

# UROLITIÁZA

MUDr. Tomáš Baitler

Urologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a  
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

## 1 Definice

Urolitiáza je definována jako přítomnost solidních krystalických částic v parenchymu ledvin (nefrokalcinóza) či v močových cestách (nefrolitiáza, ureterolitiáza, cystolitiáza, uretrolitiáza). Za normálních okolností se v moči nachází množství krystalů – tudíž krystalurie není považována za urolitiázu. Konkrement je složen z 98 % z krystalického materiálu a zbylá 2 % tvoří organická hmota, která „slepuje“ krystaly do podoby konkrementu. Tato takzvaná matrix je tvořena proteiny, glykoproteiny, cukry. V případě uroinfekce tvoří matrix nadpoloviční procento konkrementu. Vznik litiázy si lze představit jako výsledek kompetice ochranných a rizikových faktorů.

## 2 Příčiny

Multifaktoriální teorie **epidemiologie** urolitiázy předpokládá, že na genezi konkrementů mají vliv vnitřní a vnější faktory. **Vnitřní faktory** jsou souhrnem převážně dědičných biochemických nebo anatomických vlastností každého člověka. Zahrnují etnické, rasové, familiární vlivy a vrozené fyziologické nebo anatomické predispozice k tvorbě močových konkrementů. **Vnější faktory** jsou potom souhrnem vlivů okolního prostředí. Zahrnují místní klima, kvalitu pitné vody, dietní režim dané populace, přítomnost nebo nepřítomnost některých stopových prvků v potravinách nebo pitné vodě a faktory sociologické.

Existuje geograficky významná distribuce četnosti výskytu litiázy i výskytu určitých typů litiázy. Vysoká incidence urolitiázy je například v USA, Velké Británii, Skandinávii a na Středním východě. Vyšší výskyt konkrementů je také ve střední Evropě a v Číně nebo v Indii. Nízká incidence je naopak ve Střední a Jižní Americe a v Africe. V Evropě a USA převažují kalciumoxalátové konkrementy, ve Velké Británii smíšené kalciumoxalátové a kalciumfosfátové konkrementy.

**Prevalence** litiázy ve vyspělých státech se v průběhu 20. století kontinuálně zvyšuje. V posledních dvaceti letech stoupá incidence kalciumfosfátů a oxalátů, výskyt cystinů zůstává

beze změn. Naopak se snižuje incidence konkrementů z kyseliny močové a konkrementů infekčních.

Vrchol výskytu močových konkrementů se pro obě pohlaví posunul směrem ke starší populaci. Markantní zvýšení incidence urolitiázy by mohlo být výsledkem faktorů vnějšího prostředí jako dietních zvyklostí a životního stylu, zejména vlivu zvýšené konzumace živočišných bílkovin. Je evidentní vyšší výskyt litiázy u mužů než u žen. Poměr se pohybuje mezi 3:1 až 5:1 v neprospěch mužů.

## 2.1 Rizikové faktory

1. **supersaturace moči** jednotlivými složkami konkrementu
2. vzájemný **poměr množství jednotlivých složek konkrementu** v moči.

Za těchto podmínek může dojít k nukleaci krystalu, nárůstu krystalu a agregaci krystalů, což je podstatou vytvoření konkrementu.

**K ochranným faktorům** patří inhibitory krystalizace. Jsou to makromolekuly, které svojí adsorbí na krystaly brání růstu a agregaci krystalů. Dalšími inhibitory jsou citráty a magnésium.

**Konkrement** pak vzniká vypadáváním krystalů z přesycené moče buď při snížené diuréze, nebo při metabolické poruše. **Snížená diuréza**, nejčastěji na podkladě nízkého příjmu tekutin, je nejrizikovějším faktorem při tvorbě litiázy (mimo metabolické vady). Svou roli hraje **pH moči**. Kyselé pH napomáhá vzniku konkrementu z kyseliny močové.

Vznik urolitiázy je vždy **multifaktoriální**. Přispívá k němu samozřejmě **způsob výživy**. Při stravě bohaté na bílkoviny a kalorie se zvyšuje vylučování kalcia, oxalátů a kyseliny močové do moči, dochází k acidifikaci moči. Abúzus alkoholu vede k nadprodukcí kyseliny močové. K tvorbě konkrementů může docházet při **poruchách gastrointestinálního traktu**, např. při chronickém průjmu dochází ke zvýšené koncentraci moče. Některé **léky** mohou být samy součástí konkrementů – sulfonamidy, alopurinol, acetazoamid – nebo mohou vznik urolitiázy vyvolat. Ke zvýšenému vylučování kyseliny močové dochází po **ozáření či léčbě cytostatiky**. **Zvýšená expozice slunečnímu záření** vede k vyšší produkci vitamínu D a vyšší absorpci kalcia – v letním období často kombinováno se sníženou hydratací. **Měšnání** v uropoetickém traktu spolu s **infekcí** jsou dlouho známé predisponující faktory. K tvorbě urolitiázy jsou náchylní lidé s **anomáliemi močových cest**, s obstrukčními uropatiemi – typickým představitelem je **cystolitiáza** z měšnání moči při **hyperplazii prostaty**. **Imobilizace** vede k zvýšené tvorbě litiázy – u paralegiků je vysoký výskyt urolitiázy, ke kterému přispívá neurogenní dysfunkce močového měchýře.

Klimatické a sezónní faktory souvisí také s vyšší incidencí urolitiázy v letních měsících. Přesto existují oblasti s horkým klimatem a populací domorodců, kteří trpí urolitiázou minimálně.

Značná **tvrdost vody** (obvykle s obsahem kalciumsulfátu) obvykle tvorbě urolitiázy napomáhá. V prevenci kalciové nefrolitiázy je třeba dát přednost pití měkké vody, protože její konzumace snižuje riziko recidivy kalciových konkrementů. Ze stopových prvků je v této souvislosti nejzajímavější zinek, který je jedním z inhibitorů kalciové krystalizace.

U obou pohlaví prevalence litiázy v anamnéze a incidence výskytu litiázy přímo souvisí s **hmotností** a „body mass indexem“ (BMI). Souvislost je ale mnohem větší a důslednější u žen, než u mužů. Nemocní jedí více masa než ostatní a mají často nadváhu nebo jsou přímo obézní. Mezi litiatiky je 18 % obézních, zatímco v ostatní populaci je obézních jenom 11 %.

## 2.2 Metabolické odchytky

### 2.2.1 Hyperkalciurie

- a) absorptivní (nadměrné vstřebávání kalcia ze střev)
- b) renální (nadměrná ztráta kalcia ledvinami)
- c) resorptivní (z nadměrné mobilizace kalcia z kostí)
- d) dietní hyperkalciurie (z nadměrného příjmu kalcia potravou).

Při hyperkalciurii nutno zmínit, že nepřiliš vzácnou příčinou je **primární hyperparatyreóza** způsobená nejčastěji adenomem přštítného tělíska. Nutno na ni myslet při recidivující kalciumoxalátové litiáze, při hyperkalcémii a zvýšené hladině parathormonu. Kauzální léčbou je v tomto případě odstranění adenomu chirurgicky.

Při léčbě vředové choroby žaludku, při dlouhodobém užívání antacid a zvýšeném příjmu kalcia dochází k hyperkalciurii – alkalóze – tzv. **milk – alkali syndromu**.

Jak již bylo zmíněno, proteinová strava má výrazný kalciurický efekt, avšak zvýšený příjem kalcia v potravě vede naopak k nižší recidivitě urolitiázy.

### 2.2.2 Hyperoxalurie

Většina oxalátů vzniká metabolismem glycinů a také z kyseliny askorbové. Hyperoxalurii snižuje přítomnost kalcia ve střevě vytvářením nevstřebatelných komplexů. Pyridoxin je kofaktorem přeměny kyseliny glyoxalové na glycin – jeho podáváním lze snížit

hyperoxalurii. **Primární hyperoxalurie** je autozomálně recesivní enzymatická porucha, která vede k nadprodukci oxalátu.

**Enterická hyperoxalurie** zahrnuje např. zvýšené vstřebávání oxalátů při Crohnově nemoci či chronické pankreatitidě, stavy po resekci střeva, kdy volné mastné kyseliny na sebe váží kalcium a tím umožňují pasivní absorpci oxalátů.

**Mírná hyperoxalurie** souvisí s chronickým nedostatkem kalcia v potravě u většiny litiatiků – z čehož vyplývá notnost pravidelného příjmu mléčných výrobků!

### 2.2.3 Poruchy metabolismu kyseliny močové

Nadbytek kyseliny močové vede k tvorbě jak urátové tak kalciumoxalátové ulitiázy. **Zvýšená syntéza purinů** vzniká na podkladě obezity, vysokoproteinové diety, nadměrného používání etylalkoholu.

### 2.2.4 Cystinurie

Projevuje se v dětském a kojeneckém věku. Jedná se o recesivně dědičnou poruchu tubulárního aparátu ledvin, která vede k nadměrnému vylučování cystinu, lysinu, argininu a ornitinu do moče. Cystin patří mezi nejhůře rozpustné aminokyseliny, jeho rozpustnost stoupá při zásaditém pH.

### 2.2.5 Renální tubulární acidóza

Může vést k renální insuficienci, nefrokalcinóze. Jedná se buď o vrozenou poruchu distálního tubulu nebo vzniká sekundárně při chronické pyelonefritidě, dřeňové cystóze ledvin. Charakteristická je hyperchloremická acidóza, hypokalémie, vysoké pH moči na lačno, hyperkalciurie.

### 2.2.6 Hypocitraturie

Citráty váží kalcium, a tím snižují supersaturaci kalciumoxalátem. Hladina citrátů stoupá po dodání alkálií.

V souvislosti s urolitiázou musíme upozornit na **dřeňovou houbovitou ledvinu**, která se projevuje mnohočetnou nefrolitiázou lokalizovanou v dutinkách v okolí papil. Má typický rentgenový obraz. Často jsou spontánní odchody a renální koliky, někdy úporná hematurie.

**Infekční urolitiáza** vzniká v alkalické moči štěpením urey enzymem ureázou. Nejvíce ji produkují kmeny Proteus, Pseudomonas, Klebsiella, Mycoplasma. Velké množství matrixové hmoty sekundárně mineralizuje. Takto vytvořené konkrementy vyvolávají koliky málo, často jsou velké, odlitkové. Bývají časté při neurogenní dysfunkci močového měchýře,

při imobilizaci, u nemocných s augmentací či náhradou močového měchýře. Roli zde hraje zvýšená evakuace hlenu a chronické reziduum moči.

### 3 Klinické příznaky

**Klinicky** se urolitiáza může projevit **renální kolikou** s typickým obrazem. Bolest se šíří z bedra do podbříšku či genitálu, může být i opačná iradiace. Často bývá provázena nauzeou, zvracením. Typický je motorický neklid pacienta.

**Hematurie** ať makroskopická či mikroskopická bývá přítomna téměř vždy (s výjimkou zablokování odtoku moči z ledviny). Teplota obvykle nebývá. Při vyšetření břicha je nejcennější bimanuální **palpace ledviny (Israeli)** nikoliv tapotment, neboť není specifický – na lehký úder do bederní krajiny reaguje bolestivě i pacient s vertebrogenními obtížemi. Stále platí, že k pacientovi s renální kolikou přistupujeme jako k pacientovi s náhlou příhodou břišní, tedy nemůžeme opominout vyšetření per rektum i per vaginam.

Riziko urátové litiázy spočívá v rentgenové nekontrastnosti urátových koncrementů. Tato okolnost působí, že ošetřující lékař nemá v terénu mnohdy při vyšetřování nemocného podezření na obstrukci koncrementem (zde má zásadní význam vyšetření sonografické – odhalení eventuální dilatace ledvin). Urátová litiáza dokáže téměř okamžitě recidivovat při zanedbané prevenci. Problémem bývá infekční litiáza, která je často bezpříznaková a bývá náhodným nálezem při sonografickém vyšetření břicha.

### 4 Léčba

Cílem léčby je v akutním stadiu **uvolnit obstrukci v odtoku moče**, dále **odstranit koncrement** a současně **zachovat močové cesty v dobrém funkčním a morfologickém stavu**. Součástí komplexní léčby urolitiázy je i detekce **rizikových faktorů** jejího vzniku a **doporučení** takových opatření, která by co nejvíce snížila riziko vzniku recidivy koncrementu.

#### 4.1 Konzervativní léčba

Konzervativní léčba spočívá buď v očekávání spontánního odchodu koncrementu, který již opustil ledvinu, nebo v **prostém sledování velikosti a umístění koncrementu** v ledvině. K prostému sledování jsou určeny obvykle menší periferní koncrementy, koncrementy při dřeňové cystóze ledvin, ale i koncrementy, které nepůsobí obstrukci a jejichž odstranění by bylo pro nemocného velkou zátěží. V době moderních, méně agresivních terapeutických metod těchto případů značně ubylo.

**Spontánní odchod** lze doporučit u malého konkrementu, který se dostal již subreálně a který nevyvolává výraznější obstrukční příznaky. Konkrementy do 5 mm mají téměř 50 % naději na odchod, zatímco konkrementy větší než 6 mm odejdou s pravděpodobností menší než 5 % (nicméně vyjímka potvrzuje pravidlo). Konkrementy v distálním močovodu spontánně odejdou v 50 %, zatímco ze střední třetiny v 25 % a z horní třetiny močovodu spontánně odejdou jen v 10 %. Spontánní odchod lze usnadnit vedle pitného a pohybového režimu a spazmolytik též podáváním nesteroidních antiflogistik, která inhibují prostaglandiny (indometacin, ibuprofen, diclofenac). Jsou to nejúčinnější antiedematózní léky. Ke stejnému účelu lze použít i aescin. Konkrement se při spontánním pohybu močovými cestami může zaklínit i v uretře a musí být odtud instrumentálně odstraněn.

**Terapie renální koliky.** Základním lékem jsou spazmolytika, infuze s trimekainem, popř. opiáty a nesteroidní antiflogistika. Někdy pomůže horká koupel. V akutním stadiu přináší rychlou úlevu aplikace intradermálních mesocainových pupenů. Po zklidnění renální koliky by měl být pacient řádně urologicky vyšetřen, vedle vyšetření moče alespoň nativní nefrogram a ultrazvuk ledvin. Je-li renální kolika doprovázena teplotou, je nutno vyloučit pyonefrózu a zánětlivou příhodu břišní.

## **4.2 Rozpouštění (disoluce) konkrementů**

### **4.2.1 Medikamentózní rozpouštění**

Medikamentózní rozpouštění konkrementů se daří výborně u litiázy z kyseliny močové, občas u cystinové litiázy a vzácně u infekční urolitiázy. Rozpouštění kalciumoxalátu se zatím nedaří.

### **4.2.2 Rozpouštění konkrementů z kyseliny močové**

Při pH 7,0 je rozpustnost kyseliny močové 11,9 mmol/l, tj. více než desetinásobně vyšší než při pH 5,0. Proto byla již od 60. let zavedena do klinické praxe alkalizace moče. Tato alkalizace musí být řízená podle aktuálního pH moče, přičemž optimální rozmezí činí od 6,7 – 6,9. Vyšší hodnoty se nedoporučují pro nebezpečí apozice fosfátů. Při současné močové infekci je toto nebezpečí mnohonásobně vyšší, a proto alkalizace vyžaduje sterilní moč. Během rozpouštění je vhodné přidat alopurinol ke snížení hladiny kyseliny močové v moči, i když jsou hodnoty urikemie (příp. urikosurie) v normě. Rozpouštění kontrolujeme ultrazvukem, po měsíci je vhodné provést i nativní nefrogram k vyloučení kalciové apozice.

Nutno mít též na mysli, že částečně rozpuštěný, zmenšený konkrement může přejít do močovodu a zde vyvolat akutní obstrukci.

### **4.2.3 Rozpouštění cystinové litiázy**

Popisuje se spíše zřídka, většinou u čerstvých konkrementů. K tomu účelu je vhodné zvýšit dávku D-penicilaminu či alfa-merkpto-propionyl-glycinu za současné maximální alkalizace moče.

### **4.2.4 Rozpouštění infekční litiázy**

Je popisováno ojediněle.

### **4.2.5 Rozpouštění místní irigací**

Týká se stejných konkrementů jako rozpouštění medikamentózní. Princip spočívá v proplachu dutého systému ledvin látkou alkalizující v případě kyseliny močové či cystinu, či látkou acidifikující v případě infekční litiázy.

## **4.3 Chirurgická léčba**

Otevřenou operací se v současné době operuje jen několik procent urolitiázy.

### **4.3.1 Resekce ledviny**

Klínovitá resekce ledviny (většinou dolního či horního pólu) je indikována např. u hnízda konkrementů v dilatovaném či deformovaném kalichu se zúženým krčkem a ztenčelým parenchymem, kde lze očekávat rychlou recidivu litiázy vzhledem k nepříznivým lokálním poměrům a ložisku uroinfekce.

### **4.3.2 Pyelolitomie pro objemný až odlitkový konkrement**

Tato metoda se dosud běžně používá u nejmenších dětí, kde ani extrakorporální litotrypse, ale ani perkutánní extrakce nejsou vhodné.

### **4.3.3 Nefrolitomie**

Je indikována u kompletního odlitku včetně všech kalichů, které mají ztenčené krčky. Zde se po odstranění odlitku pánvičky provádí malé disekce parenchymu nad konkrementy, pokud možno v avaskulární zóně.

### **4.3.4 Nefrektomie**

Nefrektomie může být indikována u těžce hypofunkční či afunkční ledviny s objemným konkrementem.

#### 4.3.5 Ureterolitomie

Ureterolitomie se indikuje u velkých a v močovodu dlouhodobě zaklíněných konkrementů. U konkrementů do úrovně L<sub>4</sub> se volí přístup z lumbotomie, u distálnějších pararektálního řezu.

**Endoskopické či instrumentální odstranění konkrementu stejně jako extrakorporální litotrypse rázovými vlnami jsou předmětem samostatných kapitol.**

## 5 Metafylaxe

Metafylaxe urolitiázy představuje komplexní léčebný režim, jehož cílem je **zabránit vzniku nového konkrementu**. Metafylaxi můžeme rozdělit na nemedikamentózní a medikamentózní. Obě by měly být specifické, tedy stanovené na základě výsledku analýzy močového konkrementu a výsledku metabolického vyšetření.

### 5.1 Nemedikamentózní metafylaxe

Základem metafylaxe je vysoký a pravidelný **příjem tekutin**, který snižuje koncentraci a saturaci litogenních látek. Celková diuréza by neměla poklesnout pod 2000 ml moče a držet se pod 1,015 g/cm<sup>3</sup> specifické hmotnosti moče. Z minerálních vod se doporučuje pít slabě mineralizovaných (stolních) vod.

**Omezení příjmu živočišných bílkovin** je zejména důležité u litiázy z kyseliny močové, dále u oxalátové urolitiázy. Kde se jejich působením zvyšuje kalciurie, hypocitraturie.

**Omezení potravin s vysokým obsahem oxalátů** má význam při prokázané hyperoxalurii jakéhokoli původu. Nutno mít na zřeteli, že řada postprandiálních hyperoxalurií ujde pozornosti, proto by toto omezení v mírnější formě mělo být vždy litiakům doporučováno.

**Příjem vápníku** by se měl udržovat ve střídme hranici kolem 800 – 1000 mg/den. To odpovídá denní potřebě organismu. Zjistili jsme, že většina litiaků přijímá vápníku méně, časté jsou hraniční hypokalcemie, a jakékoli další omezení příjmu i při hyperkalciurii je tudíž zcela nevhodné. Doporučujeme ho pouze u nemocných s absorptivní hyperkalciurií II. typu,

kteřá se projeví pouze při větším příjmu kalcia. Naopak u valné většiny nemocných doporučujeme pravidelný příjem vápníku.

**Zvýšení obsahu vlákniny** v potravě, která stabilizuje střevní funkci, též omezuje vstřebávání některých látek potravou. Otrubová vláknina navíc obsahuje jinak v potravě málo obsažené magnezium. V příjmu je nutno omezit ovoce a zeleninu o vysokém obsahu šťavelanů.

**Omezení většího příjmu sodíku**, zvýšená natriurie zvyšuje kalciurii. Pravidelná konzumace **citronu** či **citrónové šťávy** při hypocitraturii. Pití **minerální vody Magnesia** při deficitu hořčíku.

## 5.2 Medikamentózní metafylaxe

Jedná se o medikamentózní ovlivnění litogenních, ale i inhibičních látek vylučovaných do moče. Nejúčinnější je specifická metafylaxe podle výsledku metabolického vyšetření, která může snížit výskyt recidiv až desetkrát. Lze jí zabránit vzniku recidivy u 70 % - 90 % nemocných. Tato farmakoterapie však není bez vedlejších účinků. Rutinní podávání medikamentů se nedoporučuje, protože **ve většině případů je účinek nemedikamentózní metafylaxe dostačující**. V poslední době se nesespecifická medikamentózní léčba citráty ukázala být účinnou v prevenci nárůstu a vzniku nových recidiv po extrakorporální litotrypsi.

### 5.2.1 Indikace

1. vždy u litiázy z kyseliny močové a u litiázy cystinové
2. u recidivující kalciumoxalátové urolitiázy individuálně podle metabolické poruchy a podle klinické závažnosti litiázy, přitom upřednostňujeme léčbu hyperoxalurie, hypocitraturie a deficitu magnezia
3. při renální tabulární acidóze
4. při dřeňové cystóze ledvin podle metabolického vyšetření
5. při komplikované litiáze podle klinického nálezu a podle přítomnosti dalších rizikových faktorů.

### 5.2.2 Medikamentózní metafylaxe podle složení konkrementu

#### 1. Kyselina močová

Kyselina močová : nízkopurinová strava (včetně masa!), omezení alkoholu, trvale alkalizace (Alkalit), při přetrvávající hyperurikemii alopurinol.

## **2. Kalciumoxalát, kalciumfosfát**

Podle výsledku metabolického vyšetření a klinického nálezu.

## **3. Infekční urolitiáza (struvit, karbonátapatit)**

Přísná kontrola močové infekce, urologické čaje, inhibitory ureázy se zatím nerozšířily, specifická léčba dle metabolického vyšetření.

### **5.2.3 Medikamentózní metafylaxe podle metabolické poruchy**

#### **1. Idiopatická hyperkalciurie**

Hydrochlorotiazid v dávce 25 mg denně u renální hyperkalciurie, při hraničním magneziu je nutná jako součást suplementace, dále ortofosfáty 1 – 2 g denně při hyperkalciurii ze ztráty fosfátů a hypofosfatemii. Iontoměničové doporučované při absorptivní hyperkalciurii zásadně nepodáváme mj. pro nebezpečí vzniku deficitu vápníku a hořčíku.

#### **2. Porucha metabolismu kyseliny močové**

Alopurinol v dávce většinou 100 mg denně, pokud dietní omezení bylo neúčinné.

#### **3. Hyperoxalurie mírná**

Pyridoxin 3 x 20 mg vedle nízkooxalátové diety a pravidelného příjmu kalcia. Nespecificky magnezium.

#### **4. Hypocitraturie**

Alkali<sup>®</sup> 3 x ½ lž., lepší je kalciumcitrát (u nás předepis magistraliter – monohydrát 3 x 0,5 – 1,0 g), citronová šťáva.

#### **5. Deficit magnezia**

Magnesium oxidatum (3 x 200 – 300 mg) po jídle, magneziumcitrát (Magnosolv<sup>®</sup> 2 x ½ sáčku). Četné nerandomizované studie a experimentální práce prokázaly pozitivní antililogenní účinek magnezia, naproti tomu jediná randomizovaná studie preventivní účinek magnezia neprokázala.

### **5.2.4 Vedlejší účinky medikamentózní metafylaxe**

Hydrochlorotiazid a alopurinol jsou léky běžně užívané, s dobře definovanými vedlejšími účinky. Jejich podávání musí být proto jasně indikováno a nemocný musí být pravidelně sledován.

**Hydrochlorotiazid** – hyperglykemie, hyperurikemie a hyperurikosurie, hypomagnezemie, hypokalemie, poruchy erekce, hypotenze.

**Alopurinol** – jaterní léze, krevní poruchy.

V případě **citrátů a magnezia** se mohou ojediněle vyskytnout dyspepsie, obvykle se preparáty snášejí dobře. Z těchto důvodů u kombinovaných poruch upřednostňujeme tyto léky před hydrochlorotiazidem či alopurinolem.

## **6 Závěr**

I přes moderní málo invazivní terapeutické metody je třeba dbát na prevenci vzniku dalších recidiv. S množstvím recidiv se jejich nebezpečí zvyšuje. A řádně prováděná metafylaxe přináší vysoké procento úspěšnosti. Zároveň je vždy nutno vyloučit, že vznik urolitiázy nemanifestuje jiné závažné onemocnění.