel disease: intra-individual variability and standardisation of sampling procedure. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016;51(5):548-55. doi:10.3109/00365521.2015.1117650.
115. Kugathasan S, Denson LA, Walters TD, Kim MO, Marigorta UM, Schirmer M et al. Prediction of complicated disease course for children newly diagnosed with Crohn's disease: a multicentre inception cohort study. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10080):1710-8. doi:10.1016/s0140-6736(17)30317-3.
116. Kushner I, Rzewnicki D, Samols D. What does minor elevation of C-reactive protein signify? *The American journal of medicine*. 2006;119(2):166.e17-28. doi:10.1016/j.amjmed.2005.06.057.
117. Kyle BD, Agbor TA, Sharif S, Chauhan U, Marshall J, Halder SLS et al. Fecal Calprotectin, CRP and Leucocytes in IBD Patients: Comparison of Biomarkers With Biopsy Results. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2021;4(2):84-90. doi:10.1093/jcag/gwaa009.
118. Langhorst J, Boone J, Lauche R, Rueffer A, Dobos G. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *Journal of Crohn's & colitis*. 2016;10(7):786-94. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw044.
119. Lazzarini M, Martellosi S, Magazzù G, Pellegrino S, Lucanto MC, Barabino A et al. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *Jama*. 2013;310(20):2164-73. doi:10.1001/jama.2013.280777.
120. Leclerc E, Fritz G, Vetter SW, Heizmann CW. Binding of S100 proteins to RAGE: an update. *Biochimica et biophysica acta*. 2009;1793(6):993-1007. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.016.
121. Lee JL, Yoon YS, Yu CS. Treatment Strategy for Perianal Fistulas in Crohn Disease Patients: The Surgeon's Point of View. *Annals of coloproctology*. 2021;37(1):5-15. doi:10.3393/ac.2021.02.08.
122. Lee YG, Hong J, Lee PH, Lee J, Park SW, Kim D et al. Serum Calprotectin Is a Potential Marker in Patients with Asthma. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(43):e362. doi:10.3346/jkms.2020.35.e362.
123. Lemmens B, de Buck van Overstraeten A, Arijs I, Sagaert X, Van Assche G, Vermeire S et al. Submucosal Plexitis as a Predictive Factor for Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients with Crohn's Disease Undergoing a Resection with Ileocolonic Anastomosis: Results from a Prospective Single-centre Study. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(2):212-20. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw135.



124. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(6):795-806. doi:10.1097/mpg.0000000000000239.
125. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(4):235-41.
126. Li T, Chen RR, Gong HP, Wang BF, Wu XX, Chen YQ et al. FGL2 regulates IKK/NF- $\kappa$ B signaling in intestinal epithelial cells and lamina propria dendritic cells to attenuate dextran sulfate sodium-induced colitis. *Molecular immunology*. 2020;117:84-93. doi:10.1016/j.molimm.2019.11.001.
127. Lillehei CW, Leichtner A, Bousvaros A, Shamberger RC. Restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in children. *Diseases of the colon and rectum*. 2009;52(9):1645-9. doi:10.1007/DCR.0b013e3181a8fd5f.
128. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Procalcitonin in inflammatory bowel disease: Drawbacks and opportunities. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(47):8283-90. doi:10.3748/wjg.v23.i47.8283.
129. Liu WB, Lü YM, Jin Z, Yang XL. [Expression of calprotectin in colon mucosa and fecal of patients with ulcerative colitis]. *Beijing da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Peking University Health sciences*. 2005;37(2):179-82.
130. Lubega J, Davies TJ. A comparison of serum mucoprotein with serum alpha 1 acid glycoprotein, haptoglobin, and alpha 1 antitrypsin assays in monitoring inflammatory bowel disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1990;188(1):59-69. doi:10.1016/0009-8981(90)90146-j.
131. Machahua C, Guler SA, Horn MP, Planas-Cerezales L, Montes-Worboys A, Geiser TK et al. Serum calprotectin as new biomarker for disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis: a cross-sectional study in two independent cohorts. *BMJ open respiratory research*. 2021;8(1). doi:10.1136/bmjresp-2020-000827.
132. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology*. 2005;128(5):1172-8. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.020.
133. Malham M, Carlsen K, Riis L, Paerregaard A, Vind I, Fenger M et al. Plasma calprotectin is superior to serum calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in ulcerative Colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2019;54(10):1214-9. doi:10.1080/00365521.2019.1665097.
134. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(10):1894-9. doi:10.1002/ibd.22861.
135. Maor I, Rainis T, Lanir A, Lavy A. Adenosine deaminase activity in patients with Crohn's disease: distinction between active and nonactive disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23(7):598-602. doi:10.1097/MEG.0b013e328346e205.
136. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119(4):895-902. doi:10.1053/gast.2000.18144.
137. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(3):444-54. doi:10.1038/ajg.2015.6.
138. Miller DT, Zee RY, Suk Danik J, Kozłowski P, Chasman DI, Lazarus R et al. Association of common CRP gene variants with CRP levels and cardiovascular events. *Annals of human genetics*. 2005;69(Pt 6):623-38. doi:10.1111/j.1529-8817.2005.00210.x.
139. Misteli H, Koh CE, Wang LM, Mortensen NJ, George B, Guy R. Myenteric plexitis at the proximal resection margin is a predictive marker for surgical recurrence of ileocaecal Crohn's disease. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2015;17(4):304-10. doi:10.1111/codi.12896.
140. Mori A, Mitsuyama K, Sakemi R, Yoshioka S, Fukunaga S, Kuwaki K et al. Evaluation of Serum Calprotectin Levels in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *The Kurume medical journal*. 2021;66(4):209-15. doi:10.2739/kurumemedj.MS664009.
141. Morowitz DA, Allen LW, Kirsner JB. Thrombocytosis in chronic inflammatory bowel disease. *Annals of internal medicine*. 1968;68(5):1013-21. doi:10.7326/0003-4819-68-5-1013.
142. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2015;110(6):802-19; quiz 20. doi:10.1038/ajg.2015.120.
143. Naismith GD, Smith LA, Barry SJ, Munro JI, Laird S, Rankin K et al. A prospective evaluation of the predictive value of faecal calprotectin in quiescent Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*. 2014;8(9):1022-9. doi:10.1016/j.crohns.2014.01.029.

144. Nancey S, Boschetti G, Moussata D, Cotte E, Peyras J, Cuerq C et al. Neopterin is a novel reliable fecal marker as accurate as calprotectin for predicting endoscopic disease activity in patients with inflammatory bowel diseases. *Inflammatory bowel diseases*. 2013;19(5):1043-52. doi:10.1097/MIB.0b013e3182807577.
145. Nancey S, Perret-Liaudet A, Moussata D, Graber I, Boschetti G, Renaud B et al. Urinary neopterin is a valuable tool in monitoring Crohn's disease activity. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(11):1548-54. doi:10.1002/ibd.20510.
146. Nevorál J, Kotalová R, Hradský O, Valtrůva V, Zarubová K, Lastovická J et al. Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines. *European journal of pediatrics*. 2013. doi:10.1007/s00431-013-2215-0.
147. Nguyen DL, Palmer LB, Nguyen ET, McClave SA, Martindale RG, Bechtold ML. Specialized enteral nutrition therapy in Crohn's disease patients on maintenance infliximab therapy: a meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2015;8(4):168-75. doi:10.1177/1756283x15578607.
148. Nikolaus S, Schulte B, Al-Massad N, Thieme F, Schulte DM, Bethge J et al. Increased Tryptophan Metabolism Is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1504-16.e2. doi:10.1053/j.gastro.2017.08.028.
149. Nikolaus S, Waetzig GH, Butzin S, Ziolkiewicz M, Al-Massad N, Thieme F et al. Evaluation of interleukin-6 and its soluble receptor components sIL-6R and sgp130 as markers of inflammation in inflammatory bowel diseases. *International journal of colorectal disease*. 2018;33(7):927-36. doi:10.1007/s00384-018-3069-8.
150. Ning L, Li S, Gao J, Ding L, Wang C, Chen W et al. Tenascin-C Is Increased in Inflammatory Bowel Disease and Is Associated with response to Infliximab Therapy. *BioMed research international*. 2019;2019:1475705. doi:10.1155/2019/1475705.
151. Ohem J, Hradský O, Zarubová K, Copová I, Bukovská P, Prusa R et al. Evaluation of Infliximab Therapy in Children with Crohn's Disease Using Trough Levels Predictors. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2018;36(1):40-8. doi:10.1159/000477962.
152. Oikonomou KA, Kapsoritakis AN, Theodoridou C, Karangelis D et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in inflammatory bowel disease: association with pathophysiology of inflammation, established markers, and disease activity. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(5):519-30. doi:10.1007/s00535-011-0516-5.
153. Okada K, Okabe M, Kimura Y, Itoh H, Ikemoto M. Serum S100A8/A9 as a Potentially Sensitive Biomarker for Inflammatory Bowel Disease. *Laboratory medicine*. 2019;50(4):370-80. doi:10.1093/labmed/lmz003.
154. Olafsdottir I, Nemeth A, Lörinc E, Toth E, Agardh D. Value of Fecal Calprotectin as a Biomarker for Juvenile Polyps in Children Investigated With Colonoscopy. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2016;62(1):43-6. doi:10.1097/mpg.0000000000000893.
155. Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2014;74(3):254-8. doi:10.3109/00365513.2013.879732.
156. Palder SB, Shandling B, Bilik R, Griffiths AM, Sherman P. Perianal complications of pediatric Crohn's disease. *Journal of pediatric surgery*. 1991;26(5):513-5. doi:10.1016/0022-3468(91)90694-o.
157. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(8):Cd006884. doi:10.1002/14651858.CD006884.pub3.
158. Peterson CG, Eklund E, Taha Y, Raab Y, Carlson M. A new method for the quantification of neutrophil and eosinophil cationic proteins in feces: establishment of normal levels and clinical application in patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(7):1755-62. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05837.x.
159. Peura S, Fall T, Almqvist C, Andolf E, Hedman A, Pershagen G et al. Normal values for calprotectin in stool samples of infants from the population-based longitudinal born into life study. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2018;78(1-2):120-4. doi:10.1080/00365513.2017.1420216.
160. Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP et al. Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2010;16(6):953-61. doi:10.1002/ibd.21152.
161. Pinto-Lopes P, Afonso J, Pinto-Lopes R, Rocha C, Lago P, Gonçalves R et al. Serum Dipeptidyl Peptidase 4: A Predictor of Disease Activity and Prognosis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2020;26(11):1707-19. doi:10.1093/ibd/izz319.
162. Polites SF, Potter DD, Moir CR, Zarroug AE, Stephens MC, Tung J et al. Long-term outcomes of ileal pouch-anal anastomosis for pediatric chronic ulcerative colitis. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(10):1625-9. doi:10.1016/j.jpedsurg.2015.03.044.
163. Pospisilova K, Siroka J, Karaskova E, Hradský O, Lerchova T, Zarubová K et al. Is It Useful to Monitor Thiopurine Metabolites in Pediatric Patients with Crohn's Disease on Combination Therapy? A Multicenter Prospective Observational Study. *Paediatric drugs*. 2021;23(2):183-94. doi:10.1007/s40272-021-00439-1.

164. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2003;15(5):573-4; author reply 4. doi:10.1097/00042737-200305000-00021.
165. Prideaux L, De Cruz P, Ng SC, Kamm MA. Serological antibodies in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflammatory bowel diseases*. 2012;18(7):1340-55. doi:10.1002/ibd.21903.
166. Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A et al. Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(7):949-54. doi:10.1002/ibd.20412.
167. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L et al. Serum Albumin and C-Reactive Protein/Albumin Ratio Are Useful Biomarkers of Crohn's Disease Activity. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2016;22:4393-400. doi:10.12659/msm.897460.
168. Qiu Y, Mao R, Chen BL, He Y, Zeng ZR, Xue L et al. Fecal calprotectin for evaluating postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(2):315-22. doi:10.1097/mib.0000000000000262.
169. Ramsay ES, Lerman MA. How to use the erythrocyte sedimentation rate in paediatrics. *Archives of disease in childhood Education and practice edition*. 2015;100(1):30-6. doi:10.1136/archdischild-2013-305349.
170. Reese GE, Constantinides VA, Simillis C, Darzi AW, Orchard TR, Fazio VW et al. Diagnostic precision of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies and perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(10):2410-22. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00840.x.
171. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, Ciccone G, Avagnina G, Giustetto A et al. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Diseases of the colon and rectum*. 2005;48(3):464-8. doi:10.1007/s10350-004-0786-6.
172. Riello L, Talbotec C, Garnier-Lengliné H, Pigneur B, Svahn J, Canioni D et al. Tolerance and efficacy of azathioprine in pediatric Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(10):2138-43. doi:10.1002/ibd.21612.
173. Roca M, Rodriguez Varela A, Donat E, Cano F, Hervas D, Armisen A et al. Fecal Calprotectin and Eosinophil-derived Neurotoxin in Healthy Children Between 0 and 12 Years. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(4):394-8. doi:10.1097/mpg.0000000000001542.
174. Romeo E, Jasonni V, Caldaro T, Barabino A, Mattioli G, Vignola S et al. Strictureplasty and intestinal resection: different options in complicated pediatric-onset Crohn disease. *Journal of pediatric surgery*. 2012;47(5):944-8. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.01.054.
175. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. *JAMA pediatrics*. 2015;169(11):1053-60. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1982.
176. Røseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjønsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1992;27(9):793-8. doi:10.3109/00365529209011186.
177. Ruemmele FM, Rosh J, Faubion WA, Dubinsky MC, Turner D, Lazar A et al. Efficacy of Adalimumab for Treatment of Perianal Fistula in Children with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results from IMAGINE 1 and IMAGINE 2. *Journal of Crohn's & colitis*. 2018;12(10):1249-54. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy087.
178. Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(11):1086-7; author reply 7-8. doi:10.1056/NEJMc1005805.
179. Rugtveit J, Fagerhol MK. Age-dependent variations in fecal calprotectin concentrations in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;34(3):323-4; author reply 4-5. doi:10.1097/00005176-200203000-00022.
180. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990;99(4):956-63. doi:10.1016/0016-5085(90)90613-6.
181. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut*. 1984;25(6):665-72. doi:10.1136/gut.25.6.665.
182. Sahin Y, Yucetas U, Ates HA, Erkan E, Yucetas E, Temiz MZ et al. Improving the diagnosis of high grade and stage bladder cancer by detecting increased urinary calprotectin expression in tumor tissue and tumor-associated inflammatory response. *Investigative and clinical urology*. 2019;60(5):343-50. doi:10.4111/icu.2019.60.5.343.
183. Saito S, Kato J, Hiraoka S, Horii J, et al. DNA methylation of colon mucosa in ulcerative colitis patients: correlation with inflammatory status. *Inflammatory bowel diseases*. 2011;17(9):1955-65. doi:10.1002/ibd.21573.
184. Sajjadi M, Gholamrezaei A, Daryani NE. No association between serum adenosine deaminase activity and disease activity in Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(6):1755-60. doi:10.1007/s10620-014-3510-y.

185. Seringec Akkececi N, Yildirim Cetin G, Gogebakan H, Acipayam C. The C-Reactive Protein/Albumin Ratio and Complete Blood Count Parameters as Indicators of Disease Activity in Patients with Takayasu Arteritis. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:1401-9. doi:10.12659/msm.912495.
186. Shabani F, Farasat A, Mahdavi M, Gheibi N. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflammation Research*. 2018;67:1-12. doi:10.1007/s00011-018-1173-4.
187. Shi H, Zuo Y, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, Madison JA et al. Neutrophil calprotectin identifies severe pulmonary disease in COVID-19. *Journal of leukocyte biology*. 2021;109(1):67-72. doi:10.1002/jlb.3covcra0720-359r.
188. Scherckenbach LA, Stumpf JL. Methotrexate for the Management of Crohn's Disease in Children. *The Annals of pharmacotherapy*. 2016;50(1):60-9. doi:10.1177/1060028015613527.
189. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;50(10):1674-87. doi:10.1007/s10350-007-9011-8.
190. Sipponen T, Kolho KL. Faecal calprotectin in children with clinically quiescent inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2010;45(7-8):872-7. doi:10.3109/00365521003782389.
191. Sjöberg D, Holmström T, Larsson M, Nielsen AL, Holmquist L, Rönnblom A. Anemia in a population-based IBD cohort (ICURE): still high prevalence after 1 year, especially among pediatric patients. *Inflammatory bowel diseases*. 2014;20(12):2266-70. doi:10.1097/mib.0000000000000191.
192. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2005;11(8):707-12. doi:10.1097/01.mib.0000173271.18319.53.
193. Sominen HK, Venkateswaran S, Kilaru V, Marigorta UM, Mo A, Okou DT et al. Blood-Derived DNA Methylation Signatures of Crohn's Disease and Severity of Intestinal Inflammation. *Gastroenterology*. 2019;156(8):2254-65.e3. doi:10.1053/j.gastro.2019.01.270.
194. Spencer EA, Jarchin L, Rolfes P, Khaitov S, Greenstein A, Dubinsky MC. Outcomes of Primary Ileocolic Resection for Pediatric Crohn Disease in the Biologic Era. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2021;73(6):710-6. doi:10.1097/mpg.0000000000003241.
195. Stanke-Labesque F, Pofelski J, Moreau-Gaudry A, Bessard G, Bonaz B. Urinary leukotriene E4 excretion: a biomarker of inflammatory bowel disease activity. *Inflammatory bowel diseases*. 2008;14(6):769-74. doi:10.1002/ibd.20403.
196. Suárez Ferrer C, Abadía Barno M, Martín Arranz E, Jochems A, García Ramírez L, Poza Cordon J et al. The use of serum calprotectin as a biomarker for inflammatory activity in inflammatory bowel disease. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. 2019;111(10):744-9. doi:10.17235/reed.2019.5797/2018.
197. Şumnu Ş, Mehtap Ö, Mersin S, Toptaş T, Görür G, Gedük A et al. Serum calprotectin (S100A8/A9) levels as a new potential biomarker of treatment response in Hodgkin lymphoma. *International journal of laboratory hematology*. 2021;43(4):638-44. doi:10.1111/ijlh.13559.
198. Swaminath A, Feathers A, Ananthakrishnan AN, Falzon L, Li Ferry S. Systematic review with meta-analysis: enteral nutrition therapy for the induction of remission in paediatric Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;46(7):645-56. doi:10.1111/apt.14253.
199. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2018;24(25):2741-63. doi:10.3748/wjg.v24.i25.2741.
200. Szalai AJ, Wu J, Lange EM, McCrory MA, Langefeld CD, Williams A et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2005;83(6):440-7. doi:10.1007/s00109-005-0658-0.
201. Šerclová Z, Ryska O, Bortlík M, Duricova D, Gürlich R, Lisý P et al., editors. Doporučení postupy chirurgické léčby pacientů s nespecifickou střevní nemocí. 1. část: předoperační příprava Guidelines of surgical treatment of patients with inflammatory bowel diseases@ part 1: pre... operative preparation 2015.
202. Tahara T, Hirata I, Nakano N, Nagasaka M, Nakagawa Y, Shibata T et al. Comprehensive DNA Methylation Profiling of Inflammatory Mucosa in Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(1):165-73. doi:10.1097/mib.0000000000000990.
203. Takayama Y, Aoki R, Uchida R, Tajima A, Aoki-Yoshida A. Role of CXC chemokine receptor type 4 as a lactoferrin receptor. *Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire*. 2017;95(1):57-63. doi:10.1139/bcb-2016-0039.
204. Takeuchi O, Hoshino K, Kawai T, Sanjo H, Takada H, Ogawa T et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of gram-negative and gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity*. 1999;11(4):443-51. doi:10.1016/s1074-7613(00)80119-3.

205. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2006;8(2):82-90. doi:10.1111/j.1463-1318.2005.00903.x.
206. Teng X, Yang Y, Liu L, Yang L, Wu J, Sun M et al. Evaluation of inflammatory bowel disease activity in children using serum trefoil factor peptide. *Pediatric research*. 2020;88(5):792-5. doi:10.1038/s41390-020-0812-y.
207. Tham YS, Yung DE, Fay S, Yamamoto T, Ben-Horin S, Eliakim R et al. Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2018;11:1756284818785571. doi:10.1177/1756284818785571.
208. Thoreson R, Cullen JJ. Pathophysiology of inflammatory bowel disease: an overview. *The Surgical clinics of North America*. 2007;87(3):575-85. doi:10.1016/j.suc.2007.03.001.
209. Thorsvik S, Damås JK et al. Fecal neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2017;32(1):128-35. doi:10.1111/jgh.13598.
210. Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut*. 2001;49(3):402-8. doi:10.1136/gut.49.3.402.
211. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119(1):15-22. doi:10.1053/gast.2000.8523.
212. Tilakaratne S, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. C-reactive protein and disease activity in children with Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(1):131-6. doi:10.1007/s10620-009-1017-8.
213. Tishkowski K, Gupta V. Erythrocyte Sedimentation Rate. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
214. Toh JW, Stewart P, Rickard MJ, Leong R, Wang N, Young CJ. Indications and surgical options for small bowel, large bowel and perianal Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(40):8892-904. doi:10.3748/wjg.v22.i40.8892.
215. Tøn H, Brandsnes, Dale S, Holtlund J, Skuibina E, Schjønby H et al. Improved assay for fecal calprotectin. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2000;292(1-2):41-54. doi:10.1016/s0009-8981(99)00206-5.
216. Tsianos EV, Katsanos KH, Tsianos VE. Role of genetics in the diagnosis and prognosis of Crohn's disease. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(2):105-18. doi:10.3748/wjg.v18.i2.105.
217. Tung J, Loftus EV, Jr., Freese DK, El-Youssef M, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd et al. A population-based study of the frequency of corticosteroid resistance and dependence in pediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2006;12(12):1093-100. doi:10.1097/01.mib.0000235835.32176.85.
218. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 1: Ambulatory Care-An Evidence-based Guideline From European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;67(2):257-91. doi:10.1097/mpg.0000000000002035.
219. Turner D, Ruemmele FM, Orlanski-Meyer E, Griffiths AM, de Carpi JM, Bronsky J et al. Management of Paediatric Ulcerative Colitis, Part 2: Acute Severe Colitis-An Evidence-based Consensus Guideline From the European Crohn's and Colitis Organization and the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;67(2):292-310. doi:10.1097/mpg.0000000000002036.
220. Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R et al. Once- Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. *Journal of Crohn's & colitis*. 2017;11(5):527-33. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw180.
221. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1114-22. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.081.
222. van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, Bronsky J, Escher JC, Fagerberg UL et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *Journal of Crohn's & colitis*. 2020. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa161.
223. Vasiliasukas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. *Gut*. 2000;47(4):487-96. doi:10.1136/gut.47.4.487.
224. Vavricka SR, Heinrich H, Buetikofer S, Breitenmoser F, Burri E, Schneider-Yin X et al. The Vampire Study: Significant elevation of faecal calprotectin in healthy volunteers after 300 ml blood ingestion mimicking upper gastrointestinal bleeding. *United European gastroenterology journal*. 2018;6(7):1007-14. doi:10.1177/2050640618774416.

225. Velayutham R, Nair PP, Adole PS, Mehalingam V. Association of serum calprotectin with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of family medicine and primary care*. 2021;10(4):1602-6. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe\_1165\_20.
226. Verdier J, Breunig IR, Ohse MC, Roubrocks S, Kleinfeld S, Roy S et al. Faecal Micro-RNAs in Inflammatory Bowel Diseases. *Journal of Crohn's & colitis*. 2020;14(1):110-7. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz120.
227. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1106-13. doi:10.1053/j.gastro.2008.06.079.
228. Vogl T, Tenbrock K, Ludwig S, Leukert N, Ehrhardt C, van Zoelen MA et al. Mrp8 and Mrp14 are endogenous activators of Toll-like receptor 4, promoting lethal, endotoxin-induced shock. *Nature medicine*. 2007;13(9):1042-9. doi:10.1038/nm1638.
229. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(12):3180-90. doi:10.3748/wjg.v20.i12.3180.
230. Walters TD, Kim MO, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(2):383-91. doi:10.1053/j.gastro.2013.10.027.
231. Wang C, Kou Y, Han Y, Li X. Early Serum Calprotectin (S100A8/A9) Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Outcomes after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2020;29(5):104770. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104770.
232. Wener MH, Daum PR, McQuillan GM. The influence of age, sex, and race on the upper reference limit of serum C-reactive protein concentration. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(10):2351-9.
233. Winter DA, Karolewska-Bochenek K, Lazowska-Przeorek I, Lionetti P, Mearin ML, Chong SK et al. Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUROKIDS Registry. *Inflammatory bowel diseases*. 2015;21(9):2145-53. doi:10.1097/mib.0000000000000483.
234. Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, Iburguen-Secchia E, Iwanczak B, Kaczmarski M et al. High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59(6):767-72. doi:10.1097/mpg.0000000000000530.
235. Wirtz TH, Buendgens L, Weiskirchen R, Loosen SH, Haehnsen N, Puengel T et al. Association of Serum Calprotectin Concentrations with Mortality in Critically Ill and Septic Patients. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10(11). doi:10.3390/diagnostics10110990.
236. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015;148(5):938-47.e1. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.026.
237. Wu J, Tan W, Chen L, Huang Z, Mai S. Clinicopathologic and prognostic significance of C-reactive protein/albumin ratio in patients with solid tumors: an updated systemic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(17):13934-47. doi:10.18632/oncotarget.24172.
238. Xia C, Braunstein Z, Toomey AC, Zhong J, Rao X. S100 Proteins As an Important Regulator of Macrophage Inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2018;8(1908). doi:10.3389/fimmu.2017.01908.
239. Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP. Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the colon and rectum*. 2007;50(11):1968-86. doi:10.1007/s10350-007-0279-5.
240. Yarur AJ, Quintero MA, Jain A, Czul F, Barkin JS, Abreu MT. Serum Amyloid A as a Surrogate Marker for Mucosal and Histologic Inflammation in Patients with Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(1):158-64. doi:10.1097/mib.0000000000000991.
241. Yılmaz B, Köklü S, Yüksel O, Arslan S. Serum beta 2-microglobulin as a biomarker in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(31):10916-20. doi:10.3748/wjg.v20.i31.10916.
242. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(5):397-408. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.016.
243. Zarubova K, Fabian O, Hradsky O, Lerchova T, Mikus F, Dotlacil V et al. Predictive value of tissue calprotectin for disease recurrence after ileocecal resection in pediatric Crohn's disease. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia*. 2021. doi:10.5507/bp.2021.050.
244. Zarubova K, Hradsky O, Copova I, Rouskova B, Pos L, Skaba R et al. Endoscopic Recurrence 6 Months After Ileocecal Resection in Children With Crohn Disease Treated With Azathioprine. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2017;65(2):207-11. doi:10.1097/mpg.0000000000001470.
245. Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y et al. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2016;34(1-2):90-7. doi:10.1159/000442934.

## 10. Seznam publikací

### 10.1 Publikace v přímé souvislosti s tématem disertační práce

**Hradsky O, Ohem J, Zarubova K, Mitrova K, Durilova M, Kotalova R, Nevoral J, Zemanova I, Dryak P, Bronsky J.** - Disease activity is an important factor for indeterminate interferon- $\gamma$  release assay results in children with inflammatory bowel disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Mar;58(3):320-4. **IF<sub>2021</sub> = 2,839**

**Hradsky O, Copova I, Zarubova K, Durilova M, Nevoral J, Maminak M, Hubacek P, Bronsky J.** - Seroprevalence of Epstein-Barr Virus, Cytomegalovirus, and Polyomaviruses in Children with Inflammatory Bowel Disease., *Dig Dis Sci.* 2015 Nov;60(11):3399-407. **IF<sub>2021</sub> = 3,199**

**Hradsky O, Copova I, Zarubova K, Nevoral J, Bronsky J.** - Time to Relapse in Children with Crohn's Disease Treated with Azathioprine and Nutritional Therapy or Corticosteroids., *Dig Dis Sci.* 2016 Jul;61(7):2041-50. **IF<sub>2021</sub> = 3,199**

**Zarubova K, Hradsky O, Copova I, Rouskova B, Pos L, Skaba R, Bronsky J.** - Endoscopic Recurrence Six Months After Ileocecal Resection in Children with Crohn's Disease Treated with Azathioprine, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Nov 17 **IF<sub>2021</sub> = 2,839**

**Hradsky O, Soucek O, Maratova K, Matyskova J, Copova I, Zarubova K, Bronsky J, Sumnik Z.** - Supplementation with 2000 IU of Cholecalciferol Is Associated with Improvement of Trabecular Bone Mineral Density and Muscle Power in Pediatric Patients with IBD., *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Apr;23(4):514-523 **IF<sub>2021</sub> = 5,325**

**Assa A, Bronsky J, Kolho KL, Zarubova K, de Meij T, Ledder O, Sladek M, van Biervliet S, Strisciuglio C, Shamir R.** - Anti-TNF $\alpha$  Treatment After Surgical Resection for Crohn's Disease Is Effective Despite Previous Pharmacodynamic Failure, *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Feb 22 **IF<sub>2021</sub> = 5,325**

**Ohem J, Hradsky O, Zarubova K, Copova I, Bukovska P, Prusa R, Malickova K, Bronsky J.** - Evaluation of Infliximab Therapy in Children with

Crohn's Disease Using Trough Levels Predictors., Dig Dis. 2018 Aug 18. IF<sub>2021</sub> = 2,404

**Copova I, Hradsky O, Zarubova K, Gonsorcikova L, Potuznikova K, Lerchova T, Nevoral J, Bronsky J.** - Fecal calprotectin is not a clinically useful marker for the prediction of the early nonresponse to exclusive enteral nutrition in pediatric patients with Crohn disease., Eur J Pediatr. 2018 Nov;177(11):1685-1693 IF<sub>2021</sub> = 3,183

**Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, Mitrova K, Durilova M, Kozeluhova J, Kohout P, Zarubova K, Bronsky J, Hradska N, Bronska E, Adamcova M, Machkova N, Hrubá V, Bortlik M, Lukas M, Malickova K, Lukas M.** - Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation., Inflamm Bowel Dis. 2019 Mar 14;25(4):789-796. IF<sub>2021</sub> = 5,325

**Pospisilova K, Siroka J, Karaskova E, Hradsky O, Lerchova T, Zarubova K, Copova I, Gonsorcikova L, Velganova-Veghova M, Francova I, Urbanek L, Mihal V, Bronsky J.** - Is it useful to monitor thiopurine metabolites in paediatric Crohn's disease patients on combination therapy? A multicenter prospective observational study. Paediatr Drugs. 2021 Mar;23(2):183-194 IF<sub>2021</sub> = 3,022

**Hradsky O, Kazeka D, Copova I, Lerchova T, Mitrova K, Pospisilova K, Sulovcova M, Zarubova K, Bronsky J.** - Risk Factors for Dermatological Complications of Anti-TNF Therapy in a Cohort of Children with Crohn's Disease. Eur J Pediatr. 2021 Sep;180(9):3001-3008. doi: IF<sub>2021</sub> = 3,183

**Zarubova K, Fabian O, Hradsky O, Lerchova T, Mikus F, Dotlacil V, Pos L, Skaba R, Bronsky J.** - Predictive value of tissue calprotectin for disease recurrence after ileocecal resection in pediatric Crohn's disease, Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2021 Aug 24 IF<sub>2021</sub> = 1,46

**Bronsky J, Copova I, Kazeka D, Lerchova T, Mitrova K, Pospisilova K, Sulovcova M, Zarubova K, Hradsky O.**- Adalimumab versus infliximab in



paediatric patients with Crohn's disease: A propensity-score analysis and predictors of relapse. Clin Transl Gastroenterol. 2022 Apr 1 IF<sub>2021</sub> = 3,458

### 10.2 Publikace s IF bez přímé souvislosti s tématem disertační práce

**Nevoral J, Kotalova R, Hradsky O, Valtrova V, Zarubova K, Lastovicka J, Neubertova E, Trnkova M, Bronsky J.**- Symptom positivity is essential for omitting biopsy in children with suspected celiac disease according to the new ESPGHAN guidelines, Eur J Pediatr. 2013 Nov 15. IF<sub>2021</sub> = 3,183

### 10.3 Publikace v časopisech bez IF

Publikace v recenzovaných časopisech:

**Zarubova K, Mitrova K, Bronsky J.** - Těžký průběh kortikodependentní ulcerózní kolitidy u malého dítěte před érou biologické terapie, Gastroent Hepatol 2015; 69(3): 253–254. doi:10.14735/amgh2015253

**Copova I, Hradsky O, Zarubova K, Gonsorcikova L, Potuznikova K, Lerchova T, Nevoral J, Bronsky J.** - Význam fekálního kalprotektinu v diagnostice a sledování dospělých a dětských pacientů s idiopatickými střevními záněty, Gastroent Hepatol 2016; 70(6): 480–484.

**Pokorna – Klimova L, Gut J, Tlusta P, Zarubova K, Bronsky J, Zeman L, Frybova B, Soukup J, Balko J, Kodetova D.** – Recidivující krvácení do trávicího ústrojí, Čes-slov Pediat 2017; 72 (1): 45-50.

**Duricova D, Dvorakova E, Hradsky O, Mitrova K, Durilova M, Kozeluhova J, Kohout P, Zarubova K, Bronsky J, Hradska N, Bronska E, Adamcova M, Machkova N, Hrubá V, Bortlík M, Lukas M, Malickova K, Lukas M.** - Vliv expozice anti-TNF $\alpha$  in utero na vývoj imunitního systému exponovaných dětí – kontrolovaná multicentrická studie, Gastroent Hepatol 2018; 72(6): 479–485.

**Zarubova K.** - Dětská gastroenterologie a hepatologie - editorial 6/2020, Gastroent Hepatol 2020; 74(6): 463.

**Zarubova K.** - Dětská gastroenterologie a hepatologie - editorial 6/2021, Gastroent Hepatol 2021; 75(6): 491.

#### **10.4 Postery a ústní sdělení**

##### Přednášky a ústní sdělení:

**Festival kazuistik Luhačovice 2013** – Zárubová K., Hradský O., Ohem J., Bronský J. – Za 5 minut 12 (kazuistika na téma růstové poruchy u pacienta s Crohnovou nemocí)

**Festival kazuistik Luhačovice 2014** – Zárubová K., Kotalová R., Hradský O., Bronský J. – Časovaná bomba (kazuistika na téma prehepatální portální hypertenze)

**XXX. MEZINÁRODNÍ KONGRES SKVIMP 2014** - Zárubová K., Fencel F., Konopásková K., Stýblová J., Tejnická J., Bronský J. - Nutriční intervence u pacientů s chronickým střevním pseudoobstrukčním syndromem

**Pracovní dny dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy 2014** – Zárubová K. – Hereditární pankreatitidy u dětí

**Symposium dětských IBD kazuistik 2014** – Zárubová K., Škába R., Bronský J. – Méně je někdy více (kazuistika na téma závažné perianální formy Crohnovy nemoci)

**Pracovní dny dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy 2015** – Zárubová K., Hradský O., Čopová I., Škába R., Rousková B., Poš L., Bronský J. – Podávání azathioprinu jako prevence relapsu Crohnovy choroby po ileocékální resekci u dětských pacientů – follow-up 6 měsíců

**Symposium dětských IBD kazuistik 2015** – Zárubová K., Bronský J. - Jak to bylo správně? (kazuistika na téma řešení komplikací u Crohnovy choroby)

**Symposium dětských IBD kazuistik 2016** – Zárubová K., Bronský J. – Pavel a Dominik (přednáška rekapitulující vývoj nemoci u dvou pacientů z předchozího sympozia)

**Symposium dětských IBD kazuistik 2022** – Zárubová K. – Kalprotektin u IBD jinde než ve stolici

**Kurzy ČLK** – dětská gastroenterologie (různá témata) – 9/2018, 10/2018, 5/2019, 12/2019, 12/2020, 3/2021, 10/2021, 12/2021, 4/2022

**Kurzy ČLK** – pediatrie (různá témata) – 11/2019, 11/2020

Postery:

**World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Montreal 2016** – Zarubova K. et al - Azathioprine in prevention of endoscopic recurrence in children with Crohn's disease after ileocecal resection

**ESPGHAN Prague 2017** – Zarubova K. et al - Endoscopic relapse-rate in Crohn's disease patients treated postoperatively by anti-TNF for residual disease.

**Vědecká konference 2. Lékařské fakulty UK 2017** – Zarubova K. et al - Účinnost výlučné enterální výživy různého složení v indukci remise u dětských pacientů s Crohnovou chorobou

**Vědecká konference 2. Lékařské fakulty UK 2020** – Zarubova K. et al - Význam stanovení tkáňového kalprotektinu pro predikci rekurence onemocnění po ileocékální resekcii u dětských pacientů s Crohnovou chorobou