

**Univerzita Karlova v Praze,
Lékařská fakulta UK v Hradci Králové**



**Vztah infekce *Helicobacter pylori*
k antropometrickým a socio-ekonomickým
ukazatelům**

MUDr. Tomáš Douša

Disertační práce
v doktorském studijním programu vnitřní nemoci

**Hradec Králové
2008**

Poděkování

Chtěl bych touto cestou poděkovat přednostovi II. interní kliniky Fakultní nemocnice v Hradci Králové panu prof. MUDr. Jaroslavu Malému, CSc. za vytvoření podmínek pro vznik této práce.

Dále bych chtěl poděkovat svým přátelům a spolupracovníkům, kteří jsou spoluautory některých částí mé práce, nebo se podíleli na její přípravě či hodnocení výsledků.

Bez významu pořadí to jsou MUDr. J. Appelt, MUDr. R. Balatková, Ing. J. Bukač, M.S., PhD., MUDr. I. Bumbová, MUDr. S. Čermáková, MUDr. V. Hanka, MUDr. O. Herber, MUDr. I. Holšvendová, MUDr. E. Charvátová, MUDr. M. Charvátová, MUDr. E. Jančová, MUDr. K. Janík, MUDr. O. Kliková, MUDr. T. Koudelka, MUDr. G. Koudelková, Prof. MUDr. I. Koupil, PhD., prof. MUDr. V. Palička, DrSc., MUDr. M. Ponižil, doc. MUDr. O. Pozler, MUDr. B. Seifert, MUDr. J. Seifertová, MUDr. M. Šircová, MUDr. J. Šrůtková, MUDr. Ing. J. Vižďa, CSc., PharmDr. V. Voříšek.

Zvláštní poděkování patří mým přímým nadřízeným doc MUDr. Marcele Kopáčové, PhD. a prof. MUDr. Janu Burešovi, CSc. a mému školiteli doc. MUDr. Stanislavu Rejchrtovi, PhD. za laskavé vedení, cenné rady a metodickou pomoc v průběhu celého mého postgraduálního studia i při přípravě této disertační práce.

Nemohu zapomenout také na mou partnerku Gabrielu, která je mi svou pracovitostí příkladem a dokáže vytvořit výborné rodinné zázemí nám i našim třem dětem, které se narodily v průběhu mého studia.

Doktorand:	MUDr. Tomáš Douda
Pracoviště:	Katedra interních oborů Lékařské fakulty v Hradci Králové Univerzity Karlovy v Praze 2. interní klinika LF UK a FN Hradec Králové
Typ PGS studia:	kombinované
Obor:	vnitřní nemoci
Specializace:	gastroenterologie
Název disertační práce:	Vztah infekce <i>Helicobacter pylori</i> k antropometrickým a socio-ekonomickým ukazatelům
Školitel:	doc. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D. Katedra interních oborů LF UK
Zahájení práce:	říjen 2002
Ukončení práce:	červen 2008

Práce vznikla v rámci řešení výzkumného záměru MZO-00179906
a byla částečně z tohoto projektu podpořena

Obsah

1. Literární přehled současné problematiky
 - 1.1. Úvod
 - 1.2. Historie
 - 1.3. Morfologie *Helicobacter pylori*
 - 1.4. Patogeneze a imunologie infekce *Helicobacter pylori*
 - 1.5. Průkaz infekce *Helicobacter pylori*
 - 1.6. Infekce *Helicobacter pylori* a vředová choroba
 - 1.7. Infekce *Helicobacter pylori* a karcinom žaludku
 - 1.8. Infekce *Helicobacter pylori* a MALT lymfom žaludku
 - 1.9. Infekce *Helicobacter pylori* a refluxní choroba jícnu, karcinom kardie a karcinom jícnu
 - 1.10. Infekce *Helicobacter pylori* a funkční dyspepsie
 - 1.11. Extragastrické manifestace infekce *Helicobacter pylori*
 - 1.12. Léčba infekce *Helicobacter pylori*
 - 1.13. Cesty přenosu infekce *Helicobacter pylori*
 - 1.14. Epidemiologie *Helicobacter pylori*
2. Antropometrické ukazatele a socio-ekonomický statut u *Helicobacter pylori* pozitivních a *Helicobacter pylori* negativních osob
 - 2.1. Cíle
 - 2.2. Metodika
 - 2.2.1. Vyšetřené osoby
 - 2.2.2. Dotazníky a základní antropometrické údaje
 - 2.2.3. Dechový test s ^{13}C -ureou – vlastní uspořádání testu
 - 2.2.4. Statistické zpracování:
 - 2.2.5. Souhlas se studií a ochrana osobních údajů
3. Výsledky
4. Diskuse
5. Závěry
6. Literatura

1. Literární přehled současné problematiky

1.1. Úvod

Infekce *Helicobacter pylori* je jednou z nejčastějších bakteriálních infekcí, které postihují lidstvo. Ve vyspělých zemích je prevalence 15-30%, v rozvojových zemích 75-95%. Objev *Helicobacter pylori* představuje největší zlom v oblasti gastroenterologie v posledních 50 letech. Jeden z nejdůležitějších objevů medicíny vůbec byl oceněn i udělením Nobelovy ceny za rok 2005 Australanům Robinu Warrenovi a Barry Marshallovi, kteří v roce 1982 učinili objev⁽⁴⁸¹⁾, který změnil pohled na v té době jednu z nejrozšířenějších "civilizačních" chorob, vředovou chorobu gastroduodena. Stává se jen málokdy, aby nějaký objev v lékařství změnil tak převratně a rychle nejen chápání nemoci, ale i prognózu nemocných.

1.2. Historie

Helicobacter pylori je optimálně adaptován k životu na povrchu žaludečního epitelu. Agresivní prostředí žaludku bylo považováno za oblast, kde jsou mikroorganismy usmrcovány působením žaludečních šťáv a nízkého pH prostředí. Předpokládalo se, že přežít mohou pouze nejodolnější bakteriální druhy a v žádném případě se neočekávalo, že v žaludku může docházet k pomnožení bakterií. Medicína žila v zajetí představy, že v prostředí kyseliny chlorovodíkové při extrémně nízkém pH nemohou bakterie žít (žaludek byl považován za sterilní), bakterie byly pozorovány v žaludečním hlenu, nikoliv ve sliznici (nálezy byly považovány za artefakty nebo sekundární kontaminaci), a konečně pokusy o kultivace mikrobů byly po desetiletí neúspěšné. Proto byly na dlouhá desetiletí zapomenuty histopatologické nálezy z konce 19. a začátku 20. století, které přesvědčivě dokazovaly přítomnost spirálních bakterií na povrchu žaludeční sliznice.

Spirální bakterie v žaludku byly pozorovány již v roce 1874 Bottcherem⁽³²⁰⁾. Další popisy nálezů bakterií v žaludku u zvířat jsou z let 1893, 1896 a 1906^(48, 406). Salomon prokázal, že tyto spirální bakterie z žaludků infikovaných psů a koček je možno přenést na myš⁽⁴⁸⁾. V roce 1906 byly popsány spirální bakterie v žaludku u člověka s rakovinou žaludku⁽⁴⁰⁶⁾. V roce 1924 byla zjištěna mohutná ureázová aktivita v žaludku⁽¹⁷¹⁾. V roce 1952 bylo pozorováno (v experimentu u koček), že hydrolýzu intragastricky podané močoviny je možno

blokovat antibiotiky ⁽²¹⁶⁾. V třicátých a čtyřicátých letech byly znovu bakterie v žaludku lidí popsány opakovaně ⁽⁴⁰⁶⁾. Již v roce 1857 byly žaludeční vředy léčeny solemi bismutu ⁽³⁵⁾. V roce 1951 byla publikována práce o léčbě peptických vředů penicilínem ⁽¹⁷¹⁾.

V roce 1954 provedl tehdy přední gastroenterolog Walter L. Palmer (Univerzita Chicago) necílené biopsie sací kapslí ze žaludeční sliznice u 1000 osob a popřel jakoukoliv existenci bakterií v žaludku ^(406, 334). Na základě tohoto pozorování došel k závěru, že bakterie v žaludku popsané jinými autory jsou bakteriální kontaminací. Palmerův omyl lze vysvětlit skutečností, že při necílené biopsii sací kapslí se provádí odběr z jiného místa než ze žaludečního antra. Důvěru v existenci žaludečních bakterií obnovilo pozorování Steera a Collin-Jonese v roce 1975 ^(424, 425), kteří popsali bakterie na luminálním povrchu epitelálních buněk jedinců s chronickou gastritidou a peptickým vředem.

Na počátku 80. let minulého století patolog Robin Warren z Royal Perth Hospital zjistil v rámci řešení výzkumného projektu o bakteriální kolonizaci žaludku, že pacienti trpící gastritidou mají jak pod povrchem žaludeční sliznice v hlenu, tak i pod povrchem hlenové vrstvy malé zakřivené bakterie. Tyto bakterie byly dobře rozpoznatelné při barvení stříbrem, tak jak to bylo popsáno již v roce 1940 Freedbergem a Barronem v resekátech žaludku pacientů s peptickým vředem a karcinomem ⁽⁴⁰⁶⁾. Výsledkem jeho spolupráce s internistou Marshalllem a mikrobiologem Goodwinem byla v roce 1982 úspěšná kultivace mikroba, který je dnes označován jako *Helicobacter pylori*. Jednalo se o 35. kultivační pokus biotického vzorku a k této úspěšné kultivaci přispěla i šťastná náhoda ^(48, 163, 172, 406). Díky dlouhému pracovnímu volnu o velikonočních svátcích v roce 1982 byly zapomenuté kultivační plotny odečteny až po 5 dnech a k překvapení všech na plotnách narostly drobné kolonie bakterií, které se podobaly *Campylobacter*ům, a proto byly nazvány *Campylobacter-like organism* (CLO), a později *Campylobacter pyloridis* pro jejich podobnost s již dříve známými střevními *kampylobaktery* a místa jejich nejčastějšího nálezu. Později byl opraven lingvistický omyl a bakterie byla přejmenována na *Campylobacter pylori*. Brzy však byly rozpoznány morfologické, biologické, imunologické a mikrobiologické odlišnosti od rodu *Campylobacter*, a proto byla zařazena do nového bakteriálního druhu a v roce 1989 dostala definitivní název *Helicobacter pylori*. Warren se svým spolupracovníkem gastroenterologem Marshalllem jej popsali u všech svých pacientů s duodenálním vředem a 77% pacientů se žaludečním vředem. Barry Marshall vypěstovanou kulturu bakterie v laboratoři sám požil, aby potvrdil hypotézu, že jde skutečně o původce gastritidy. U Marshalla se, jistě k jeho radosti a zadostiučinění, v krátké době skutečně objevil akutní dyspeptický syndrom a endoskopicky a histologicky byla prokázána gastritida. Po týdnu dyspeptické obtíže vymizely a gastritida přešla v chronickou.

V roce 1983 vědci publikovali studii o příčinách gastritidy v časopise Lancet ⁽⁴⁸¹⁾, ale nedůvěru odborné veřejnosti jejich závěry, ani Marshallovy pokusy na vlastní osobě, tehdy zcela nezlomily. Vytrvalost australských vědců a neústupnost při prosazování této hypotézy byla oceněna také Nobelovou cenou v roce 2005 a kauzální vztah infekce *Helicobacter pylori* a gastritidy byl dnes již tisíci pracemi potvrzen.

1.3. Morfologie *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori je nesporulující spirální nebo zahnutá gramnegativní tyčka 2,5 µm dlouhá, 0,5-1,0 µm široká, se 4-6 bičíky umístěnými unipolárně. Roste v mikroaerobní atmosféře, neroste ani na vzduchu, ani v aerobním prostředí, růstová teplota se pohybuje mezi 25-42 °C, mezi pH 6,9-8,5. Pro *Helicobacter pylori* je typická intenzivní produkce ureázy, dále jsou pozitivní reakce testů oxidázy, katalázy, kyselá a alkalická fosfatázy, leucin a gama-glutamyl amidopeptidázy, alkohol dehydrogenázy a extracelulární peroxidismutázy. Redukuje nitráty. Produkuje H₂S a indol. Nefermentuje cukry a nehydrolyzuje hipurát. In vitro je citlivý na většinu běžných antibiotik, ve 100% na ampicilin, ale je rezistentní na sulfonamidy, amfotericin a trimetoprim. Variabilita proteinů a deoxyribonukleové kyseliny je vysoká a její analýzy se používá k podruhovému typizaci. Při histologickém vyšetření žaludečních biopsií má ostře ohraničené konce, při kultivaci na pevném mediu má tyčinkový vzhled (spirální tvar často chybí), při prodloužené a/nebo opakované kultivaci převažují typické kokoidní formy, jejichž tvar je podmíněn ohnutím bakterií do tvaru písmene U nebo V. Povrchová membrána se uvolňuje a později odlučuje od cytoplazmatické části a mezi oběma raménky se shlukují denzní granula. Spolehlivé rozlišení od ostatních kokoidních bakterií umožňuje pouze ultrastrukturální vyšetření a imunohistochemické metody s použitím specifických protilátek. Ohnutí bakterií s redukcí povrchu je zřejmě důsledek adaptace na zevní prostředí umožňující přežívání v méně příznivých podmínkách.

Vlastnosti *Helicobacter pylori* a produkce řady působků jsou zodpovědné za jeho patogenní působení^(48, 94, 172, 429).

Helicobacter pylori je schopen produkovat velké množství ureázy. Nativní enzym má molekulovou hmotnost 540 kDa, molekula je hexametricky uspořádána a je složena ze dvou podjednotek *UreaA* (30 kDa) a *UreaB* (62 kDa). Ureázová aktivita je základním kolonizačním faktorem *Helicobacter pylori* a umožňuje mikrobu žít v extrémních podmínkách nízkého pH^(25, 172, 199). Dříve se soudilo, že většina ureázy je lokalizována v zevní membráně a malé množství se vyskytuje i v cytoplazmě bakterie. Podle současných názorů je ureáza především cytoplazmatickým enzymem, který umožňuje bakterii využívat amonné ionty jako zdroj dusíku pro syntézu aminokyselin⁽³⁵⁵⁾.

Díky specifickým adhezním molekulám je *Helicobacter pylori* schopen vázat se na receptory buněk žaludeční sliznice⁽⁹⁴⁾. Byl identifikován adhezní protein (25 kDa), který působí jako lektin v přítomnosti lipopolysacharidu *Helicobacter pylori* analogicky jako

laminin-vázající proteiny jiných bakterií. Ke schopnosti adherovat mohou přispívat i helikobakterové hemaglutininy. Adheze je také posilována nízkým pH^(11, 48, 74, 116, 169).

Motilita je esenciálním kolonizačním faktorem. Je umožněna bičíky, jejichž filamenta jsou složena ze dvou typů, kódovanými geny *flaA* a *flaB*. Mikroob, který ztratil schopnost pohyblivosti, není schopen kolonizace^(11, 94, 304).

Enzymy kataláza a superoxid dismutáza vykazují homologii s enzymy intracelulárních patogenních mikroorganismů. Jsou rozhodující pro odolnost bakterie proti „zabíječské aktivitě“ polymorfonukleárů a makrofágů^(327, 422).

Heat shock proteiny *Helicobacter pylori* jsou klíčové pro zvýšení syntézy dalších proteinů k zajištění bakteriálního přežití (jako odpověď na řadu vlivů zevního prostředí)⁽³⁰⁴⁾. Expres heat shock proteinů *hspA* a *hspB* zvyšuje aktivitu ureázy⁽⁴³⁰⁾. Heat shock proteiny jsou také ve středu zájmu současného výzkumu a vývoje vakcín – v experimentu oro-gastrická imunizace heat shock proteinem A účinně chránila před infekcí *Helicobacter felis*⁽¹¹³⁾.

Výzkum helikobakterové ATP-ázy byl v popředí zájmu, protože se předpokládalo, že je místem, kde působí inhibitory protonové pumpy. Avšak ukázalo se, že inaktivace genu ATP-ázy nemá žádný vliv na minimální inhibiční koncentraci omeprazolu⁽¹³⁷⁾. Nicméně ATP-ázová aktivita je pro mikroba důležitá, jedním z mechanismů odpovědi na stres je produkce ATP-áza-dependentního heat shock proteinu^(304, 306).

Helicobacter pylori produkuje protein (150 kDa), označovaný HP-NAP (neutrophil-activating protein). Tento protein zvyšuje adhezi neutrofilů na povrch endotelií žaludeční sliznice⁽¹⁰⁷⁾.

Helicobacter pylori je schopen metabolizovat neulcerogenní prekursor lyso-PAF (produkovaný žaludeční sliznicí) na PAF (platelet-activating factor - destičky aktivující faktor). PAF jednak stimuluje žaludeční sekreci stimulací specifických receptorů na parietálních buňkách a sám je ulcerogenní⁽⁴¹⁷⁾. Aktivace trombocytů může vést k trombóze slizničních kapilár a následně k lokální ischemii. Mikrotrombózu může indukovat i endotoxin přímo⁽⁴⁸⁾.

Lipopolysacharid *Helicobacter pylori* porušuje ochrannou vrstvu hlenu kryjící povrch žaludeční sliznice. Lipopolysacharid má mimořádně malou prozánětlivou aktivitu, zprostředkovanou speciální strukturou lipidu A⁽³⁰⁶⁾, který narušuje vazbu na CD14-receptor na povrchu antigen prezentujících buněk. Část lipopolysacharidového řetězce exprimuje Lewis antigeny^(121, 486). Přes malý prozánětlivý potenciál je lipopolysacharid *Helicobacter pylori* klíčový pro vznik gastritidy a indukci apoptózy^(306, 310).

Fosfolipáza A₂ a C *Helicobacter pylori* porušují fosfolipidovou vrstvu apikální membrány buněk žaludeční sliznice^(172, 306). Tento efekt inhibují bismutové soli. Fosfolipáza také rozkládá ochranný hlen žaludeční sliznice⁽⁴⁸⁾.

Asi polovina kmenů *Helicobacter pylori* produkuje vakuolizační cytotoxin in vitro. Tento cytotoxin (87 kDa) indukuje acidickou vakuolizaci v cytoplazmě eukaryotických buněk⁽⁴⁸⁾. Biologická aktivita se zvyšuje v kyselém pH⁽⁸¹⁾. U řady osob infikovaných *Helicobacter pylori* jsou protilátky proti *vacA* prokazatelné, včetně nemocných s karcinomem žaludku⁽³⁰⁴⁾. Infekce *vacA* pozitivními kmeny je častější u nemocných s vředovou chorobou⁽⁴¹⁰⁾. Gen *vacA* může být přítomen i u non-cytotoxických kmenů (kóduje tzv. biologicky němý protein). V USA jen asi 40 % kmenů produkuje cytotoxin, přestože všechny mají gen *vacA*. Geny *vacA* vykazují mozaicismus, mohou obsahovat některou ze signálních sekvencí (s1a, s1b, s2) a jeden ze středních regionů alel (m1, m2). Tato diverzita má vztah k funkci, s1/m1 genotypy jsou spojeny s vyšší cytotoxickou aktivitou in vitro a vředovou chorobou in vivo; s2/m2 genotypy jsou non-cytotoxické⁽¹¹⁾.

Helicobacter pylori indukuje syntézu reaktivních forem kyslíku⁽⁸⁰⁾, které jsou spoluzodpovědné za slizniční poškození. Kyselina askorbová může působit jako „zhášec“ (scavenger) reaktivních forem kyslíku, podobně působí i některé protivředové léky^(93, 173, 434, 496).

Vysoká produkce oxidů dusíku inducibilní syntetázou NO (iNOS) je známkou imunitní aktivace a tkáňového poškození. *Helicobacter pylori* indukuje iNOS v makrofázích, po eradikaci *Helicobacter pylori* dochází k poklesu iNOS^(270, 485).

Helicobacter pylori je schopen produkovat poměrně velké množství alkoholdehydrogenázy a konvertovat etanol na acetaldehyd⁽¹⁹¹⁾. Někteří autoři se domnívají, že by tento mechanismus mohl přispívat ke slizničnímu poškození. Proti významnějšímu klinickému uplatnění svědčí práce, které našly inverzní vztah mezi konzumací alkoholu (zejména vína) a aktivní helikobakterovou infekcí⁽³⁴⁾.

1.4. Patogeneze a imunologie infekce *Helicobacter pylori*

Patogenita *Helicobacter pylori* je charakterizována některými znaky, které jsou u jiných bakterií vzácné. S infekcí *Helicobacter pylori* se setkává velký počet jedinců, bakterie kolonizuje žaludeční sliznici antra dlouhodobě a infekce přetrvává po dlouhá léta až celoživotně. Přesto, že *Helicobacter pylori* obsahuje nebo produkuje mnoho silně imunogenních molekul, je imunitní odpověď namířená k jeho eradikaci u většiny infikovaných osob málo účinná. Je možné říci, že zánětlivá reakce, která má *Helicobacter pylori* eradikovat z povrchu žaludeční sliznice, představuje pravděpodobně pro hostitele významnějšího poškozujícího činitele, než je vlastní patogenetické působení *Helicobacter pylori*.

Helicobacter pylori alteruje fyziologii žaludku hostitele. Jeho patogenní působení je komplexní, současně se uplatňuje více z výše uvedených faktorů. Souhrnně je možno tyto negativní účinky rozdělit do několika skupin: a) indukce zánětu (interleukin-8, adheze neutrofilů na endotelie, PAF – destičky aktivující faktor, lipopolysacharid, ureáza); b) narušení bariéry sliznice žaludku (fosfolipáza A₂ a C, mucináza, vakuolizační cytotoxin, reaktivní formy kyslíku, indukce inducibilní syntetázy NO, indukce apoptózy); c) porušení homeostázy na gastrinu závislé produkce HCl (snížené uvolňování somatostatinu, hypergastrinémie, narušená odpověď parietálních buněk na gastrin) ^(74, 94).

Faktory, které umožňují kolonizaci *Helicobacter pylori* v žaludku, je možno rozdělit do několika skupin: a) motilita (spirální tvar, bičíky); b) adaptivní enzymy a další proteiny (ureáza, kataláza, superoxid dismutáza, homology heat shock proteinu, ATP-áza, siderofory); c) bakteriální adheziny; d) faktory umožňující uniknout imunitní odpovědi makroorganismu (suprese specifické imunitní odpovědi, odolnost proti nescifické „zabíječské aktivitě“ polymorfonukleárů, molekulární mimikry – Lewis antigeny) ⁽⁹⁴⁾.

Vybrané proteiny, které se podílejí v patogeneze infekce *Helicobacter pylori* jsou uvedeny v tabulce ⁽⁹⁴⁾:

Produkt (znak):	Gen (geny):	Funkce:
Ureáza	<i>ure</i> operon	neutralizace HCl; zdroj dusíku; slizniční toxicita
NixA	<i>nixA</i>	vstřebávání Ni ²⁺ pro zajištění ureázové funkce
Bičík	<i>flaA, flaB, flgE, flbA</i>	bakteriální motilita
Adhesiny	<i>hpaA</i> a další	adheze na buňky žaludeční sliznice
Superoxid dismutáza	<i>sod</i>	odolnost vůči zabíječské aktivitě fagocytujících buněk
Kataláza	<i>katA</i>	odolnost vůči zabíječské aktivitě fagocytujících buněk
HP-NAP	<i>napA</i>	aktivace neutrofilů
Heat shock proteiny	<i>hspA, hspB</i>	molekulární chaperoniny; vstřebávání Ni ²⁺ (HspA)
VacA	<i>vacA</i>	cytotoxický efekt na buňky žaludeční sliznice

K rozvoji infekce *Helicobacter pylori* dochází pravděpodobně po orálním příjmu bakterií^(48, 104, 167, 171). K zajištění kolonizace a přežívání v prostředí hostitele je mikrob vybaven faktory virulence (motilita, schopnost adheze, produkce adaptivních enzymů)^(167, 172, 304, 429). Iničiální imunitní odpověď organismu na infekci *Helicobacter pylori* není u člověka beze zbytku prozkoumána. Řada reakcí probíhá paralelně, současně a navzájem se ovlivňuje. Na počátku bakterie, solubilní bakteriální působky a destičky aktivující faktor (PAF) spustí koagulační a fibrinolytickou kaskádu, současně je aktivován komplement (C5a, C3a), dochází k uvolňování mediátorů zánětu a z membránových fosfolipidů vznikají metabolity kyseliny arachidonové. Antigenní materiál je vychytáván makrofágy, zpracován ve štěp a spolu s HLA molekulami II. třídy předkládán slizničním CD4+ T-lymfocytům (tuto vazbu HLA molekul II. třídy může selektivně blokovat vakuolizační cytotoxin *vacA* *Helicobacter pylori*). Z makrofágů je uvolňován interleukin-1, interleukin-6 a tumory nekrotizující faktor- α (tumour necrosis factor- α – TNF- α). Interleukin-1 a TNF- α indukují expresi adhezních molekul na granulocytech i endoteliích. E-selektin „zabrdí“ granulocyty (ligandou pro E-selektin jsou cukerné zbytky molekuly CD15 granulocytů), nastane jejich „rolování“ (rolling) po stěně, vytváří se vazba mezi adhezními molekulami ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule-1 z podrodiny imunoglobulinů) a LFA₁ (lymphocyte function-associated antigen 1 –

leukocytární integrin CD11a/CD18) ^(16, 68, 167, 395). U *Helicobacter pylori* pozitivních osob je však exprese LFA₁ významně snížena ⁽¹⁰⁴⁾. Účinkem adhezních molekul dojde k přilnutí a diapedéze neutrofilů. Do místa zánětu se neutrofilů dostávají směrovaným pohybem díky chemokinům (především interleukinu-8). Mohutná chemotaxe neutrofilů je udržována jak účinkem interleukinu-8, tak i přímo bakteriálními působky, z nichž řada má chemotaktické vlastnosti. Mezi přímo působící bakteriální působky patří FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-fenylalanin), ureáza, destičky aktivující faktor (PAF), poriny, lipopolysacharid (endotoxin), neutrofilů aktivující protein (HP-NAP), makrofágy aktivující protein (macrophage activating protein 1 – HP-MP1; 16 kDa) ^(167, 395). *Helicobacter pylori* indukuje v buňkách žaludeční sliznice kromě interleukinu-8, interleukinu-6 a TNF- α také tvorbu působků zodpovědných za proliferaci a aktivaci makrofágů (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; macrophage inflammatory protein 1 α – MIP-1 α ; growth regulated chemokine α – GRO- α ; regulated on activation, normal T cell expressed and presumably secreted – RANTES) a aktivaci monocytů (monocyte chemoattractant protein 1; monocyte chemotactic and activating factor – MCAF) ^(71, 395, 42).

Helicobacter pylori produkuje dále aktivní formy kyslíku a proteolytické enzymy, které jsou také zodpovědné za další slizniční poškození ⁽⁸⁰⁾.

Všechny tyto děje jsou spojeny se změnami mikrovaskulární permeability, s degranulací žírných buněk, další agregací trombocytů a leukocytů. Faktorem zodpovědným za tento efekt je neutrofilů aktivující protein (HP-NAP; 150 kDa) ⁽¹⁰⁷⁾. Odpověď neutrofilů je nepřímou ovlivňována také dalšími chemotaktickými cytokiny, bioaktivními lipidy (leukotrien B₄) a produkty aktivace komplementu (C5a). Klíčovým a ústředním bodem je mohutná produkce interleukinu-8, a to jak buňkami sliznice, makrofágy, tak i neutrofilů. Buňky žaludeční sliznice secernují interleukin-8 ihned poté, co dojde k adhezi *Helicobacter pylori* na jejich povrch ⁽⁷⁴⁾.

Zvýšenou expresi interleukinu-8 dále posilují TNF- α a interleukin-1 β . Tyto působky (především IL-8, TNF- α a IL-1) jsou zodpovědné za slizniční poškození v iniciální fázi ⁽⁷¹⁾. Interleukin-8, který svými chemotaktickými vlastnostmi dále zvyšuje chemotaxi a aktivaci neutrofilů, přispívá k sebeudržujícímu se zánětu. Do iniciální fáze imunitní odpovědi se zapojují i NK-buňky spolu s produkcí interferonu- γ . Aktivace NK-buněk a interferon- γ hrají významnou roli v aktivaci fagocytujících buněk (nezávislé na antigenu) a přípravě antigen-specifické T-buněčné odpovědi Th1-typu. NK-buňky jsou stimulovány interleukinem-12, který je také produkován neutrofilů a monocytů jako odpověď na bakteriální infekci ^(395, 405).

Výše popsaná zánětlivá odpověď (s popsanou cytokinovou produkcí) je charakteristická pro infekci kmeny *Helicobacter pylori* typu I, které exprimují protein cagA a vacA cytotoxin^(71, 168). Tyto kmeny přímo stimulují mRNA IL-8 (*Helicobacter pylori* typu II, neexprimující cagA a vacA, tuto schopnost nemá). Protein CagA sám není cytotoxický ani není přímým induktorem interleukinu-8.

Chronická infekce *Helicobacter pylori* je spojena s rozvojem specifické imunitní odpovědi. Akutní infekce přechází v chronickou asi po 7 – 10 dnech. Sebeudržující se znaky zánětlivé reakce jsou přítomny z větší části i v chronické fázi. Chronická infekce je charakterizována infiltrací sliznice lymfocyty, vznikem lymfoidních folikulů a dále lokální a systémovou protilátkovou odpovědí⁽¹⁶⁷⁾. Lymfoidní folikuly se v normální žaludeční sliznici nevyskytují. Jsou tvořeny B-lymfocyty v centru a pomocnými CD4+ T-lymfocyty na periferii. Na povrchu folikulů jsou také přítomny paměťové CD45RO+ T-lymfocyty^(167, 171). Jedná se o mohutnou obrannou reakci makroorganismu proti bakteriím, které nepronikají do žaludeční sliznice. Tato reakce je zřejmě stimulována vstřebáváním solubilních bakteriálních produktů, slizniční endocytózou bakteriálních antigenů a/nebo přestupem antigenních látek přes porušená těsná spojení (tight junctions) žaludeční sliznice. Zvažuje se možné vstřebání antigenních produktů *Helicobacter pylori* buňkami sliznice tenkého střeva při dalším transitu bakterií. Zejména vstřebaná ureáza je silně imunogenní. Protilátková odpověď ve třídě IgM je prokazatelná lokálně v době akutní infekce. Chronická helicobakterová infekce je spojena s lokální a systémovou produkcí protilátek ve třídě IgG (především IgG₁) a IgA. Vztah lokální produkce IgG a IgA a imunopatologie gastritidy zůstává nejasný. Gastrické IgA protilátky proti *Helicobacter pylori* inhibují vakuolizaci epiteliálních buněk *in vitro*, z toho je možno usuzovat, že obdobnou funkci mají i *in vivo*. Vzhledem k tomu, že IgA protilátky neaktivují efektivně komplement, mohly by přispívat k blokování IgG-mediované aktivace komplementu a uvolnění mediátorů aktivovaných neutrofily^(48, 94, 104, 395).

CD4+ T lymfocyty ovlivňují antigen-specifickou T-buněčnou odpověď na chronickou infekci. Th1 subset CD4+ T-lymfocytů vyvolává prozánětlivou reakci, zesiluje buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď, produkci interleukinu-2 a interferonu- γ . Th-2 subset CD4+ T-lymfocytů reguluje protilátkovou odpověď (včetně slizniční produkce IgA) a sekreci interleukinů 4, 5 a 6^(68, 395). Při chronické infekci *Helicobacter pylori* převažuje Th1 typ reakce⁽³⁹⁵⁾.

Přes mohutnou specifickou i nespecifickou buněčnou a humorální odpověď makroorganismu, *Helicobacter pylori* v organismu persistuje v podobě chronické infekce. Kontinuální antigenní stimulace intraluminálně žijícího mikroba je pro makroorganismus

nevýhodná. Byl identifikován cytoplazmatický non-toxický protein, který suprimuje proliferaci monocytů periferní krve. Tento protein snižuje expresi CD14 a CD25 na povrchu periferních monocytů a T-lymfocytů. Otázka selhání mohutné imunitní odpovědi není beze zbytku zodpovězena. Z dosavadních poznatků se zdá, že klíčovým momentem je zpětné tlumení (down-regulace) lokální slizniční T-buněčné odpovědi ^(48, 68, 172).

1.5. Průkaz infekce *Helicobacter pylori*

Diagnostické testy na přítomnost *Helicobacter pylori* můžeme rozdělit na invazivní a neinvazivní. Mezi invazivní testy řadíme metody, které vyžadují odběr vzorku žaludeční sliznice či šťávy (histologie, kultivace, rychlá ureázová reakce). Neinvazivní testy mohou být prováděny dechovým testem, sérologií a analýzou lidských produktů jako je stolice, moč a sliny. Dechové testy jsou zlatým standardem k průkazu infekce *Helicobacter pylori*. Pro diagnostiku *Helicobacter pylori* je vhodné použít dva testy, nejlépe jeden globální a jeden fokální (z bioptického vzorku žaludeční sliznice).

1.5.1. Rychlá ureázová reakce

Předností ureázového testu je jeho rychlost, nízké náklady, dostupnost, použitelnost přímo v ordinaci, vysoká senzitivita a specifická. Specifická průkazu přítomnosti *Helicobacter pylori* se opírá o vysokou koncentraci ureázy tvořené touto bakterií (v porovnání s nižšími kvanty ureázy tvořenými jinými bakteriálními druhy) a o skutečnost, že žaludeční sliznice sama tuto ureázu neprodukuje.

Ureáza je enzym, který katalyzuje hydrolýzu močoviny za vzniku amoniaku oxidu uhličitého ($\text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{H}_2\text{N} + 2\text{H}^+ + \text{H}_2\text{O} = \text{CO}_2 + 2\text{NH}_4^+$)⁽²⁵²⁾. Ve vodním prostředí vzniká z amoniaku hydroxid amonný, který zvyšuje pH. Ureázový test se opírá o změnu barvy indikátoru. Indikátor je organická sloučenina, která specificky (změnou barvy) reaguje na příslušné změny koncentrace vodíkových, event. hydroxylových iontů (změna pH). Ureáza se prokazuje v prostředí, do kterého se umístí odebraný vzorek žaludeční sliznice. Jako indikátor se užívá fenolová červeň. Rozsah barevného přechodu není pro všechny indikátory stejný. Pro fenolovou červeň (chemickým označením fenolsulfoftalein) je rozsah přechodu hodnota pH 6.8 až 8.4, kdy v kyselém prostředí je barva žlutá a v zásaditém červená⁽⁴⁵⁸⁾. Rychlost změny barvy je závislá na množství prokazovaného enzymu. Rychlý ureázový test dosahuje až 100% specifické při 70% senzitivitě (při odečítání za 60 minut), respektive 90% senzitivitě (při odečítání za 24 h).

1.5.2. Histologické vyšetření

Vzorky určené k histologickému vyšetření se standardně barví hematoxylinem – eosinem (H-E). K průkazu *Helicobacter pylori* je však barvení H-E méně citlivé a také méně specifické než jiná barvení. Přesnější průkaz vyžaduje použití jiných nesespecifických a specifických barvicích metod. Z nesespecifických barvení je možné použít barvení podle

Warthina - Starrho, která využívá impregnaci *Helicobacter pylori* stříbrem a je podstatně senzitivnější než barvení hematoxylinem - eosinem. Dále je možné použít akridinovou oranž, Brownovo - Hoppsovo barvení, Giemsovo barvení a barvení karbolfuchsinem⁽¹⁸⁸⁾. Specifická barvení využívají polyklonální nebo monoklonální protilátky proti *Helicobacter pylori*. V praxi se používají různé imunohistochemické a imunofluorescenční barvicí techniky. Histologie umožňuje také zhodnocení stavu žaludeční sliznice. Významným pokrokem v této oblasti se stalo užití fluorescenční hybridizace, která umožňuje nejen detekci *Helicobacter pylori*, ale i zjištění event. rezistence na klaritromycin přímo v parafínovém bločku ze žaludeční sliznice^(50, 309).

1.5.3. Polymerázová řetězová reakce

Polymerázová řetězová reakce (PCR) je vysoce senzitivní a specifická technika založená na detekci malých úseků DNA. Testy využívající polymerázovou řetězovou reakci jsou prozatím vyhrazeny pro výzkumné použití. Je možné ji použít také v případě bioptického vzorku přímo nebo v parafínovém bločku. PCR může detekovat *Helicobacter pylori* ve 20% histologicky negativních vzorků a zvyšuje pozitivitu záchytu z 43 na 58%⁽⁵⁰⁵⁾. Tzv. PCR v reálném čase umožní zhodnotit i vnímavost na klaritromycin⁽³⁵⁸⁾ (TaqMan technology). Je také možné rozlišení mezi Západním typem CagA a Východoasijským typem Cag A přímo v biopsii ze žaludeční sliznice nebo parafínovém bločku⁽⁴⁶³⁾.

1.5.4. Konfokální endomikroskopie

V roce 2006 došlo k průlom, kdy bylo publikováno pozorování *Helicobacter pylori* in vivo během endoskopie. Konfokální endomikroskopie umožňuje tisícinásobné zvětšení. Při aplikaci žlutého barviva akriřavinu se bakterie barví a při fluoresceinovém pozadí je možné je pozorovat v jejich přirozeném prostředí⁽²⁰⁰⁾.

1.5.5. Kultivace

Kultivační vyšetření se provádí ve specializovaných laboratořích. Příčinou nižší citlivosti kultivace *Helicobacter pylori* je kromě malého počtu mikrobů ve vzorku také podíl transportu bioptického vzorku. Při jeho převozu do mikrobiologické laboratoře je vhodné použít transportní medium. Pro kultivaci jsou určeny speciální kultivační půdy a kultivace se provádí v mikroaerobním prostředí. Vzorek se homogenizuje a naočkuje se do pevné kultivační půdy. Základem bohaté kultivační půdy je agar, ke kterému se přidává nejlépe koňská krev až do koncentrace 10%. K tomuto krevnímu agaru se přidává ještě 5-10% séra a

speciální směs růstových faktorů. Do kultivačních pūd se přidávají směsi proti kontaminaci plísňemi ⁽⁴⁰⁶⁾. Po čtyřdenní inkubaci se vytvoří na povrchu kultivačních pūd drobné šedavé lesklé kolonie o průměru asi 1-2 mm. U některých kmenů jsou kolonie obklopeny úzkou zónou hemolýzy. Pro identifikaci kmene se ověřuje mikroskopická morfolgie bakterie a zjišťuje se tvorba enzymů (ureázy, katalázy a oxidázy). Pro přesné určení druhu *Helicobaktera* se využívají metody molekulární, genetické a specifických monoklonálních protilátek. Testy stanovení citlivosti na antibiotika jsou složitější než u jiných bakterií.

1.5.6. Sérologické vyšetření

Helicobacter pylori vyvolává systémovou i lokální imunologickou odpověď v organismu hostitele. To se využívá v sérologické diagnostice infekce *Helicobacter pylori*. Cirkulující protilátky jsou predominantně třídy IgG. Systémová odpověď typu IgA obvykle chybí, když je přítomna, svědčí o výrazném zánětu. Protilátky IgM se prokáží zřídka, a to většinou při akutní afekci. V praxi se nejčastěji využívá detekce protilátek enzymovou imunosorbentní analýzou - ELISA (kvantitativní rozbor enzymů vázaných na antigeny vázané na povrchové absorbenty), která je oblíbená pro relativní jednoduchost a nenáročnost zhodnocení výsledku testu. Western-blot je technika přenosu proteinů na membránu (místo absorbentu). Proteiny na membráně jsou prokazovány imunodetekcí, prostřednictvím reakce na specifickou protilátku. Proto je technika Western blotu také synonymně označována jako imunoblot. Metoda Western-blot umožňuje přesnější specifikaci protilátek stanovených v ELISA testu. Nepřímo je tak možné určit virulenci kmene *Helicobacter pylori*, který v daném případě způsobuje infekci.

Pro kmene s vysokou virulencí je charakteristická produkce vakuolizujícího toxinu kódovaného genem *VacA* (82-91 kDa). Jen 50% kmenů nesoucí gen pro *VacA* tento cytotoxin produkuje. Přibližně 80% cytotoxických kmenů dále exprimuje protein kódovaný *CagA* genem (Cytotoxicity Associated Gene), který vyvolává téměř u všech pacientů protilátkovou odpověď. K dalším vysoce specifickým antigenům patří protein vnější membrány (OMP - 19 kDa, 30 kDa), protein o mol. hmotnosti 26 kDa a malá α - podjednotka ureázy (*UreA* - 17-25 kDa). Dále je možné detekovat protilátky proti zkříženě reagujícím antigenům (flagelin - 54 kDa, velká β - podjednotka ureázy *UreB* - 66 kDa, protein bičíkové pochvy FSH - 67 kDa) ⁽⁴⁰⁶⁾.

Aglutinační reakce znamená shlukování korpuskulárních antigenů specifickými protilátkami. Reagují polysacharidové somatické antigeny a proteinové bičíkové antigeny na povrchu bakteriálních buněk. V reakci se uplatňují protilátky IgG a IgM. Latexaglutinační test

kvalitativně detekuje celkové protilátky proti *Helicobacter pylori* v séru. Latexové částice senzibilizované částečně purifikovaným antigenem jsou vysušeny na testovací kartě v podobě suché kapky. *Helicobacter pylori* protilátky přítomné v séru reagují následně se senzibilizovanými latexovými částicemi za tvorby vizuálně detekovatelné aglutinace. Séra obsahující protilátky, které reagují s *Helicobacter pylori*, a séra neobsahující tyto protilátky, jsou součástí kitu jako pozitivní a negativní kontrola.

V současné době je k dispozici řada komerčně vyráběných testů. V principu jsou většinou založeny na metodě aglutinace nebo na testu ELISA. Všechny tyto testy jsou vysoce specifické a senzitivní ⁽²⁵⁰⁾.

Fingerstick antibody test je test protilátek proti *Helicobacter pylori* z plné krve, který nevyžaduje venepunkci. Jedná se o jednoduchý test proveditelný v ordinaci s rychle dostupnými výsledky (do 5 minut). Test je minimálně invazivní, ale jen okrajově senzitivní (ale stejně specifický jako standardní serologie) v detekci infekce *Helicobacter pylori* a zcela nevhodný pro pacienty po eradikační léčbě ⁽¹⁷⁵⁾.

V klinické praxi se ale stanovení protilátek proti *Helicobacter pylori* v současné době považuje za nevhodné. K vymizení protihelikobakterových protilátek dochází až po řadě měsíců (navíc ne u všech úspěšně eradikovaných), na druhou stranu část nositelů floridní infekce *Helicobacter pylori* mohou mít protilátky falešně negativní ^(73, 175). Negativita testu může být způsobena tím, že v testu použitý antigen neobsahuje antigenní determinantu, proti kterým vyšetřovaný vytvořil protilátky, nebo je nutno tuto negativitu připsat na vrub imunitním vlastnostem vyšetřovaného.

1.5.7. Stanovení antigenu *Helicobacter pylori* ve stolici (HpSA)

K dispozici máme v současné době několik důkladně zhodnocených komerčních testů. Použita je technika enzymové imunosorbentní analýzy (ELISA) využívající polyklonální protilátky nebo monoklonální protilátky. Protilátky absorbované v jamkách na reakční kartě fungují jako zachytávající reagens v imunoanalýze.

Existuje také rychlý (rapid) test na monoklonálním imunochromatografickém detekčním principu, který je určen pro jednotlivá vyšetření. Rychlý test má výhodu časného výsledku (během 10 minut) a je možné jej využívat v ordinaci. Senzitivita a specifita jednotlivých testů byla ověřována za různých klinických situací ⁽¹⁴⁰⁾.

Problémem stanovení antigenu *Helicobacter pylori* zůstává v provádění v populaci s nízkou prevalencí infekce *Helicobacter pylori*. Ve studii Veijola a kol. ⁽⁴⁷⁰⁾ prokázal, že všechny tři typy testů mají vysokou prediktivní hodnotu (94-97,8%) u neléčených pacientů

v populaci s vysokou prevalencí infekce *Helicobacter pylori* (65%). V populaci s nízkou prevalencí infekce (kolem 12%) se pozitivní prediktivní hodnota snižuje. Proto autoři doporučují u populace s nízkou prevalencí infekce verifikovat pozitivní hodnotu antigenu ve stolici pomocí další metody⁽¹⁹⁰⁾.

U dětí je stanovení testu antigenu *Helicobacter pylori* ve stolici často pozitivní přechodně, kdy se zvažuje falešně pozitivní výsledek. Většina pozitivních antigenů *Helicobacter pylori* je způsobena přechodnou infekcí s *Helicobacter pylori*, výjimečně jiným *Helicobacterem*⁽⁹⁵⁾.

Dostupné studie naznačují, že stanovení antigenu ve stolici je vhodný test pro diagnózu před léčbou u dospělých a dětí. Nevyžaduje speciální techniku. Výsledky mohou být získány rychle. Výsledky testu mohou být čteny spektrofotometrem, ale vzniklý barevný proužek může být monitorován i pouhým zrakem. Vzorek stolice zmražený na -70°C a méně může být testován i po 7 měsících a je cenově výhodný i pro praktické lékaře. Neposkytuje kvantitativní hodnocení. Neměl by být aplikován u pacientů, kteří užívají antimikrobiální látky, inhibitory protonové pumpy nebo bismutové preparáty vzhledem k potlačení bakteriálního růstu a možnému falešně negativnímu výsledku^(33, 269). Použití v časném monitorování úspěšnosti léčby zůstává kontroverzní, přestože existují studie, kdy i 7. den po léčbě byla pozitivní prediktivní hodnota HpSA 100% a negativní prediktivní hodnota 91% a dva a více týdnů po terapii byla 100% senzitivita a specifita⁽⁴⁶⁷⁾. Stanovení HpSA může být časný indikátor selhání eradikační léčby, ale k ověření úspěchu eradikace je jako 1. volba vyšetření doporučen dechový test s ureou značenou uhlíkem ^{13}C ^(266, 319).

1.5.8. Stanovení protilátek proti *Helicobacter pylori* v moči a ve slinách

K detekci protilátek *Helicobacter pylori* v moči lze použít oba typy enzymové imunoanalýzy - ELISA i imunochromatografii. Imunochromatografie moči má stupeň přesnosti srovnatelný se sérovou ELISA^(150, 196). Jedná se o neinvazivní, rychlý test. Protilátky jsou stabilní 60 dní ve 4°C a 3 dny po dobu 37°C . Falešně negativní výsledky mohou být způsobeny přílišným příjmem tekutin před vyšetřením, kdy dojde ke snížení koncentrace IgG a falešně pozitivnímu výsledku při proteinurii⁽¹⁹⁰⁾.

Protilátky proti *Helicobacter pylori* lze stanovit také ve slinách infikovaných osob. Slinné žlázy produkují především protilátky třídy IgA. Převážná část protilátek tříd IgG a IgM do slin prostupuje z krevních kapilár. Na našem pracovišti jsme ověřili možnost stanovení protilátek třídy IgG proti *Helicobacter pylori* ve slinách. Slinná ELISA je jednoduchý

neinvazivní test, jehož vypovídací hodnota pro klinické potřeby je dostatečná⁽³⁷⁰⁾. Použití ústního sekretu (směs slin, sekret z krčků dásní a hlen ze sliznice) může výsledky zlepšit⁽¹⁴⁰⁾. Vyšetření však neodlišuje minulou a současnou infekci, a tak jsou její možnosti užití limitované⁽¹⁹⁰⁾.

1.5.9. Dechové testy

Dechový test s ureou ^{13}C je nejpřesnější neinvazivní metoda ke zjištění infekce *Helicobacter pylori*. Princip testu je jednoduchý. Vyšetřované osobě je perorálně podána značená močovina. Tato substance je v žaludku štěpena ureázou (produkovanou bakterií *Helicobacter pylori*). Rozštěpením značené močoviny je uvolněn atom uhlíku ^{13}C , který je vylučován ve formě $^{13}\text{CO}_2$ vydechaným vzduchem, ve kterém je stanovován^(214, 215, 242, 436). Při hodnocení dechových testů je oxid uhličitý $^{13}\text{CO}_2$ stanoven v poměru k oxidu uhličitému $^{12}\text{CO}_2$ metodou hmotnostní spektrometrie, infračervenou spektrometrií (NDIRS = nondispersive infrared spektrometry, levnější, avšak méně přesné zařízení), nebo metodou využívající laser (Lara® system = laser assisted ratio analyser)^(29, 214, 473).

Hmotnostní spektrometrie je nejpřesnější metoda pro analýzu dechových testů s přirozenými izotopy uhlíku ^{13}C ^(29, 401). Senzitivita moderních zařízení je vysoká i při kolísající koncentraci oxidu uhličitého. Přístroj provádí kalibraci, pulsy kalibračního oxidu uhličitého jsou přiváděny do hmotnostního spektrometru plně automaticky (kontrolováno počítačem) tak, aby každý měřený vzorek vydechnutého vzduchu mohl být vztažen k standardu. Vzorky mohou být opakovaně analyzovány, protože objem vzduchu potřebný pro jednu analýzu je asi 2 ml (obsah zkumavky je 10 - 20 ml).

Dechový test ^{13}C -UBT byl zaveden do klinické praxe v roce 1987⁽¹⁴⁵⁾. Dosud však nebyla ujednocena metodika vyšetření - navržený European Standard Protocol z roku 1991⁽²⁴⁹⁾ ani US Protocols^(206, 257) nebyly všeobecně akceptovány - a ani komerční diagnostické soupravy k testování *Helicobacter pylori* neměly jednotné uspořádání. Průkopnickou prací v oblasti dechových testů s ^{13}C -ureou byla publikace Grahama a spolupracovníků v roce 1987⁽¹⁴⁵⁾. Od té doby bylo publikováno několik modifikací dechového testu ve snaze o jeho zjednodušení a optimalizaci, včetně použití různého množství značené urey, typu testačního pokrmu a různých časových schémat odběru vzorků⁽²¹³⁾. Důležitou roli hraje nejen porovnání různých protokolů, ale i použité analytické metody (hmotnostní spektrometrie nebo infračervená spektrometrie či optogalvanická spektroskopie).

Zpočátku byly používány různé testační pokrmy (pevné, semisolidní i tekuté) ke zpomalení evakuace žaludku a optimalizaci distribuce značené urey v žaludku. Některé

práce, včetně z našeho pracoviště, považují roztok kyseliny citronové za optimální testační nápoj^(85, 91, 105, 212, 213). Žaludeční ureázová aktivita je závislá na intragastrické hodnotě pH: nízká při neutrálních hodnotách, avšak při poklesu hodnoty pH na 6,5 – 5,5 vzroste ureázová aktivita 10 – 20-krát a zůstává vysoká až do hodnot pH kolem 2,5^(382, 404). Inhibitory protonové pumpy (PPI) mohou způsobit falešně negativní výsledky dechového testu s ¹³C-ureou, mechanismus jejich působení není podle některých autorů jasný^(148, 239, 335, 428). PPI indukované falešně negativní výsledky mohou souviset s přímým negativním účinkem PPI na *Helicobacter pylori* (snížení životaschopnosti a potlačení růstu bakterií s následným snížením jejich počtu), nebo se zvýšením intragastrické hodnoty pH. Podle některých autorů⁽⁴¹¹⁾ dechový test s ¹³C-ureou může být preventivně zajištěn acidifikací žaludečního obsahu, podle jiných tomu tak není⁽¹⁴⁸⁾. Blokátory H₂-receptorů se liší od PPI, zvyšují hodnotu pH v žaludku, ale neredukují bakteriální populaci. Jejich negativní působení na výsledek dechového testu může být eliminováno podáním kyseliny citronové⁽¹⁴⁹⁾.

Kyselina citronová zpomaluje evakuaci žaludku v závislosti na dávce^(234, 411), někteří autoři předpokládají, že prodloužený kontakt bakterií s ¹³C-ureou umožní hydrolyzu většího množství urey. Novější práce uvádějí, včetně z našeho pracoviště⁽²¹³⁾, že kyselinou citronovou zvýšená ureázová aktivita *Helicobacter pylori* není závislá na rychlosti evakuace žaludku^(33, 411). Zvýšenou exkreci ¹³CO₂ po podání testačního pokrmu lze vysvětlit spíše aktivací cytoplazmatické ureázy, způsobenou vstupem urey do cytoplazmy *Helicobacter pylori*, než zpomaleným vyprazdňováním žaludku⁽³³⁾.

Přenos měření závisí zejména na faktorech podaného substrátu (dávka, obohacení), testovacího nápoje nebo pokrmu (množství, složení), faktorech ovlivňujících vyšetřovaný děj (metabolismus/oxidace, faktory motility a perfúze), časových faktorech (čas odběru vzorků vydechnutého vzduchu), stupně narušení funkce (v případě diagnostiky *Helicobacter pylori* – souhrnná ureázová kapacita *Helicobacter pylori* v žaludku), přirozené variability a v neposlední řadě analytické přesnosti měření ¹³CO₂ / ¹²CO₂.

1.6. Infekce *Helicobacter pylori* a vředová choroba

Hlavními etiologickými faktory vředové choroby jsou v současné době *Helicobacter pylori* a nesteroidní antiflogistika⁽⁴¹⁸⁾. U nemocných s vředovou chorobou žaludku a dvanáctníku je těsný jednosměrný vztah mezi infekcí *Helicobacter pylori* a vředovou chorobou. Termín „jednosměrný vztah“ znamená, že většina nositelů helikobakterové infekce (80 - 95 %) v průběhu svého života vředovou chorobou onemocní. Naproti tomu u žaludečního vředu je příčinná souvislost infekce *Helicobacter pylori* v 50 – 75 % případů a u duodenálního vředu u 80 - 95 % nemocných (v posledních letech zastoupení helikobakterové infekce u vředové choroby postupně klesá)^(43, 122, 465).

1.6.1. Patogeneze vředové choroby u *Helicobacter pylori* pozitivních osob

Podle lokalizace je možno odlišit čtyři základní typy: duodenální vřed, distální žaludeční vřed (distálního antra a prepylorické oblasti), proximální žaludeční vřed a vřed v oblasti kardií (do této skupiny jsou řazeny i Cameronovy vředy v axiální hiátové hernii)⁽⁴¹⁸⁾. I když je patogenese jednotlivých typů odlišná, vždy se jedná o výsledek nerovnováhy protektivních a agresivních faktorů. Mezi obranné činitele patří zejména lokální (slizniční) žaludeční produkce prostaglandinů, prokrvení, množství a kvalita hlenu, produkce bikarbonátu a hydrofobicita povrchu žaludeční sliznice. Důležitým protektivním faktorem jsou i reparativní děje žaludeční sliznice (restituce, proliferace a diferenciacie epitelu).

Příčinný význam *Helicobacter pylori* pro vznik vředové choroby je odvozován od dvou skutečností: 1) těsné asociace helikobakterové infekce a vředové choroby, a 2) významného poklesu rekurence vředové choroby po úspěšné eradikaci *Helicobacter pylori*. Vlastní patogenese však není beze zbytku objasněna. Většina nositelů helikobakterové infekce vředovou chorobou v průběhu svého života onemocní, a na druhou stranu žaludeční sekrece u vředové choroby jen zřídka vybočuje ze širokého rozmezí normálních hodnot (u duodenálního vředu jsou mírně zvýšené nebo normální, u žaludečního vředu normální nebo mírně snížené). Je tedy zjevné, že ve většině případů je v patogenezi pro vznik peptického vředu způsobeného helikobakterovou infekcí rozhodující narušení obranných slizničních faktorů^(11, 310, 418).

Helicobacter pylori způsobuje chronickou gastritidu. S vředovou chorobou je spjata především chronická aktivní predominantně antrální gastritida. *Helicobacter pylori* indukuje v buňkách žaludeční sliznice kromě interleukinu-8, interleukinu-6 a TNF- α také tvorbu

působků zodpovědných za proliferaci a aktivaci makrofágů a monocytů⁽⁷⁰⁾. *Helicobacter pylori* produkuje dále aktivní formy kyslíku a proteolytické enzymy, které jsou zodpovědné za další slizniční poškození⁽⁷⁴⁾. Všechny tyto děje jsou spojeny se změnami mikrovaskulární permeability, s degranulací žírných buněk, další agregací trombocytů a leukocytů. Odpověď neutrofilů je nepřímo ovlivňována také dalšími chemotaktickými cytokiny, bioaktivními lipidy (leukotrien B₄) a produkty aktivace komplementu. Klíčovým bodem je mohutná lokální produkce interleukinu-8, a to jak buňkami sliznice, makrofágy, tak i neutrofilů. Buňky žaludeční sliznice secernují interleukin-8 ihned poté, co dojde k adhezi *Helicobacter pylori* na jejich povrch. Interleukin-8 stimuluje produkci gastrinu v G-buňkách žaludečního antra. Lipopolysacharid *Helicobacter pylori* inhibuje sekreci somatostatinu v D-buňkách (somatostatin negativní zpětnou vazbou tlumí sekreci gastrinu). Výsledkem obou těchto dějů je hypergastrinémie (stimulující sekreci kyseliny chlorovodíkové). Interferon- γ a TNF- α stimuluje výdej pepsinogenu^(40, 307, 465).

V bulbu duodena dochází ke gastrické metaplázii (buď jako přímé slizniční poškození nebo sekundárně zánětlivou reakcí na toto poškození), lokální sekrece bikarbonátu v duodenu je snížena a při hojné žaludeční sekreci kyseliny chlorovodíkové a pepsinu převáží agresivní faktory nad obrannými a dojde ke vzniku ulcerace⁽⁴¹⁸⁾.

Proximální žaludeční vředy jsou spojeny s nižší normální sekrecí kyseliny chlorovodíkové (odpovídající snížené celkové mase parietálních buněk při pangastritidě). Odolnost sliznice při chronické gastritidě je snížena (narušené bariérové funkce, porucha mikrocirkulace, snížená produkce bikarbonátu a prostaglandinů), výrazněji se však uplatňují i faktory agresivní (ulcerogenní kmeny *Helicobacter pylori*, pepsin, soli žlučových kyselin, gastrická dysmotilita)⁽³⁰⁵⁾.

1.6.2. *Helicobacter pylori* a nesteroidní antiflogistika

Samostatnou problematiku tvoří vzájemný vztah *Helicobacter pylori* a nesteroidních antiflogistik (NSA). Z patofyziologického hlediska by mohlo mezi NSA a infekcí *Helicobacter pylori* hypoteticky dojít k různým interakcím:

a) NSA inhibicí slizniční syntézy a indukci buněčné smrti mohou zvyšovat riziko infekce *Helicobacter pylori* a/nebo zhoršovat stupeň a rozsah zánětlivé reakce indukované helikobakterovou infekcí.

b) Infekce *Helicobacter pylori* může zvyšovat toxický efekt NSA na žaludeční sliznici několika mechanismy. Helikobakterová infekce stimuluje produkci prozánětlivých cytokinů a

bioaktivních lipidů (např. destičky aktivující faktor), které vedou přímo a prostřednictvím akumulovaných fagocytujících elementů ke slizničnímu poškození (u *cagA* pozitivních kmenů je tato reakce výraznější). Tato hypotéza má podporu v experimentu: u iatrogeně indukované neutropenie je poškození žaludeční sliznice účinkem NSA až o 85 % menší než při normálních počtech neutrofilů.

c) Efekt jednoho faktoru chrání proti účinku druhého faktoru (a naopak). Podle této hypotézy NSA svým účinkem (inhibicí prostaglandinové syntézy) tlumí rozsah zánětlivé reakce na helicobakterovou infekci. Bylo prokázáno, že *Helicobacter pylori* pozitivní pacienti mají vyšší slizniční rezistenci vůči aspirinu (díky fenoménu adaptace). Řada gastrotoxinů produkovaných baktériemi *Helicobacter pylori* indukuje nadprodukcii transformujícího růstového faktoru alfa a epidermálního růstového faktoru. Tím zvyšují proliferaci epiteliálních buněk a mikrocirkulaci žaludeční sliznice. Dalším možným vysvětlujícím mechanismem je baktericidní efekt některých NSA (např. aspirinu a sulindaku) na *Helicobacter pylori* ^(44, 193, 334).

Z klinického aspektu vztahu *Helicobacter pylori* a NSA je zkoumán především výskyt dyspepsie a průkaz slizničních lézí (a jejich komplikací). Studie srovnávající prevalenci helicobakterové infekce u osob léčených NSA (s dyspepsií a bez dyspepsie) jsou kontroverzní. Některé studie zjistily, že u osob léčených NSA je při helicobakterové infekci vyšší výskyt dyspepsie, ale nikoliv slizničních lézí. Diskrepanci mezi subjektivním vnímáním a objektivními nálezy se snaží autoři vysvětlit tím, že infekce *Helicobacter pylori* indukuje lokální produkci prostaglandinů sliznice žaludku, a tím redukuje endoskopicky zjistitelnou tíži slizničního poškození, ale současně vykazuje synergistický efekt na percepci bolesti.

Je známo velké množství domnělých virulentních *Helicobacter pylori* genů jako je *CagA*, ostrov patogenity (PAI), *VacA*, *BabA*, *OipA*, and *HrgA*, které jsou asociovány se zvýšeným rizikem vředové choroby nebo žaludečního karcinomu. Žádný z nich však není jasně spojen s určitou chorobou. Ve studii bylo vyšetřeno 500 druhů *Helicobacter pylori* z Východní Asie a Jižní Ameriky, které byly spojovány s různými žaludečními patologiemi. V genomu *Helicobacter pylori* byl zjištěn gen pojmenovaný *dup A* (duodenal ulcer-promoting gen), který je konkrétně asociován s duodenálním vředem ⁽²⁵¹⁾.

U brazilských pacientů ⁽²⁷⁶⁾ s vředovou chorobou byl studován gen *Bab A2*, který kóduje krevně skupinový antigen vážící adhezin zprostředkující vazbu *Helicobacter pylori* na lidský Lewis (b) antigen na žaludečních epiteliálních buňkách. Ačkoliv *bab A2* genotyp byl zjištěn velmi často (70%), nebyla zjištěna korelace mezi *bab A2* and *vacAs1* genotypem nebo mezi *babA2* a *cag A* status a intenzitou gastritidy mezi těmito pacienty. Interleukin 1 beta a

tumor necrosis factor alfa (TNF alfa) mohou hrát roli v genetické predispozici k duodenálnímu vředu při infekci *Helicobacter pylori* modulací hostitelské imunitní odpovědi. Ve studii v Koreji a v Indii ^(8, 53, 201) bylo prokázáno, že polymorfismus IL-1beta-511 C/T and T je preventivním faktorem vzniku žaludečního vředu a častěji se vyskytuje u duodenálního vředu.

Prevalence vředů asociovaných s infekcí *Helicobacter pylori*, zejména duodenálních vředů, v posledních desetiletích klesá, stejně jako klesá prevalence infekce *Helicobacter pylori*. Frekvence vředů z nesteroidních antiflogistik a *Helicobacter pylori* negativních idiopatických vředů se zvyšuje, a tak incidence krvácejících vředů zůstává stejná.

10-letá retrospektivní studie v USA ukázala, že incidence vředové choroby mírně poklesla, predominance mužů vymizela a žaludeční vřed je častější než duodenální ⁽⁴¹⁶⁾. V dánské studii mapující roky 1993-2002 se nekomplikovaná vředová choroba žaludku i duodena zmenšila o 37%, respektive o 29%. Incidence perforujícího vředu se zmenšila o 43%. Na druhou stranu incidence krvácejícího peptického vředu zůstává stejná ⁽²³¹⁾. Ve švédské studii ⁽⁹⁾ se ukázalo rizikovým faktorem pro žaludeční vřed kouření, medikace aspirinem a obezita, zatímco pro duodenální vřed kouření, malé dávky aspirinu a infekce *Helicobacter pylori*. Dle Hongkongské studie ⁽⁴⁹²⁾ eradikace *Helicobacter pylori* redukuje opětovný vznik krvácejícího vředu. Etiologie poloviny krvácejících vředů je z medikace nesteroidními antiflogistiky ⁽³⁶⁷⁾. Faktory asociované s duodenálním vředem jsou věk nad 70 let a infekce *Helicobacter pylori* ⁽⁴⁹⁴⁾.

1.7. Infekce *Helicobacter pylori* a karcinom žaludku

Karcinom žaludku je druhou nejčastější malignitou vedoucí k smrti (po karcinomu plic) a čtvrtou nejčastější malignitou na světě ⁽¹¹²⁾. Nespecifické příznaky způsobí, že diagnóza onemocnění je nejčastěji stanovena v pokročilém stadiu, takže léčebné možnosti jsou limitované. Karcinom žaludku koresponduje s epidemiologií infekce *Helicobacter pylori*. Epidemiologická data spojující infekci *Helicobacter pylori* a malignity žaludku jsou tak silná, že mezinárodní agentura pro výzkum rakoviny klasifikovala *Helicobacter pylori* již v roce 1994 jako karcinogen 1. třídy. Přestože incidence karcinomu zejména v západním světě klesá, absolutně se počet na světě zvyšuje. Incidence je geograficky proměnlivá, odhad současné incidence karcinomu žaludku je 16,2 na 100000 obyvatel za 1 rok, s největší incidencí ve východní Asii, východní Evropě a Jižní Americe ⁽¹¹²⁾. Snížení výskytu karcinomu žaludku v rozvinutých zemích kopíruje snížení infekce *Helicobacter pylori* v dětství (v USA v současné době je příčinou smrti u 6 na 100000 obyvatel) ⁽³⁴²⁾. Nicméně karcinom žaludku zůstává častou příčinou smrti v oblastech, kde je běžná infekce *Helicobacter pylori* zejména v dětství. Jedná se o onemocnění chudých, v rozvojových zemích je mortalita více než 50 /100000 ⁽⁶⁾.

Přestože je *Helicobacter pylori* silně asociován s žaludečními malignitami, pouze u 1% infikovaných ⁽⁴⁶⁸⁾ se vyvine nádor. Evropská studie ⁽¹⁰⁶⁾ hodnotící 17 populací ze 13 zemí zjistila 6x zvýšené riziko vzniku karcinomu u infikovaných proti neinfikovaným. Studie etnicky smíšených populací ukázaly, že infekce před rozvojem karcinomu je rizikovým faktorem, s pravděpodobností vzniku 2,5 - 6 a středním intervalem mezi séropozitivitou a vývojem karcinomu mezi 6-14 lety. Tyto studie ukazují, že 35 - 89% žaludečních karcinomů je spojeno s infekcí *Helicobacter pylori* ^(10, 123, 321, 338). Ve vývoji karcinomu žaludku existují značné odchylky, které souvisí s různými kmeny *Helicobacter pylori* a jejichmi virulentními faktory, odlišnou imunitní odpovědí hostitele danou genetickou predispozicí a dalšími faktory zevního prostředí, zejména faktory dietními.

Helicobacter pylori způsobuje chronický aktivní zánět v žaludeční sliznici, který zvolna progreduje k premaligním stádiím jako je atrofická gastritida, intestinální metaplázie a dysplázie, které vedou k žaludečnímu karcinomu. Atrofická gastritida znamená ztrátu žlázových struktur v žaludeční sliznici. Mizejí specializované buňky a redukuje se žaludeční sekreторická funkce. V současnosti je k hodnocení atrofické gastritidy v praxi i ve výzkumu užíván Sydneyjský systém klasifikace ⁽⁸⁹⁾. Intestinální metaplázie je definována jako náhrada

žaludečního cylindrického epitelu buňkami s intestinální morfologií. Je výsledkem diferenciacie žaludeční kmenové buňky směrem k buňce fenotypu tenkého střeva nebo tračníku. Intestinální metaplázie je charakterizována přítomností pohárkových buněk obsahujících mucin, Panetovy buňky a absorpční buňky. Klasifikujeme ji nejčastěji dle práce Filipe a Jasse ⁽¹⁸⁵⁾ na typ I - kompletní, intestinální, typ II - inkompletní, enterokolický a typ III - inkompletní, kolonický typ. Dysplázie je charakterizována odchylkami velikosti, tvaru a orientací epitelálních buněk, zvětšením a atypií jader a přetvořením normálního uspořádání žláz. Hodnocení stupně dysplázie je často složité. Navíc existovaly rozdíly v hodnocení dysplázie a karcinomu mezi západními a japonskými patology. Japonští patologové diagnostikují karcinom na podkladě buněčných a strukturálních abnormalit, zatímco západní patologové se soustředí na přítomnost tkáňové invaze jako nezbytného předpokladu diagnózy karcinomu. V roce 2000 byla navržena sjednocená Padova klasifikace, kdy byla dysplázie a karcinom rozděleny do 5 kategorií. Vídeňská klasifikace dále rozdělila kategorie na nízký a vysoký stupeň dysplázie a byla revidována ve vztahu ke klinickým souvislostem ⁽⁹⁰⁾.

Existují dva typy karcinomu žaludku. Nejčastější je intestinální typ, u kterého žaludeční tkáň vyvine histologickou podobnost s intestinálními žlázkami. Je typicky exofytický, zvrhovatělý, většinou lokalizován na přechodu žaludečního těla a antra. Incidence tohoto typu v posledních letech v rozvinutých zemích významně poklesla ⁽³⁴²⁾. Druhým typem je difúzní karcinom, jehož incidence zůstává stejná a v současnosti představuje přibližně 30% karcinomů v rozvinutých zemích ⁽⁶⁾. Intestinální typ karcinomu je více diferencován než difúzní typ a je obvykle asociován s atrofií žaludeční sliznice, vzniku karcinomu předchází sekvence premaligních lézí. Difúzní typ karcinomu se může vyvinout ve sliznici bez atrofie ^(160, 179, 321, 338).

Na druhou stranu karcinom v proximální části žaludku - v místě kardiie, není asociován s infekcí *Helicobacter pylori*. Jeho incidence prudce vzrostla v posledních 10-20 letech a představuje přibližně 50% karcinomů žaludku mezi mužskými pacienty v rozvinutých zemích. Sdílí demografické a patologické znaky jako adenokarcinom jícnu spojený s Barrettovým jícnem. Další typ žaludečního karcinomu, který také není spojen s infekcí *Helicobacter pylori*, je charakterizován difúzní atrofií oxyntické sliznice fundu a je asociovaný s perniciózní anemií. Mezi další rizikové situace pro adenokarcinom žaludku je adenomatózní polyp, předchozí resekce žaludku, Ménétrierova choroba, „fundic glands“ polyp u nemocného s familiární adenomatózní polypózou a Peutz-Jeghersův syndrom.

Základní snahou ve výzkumu karcinomu žaludku je identifikovat jednotlivé genetické a funkční znaky mikroorganismu *Helicobacter pylori*, které predikují vývoj karcinomu a také

vrozené vlastnosti hostitele a vlivy zevního prostředí, které ovlivňují nebo modifikují vztah *Helicobacter pylori* a karcinomu žaludku.

Pouze u malé části infikovaných jedinců se vyskytne onemocnění způsobené infekcí s *Helicobacter pylori*, konkrétně karcinom se vyvine pouze u 1% infikovaných⁽⁴⁶⁸⁾. Kmeny *Helicobacter pylori* se velmi liší a populace kolonizující jednotlivou osobu se mění^(24, 182). *Helicobacter pylori* má plastický genom a dovoluje mikroorganismu adaptovat se a přežívat v lidském žaludku po dobu hostitelova života. Nepříbuzní jedinci nemají stejný genom mikroba a jednotlivci jsou infikováni většinou více kmeny. Jednotlivé klony mohou měnit svůj virulentní potenciál^(161, 290, 338) (například odstraněním ostrova patogenity nebo přeskočením epitopu Lewis, který exprimuje lipopolysacharid stimulující makrofágy k produkci prozánětlivých cytokinů). Faktor mikrobiální virulence, jako je ostrov patogenity (PAI), byl zjištěn u většiny pacientů, proto ten samotný nemůže tento rozdíl vysvětlit. V západní populaci je nosičství cytotoxického CagA pozitivního antigenu asociováno se zvýšeným rizikem vývoje peptického vředu, prekancerózních lézí a adenokarcinomu v distálním žaludku. Jedinci mají zvýšenou expresi různých cytokinů, mají těžší stupeň zánětu a zrychlené poškození epitelu, a tak mají větší pravděpodobnost vzniku žaludeční metaplázie než CagA negativní pacienti. V asijských zemích^(254, 297), jako je Čína, Japonsko nebo Indie, je však většina *Helicobacter pylori* pozitivních osob CagA pozitivní a asociace s chorobou není tedy jasně zřejmá. Studie v USA ukázaly, že CagA pozitivní kmeny jsou úzce spojeny s intestinálním typem karcinomu žaludku, více než CagA negativní. CagA nemá vztah k difúznímu typu karcinomu^(25, 337). V Číně⁽²⁹⁷⁾ nebyl zjištěn rozdíl mezi jedinci CagA pozitivními s karcinomem a asymptomatickými. V Brazílii⁽³⁶²⁾ bylo popsáno stejné riziko CagA pro difúzní i intestinální typ karcinomu. Dalším znakem s úzkým vztahem ke karcinomu žaludku je *vacA1* a *vacAm1* genotyp *Helicobacter pylori*^(114, 315).

Mezi důležité interakce mezi hostitelskými genetickými faktory a virulencí *Helicobacter pylori*, které přispívají k poškození sliznice a zvyšují riziko vzniku karcinomu a prekancerózu, je funkční polymorfismus interleukinu 1 (IL-1) a genu pro tumor necrosis factor (TNF-A-308). Tyto rizikové faktory se vztahují k oběma typům karcinomu - jak intestinálního, tak difúzního. *Helicobacter pylori* zvyšuje produkci IL-1 β , který zesiluje zánětlivou odpověď na infekci *Helicobacter pylori* a snižuje sekreci kyseliny, *Helicobacter pylori* pozitivní jedinci s haplotypy se sníženou regulací IL-1 β mají zvýšené riziko karcinomu⁽⁹⁹⁾. Vztah hostitele a helikobakterové infekce a karcinomem žaludku nám umožní pochopit studie na experimentálních zvířecích modelech. Tyto studie potvrzují, že vývoj ke karcinomu je určen imunitní odpovědí hostitele, méně je ovlivněn mírou dietních faktorů

(vysoký příjem soli) nebo bakteriální virulencí. Již v časných studiích bylo popsáno, že u starých fretok infikovaných *Helicobacter pylori* spontánně vznikne adenokarcinom žaludku. Nejčastějším zvířecím modelem byly fretky, myši a pískomil. Studie na pískomilu mongolském poprvé prokázaly, že *Helicobacter pylori* je skutečně úplný karcinogen a může, sám o sobě, indukovat dobře diferencovaný adenokarcinom⁽⁴⁸³⁾. Více konzistentně ale bylo prokázáno, že *Helicobacter pylori* je slabý karcinogen sám o sobě, ale při přítomnosti nitrosaminů vede k vysoké frekvenci vzniku adenokarcinomu po 1 roce od infekce⁽²⁷³⁾. Již v průběhu několika měsíců po inokulaci může infekce *Helicobacter pylori* vést k desintegraci žaludeční sliznice uvolněním endotoxinů a enzymů z *Helicobacter pylori*. Zánětlivá odpověď je asociována s produkcí volných radikálů, včetně reaktivních forem kyslíku a inducibilní syntetáze oxidů dusíku (iNOS)⁽³²⁶⁾. Standardní zvířecí model pro studium je myš, která je infikována různými kmeny *Helicobacter*. Některé kmeny (*Helicobacter pylori* nebo *Helicobacter felis*) vyvolávají mohutnou TH1 imunitní odpověď, zatímco jiné predominantně vyvolávají TH2 odpověď a jsou relativně rezistentní ke slizničním změnám. U infekce *Helicobacter felis* vyvolá mohutná TH1 (kmeny C57BL/6) odpověď atrofii, metaplázii a žaludeční karcinom. To může vysvětlovat i nízkou incidenci karcinomu žaludku v Africe, kdy infekce parazity mění imunitní odpověď v žaludeční sliznici z TH1 na TH2⁽¹²⁴⁾. Stav je jistě ale ovlivněn i faktem, že Afričané se méně často dožívají 6.-7. dekády, kdy se nejčastěji karcinom vyvine. Studie na pískomilu⁽³²⁴⁾ a nověji i na myši⁽¹⁵⁸⁾ poskytly důkazy, že po eradikaci *Helicobacter pylori* je atrofie a metaplázie reverzibilní, v některých případech i kompletně.

Ve studiích *in vitro* byly popsány způsoby, jak ve vztahu ke karcinogenezi zasahuje *Helicobacter pylori* svým buněčným fenoménem. *Helicobacter pylori* indukuje alteraci buněčné fyziologie a společně přispívá k malignímu růstu zejména aktivací receptorů pro růstové faktory, únikem apoptóze, neomezeným potenciálem replikace, podporou angiogeneze a buněčnou disociací a invazí tkáně. *Helicobacter pylori* má přímý vliv na žaludeční buňky spouštěním hyperproliferativního procesu. Infekce *Helicobacter pylori* indukuje zvýšenou aktivitu růstových faktorů (EGF, HB-EGF, amphiregulin, TGF α) a reguluje aktivitu receptorů pro růstové faktory jako je EGF receptor a příbuzný EGFR receptor (her2/Neu) a c-Met receptor⁽⁶⁶⁾. Tak působí na růst epiteliálních buněk, buněčné přežití, stejně jako na buněčnou disociaci a buněčnou motilitu. Translokací efektorovým proteinem CagA míří na intracelulární c-Met receptor a zvyšuje buněčnou motilitu⁽⁶⁰⁾. Byla také popsána podpora buněčné motility přímo interakcí mezi CagA a adaptačním proteinem Grb2. Tak CagA přímo ovlivňuje signální transdukční protein a může hrát roli jako adaptační

protein v signalizaci na receptoru pro růstový faktor indukovaný *Helicobacter pylori*. Aby se vyhnul apoptóze, *Helicobacter pylori* aktivuje jaderný hormonální receptor PPAR δ (peroxisomální proliferační aktivační receptor δ), který ovlivňuje *Helicobacter pylori* indukovanou cyklooxygenázovou (COX) - 2 aktivitu. Navíc *Helicobacter pylori* indukuje VegfA a údajně řídí proces angiogeneze. Snížení interbuněčných kontaktů je běžné u karcinomu žaludku a může vést k vývoji metastáz. Dřívější studie označovaly za základní faktor přispívající k nádorové přeměně zánětlivě změněných tkání nuclear factor Kappa β . Dalším faktorem je protein indukující TNF-alfa, kódovaný genem TNF-alpha-inducing protein (Tipalpha). Tipalpha protein se uvolňuje z bakterie a podpoří karcinogenezi indukcí exprese TNF-alfa a aktivací NF- Kappa β . V polarizovaných epiteliálních buňkách *Helicobacter pylori* ovlivňuje konstrukční protein ZO-1 a tight junction protein (JAM) a porušuje funkci bariéry mezi epitelem. Narušení buněčné přilnavosti je pravděpodobně prvním krokem předcházející maligní transformaci ⁽²⁶⁷⁾.

Vzhledem k tomu, že pětileté přežití pokročilého karcinomu žaludku je pouze 12 %, což se příliš neliší od 30. let 20. století ⁽⁶⁾, je snaha působit preventivně, identifikovat jedince ve vysokém riziku vzniku karcinomu a detekovat karcinom nebo jeho premaligní léze časně.

Nabízejícím se preventivním řešením je chemoprevence vzniku nebo zástavy karcinogeneze eradikací *Helicobacter pylori*. Není pochyb o tom, že eradikace infekce *Helicobacter pylori* léčí gastritidu, ale zůstává otázka, zda tato intervence může nejen zastavit progresi atrofické gastritidy a intestinální metaplázie, ale i zvrátit tento děj. Sedmiletá prospektivní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie v Číně k zhodnocení dlouhodobého efektu eradikace *Helicobacter pylori* ukázala, že eradikace redukuje incidenci karcinomu žaludku jen u pacientů bez preexistující atrofie nebo intestinální metaplázie ⁽⁴⁸⁷⁾. Nicméně u části pacientů může v dlouhodobém pozorování dojít k regresi atrofické gastritidy a v menší míře i intestinální metaplázie ^(262, 264). Neexistují ale žádné ukazatele, které určí, zda k této změně dojde. Pouze jedna studie z pěti, které hodnotily efekt eradikace *Helicobacter pylori* u pacientů s premaligními lézemi s konečným bodem hodnocení žaludeční karcinom, ukázala signifikantní snížení vývoje žaludečního karcinomu po eradikaci ^(236, 443, 487, 498). Většina žaludečních karcinomů se vyskytla u pacientů, kteří v úvodu měli intestinální metaplázie nebo dysplázie. Bohužel počet pacientů v těchto studiích s premaligními lézemi byl malý. Jedinou cestou k průkazu, že eradikace infekce může předejít vzniku karcinomu, by bylo uspořádání prospektivní randomizované studie. Organizace studie by ale byla výrazně komplikovaná. Důvodem je, že jen málo pacientů by bylo po vysvětlení podstaty studie připraveno k zařazení do placebové větve. Pokud by byl jako end-point studie určen vznik

karcinomu, bylo by nutné nabrat minimálně 100000 pacientů a sledování by muselo probíhat 10 - 20 let. Dosud je efekt eradikace na prevenci karcinomu neznámý. V mnoha studiích byl zvažován pohled na atrofii a metaplázii jako mezistupeň žaludečního karcinomu a zhodnocení jejich reversibility po eradikaci. Existující data napovídají, že prekancerózní žaludeční léze (atrofie a metaplázie) mnoho neprogredují a mohou i regredovat po eradikaci *Helicobacter pylori*. Na druhou stranu určení definice „bodu, ze kterého není návratu“ je obtížné a ostatní změny v žaludeční sliznici následující po eradikaci mohou být více důležité k zastavení progresu ke karcinomu než k regresi atrofie a intestinální metaplázie ⁽²³⁸⁾. Z tohoto pohledu je pouze málo intervenčních studií, které vyšetřují efekt eradikace *Helicobacter pylori* na incidenci karcinomu žaludku. Uemura ⁽⁴⁶⁴⁾ provedl nerandomizovanou studii u pacientů, u kterých odstranil endoskopickou resekci karcinomu. Ve skupině 67 pacientů, u kterých nebyl *Helicobacter pylori* léčen, došlo po třech letech sledování u 6 pacientů k vývoji metachronního karcinomu. Ve skupině 65 pacientů, kteří podstoupili eradikační léčbu *Helicobacter pylori*, metachronní karcinom nevznikl.

Z dostupných studií vyplývá, že eradikace *Helicobacter pylori* nezvrátí nebo nezastaví progresi premaligních lézí u všech infikovaných nemocných. Tyto nálezy napovídají, že premaligní léze již přestoupily „bod, ze kterého není návratu“ nebo mimo infekci hrají roli v progresi od preneoplastických lézí ke karcinomu také ostatní patogenetické mechanismy ⁽⁸⁴⁾. Tyto faktory mohou být žluč, avitaminóza C, autoimunita. Proto i ostatní chemoprevence může být prospěšná. Potencionální alternativní chemoprevencí je jednak dietní suplementace, a jednak podávání COX-2 inhibitorů a kyseliny acetylsalicylové. Mechanismus účinku zahrnuje inhibiční efekt na cyklooxygenázu 2, a tím ovlivnění zánětu a imunitní odpovědi indukci buněčné apoptózy a inhibice angiogeneze. Experimentální studie ukázaly redukcii progresu premaligních žaludečních lézí po jejich podávání. Epidemiologické studie a jejich metaanalýzy ukázaly, že nepravidelné užívání NSAID a aspirinu redukuje riziko karcinomu žaludku ^(64, 109, 132, 143, 152, 187, 246, 455, 479). Nicméně nedávno publikovaná studie selhala v průkazu signifikantního zmenšení intestinální metaplázie po rofecoxibu po 2 letech ⁽³¹⁶⁾. Bohužel gastrointestinální, renální a kardiovaskulární rizika tohoto COX-2 inhibitoru znemožní provedení nových studií ⁽²³⁷⁾.

Z dietních opatření snižuje pravděpodobně riziko karcinomu pravidelná strava s ovocem a zeleninou. Některé studie ukázaly příznivé výsledky s kyselinou listovou, vitamínem C a β -karotenem, ale ty nebyly potvrzeny na větších počtech pacientů. Eradikace *Helicobacter pylori* zvyšuje sekreci vitamínu C do žaludeční šťávy. *Helicobacter pylori* také redukuje systémovou dostupnost vitamínu C. Intervenční studie ukázala, že suplementace

vitamínu C a β -karotenu a eradikace *Helicobacter pylori* přináší regresi prekanceróz, snižuje riziko přechodu z gastritidy k intestinální metaplázii, zatímco kouření zvyšuje toto riziko ^(26, 65, 173, 241, 504, 506).

Další možností, jak působit preventivně proti vzniku karcinomu žaludku, je identifikovat jedince ve vysokém riziku vzniku karcinomu. Z této strategie vychází strategie „search and treat“, kdy je definována skupina jedinců, která může mít prospěch z profylaktické eradikace *Helicobacter pylori*. V úvahu se bere zejména rodinná anamnéza karcinomu žaludku. Riziko vzniku karcinomu mezi potomky je pouze střední, ale je vyšší mezi sourozenci (3x) ⁽²⁴³⁾. Největší důležitost je dávana sdílenému životnímu prostředí, riziko zvyšují virulentnější kmeny *Helicobacter pylori*. Tomu odpovídá i studie u amerických Japonců, kteří emigrovali do USA v mladém věku. Ti mají jen minimálně snížené riziko vzniku karcinomu žaludku. U druhé generace je riziko karcinomu velmi podobné jako okolní populace a nižší než v Japonsku nebo mezi první generací emigrantů ⁽¹⁵⁷⁾. Tyto údaje napovídají, že zevní prostředí, zejména v mladém věku, znamená značné riziko ohledně vývoje adenokarcinomu žaludku. Nicméně Maastrichtský konsensus doporučuje vyšetřovat a léčit infekci *Helicobacter pylori* u příbuzných 1. stupně nemocných s karcinomem žaludku ⁽²⁶⁵⁾.

V detekci *Helicobacter pylori* pozitivních pacientů ve vyšším riziku vzniku karcinomu bylo v Japonsku navrženo další neinvazivní vyšetření před zařazením do endoskopického programu. Jedná se o stanovení sérového pepsinogenu I a II a gastrinu, které poskytne hodnotné informace o stavu žaludeční sliznice. Pepsinogen I je produkován hlavními buňkami v těle a fundu, kdežto pepsinogen II je produkován v celém žaludku. Žaludeční zánět způsobí zvýšení produkce obou pepsinogenů, s výraznějším zvýšením pepsinogenu II. Atrofická gastritida způsobí snížení produkce, s větším poklesem pepsinogenu II ⁽⁸⁷⁾. V japonské studii s 9293 účastníky byla roční incidence žaludečního karcinomu nízká mezi *Helicobacter pylori* pozitivními i negativními osobami s normální hladinou pepsinogenu, ale silně zvýšena mezi osobami s nízkým poměrem pepsinogenu I/II (≤ 3) ⁽⁴⁸⁷⁾.

Na vrcholu diagnostické pyramidy k odhalení nemaligních lézí nebo časných karcinomů žaludku je gastrokopické vyšetření. V Japonsku jsou premaligní léze v žaludku a časný karcinom žaludku často diagnostikovány při endoskopii, zatímco v Evropě ještě nedávno spíše z náhodných biopsií. Dříve se předpokládalo, že tyto změny ve sliznici nejsou viditelné pouhým okem. Technickým vývojem však došlo k tomu, že většina dysplastických změn je při využití moderního endoskopického vybavení makroskopicky viditelná. Používá se vysokorozlišovací a zvětšovací endoskopie, chromoendoskopie s použitím methylenové

modři nebo indigokarmínu, využívá se specifických spektrálních a absorpčních vlastností světla jako je narrow band imaging, autofluorescence a „enhancement hemoglobinu“⁽⁴⁴⁰⁾. Premaligní léze a časný karcinom je možné také endoskopicky řešit. Endoskopická slizniční resekce je akceptovatelná alternativa k chirurgickým resekcím u pacientů s intestinálním typem dobře diferencované maligní léze, která je lokalizována pouze ve sliznici. Podle japonských doporučení by léze měla být menší než 2 cm. Endoskopická submukózní disekce (ESD) umožní snášet i léze větší než 2 cm. Lokální rekurence je 2% po resekcí vcelku a 15 % po resekcí po částech⁽¹⁴⁴⁾.

Poznání karcinogeneze v žaludku za posledních 20 let výrazně pokročilo. Zejména pohled na roli infekce *Helicobacter pylori* a progresu od chronické gastritidy přes premaligní stadia až ke karcinomu změnilo zaměření výzkumu karcinomu žaludku na rozvoj preventivních opatření. Eradikace *Helicobacter pylori* může poskytovat důležitý základ pro prevenci žaludečního karcinomu, nicméně zůstávají polemiky, zda eradikace může zastavit progresi nebo způsobit regresi premaligních žaludečních lézí. Pro zlepšení přežití pacientů je zásadní detekce a léčba v časných stadiích.

1.8. Infekce *Helicobacter pylori* a MALT lymfom žaludku

Lymfom žaludku je relativně raritní, představuje méně než 5% všech žaludečních malignit. Jedná se ale o nejčastější lymfom gastrointestinálního traktu. Epidemiologická souvislost mezi MALT lymfomem žaludku a *Helicobacter pylori* byla jasně prokázána^(339, 340). V epidemiologické studii bylo určeno riziko vzniku (OR) 6,3 s mediánem 14 let od vzniku infekce⁽³⁶⁾. 80% žaludečních lymfomů se vyvine u pacientů s chronickou gastritidou, a tak se předpokládá, že maligní transformace souvisí s dlouhodobou infiltrací žaludeční sliznice lymfocyty.

1983 Isaacson a Wright popsali, že histologie určitých nízké maligních B-buněčných lymfomů se nepochybně podobá klasickým uzlinovým lymfomům a projevuje se charakteristickým obrazem, který napodobuje B-buněčné lymfomy lymfoidní tkáně asociované se sliznicí (MALT - mucosa-associated lymphoid tissue). MALT lymfomy představují asi 50% primárních žaludečních lymfomů⁽³³⁸⁾. MALT je normálně obsažena v Peyerských placích v tenkém střevě a v tračníku, ale nikdy nebyla zjištěna ve zdravé sliznici žaludku. V roce 1988 Wyatt a Rathbone si všimli, že lymfoidní folikul je běžný a specifický znak gastritidy způsobené *Helicobacter pylori* a předpokládají, že lymfoidní hyperplazie je výsledkem bakteriální antigenní stimulace. Lymfoidní folikuly vznikají u všech infikovaných jedinců *Helicobacter pylori* a naopak nebyly zjištěny u neinfikovaných⁽⁴⁹¹⁾. Lymfoidní hyperplazie nesouvisí s intenzitou zánětu nebo stupněm kolonizace a sliznice se vrací až téměř za jeden rok k normálu po eradikaci *Helicobacter pylori*.

V roce 1991 Wotherspoon a spolupracovníci⁽⁴⁹¹⁾ zjistili, že někteří *Helicobacter pylori* pozitivní pacienti s lymfoidními folikuly v žaludku projevují infiltraci B lymfocyty do žaludečního epitelu, charakteru MALT lymfomu. Když byla vyšetřena tkáň od 110 pacientů s MALT lymfomem, přítomnost *Helicobacter pylori* byla zjištěna v 92% vzorků. V biopsickém vzorku je možné pozorovat lymfocyty infiltrující okolí lymfoidního folikulu v okrajové zóně, které invadují do jednotlivých žaludečních žláz a formují lymfoepiteliální, charakteristické pro MALT lymfom. Nádorové buňky jsou malé až středně velké lymfocyty s hojnou, světle zbarvenou cytoplazmou. Nádorová jádra mají nerovné okraje a podobají se malým rozštěpeným lymfocytům, nazývaným se centrocyty.

Folikuly B buněk se zárodečnými centry se vyvíjejí hluboko v lamina propria sliznice u většiny pacientů infikovaných *Helicobacter pylori*. Rozlišení tohoto normálního reaktivního procesu od maligních změn je zásadní. Většina těchto lézí exprimuje monotypický

imunoglobulin, protože je složen z jednoho klonu B buněk. Imunohistochemicky jsou CD5 a CD10 negativní. S infekcí *Helicobacter pylori* jsou asociovány vysoce i níže maligní lymfomy žaludku^(340, 302). Oba typy mají cytogenetickou abnormalitu trozómii chromozomu 3.

Mechanismus, jak infekce *Helicobacter pylori* přispěje ke vzniku MALT lymfomu, není úplně jasný. MALT lymfomy se často vyskytují v orgánech, které postrádají organizovanou lymfatickou tkáň. Chronický zánět s infiltrací lymfocyty je nezbytnou podmínkou vzniku lymfomu, tak jako tomu je u MALT lymfomu v štítné žláze u Hashimotovy thyroiditidy nebo ve slinné žláze u Sjögrenovy sialoadenitidy. Spouštěcím faktorem v patogenezi MALT lymfomu je nejspíše chronická antigenní stimulace a zánětlivá reakce poškozeného žaludečního epitelu může poskytnout živnou půdu pro jeho vývoj. Studie prokázaly, že vývoj lymfomu záleží více na stimulaci T buněk produkujících IL-2, než na bakterii samotné. Při studiích vzorků ze žaludku po gastrektomii pro lymfom⁽¹⁸¹⁾ byly detekovány poškozené alely v místech pro tumor supresorové geny lokalizované v lymfomu, ale ne v místech pouhé gastritidy⁽⁴⁹⁾. Toto zjištění naznačuje, že *Helicobacter pylori* produkuje přímo působící mutageny, nebo že zánětlivý proces způsobuje poškození DNA.

Průkaz příčinného vztahu lymfomu žaludku a *Helicobacter pylori* spočívá v demonstraci, že eradikace bakterie způsobuje regresi tumoru. Jestliže antigenní stimulace pro lymfoproliferaci jednoho klonu B buněk do MALT lymfomu souvisí s *Helicobacter pylori*, pak léčení v časných stádiích antibiotiky je více prospěšné než použití chemoterapie. Regrese žaludečního MALT se projeví přibližně u 75% pacientů léčených antibiotiky během 3-12 měsíců⁽¹²⁹⁾. Odpověď je individuální a nepredikovatelná. Průkaz histologického zhojení není dostatečný, je nutné také dokumentovat regresi monoklonální populace. Léčení pacienti mohou mít normální histologii, ale molekulární a imunohistochemické znaky monoklonální lymfocytární populace v žaludku mohou přetrvávat u 35% pacientů až 36 měsíců histologickým zhojením. Trvání odpovědi na antibiotickou léčbu není jasné a pacient musí být klinicky sledován. Pro vysoce maligní žaludeční B lymfomy by samotná eradikační léčba neměla být primární, podle rozsahu onemocnění mají být vysoce maligní lymfomy léčeny chemoterapií a radioterapií. Chirurgická resekce není v úvodní léčebné strategii v současné době indikována⁽⁴⁹⁵⁾.

1.9. Infekce *Helicobacter pylori* a refluxní choroba jícnu, karcinom kardie a karcinom jícnu

Refluxní choroba jícnu je v současné době u západní populace významný zdravotní problém. Přibližně 20% dospělé populace trpí minimálně 1x týdně refluxními symptomy⁽²⁴⁷⁾ a prevalence onemocnění vzrůstá⁽³¹⁹⁾. Vzájemný vztah mezi refluxní chorobou jícnu a infekcí *Helicobacter pylori* byl poslední desetiletí podrobován intenzivnímu zkoumání a závěry jednotlivých studií jsou kontraverzní.

Zvýšená prevalence refluxní choroby jícnu v posledních letech byla dávána do souvislosti s poklesem infekce *Helicobacter pylori* v západních zemích. Úvodní studie ukázaly inverzní vztah prevalence infekce a prevalence reflexní choroby jícnu⁽¹⁰⁰⁾, a tak se předpokládalo, že *Helicobacter pylori* se může uplatnit jako protektivní faktor proti refluxní chorobě jícnu⁽³⁶⁵⁾. Tyto nálezy vedly ke spekulacím, že infekce *Helicobacter pylori* může být prospěšná. Jedna z možných cest vlivu na refluxní chorobu jícnu byla vysvětlována tak, že *Helicobacter pylori* způsobuje atrofii, která zmenšuje možnost kyselého refluxátu, a tak snižuje intenzitu refluxních symptomů.

Další studie ukazovaly, že prevalence refluxní choroby jícnu se zvyšuje po eradikaci *Helicobacter pylori*⁽²²⁸⁾. Během následujících let bylo publikováno, že zvýšení výskytu refluxní ezofagitidy bylo pozorováno pouze u pacientů s preexistující hiátovou kýlou, u kterých vymizela po eradikaci atrofická gastritida⁽¹⁵⁹⁾.

V současnosti velké studie odhalily, že žádná indikace k eradikaci nevede k vývoji refluxní ezofagitidy nebo nové symptomatické refluxní chorobě jícnu. Tyto výsledky byly obdobné i u studií vedených u pacientů s preexistující refluxní chorobou jícnu^(229, 263). Závěry další populační studie ve Švédsku⁽³²³⁾ ukázaly, že infekce *Helicobacter pylori* bez ohledu na přítomnost CagA neovlivňuje výskyt refluxních symptomů. Infikovaní jedinci jsou sice ve zvýšeném riziku atrofie žaludku, která následně snižuje refluxní symptomy, ale vzhledem k nízké frekvenci výskytu atrofie žaludku u infikovaných jedinců celkově, není asociace s refluxními symptomy na celkové populační úrovni statisticky významná. Cremoniniho meta-analýza⁽⁴⁾ ale dospěla k opačným závěrům. Zjistila souvislost mezi refluxní chorobou jícnu a absencí infekce *Helicobacter pylori*. Eradikace *Helicobacter pylori* podle této metaanalýzy vede ke vzniku refluxní choroby jícnu, refluxní ezofagitidy nebo ke zhoršení preexistujícího onemocnění.

Současné závěry Maastrichtské konference ⁽²⁶⁵⁾ doporučují infekci *Helicobacter pylori* eradikovat u osob, které budou v budoucnu vyžadovat dlouhodobou léčbu k potlačení žaludeční sekrece. Konference ve svých závěrech konstatuje, že eradikace *Helicobacter pylori* nevede ke vzniku refluxní choroby jícnu ani existující onemocnění nezhoršuje.

Patologický gastroezofageální reflux je prokázán jako rizikový faktor adenokarcinomu jícnu, vysoce letálního onemocnění, které se rychle zvyšuje v rozvinutých zemích během posledních desetiletí. Existuje inverzní asociace mezi infekcí *Helicobacter pylori*, adenokarcinomem jícnu a karcinomem žaludeční kardie ^(59, 471, 480). Některé studie ukázaly, že *Helicobacter pylori*, zejména CagA pozitivní kmeny, uplatňují pozitivní efekt proti karcinomu kardie a jícnu ^(59, 484). Incidence onemocnění je geograficky rozdílná, například i mezi USA a Japonskem je zjevný rozdíl v incidenci adenokarcinomu jícnu. V USA je cca 50% všech karcinomů jícnu adenokarcinom, naopak v Japonsku pouze do 3% ⁽⁸⁶⁾. Roční incidence adenokarcinomu žaludku u atrofické gastritidy asociované s infekcí *Helicobacter pylori* je dle dostupných epidemiologických dat 6-20x vyšší než vznik adenokarcinomu jícnu po eradikační léčbě ⁽²⁶⁷⁾

1.10. Infekce *Helicobacter pylori* a funkční dyspepsie

Funkční poruchy gastrointestinálního traktu patří mezi nejčastější obtíže pacientů, tedy nejčastější příčinu návštěv jak u praktických lékařů, tak i specialistů⁽⁵⁴⁾. Nejčastější příčinou dyspeptických syndromů je funkční dyspepsie⁽¹⁷⁰⁾. Prevalence dyspepsie horního typu se pohybuje v západních zemích kolem 25% (7 - 41%)^(101, 102, 170). Roční incidence dyspepsie horního typu je 1-10%⁽²⁸³⁾. 15% nemocných má obtíže chronického rázu (více než 3 měsíce v roce), časté (více než 3 epizody týdně) a s těžkým průběhem. U části osob (zhruba u jedné třetiny) po čase ustupuje. Faktory, které tuto skutečnost ovlivňují, jsou nejasné. První manifestace funkčních gastrointestinálních poruch je zpravidla mezi 30.-50. rokem věku, s poklesem ve vyšším věku. Značná část pacientů s dyspepsií má více než jeden dyspeptický syndrom, nebo kromě dyspeptických obtíží má současně i projevy refluxní choroby jícnu.

Velmi důležité je odlišovat mezi funkční dyspepsií a nevyšetřenou dyspepsií. Většina epidemiologických studií se týká právě nevyšetřené dyspepsie⁽³⁴⁹⁾. Mezi nemocnými s nevyšetřenou dyspepsií je samozřejmě kromě funkční dyspepsie i malá část nemocných organickou anebo sekundární dyspepsií.

Dyspepsie představuje i velkou ekonomickou zátěž. Z celkového počtu návštěv u praktického lékaře přichází 2-7% nemocných pro dyspepsie⁽⁵⁰⁰⁾. Až polovina nemocných s funkčními poruchami gastrointestinálního traktu je placebo-reaktantů a má příznivou odezvu na farmakologickou léčbu, což vede často k falešnému hodnocení efektu léčby, ale i vyžadování farmakoterapie nemocnými. Současné ekonomické břemeno funkčních gastrointestinálních poruch je v USA odhadováno až na 10 mld USD přímých a 19 mld USD nepřímých nákladů⁽⁵⁴⁾.

Ačkoliv více než 50% pacientů s funkční dyspepsií má infekci *Helicobacter pylori* a z ní vyplývající chronickou gastritidu, zůstává stále kontroverzní, zda existuje nějaká příčinná souvislost⁽⁴⁴⁹⁾. V přístupech k nemocnému dyspepsií můžeme rozlišit čtyři odlišné strategie: empirická léčba, „test and treat“ (tj. vyšetření dyspeptických pacientů na přítomnost infekce *Helicobacter pylori* a podle toho léčit), „test and investigate“ (gastroskopie u *Helicobacter pylori* pozitivních osob) anebo volba zevrubného vyšetřovacího programu⁽¹⁶²⁾.

Protihelikobakterová eradikační léčba u funkčního dyspeptického syndromu je velmi kontraverzním tématem. Možné kauzální uplatnění infekce *Helicobacter pylori* v patogenezi funkční dyspepsie je sporné. Bylo publikováno mnoho studií ohledně léčby funkční dyspepsie eradikací *Helicobacter pylori* s protikladnými výsledky: polovina ukazuje pozitivní odpověď na léčbu a druhá polovina efekt neukazuje⁽⁴⁴⁵⁾.

Pfau a Metz⁽³⁵⁴⁾ kriticky porovnali dvě studie zabývající se úlohou eradikační léčby na funkční dyspepsii. První, McCollova⁽²⁸¹⁾, došla k závěru, že pacienti s infekcí *Helicobacter pylori* a funkční dyspepsií, léčení omeprazolem a antibiotiky, mají větší pravděpodobnost zlepšení symptomů než pacienti léčení pouze omeprazolem. Druhá, Blumova⁽²⁷⁾, uzavírá, že eradikace infekce *Helicobacter pylori* u pacientů s funkční dyspepsií pravděpodobně nepřispívá k úlevě od dyspeptických symptomů. Obě studie reprezentují dvě velké, kontrolované studie prověřující efekt eradikace *Helicobacter pylori* u pacientů s funkční dyspepsií. Obě studie jsou dobře naplánovány a provedeny, ale došly k rozdílným výsledkům. Jak je to možné? Blum použil kritéria funkční dyspepsie podobné Římským kritériím z roku 1991 (chronická nebo rekurující bolest břicha nebo dyskomfort minimálně 1 měsíc, přítomná minimálně v 25% času a bez přítomnosti koincidujícího onemocnění vysvětlující obtíže). McColl použil v kritériích definici zahrnující bolest ve spodní části hrudi, nauzeu, plnost, nebo jiný další symptom ve vztahu k horní části gastrointestinálního traktu. Rozdílná definice mohla způsobit, že dyspeptičtí pacienti hodnocení v každé studii byli významně odlišní, a tak rozdílně reagovali jak na placebo, tak na léčbu. McColl použil skórovací stupnici dyspepsie (Glasgow Dyspepsie score) s 20-ti bodovou stupnicí založenou na mnohočetném objektivním měření, zatímco jednodušší Likertova stupnice (Blum) je sedmibodová. Obě stupnice jsou platné, ale je těžké srovnávat zjištění z obou studií, bez standardizovaných dat. Hodnocení probíhalo za 1 rok a úspěch v léčbě byl stanoven jako Glasgow skóre 0-1 b. Původní hodnoty u pacientů, kteří byli považováni za úspěšně léčené, ale nejsou známy. Proto není jasné, zda byla léčba více úspěšná u těch, kteří měli původně mírnou nebo závažnou dyspepsii. Blum zařazoval pacienty s minimálně středně závažnou dyspepsií (Likert skóre 4-6 b.) a definoval léčebný úspěch jako chybějící nebo minimální dyspeptické příznaky (Likert 0-1 b.) za 1 rok. Blumova studie byla přísnější v definici úspěchu léčby, ale neoslovila pacienty s mírnou až středně těžkou dyspepsií. Při bližším zkoumání dat se závěry příliš neliší. Průměrné skóre dyspeptických příznaků po 1 roce léčby a průměrná změna ve skóre není rozdílná u obou studií. U McColla změna průměrné hodnoty dyspepsie byla 6 bodů u léčené skupiny proti 5.3 bodu u kontrolní skupiny. Tato změna je ještě méně význačná, když si uvědomíme, že se jednalo o 20-ti bodovou stupnici. Skóre dyspepsie a stupeň zlepšení kvality života se mezi oběma skupinami nelišily a obě studie jsou ve shodě s velkým placebo efektem zjištěným v obou studiích.

I když Blum a McColl došli k odlišným závěrům, bližší prozkoumání svědčí o tom, že eradikace *Helicobacter pylori* u endoskopicky ověřené funkční dyspepsie má pravděpodobně menší než minimální efekt na dyspeptické symptomy.

Navzdory recentním studiím a následným metaanalýzám nejsou v současné době dostupné přesvědčivé důkazy o příčinném vztahu mezi *Helicobacter pylori* a funkční dyspepsií⁽³⁴¹⁾. Na základě dostupných údajů jen malá podskupina (5-10%) nemocných s funkční dyspepsií může profitovat z eradikace *Helicobacter pylori*⁽²⁶⁸⁾. Nebyly identifikovány žádné indicie předpovídající úspěch léčby. Není pravděpodobné, že by stanovení virulence *Helicobacter pylori* bylo klíčem k predikci úspěchu léčby, i když existují studie které tvrdí, že dyspepsie je asociována s CagA pozitivními kmeny *Helicobacter pylori*⁽⁹²⁾. Jednou z možných skupin pacientů, odpovídajících na léčbu, jsou jedinci, kteří v minulosti měli peptický vřed, který se zhojil a nebyl zjištěn a jedinci, u kterých se může vyvinout vřed v budoucnu. U 4-21% pacientů s dyspepsií se může během 1 roku vyvinout vřed, pokud přetrvává infekce *Helicobacter pylori*⁽⁴⁴⁹⁾. Nejlepší výsledky byly zjištěny v populaci v prostředí s vysokou frekvencí peptického vředu. V populaci, kde riziko peptického vředu je malé, je odpověď na eradikační léčbu *Helicobacter pylori* pravděpodobně vysvětlitelná placebo efektem.

Z hlediska výše uvedeného nepovažujeme eradikaci *Helicobacter pylori* u funkční dyspepsie za indikovanou a strategii „test and treat“ za nevhodnou.

Koncepce „test and treat“ vychází ze situace, kdy asi třetina gastroscopí je prováděna osobám mladším 45 let. S vědomím určité simplifikace jde o to odlišit při endoskopii vředovou chorobu a refluxní ezofagitidu od ostatních stavů včetně malignit, které jsou do 45 let věku vzácné. Většina případů vředové choroby je spojena s infekcí *Helicobacter pylori* a součástí terapie je eradikační léčba infekce. Dle této strategie lze vyšetřit mladé dyspeptiky na přítomnost *Helicobacter pylori* a pozitivní osoby přímo léčit bez dalšího vyšetřování. Strategie má postihnout většinu pacientů s vředovou chorobou, s velmi malým rizikem nerozpoznání malignity, nebo nevelkým rizikem nedagnostikované refluxní ezofagitidy (méně než 5% dyspeptiků mladších 45 let). Část *Helicobacter* pozitivních osob bez peptického vředu dostane antibiotika, jejichž podání je nezbytné, ale při všeobecné neadekvátnosti preskripce antibiotik má tato jednorázová terapie malý vliv na úroveň antibiotické rezistence v populaci. Koncepce „test and treat“ byla poprvé v ucelené podobě prezentována na maastrichtské konferenci v roce 1996⁽⁷²⁾. Podle tohoto principu praktický lékař u nemocného s dyspepsií mladšího 45 let, který nemá žádné alarmující příznaky (anemie, hubnutí, dysfagie, hmatná abdominální rezistence, malabsorpce), stanovit přítomnost infekce *Helicobacter pylori* dechovým testem s ¹³C- ureou („test“) a bez dalšího vyšetřování zahájit eradikační protihelikobakterovou léčbu („treat“). V třístupňové škále „síly doporučení“ to bylo označeno jako střední stupeň (vhodné) a schváleno většinou účastníků.

Proti tomuto doporučení hlasovala třetina účastníků (22 ze 63), včetně tří zástupců z České republiky.

K této problematice byly publikovány výsledky studií s protichůdnými závěry, jak z hlediska snížení počtu endoskopií, dosažení ekonomické úspory, tak i snížením rizika karcinomu žaludku ⁽¹¹¹⁾. S výjimkou zemí s velmi vysokým rizikem (Japonsko) není celoplošný populační screening a eradikace *Helicobacter pylori* opodstatněné, neboť ve vyspělých zemích prevalence rakoviny žaludku i infekce *Helicobacter pylori* klesá. Pro strategii „test and treat“ nejsou v České republice důvody medicínské (stoupá výskyt adenokarcinomu jícnu, prevalence infekce *Helicobacter pylori* je středně vysoká), ekonomické (cena digestivní endoskopie je sazebníkem výkonů výrazně podhodnocena), ani organizační (čekací doby na gastrokopii jsou velmi krátké).

1.11. Extragastrické manifestace infekce *Helicobacter pylori*

1.11.1 Infekce *Helicobacter pylori* a ischemická choroba srdeční

Pozitivní vztah mezi infekcí a aterosklerotickým procesem vedoucí k ischemické chorobě srdeční se v literatuře diskutuje již více než 100 let. Tato hypotéza získala své příznivce po roce 1968, kdy Sohal a spolupracovníci popsali, že infekce virem Coxsackie B4 může způsobit koronární arteritidu. V následujícím období se podobné vlastnosti přisuzovali i dalším virům, jako herpes simplex virus (HSV) nebo cytomegalovirus (CMV). Při studiu vlivu bakterií na vaskulární postižení mnoho vědců srovnávalo séropozitivitu Chlamydie pneumonie s myokardiálním infarktem. Infekce *Helicobacter pylori* byla také navržena jako možná příčina vzniku ischemické choroby srdeční. Tento vztah je ale problematický, stále není zcela jasné, zda *Helicobacter pylori* může indukovat nebo akcelarovat aterosklerózu v koronárních artériích. Existují studie vyšetřující stejné parametry vztahu *Helicobacter pylori* a ischemické choroby srdeční se značně odlišnými výsledky⁽²⁷¹⁾.

Mezi hlavní navržené mechanismy, jak může *Helicobacter pylori* indukovat ischemickou chorobu srdeční, patří indukce aterogenního profilu lipoproteinů, systémové zvýšení markerů a mediátorů při chronickém zánětu, vznik hyperkoagulačního stavu, molekulární mimikry, oxidativní modifikace přispívající k aterogenezi, změny hladiny homocysteinu, indukce endoteliální dysfunkce a zvýšení vazokonstriktivních látek, přímý efekt *Helicobacter pylori* na progresi a nestabilitu aterogenního plátu a indukce agregace destiček.

Epidemiologické souvislosti studoval Mendall a spolupracovníci⁽²⁸⁸⁾, kteří v roce 1994 popsali vyšší prevalenci *Helicobacter pylori* mezi pacienty s ischemickou chorobou srdeční. Nedlouho poté Danesh⁽⁷⁷⁾ zjistil na základě séropozitivity pozitivní vztah mezi *Helicobacter pylori*, Chlamydie pneumonie a cytomegaloviru u pacientů s ischemickou chorobou srdeční. V další studii⁽⁷⁸⁾ s 1122 pacienty s infarktem myokardu, mladších 65 let, se ukázala vyšší prevalence infekce *Helicobacter pylori* i po korelaci ohledně socio-ekonomického stavu. Tato studie byla v souladu se studií⁽³⁾ s vyšší séropozitivitou *Helicobacter pylori* u pacientů s infarktem myokardu i po multivariantní analýze faktorů jako je věk, pohlaví, kouření a hypertenze. Fischbacher a kolektiv⁽¹¹⁷⁾ prokázali vyšší séroprevalenci *Helicobacter pylori* u pacientů s ischemickou chorobou srdeční ve Velké Británii pouze u Jižních Asiatů, ale nikoliv u evropské populace, Gillum⁽¹³⁸⁾ pouze u mužů s

cukrovkou. V několika studiích ^(154, 222, 344, 356) byla potvrzena pozitivní asociace ischemické choroby srdeční s CagA pozitivním kmenem *Helicobacter pylori* (i po úpravě ohledně socio-ekonomického stavu, přítomnosti cukrovky, hypertenze, hodnot celkového cholesterolu i LDL a HDL cholesterolu a léčbou statiny).

Nicméně existují studie, které nejsou souhlasné s výše uvedeným. V Daneshově ⁽⁷⁹⁾ metaanalýze 5 prospektivních studií při srovnání *Helicobacter pylori* séropozitivních a séronegativních pacientů bylo vypočítáno kombinované riziko pro ischemickou chorobu srdeční 1,13 (95 % CI: 0,93-1,38). McDonagh ⁽²⁸²⁾ také neprokázal u *Helicobacter pylori* pozitivních osob vyšší riziko vzniku ischemické choroby srdeční. Další studie neprokázala vztah ischemické choroby srdeční k histologicky prokázané infekci *Helicobacter pylori* ⁽¹⁷⁾. V průřezové a dlouhodobé studii Zhu a spolupracovníci ⁽⁵⁰⁴⁾ došli k závěru, že infekce *Helicobacter pylori* nevede k chronické ischemické chorobě srdeční ani akutnímu infarktu myokardu. Další studie neprokázaly signifikantní vztah titru protilátek proti *Helicobacter pylori* a rizika vzniku myokardiálního infarktu ^(385, 387). Navíc séropozitivita *Helicobacter pylori* byla spojena s nižším výskytem okluze ve venózním bypassu u pacientů, kteří podstoupili srdeční chirurgickou revaskularizaci ⁽²⁴⁴⁾. V několika dalších studiích včetně prospektivních nebyla zjištěna pozitivní asociace mezi anti-CagA pozitivitou a ischemickou chorobou srdeční a infarktem myokardu ^(208, 348).

Při studii vlivu *Helicobacter pylori* na indukci aterogenního profilu lipoproteinů byla zjištěna vyšší koncentrace sérových triglyceridů u infikovaných *Helicobacter pylori* v několika studiích ^(232, 312, 317), stejně tak vyšší koncentrace celkového cholesterolu a nižší poměr HDL k celkovému cholesterolu. Tyto asociace zůstávaly signifikantní u nekuřáků i po statistické úpravě vzhledem k věku, BMI a sociální třídě. V jiné studii u *Helicobacter pylori* infikovaných diabetiků ⁽⁸²⁾ byla zjištěna nižší hladina HDL cholesterolu a vyšší koncentrace triglyceridů. Po úspěšné eradikaci *Helicobacter pylori* došlo k poklesu sérových koncentrací celkového cholesterolu a triacylglycerolů ⁽²⁵⁶⁾. Byly však také publikovány studie, jejichž výsledky nepodporují myšlenku, že *Helicobacter pylori* způsobuje aterogenní modifikaci lipidového profilu, který vede k ischemické chorobě srdeční. V několika studiích nebyla zjištěna asociace mezi koncentrací celkového cholesterolu a triglyceridů a infekcí *Helicobacter pylori* ^(346, 368, 477). Ani v Daneshově metaanalýze 18 studií ⁽⁷⁶⁾ nebyla zjištěna korelace mezi celkovým cholesterolem a triglyceridy a infekcí *Helicobacter pylori*.

Některé hypotézy předpokládají, že chronický zánět vedoucí k ateroskleróze může být možným mechanismem vzniku *Helicobacter pylori* indukované ischemické choroby srdeční. V různých studiích byly popsány vyšší koncentrace markerů zánětu jako výsledek infekce

Helicobacter pylori. V žaludeční sliznici byly zjištěny zvýšené koncentrace interleukinu 6 (IL-6), tumor necrosis faktoru alfa (TNF- α), interleukinu 1b (IL-1b) a interleukinu 8 (IL-8) (67, 69, 346). Hodnoty cirkulující TNF- α a IL-1b a IL-8 signifikantně poklesly po úspěšné eradikaci *Helicobacter pylori* ve skupině pacientů podstupující perkutánní angioplastiku (223). Existují ale studie, které neukázaly pozitivní korelace mezi infekcí *Helicobacter pylori* a hladinou C-reaktivního proteinu (CRP). Některými autory bylo prokázáno, že sérová koncentrace CRP a hladina leukocytů nezávisí na infekci *Helicobacter pylori* (1, 223) ani u kmenů CagA pozitivních (414). Negativní výsledky byly potvrzeny i velkým národním průzkumem FDA v USA (138).

Hypotézy, že infekce *Helicobacter pylori* může indukovat změny v koagulačních parametrech, byly ověřovány v několika studiích zaměřených na fibrinogen, protrombinové fragmenty, inhibitor aktivace plazminogenu (PAI-I), faktor VII a von Willebrandův faktor (vWF). Některé studie prokázaly, že pacienti s *Helicobacter pylori* pozitivní gastritidou mají vyšší hladinu fibrinogenu ve srovnání s *Helicobacter pylori* negativními kontrolami (18). Vyšší hladina fibrinogenu signifikantně poklesla po úspěšné eradikační léčbě antibiotiky (459), stejně jako protrombinové fragmenty 1+2 (63). Některé kmeny *Helicobacter pylori* váží von Willebrandův faktor (vWF) a způsobují agregaci destiček přes interakci s glukózo-fosfát isomerázou-b (GPIb) (46). Na druhou stranu studie Ossei-Gerninga neprokázala asociaci mezi sérovou pozitivitou *Helicobacter pylori* a cirkulující hladinou fibrinogenu, hladinou von Willebrandova faktoru (vWF), inhibitorem aktivace plazminogenu (PAI-I) i faktorem VII u pacientů podstupujících koronarografii (330). Také pokles hladiny fibrinogenu po úspěšné eradikaci byl některými studiemi popřen (403). Měření markerů jako je p-selektin a ostatních exprimovaných povrchových receptorů (CD62P, CD63) nebyl také zjištěn rozdíl v aktivaci destiček u *Helicobacter pylori* infikovaných pacientů před a po úspěšné eradikaci (98).

Výsledky některých studií svědčí o tom, že infekce *Helicobacter pylori* může vést ke zvýšené sérové koncentraci homocysteinu v důsledku sníženého vstřebávání vitamínu B12 a folátů (432), ale další autoři tyto výsledky nepodporují (400, 497).

Detekce *Helicobacter pylori* v aterosklerotických plátech pomocí polymerové řetězové reakce (PCR) byla pozitivní ve Farsakově studii (110), ve které bylo vyšetřeno 46 vzorků z endarterektomií, získaných z aterosklerotických lézí a 39 vzorků ze zdravé vzestupné aorty jako kontroly. PCR DNA byla pozitivní v 17 případech z endarterektomie, ale z kontrol žádná. Obdobné výsledky zjistil Kaplan, který detekoval *Helicobacter pylori* DNA v 9 případech z 52 aterosklerotických vzorků, ale žádný z makroskopicky normální aortální stěny (195).

Odlišných výsledků dosáhli Danesh a Kaklikkaya, kteří nezjistili přítomnost genetického materiálu *Helicobacter pylori* v aterosklerotických plátech^(75, 192).

Imunitní odpověď zahájená proti antigenu *Helicobacter pylori* může zkříženě reagovat se souhlasnými hostitelskými proteiny (molekulární mimikry). Někteří autoři vyšetřovali roli heat shock proteinů (hsp), které jsou exprimovány *Helicobacter pylori* a člověkem. Heat shock proteiny *Helicobacter pylori* jsou klíčové pro zvýšení syntézy dalších proteinů k zajištění bakteriálního přežití (jako odpověď na řadu vlivů zevního prostředí)⁽³⁰⁵⁾. Přítomnost protilátek proti hsp 60 a 65 ukazuje, že korelují s aterosklerózou karotid i koronárních artérií. Úspěšná eradikace vede k signifikantnímu poklesu titru anti hsp 65 protilátek⁽³⁹¹⁾. Jiná studie ale nezjistila žádný vztah mezi protilátkami hsp 60 a ischemickou chorobou srdce⁽¹³⁵⁾.

Výsledky studií vyšetřující vztah infekce *Helicobacter pylori* a ischemické choroby srdeční se zaměřením na různé rizikové faktory se ukázaly jako protichůdné, a tak je těžké rozhodnout, zda existuje vztah mezi mikroorganismem nebo ne. Nicméně přítomnost *Helicobacter pylori* DNA v aterosklerotické lézi, protilátky proti heat shock proteinům u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, společně se zkříženou reaktivitou protilátek proti *Helicobacter pylori* s vaskulárními komponenty jsou důkazy, které nelze brát na lehkou váhu.

1.11.2. Infekce *Helicobacter pylori* a autoimunitní onemocnění

Orgánově specifická autoimunitní onemocnění mají multifaktoriální a polygenový základ, účastní se zde jak faktory zevní, tak vnitřní. Za hlavní vnitřní faktor je považována genetická predispozice, ze zevních etiologických faktorů se zdá být nejdůležitější především vliv infekčních agens. Ukazuje se, že infekce *Helicobacter pylori* hraje významnou roli také u chorob, kde autoimunitní mechanismy jsou dominantní, jako jsou idiopatická trombocytopenická purpura, akné rosacea, idiopatická chronická urtikarie, autoimunitní tyreopatie.

1.11.2.1. Idiopatická trombocytopenická purpura

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je onemocnění způsobené protilátkami proti glykoproteinům trombocytární membrány. Senzibilizace destiček autoprotiátkami vede k jejich k destrukci. Důvod, proč se tyto autoprotiátky tvoří, stejně jako přesné molekulární cíle, které jsou rozpoznávány na povrchu destiček, jsou dosud neznámé. Existuje

velký počet pacientů, kteří jsou refrakterní na veškerou doporučenou léčbu včetně aplikace steroidů, plazmaferézy nebo splenektomie. Potenciálním patogenním faktorem je infekce - viry (virus hepatitidy C, HIV), sepse s gram-negativními baktériemi. Mnoho studií ukázalo silnou asociaci také s infekcí *Helicobacter pylori* ^(103, 166, 184, 235, 366, 435, 444). Mezi léčebnými možnostmi je proto nutné zvažovat také eradikaci *Helicobacter pylori*.

Gasbarrini a spolupracovníci v Itálii poprvé v roce 1998 popsali, že 8 z 11 pacientů po eradikaci *Helicobacter pylori* projevilo signifikantní zvýšení počtu destiček ⁽¹³⁴⁾. Emilia v roce 2001 publikoval podobné výsledky ⁽¹⁰³⁾. Na druhou stranu Jarque ze Španělska ⁽¹⁸⁴⁾ v roce 2001 popsal pouze u 3 z 23 *Helicobacter pylori* eradikovaných ITP pacientů signifikantní zvýšení počtu destiček. Ve Francii Michel a spolupracovníci ⁽²⁹⁴⁾ zaznamenali nízkou prevalenci (29%) infekce *Helicobacter pylori* u 51 dospělých Francouzů s ITP, tato prevalence je obdobná jako u kontrolních osob. Nenašel žádnou reaktivitu mezi trombocyty a proteiny *Helicobacter pylori* a uzavřel, že není vztah mezi infekcí *Helicobacter pylori* a idiopatickou trombocytopenickou purpurou ⁽²⁹³⁾. Většina studií s pozitivním vztahem infekce *Helicobacter pylori* a idiopatické trombocytopenické purpury byla provedena v Itálii a Japonsku, kde je podobně vysoká prevalence *Helicobacter pylori* (>70% ve věku nad 50 let). Proto bylo doporučeno, aby séroprevalence u ITP pacientů byla srovnávána se zdravou populací v geograficky různých oblastech, a byla by korigována podle věkové distribuce infekce *Helicobacter pylori* ⁽¹²⁸⁾. Review literatury ukazuje, že 278 z 482 ITP pacientů s chronickou ITP (58%) bylo pozitivních na infekci *Helicobacter pylori* a bakterie byla eradikována v 88%. Eradikační terapie byla provázena kompletní nebo částečnou odpovědí úpravy počtu destiček přibližně u poloviny případů. Většina studií ukazuje, že počet destiček se nezměnil po eradikaci u těch pacientů, u kterých se eradikace nezdařila ⁽¹²⁸⁾.

Patogeneze idiopatické trombocytopenické purpury při infekci *Helicobacter pylori* není dosud dobře definovaná. Na základě recentních důkazů ⁽⁴⁴¹⁾ pravděpodobný patogenetický mechanismus zahrnuje zkříženou reaktivitu mezi destičkovým imunoglobulinem a CagA proteinem. Tuto hypotézu podporuje přítomnost protilátek proti destičkám a normalizace počtu destiček po úspěšné eradikaci spojenou s vymizením protilátek ve většině případů ^(134, 166). Takahashi a kolektiv ⁽⁴⁴¹⁾ ukázali, že destičkový imunoglobulin rozpoznal vysoce antigenní CagA protein a tato reaktivní zkřížená protilátka poklesla po eradikaci *Helicobacter pylori*. Genetické faktory hostitele (HLA třída II) a bakteriální faktory (variabilita kmenů *Helicobacter pylori*) mohou způsobovat variabilitu v odpovědi na eradikační léčbu. Je také možné, že chronická infekce *Helicobacter pylori* může stimulovat vznik autoreaktivního klonu B lymfocytů produkující protilátky reagující s

destičkami. Popsané výsledky napovídají, že eradikace infekce *Helicobacter pylori* by měla mít efekt na dosažení remise. Většina dat byla však nekontrolovaná nebo náhodná. Proto Suzuki a spolupracovníci provedli randomizovanou kontrolovanou studii⁽⁴³⁵⁾, která poskytla další důkazy o roli infekce *Helicobacter pylori* v patogeneze idiopatické trombocytopenické purpury, potvrzené zvýšením počtu destiček u 46% ITP pacientů po eradikaci infekce. Suzuki hodnotil počet destiček ve skupině *Helicobacter pylori* pozitivních ITP pacientů, které randomizoval na léčené a neléčené. Hodnotil také prevalenci CagA pozitivních, aby verifikoval pravděpodobnou souvislost mezi přítomností CagA a normalizací počtu destiček po eradikaci. Ve shodě s předcházejícími studiemi zjistil, že eradikace infekce *Helicobacter pylori* je spojena se zvýšením počtu destiček a odpověď je více patrná u pacientů s CagA pozitivními kmeny *Helicobacter pylori*.

Eradikace *Helicobacter pylori* je prvním léčebným opatřením u pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou. Je vhodné u těchto pacientů infekci *Helicobacter pylori* vyšetřovat a eradikovat, protože se pacienti mohou vyhnout toxicitě a nežádoucím účinkům dlouhodobě podávané imunosupresivní léčby.

1.11.2.2. Autoimunitní tyreopatie

Autoimunitní tyreopatie jsou jednou z nejčastějších autoimunitních endokrinopatií. Přibývá důkazů o dominantní roli *Helicobacter pylori* v etiopatogenezi tyreogastrického autoimunitního onemocnění. U pacientů s různými formami autoimunitních tyreopatií byla popsána zvýšená prevalence infekce *Helicobacter pylori*, což bylo prokázáno zvýšením hladin protilátek IgG proti *Helicobacter pylori* a výsledky dechových testů^(83, 426, 427). Zvýšený výskyt infekce byl popsán především u pacientů s atrofickou formou autoimunitní tyreoditidy, vyšší prevalence infekce je ale též popisována u pacientů s Graves Basedowovou tyreotoxikózou. Přímé poškození tyreoidální tkáně se jeví nepravděpodobné, v patogenezi se pravděpodobně uplatňuje zkřížená reaktivita mezi antigeny *Helicobacter pylori* a antigeny štítné žlázy. Tuto hypotézu podporují nálezy pozitivní korelace mezi titry autoprottilátek proti tyreoidální peroxidáze a hladinami IgG protilátek proti *Helicobacter pylori*.

Podle některých autorů helikobakterová infekce s přítomností proteinu CagA zvyšuje riziko vývoje autoimunitních tyreopatií. Studie ukázaly, že monoklonální protilátky proti proteinu CagA reagují s folikulárními buňkami štítné žlázy, a že CagA pozitivní *Helicobacter pylori* nese gen kódující endogenní peroxidázu⁽¹¹⁵⁾. Mezi další práce, podporující vliv *Helicobacter pylori* na rozvoj autoimunitních tyreopatií, patří práce skupiny Bertalota⁽²⁰⁾. Ten popsal pokles titru antityreoidálních autoprottilátek po eradikaci infekce *Helicobacter pylori* a

zdůrazňuje nutnost vyšetření pacientů s autoimunitní tyreoiditidou na přítomnost infekce *Helicobacter pylori* s očekáváním efektu klinického zlepšení přinášejícího eradikace. Jsou však někteří gastroenterologové, kteří neprokazují vztah *Helicobacter pylori* s autoimunitními tyreopatiemi ⁽⁴⁵⁷⁾, endokrinologové soudí, že u pacientů s autoimunitními tyreopatiemi je vhodné cíleně po infekci *Helicobacter pylori* pátrat a eradikovat, i když tyto pacienti nemají dyspeptické potíže ⁽⁴²⁷⁾.

1.11.3. Kožní onemocnění

Ve spojení s *Helicobacter pylori* se zmiňují z kožních chorob zejména akne rosacea a chronická urtikarie. Rosacea je chronické kožní onemocnění asociované s gastrointestinálními symptomy a s antrální gastritidou. *Helicobacter pylori* je považován, vzhledem ke zprávám o zlepšení po eradikační léčbě ⁽⁴³⁸⁾, za možný patogenetický činitel. Eradikační léčba je považována za možnou léčebnou cestu u pacientů, kteří nereagují na konvenční léčbu.

1.11.4. Neurologické choroby

Kountouras a kolektiv publikovali zajímavé výsledky vztahu mezi *Helicobacter pylori* a Alzheimerovou chorobou. Zdá se, že infekce *Helicobacter pylori* indukuje takovou humorální a buněčnou odpověď, že molekulární mimikry, zkřížené reakce mezi strukturami nervů, mohou přispívat a podporovat apoptotické poškození buněk nervové tkáně ^(220, 221).

Existují také studie podporující názor, že infekce *Helicobacter pylori* může být významným faktorem pro vznik migrény. Během infekce jsou produkovány superoxidové radikály a oxid dusnatý a prodloužené oxidativní poškození způsobené perzistující infekcí se může podílet na regionálních změnách toku krve v mozku v době trvání migrény ⁽⁴⁶²⁾.

1.11.5. Sideropenická anemie

V minulém desetiletí se objevilo mnoho zpráv o příčinné roli *Helicobacter pylori* a refrakterní sideropenické anemii u dětí, neodpovídající na terapii železem. Navržený mechanismus vzniku anemie zahrnuje vychytávání železa bakterií v žaludečním antru, snížení hladiny vitamínu C v žaludku a snížení produkce kyseliny chlorovodíkové způsobené chronickou infekcí, která může zhoršit absorpci železa z jídla ⁽⁵⁾. Případy sideropenické anemie, kdy byl popsán příznivý efekt eradikace *Helicobacter pylori*, byly publikovány jak u dospělých ⁽⁴³¹⁾, tak i u dětí ^(57, 218). Ve velké studii korejských dětí byla zjištěna nižší hladina ferritinu u infikovaných *Helicobacter pylori*. Cardenas a spolupracovníci ⁽⁵¹⁾ vyšetřili u 7462

jedinců s infekcí *Helicobacter pylori* hladinu ferritinu a zjistili o 40% vyšší prevalenci anemie z nedostatku železa u infikovaných. Kurekci a kolektiv⁽²²⁵⁾ popsali, že eradikace infekce *Helicobacter pylori* způsobila signifikantní zvýšení hemoglobinu, ferritinu a středního objemu krvinky u anemických dětí. Autoři dovozují, že normalizace anemie může být dosaženo pouhou eradikací bez suplementace železa. V obdobné studii však podobných výsledků nebylo dosaženo⁽²⁵⁵⁾.

1.11.6. Hepatobiliární choroby

Zvažuje se, že kmeny helikobakterů, kolonizující biliární trakt, mohou způsobovat různá hepatobiliární onemocnění. Ascendentní infekce z duodena je nejpravděpodobnější cesta infekce helikobakterů do žluči. Hepatobiliární onemocnění, která byla popsána v souvislosti s různými kmeny helikobakterů, se pohybují v rozmezí od benigních chorob, jako je chronická cholecystitida, litiáza, primární sklerózující cholangoitida, až k malignitám, jako je primární karcinom žlučníku a hepatocelulární karcinom.

Kmeny helikobakterů byly identifikovány ve žluči a vzorcích žlučníku u Chilanů s chronickou cholecystitidou. Incidence karcinomu žlučníku a žlučových cest v Chile je nejvyšší na celém světě. Postižení kontraktility žlučníku u chronické cholecystitidy může změnit vlastnosti žluče a podporovat přežití helikobakterových kmenů⁽¹²⁵⁾. Na druhou stranu v Mexiku, kde je také vysoká incidence infekce *Helicobacter pylori*, nebyla zjištěna asociace mezi žlučovými kameny a kolonizací helikobakterem při vyšetření tkáně žlučníku⁽²⁸⁹⁾. Obdobné výsledky byly zjištěny i ve studii v Německu⁽³⁹⁴⁾, kdy byla vyšetřována žluč a pankreatická šťáva u pacientů s akutní cholecystitidou, chronickou cholecystitidou a obstrukcí ductus choledochus.

Kmeny helikobakterů mohou mít také souvislost s primární sklerózující cholangoitidou (PSC)⁽¹²⁶⁾ a primární biliární cirhózou (PBC)⁽³¹⁸⁾. Vzorky z jaterní biopsie byly vyšetřené pomocí polymerázové řetězové reakce. Nebyly zjištěny rozdíly v prevalenci *Helicobacter pylori* mezi PBC a PSC⁽³¹⁸⁾. Vztah mezi kolonizací helikobakterem a PBC a PSC jinou studií potvrzen nebyl⁽⁴⁵²⁾. Ve studii byl zjištěn nález *Helicobacter pylori* ve vzorcích z hepatocelulárního karcinomu a cholangiogenního karcinomu⁽¹²⁾. Histologie ani kultivace ale tento nález nepotvrdily a je možné, že karcinom může způsobit intrahepatickou cholestázu se sekundární kolonizací helikobakterem.

Pouze nepřímé důkazy svědčí o příčinném efektu *Helicobacter pylori* a hepatobiliárním onemocněním u lidí. Studie jsou malé, nejsou dobře kontrolované a jsou limitované metodou detekce. Chybí průkaz kultivace, který by demonstroval životnost těchto

organismů. Molekulární detekce může být jen prostou enterohepatickou cirkulací DNA *Helicobacter pylori*. Navíc nemáme dostatek histologických průkazů, že tyto organismy způsobují poškození. Frekventní přítomnost kmenů *Helicobacter* v hepatobiliárním systému byla zjištěna jen při cholestáze. Tato asociace může spíše odrážet příznivé prostředí ve žluči k přežití těchto organismů indukované cholestázou, snížením žlučového pH, než fakt, že kmeny *Helicobacter* způsobují hepatobiliární onemocnění⁽¹²⁾.

1.11. 7. Závěr

Důkazy, že infekce *Helicobacter pylori* hraje zásadní úlohu u různých extragastrických onemocnění, jsou protichůdná. V revidovaných Maastrichtských doporučeních (Maastricht III Consensus) z roku 2005⁽²⁶⁵⁾ byly zařazeny dvě nové indikace eradikace *Helicobacter pylori* - idiopatická trombocytopenická purpura a jinak nevysvětlená anemie z nedostatku železa. Eradikace *Helicobacter pylori* u ostatních extraintestinálních chorob není v současné době indikována. Přestože výsledky některých studií jsou nadějně, není prozatím možno eradikaci *Helicobacter pylori* doporučit jako standardní postup do běžné klinické praxe.

1.12. Léčba infekce *Helicobacter pylori*

Optimální léčba infekce *Helicobacter pylori* by měla být jednoduchá, dobře tolerovaná, účinná a ekonomicky únosná. V literatuře je k terapii infekce *Helicobacter pylori* popsáno téměř tisíc různých eradikačních schémat. Žádný doporučený postup není optimální ani stoprocentně spolehlivý. Vždy je důležité pacienty poučit a k léčbě dostatečně motivovat (compliance nemocného je pro úspěch rozhodující). Je třeba volit takové režimy, které podle provedených klinických studií dosahují alespoň 80% léčebné úspěšnosti. Není-li nemocný alergický na penicilinová antibiotika, pak by základem terapeutického schématu měl být amoxicilin, protože *Helicobacter pylori* je na toto antibiotikum stoprocentně citlivý.

Léčbou první řady jsou inhibitor protonové pumpy (omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg nebo esomeprazol 40 mg 2-krát denně) + klaritromycin (500 mg 2-krát denně) + amoxicilin (1.000 mg 2-krát denně) nebo nitroimidazol (metronidazol 500 mg 2-krát denně nebo ornidazol 500 mg 2-krát denně) na 7 dní. Ekvivalentní alternativou klaritromycinu je azitromycin (500 mg 1-krát denně) na 5 dní. Další terapeutickou možností první řady je ranitidin-vizmut-citrát (400mg 2-krát denně) + klaritromycin (500 mg 2-krát denně) + amoxicilin (1.000 mg 2-krát denně) nebo nitroimidazol (metronidazol 500 mg 2-krát denně nebo ornidazol 500 mg 2-krát denně) na 7 dní. Účinné je také podání kombinace inhibitor protonové pumpy, amoxicilin a ciprofloxacin (500 mg 2-krát denně) na 7 dní.^(39, 52)

1.12.1 Selhání eradikační léčby

Nejčastější příčinou selhání eradikační terapie je nedostatečná compliance pacienta. Druhou nejčastější příčinou je rezistence bakterie na antibiotika. Po prvním selhání je vhodné a při selhání druhého eradikačního pokusu je nezbytné odebrat bioptické vzorky žaludeční sliznice ke kultivaci *Helicobacter pylori* a stanovení citlivosti na antibiotika.

Při selhání trojkombinační terapie inhibitoru protonové pumpy, klaritromycinu a amoxicilinu je v zahraničí doporučována čtyřkombinační léčba (quadruple therapy), obsahující koloidní vizmut, inhibitor protonové pumpy, nitroimidazol (metronidazol nebo tinidazol) a tetracyklin nebo amoxicilin na 7 – 14 dnů. Tato léčba není v současné době v ČR proveditelná pro nedostupnost koloidního vizmutu a tetracyklinu. Není doloženo, že by doxycyklin byl v této indikaci rovnocennou alternativou tetracyklinu. Další léčebnou možností je podání ranitidin-vizmut-citrátu (400mg 2-krát denně 4 týdny) s amoxicilinem

(1000mg 2-krát denně 2 týdny). Také ranitidin-vismutcitrát však není v současné době v ČR dostupný.

Při selhání trojkombinační terapie inhibitoru protonové pumpy, klaritromycinu a nitroimidazolu (metronidazol nebo tinidazol) je doporučována trojkombinační léčba inhibitory protonové pumpy, klaritromycinem a amoxicilinem na 14 dní. Další možností je po vyšetření citlivosti nebo rezistence *Helicobacter pylori* na antibiotika podat inhibitor protonové pumpy s amoxicilinem a druhé antibiotikum zvolit na základě mikrobiologického vyšetření podle stanovené citlivosti.

U nemocných s opakovaným selháním eradikační léčby a po průkazu kmenů rezistentních jak na klaritromycin, tak i nitroimidazoly je záchrannou léčbou ("rescue therapy") inhibitor protonové pumpy (omeprazol 20 mg 2-krát denně), rifabutin (300 mg 1-krát denně) a amoxicilin (1.000 mg 2-krát denně) na 14 dní. Tuto léčbu je třeba indikovat velmi uvážlivě (s ohledem na rizika možného selektování multirezistentních kmenů *M. tbc*)^(6, 52).

1.12.2. Indikace k eradikační léčbě

1.12.2.1. Vředová choroba žaludku a dvanáctníku

Eradikace je indikována ve všech stádiích onemocnění (aktivní, neaktivní, s komplikacemi či bez nich, stavy po operaci pro vředovou chorobu), neboť eradikace *Helicobacter pylori* snižuje riziko recidiv onemocnění i jeho komplikací.

1.12.2.2 MALT lymfom žaludku

Eradikace *Helicobacter pylori* je indikována, neboť zhruba u poloviny nemocných s MALT lymfomem nízkého stupně malignity (low grade MALTOMA) přispěje eradikace *Helicobacter pylori* k navození dlouhodobé remise onemocnění.

1.12.2.3. Rakovina žaludku

U stavů po operaci karcinomu žaludku je eradikace *Helicobacter pylori* indikována. *Helicobacter pylori* je u části nemocných jedním z etiologických faktorů rakoviny žaludku (*Helicobacter pylori* je dle WHO kancerogen 1. třídy). Přestože není doloženo, že by eradikace zabránila vzniku rakoviny, je protihelikobakterová léčba indikována také u příbuzných 1. řádu pacientů s karcinomem žaludku (protože riziko vzniku u těchto osob je

vyšší ve srovnání s všeobecnou populací). Na základě současných poznatků není indikováno plošné celospolečenské testování a léčení infekce *Helicobacter pylori* k prevenci rakoviny žaludku.

1.12.2.4. Refluxní choroba jícnu

Eradikace *Helicobacter pylori* je indikována u pacientů, kteří mají současně vředovou chorobu (aktuální či v anamnéze). Dle Maastrichtského konsensu III ⁽²⁶⁵⁾ z roku 2005 nezpůsobuje eradikace infekce *Helicobacter pylori* refluxní chorobu jícnu ani nezpůsobí její exacerbaci.

1.12.2.5. Funkční dyspepsie

Eradikace *Helicobacter pylori* není indikována. Maastrichtský konsensus III z roku 2005 ⁽²⁶⁵⁾ doporučuje použít v primární péči strategii „test and treat“ s využitím neinvazivních testů (dechový test, stanovení antigenu ve stolici, sérologické vyšetření s vysokou přesností) a eradikaci *Helicobacter pylori* u nevyšetřené dyspepsie u jedinců mladších 45 let bez symptomů refluxní choroby jícnu a medikace nesteroidními antiflogistiky a bez alarmujících příznaků (nevysvětlitelný váhový úbytek, dysfagie, opakované zvracení, krvácení nebo anemie, abnormální fyzikální vyšetření, malabsorbce a současné onemocnění s možným postižením trávicí trubice) s odůvodněním, že část nemocných (zhruba 10%) může z eradikace profitovat. Tato úspěšnost je srovnatelná s ostatními dostupnými léky na funkční dyspepsii a navíc eradikace *Helicobacter pylori* je jednorázová léčba, která odstraní rizikové faktory pro možnou pozdější vředovou chorobu, atrofickou gastritidu a rakovinu žaludku.

1.12.2.6. Strategie „test and treat“

Strategie „test and treat“ není v ČR v současné době považována za postup lege artis. Pouhé vyšetření *Helicobacter pylori* u dyspeptiků (bez dalšího vyšetřování příčin dyspepsie) a v případě positivity *Helicobacter pylori* podání eradikační léčby není v současné době v ČR vhodné z řady důvodů (nespolehlivá diskriminace alarmujících příznaků signalizujících závažné organické onemocnění, dosud malá dostupnost diagnostiky *Helicobacter pylori* v primární péči, snadná dostupnost a ekonomické podhodnocení digestivní endoskopie, středně vysoká prevalence *Helicobacter pylori*).

1.12.2.7. Dlouhodobá léčba nesteroidními antiflogistiky

Eradikace *Helicobacter pylori* před zahájením dlouhodobé léčby nesteroidními antiflogistiky je indikována u osob s vředovou chorobou v anamnéze. Eradikaci je vhodné dále zvážit u osob s vyšším rizikem (ženy starší 60 let, současná léčba glukokortikosteroidy nebo warfarinem, kuřáci). Eradikaci *Helicobacter pylori* je třeba zvažovat přísně individuálně. Údaje v literatuře jsou rozporuplné. Maastrichtský konsensus III z roku 2005 ⁽²⁶⁵⁾ uvádí, že eradikace *Helicobacter pylori* před zahájením dlouhodobé léčby nesteroidními antiflogistiky snižuje riziko vzniku ulcerací. Sama o sobě však eradikace není dostatečnou prevencí rekurujícího krvácení z vředu a je méně efektivní než užití inhibitorů protonové pumpy v prevenci rekurence vředu u rizikové skupiny osob léčených nesteroidními antiflogistiky. Eradikace *Helicobacter pylori* neurychlí hojení peptických vředů u pacientů léčených antisekretorickými léky a pokračujícími v terapii nesteroidními antiflogistiky. *Helicobacter pylori* a nesteroidní antiflogistika a acylpyrin jsou navzájem nezávislými rizikovými faktory pro vznik peptického vředu.

1.12.2.8. Chronická atrofická gastritida *Helicobacter pylori* pozitivní

Eradikace *Helicobacter pylori* je indikována. Údaje v literatuře nejsou jednoznačné. Chronická atrofická gastritida je spojena s vyšším rizikem vzniku rakoviny žaludku. Nebylo však doloženo, že by eradikace *Helicobacter pylori* byla s to zabránit progresi chronické atrofické gastritidy v dysplastické změny (co by prekancerózu). Podle některých autorů je eradikace *Helicobacter pylori* u atrofické gastritidy úspěšná, je proto vhodné ji provést, zejména jedná-li se o chronickou atrofickou gastritidu s nekompletní kolonickou intestinální metaplazií, nebo je-li v příbuzenstvu nemocného výskyt rakoviny žaludku.

1.12.2.9. Jaterní cirhóza

Eradikace *Helicobacter pylori* je indikována (po individuálním posouzení pacienta). Riziko peptického vředu je u *Helicobacter pylori* pozitivních nemocných s jaterní cirhózou 40-krát vyšší ve srovnání s *Helicobacter pylori* negativními. Komplikace peptického vředu, zejména krvácení, by mohlo mít pro pacienta fatální následky. I když peptický vřed u jaterní cirhózy vzniká z komplexních příčin, je eradikace spíše indikována.

1.12.2.10. Nové indikace pro eradikaci

Maastrichtská doporučení byla revidována v Kodani v roce 2005 ⁽²⁶⁵⁾ během United European Gastroenterology Week (UEGW). Byly potvrzeny dřívější indikace (vředová

choroba, strategie „test and treat“, MALT lymfom, atrofická gastritida, stav po resekci žaludku pro rakovinu, příbuzní 1. řádu pacientů s karcinomem žaludku a pacienti po odborné konzultaci). Byly zařazeny dvě nové indikace - idiopatická trombocytopenická purpura a anemie z nedostatku železa. Předpokládaný mechanismus anemie z nedostatku železa u pacientů s infekcí *Helicobacter pylori* zahrnuje chronickou gastritidu způsobující okultní krevní ztráty a sníženou absorpci železa, a dále vychytávání dostupného železa *Helicobacterem pylori*. Asociace mezi infekcí *Helicobacter pylori* a idiopatickou trombocytopenickou purpurou byla prokázána v mnoha studiích^(103, 128, 134, 166, 184, 235, 366, 435.). Eradikace *Helicobacter pylori* je prvním léčebným opatřením u pacientů s idiopatickou trombocytopenickou purpurou.

1.12.2.11. Ostatní extraintestinální choroby

Eradikace *Helicobacter pylori* u extraintestinálních chorob (mimo klinické studie) není v současné době indikována. Možný význam infekce *Helicobacter pylori* je zkoumán u kardiovaskulárních chorob, kožních onemocnění (rosacea, urticaria, alopecia areata), Raynaudovy choroby, migrény, syndromu Guillain-Barré, revmatoidní artritidy, retardace růstu dětí a řady dalších. Přestože výsledky některých studií jsou nadějně, není prozatím možno eradikaci *Helicobacter pylori* doporučit jako standardní postup do běžné klinické praxe⁽⁴¹⁹⁾.

1.13. Cesty přenosu infekce *Helicobacter pylori*

Cesta přenosu *Helicobacter pylori* není definitivně objasněna. Ve způsobu přenosu *Helicobacter pylori* jsou rozdíly mezi rozvinutými a rozvojovými zeměmi. Přímý přenos oro-orální se předpokládá v rozvinutých zemích, zatímco feko-orální (mimo jiné i kontaminovanou vodou) v rozvojových zemích.

Důkazy pro orální přenos přinesl již v prvních letech objevení bakterie sám jeden z objevitelů *Helicobacter pylori* B. J. Marshall, kdy se dal dobrovolně infikovat. Vyvinul se u něj klinický obraz akutního gastrointestinálního onemocnění, kde dominovalo zvracení. Následně byla histologicky identifikována gastritida a zjištěna hypochlorhydrie⁽⁴⁰⁶⁾.

Rodinné šíření infekce se jeví jako hlavní cesta v přenosu infekce. Důkazy o přenosu v rodině poskytla japonská studie, která sledovala poddruhovou typizaci infekce *Helicobacter pylori* v rodině, kdy otec a 1. syn měli stejný kmen, zatímco matka a 2. syn měli každý jiný kmen. Po eradikační léčbě došlo za 36 týdnů u 1. syna k reinfekci stejným kmenem, jako byl zjištěn dříve u matky⁽⁴⁵²⁾. Na druhou stranu může být jeden člověk současně infikován různými kmeny *Helicobacter pylori*⁽⁴²¹⁾.

Ve studii 39 rodin za použití poddruhové typizace *Helicobacter pylori* byly nalezeny stejné druhy u velké části příbuzných (81%). Shoda mezi matkou a potomkem byla zjištěna v 56% zatímco shoda mezi otcem a potomky zjištěna nebyla. Manželé byly infikováni stejným druhem v 22%⁽²⁰³⁾. V jiné studii s vysokou séroprevalencí kolem 95% bylo vyšetřeno 50 původně *Helicobacter pylori* negativních dětí. Během 1 roku 16% z nich se stalo pozitivními dle průkazu antigenu ve stolici. PCR vyšetření odhalilo, že 78% slin matky, 69% vzorků vody z dudlíku a 9% vzorků vody z infikovaných domovů bylo pozitivních⁽⁴¹⁴⁾. Toto zjištění podporuje oro-orální způsob přenosu při přímém kontaktu osob, zejména mezi matkou a dítětem. Také dvě séroepidemiologické studie v rozvinuté (Švédsko)⁽²⁰²⁾ a rozvojové zemi (Benin, Afrika)⁽²⁾ poukazují na nakupení infekce v rodině. V obou studiích je infekce matky silně asociována s infekcí dětí. Tato pozorování byla potvrzena i přesnějšími diagnostickými metodami (Irsko, Taiwan)^(393, 493) – dechovým testem s ¹³C a stanovením antigenu ve stolici. V japonské studii vykazovaly řetězce *Helicobacter pylori* izolované od dětí infikovaných v prvních letech života stejnou sekvenci jako u *Helicobacter pylori* pozitivní matky⁽²⁰⁹⁾. Z velké epidemiologické studie v USA⁽¹⁵⁾ u populace mezi 12-19 lety ohledně asociace infekce herpes simplex virus typ 1 a *Helicobacter pylori* autoři spekulují, že úzký interpersonální kontakt může upřednostňovat přenos obou infekcí, a tak přímý kontakt z člověka na člověka může být primární cestou přenosu, zejména u lidí žijících ve velkých městských

domácnostech. Reprezentativní průkaz přenosu z osoby na osobu byl prokázán přítomností identických kmenů *Helicobacter pylori* detekovaných pomocí DNA typizace v ústavech pro mentálně postižené. Dle studií u pacientů v trvalé ústavní péči vyplývá, že je zde výrazně vyšší prevalence infekce *Helicobacter pylori* ^(303, 478).

Helicobacter pylori byl prokázán detekcí bakteriální DNA u infikovaných v dutině ústní, zejména v zubních povlacích při periodontitidě ⁽⁴⁰⁶⁾. Oro-orální přenos infekce může být uskutečňován i z tohoto rezervoáru bakterií. Je publikováno několik prací o zvýšené frekvenci výskytu infekce u endoskopistů a endoskopických sester, stomatologů a ošetřovatelů. Při stanovení přítomnosti *Helicobacter pylori* v zubním plaku a v žaludeční sliznici byla zjištěna silná korelace ⁽¹⁵⁵⁾. Nicméně úloha dentálního plaku v přenosu *Helicobacter pylori* zůstává nejasná, neboť léčbou lze dosáhnout v 83% eradikace bakterie v žaludeční sliznici, ale ohledně přítomnosti *Helicobacter pylori* v plaku je léčba neúspěšná. Nepřímý důkaz podporující oro-orální cestu přenosu vychází ze studie Hondy a kol. v Japonsku ⁽¹⁷⁶⁾, kdy zubaři jsou 3.8x a mladší zubaři (do 29 let) 10x častěji infikováni *Helicobacter pylori* než osoby z kontrolní skupiny. V epidemiologické studii v Brazílii ⁽²⁸⁷⁾ byla zjištěna séroprevalence 31% mezi 405 studenty medicíny a rezidenty. Séroprevalence se signifikantně zvýšila v průběhu vzdělávání – od 23% u studentů k 39% u rezidentů. V 6-letém sledování kohorty dentistů proti randomizované kontrolní skupině byla nově zjištěna infekce u 7% proti 2% ⁽²⁷⁵⁾.

Výsledky studií srovnávající pracovní rizika jsou kontroverzní. Ve skotské studii ⁽³²²⁾ srovnávaly séroprevalenci u endoskopických sester a sester na chirurgických pracovištích stejné nemocnice. Nebyly zjištěny rozdíly v séroprevalenci *Helicobacter pylori*, ale byla zjištěna vysoká asociace mezi věkem, strádáním v dětství a počtem sourozenců. U zaměstnanců nemocnice v Itálii ⁽²⁷⁴⁾ byla zjištěna vyšší prevalence mezi sestrami endoskopických oddělení a dalších oddělení s přímým kontaktem s nemocnými proti pracovníkům z oddělení bez kontaktu s pacienty. Nebyly ale zjišťovány socio-ekonomické faktory.

Helicobacter pylori přežívá ve vodním prostředí - jak v odpadní, tak i studniční vodě několik dní. Nekultivovatelné, ale přitom metabolicky aktivní a životaschopné kokoidní formy mohou přežít podstatně déle - až několik měsíců. Ve třech studiích byla DNA *Helicobacter pylori* zjištěna ve vodě - v studniční vodě v Japonsku ⁽¹⁷⁸⁾, v biofilmu pro pitnou vodu ve Skotsku ⁽³³⁶⁾ a v třech vodních systémech v okolí Mexico City ⁽²⁸⁰⁾, kde se podařilo *Helicobacter pylori* také kultivovat. Herboth a kolektiv ⁽¹⁷⁴⁾ popsal zvýšené riziko infekce *Helicobacter pylori* u předškolních dětí v okolí Lipska, pijícími vodu mimo městský

vodovodní řad (OR = 16.4). V Peru ⁽²⁰⁴⁾ je před 10. rokem věku infikováno 48% dětí. 56% těchto dětí pije vodu z veřejných zdrojů a jen 36% dětí z rodin s vyššími příjmy ze zdrojů vlastních. DNA *Helicobacter pylori* byla zjištěna v říční vodě v dolním a středním toku, ale nikoliv na horním toku 4 řek v Japonsku ⁽¹³¹⁾. V blízkosti řek byla zjišťována infekce *Helicobacter pylori* pomocí průkazu antigenu ve stolici. Prevalence *Helicobacter pylori* stool antigenu byla zjištěna u dětí v 10% (6/61) v blízkosti středního toku a 24% (24/101) v blízkosti dolního toku, ale 0% (0/62) v oblastech ve větší vzdálenosti od řek. Z toho vyplývá, že říční voda může být zdrojem infekce *Helicobacter pylori*.

Feko-orální způsob přenosu z vodních zdrojů je také důležitý v oblastech, kde se spotřebovává nepřevařená zelenina, zalévaná z kalů (Chile) ⁽¹⁷⁷⁾. V Indii a v Jižní Africe je infekce *Helicobacter pylori* těsně spjata s virovou hepatitidou A. Více než 50% afrických dětí do 10 let věku je *Helicobacter pylori* pozitivní a tato prevalence je paralelní s infekcí HAV – tyto nálezy svědčí pro stejnou cestu přenosu feko-orální. K jinému výsledku došla taiwanská studie ⁽²⁴⁵⁾, kdy autoři výzkum uzavřeli tvrzením, že feko-orální cesta nejspíše nehraje hlavní úlohu v přenosu *Helicobacter pylori*, a že hepatitida A může mít rozdílnou cestu přenosu. Mezi dětmi základní školy nebylo žádné séropozitivní pro obě infekce, zatímco 72% bylo séronegativní jak pro HAV, tak i *Helicobacter pylori*. Japonští autoři ⁽²⁶¹⁾ prokázali, že špatné hygienické podmínky v dětství byly důležitým rizikovým faktorem pro pozitivitu *Helicobacter pylori* v dospělosti. Nízká korelace s přítomností protilátek proti hepatitidě A, užívaná jako ukazatel pro feko-orální přenos, svědčí proti možnému přenosu infekce *Helicobacter pylori* touto cestou. Jeví se, že tento způsob není relevantní v rozvinutých zemích. Výsledky ukazují, že zdroj vody (vodovodní voda, studniční voda, balená voda) není signifikantně asociovaný se séropozitivitou pro *Helicobacter pylori* ⁽²⁹⁶⁾.

Také brazilští autoři ⁽³⁰⁸⁾ oponovali možnosti přenosu pitnou vodou, neboť nebyla zjištěna korelace mezi *Helicobacter pylori* a *Corynebacterium parvum*, který se užívá jako ukazatel znečištění pitné vody. Nicméně u nemocných hospitalizovaných na dětském oddělení byla zjištěna přijatelná shoda séropozitivity mezi *Helicobacter pylori* a HAV, stejně tak mezi *Helicobacter pylori* a přítomností *Gardia lamblia* ve stolici. Dle autorů to může svědčit o tom, že feko-orální způsob přenosu může být významný zejména mezi dětmi žijícími v městských zástavbách. V Indonésii ⁽⁴⁷²⁾ byla zjištěna vysoká prevalence positivity protilátek proti *Helicobacteru* u pacientů v rekonvalescenci po prodělané infekci *Salmonella typhi*, která se přenáší feko-orálně. Nebyla ale zjištěna zvýšená hladina gastrinu, ani hypochlorhydrie nebo achlorhydrie. Autoři naznačují, že obě infekce sdílejí nízký hygienický standard a společné rizikové faktory. Španělští autoři ⁽³⁶³⁾ detekovali pomocí PCR

Helicobacter pylori ve stolici a ve vodě s různým stupněm znečištění výkaly. DNA *Helicobacter pylori* byla zjištěna v 33% procentech ve vzorcích stolice, v 66% v odpadní vodě, v 11% v řekách, ale žádná v pramenité vodě. Autoři předpokládají, že voda může být nosičem infekce v feko-orální cestě.

Zdrojem infekce mohou být i jiní savci, jako jsou kočky, méně často psi. Ve velké studii v Číně nebylo zjištěno vyšší riziko infekce *Helicobacter pylori* u osob s domácími mazlíčky ani u pracovníků se zvířaty⁽³⁷⁾. V německé studii předškolní děti chovající křečka měly vyšší riziko infekce (OR = 2.4). *Helicobacter pylori* byl úspěšně izolován z ovcí a syrového ovčího mléka⁽²⁹⁸⁾.

Ačkoliv *Helicobacter pylori* byl izolován z některých potravin (mléko, sója, salát, syrové kuřecí maso), nebyl zjištěn vyšší počet získání infekce z těchto zdrojů. Selhání trvalé izolace z ostatních rezervoárů než z člověka napovídá, že nejčastějším způsobem přenosu je přenos z člověka na člověka.

1.14. Epidemiologie *Helicobacter pylori*

Infekce *Helicobacter pylori* je rozšířena po celém světě, je pravděpodobně druhou celosvětově nejčastější infekcí, po *Streptococcus mutans* (způsobující zubní kaz). Odhaduje se, že 60-80% celosvětové populace je infikováno ⁽⁴⁵³⁾. V prevalenci infekce existují významné rozdíly. Frekvence výskytu je spjata především s nízkou sociální a ekonomickou úrovní životního prostředí, ve kterém infikovaní žijí. Infekce *Helicobacter pylori* se získává v dětství a přetrvává mnoho let do dospělosti. Přesný věk získání infekce není jasný, studie ukazují, že prevalence se nejrychleji zvyšuje do 10 let věku.

V populaci rozvojových ⁽¹³⁰⁾ zemích ukazují výsledky studií na extrémně vysokou prevalenci infekce *Helicobacter pylori*, která s věkem rychle stoupá a kolem 20. roku věku je infikováno 80-90 % obyvatel. V rozvinutých zemích ⁽³⁹⁰⁾ je prevalence infekce *Helicobacter pylori* v populaci pod 40 %. Je typická velmi nízká prevalence infekce v dětství, která se s věkem zvyšuje. Ve věku pod 40 let je infikováno přibližně 20% populace, před 50. rokem dochází k vzestupu a po 60. roce života je infikováno kolem 50% populace. Toto zjištění je vysvětlováno do značné míry kohortovým fenoménem, kdy starší lidé získali infekci v mládí, kdy byla výrazněji rozšířena než nyní. Tito nemocní žili ve špatných sociálně-ekonomických podmínkách ve srovnání se současným životním standardem. Efekt kohorty je výrazem snížení výskytu v po sobě jdoucích generacích v důsledku zlepšené ekonomické situace, ve které nové generace vyrůstají, a kdy je snížena expozice bakteriím. Socio-ekonomické postavení je definováno zejména stupněm vzdělanosti a souvisejícím povoláním a rodinným příjmem, velikostí rodiny a hustotou zabydlení v dané oblasti.

Jsou patrné rozdíly nejen mezi jednotlivými zeměmi, ale i mezi rozdílnými etnickými komunitami nebo regiony jednotlivých zemích. Rasový kohortový fenomén je například patrný mezi černými a bílými Američany ⁽¹⁵¹⁾, kdy afroameričané mají vyšší prevalenci infekce proti bílým i po korelaci věku a socio-ekonomických faktorů, kdy u vyšších příjmových skupin klesá prevalence pouze u bílých američanů. Obdobná situace byla zjištěna u hispánců v USA ⁽⁴⁶¹⁾, jejímž vysvětlením je, že socio-ekonomický status během dětství ovlivňuje situaci více než současný stav. Potvrzením může být i výsledek šetření u několika generacích imigrantů (Asiaté v New Yorku a Hispánci v San Franciském zálivu) ⁽³⁵⁰⁾, kdy prevalence exponenciálně klesala (31% u prvních imigrantů a 3% u 2. generace imigrantů). Studie z roku 2002 ⁽³⁵⁷⁾ prokázala séroprevalenci mezi Němci žijícími v Německu 13%, Turků narozených a žijících v Německu 30% a Turků v Turecku 45%. Rasové rozdíly a odlišný charakter domácností mohou být náhradním znakem pro rozdíly zevního prostředí, jak bylo

prokázáno i v jižní Asii, kde žije směs Malajců, Číňanů a Indiánů⁽¹⁴¹⁾. Malajci mají nejen nižší riziko infekce, ale také chybí signifikantní nárůst infekce s věkem. Na vyšší prevalenci infekce se podílejí rozdílné faktory uvnitř komunity, jako je sdílení jednoho lůžka, používání jídelních hůlek a společných misek nebo předžvýkávání sousta malým dětem. Nízká prevalence vředové choroby u Indiánů a vyšší riziko rakoviny žaludku u Číňanů je vysvětlován také vlivem diety (protektivní faktor: chilly, cibule, kurkuma, rizikový faktor: vysoký příjem solené zeleniny). Rasový kohortový fenomén je patrný také u tibetských mnichů, pacifických ostrovanů, aljašských Eskymáků⁽⁵⁰²⁾ a obyvatel Grónska⁽²⁰⁷⁾, kdy je vysoká prevalence infekce bez nárůstu rizika ve vyšším věku. Výsledky jsou vysvětlovány homogenní populací s nízkou úrovní vzdělanosti a nízkým příjmem.

Na vysokém výskytu infekce ve východní Evropě se podílí nízké sociálně-ekonomické podmínky života generace válečné a poválečné. Nepříznivá epidemiologická situace byla poznamenána nejen II. světovou válkou, ale i režimy, které po válce v těchto zemích vládly. V České republice byla prevalence původně odhadována až na 70%^(119, 284). Tyto studie ale měly zásadní metodický nedostatek, neboť byly založeny na sérologickém vyšetření dárců krve, kteří se v době studie rekrutovali převážně z nižších socio-ekonomických vrstev. 1. epidemiologická studie byla provedena na Moravě v roce 1998 a zjistila prevalenci podstatně nižší (59%)⁽⁸⁸⁾. Studie z našeho pracoviště⁽⁴¹⁾ publikovaná v roce 2006 prokázala na vzorku 2509 pacientů ve věku 5 - 100 let, reprezentujícím všeobecnou prevalenci 42%, což je méně než předchozí odhady selektovaných skupin. V průmyslově vyspělých zemích došlo za posledních 10 let k dramatickému poklesu incidence *Helicobacter pylori*, přibližně o 25 %⁽³⁴¹⁾, toto snížení je nejvíce patrné u dětí a adolescentů. Incidence infekce závisí na několika faktorech - na počtu vhodných jednotlivců v populaci, na počtu infikovaných jednotlivců a snadnosti přenosu infekce. Přestože v některých populacích je většina lidí infikována *Helicobacter pylori*, jsou někteří lidé skutečně rezistentní k této infekci. O rozhodujících činitelích obranyschopnosti proti *Helicobacter pylori* je známo málo, přesto někteří jedinci eliminují *Helicobacter pylori* během akutní fáze onemocnění. Kojenci a batolata mohou během prvních let života dokonce získat a ztratit infekci opakovaně. Jedno z možných vysvětlení snížení počtu vhodných jednotlivců k infekci v populaci spočívá ve zlepšené schopnosti bojovat s úvodním napadením. Pro tuto hypotézu neexistují v současné době důkazy, ale zjištění, že malnutriční děti jsou hypochlorhydrikové, napovídá, že zlepšení nutriční může snižovat vhodnost k infekci nejen zlepšením imunitní odpovědi, ale i zvýšením žaludeční acidity. Zároveň mizejí průvodní infekce, které napomáhají infikování *Helicobacter pylori*. Nebylo prokázáno, že snížení počtu

infikovaných hostitelů způsobilo zvýšené užívání antimikrobiálních látek, neboť počátek trendu mizení *Helicobacter pylori* se datuje zpětně k začátku 20. století, do doby před běžným užíváním antibiotik. Věrohodnější hypotéza mizení *Helicobacter pylori*, než snížení náchylnosti k infekci, je vznik vnějších bariér pro přenos infekce. Během 20. století vzniklo mnoho bariér cesty přenosu infekce. Samozřejmostí se stal přístup k potrubní vodě v domácnosti pro mytí i toaletu, zlepšila se dostupnost mycích prostředků a snížila se početnost členů rodiny. Eventuální zavedení vakcinace proti *Helicobacter pylori* v rozvinutých zemích se nejeví jako nezbytné k urychlení zániku infekce *Helicobacter pylori* ⁽³⁴¹⁾.

Celková prevalence infekce *Helicobacter pylori* je více než 50%. Prevalence *Helicobacter pylori* klesá v rozvinutých zemích, stoupá v rozvojových zemích. Prevalence *Helicobacter pylori* se může signifikantně lišit mezi jednotlivými zeměmi, stejně tak uvnitř jedné země mezi různými skupinami obyvatel. Přehled prevalence přinášíme v tabulce.

Infekce *Helicobacter pylori* na celém světě ⁽¹⁸⁰⁾

Mexiko, Afrika, Asie	Centrální/Jižní	Amerika	70-90%
Východní		Evropa	70%
Západní		Evropa	30-50%
Spojené státy	americké	a Kanada	30%
Austrálie			20%

Prevalence *Helicobacter pylori* v rozvojových zemích ⁽¹⁸⁰⁾

Země/region	Dospělí (> 21)	Děti
<i>Afrika</i>		
Ethiopie	>95%	48% (2-4 roky) až 80% (6 let)
Gambie	>95%	95% (5 let)
Nigerie	91%	82% (5-9 let)
Jižní Afrika	83%	nezjištěno
<i>Asie</i>		
Bangladéš	> 90%	58% (0-4 roky) až 82% (8-9 let)
Čína	86%	68% (3-12 let)
Indie	88%	22% (0-4 let) až 87% (10-19 let)
Sibiř	85%	30% (5 let) až 63% (15-20 let)
Srí Lanka	72%	67% (6-19 let)
<i>Střední Východ</i>		
Egypt	90%	50% (3 roky)
Jordánsko	82%	
Libye	94%	50% (1-9 let) až 84% (10-19 let)
Saúdská Arábie	80%	40% (5-9 let)
Turecko	80%	64% (6-17 let)
<i>Latinská Amerika</i>		
Guatemala	65%	51% (5-10 let)
Mexico		43% (5-9 let)
<i>Jižní Amerika</i>		
Bolivie		54% (5 let)
Brazílie	82%	30% (6-8 let) až 78% (10-19 let)
Chile	72%	36% (3-9 let)
Peru		52% (3 roky)

2. Antropometrické ukazatele a socio-ekonomický statut u *Helicobacter pylori* pozitivních a *Helicobacter pylori* negativních osob

V populaci rozvojových ⁽¹³⁰⁾ zemích ukazují výsledky studií na vysokou prevalenci infekce *Helicobacter pylori*, která s věkem rychle stoupá a kolem 20. roku věku je infikováno 80-90 % obyvatel. V rozvinutých zemích ⁽³⁹⁰⁾ je prevalence infekce *Helicobacter pylori* v populaci pod 40 %. Je typická velmi nízká prevalence infekce v dětství, která s věkem zvyšuje. Ve věku pod 40 let je infikováno přibližně 20% populace, před 50. rokem dochází k vzestupu a po 60. roce života je infikováno kolem 50% populace. Toto zjištění je vysvětlováno do značné míry kohortovým fenoménem, kdy starší lidé získali infekci v mládí, kdy byla výrazněji rozšířena než nyní. Tito nemocní žili ve špatných sociálně-ekonomických podmínkách ve srovnání se současným životním standardem. Efekt kohorty je výrazem snížení výskytu v po sobě jdoucích generacích v důsledku zlepšené ekonomické situace, ve které nové generace vyrůstají, kdy je snížena expozice bakteriím. Socio-ekonomické postavení je definováno zejména stupněm vzdělanosti a souvisejícím povoláním a rodinným příjmem, velikostí rodiny a hustotou zabydlení v dané oblasti.

Na vysokém výskytu infekce ve střední a východní Evropě se podílí nízké sociálně-ekonomické podmínky života generace válečné a poválečné. Nepříznivá epidemiologická situace byla poznamenána nejen II. světovou válkou, ale i komunistickými režimy, které po válce v těchto zemích vládly. V České republice se ve srovnání se Západní Evropou mohla uplatnit řada modifikujících faktorů (malá ekonomická stratifikace v komunistické společnosti do roku 1989, masivní migrace obyvatelstva po druhé světové válce, násilná kolektivizace zemědělství aj.), dosud však nebyly zkoumány.

Probíhající chronický zánět může ovlivnit celkový zdravotní stav pacienta bez závislosti na tom, který orgán je zánětem postižen. Byly vysloveny hypotézy, že infekce *Helicobacter pylori*, která způsobí celoživotní chronickou gastritidu, může přispívat k malnutrici, způsobit růstovou retardaci u dětí, a tak negativně ovlivnit tělesnou výšku infikované osoby ^(328, 345, 347, 370, 408), může zvýšit riziko ischemické choroby srdeční ^(76, 135, 312, 396), arteriální hypertenze ^(19, 96, 295), poruchy metabolismu lipidů ^(96, 232, 402, 442), obezity ⁽⁹⁶⁾, zvyšovat bazální plazmatickou koncentraci glukózy ^(96, 226) a/nebo přispívat k rozvoji aterosklerózy. Avšak názory na tyto případné vlivy *Helicobacter pylori* se v současné

literatuře liší. Česká republika má průměrnou prevalenci helikobakterové infekce přibližně 40%, tudíž se liší od rozvojových zemí i rozvinutých zemí západní Evropy.

2.1. Cíle

Cílem disertační práce bylo odpovědět na následující otázky:

1. Jaké jsou socio-demografické charakteristiky osob s chronickou infekcí *Helicobacter pylori*?
2. Ovlivňuje infekce *Helicobacter pylori* základní antropometrické ukazatele (výšku, hmotnost, index tělesné hmotnosti)? Liší se hodnoty krevního tlaku u osob *Helicobacter pylori* pozitivních a negativních?
3. Souvisí infekce *Helicobacter pylori* s dyspepsií?
4. Jaká je prevalence a jaké jsou socio-demografické ukazatele dyspepsie v České republice?

2.2. Metodika

2.2.1. Vyšetřené osoby

Do projektu bylo zapojeno devatenáct center praktických lékařů (7 pediatrů a 12 praktických lékařů pro dospělé populaci). Centra pokrývala jak města s více než 20.000 obyvateli (8 praktických lékařů), tak i menší města (s méně než 20.000 obyvateli) s přilehlými vesnicemi v okolí (8 praktických lékařů) a venkov (3 praktičtí lékaři). Byly zastoupeny všechny oblasti odpovídající geografické distribuci České republiky

Celková neselektovaná populace všech těchto center čítala 30 012 osob (všechny osoby zaregistrované u výše uvedených 19 praktických lékařů). Z této populace byl centrálně proveden randomizovaný výběr ve dvou krocích, bylo vybráno 2 956 osob starších 4 let, které byly písemně pozvány k účasti do studie. Nebyla stanovena žádná vstupní vyřazovací kritéria.

Celkem 447 osob bylo ze studie vyloučeno z různých příčin: 172 neodpovědělo na výzvu a do studie se nezapojilo, 72 osob se přestěhovalo, 58 osob zemřelo v průběhu šesti měsíců mezi provedením výběru a dokončením studie, 55 pacientů odmítlo účast ve studii, 49 osob bylo zaměstnáno ve velké vzdálenosti od místa bydliště, 19 dalších bylo dlouhodobě v zahraničí, 1 pacient byl v psychiatrické léčebně, 19 osob nedokončilo dechový test a 2 osoby nevyplnily dotazník.

Celkem 2 509 osob ve věku od 4 do 100 let dokončilo studii, 1 234 mužů (49,2 %, průměrný věk 41 let, medián 38 let) a 1 275 žen (50,8 %, průměrný věk 39 a medián 37 let). Děti a adolescentů ve věku od 4 do 18 let bylo 751 (26,9%)

2.2.2. Dotazníky a základní antropometrické údaje

Jednotlivé osoby vyplnily strukturovaný dotazník, ve kterém samy hodnotily svůj zdravotní stav (uvedly případné zdravotní obtíže a/nebo onemocnění a případnou farmakologickou léčbu). Ze sociálních a demografických charakteristik byly v dotazníku uvedeny údaje o bydlišti v dětství a o současném bydlišti, vzdělání matky, otce a vyšetřované osoby, přístup k teplé vodě v dětství, množství osob, které v dětství žily s vyšetřovanou osobou v jedné místnosti. Další otázky se týkaly rodinného vztahu, kuřáckých návyků. Byla zaznamenána případná léčba inhibitory protonové pumpy a antibiotiky (jeden, resp. čtyři týdny před provedením dechového testu s ^{13}C -ureou). Jednotlivé osoby byly požádány, aby samy sebe zařadily do socio-ekonomické skupiny (s možnostmi: nižší – střední – vyšší – nevím - nedokáží zařadit). Za děti dotazník vyplnili jejich rodiče. Dyspepsie byla definována jako dlouhodobý (> 12 měsíců) stálý, intermitentní nebo rekurentní abdominální diskomfort, projevující se jedním nebo více příznaky (níže uvedenými), a to provázený bolestí nebo bez bolesti. Za dyspeptické obtíže byly považovány pocity plnosti v břiše, tlak po jídle, předčasná sytost, pocity pomalého nebo narušeného trávení, říhání, nevolnost, zvracení, nechutenství, odpor k jídlu, „hladový žaludek“, plynatost, nepříjemně vnímané přelévání střevního obsahu („vaření v břiše“), „ujímání“, průjem, zácpa, křeče v břiše nebo další nepříjemné pocity spojené s defekací. Izolovaná břišní bolest (jako jediný příznak) nebo samotné pálení žáhy (bez jiných dyspeptických obtíží) nebyly pro účel studie považovány za dyspepsie. Informace ohledně socio-ekonomického statutu jsme obdrželi od 96% vyšetřovaných osob.

Praktičtí lékaři, kteří se na studii podíleli, vyplnili tyto parametry: výška (kg), index tělesné hmotnosti (kg/m^2), systolický a diastolický krevní tlak (mm Hg) a tepová frekvence (počet tepů za minutu). Hodnoty byly zjišťovány zkušenou sestrou za standardních podmínek. Tlak krve byl měřen v dopoledních hodinách (8 - 12 h). Hypertenze byla definována jako systolický tlak krve ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolický tlak ≥ 90 mm Hg u dospělých. Hypertenze u dětí a adolescentů ve věku 4 - 17 let byla založena na věkově specifické cut off hodnotě dle National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescent ⁽¹⁰⁸⁾. Takto byly získány údaje od 78% vyšetřovaných osob.

2.2.3. Dechový test s ¹³C-ureou – vlastní uspořádání testu

Test byl proveden ráno po celonočním lačnění. Každý vyšetřovaný nejprve vypil testační nápoj: 150 ml roztoku kyseliny citronové (3 g rozpuštěné ve 150 ml neperlivé vody) a po 5 minutách vydechl dva vzorky dechu do dvou vakuovaných zkumavek o obsahu 20 ml. Poté každá testovaná osoba vypila roztok značené urey rozpuštěné ve zbylých 50 ml testačního pokrmu (50 ml neperlivé vody a 1 g kyseliny citronové) - dospělí 100 mg ¹³C-urey (Helicobacter Test Hp Plus, Utandningstester i Sverige AB, Göteborg, Švédsko), děti a adolescenti do 18 let věku 75 mg ¹³C-urey (Helicobacter Test INFAI, INFAI GmbH, Köln, Spolková republika Německo) (čas 0). Párové vzorky dechu byly odebrány následně po 30 minutách po vypití roztoku značené urey.

Zkumavky se vzorky dechu byly odeslány do jediného analytického centra (ÚKBD LFUK a FN Hradec Králové), kde byly zpracovány do jednoho týdne od doručení. Vzorky dechu byly analyzovány poměrovou izotopovou hmotnostní spektrometrií (přístroj AP 2003, Analytical Precision, Velká Británie). Hodnota cut-off byla 3,5 (šedá zóna v rozsahu 3,3 – 3,7).

2.2.4. Statistické zpracování

Data byla statisticky zpracována univariační a multivariační lineární a logistickou regresní analýzou za použití statistického programu STATA. Multivariační analýza byla provedena pouze u osob se všemi relevantními údaji. Výsledky analýzy byly rozděleny podle věku tak, aby byla zohledněna předpokládaná závislost na věku studovaných osob.

2.2.5. Souhlas se studii a ochrana osobních údajů

Studie byla schválena Etickou komisí LF UK a FN Hradec Králové. Všechny vyšetřené osoby obdržely předem detailní písemné informace o projektu a podepsaly informovaný souhlas (u nezletilých byl souhlas podepsán rodiči či zákonnými zástupci). U všech získaných dat byly odstraněny údaje, které by mohly testované osoby identifikovat

(vzorky byly zpracovány pod číslem, které proband ve studii obdržel) v souladu se zákonem o ochraně osobních údajů ČR.

3. Výsledky

Údaje jsou zpracovány v tabulkách 1 - 16 a grafech 1 - 28.

Celková stanovená prevalence infekce *Helicobacter pylori* je 41.6%. Pozitivita *Helicobacter pylori* je silně asociována s věkem studovaných osob. *Helicobacter pylori* pozitivní osoby byly signifikantně vyššího věku (průměr 46±25, medián 50 let) ve srovnání s *Helicobacter pylori* negativními subjekty (průměr 36±23, medián 27 let, $p < 0,001$). Prevalence *Helicobacter pylori* ukazuje mírný nesignifikantní pokles ve věkové kategorii 15 - 24 let proti kategorii 4 -14 let a následuje postupný nárůst ve vyšších věkových kategoriích. Relativní riziko desetiletého nárůstu je 1.21 (95 CI 1.17- 1.25, hodnota $p < 0.001$). Nejistili jsme fenomén kohorty. Neprokázali jsme statisticky signifikantní rozdíl mezi muži a ženami (tabulka 1, graf 1).

Mezi dětmi ve věku 5-14 let byla v univariátní analýze zjištěna silná asociace positivity *Helicobacter pylori* s místem bydliště, vzděláním matky i otce, přístupem k teplé vodě a počtem osob v domácnosti (tabulka 5). *Helicobacter pylori* negativní osoby měly v dětství častěji bydliště v velkých městech (63,5 %) než v malých městech (59,9 %) a na vesnici (49 %) (tabulka 4, graf 5). Riziko infekce *Helicobacter pylori* zvyšuje zejména nízká úroveň vzdělání matky, sdílení ložnice s rodiči a život na malém městě. Prokázali jsme silnou inverzní korelaci mezi prevalencí *Helicobacter pylori* a vlastním vzděláním, vzděláním rodičů a zejména matky ($p < 0,00001$) – (tabulka 3, 4, graf 6, 7, 8, 9). Bez tekoucí teplé vody bylo v dětství 24 % *Helicobacter pylori* negativních a 46,2 % *Helicobacter pylori* pozitivních, nyní dospělých osob (graf 10). Mezi negativními a pozitivními vyšetřenými byl zjištěn rozdíl v úrovni bydlení v dětství (vlastní pokoj, pokoj se sourozenci, pokoj s rodiči) – (tabulka 4, graf 11, 12). Byla zjištěna signifikantní korelace mezi aktuálním kouřením a prevalencí infekce *Helicobacter pylori* (tabulka 3, graf 14).

Zjistili jsme relativně silné a statisticky signifikantně negativní spojení positivity *Helicobacter pylori* s tělesnou hmotností, která byla více a statisticky signifikantně vyjádřená v nižších věkových skupinách (tabulka 2). Některé z těchto vztahů byly objasněny korelací dalších faktorů jako je místo bydliště, úroveň vzdělání a národnost. Pozitivita *Helicobacter pylori* byla také spojena s mírně nižším indexem tělesné hmotnosti - BMI (kg/m^2) u dětí mladších 15 let a s vyšším BMI u osob starších 15 let. Asociace positivity *Helicobacter pylori* s BMI byla relativně méně ovlivněna dalšími sociálními faktory a kouřením. Zhodnocení nadváhy a obezity ukazuje statisticky signifikantně nižší prevalenci nadváhy u *Helicobacter*

pylori pozitivních dětí a hraničně statisticky signifikantně vyšší prevalenci pro obezitu a nadváhu u dospělých (tabulka 2, 3 a 6, graf 2, 3, 4). Zjistili jsme signifikantně nižší vzrůst u *Helicobacter pylori* pozitivních osob ve věku od 11 do 20 let oproti *Helicobacter pylori* negativním osobám ve stejné věkové skupině. V ostatních věkových skupinách jsme žádné rozdíly neprokázali (tabulka 2, 3 a 6, graf 2, 3, 4).

Hodnoty klidového krevního tlaku jsou zaznamenány v tabulkách 7 a 8 a grafech 15, 16, 17. Celkem 36 % dospělých probandů bylo léčeno pro známou hypertenzi. Neprokázali jsme žádný signifikantní rozdíl v prevalenci *Helicobacter pylori* pozitivních a *Helicobacter pylori* negativních pacientů se známou hypertenzí, kteří byli léčeni antihypertenzivy ($p = 0.988$). Byly zjištěny zřetelné rozdíly mezi věkovými skupinami, u kterých byla pozitivita *Helicobacter pylori* srovnávána s hodnotami systolického a diastolického tlaku. Zjistili jsme silný negativní vliv positivity *Helicobacter pylori* na systolický a diastolický tlak osob mladších 25 let a relativně silný pozitivní vliv na krevní tlak u osob starších 65 let (tabulka 8). Síla asociace mezi pozitivitou *Helicobacter pylori* a hodnotami krevního tlaku u dětí byla po korelaci sociálních vlivů a BMI téměř poloviční, u starších osob byla síla asociace se sociálními vlivy, BMI nebo kouřením ovlivněna méně a u osob ve věku 15 -24 let naopak více.

Na základě svého subjektivního hodnocení zdravotního stavu byly jednotlivé osoby rozděleny do 4 skupin:

- A. Osoby, které samy sebe hodnotí jako zdravé (60,6%)
- B. Různé dlouhodobé dyspeptické potíže (jako jediný zdravotní problém) (6,6%)
- C. Různé jiné zdravotní obtíže (nebo choroby) bez dyspepsie (26,8%)
- D. Různé jiné zdravotní problémy (nebo choroby) spolu s dyspepsií (6%)

Zastoupení mužů a žen v jednotlivých skupinách A - D je vyjádřeno v tabulce 11 a grafu 21, rozdíly mezi jednotlivými skupinami nebyly statisticky významné. Byla tendence k vyššímu zastoupení žen ve skupině izolovaných dlouhodobých dyspeptických obtíží (jako jediného zdravotního problému). Osoby ve skupinách A a B byly signifikantně mladší. Osoby, které se hodnotily jako zdravé, žijí častěji ve velkých městech, ve srovnání s ostatními skupinami (graf 23, $p = 0,05$). Osoby na vesnici mají častěji různé zdravotní obtíže a/nebo choroby bez dyspepsie, tato skupina je současně i starší, tyto osoby mají nižší vzdělání rodičů i svoje vlastní (graf 24). Probandi, kteří sami sebe hodnotí jako zdravé, žijí častěji ve velkých městech, jejich rodiče i oni sami mají vyšší vzdělání (grafy 23, 24). Zajímavé byly zjištěné rozdíly zastoupení v jednotlivých skupinách při rozdělení podle rodinného stavu vyšetřených (graf 25). Ve skupině A bylo signifikantně více svobodných osob ve srovnání se skupinami C

a D ($p < 0,001$). Ve skupině D je významně více ovdovělých ve srovnání se skupinou A ($p < 0,001$). Kuřácké zvyky jsou shrnuty v grafu 27, přes optické trendy patrné z grafu, rozdíly nejsou signifikantní. Index tělesné hmotnosti korelující s věkem vyšetřených byl ve skupině A statisticky významně nižší ve srovnání se všemi ostatními skupinami ($p < 0,001$), ve skupině B signifikantně nižší ve srovnání se skupinou C a D ($p < 0,001$; $p = 0,006$) a ve skupině D významně nižší než ve skupině C ($p = 0,005$). Zajímavé byly i rozdíly zařazené do různých socio-ekonomických skupin (graf 26): osoby, které samy sebe řadí do vyšší socio-ekonomické skupiny, jsou statisticky významně častěji ve skupinách A a B než ve skupinách C a D; $p = 0,006$ pro B vs D; resp. $p < 0,001$. Střední třída je signifikantně častěji zastoupena ve skupině A ve srovnání se skupinou C ($p = 0,031$). Ostatní rozdíly nejsou statisticky významné (tabulky 12, 13, 14, 15, 16).

Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v prevalenci dyspepsie u *Helicobacter pylori* pozitivních a *Helicobacter pylori* negativních osob. Mezi *Helicobacter pylori* pozitivními bylo 52,1 % vyšetřených bez subjektivních zdravotních potíží, 6,0 % osob mělo dyspepsii jako jediný dlouhodobě trvající příznak a 6,2% vyšetřených mělo dyspepsii spolu s jiným onemocněním. Zbývajících 35,7 % osob mělo různé zdravotní problémy bez dyspeptických projevů (například alergii, artralgie, opakované respirační infekty, chronickou bronchitidu, bolesti hlavy, bolesti páteře, hypertenzi, diabetes mellitus, ischemickou chorobu srdeční a další). Hodnoty delta byly signifikantně vyšší u osob, kterým byla podána vyšší dávka značené urey (100 mg), ve srovnání s dávkou nižší (75 mg), a to jak u *Helicobacter pylori* pozitivních, tak i u *Helicobacter pylori* negativních probandů (tabulka 9). Neprokázali jsme žádný signifikantní vztah mezi hodnotami delta a věkem ani mezi *Helicobacter pylori* pozitivními dětmi ($r = -0,202$; nesignifikantní), ani mezi *Helicobacter pylori* pozitivními dospělými probandy ($r = -0,107$; nesignifikantní). Hodnoty delta byly vyšší u *Helicobacter pylori* pozitivních mužů ve srovnání s *Helicobacter pylori* pozitivními ženami (tabulka 9, 10, graf 19, 20). Neprokázali jsme žádný signifikantní rozdíl mezi hodnotami delta hodnot dechového testu mezi *Helicobacter pylori* pozitivních osob bez dyspepsie a *Helicobacter pylori* pozitivních osob s dyspepsií jako jediným dlouhodobě trvajícím příznakem asymptomatických *Helicobacter pylori* pozitivních osob (tabulka 11, graf 21). Naše výsledky nepodporují teorie, že by amoniak vytvořený v žaludku účinkem *Helicobacter pylori* byl příčinným faktorem při vzniku dyspeptických obtíží.

Tabulka 1: Deskriptivní charakteristika osob zúčastněných ve studii

Pohlaví a věk (roky)	Počet probandů	Helicobacter pylori pozitivní	Výška (cm)	Index tělesné hmotnosti (kg/m ²)	nadváha nebo obezita*
		proporce v %	průměr ± SD	průměr ± SD	proporce v %
muži					
4 - 14	220	28,20%	134,7 (17,1)	17 (2,6)	14,90%
15 - 24	186	30,60%	177,9 (9,5)	22,6 (3,6)	23,70%
25 - 34	135	34,10%	178,0 (6,9)	24,7 (2,8)	42,70%
35 - 44	100	46,00%	178,0 (6,2)	26,4 (3,7)	67,60%
45 - 54	155	45,80%	176,8 (6,5)	27,8 (3,7)	74,80%
55 - 64	128	60,90%	175,7 (6,5)	28,2 (3,7)	78,60%
65 - 74	157	50,30%	173,2 (6,9)	28,4 (4,1)	81,40%
75 -100	109	61,50%	171,1 (6,7)	26,4 (3,9)	66,00%
celkově	1190	42,50%	167,9 (19,2)	24,4 (5,4)	50,80%
ženy					
4 - 14	250	33,20%	137,1 (17,4)	17,2 (3,4)	14,00%
15 - 24	222	24,80%	166,1 (6,9)	21,7 (4,0)	15,20%
25 - 34	113	39,80%	165,5 (6,9)	23,2 (4,7)	27,10%
35 - 44	110	36,40%	166,7 (7,6)	24,7 (4,4)	47,40%
45 - 54	157	46,50%	165 (6,1)	26,4 (4,7)	56,20%
55 - 64	106	50,00%	163,7(6,1)	29,1 (4,6)	80,00%
65 - 74	147	50,30%	161,9 (6,6)	28,1 (4,6)	72,40%
75 -100	116	63,80%	161,1 (6,2)	26,4 (4,0)	59,40%
celkově	1221	40,70%	158,2 (15,3)	23,4 (5,8)	39,80%

*Index tělesné hmotnosti (kg/m²) (BMI): > 25 kg/m² u dospělých, u dětí a adolescentů mezní bod dle Cole a kol.⁽⁶²⁾

Tabulka 2: Asociace pozitivita *Helicobacter pylori* s výškou a indexem tělesné hmotnosti (kg/m²) podle věkových skupin

Věk (roky)	Počet osob	Výška				BMI - index tělesné hmotnosti (kg/m ²)				
		průměr ± SD (cm)		Regresivní koeficient s 95% CI		průměr ± SD v kg/m ²		Regresivní koeficient s 95% CI		
		Hp pozitivní	Hp negativní	v závislosti na věku a pohlaví	v závislosti na věku a pohlaví a sociálních rysech	Hp pozitivní	Hp negativní	v závislosti na věku a pohlaví	v závislosti na věku a pohlaví a sociálních rysech	v závislosti na věku a pohlaví, sociálních rysech a kouření
4 -14	415	131 (17,0)	137 (17,3)	-2,1 (-3,7; -0,5)	-1,5 (-3,2; 0,2)	16,7 (3,1)	17,4 (3,0)	-0,5 (-1,1; 0,1)	-0,6 (-1,3; 0,0)	
Hodnota p				0,01	0,091			0,082	0,043	
15 - 24	356	170,5 (10,5)	171,8 (9,8)	-1,8 (-3,6; 0,0)	-1,5 (-3,4; 0,3)	22,9 (4,4)	21,9 (3,6)	0,9 (0,0; 1,8)	0,8(-0,1; 1,6)	0,7 (-0,1; 1,6)
Hodnota p				0,048	0,098			0,039	0,092	0,106
25 - 64	772	170,9 (8,9)	171,9 (8,9)	-1,2 (-2,2; -0,3)	-0,7 (-1,6; 0,3)	26,9 (4,2)	26 (4,8)	0,3 (-0,3; 0,9)	0,1 (-0,5; 0,7)	0,2 (-0,4; 0,8)
Hodnota p				0,009	0,162			0,305	0,657	0,599
> 65	427	166,3 (8,2)	167,9 (8,9)	-0,06 (-1,9; 0,6)	-0,04 (-1,6; 0,8)	27,5 (4,3)	27,3 (4,2)	0,4 -0,4; 1,2)	0,3 (-0,5; 1,1)	0,4 (-0,4; 1,1)
Hodnota p				0,307	0,54			0,345	0,452	0,353
celkově > 15 let	1555	169,3 (9,1)	171 (9,3)	-1,1 (-1,8; -0,3)	-0,6 (-1,3; 0,1)	26,5 (4,5)	25 (4,8)	0,6 (0,1; 1,0)	0,4 (0,0;0,9)	0,5 (0,0; 0,9)
Hodnota p				0,004	0,077			0,009	0,044	0,039

* Sociální rysy zahrnují: vzdělání (vlastní nebo rodičů, pokud je mladší 25 let), národnost a místo bydliště

Tabulka 3: Faktory pozitivity *Helicobacter pylori* u 1835 osob ve věku nad 15 let: prevalence infekce *Helicobacter pylori*

		Počet osob	Prevalence infekce <i>H. pylori</i> v %	(95%CI) v závislosti na věku a pohlaví	(95%CI) v závislosti na věku a pohlaví a léčbě ATB	(95%CI) v závislosti na věku, pohlaví, léčbě ATB a dalších faktorech v tabulce	(95%CI) v závislosti na věku, pohlaví, léčbě ATB a dalších faktorech v dětství*
Současné místo bydliště	Vesnice	617	50,40%	1	1	1	1
	Malé město	547	42,40%	0,78 (0,62; 0,99)	0,79 (0,62; 1,00)	0,85 (0,67; 1,09)	0,93 (0,70; 1,22)
	Velké město	671	39,20%	0,72 (0,57; 0,90)	0,72 (0,57; 0,90)	0,85 (0,67; 1,09)	1,02 (0,74; 1,40)
	Hodnota p			0,014	0,014	0,337	0,8
Vzdělání	Základní a nižší	379	57,50%	2,59 (1,77; 3,80)	2,62 (1,79; 3,84)	2,28 (1,4 ;3,49)	1,79 (1,14; 2,82)
	Učební obor	487	49,30%	2,08 (1,45; 2,99)	2,1 (1,46; 3,02)	1,84 (1,25; 2,72)	1,49 (0,99;2,24)
	Střední	560	41,60%	1,67 (1,16; 2,39)	1,67 (1,16 2,39)	1,55 (1,06; 2,26)	1,41 (0,96; 2,07)
	Vysokoškolské	184	32,10%	1	1	1	1
	Studující	225	24,90%	1,2 (0,75;1,93)	1,2 (0,75; 1,93)	1,17 (0,70; 1,97)	1,01 (0,95; 1,73)
	Hodnota p			<0,001	<0,001	<0,001	0,004
Rodinný stav	Svobodný/á	516	32,00%	1	1	1	1
	První manželství	846	46,30%	1,08 (0,80; 1,146)	1,08 (0,80; 1,146)	0,96 (0,69 ;1,33)	0,87 (0,62; 1,22)
	Druhé či další manželství	122	43,40%	0,9 (0,57 ;1,42)	0,93 (0,59; 1,48)	0,89 (0,54 ;1,45)	0,88(0,54 ;1,45)
	Rozvedený/á	122	50,80%	1,31 (0,84; 2,06)	1,35 (0,86; 2,11)	1,16 (0,72 ;1,86)	1,08 (0,67; 1,75)
	Vdovec, vdova	229	58,50%	1,23 (0,76; 1,98)	1,23 (0,77; 1,99)	1,09 (0,67 ;1,79)	1,02 (0,62; 1,69)
	Hodnota p			0,568	0,589	0,808	0,676
Sociální třída	Nižší	297	52,50%	1,66 (1,04; 2,65)	1,7 (1,07; 2,73)	1,07 (0,64 ;1,79)	0,85 (0,50; 1,46)
	Střední	1344	43,10%	1,5 (0,99; 2,28)	1,53 (1,01; 2,33)	1,15 (0,74 ;1,79)	0,94 (0,59; 1,49)
	Vyšší	111	3330,00%	1	1	1	1
	Neudáno	83	39,80%	1,29 (0,71; 2,37)	1,3 (0,72 ;2,42)	0,92 (0,49. 1,73)	0,77 (0,40; 1,47)
	Hodnota p			0,167	0,135	0,717	0,786
Kouření	Nikdy nekouřil	1142	40,50%	1	1	1	1
	Bývalý kuřák	255	51,00%	1,25 (0,94;1,67)	1,27 (0,96;1,69)	1,24 (0,93;1,66)	1,25 (0,93; 1,68)
	Kouří <15 cigaret denně	264	46,20%	1,43 (1,09 ;1,89)	1,44 (1,09; 1,90)	1,32 (0,99; 1,76)	1,31 (0,98; 1,75)
	Kouří >15 cigaret denně, kuřák dýmky, doutníků	174	52,90%	1,66 (1,18 ;2,30)	1,66 (1,19; 2,31)	1,53 (1,09; 2,15)	1,41 (1,00; 1,99)
	Hodnota p			<0,001	<0,001	0,004	0,013

Faktory z dětství zahrnují místo bydliště v dětství, vzdělání otce a matky, tekoucí teplou vodu, počet sourozenců a osob ve společné domácnosti

Tabulka 4: Vliv faktorů z dětství na pozitivitu *Helicobacter pylori* u 1835 osob ve věku nad 15 let: prevalence infekce *Helicobacter pylori*

		Počet osob	Prevalence infekce <i>H-pylori</i> v %	(95%CI) v závislosti na věku a pohlaví	(95%CI) v závislosti na věku a léčbě ATB	(95%CI) v závislosti na věku, pohlaví, léčbě ATB a dalších faktorech v tabulce	(95%CI) v závislosti na věku, pohlaví, léčbě ATB a dalších faktorech v tabulce a současných faktorech*
Místo bydliště v dětství	Vesnice	829	51,00%	1	1	1	1
	Malé město	439	40,10%	0,74 (0,58;0,95)	7,5 (0,59;0,95)	0,83 (0,64;1,06)	0,89 (0,67;1,18)
	Velké město	567	36,50%	0,68 (0,54;0,85)	0,67 (0,54;0,84)	0,85 (0,66;1,09)	0,85 (0,61;1,18)
	Hodnota p			0,002	0,002	0,264	0,564
Vzdělání matky	Základní a nižší	935	52,40%	2,06 (1,18;3,61)	2,08 (1,19;3,63)	1,15 (0,58;2,28)	1,06 (0,53;2,12)
	Učební obor	451	42,30%	1,77 (1,01;3,11)	1,77 (1,01; 3,10)	1,1 (0,56;2,16)	1,03 (0,52;2,03)
	Střední	377	28,10%	1,01 (0,57;1,8]	1,02 (0,57; 1,81)	0,75 (0,39;1,43)	0,73 (0,38;1,41)
	Vysokoškolské	72	26,40%	1	1	1	1
	Hodnota p			<0,001	<0,001	0,049	0,125
Vzdělání otce	Základní a nižší	688	53,20%	2,61(1,69 ;4,03]	2,6 (1,69;4,02)	1,81(1,05; 3,12)	1,56 (0,89;2,75)
	Učební obor	605	42,80%	2,26 (1,48 ; 3,47)	2,25 (1,47;3,45)	1,79 (1,07; 3,02)	1,65 (0,97;2,38)
	Střední	400	37,00%	1,8 (1,15; 2,80)	1,79 (1,15; 2,79)	1,81 (1,09; 3,0)	1,69 (1,01;2,83)
	Vysokoškolské	142	23,20%	1	1	1	1
	Hodnota p			<0,001	<0,001	0,22	0,545
Tekoucí teplá voda	Ano	961	35,00%	1	1	1,13 (0,85;1,49)	1
	Ne	874	53,80%	1,39 (1,07; 1,8)	1,39 (1,07;1,81)	0,392	1,13 (0,85;1,50)
	Hodnota p			0,014	0,013	1	0,407
Počet osob v domácnosti	Vlastní pokoj	230	35,20%	1	1	1,12 (0,78;1,6)	1
	Společný pokoj se sourozencem	1120	43,20%	1,24 (0,92;1,68)	1,24 (0,92;1,69)	0,96 (0,66;1,41)	1,11 (0,77;1,60)
	Společný pokoj s rodiči	485	49,70%	1,14 (0,81; 1,61)	1,14 (0,8;1,61)	0,464	0,98 (0,67;1,43)
	Hodnota p			0,325	0,314	1	0,573
Počet sourozenců	Žádný	207	39,10%	1	1	1,02 (0,68;1,52)	1
	Jeden starší či dvojče	384	38,80%	1,12 (0,79;1,60)	1,13 (0,79;1,61)	0,89 (0,59;1,33)	1 (0,66;1,51)
	Jeden mladší	420	35,20%	0,97 (0,68; 1,38)	0,98 (0,69;1,39)	1,28 (0,88;1,86)	0,91 (0,60;1,37)
	Více	824	51,90%	1,58 (1,15;2,17)	1,6 (1,17;2,20)	0,042	1,26 (0,86;1,85)
	Hodnota p			<0,001	<0,001		0,087

* současné faktory zahrnují místo bydliště , vzdělání, rodinný stav, sociální třídu a kouření

Tabulka 5: Rozhodující faktory positivity *Helicobacter pylori* u 461 dětí ve věku od 4 do 14 let: prevalence positivity *Helicobacter pylori*

		Počet osob	Prevalence infekce <i>H-pylori</i> v %	(95%CI) v závislosti na věku a pohlaví	(95%CI) v závislosti na věku a pohlaví a léčbě ATB	(95%CI) v závislosti na věku, pohlaví, léčbě ATB a dalších faktorech v tabulce
Místo bydliště v dětství	Vesnice	75	22,70%	1	1	1
	Malé město	148	41,20%	2,42 (1,28;4,56)	2,43 (1,29; 4,58)	3,08 (1,52; 6,22)
	Velké město	238	26,50%	1,21 (0,65;2,24)	1,21(0,66; 2,25)	1,66 (0,84; 3,3,)
	Hodnota p			0,002	0,002	0,002
Vzdělání matky	Základní a nižší	83	50,60%	4,1 (1,81; 9,28)	4,1(1,81 9,27)	3,85(1,31 11,3)
	Učební obor	121	25,60%	1,38 (0,62; 3,10)	1,38 (0,62; 3,09)	1,66 (0,62; 4,50)
	Střední	206	28,20%	1,57 (0,74; 3,36)	1,57 (0,74; 3,36)	1,98 (0,82; 4,8)
	Vysokoškolské	51	19,60%	1	1	1
	Hodnota p			<0,001	<0,001	0,045
Vzdělání otce	Základní a nižší	72	48,60%	2,71 (1,36; 5,39)	2,7 (1,36; 5,39)	1,15 (0,45; 2,96)
	Učební obor	171	26,30%	1,02 (0,55; 1,88)	1,02 (0,55; 1,88)	0,8 (0,37 ;1,73)
	Střední	410	29,30%	1,16 (0,62; 2,17)	1,16 (0,62; 2,17)	0,87 (0,42; 1,81)
	Vysokoškolské	78	25,60%	1	1	1
	Hodnota p			0,018	0,018	0,88
Tekoucí teplá voda	Ano	451	29,50%	1	1	1
	Ne	10	80,00%	10,32 (2,1;4 49,8)	10,32 (2,14; 49,7)	4,23 (0,79; 22,6)
	Hodnota p			0,004	0,004	0,092
Počet osob v domácnosti	Vlastní pokoj	113	20,30%	1	1	1
	Společný pokoj se sourozencem	289	30,10%	1,74 (1,03; 2,95)	1,74 (1,03; 2,95)	1,73 (0,47; 2,40)
	Společný pokoj s rodiči	59	52,50%	4,42 (2,22; 8,80)	4,42 (2,22; 8,80)	3,68 (1,71; 7,90)
	Hodnota p			<0,001	<0,001	0,001
Počet sourozenců	Žádný	91	27,50%	1	1	1
	Jeden starší či dvojče	145	32,40%	1,28 (0,72; 2,29)	1,28 (0,72; 2,29)	1,07 (0,47; 2,40)
	Jeden mladší	145	26,20%	0,98 (0,54; 1,78)	0,98 (0,54; 1,78)	0,84 (0,37; 1,92)
	Více	80	38,70%	1,68 (0,88; 3,23)	1,69 (0,88; 3,23)	0,89 (0,37; 2,18)
	Hodnota p				0,265	0,851

Tabulka 6: Asociace pozitivita Helicobacter pylori s nadváhou a obezitou podle věkových skupin

Věk (roky)	Počet osob	nadváha nebo obezita ^a					obezita				
		Prevalence v %		Regresivní koeficient s 95% CI			prevalence v %		Regresivní koeficient s 95% CI		
		Hp pozitivní	Hp pozitivní	v závislosti na věku a pohlaví	v závislosti na věku a pohlaví a sociálních charakteristikách*	v závislosti na věku a pohlaví, sociálních charakteristikách a kouření	Hp pozitivní	HP negativní	v závislosti na věku a pohlaví	v závislosti na věku a pohlaví a sociálních charakteristikách	v závislosti na věku a pohlaví, sociálních charakteristikách a kouření
4 -14	415	8,6%	17,4%	0,44 (0,22; 0,88)	0,42 (0,20; 0,88)		2,3%	2,4%	0,88 (0,22; 3,52)	0,77 (0,17; 3,42)	
Hodnota p				r = 0,021	r = 0,021				0,863	0,734	
15 - 24	356	23,7%	18,5%	1,32 (0,75; 2,34)	1,18 (0,66; 2,12)	1,18 (0,66; 2,12)	5,1%	3,5%	1,53 (0,50; 4,71)	1,26 (0,40; 4,0)	1,36 (0,42; 4,40)
Hodnota p				r = 0,333	r = 0,570	0,58			0,454	0,692	0,608
25 - 64	772	66,0%	54,4%	1,35 (0,98; 1,84)	1,24 (0,90; 1,72)	1,25 (0,91; 1,73)	22,1%	16,8%	1,14 (0,78; 1,66)	1,02 (0,69; 1,50)	1,01 (0,69; 1,50)
Hodnota p				r = 0,062	r = 0,183	0,17			0,487	0,922	0,945
> 65	427	70,5%	70,5%	1,11 (0,72; 1,72)	1,08 (0,69; 1,70)	1,15 (0,72; 1,83)	27,0%	20,5%	1,53 (0,97; 2,44)	1,49 (0,93; 2,40)	1,55 (0,96; 2,51)
Hodnota p				r = 0,619	r = 0,720	0,56			0,07	0,097	0,072
celkově > 15 let	1555	61,6%	47,1%	1,31 (1,05; 1,64)	1,23 (0,98; 1,55)	1,25 (0,9; 1,57)	21,4%	13,6%	1,36 (1,03; 1,80)	1,27 (0,96; 1,68)	1,28 (0,96; 1,70)
Hodnota p				r = 0,017	r = 0,071	r = 0,06			0,028	0,99	0,086

Sociální rysy zahrnují: vzdělání (vlastní nebo rodičů, pokud <25 let), národnost a místo pobytu

Tabulka 7: Efekt pozitivity *Helicobacter pylori* na systolický a diastolický tlak v závislosti na věku a pohlaví s další úpravou dle BMI a sociálních charakteristik

Věk (roky)	Počet osob	Systolický tlak v mm Hg						Diastolický tlak v mm Hg					
		Průměr ± SD		Regresní koeficient s 95% CI				Průměr ±SD		Regresní koeficient s 95 CI			
		Hp pozitivní	Hp negativní	v závislosti na věku a pohlaví	+ Body mass index	+ Sociální charakteristiky	+ Kouření	Hp pozitivní	Hp negativní	v závislosti na věku a pohlaví	+ Body mass index	+ Sociální charakteristiky	+ Kouření
4 - 14	379	106,2 (12,5)	109,2 (11,3)	-2,7 (-5,0, -0,4)	-2,5 (-4,8, -0,2)	-1,4 (-3,9, 1,0)	-	59,3 (9,6)	64,3 (9,9)	-4,9 (-6,6, -2,7)	-4,6 (-6,6, -2,9)	-1,8 (-3,8, 0,1)	-
Hodnota p				0,022	0,031	0,258				<0,001	<0,001	0,063	
15 - 24	327	115,0 (12,4)	119,5 (11,1)	-4,7 (-7,5, -2,0)	-5,3 (-8,0, -2,7)	-5,5 (-8,2, -2,7)	-5,5 (-8,2, -2,7)	69,8 (11,3)	71,6 (10,0)	-2,0 (-4,4, 0,5)	-2,6 (-5,0, -0,2)	-2,8 (-5,2, -0,4)	-2,9 (-5,3, -0,4)
Hodnota p				0,001	<0,001	<0,001	<0,001			0,113	0,032	0,023	0,021
25 - 64	757	132,7 (17,8)	130,4 (15,8)	-0,2 (-2,4, 1,9)	-0,6 (-2,7, 1,4)	-1,2 (-3,3, 0,8)	-1,2 (-3,3, 0,8)	80,9 (10,9)	78,7 (10,3)	1,0 (-0,4, 2,5)	0,8 (-0,6, 2,2)	0,1 (-1,2, 1,5)	0,0 (-1,3, 1,4)
Hodnota p				0,844		0,241	0,237			0,163	0,271	0,848	0,944
> 65	421	150,0 (20,9)	143,8 (17,0)	5,9 (2,1, 9,6)	5,6 (1,9, 9,4)	5,6 (1,9, 9,4)	5,6 (1,9, 9,3)	86,8 (11,0)	83,5 (8,3)	3,3 (1,3, 5,2)	3,1 (1,5, 5,0)	2,8 (0,9, 4,7)	2,8 (0,9, 4,8)
Hodnota p				0,002	0,003	0,005	0,003			0,001	0,001	0,004	0,04

Tabulka 8: Vliv pozitivitu *Helicobacter pylori* na hypertenzi v závislosti na věku a pohlaví s další úpravou dle indexu tělesné hmotnosti (kg/m²) a sociálních charakteristik

Věk (roky)	Počet osob	Prevalence %		OR s 95% CI			
		Hp pozitivní	Hp negativní	V závislosti na věku a pohlaví	+ Body mass index	+ Sociální charakteristiky	+ Kouření
4 -14	379	13,8	19,5	0,65 (0,36, 1,19)	0,68 (0,37, 1,24)	0,72 (0,37, 1,38)	-
hodnota p				0,161	0,210	0,324	
15 - 24	327	10,1	10,5	0,92 (0,41, 2,08)	0,080 (0,35, 1,84)	0,64 (0,26, 1,56)	0,59 (0,24, 1,48)
hodnota p				0,52	0,601	0,326	0,264
25 - 64	757	46,5	39,5	1,02 (0,74, 1,40)	0,96 (0,69, 1,34)	0,86 (0,61, 1,21)	0,84 (0,60, 1,19)
hodnota p				0,899	0,830	0,377	0,337
> 65	421	81,6	72,7	1,62 (1,02, 2,58)	1,53 (0,98, 2,54)	1,53 (0,94, 2,50)	1,56 (0,95, 2,56)
hodnota p				0,041	0,058	0,089	0,076

Systolický tlak krve ≥ 140 mm Hg a/nebo diastolický tlak ≥ 90 mm Hg u dospělých; věkově specifická cut off hodnota pro děti a adolescenty dle National High blood Pressure Education Program Working Group on high Blood pressure in Children and Adolescent (...24..)

Sociální rysy zahrnují: vzdělání (vlastní nebo rodičů, pokud <25 let), národnost a místo pobytu

Tabulka 9: Hodnoty delta u *Helicobacter pylori* pozitivních a negativních dětí a adolescentů (podáno 75 mg ¹³C-urey) a dospělých (100 mg ¹³C-urey) vyjádřené jako medián a interkvartilové rozpětí. Celkem 64 osob s výsledky v šedé zóně (delta 3,3 - 3,7) nebylo zařazeno.

Delta	¹³ C-urea 75mg počet osob 623	¹³ C-urea 100 mg počet osob 1.781	Statistická významnost
Hp - negativní (n = 1,399)	0,525 (0,24 – 0,12)	1,560 (0,81 – 2,29)	p< 0,001
Hp - pozitivní (n = 1,015)	6,110 (4,55 – 12,74)	13,285 (7,84 – 8,79)	p< 0,001

Tabulka 10: Hodnoty delta u *Helicobacter pylori* pozitivních a negativních mužů a žen, vyjádřeny jako medián a interkvartilové rozpětí

Delta	Muži (n = 1 201)	Ženy (n = 1 213)	Statistická významnost
Hp-negativní (n = 1 399)	0,740 (0,31 – 1,71)	0,795 (0,32 – 1,82)	NS (p = 0,263)
Hp-pozitivní (n = 1 015)	13,215 (7,58 – 18,83)	10,650 (5,56 – 17,30)	p < 0,001

Tabulka 11: Hodnoty delta u *Helicobacter pylori* pozitivních mužů a žen (dospělých, dětí a adolescentů)

	Muži n = 516		Ženy n = 499		Statistická významnost
	průměr ± SD	medián interkvartilové rozpětí	průměr ± SD	medián interkvartilové rozpětí	
Dospělí n = 825	13,785 ± 6,024	13,790 8,615 - 19,722	12,906 ± 7,192	11,800 7,160 - 18,182	p = 0,015
Děti a adolescenti n = 190	9,962 ± 6,192	8,200 5,003 - 13,920	8,355 ± 5,799	5,320 4,333 - 10,425	p = 0,011
Celkem n = 1015	13,200 ± 6,199	13,215 7,580 - 18,825	11,888 ± 7,155	10,650 5,560 - 17,30	p < 0,001

Tabulka 12: Hodnoty delta u *Helicobacter pylori* pozitivních osob s dyspepsií a bez dyspepsie

	Průměr ± SD	Medián interkvartilové rozpětí
A. Osoby bez subjektivních zdravotních obtíží (n = 529)	12,022 ± 6,413	10,935 (5,880 - 17,450)
B. Různé choroby bez dyspepsie (n = 362)	12,764 ± 6,244	11,82 (5,845 - 18,521)
A + B (n = 891)	12,312 ± 6,354	11,33 (6,265 - 17,782)
C. Dlouhodobá dyspepsie jako jediná zdravotní obtíž (n = 61)	13,182 ± 11,195	11,54 (6,412 - 17,347)
D. Dyspepsie spolu s jinou chorobou (n = 63)	13,454 ± 5,945	13,32 (8,170 - 18,380)
C + D (n = 124)	13,331 ± 8,862	12,72 (7,893 - 18,118)

Hladina významnosti:

A vs B: NS (p = 0.061); A vs C: NS (p = 0.824); A vs D: p = 0.050; B vs C: NS (p = 0.455); B vs D: NS (p = 0.359); C vs D: NS (p = 0.222); A+B vs C+D: NS (p = 0.296).

NS - nesignifikantní.

Tabulka 13: Vliv sociálních poměrů na dyspepsii u 699 dětí, adolescentů a mladých lidí ve věku 5 -24 let: prevalence dyspepsie a podíl pravděpodobnosti (OR) s 95% CI

	Počet osob	Prevalence dyspepsie v %	OR (95% CI) vztahený na věk a pohlaví	OR (95% CI) vztahený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce	OR (95% CI) vztahený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce, antibiotickou léčbu, pozitivitu H. pylori	OR (95% CI) vztahený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce, krevní tlak a body mass index
Místo bydliště						
Vesnice	103	6.8	1.0	1.0	1.0	1.0
Malé město	194	10.8	1.93 (0.77,4.80)	1.97 (0.78,4.95)	1.98 (0.78,5.00)	1.90 (0.74,4.88)
Větší město	402	2.7	0.46 (0.17,1.26)	0.45 (0.16,1.25)	0.48 (0.17,1.35)	0.46 (0.16,1.28)
Hodnota p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Vzdělání matky						
Základní nebo žádné	134	6.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Vyučena	201	6.0	1.02 (0.40,2.58)	1.38 (0.45,4.24)	1.39 (0.45,4.31)	1.35 (0.44,4.18)
Středoškolské nebo vysokoškolské	364	5.2	0.90 (0.38,2.12)	1.39 (0.44,4.42)	1.37 (0.43,4.39)	1.29 (0.40,4.11)
Trend hodnoty p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Vzdělání otce						
Základní nebo žádné	105	6.7	1.0	1.0	1.0	1.0
Vyučen	282	5.7	0.84 (0.33,2.12)	0.80 (0.26,2.43)	0.80 (0.26,2.48)	0.85 (0.28,2.63)
Středoškolské nebo vysokoškolské	312	5.1	0.76 (0.30,1.90)	0.72 (0.22,2.37)	0.71 (0.21,2.38)	0.72 (0.21,2.44)
Trend hodnoty p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Sociální třída						
Nízká	84	4.8	0.86 (0.29,2.52)	0.96 (0.29,3.17)	0.90 (0.27,2.96)	0.87 (0.26,2.93)
Střední	550	6.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Vyšší	22	4.5	0.59 (0.08,4.63)	0.84 (0.10,6.85)	0.88 (0.11,7.15)	0.71 (0.08,5.92)
Neudáno	43	2.3	0.37 (0.05,2.79)	0.32 (0.04,2.45)	0.32 (0.04,2.48)	0.32 (0.04,2.51)
Heterogenita p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabulka 14: Vliv sociálních poměrů a chování na dyspepsii u 720 dospělých ve věku 25 - 64 let: prevalence dyspepsie a podíl pravděpodobnosti (OR) s 95% CI.

	Počet osob	Prevalence dyspepsie v %	OR (95% CI) vztahený na věk a pohlaví	OR (95% CI) vztahený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce	OR (95% CI) vztahený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce, antibiotickou léčbu, pozitivitu H. pylori	OR (95% CI) vztahený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce, krevní tlak a body mass index
Místo bydliště						
Vesnice	263	19.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Malé město	298	15.1	0.75 (0.48,1.17)	0.76 (0.48,1.20)	0.75 (0.47,1.19)	0.71 (0.45,1.14)
Větší město	159	15.7	0.76 (0.44,1.29)	0.73 (0.41,1.29)	0.73 (0.41,1.28)	0.66 (0.37,1.19)
Heterogenita p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Vzdělání						
Základní nebo žádné	138	15.2	1.0	1.0	1.0	1.0
Vyučen/a	251	17.5	1.41 (0.79,2.52)	1.39 (0.76,2.55)	1.37 (0.75,2.52)	1.37 (0.75,2.52)
Středoškolské nebo	254	17.3	1.29 (0.72,2.29)	1.29 (0.70,2.37)	1.27 (0.69,2.33)	1.20 (0.65,2.22)
vysokoškolské	77	14.3	1.11 (0.50,2.49)	1.37 (0.55,3.37)	1.30 (0.52,3.23)	1.25 (0.50,3.10)
Trend hodnoty p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Manželský stav						
Svobodný/á						
Ženatý/á	99	10.1	0.72 (0.34,1.53)	0.80 (0.37,1.73)	0.81 (0.37,1.75)	0.82 (0.37,1.78)
Rozvedený/á	518	16.4	1.0	1.0	1.0	1.0
Vdovec/vdova	74	18.9	1.13 (0.60,2.12)	1.23 (0.64,2.36)	1.23 (0.64,2.37)	1.29 (0.66,2.50)
Heterogenita p	29	37.9	2.54 (1.13,5.73)	2.50 (1.08,5.78)	2.52 (1.09,5.83)	2.62 (1.13,6.10)
			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Sociální třída						
Nízká	91	12.1	0.58 (0.30,1.14)	0.59 (0.29,1.19)	0.58 (0.29,1.18)	0.54 (0.26,1.10)
Střední	561	18.2	1.0	1.0	1.0	1.0
Vyšší	32	9.4	0.50 (0.15,1.67)	0.52 (0.14,1.92)	0.54 (0.14,1.99)	0.50 (0.13,1.85)
Neudáno	36	11.1	0.58 (0.20,1.68)	0.59 (0.20,1.76)	0.58 (0.20,1.73)	0.60 (0.20,1.77)
Heterogenita p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kouření						
Nekuřák	384	16.9	1.0	1.0	1.0	1.0
Stopkuřák	120	23.3	1.53 (0.91,2.55)	1.45 (0.85,2.46)	1.45 (0.85,2.47)	1.46 (0.86,2.49)
Kuřák	216	12.5	0.76 (0.46,1.23)	0.78 (0.47,1.29)	0.79 (0.48,1.31)	0.80 (0.48,1.32)
Heterogenita p			n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Poznámka: výsledky jsou statisticky významné na hladině významnosti $p < 0.05$

Tabulka 15: Vliv sociálních poměrů a chování na dyspepsii u 321 seniorů nad 65 let: prevalence dyspepsie a podíl pravděpodobnosti (OR) s 95% CI.

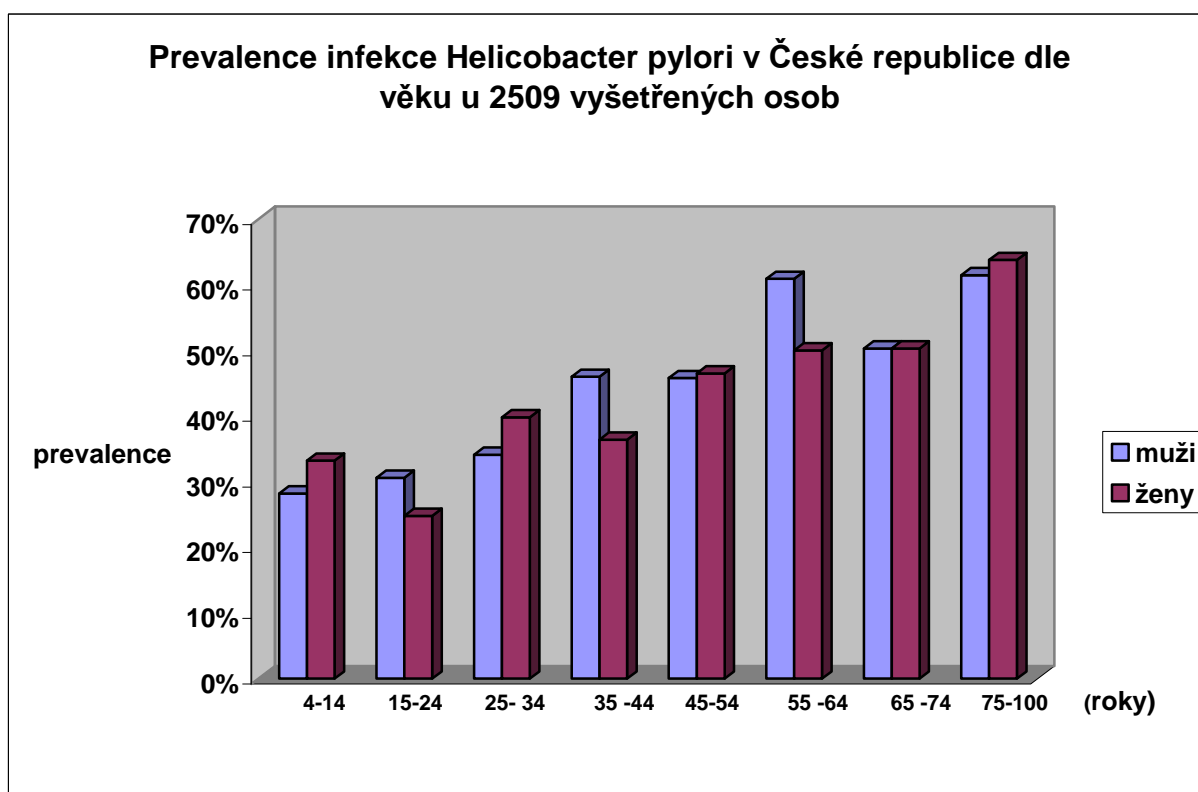
	Počet osob	Prevalence dyspepsie v %	OR (95% CI) vztážený na věk a pohlaví	OR (95% CI) vztážený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce	OR (95% CI) vztážený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce, antibiotickou léčbu pozitivitu <i>H. pylori</i>	OR (95% CI) vztážený na věk, pohlaví a ostatní proměnné v tabulce, krevní tlak a body mass index
Místo bydliště			1.0	1.0	1.0	1.0
Vesnice	178	18.5	1.23 (0.68,2.23)	1.10 (0.59,2.05)	1.11 (0.59,2.06)	1.20 (0.63,2.30)
Malé město	108	22.2	0.80 (0.42,1.54)	0.62 (0.29,1.30)	0.62 (0.29,1.30)	0.56 (0.26,1.22)
Větší město	105	15.2	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Heterogenita p						
Vzdělání			1.0	1.0	1.0	1.0
Základní nebo žádné	168	13.7	1.73 (0.88,3.41)	1.93 (0.96,3.87)	1.96 (0.97,3.95)	1.92 (0.93,3.96)
Vyučen/a	96	21.9	1.64 (0.82,3.27)	2.28 (1.04,5.00)	2.28 (1.04,5.01)	2.11 (0.94,4.78)
Středoškolské nebo	90	21.1	2.26 (0.94,5.46)	3.45 (1.30,9.17)	3.35 (1.25,8.99)	2.85 (1.03,7.89)
vysokoškolské	37	27.0	n.s.	p=0.05	n.s.	n.s.
Trend hodnoty p						
Manželský stav						
Svobodný/á			1.69 (0.42,6.84)	1.56 (0.36,6.65)	1.58 (0.37,6.77)	1.64 (0.35,7.70)
Ženatý/vdaná	10	30.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Rozvedený/á	204	20.1	1.11 (0.39,3.17)	1.19 (0.39,3.63)	1.17 (0.38,3.59)	0.97 (0.30,3.06)
Vdovec/vdova	23	21.7	0.79 (0.41,1.51)	0.75 (0.38,1.46)	0.76 (0.39,1.49)	0.77 (0.38,1.54)
Heterogenita p	154	15.6	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Sociální třída						
Nízká			1.33 (0.77,2.30)	1.69 (0.91,3.12)	1.66 (0.89,3.09)	1.91 (1.00,3.62)
Střední	134	20.9	1.0	1.0	1.0	1.0
Vyšší	237	17.3	1.29 (0.41,4.09)	1.67 (0.50,5.55)	1.67 (0.50,5.54)	1.73 (0.49,6.08)
Neudáno	20	20.0	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Heterogenita p						
Kouření			1.0	1.0	1.0	1.0
Nekuřák	253	18.2	1.12 (0.59,2.13)	1.07 (0.55,2.09)	1.07 (0.55,2.10)	1.02 (0.51,2.05)
Stopkuřák	87	21.8	0.73 (0.31,1.73)	0.64 (0.26,1.56)	0.65 (0.27,1.58)	0.49 (0.20,1.23)
Kuřák	51	15.7	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Heterogenita p						

Poznámka: výsledky jsou statisticky signifikantní na hladině významnosti $p < 0.05$

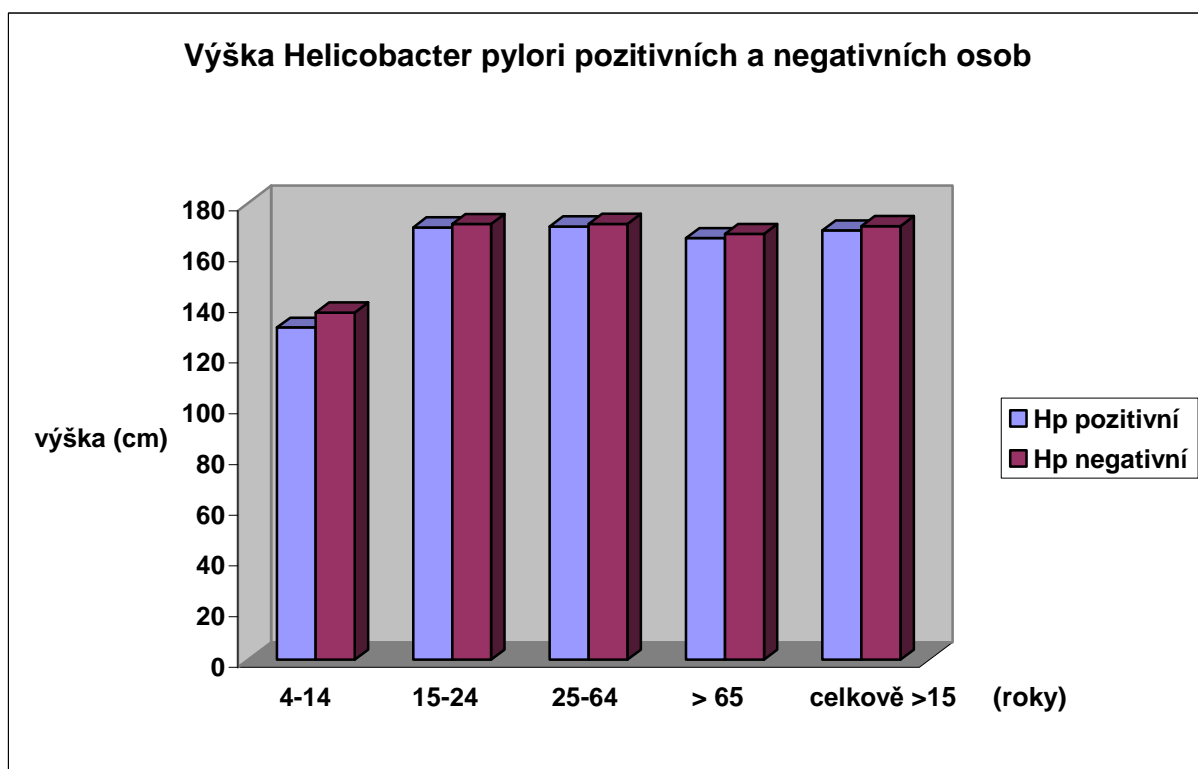
Tabulka 16: Vliv pozitivity *Helicobacter pylori*, antibiotické léčby, body mass indexu a krevního tlaku na prevalence dyspepsie u mužů a žen. Podíl pravděpodobností (OR) s 95% CI. Vztaženo na věk a pohlaví

	Věk 5-24 let		Věk 25-64 let		Věk ≥ 65let		Celkově	
	Počet osob	OR (95% CI)	Počet osob	OR (95% CI)	Počet osob	OR (95% CI)	Počet osob	OR (95% CI)
Infekce <i>Helicobacter pylori</i>								
Negativní	488	1.0	381	1.0	178	1.0	1047	1.0
Pozitivní	211	1.37 (0.69,2.70)	339	0.87 (0.58,1.30)	213	0.79 (0.47,1.33)	763	0.91 (0.68,1.21)
Hodnota p		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
Současná antibiotická léčba								
Ne	623	1.0	657	1.0	374	1.0	1654	1.0
Ano	76	1.97 (0.83,4.68)	63	1.16 (0.59,2.27)	17	0.90 (0.25,3.24)	156	1.36 (0.84,2.21)
Hodnota p		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
Body mass index (BMI): Na 1 kg/m² zvýšení v BMI	699	0.94 (0.85,1.05)	720	0.97 (0.93,1.02)	391	0.88 (0.82,0.95) p<0.01	1810	0.98 (0.95,1.01) n.s.
Hodnota p		n.s.		n.s.				n.s.
Systolický tlak krve (sTK): Na 10 mm Hg zvýšení sTK	699	0.77 (0.58,1.03)	720	1.01 (0.89,1.16)	391	0.94 (0.82,1.07)	1810	0.96 (0.88,1.05)
Hodnota p		n.s.		n.s.		n.s.		n.s.
Diastolický tlak krve (dTK): Na 10 mm Hg zvýšení dTK	699	0.67 (0.48,0.95) p=0.02	720	0.88 (0.72,1.07)	391	0.67 (0.51,0.88) p<0.01	1810	0.84 (0.73,0.97) p=0.02
Hodnota p				n.s.				

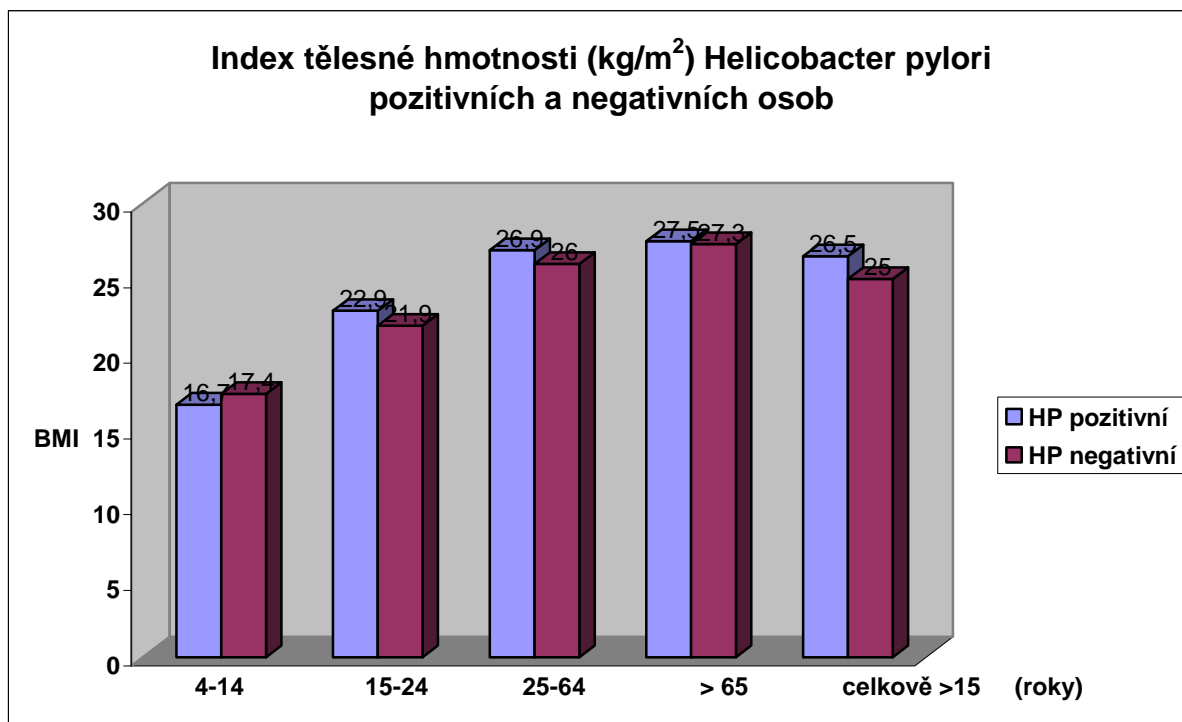
Graf 1



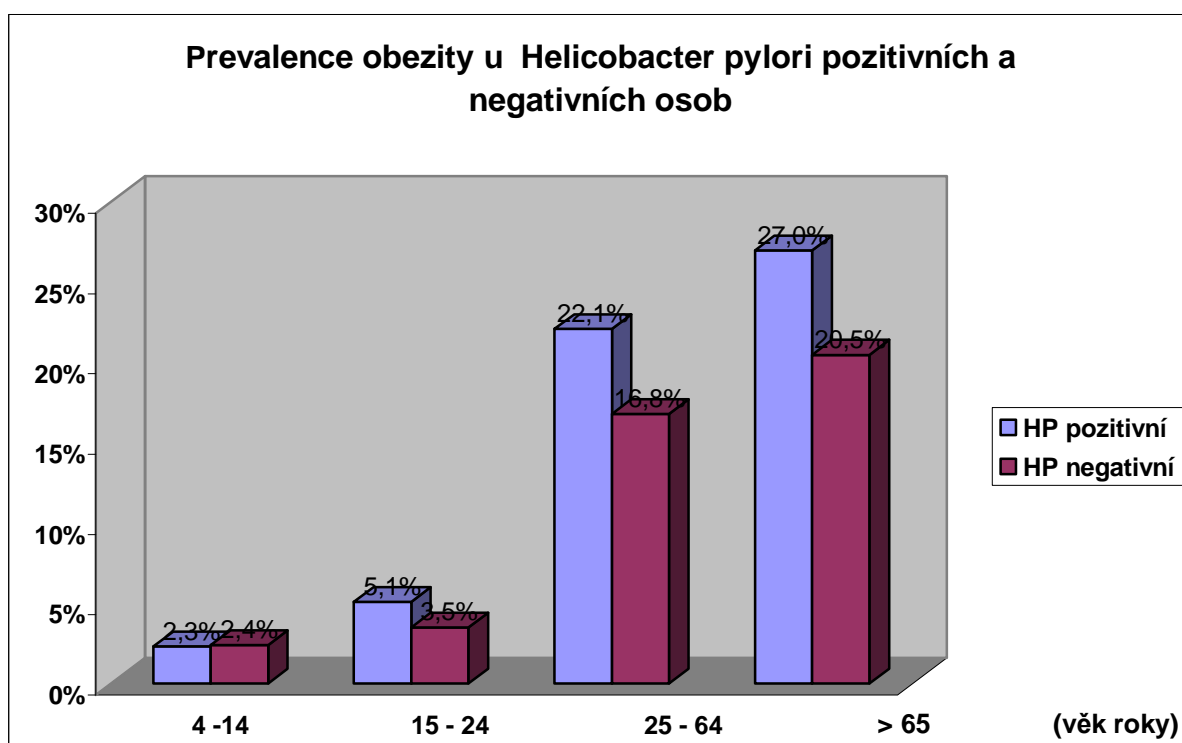
Graf 2



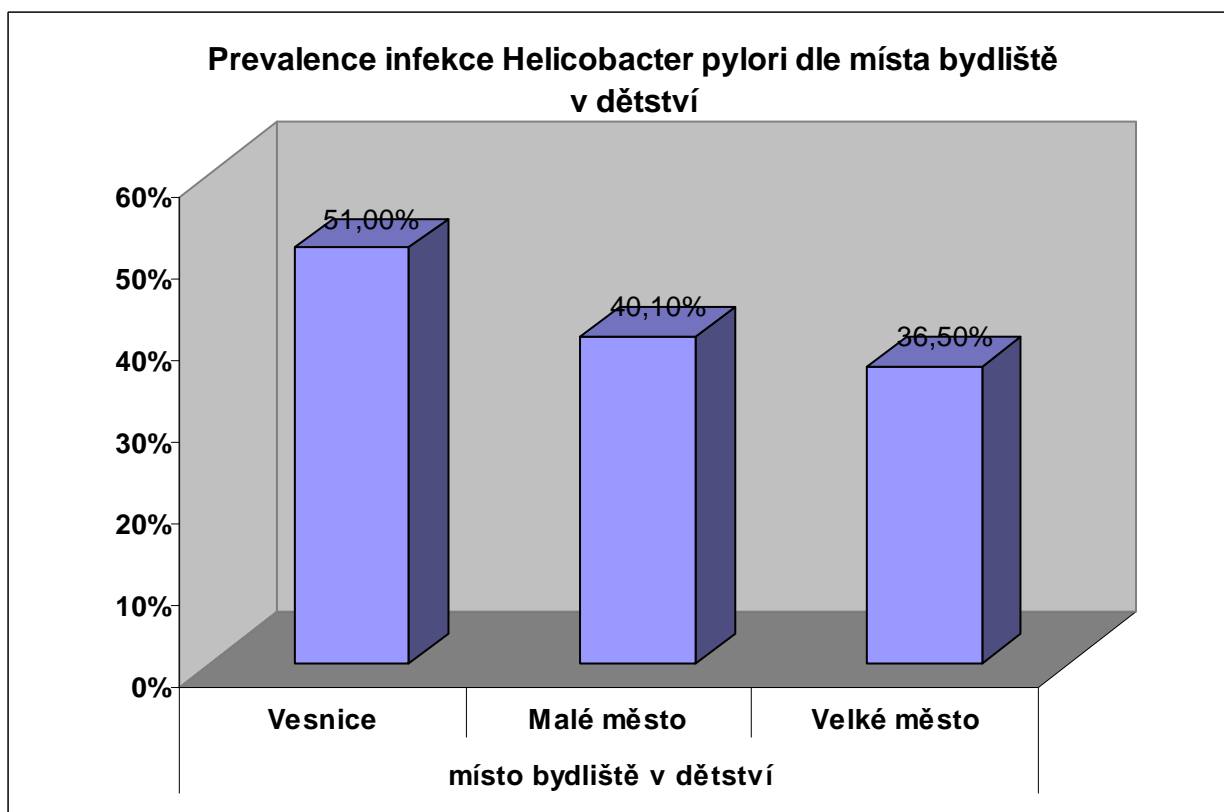
Graf 3



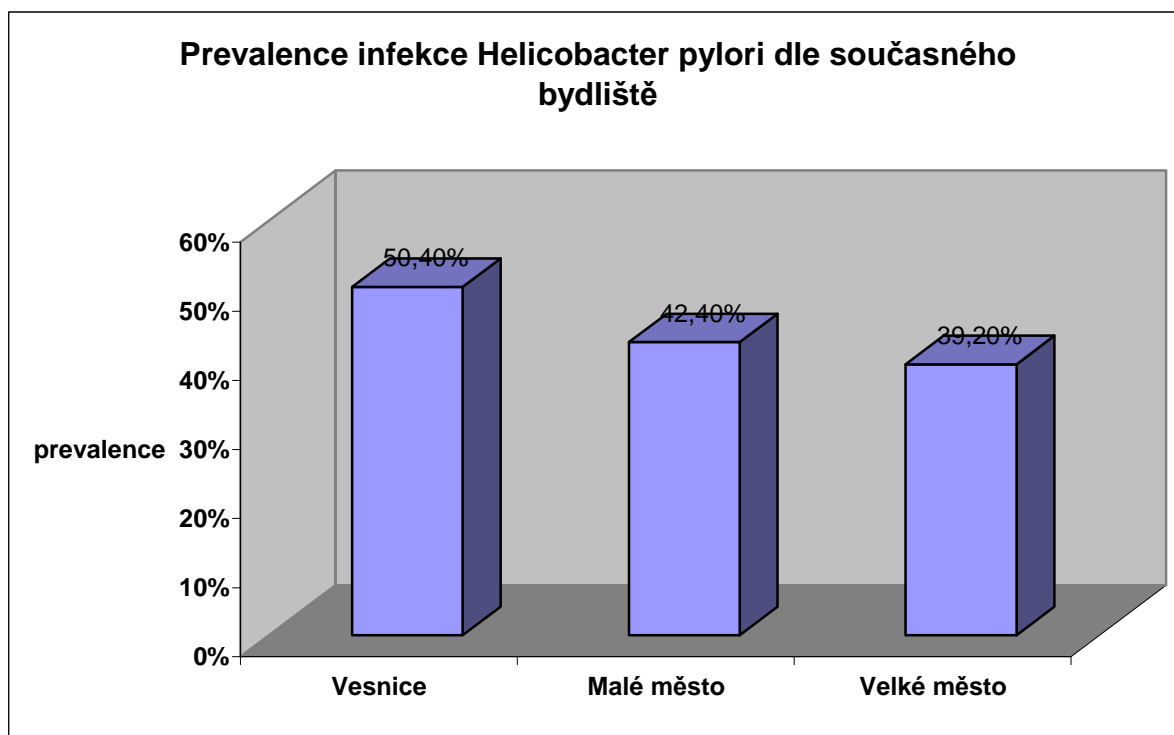
Graf 4



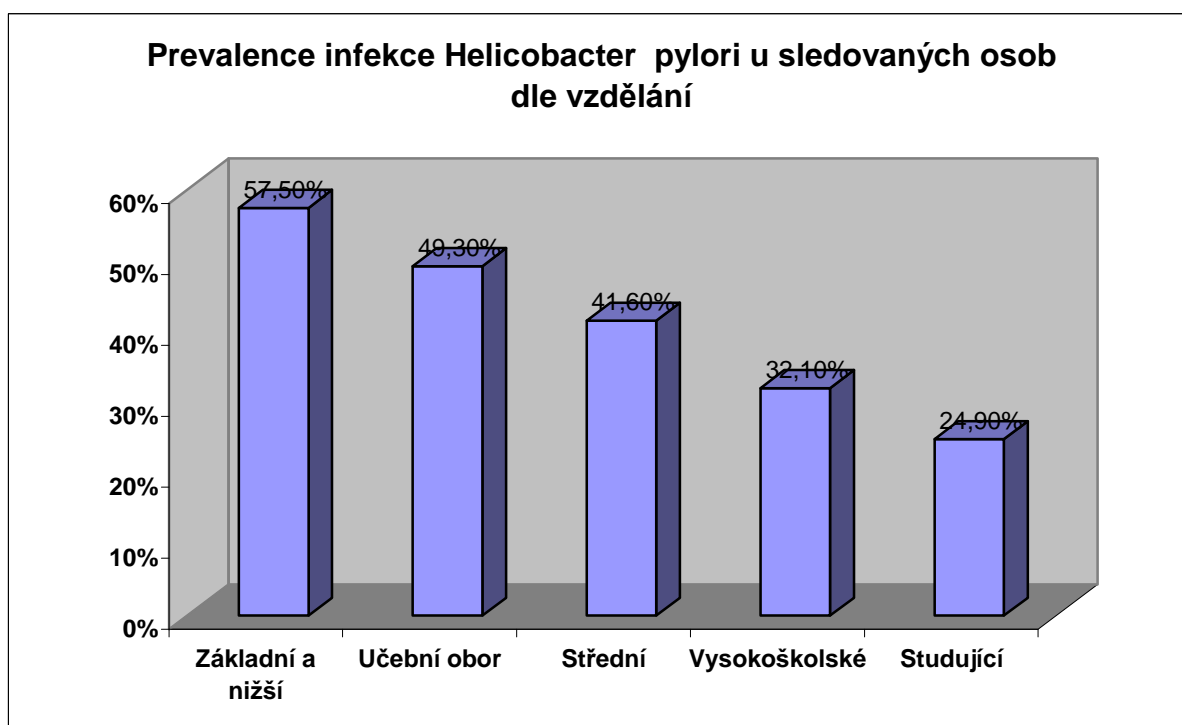
Graf 5



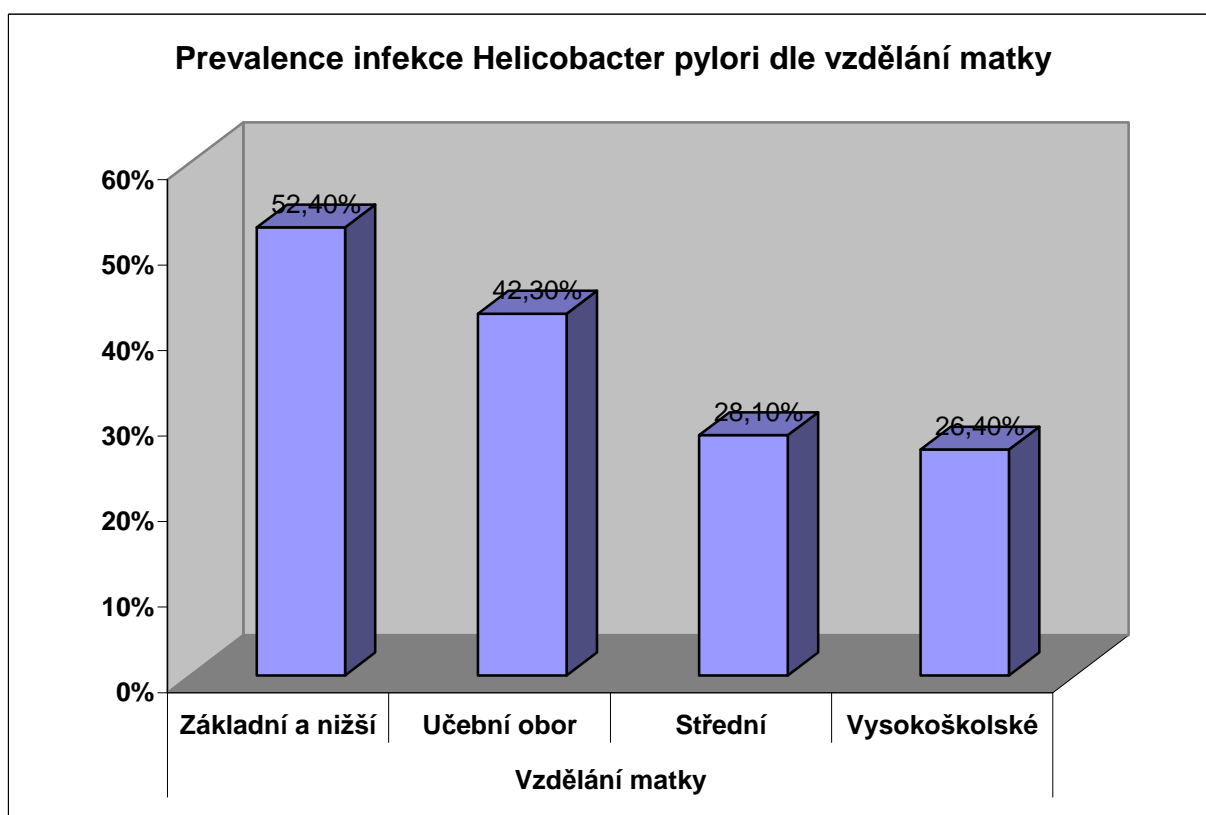
Graf 6



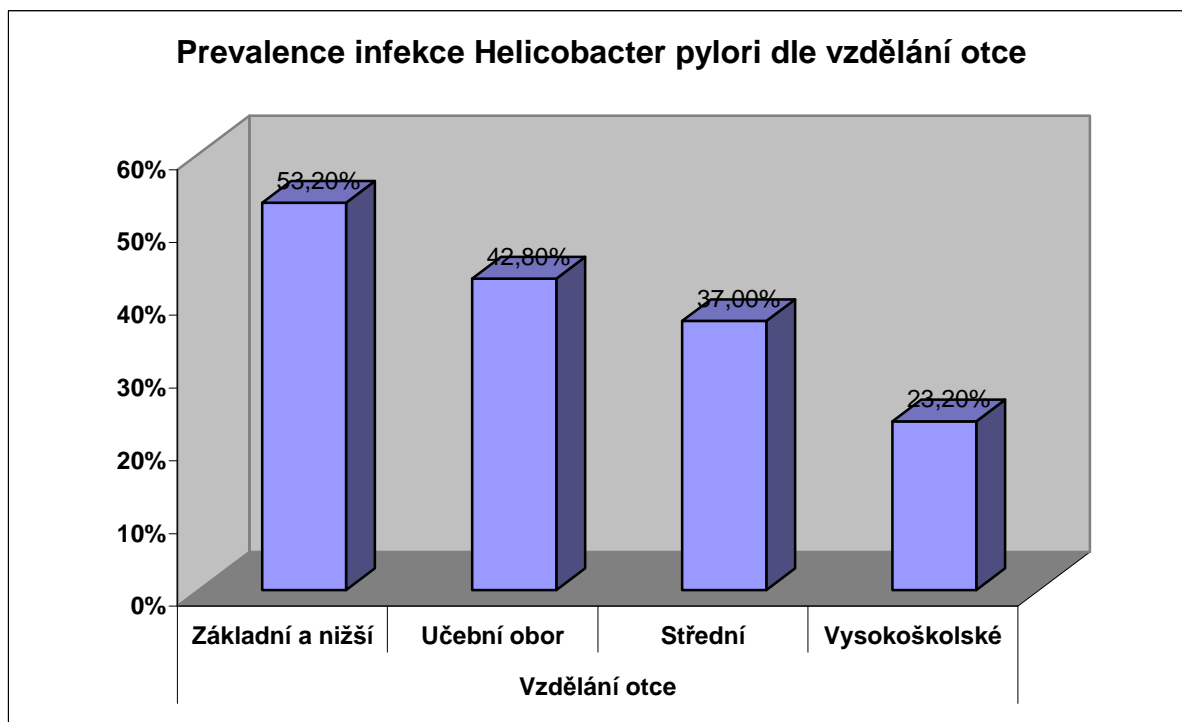
Graf 7



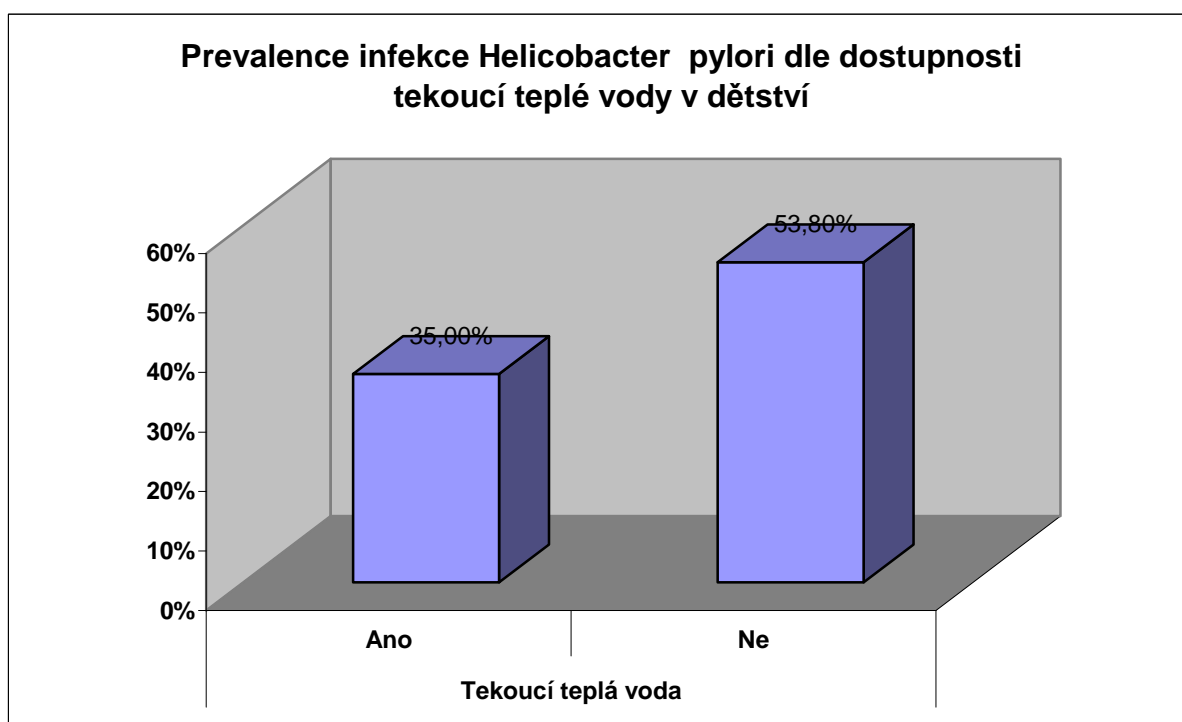
Graf 8



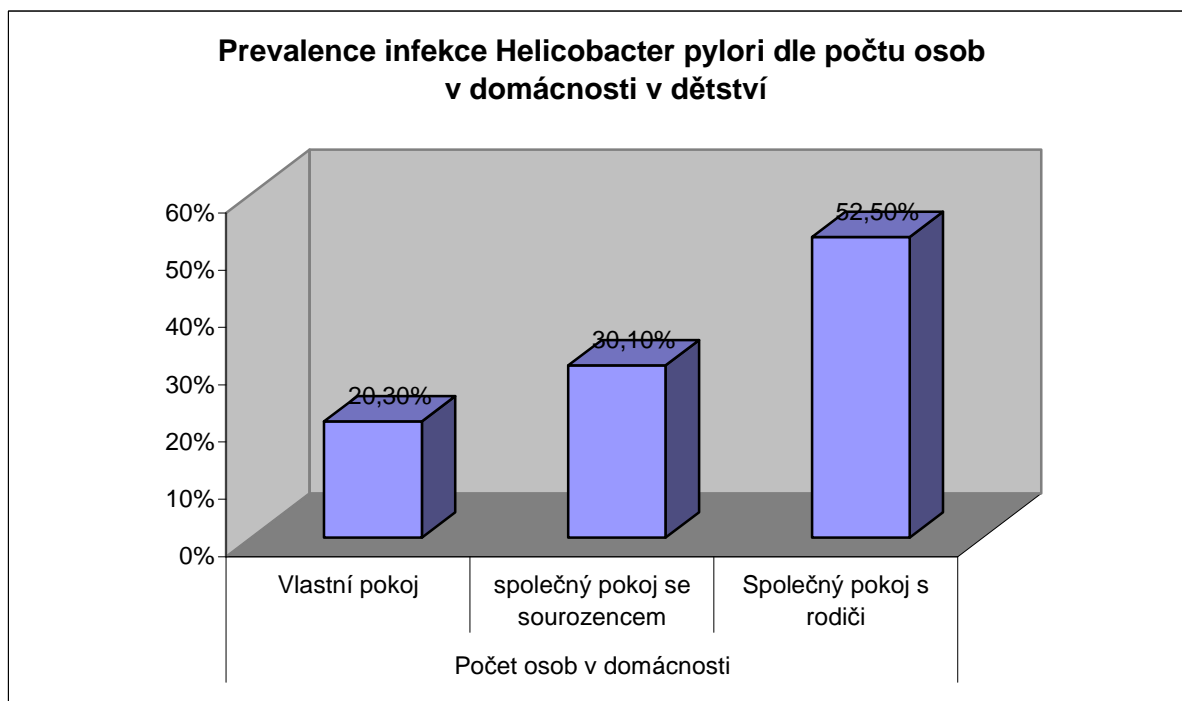
Graf 9



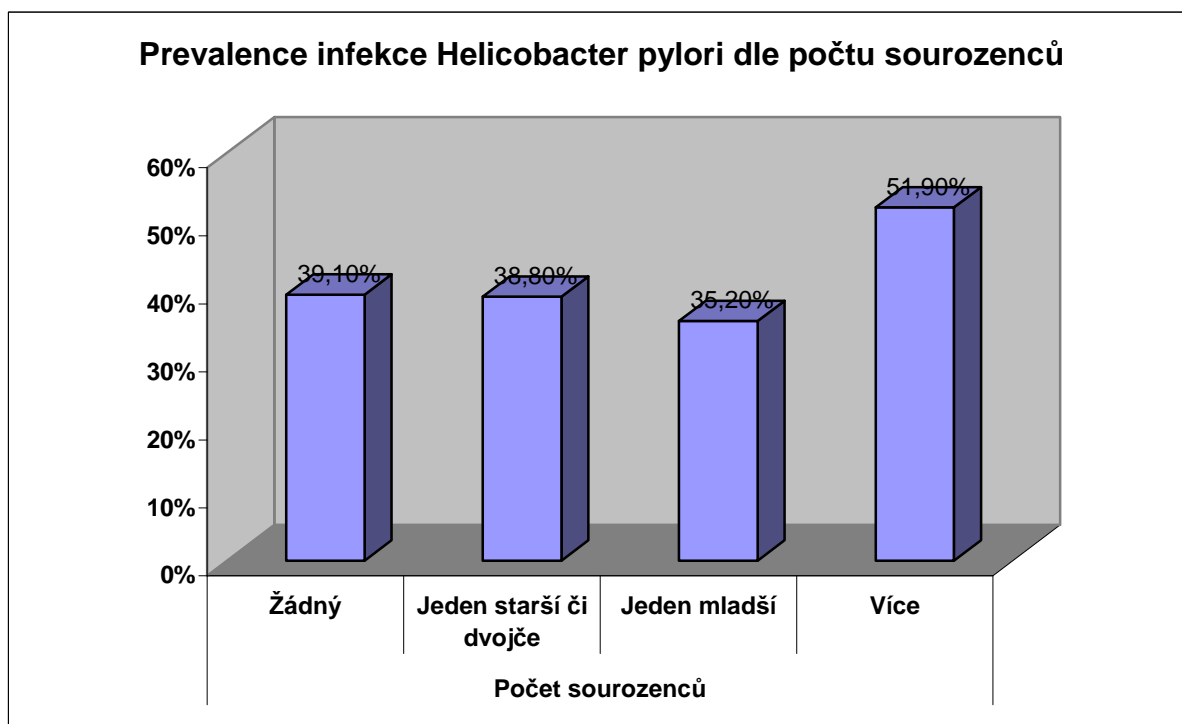
Graf 10



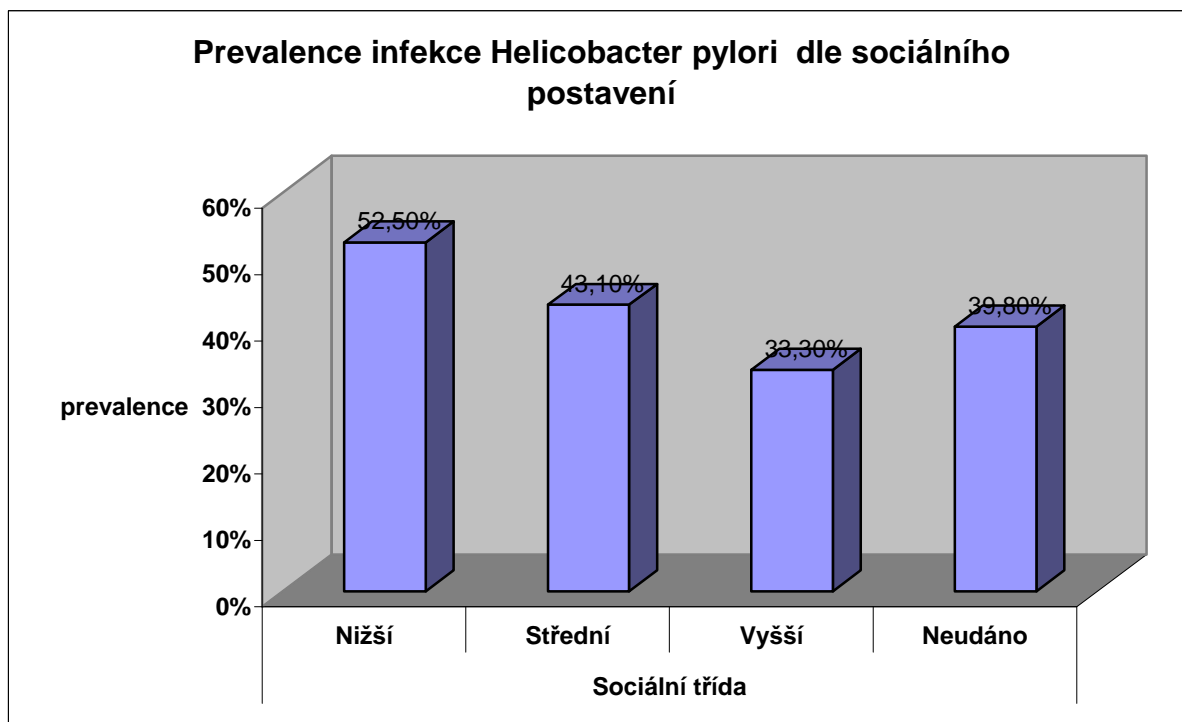
Graf 11



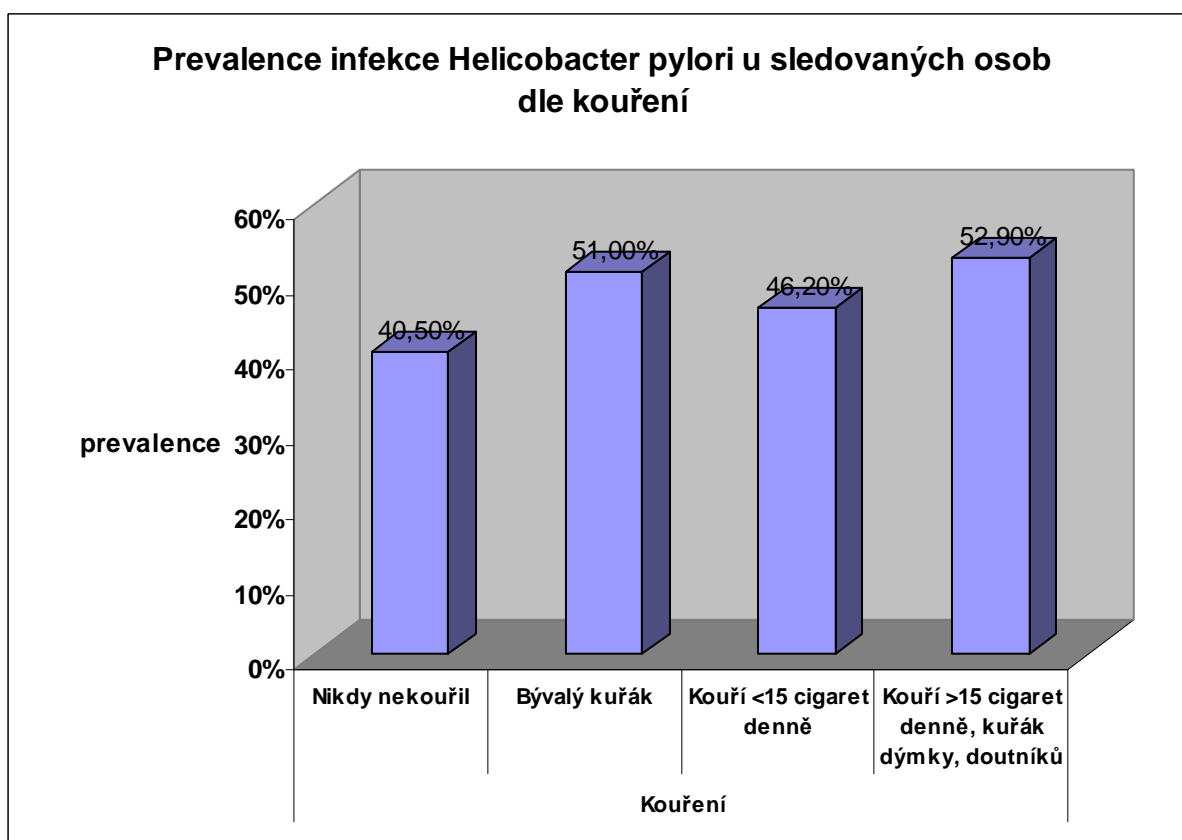
Graf 12



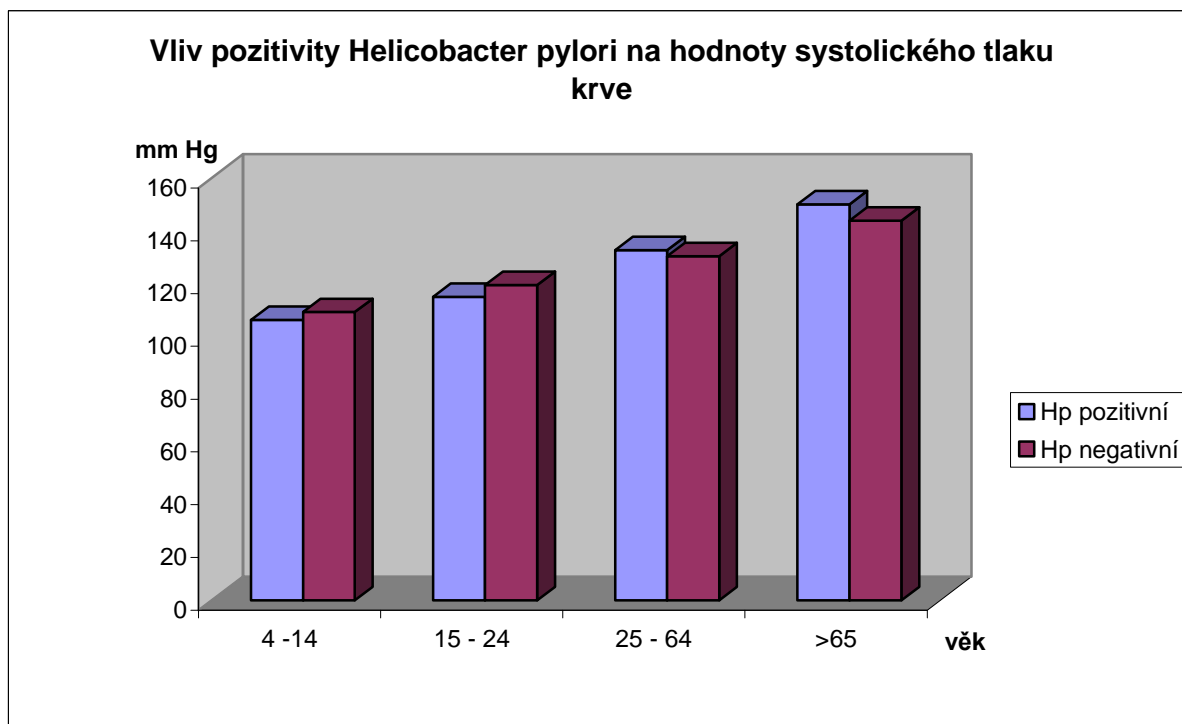
Graf 13



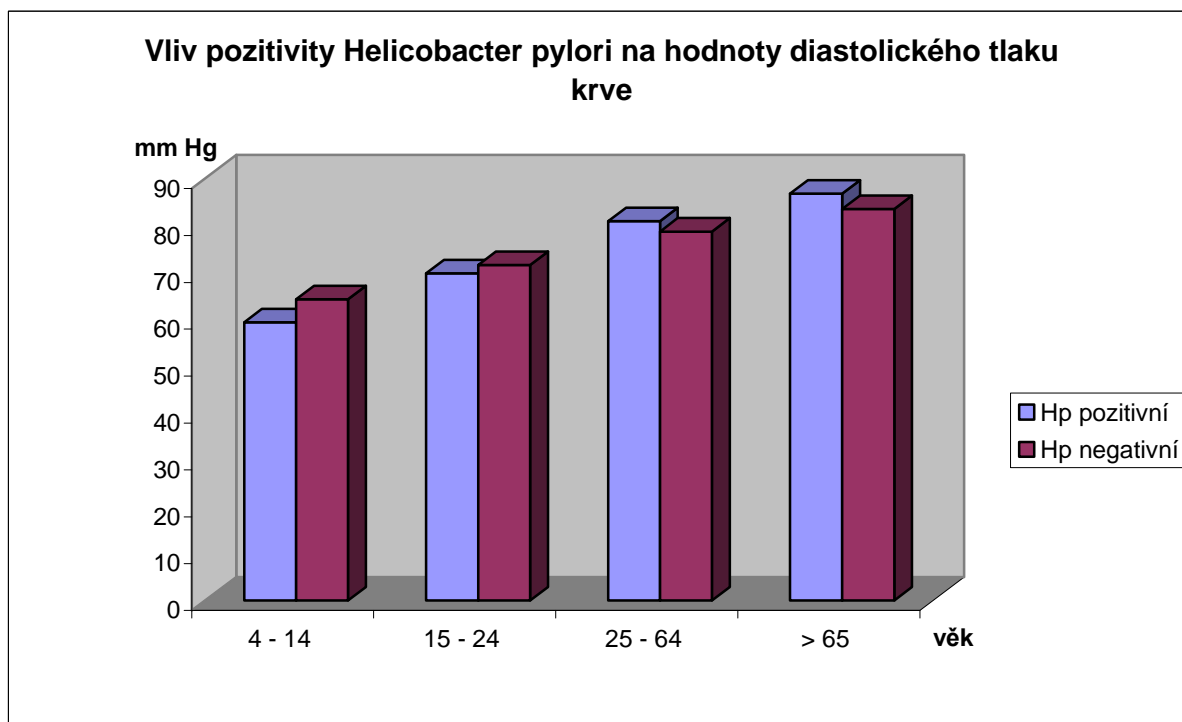
Graf 14



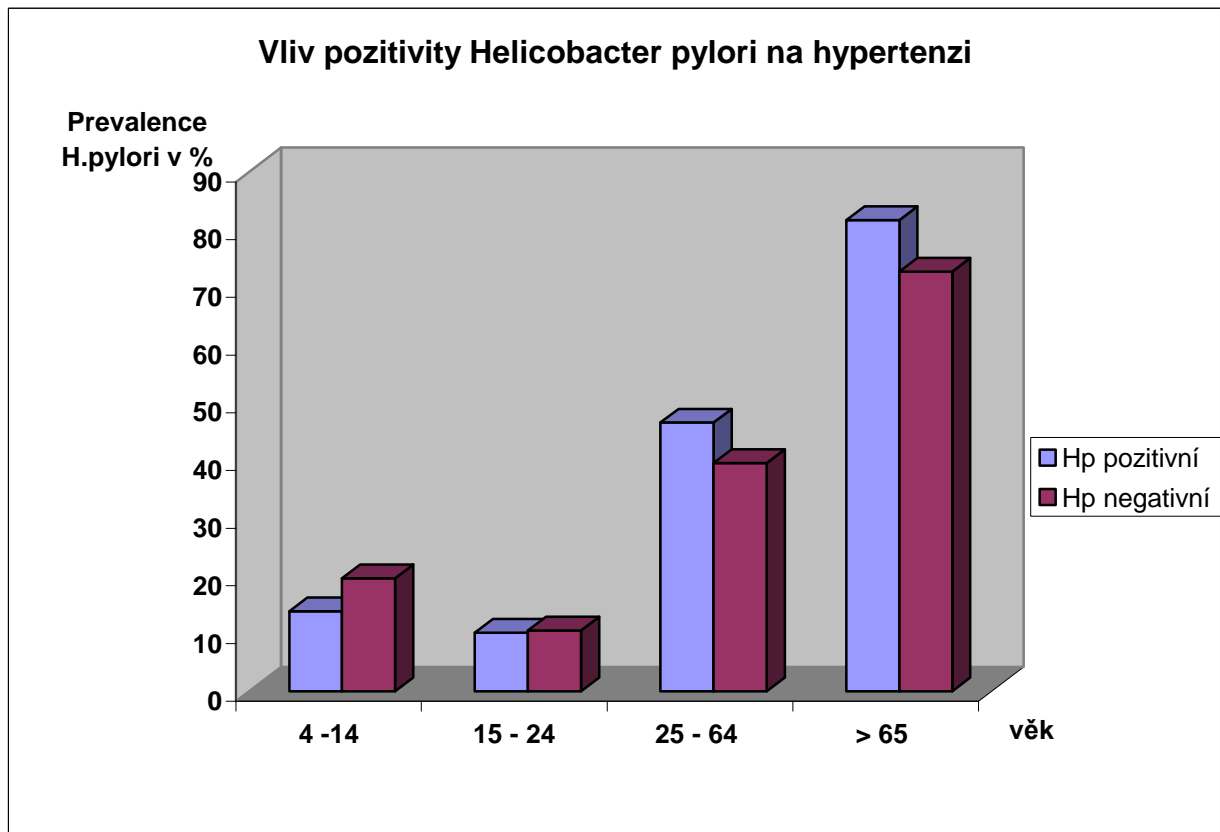
Graf 15



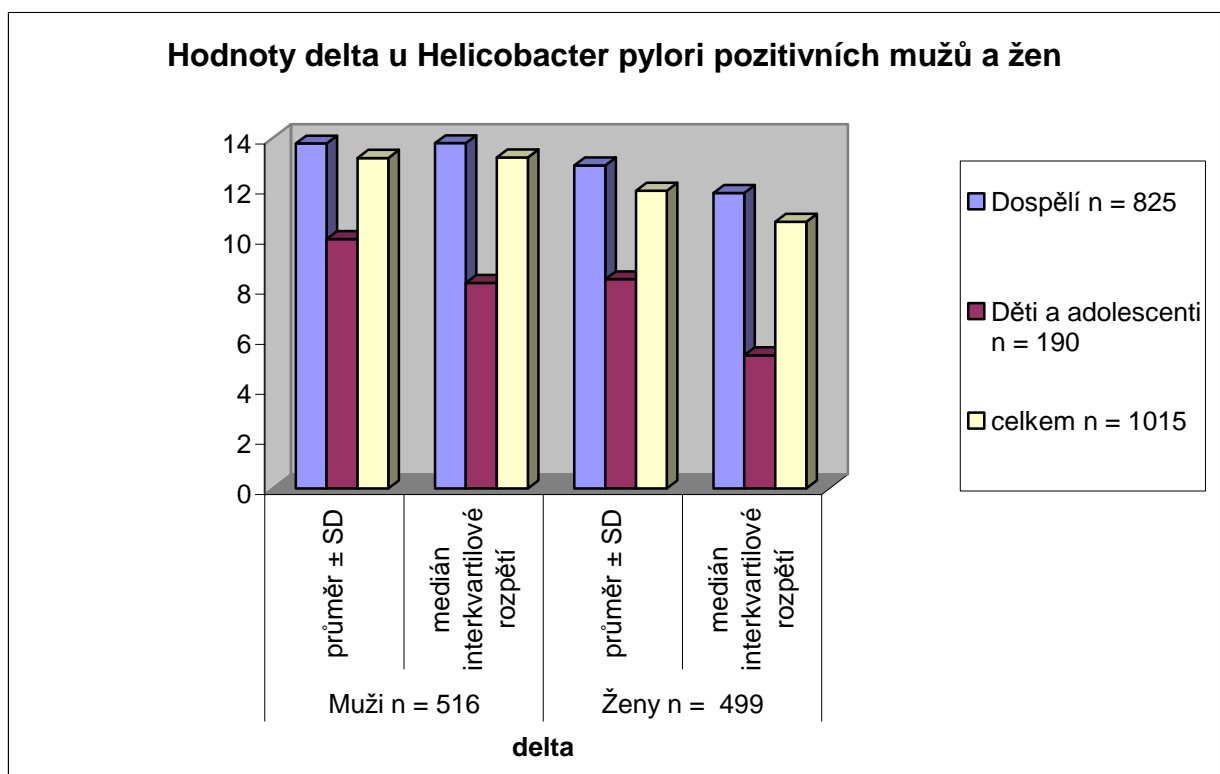
Graf 16



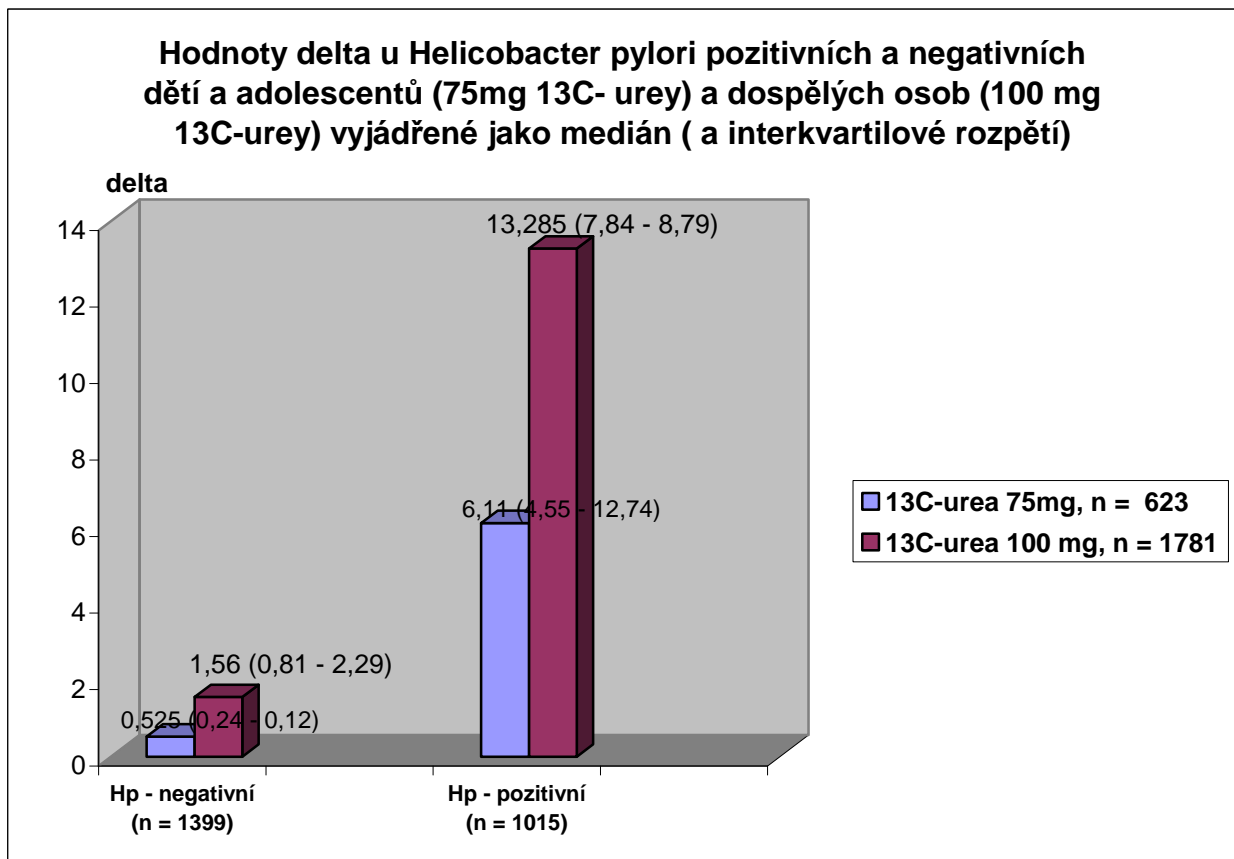
Graf 17



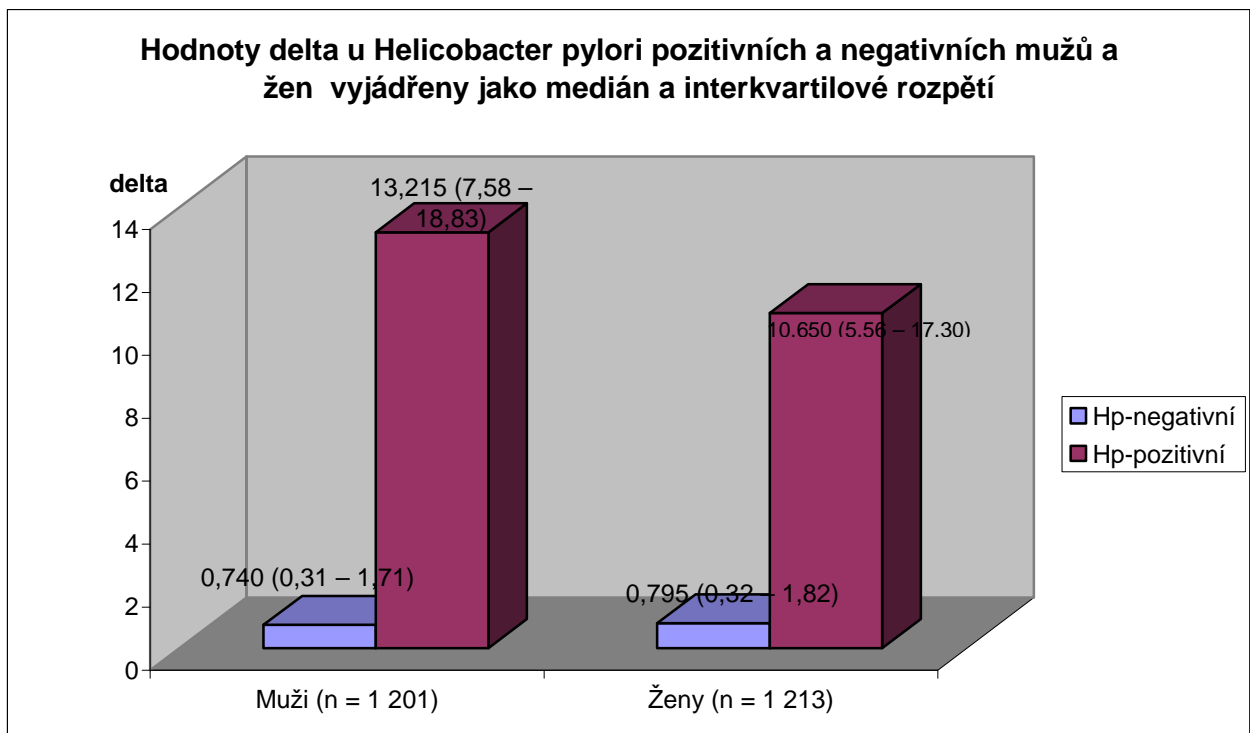
Graf 18



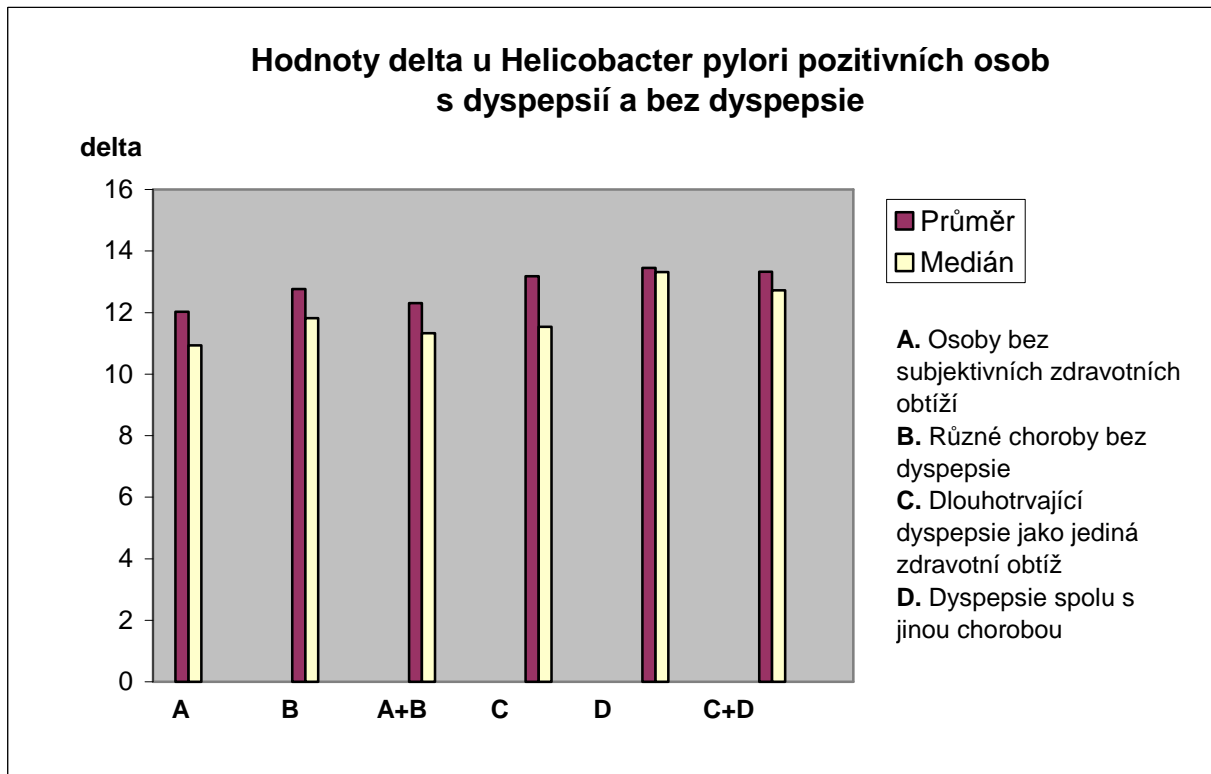
Graf 19



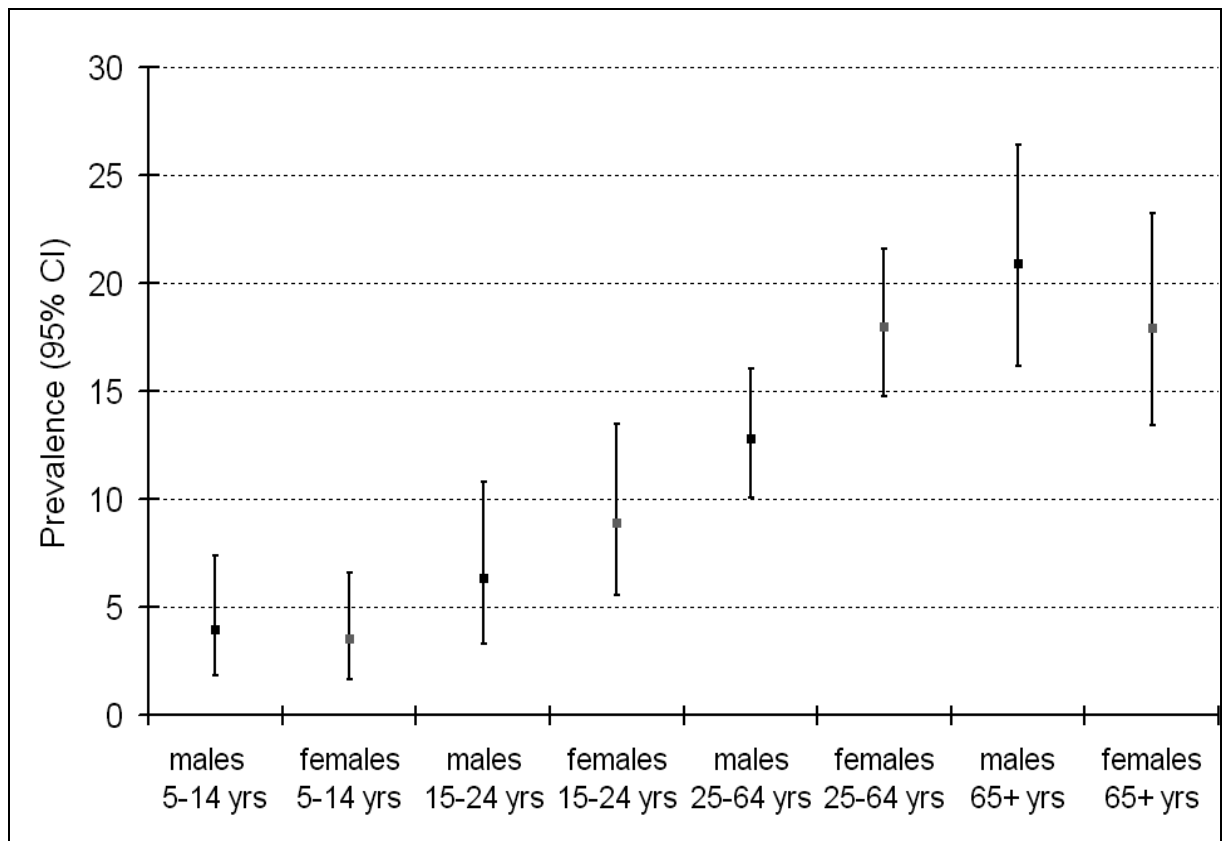
Graf 20



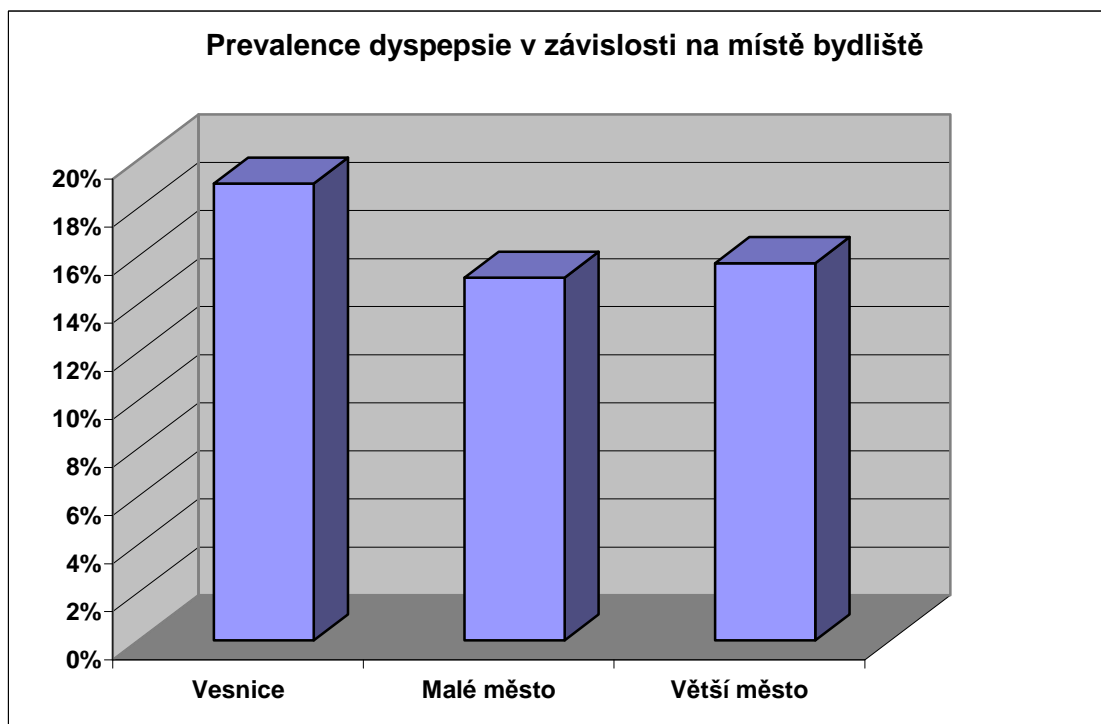
Graf 21



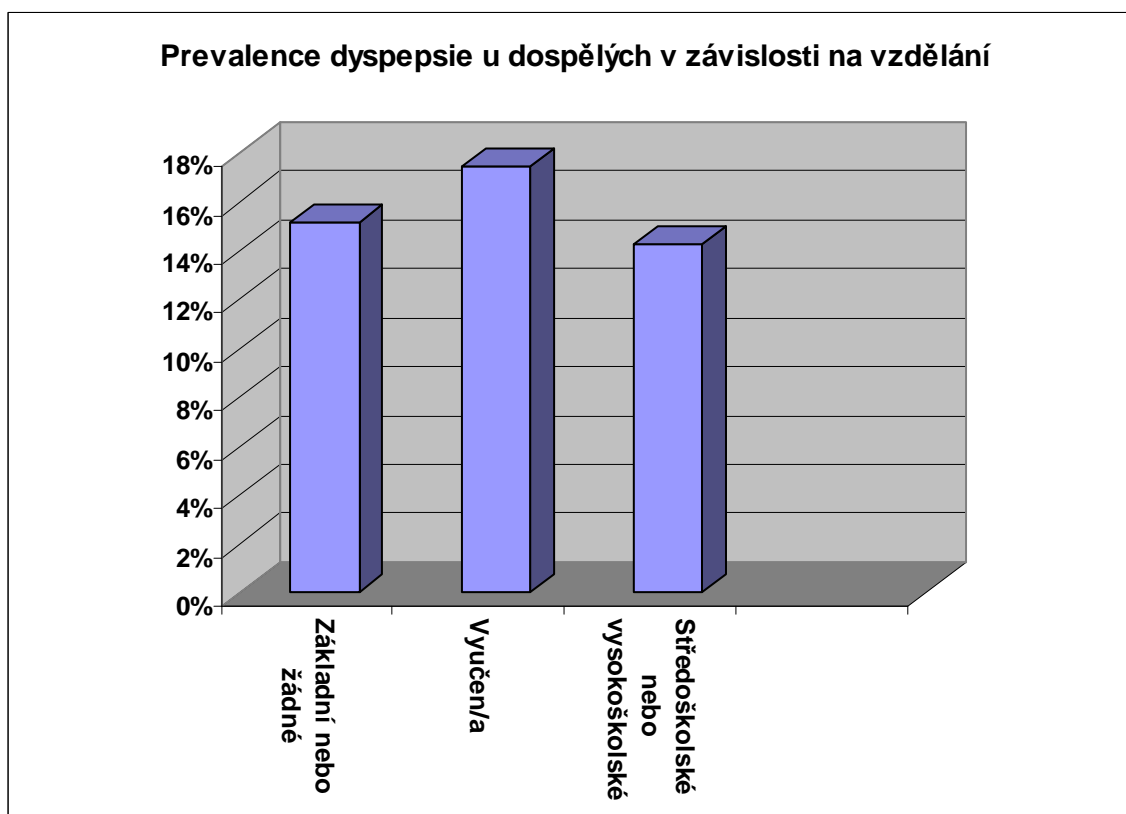
Graf 22 : Prevalence dyspepsie mužů a žen v České republice dle věku



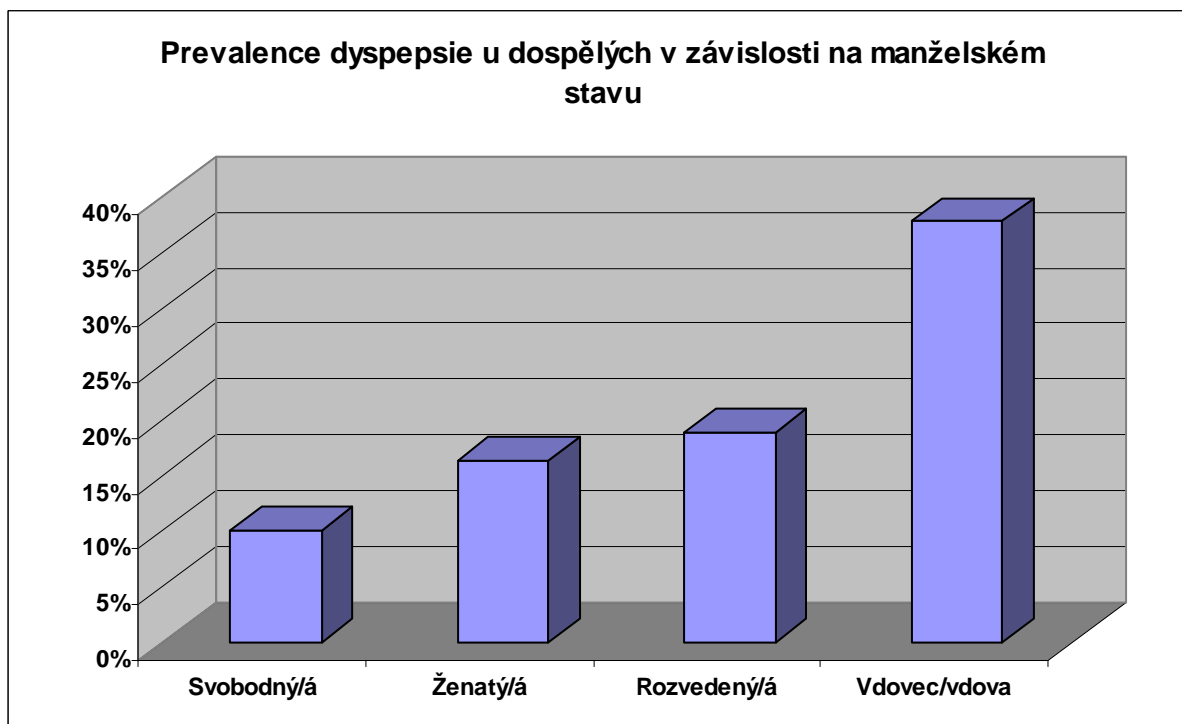
Graf 23



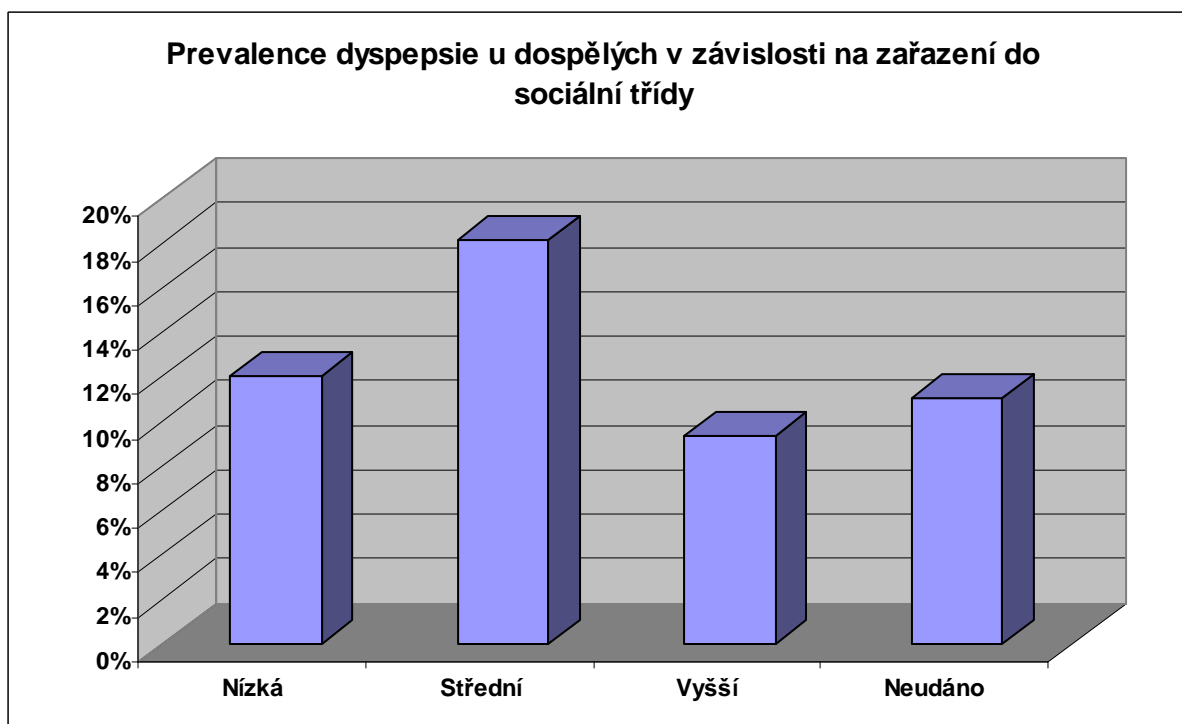
Graf 24



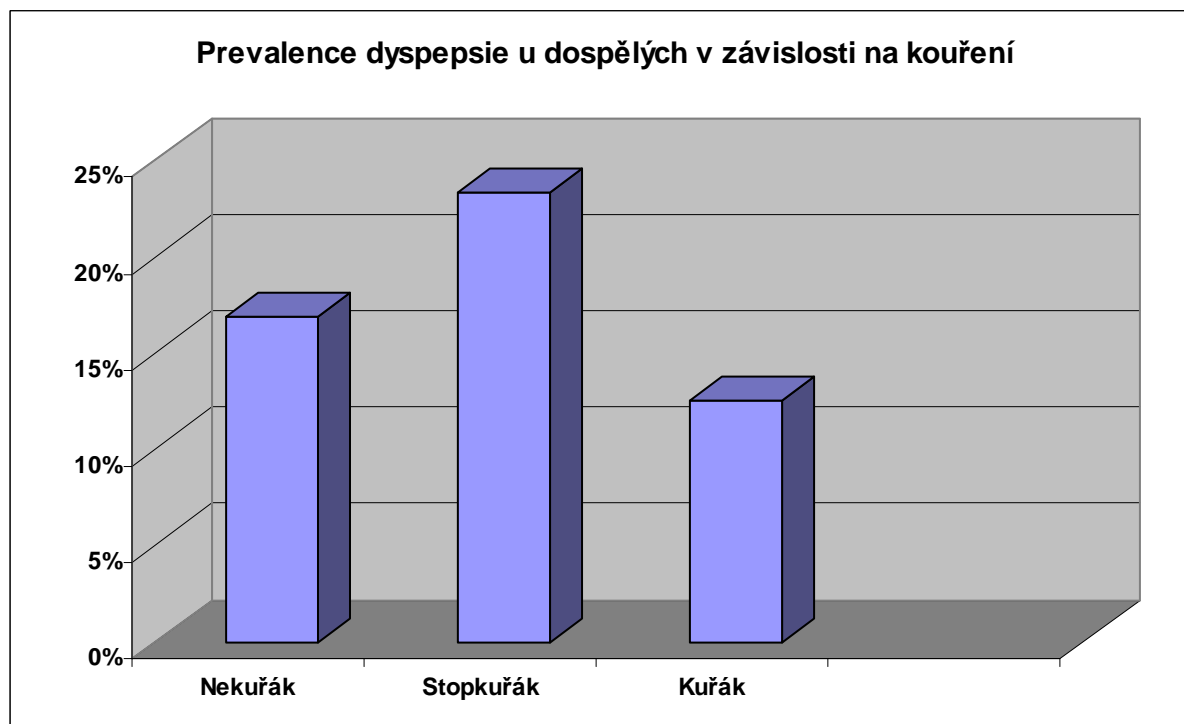
Graf 25



Graf 26



Graf 27



4. Diskuse

Celková prevalence infekce *Helicobacter pylori* byla 41,6 % (tabulka 1, graf 1). V průběhu devadesátých let bylo publikováno několik prací, které uváděly vysokou prevalenci infekce *Helicobacter pylori* v postkomunistických zemích střední a východní Evropy, například 75 – 96 % v Albánii ^(284, 383), 83 % v Bulharsku ⁽²⁸⁴⁾, 60 % v Chorvatsku ⁽⁴⁵⁶⁾, 73 – 92,5 % v Estonsku ^(474, 475), 77 % v Gruzii ⁽¹⁹⁴⁾, 63% v Maďarsku ⁽²⁸⁴⁾, 78,5 % v Litvě ⁽²²⁴⁾, 70 – 90 % v Polsku ^(21, 22, 278, 279, 284), 91 % v Rumunsku ⁽²⁸⁴⁾, 88 % v Rusku ⁽²⁵⁹⁾ a 70 % ve Slovinsku ⁽¹⁵³⁾. Některá z uvedených dat byla publikována pouze formou abstrakt.

Údaje o prevalenci infekce *Helicobacter pylori* v České republice byly kusé, často s kontroverzními výsledky. Pohybovala se v rozmezí od 45 do 83 % u dospělých a od 7,5 do 42 % u dětí ^(45, 88, 119, 120, 260, 284, 407, 437). Tyto studie jsou obtížně srovnatelné vzhledem k tomu, že se liší v diagnostických metodách (rychlý ureázový test, sérologie, dechový test s ureou značenou ¹³C) a výběru probandů (skupina dárců krve, selektovaná skupina asymptomatických osob z jediného centra, pacienti odeslaní na endoskopii, dyspeptičtí nemocní apod.).

Studie z našeho pracoviště ⁽⁴¹⁾ byla jedinou ve střední Evropě, která proběhla na neselektované populaci (ve věku od 4 do 100 let), pokrývající velké i malé městské aglomerace i venkov. Věkové rozložení souboru kopíruje věkový profil populace v České republice. Celková prevalence infekce *Helicobacter pylori* byla 41,6%, neshledali jsme rozdíl v prevalenci u mužů a žen. Nebyl prokázán fenomén kohorty ⁽⁴¹⁾.

Podle očekávání *Helicobacter pylori* pozitivní byli v dětství častěji bez tekoucí teplé vody a méně často bydleli v dětství ve velkých městech (graf 5, 10). Byla zjištěna těsná inverzní korelace mezi infekcí a vzděláním matky (tabulka 4, 5, graf 8). Fixa a kolektiv. ⁽¹¹⁹⁾ uvádějí ve své studii v České republice pozitivitu infekce *Helicobacter pylori* v 70,4 % (66,4 % mužů a 82,6 % žen). Studie byla provedena v jediném centru na selektované skupině krevních dárců. Na rozdíl od současnosti přicházela v době provedení studie (rok 1993) většina dárců krve darovat krev za úplatu. S tím souvisí skutečnost, že přinejmenším část z nich mohla pocházet z nižších socio-ekonomických skupin. Sérologické testy mohou nadhodnotit prevalenci ⁽²⁹²⁾, až u 25 % osob přetrvává séropozitivita i několik let po eradikaci ^(489, 490). Při použití některých testů založených na průkazu protilátek, bez ohledu na velikost souboru pacientů, nelze získat přesný odhad prevalence ⁽⁶¹⁾. A v neposlední řadě rozdíl

v prevalenci ve studii z roku 1993 a v naší studii může odrážet (přínejmenším částečně) reálný pokles prevalence v České republice v průběhu desetiletého období.

Na Slovensku klesla prevalence infekce *Helicobacter pylori* asi o 10 % mezi nemocnými s funkční dyspepsií ve studii provedené v jediném centru (52 % v roce 1992 ve srovnání se 40,7 % v roce 2002)⁽¹⁸⁹⁾. Pokles séroprevalence této infekce u dětské populace v Estonsku ze 42 % (v roce 1991) na 28 % (v roce 2002) je vysvětlován rozsáhlými socio-ekonomickými změnami po pádu komunistického režimu⁽³²⁹⁾. Avšak signifikantní pokles prevalence helikobakterové infekce byl zaznamenán i v rozvinutých zemích, jakými jsou Holandsko^(248, 388), Finsko^(219, 371), Velká Británie^(165, 476), Německo⁽³⁹⁰⁾ a Řecko⁽⁷⁾. Tento pokles nelze uspokojivě vysvětlit jen pomocí fenoménu kohorty. Ve Finsku je pokles prevalence infekce *Helicobacter pylori* vysvětlován proběhlým projektem „screen and treat“, tedy aktivního vyhledávání a terapie infikovaných osob⁽³⁶⁹⁾. Avšak pokles prevalence helikobakterové infekce nelze spolehlivě vysvětlit ani excesivním podáváním antibiotik z nejrůznějších indikací. Prevalence infekce *Helicobacter pylori* je sice signifikantně nižší u pacientů s idiopatickým střevním zánětem, avšak ne u nemocných s chronickou obstrukční pulmonární nemocí, přestože jsou opakovaně léčeni antibiotiky⁽³⁶⁰⁾. Není rozdíl v prevalenci nemocných s Crohnovou chorobou, ať již byli v minulosti léčeni antibiotiky a sulfasalazinem či nikoli⁽¹⁵⁶⁾. Přítomnost helikobakterové infekce je stále významně vázána na nízký socio-ekonomický statut^(38, 146, 258, 299, 351).

Fenomén kohorty helikobakterové infekce (u osob narozených po konci II. světové války) byl zaznamenán v rozvinutých, avšak ne v rozvojových zemích^(30, 38, 360, 415).

V naší předchozí studii jsme neprokázali žádný fenomén kohorty, přestože prevalence helikobakterové infekce je mnohem nižší, než v rozvojových zemích. Jedná se patrně o vliv dalších určujících faktorů, jakými byly malé socio-ekonomické rozdíly v předchozí komunistické společnosti (v letech 1948 – 1989), velká násilná migrace populace v počátku padesátých let, a v neposlední řadě i dlouhodobý nepříznivý vliv znečištěného životního prostředí na populační kohorty v předchozí komunistické společnosti. Celková aktuální prevalence infekce *Helicobacter pylori* (41,6 %) v České republice je mnohem nižší, než bylo původně předpokládáno⁽⁴¹⁾.

Epidemiologické studie, zabývající se vztahem infekce *Helicobacter pylori* a tělesnou výškou, jsou kontroverzní. Podle některých autorů je patrný vztah mezi touto infekcí a malým vzrůstem dětí^(97, 353, 454), avšak jiní autoři^(47, 314, 466) neprokázali žádný vztah mezi těmito faktory. Výsledky a závěry všech publikovaných studií musí být hodnoceny s obezřetností. Je nezbytné rozlišit skutečný malý vzrůst od opožděného a zpomaleného růstu.

Výšku a tělesný růst ovlivňuje mnoho faktorů včetně chronického zánětu, výživy a závažných gastrointestinálních onemocnění⁽²⁸⁶⁾. Thomas et al.⁽⁴⁵⁴⁾ sledoval 190 dětí v Gambii od jejich narození ve dvou kohortách. Časná kolonizace *Helicobacterem pylori* byla asociována se sníženou hmotností a vzrůstem proti neinfikovaným osobám. Mezi skupinami nebyly žádné zavádějící socio-ekonomické nebo demografické rozdíly. Deficit bylo možné pozorovat až do věku 5 – 8 let. Bravo a kolektiv⁽³²⁾ sledovali 347 *Helicobacter pylori* negativních dětí ve věku 12 - 60 měsíců (testováno dechovým testem s ureou C¹³). Během prospektivního sledování během 2,5 let 105 (30%) dětí, které byly původně bez infekce na začátku studie získaly infekci *Helicobacter pylori*. Rychlost růstu byla signifikantně u infikovaných snížena (0,5 cm z rok). Passaro at al.⁽³⁴⁴⁾ zjistil, že třeba jen 2 měsíce po eradikaci (hodnoceno sérokonverzí) bylo možné pozorovat pomalý výškový nárůst. Důvod tohoto zjištění zůstává nejasný. Nicméně Naficy et al.⁽³¹⁴⁾ nezjistil žádný takový vztah mezi egyptskými dětmi po sérokonverzi. Infekce *Helicobacter pylori* nebyla u těchto sledovaných osob asociována ani s malnutricí. Ve studii z Guatemaly⁽³⁶⁴⁾ bylo vyšetřováno 211 dívek ve věku 5 - 10 let a jejich výška ve vztahu k hmotnosti byla zřetelně nižší u infikovaných osob *Helicobacterem pylori* a u osob se sníženým finančním příjmem. Infekce *Helicobacter pylori* nebyla ovlivněna nutričním stavem u sledovaných osob. Sood⁽⁴²¹⁾ v USA sledoval 257 dětí a zjistil, že *Helicobacter pylori* pozitivní děti jsou menší a hubenější než neinfikovaní. Autoři uzavírají, že antropometrické změny jsou způsobeny spíše socio-ekonomickými a etnickými faktory než infekcí *Helicobacter pylori*. Perri a spolupracovníci⁽³⁵³⁾ udávají významnou závislost mezi infekcí *Helicobacter pylori*, malým vzrůstem starších dětí, nízkými socio-ekonomickými podmínkami a vysokým počtem osob v domácnosti. Tyto souvislosti se snaží vysvětlit několik hypotéz: chronické systémové uvolňování cytokinů (zejména tumor necrosis faktor alfa) působí na růst. Nízký energetický příjem a/nebo malnutrice v kombinaci s nízkou socio-ekonomickou úrovní může být patogenetickým mechanismem zodpovědným za snížený růst. Choe a spolupracovníci⁽⁵⁸⁾ prokázali signifikantně nižší vzrůst u dětí, které měly současně infekci *Helicobacter pylori* a sideropenickou anemii. Autoři uzavírají, že infekce *Helicobacter pylori* provázející sideropenickou anemii, spíše než infekce samotná, může negativně ovlivňovat růst adolescentů. Podle dalších studií jsou oba faktory – infekce *Helicobacter pylori* i malý vzrůst dětí – nezávislými důsledky nízkých socio-ekonomických podmínek v dětství⁽⁴⁸⁹⁾. Zpomalení růstu *Helicobacter pylori* pozitivních dětí v období puberty prokázali i další autoři^(347, 353), a mohlo by být vysvětleno oddálením růstového vrcholu v období puberty. Pozdější menarche u *Helicobacter pylori* pozitivních dívek⁽³⁸⁹⁾ je ve shodě s tímto nálezem. Moayyedi a kol.⁽³⁰⁰⁾ zjistil, že ženy ve věku 40 - 49 let, infikované *Helicobacter*

pylori, jsou o 14 mm menší než neinfikované. Statisticky signifikantní rozdíly přetrvávají i po korelaci závislosti dle věku, etnika a socio-ekonomickým poměrům v dětství i současnosti. Navzdory tomu autoři uzavírají, že snížená výška v dospělosti může vyplývat z důvodu ostatních statistických chyb. Obdobný výsledek snížené výšky *Helicobacter pylori* pozitivních žen (nikoliv mužů) ve srovnání s *Helicobacter pylori* negativních, popsal také Murray a kol.⁽³¹³⁾. V této rozsáhlé populační studii (4742 osob ve věku 12 -64 let) byla infekce *Helicobacter pylori* častější u mužů (61%) než u žen (55%).

My jsme zjistili mírně nižší vzrůst u *Helicobacter pylori* pozitivních dětí do 15 let oproti *Helicobacter pylori* negativním osobám ve stejné věkové skupině. V ostatních věkových skupinách jsme žádné rozdíly neprokázali (tabulka 2, 3 a 6, graf 2, 3, 4). V souboru všech *Helicobacter pylori* pozitivních osob jsme zjistili vyšší index tělesné hmotnosti ve srovnání s *Helicobacter pylori* negativními subjekty (tabulka 2, 3 a 6, graf 2, 3, 4). Toto zjištění vysvětlujeme zejména rozdílným věkem obou skupin, *Helicobacter pylori* pozitivní osoby jsou signifikantně starší. Při srovnání věkových skupin podle dekád byl vyšší index tělesné hmotnosti u *Helicobacter pylori* pozitivních sledovaných osob ve věku 21 – 30 a 61 – 70 let. V literatuře jsme našli jak pozitivní^(66, 389), tak i negativní^(56, 227) zprávy o souvislosti infekce *Helicobacter pylori* a vyššího indexu tělesné hmotnosti a/nebo obezity. Eradikace infekce indukovala zvýšení indexu tělesné hmotnosti u průmyslových dělníků v Japonsku⁽¹³⁾. Obézní *Helicobacter pylori* pozitivní osoby trpí častěji symptomy gastroezofageálního refluxu ve srovnání se skupinou bez nadváhy⁽³¹¹⁾. Ghrelin je bílkovina přítomná v žaludeční sliznici, která jeví určité biologické aktivity včetně stimulace chuti k jídlu, příjmu potravy a uvolňování růstového hormonu. Byla studována ve vztahu k infekci *Helicobacter pylori* s kontroverzními výsledky^(142, 325). Žaludeční leptin, jiný regulační protein, může podle dalších autorů⁽¹⁴⁾ hrát roli v ovlivnění tělesné hmotnosti po eradikaci infekce *Helicobacter pylori*, tento fakt ale další studie vyvracejí⁽¹⁹⁷⁾. Podle jiných studií eradikace *Helicobacter pylori* může zlepšit některé nutriční parametry včetně nárůstu tělesné hmotnosti⁽¹³³⁾.

Pokud shrneme naše výsledky, zjistili jsme nižší tělesnou výšku u *Helicobacter pylori* pozitivních větších dětí a adolescentů ve srovnání se stejnými věkovými skupinami *Helicobacter pylori* negativních dětí. Odchyly indexu tělesné hmotnosti korelují spíše s věkem. Obezita je častější u *Helicobacter pylori* pozitivních osob ve vyšších věkových kategoriích⁽²¹⁰⁾.

Z celého souboru *Helicobacter pylori* pozitivních osob jsme vyčlenili pacienty se zvýšeným systolickým a diastolickým krevním tlakem a jednotlivé věkové podskupiny porovnali s *Helicobacter pylori* negativními osobami (tabulky 7 a 8 a grafy 15, 16, 17).

Rozdíly v hodnotách krevního tlaku jsou v obou skupinách opět závislé zejména na věku. Je třeba zdůraznit, že aktuální hodnoty krevního tlaku jsou ovlivněny řadou faktorů, především však kvalitou antihypertenzní léčby u nemocných se známou arteriální hypertenzí (nezjistili jsme rozdíly mezi *Helicobacter pylori* negativními a *Helicobacter pylori* pozitivními pacienty s arteriální hypertenzí v souboru námi vyšetřených osob). V literatuře jsou kontroverzní data o vztahu infekce *Helicobacter pylori* a hypertenze. V populační studii rozsáhlého souboru (Harvey a spolupracovníci) ⁽¹⁶⁴⁾ byl prokázán malý vliv infekce *Helicobacter pylori* na krevní tlak v rámci celé populace, střední systolický tlak byl vyšší u *Helicobacter pylori* pozitivních osob oproti *Helicobacter pylori* negativním. Ačkoli tato závislost byla statisticky signifikantní, autoři jej ohodnotili jako pravděpodobně klinicky nevýznamný, zřejmě vysvětlitelný dalšími neznámými zkreslujícími faktory. Ke stejným závěrům došla také Woodwardova studie ⁽⁴⁸⁸⁾. Tyto studie nezvažovaly prevalenci CagA kmenů a nehodnotily efekt eradikace *Helicobacter pylori* na hodnoty tlaku krve. Migneco a spolupracovníci ⁽²⁹⁵⁾ prezentují signifikantní pokles hodnot krevního tlaku (zejména diastolického) po úspěšné eradikační léčbě infekce *Helicobacter pylori*. Naše výsledky lze uzavřít s tím, že odchylky krevního tlaku korelují spíše s věkem.

Dechový test s ureou značenou ¹³C k průkazu *Helicobacter pylori* koreluje dle řady autorů s denzitou mikrobů v žaludečním prostředí ^(352, 409, 433). Tento názor má však i své odpůrce ⁽²⁴⁰⁾. Cílem našeho vyšetřování bylo stanovit hodnoty delta dechového testu s ¹³C-ureou ke stanovení infekce *Helicobacter pylori* u *Helicobacter pylori* pozitivních osob s příznaky dyspepsie a bez ní. Neshledali jsme žádné signifikantní rozdíly mezi hodnotami delta u asymptomatických *Helicobacter pylori* pozitivních osob a *Helicobacter pylori* pozitivních nemocných s izolovanou dlouhodobou dyspepsií (tabulka 12, graf 21).

Podle údajů uvedených ve strukturovaném zdravotním dotazníku trpělo 61 pacientů dlouhodobě (více než rok) dyspeptickými potížemi bez průkazu jakékoliv organické choroby či alarmujících příznaků. Předpokládáme, že se jedná o nemocné s funkční dyspepsií, ačkoli v podstatné části případů se jednalo o nevyšetřenou dyspepsii. U dalších 63 nemocných byla dyspepsie spojena s jinými subjektivními stesky, s další chorobou a/nebo s medikamentózní terapií. Dyspepsii u těchto nemocných považujeme za organickou či sekundární. Shledali jsme rozdíl v hodnotách delta mezi touto skupinou *Helicobacter pylori* pozitivních nemocných a mezi *Helicobacter pylori* pozitivními asymptomatickými jedinci. Uvedené zjištění je však nutno interpretovat velmi opatrně s ohledem na to, že těchto 63 nemocných tvoří velmi heterogenní skupinu s odlišnými faktory (známé organické postižení gastrointestinálního traktu, medikace nesteroidními antiflogistiky a dalšími medikamenty pro

různou komorbiditu apod.). Zjistili jsme rovněž významné rozdíly hodnot delta mezi *Helicobacter pylori* pozitivními muži a ženami, stejně jako mezi souborem dětí a adolescentů a dospělými osobami (tabulka 10, 11, 12, grafy 18, 19, 20). Klein a kolektiv⁽²⁰⁶⁾ prokázali zvýšenou hydrolýzu urey u mužů a vyjádřili předpoklad, že hodnota poměru $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ je významně ovlivněna endogenní produkcí oxidu uhličitého ($^{12}\text{CO}_2$ ve jmenovateli zlomku), která je větší u mužů než u žen⁽²⁰⁶⁾. Avšak podle jiné studie⁽⁴⁾ jsou výsledky dechových testů nezávislé na produkci oxidu uhličitého u jinak zdravých osob (na rozdíl od dětí s cystickou fibrózou) a/nebo v případě normálního metabolického obratu. Navíc při analýze prováděné metodou hmotnostní spektrometrie nejsou hodnoty delta ovlivněny koncentrací oxidu uhličitého, protože jsou měřeny jednotlivé částice (na rozdíl od infračervené spektrometrie). Podle poznatků z naší předchozí studie⁽²¹²⁾ předpokládáme, že různé časy kulminace dechového testu u mužů a žen jsou tím nejpravděpodobnějším vysvětlením námi zjištěných rozdílů hodnot delta mezi muži a ženami. Koskenpato⁽²¹⁷⁾ popsál, že vysoké hodnoty delta jsou spojeny s antrální *Helicobacter pylori* pozitivní chronickou gastritidou a funkční dyspepsií (v podskupině 36 pacientů z celkového počtu 136 osob). Tito nemocní udávali zlepšení symptomů jeden rok po úspěšné léčbě infekce *Helicobacter pylori*. Ve shodě s naší prací neshledal Braden⁽²⁸⁾ ve své studii na 1 500 osobách žádnou spojitost mezi dyspeptickými symptomy a hustotou žaludeční kolonizace *Helicobacterem pylori*. Chang⁽⁵⁵⁾ provedl studii na 100 nemocných s dyspepsií (pomocí dechového testu s ^{13}C -ureou) a dospěl k závěru, že nemocní s funkční dyspepsií a vysokými hodnotami delta ($> 58,2$) mohou profitovat z eradikační léčby *Helicobacter pylori*. Franceschi⁽¹²⁷⁾ udává zvýšenou frekvenci a intenzitu dyspeptických symptomů v závislosti na hodnotách delta. Navzdory recentním studiím a následným metaanalýzám nejsou v současné době dostupné přesvědčivé důkazy o příčinném vztahu mezi *Helicobacter pylori* a funkční dyspepsií⁽⁴⁴⁹⁾. Pokud shrneme výsledky naší studie, neshledali jsme žádné rozdíly hodnot delta mezi asymptomatickými *Helicobacter pylori* pozitivními osobami a *Helicobacter pylori* pozitivními pacienty s izolovanou dlouhodobou dyspepsií. Naše výsledky nepodporují teorii, která považuje nadprodukcii urey v žaludku za příčinný faktor dyspeptických symptomů.

Sociální demografické faktory spojené s funkční dyspepsií jsou předmětem dlouhodobého výzkumu^(118, 186, 233, 439). V naší sestavě osoby, které byly hodnoceny jako zdravé, žijí častěji ve velkých městech, ve srovnání s ostatními skupinami. Osoby na vesnici mají častěji různé zdravotní potíže a/nebo choroby bez dyspepsie, tato skupina probandů je současně i starší, tyto osoby mají nižší vzdělání rodičů i svoje vlastní. Probandi našeho projektu, kteří sami sebe hodnotí jako zdravé, žijí častěji ve velkých městech, jejich rodiče i

oni mají vyšší vzdělání. Ve studii DIGEST prevalence dyspepsie v závislosti na vzdělání, rodinném stavu, zaměstnání a ekonomickém příjmu kolísala podle typu různých dyspeptických obtíží a mezi jednotlivými zeměmi, a frekvence dyspeptických obtíží byla vyšší u kuřáků a konzumentů kávy, nezávisela na konzumaci alkoholu ⁽⁴²³⁾. Podle Rydena mají dyspepsii častěji lidé s nižším vzděláním, kouřením a alkoholismem ⁽³⁹⁷⁾. Kuřácké zvyky i přes optické trendy (graf 27) nepůsobí v jednotlivých skupinách signifikantní rozdíly. V literatuře jsou údaje kontroverzní, některými autory souvislost zjištěna byla ^(398, 447), jinými nebyla ⁽⁴⁵⁰⁾. Zajímavé rozdíly jsme v naší studii zjistili při rozdělení podle rodinného stavu vyšetřených. Podle literatury stoupající věk, neženatý stav (svobodný, rozvedený, ovdovělý) a sociální nesoulad byly spojeny s vyšší frekvencí a tíží dyspeptických potíží ^(446, 448). Fenomén sociálního nesouladu (social incongruity), který je definován jako současná přítomnost znaků různých sociálních tříd (např. bydlení nízké kvality na předměstí, zaměstnání, vyšší vzdělání), je spojen s chronickými potížemi a psychickou tenzí ⁽³⁸⁴⁾. V naší sestavě osoby, které samy sebe řadí do vyšší socio-ekonomické skupiny, jsou statisticky významně častěji bez dyspepsie. Nepříznivé psychosociální faktory jsou spojeny s nepříznivou prognózou funkční dyspepsie ^(384, 331).

Dosažené výsledky svědčí o tom, že prevalence dyspepsie je v České republice srovnatelná nebo mírně nižší než v zemích západní Evropy a nižší než v USA. Mezi osobami s dyspepsií a bez dyspepsie nebyl zjištěn rozdíl v prevalenci infekce *Helicobacter pylori*. Nepochybně i v naší populaci se uplatňují psychosociální a demografické faktory (bydliště, vzdělání, ekonomické postavení, a jiné).

5. Závěry

- Prevalence *Helicobacter pylori* ukazuje mírný nesignifikantní pokles ve věkové kategorii 15 - 24 let proti kategorii 4 -14 let a následuje postupný nárůst ve vyšších věkových kategoriích. Nejistili jsme fenomén kohorty. Neprozkázali jsme statisticky signifikantní rozdíl mezi muži a ženami. Prokázali jsme inverzní korelaci mezi socio-ekonomickým postavením (stupněm vzdělanosti, velikostí rodiny a hustotou zabydlení) s pozitivitou *Helicobacter pylori*. Prokázali jsme silnou inverzní korelaci mezi prevalencí *Helicobacter pylori* a vlastním vzděláním, vzděláním rodičů a zejména matky. Mezi negativními a pozitivními vyšetřeními byl zjištěn rozdíl v úrovni bydlení v dětství. Byla zjištěna signifikantní korelace mezi aktuálním kouřením a prevalencí infekce *Helicobacter pylori*.
- Zjistili jsme relativně silnou a statisticky signifikantně negativní asociaci positivity *Helicobacter pylori* s tělesnou hmotností, která byla zvláště vyjádřená a statisticky signifikantní u mladších věkových skupin. Pozitivita *Helicobacter pylori* je také asociovaná s mírně nižším indexem tělesné hmotnosti (kg/m^2) u dětí do 15 let věku a s vyšší průměrnou hodnotou indexu tělesné hmotnosti u sledovaných osob starších 15 let. Obezita je častější u *Helicobacter pylori* pozitivních pacientů, zejména ve vyšších věkových skupinách. Odchytky indexu tělesné hmotnosti a krevního tlaku korelují spíše s věkem.
- Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly hodnot delta mezi asymptomatickými *Helicobacter pylori* pozitivními osobami a *Helicobacter pylori* pozitivními pacienty s izolovanou dlouhodobou dyspepsií. Naše výsledky nepodporují teorii, která považuje nadprodukcii amoniaku v žaludku za příčinný faktor dyspeptických symptomů. Mezi osobami s dyspepsií a bez dyspepsie nebyl zjištěn rozdíl v prevalenci infekce *Helicobacter pylori*.
- Celková prevalence dyspepsie v České republice je 12,6 %, 6,6 % má dlouhodobé dyspeptické obtíže jako jediný zdravotní problém, 6% má dyspepsii spolu s různými jinými zdravotními obtížemi nebo chorobami. Prevalence dyspepsie je srovnatelná nebo mírně nižší než v zemích západní Evropy a nižší než v USA. Nepochybně i v naší populaci se uplatňují psychosociální a demografické faktory (bydliště, vzdělání, ekonomické postavení, a jiné).

6. *Literatura*

1. Abdelmouttaleb I, Danchin N, Ilardo C, Aimone-Gastin I, Angioi M, Lozniewski A, Loubinoux J, Le Faou A, Gueant JL. C-reactive protein and coronary artery disease: additional evidence of the implication of an inflammatory process in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 1999; 137: 346-55
2. Aguemon BD, Struelens MJ, Massougbodji A, Ouendo EM. Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in urban and rural Beninese populations. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 611-617
3. Alkout AM, Ramsay EJ, Mackenzie DA, Weir DM, Bentley AJ, Elton RA, Sutherland S, Busuttil A, Blackwell CC. Quantitative assessment of IgG antibodies to *Helicobacter pylori* and outcome of ischaemic heart disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 271-274
4. Amarri S, Coward WA, Harding M, Weaver LT. Importance of measuring CO₂-production rate when using breath tests to measure fat digestion. *Br J Nutr* 1998; 79: 541-545
5. Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, Delle Fave G. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut* 2003; 52: 496-501
6. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma: A critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. *Hum Pathol* 1994; 25: 994-1005
7. Apostolopoulos P, Vafiadis-Zouboulis I, Tzivras M, Kourtessas D, Katsilambros N, Archimandritis A: *Helicobacter pylori* infection in Greece: the changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile. *BMC Gastroenterology* 2002; 2: 11
8. Arachchi JHS, Kalra V, Lal B, Bhatia V, Baba CS, Chakravarthy S, Rohatci S, Sarma PM, Mishra V, Das B, Ahuja V: Prevalence of duodenal ulcer-promoting gene (dupA) of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer in North Indian population *Helicobacter* 2007; 12: 591-597
9. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, Bolling-Sternevald E, Engstrand L, Vieth M, Stolte M, Talley NJ, Agréus L. Peptic ulcer disease in a general adult population. The Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 1025-34
10. Aromaa A, Kosunen TU, Knekt P, Maatela J, Teppo L, Heinonen OP, Härkönen M, Hakama MK. Circulating anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen I level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 142-149
11. Atherton J, Covacci A: Pathogenic properties of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroent* 1997; 13, Suppl 1: 20-24
12. Avenaud P, Marais A, Monteiro L, et al. Detection of *Helicobacter* species in the liver of patients with and without primary liver carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1431-9
13. Azuma T, Suto H, Ito Y, Muramatsu A, Ohtani M, Dojo M, Yamazaki Y, Kuriyama M, Kato T. Eradication of *Helicobacter pylori* infection induces an increase in body mass index. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16, Suppl 2: 240-244

14. Azuma, T, Suto H, Ito Y, Ohtani M, Dojo M, Kuriyama M, Kato T. Gastric leptin and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2001; 49, 324-329
15. Baccaglini L, Schoenbach VJ, Poole C, McKaig RG, Ibrahim J, Baric RS, Wiesen C. Association between herpes simplex virus type 1 and *Helicobacter pylori* in US adolescents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 63-69
16. Bamford KB, Andersen L: Host response. *Curr Opin Gastroent* 1997; 13, Suppl 1: 25-30
17. Basili S, Vieri M, Di Lecce VN, Maccioni D, Marmifero M, Paradiso M, Labbadia G, Spada S, Cordova C, Alessandri C. Association between histological diagnosis of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease: results of a retrospective study. *Clin Ter* 1998; 149: 413- 417
18. Basili S, Vieri M, Paradiso M, Labbadia G, Marmifero M, Maccioni D, Di Lecce N, Ferro D, Alessandri C. *Helicobacter pylori* and coagulation in patients without coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1999;145 Suppl. 1: S22
19. Beevers DG, Lip GY, Blann AD. Salt intake and *Helicobacter pylori* infection. *J Hypertens*, 2004; 22, 1475-1477
20. Bertalot G, Montresor G, Tampieri M., Súasiano A., Pedroni M., Milanesi B, Favret M., Manca N Negrini R. Decrease in thyreoid autoantibodies after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 650-652
21. Bielanski W, Plonka M, Dobrzanska M, Kaminska A, Loster B, Konturek SJ. Extragastic disorders and *H. pylori* infection. Epidemiological study in Polish urban population. *Gut* 1999; 45: Suppl 1: A87
22. Bielanski W. Epidemiological study on *Helicobacter pylori* infection and extragastroduodenal disorders in Polish population. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 723-733
23. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, Hood S, McColl KE, Hillis WS. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. *Eur Heart J* 1998; 19: 387-94
24. Blaser MJ, Berg DE. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *J Clin Invest* 2001; 107: 767-73
25. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, Stemmermann GN, Nomura A. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing CagA is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 1995; 55: 2111-15
26. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, Yang CS, Zheng SF, Gail M, Li GY. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, 85, 1483-1492
27. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, Louw JA, Stubberöd A, Theodórs A, Sundin M, Bolling-Sternevald E, Junghard O. Lack of Effect of Treating *Helicobacter pylori* Infection in Patients With Nonulcer Dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81

28. Braden B, Caspary WF, Lembcke B. Density of gastric *Helicobacter pylori* colonization is not associated with occurrence of dyspeptic symptoms. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2120-2123
29. Braden, B. Instruments, p. 5-8. In Perri, F., Andriulli, A. (Eds), *Clinical Application of Breath Tests in Gastroenterology and Hepatology*. Rome: International University Press, 1998
30. Bradhan, PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clin Infect Dis* 1997; 25, 973-978
31. Bradhan, PK. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clin Infect Dis* 1997; 25, 973-978
32. Bravo LE, Mera R, Reina JC, Pradilla A, Altaze A, Fonham E, Correa P. Impact of *Helicobacter pylori* infection on growth of children: A prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 614-619
33. Bravo LE, Realpe JL, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2380-2383
34. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G: Inverse graded relation between alcohol consumption and active infection with *Helicobacter pylori*. *Amer J Epidemiol* 1999; 149: 571-576
35. Brinton W: *On the Pathology, Symptoms and Treatment of Ulcers of the Stomach*. A facsimile of the first edition (1857). Abington: Oxford Historical Book, 199039
36. Brooks JJ, Enterline HT: Primary gastric lymphomas: A clinicopathologic study of 58 cases with long-term follow-up and literature review. *Cancer* 1983; 51:701-711
37. Brown LM, Thomas TL, Ma JL, et al. *Helicobacter pylori* infection in rural China: exposure to domestic animals during childhood and adulthood. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 686-91
38. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22, 283-297
39. Bureš J a Pracovní skupina pro studium *Helicobacter pylori* při ČGS ČLS JEP: Infekce *Helicobacter pylori*. Doporučený postup České gastroenterologické společnosti ČSL JEP pro dospělé. http://www.cgs-cls.cz/zc/img/Cgs-cls/infekce_helicobacter_pylori.doc
40. Bureš J, Burešová E, Rejchrt S: Imunologické aspekty infekce *Helicobacter pylori*. *Acta Med Suppl* 2002; 45: 3-10
41. Bureš J, Kopáčova M, Koupil I, Voříšek V, Rejchrt S, Beránek M, Seifert B, Pozler O, Živný P, Douda T, Kolesárová M, Pintér M, Palička V, Holčík J; European Society for Primary Care Gastroenterology. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in the Czech Republic. *Helicobacter* 2006; 11: 56-65
42. Bureš J, Plíšková L, Živný P, Rejchrt S, Široký M, Palička V. Topical duodenal and gastric mucosal production of interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis alfa and interleukin-2-soluble receptor in *Helicobacter pylori* positive and negative patients. A pilot study. *Gut* 1996; 39, Suppl 2: A39-A40
43. Bureš J. Gastroenterologie založená na důkazech. Jak ovlivňuje naše rozhodování při léčbě refluxní choroby jícnu a vředové choroby duodena. *Postgrad Med* 2003; 5: 525-529

44. Bureš J. *Helicobacter pylori*, nesteroidní antiflogistika, peptický vřed a terapeutické souvislosti. *Bulletin HPB* 10; 2002, Suppl 1: 95-96
45. Bureš, J., Dítě, P., Kopáčová, M., et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in Czech republic – preliminary data based on ¹³C-urea breath tests in 389 symptom-free persons. *Gut* 1999; 45: 106
46. Byrne MF, Kerrigan SW, Corcoran PA, Atherton JC, Murray FE, Fitzgerald DJ, Cox DM. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1846-54
47. Cacciari E, Menegatti M, Salardi S, Ali A, Stella FA, Figura N, Landi F, Holton J, Farinelli S, Cuccaro V, Miglioli M, Vaira D. *Helicobacter pylori* infection and cytotoxic antigen associated gene “A” status in short children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999; 12: 197-201
48. Calam J: *Clinicians’ Guide to Helicobacter pylori*. London: Chapman & Hall Medical, 1996
49. Calvert R, Randerson J, Evans P, Cawkwell L, Lewis F, Dixon MF, Jack A, Owen R, Shiach C, Morgan GJ. Genetic abnormalities during transition from *Helicobacter pylori*-associated gastritis to low-grade MALToma. *Lancet* 1995; 345: 26-27
50. Can F, Yilmaz Z, Demirbilek M, Bilezikci B, Kunefeci G, Atac FB, Selcuk H, Arslan H, Boyacioglu S, Sahin FI. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and determination of clarithromycin resistance by fluorescence in situ hybridization from formalin-fixed, paraffin-embedded gastric biopsy specimens. *Can J Microbiol* 2005; 51: 569-73
51. Cardenas VM, Mulla ZD, Ortiz M, Graham DY. Iron deficiency and *Helicobacter pylori* infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 127-34
52. Cavallaro LG; Egan B, O’Morain C, Di Mario F. Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl. 1: 36.-39
53. Chakravorty M, Ghosh A, Choudhury A, Santra A, Hembrum J, Roychoudhury S. Interaction between IL1B gene promoter polymorphisms in determining susceptibility to *Helicobacter pylori* associated duodenal ulcer. *Hum Mutat* 2006; 27: 411-419
54. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20, Suppl 7: 31-39
55. Chang YW, Min SK, Kim KJ, Han YS, Lee JH, Dong SH, Kim HJ, Kim BH, Lee JI, Chang R. Delta ¹³C -urea breath test value is a useful indicator for *Helicobacter pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 18: 726-731
56. Cho I, Blaser MJ, Francois F, Mathew JP, YE XY, Goldberg JD, Bini EJ. *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 579-584
57. Choe YH, Kim SK, Hong YC. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency: seroprevalence study in 937 pubescent children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 178
58. Chong SK, Lou Q, Zollinger TW, Rabinowitz S, Jibaly R, Tolia V, Elitsur Y, Gold BD, Rosenberg A, Johnson A, Elkayam O, Rosenthal P, Gilger M, Li BU, Peacock JS. The seroprevalence of *Helicobacter pylori* in a referral population of children in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98, 2162-2168

59. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Perez-Perez GI, Schoenberg JB, Stanford JL, Rotterdam H, West AB, Fraumeni JF Jr. An inverse relation between cagA strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res.* 1998; 58(4): 588-90
60. Churin Y, Al-Ghoul L, Kepp O, et al. *Helicobacter pylori* CagA protein targets the c-Met receptor and enhances the motogenic response. *J Cell Biol* 2003; 161: 249-255
61. Cockburn M, Cox B. The effect of measurement error on the determination of *Helicobacter pylori* prevalence. *Epidemiology* 1997; 8: 205-209
62. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz Wh. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *Br Med J* 2000; 320: 1240-1243
63. Consolazio A, Borgia MC, Ferro D, Iacopini F, Paoluzi OA, Crispino P, Nardi F, Rivera M, Paoluzi P. Increased thrombin generation and circulating levels of tumour necrosis factor-alpha in patients with chronic *Helicobacter pylori*-positive gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 289-94
64. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology* 2003; 124: 47-56
65. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000, 92, 1881-1888
66. Coyle WJ, Sedlack RE, Nemecek R, Peterson R, Duntemann T, Murphy M, Lawson JM. Eradication of *Helicobacter pylori* normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2885-9
67. Crabtree JE, Shallcross TM, Heatley RV, Wyatt JI. Mucosal tumour necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Gut* 1991; 32: 1473-7
68. Crabtree JE, Spencer J: Immunologic aspects of *Helicobacter pylori* infection and malignant transformation of B-cells. *Sem Gastrointest Dis* 1996; 7: 30-40
69. Crabtree JE, Wyatt JI, Trejdosiewicz LK, Peichl P, Nichols PH, Ramsay N, Primrose JN, Lindley IJ. Interleukin-8 expression in *Helicobacter pylori* infected, normal, and neoplastic gastroduodenal mucosa. *J Clin Pathol* 1994; 47: 61-6
70. Crabtree JE: Role of cytokines in pathogenesis of *Helicobacter pylori* – induced mucosal damage. *Dig Dis Sci* 1998; 43, Suppl: 46S - 55S
71. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepulveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A, Camilleri M: Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 279-289
72. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut* 1997; 41: 8-13
73. Cutler AF, Prasad VM, Santogade P. Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. *Am J Med* 1998; 105: 18-20
74. D'Elia MM, Andersen LP, Del Prete G: Inflammation and host response. *Curr Opin Gastroent* 1998; 14, Suppl 1: S15-S19

75. Danesh J, Koreth J, Youngman L, Collins R, Arnold JR, Balarajan Y, McGee J, Roskell D. Is *Helicobacter pylori* a factor in coronary atherosclerosis? *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1651
76. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: meta-analysis of 18 studies. *Br Med J* 1998; 316: 1130-1132
77. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or cytomegalovirus: population based study of coronary heart disease. *Heart* 1999; 81: 245-247
78. Danesh J, Youngman L, Clark S, Parish S, Peto R, Collins R. *Helicobacter pylori* infection and early onset myocardial infarction: case control and sibling pairs study. *BMJ* 1999; 319: 1157-62
79. Danesh J. Coronary heart disease, *Helicobacter pylori*, dental disease, *Chlamydia pneumoniae*, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999; 138: 434-437
80. Davies GR, Banatvala A, Collins CE, Sheaff MT, Abdi Y, Clements L, Rampton DS: Relationship between infective load of *Helicobacter pylori* and reactive oxygen metabolite production in antral mucosa. *Scand J Gastroent* 1994; 29: 419-424
81. De Bernard M, Papini E, de Fiippis V. Low pH activates the vacuolating toxin of *Helicobacter pylori*, which becomes acid and pepsin resistant. *J Biol Chem* 1995; 270: 23937-23940
82. De Luis DA, Lahera M, Canton R, Boixeda D, San Roman AL, Aller R, de La Calle H. Association of *Helicobacter pylori* infection with cardiovascular and cerebrovascular disease in diabetic patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 1129-1132
83. De Luis DA, Varela C, de La Cykle H., Canton R, de Argila CM, San Roman AL, BoixedaD. *Helicobacter pylori* infection is markedly increased in patients with autoimmune atrophic thyroiditis. *J.Clin.Gastroenterol* 1998; 26: 259-263
84. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1-15
85. Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, Alvarez F, Russo P, Seidman E. Accuracy of the 13C-urea breath test in diagnosing *Helicobacter pylori* gastritis in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 59-62
86. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83: 2049-053
87. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Barbosa J, Guilherme M, Moreira-Dias L, Lomba-Viana H, Silva R, Abreu N, Lomba-Viana R. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia* 2004; 6: 449-456
88. Dítě, P., Hep, A., Dolina, J., Ševčíková, A., Novotný, I., Štroblová, H., Kunovská, M., Münzová, H., Pokorný, A. Prevalence infekce *Helicobacter pylori* v ČR – region jižní Morava. *Vnitř Lék* 1998; 44: 132-134

89. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181
90. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002; 51: 130-131
91. Domínguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1997; 40: 459-462
92. Douglas B, Nelson DB, Murdoch M, Sandozi IK, Dalmaso A, Crabtree JE, Ho SB. Dyspepsia is associated with caga-positive *Helicobacter pylori* *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3412-3417
93. Drake IM, Davies MJ, Mapstone NP, Dixon MF, Schorah CJ, White KL, Chalmers DM, Axon AT: Ascorbic acid may protect against human gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals. *Carcinogenesis* 1996; 17: 559-562
94. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-741
95. Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Mégraud F, Dzierzanowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl.1: 6-13
96. Ekesbo R, Nilsson PM, Lindholm LH, Persson K, Wadström T. Combined seropositivity for *Helicobacter pylori* and *Clebsiella pneumoniae* is associated with age, obesity and social factors. *J Cardiovasc Risk* 2000; 7: 191-195.
97. Elitsur Y, Yahav J. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics. *Helicobacter* 2005; 10 Suppl 1: 47-53.
98. Elizalde JI, Perez-Pujol S, Heras M, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on platelet activation and disease recurrence in patients with acute coronary syndromes. *Helicobacter* 2004; 9: 681-689
99. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, Stanford JL, Mayne ST, Goedert J, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Chow WH. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;124: 1193-201
100. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43: 327-33
101. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 387-393
102. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 643-654
103. Emilia G, Longo G, Luppi M *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 812-814
104. Engstrand L, de Korwin JD: Immunological aspects. *Curr Opin Gastroent* 1996; 12, Suppl 1: 21-23
105. Epple HJ, Kirstein FW, Bojarski C, Frege J, Fromm M, Riecken EO, Schulzke JD. ¹³C-Urea breath test in *Helicobacter pylori* diagnosis and eradication: correlation to

- histology, origin of false results, and influence of food intake. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 308-14
106. EUROGAST Study Group: An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-1362
 107. Evans DJ, Evans DG, Takemura T, Nakano H, Lampert HC, Graham DY, Granger DN, Kviety PR: Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. *Infect Immun* 1995; 63: 2213-2220
 108. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT, Gidding S, Green LA, Ingelfinger JR, Lauer RM, Morgenstern BZ, Portmon RJ, Prineas RJ, Rocchini AP, Rosner B, Sinaiko AR, Stettler N, Urbina E, Roccella EJ, Hoke T, Hunt CE, Grave G, Pearson G, Karimbakas J, Horton A. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents- Pediatrics 2004; 114
 109. Farrow DC. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev* 1998; 7: 97-102
 110. Farsak B, Yildirim A, Akyon Y, Pinar A, Oc M, Boke E, Kes S, Tokgozoglu L. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4408-4411
 111. Fennerty M. B. Review article: *Helicobacter pylori* and uninvestigated dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 1): 52-57
 112. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0, Lyon, IARC Press, 2004
 113. Ferrero RL, Thiberge JM, Kansau I, Wuscher A, Huerre M, Labigne A: The GroES homolog of *Helicobacter pylori* confers protective immunity against mucosal infection in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 6499-6503
 114. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, Capelinha AF, Quint W, Caldas C, van Doorn LJ, Carneiro F, Sobrinho-Simões M.. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: An opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1680-1687
 115. Figura A, Di Chirano G, Lore F, Gustino E, Gagnoli A, Cataldo D, Piance R, Vaira D, Biaciardi L, Krisodhullu S, Lenzi C, Torricelli V, Orlandini G, Gennari C. The infection by *Helicobacter pylori* strains expressing CagA is highly prevalence in women with autoimmune thyroid disorders. *J Physiol Pharmacol.* 1999; 50: 817-826
 116. Figura N, Tabaqchali S: Bacterial pathogenic factors. *Curr Opin Gastroent* 1996; 12, Suppl 1: 11-15
 117. Fischbacher CM, Blackwell CC, Bhopal R, Ingram R, Umwin NC, White M. Serological evidence of *Helicobacter pylori* infection in UK South Asian and European populations: implications for gastric cancer and coronary heart disease. *J Infect* 2004; 48: 168-174
 118. Fischler B, Tack J, De Gucht V, Shkedy ZI, Persoons P, Broekaert D, Molenberghs G, Janssens J. Heterogeneity of symptom pattern, psychosocial factors, and pathophysiological mechanisms in severe functional dyspepsia. *Gastroenterology.* 2003; 124: 903-910
 119. Fixa B, Komárková O, Melichar B, Krejsek J, Mégraud F. Výskyt infekce *Helicobacter pylori* u české dospělé populace. *Čes Slov Gastroent* 1995; 49: 83-85

120. Fixa B, Komárková O, Nožička Z. Does exist a difference between the prevalence of the main dyspeptic complaints in patients with functional dyspepsia having *Helicobacter pylori* and those without? *Gut* 2002; 51, Suppl 3: A187
121. Fixa B, Komárková, O. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in various gastroduodenal disorders. Critical view on the basis of sufficient numbers of patients. *Čs Gastroenterol* 1993; 47: 57-58
122. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester: John Wiley & Sons
123. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F.: Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective evaluation. *Br Med J* 1991; 302: 1302-1305
124. Fox JG, Beck P, Dangler CA, Whary MT, Wang TC, Shi HN, Nagler-Anderson C. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *Helicobacter*-induced gastric atrophy. *Nat Med* 2000; 6: 536-42
125. Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z, et al. Hepatic *Helicobacter* species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 755-63
126. Fox JG, Shen Z, Feng F, Dufour JF, Kaplan MM, Dewhi F. Enterohepatic *Helicobacter* spp. identified from humans with primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998; 43 Suppl. 2: A3
127. Franceschi F, Armuzzi A, Cremonini F, Carloni E, Zocco MA, Di Caro S, Padalino C, Genta RM, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Delta 13CO₂ excretion and expression of dyspeptic symptoms in patients evaluated for *Helicobacter pylori* infection by 13C-urea breath test. *Dig Dis Sci*, 2002; 47: 804-808
128. Franchini M., Venerik.: *Helicobacter pylori* infection and immune thrombocytopenic purpura: an update, *Helicobacter* 2004; 9: 342-346
129. Franzin G, Zamboni G, Savio A. Gastric MALT low-grade lymphoma: Follow-up study after eradication of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1996; 110: A109
130. Frenck RW Jr, Clemens J. *Helicobacter* in the developing world. *Microbes Infect* 2003; 5: 705-713
131. Fujimura S, Kato S, Kawamura T. *Helicobacter pylori* in Japanese river water and its prevalence in Japanese children. *Lett Appl Microbiol* 2004; 38: 517-521
132. Funkhouser EM, Sharp GB. Aspirin and reduced risk of esophageal carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 1116 -1119
133. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Takashima M, Hanai H. Effect of *Helicobacter pylori* infection and its Eradication on nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 799-780
134. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after Eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878
135. Gasbarrini A, Franceschi F, Boixeda de Miquel D, Martin-de-Argila C, Gasbarrini G. Role of *Helicobacter pylori* in extradigestive diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 1999; 15: Suppl 1, S29-S33

136. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Gatta, L., Vakil, N., Ricci, C., Osborn, JF., et al. A rapid, low dose, 13C-urea tablet for the detection of *Helicobacter pylori* infection before and after treatment. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 17, 793-798
137. Ge Z, Hiratsuka K, Taylor DE: Nucleotide sequence and mutational analysis indicate that two *Helicobacter pylori* genes encode a p-type ATPase and a cation-binding protein associated with copper transport. *Mol Microbiol* 1995; 15: 97-106
138. Gillum RF. Infection with *Helicobacter pylori*, coronary heart disease, cardiovascular risk factors, and systemic inflammation: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Natl Med Assoc* 2004; 96: 1470-6
139. Gisbert JP, Benito, LM, Lara S, Vazquez A, Jimenez I, Pajares JM. 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: are basal samples necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2000; 12, 1201-1205
140. Gisbert JP, de la Morena F, Abreira V. Accuracy of Monoclonal Stool Antigen Test for the Diagnosis of *H. pylori* Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1921-1930
141. Goh KL. Differences in prevalence of *Helicobacter pylori* and disease outcomes according to race/ environmental factors in Southes Asia. In *Helicobacter pylori. Basic Mechanismus to Clinical Cure* 2000. Dodrecht: Kluwer Academic Publisher 2000.
142. Gokcel A, Gumurdulu Y, Kayaselcuk F, Serin E, Ozer B, Ozsahin AK, Guvener N. *Helicobacter pylori* has no effect on plasma ghrelin levels. *Eur J Endocrinol* 2003; 148: 423-426
143. Gonzale Perez A, Garcia Rodriguez LA, Lopez-Ridaura R. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cancer sites other than the colon and rectum: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2003; 3: 28
144. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 561-569
145. Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, Boutton TW. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the 13C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-1177
146. Graham DY, Malaty HM, Cole RA, Martin RF, Klein PD. Simplified 13C-urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2001; 96, 1741-1745
147. Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ. Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501
148. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, el-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1005-1009
149. Graham DY, Opekun AR, Jogi M, Yamaoka Y, Lu H, Reddy R, El-Zimaity HM. False negative urea breath tests with H₂-receptor antagonists: Interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter* 2004; 9: 17-27
150. Graham DY, Reddy S. Rapid detection of anti-*Helicobacter pylori* IgG in urine using immunochromatography. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 699-702

151. Graham DY. Helicobacter pylori: its epidemiology and its role in duodena ulcer disease. *J. Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 105-113
152. Grau MV, Rees JR, Baron JA. Chemoprevention in Gastrointestinal Cancers: Current Status. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98, 281-287
153. Gubina M, Newell DG, Hawtin PR, Avšič-Županc T, Križman I. Helicobacter pylori IgG antibodies in an asymptomatic Slovenian population. *Zdrav Vestn* 1991: 60, 449-452
154. Gunn M, Stephens JC, Thomson JR, Rathbone BJ, Samani NJ. Significant association of CagA positive Helicobacter pylori strains with risk of premature myocardial infarction. *Heart* 2000; 84: 267-71
155. Gurbuz AK, Ozel AM, Yazgan Y, Cehk M, Yildirim S. Oral colonization of Helicobacter pylori: risk factors and response to Eradication therapy. *South Med J* 2003; 96: 244-7
156. Guslandi M, Fanti L, Testoni PA. Helicobacter pylori seroprevalence in Crohn's disease: lack of influence by pharmacological treatment. *Hepatogastroenterology* 2002; 49: 1296-1297
157. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee RK. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49: 969-988
158. Hahm KB, Song YJ, Oh TY, Lee JS, Surh YJ, Kim YB, Yoo BM, Kim JH, Han SU, Nahm KT, Kim MW, Kim DY, Cho SW. Chemoprevention of Helicobacter pylori-associated gastric carcinogenesis in a mouse model: Is it possible? *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 82-94
159. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Kawanishi M. High incidence of reflux esophagitis after eradication therapy for Helicobacter pylori: Impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 729-35
160. Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O, Evans DJ Jr, Lindgren A, Bergström R, Andersson B, Athlin L, Bendtsen O, Tracz P. Helicobacter pylori infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-103
161. Hansson LR, Engstrand L, Nyrén O, Lindgren A. Prevalence of Helicobacter pylori infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 885-888
162. Harris A. Dyspepsia and Helicobacter pylori: test, treat or investigate? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11, Suppl 1: S31-S35
163. Harris AW, Misiewicz JJ: Helicobacter pylori. Oxford: Blackwell Healthcare Commun, 1996
164. Harvey R, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J. Effect of Helicobacter pylori infection on blood pressure: a community based cross sectional study. *Br Med J* 2001; 323, 264-265
165. Harvey RF, Spence RW, Lane JA, Nair P, Murray LJ, Harvey IM, Donovan J. Relationship between the birth cohort pattern of Helicobacter pylori infection and the epidemiology of duodenal ulcer. *Q J Med* 2002: 95, 519-525
166. Hashino S, Mori A, Suzuki S, Izumiyama K, Kahata K, Yonezumi M, Chiba K, Kondo T, Ota S, Toyashima N, Kato N, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. Platelet recovery in

- patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *Int J Hematol* 2003; 77: 188-191
167. Hatz R, Bayerdörffer E, Lehn A, Enders G: Immune response in *Helicobacter pylori* infection. *Clin Immunother* 1994; 2: 295-306
 168. Havlasová J, Bureš J, Rejchrt S, Voxová B, Krejsek J: Protilátky proti antigenu CagA *Helicobacter pylori*. *Čas Lék čes* 1998; 137: 404-409
 169. Hayashi S, Sugiyama T, Asaka M, Yokota K, Oguma K, Hirai Y: Modification of *Helicobacter pylori* adhesion to human gastric epithelial cells by antiadhesion agents. *Dig Dis Sci* 1998; 43, Suppl: 56S-60S
 170. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34, Suppl 231: 38-47
 171. *Helicobacter pylori*. An Atlas. P Malfertheiner, P Michetti, A Price, eds. London: Science Press, 1996
 172. *Helicobacter pylori*: Basic Mechanisms to Clinical Cure. RH Hunt, GNJ Tytgat, eds. Dordrecht: Kluwer Acad Publ, 1994
 173. Hep A, Pospíšilová J, Dolina J, Prášek J, Dítě P: Hladiny vitaminů A, E a C v séru a žaludeční šťávě ve vztahu k žaludeční sliznici a výskytu *Helicobacter pylori*. *Vnitř Lék* 1998; 44: 396-399
 174. Herbarth O, Krumbiegel P, Fritz GJ, Richter M, Schlink U, Müller DM, Richter T. *Helicobacter pylori* prevalences and risk factors among school beginners in a German urban center and its rural county. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 573-7
 175. Herbrink P, van Doorn LJ. Serological methods for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring of eradication therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 164-73
 176. Honda K, Ohkusa T, Takashimizu I, Watanabe M, Amagasa M. High risk of *Helicobacter pylori* infection in young Japanese dentists. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16: 862-865
 177. Hopkins RJ, Vial PA, Ferreccio C, Ovalle J, Prado P, Sotomayor V, Russell RG, Wasserman SS, Morris JG Jr. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *J Infect dis* 1993; 168: 222-226
 178. Horiuchi T, Ohkusa T, Watanabe M, Kobayashi D, Miwa H, Eishi Y. *Helicobacter pylori* DNA in drinking water in Japan. *Microbiol Immunol* 2001; 45: 515-519
 179. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-179.
 180. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F; Leon-Barua R, Bazzoli F, van der Merwe S, Vaz Coelho LG, Fock KM, Fedail S, Cohen H, Malfertheiner P, Vakil N, Hamid S, Goh KL, Wong BCY, Krabshuis JH, WGO-OMGE practice guideline highlights: *Helicobacter pylori* in developing countries. <http://www.worldgastroenterology.org/?hpylori>
 181. Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 571-574
 182. Israel DA, Salama N, Krishna U, et al. *Helicobacter pylori* genetic diversity within the gastric niche of a single human host. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 14625-14630

183. Janssen HA, Muris JW, Knottneurs JA. The clinical course and prognostic determinants of non- ulcer dyspepsia: a literature review. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34; 546-550
184. Jarque I, Andreu R, Llopis I, et al. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2001; 115: 1002-1003
185. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981; 13: 931-939
186. Jones MP, Maganti K. Symptoms, gastric function, and psychosocial factors in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 866-872
187. Juni P, Nartey L, Reichenbach S, Sterchi R, Dieppe PA, Egger M. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative metaanalysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-2029
188. Jurgoš L, Bureš J. *Nemoci žaludku, dvanáctníku a Helicobacter pylori*. Martin, Osveta, 1998
189. Jurgoš L. Infekce bakterií *Helicobacter pylori* a funkční dyspepsie - argumenty pro a proti. *Postgrad Med* 2003; 5, 530-534
190. Kabir S. Review article: clinic-based testing for *Helicobacter pylori* infection by enzyme immunoassay of faeces, urine and saliva. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1345-1354.
191. Kaihovaara P, Salmela KS, Roine RP, Kosunen TU, Salaspuro M: Purification and characterization of *Helicobacter pylori* alcohol dehydrogenase. *Alcohol Clin Exp Res* 1994; 18: 1220-1225
192. Kaklikkaya I, Kaklikkaya N, Buruk K, Pulathan Z, Koramaz I, Aydin F, Tosun I, Osman Kilic A, Ozcan F. Investigation of *Chlamydia pneumoniae* DNA, chlamydial lipopolisaccharide antigens, and *Helicobacter pylori* DNA in atherosclerotic plaques of patients with aortoiliac occlusive disease. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15: 105-9
193. Kanji S, Dumo P. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on NSAID-induced gastrointestinal toxicity. *Ann Pharmacother* 35; 2001: 249-254
194. Kantaria, P., Abzianidze, T., Aslanidi, E., Esadze, G., Aslanidi, N., Aslanidi, N. *Helicobacter pylori* infection in citizens of Tbilisi suffering from gastrointestinal discomfort. *Gut* 2001; 49, Suppl 2, A38
195. Kaplan M, Yavuz SS, Cinar B, Koksall V, Kut MS, Yapici F, Gercekoglu H, Demirtas MM. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of carotid artery by polymerase chain reaction. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 116-123.
196. Katsuragi K, Noda A, Tachikawa T, et al. Highly sensitive urine-based enzyme-linked immunosorbent assay for detection of antibody to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 1998; 3: 289-295
197. Kawano S, Kawahara A, Nakai R, Fu HY, Tsuji S, Tsuji M. *Helicobacter pylori* infection does not affect leptin concentration and body mass index (BMI) in asymptomatic subjects. *J Gastroenterol*, 2001; 36: 579-580
198. Kay L, Jorgensen T, Jensen KH. The epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Prevalence, incidence, natural history and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 2-6

199. Kelly CP, Michetti P: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroent* 1998; 14: 57-63
200. Kiesslich R, Goetz M, Burg J, Stolte M, Siegel E, Maeurer MJ, Thomas S, Strand D, Galle PR, Neurath MF. Diagnosing *Helicobacter pylori* in vivo by confocal laser endoscopy. *Gastroenterology* 2005; 128: 2119-2123
201. Kim N, Cho SI, Yim JY, Kim JM, Lee DH, Park JH, Kim JS, Jung HC, Song IS. The effects of genetic polymorphisms of IL-1 and TNF-A on *Helicobacter pylori*-induced gastroduodenal diseases in Korea. *Helicobacter* 2006; 11: 105-112
202. Kivi M, Johansson ALV, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 645-652
203. Kivi M, Tindberg Y, Sörberg M, Casswall TH, Befrits R, Hellström PM, Bengtsson C, Engstrand L, Granström M.. Concordance of *Helicobacter pylori* strains within families. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5604-5608
204. Klein PD, Graham DY, Gaiour A et al: Water source as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337:1503-1506
205. Klein PD, Malaty HM, Czinn SJ, Emmons SC, Martin RF, Graham DY. Normalizing results of ¹³C-urea breath testing for CO₂ production in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 297-301
206. Klein PD, Malaty HM, Martin, RF, Graham KS, Genta RM, Graham DY. Noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice: the ¹³C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 690-694
207. Koch A, Krause TG, Krogfelt K, Olsen OR, Fischer TK, Melbye M. Seroprevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Greenlanders. *Helicobacter* 2005; 10: 433-442
208. Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, Hombach V, Marz W, Pepys MB, Brenner H. Infection with *Helicobacter pylori* is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease: lack of a role of cytotoxin-associated protein A-positive strains and absence of a systemic inflammatory response. *Circulation* 1999; 100: 2326-2331
209. Konno M, Fujii N, Yokota S, Takahashi M, Sato K, Mino E, Sugiyama T. Five-year follow-up study of mother-to-child transmission of *Helicobacter pylori* infection detected by a random amplified polymorphic DNA fingerprinting method. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2246-2250
210. Kopáčová M, Bureš J, Koupil I, Rejchrt S, Voříšek V, Seifert B, Pozler O, Živný P, Douda T, Palička V, Holčík J, and the European Society for Primary Care Gastroenterology. Body indices and basic vital signs in *Helicobacter pylori* positive and negative persons, *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 67-75
211. Kopáčová M, Bureš J, Široký M, Rejchrt S. Vliv nesteroidních antirevmatik na gastrointestinální trakt. *Remedia* 10; 2000: 357-361
212. Kopáčová M, Bureš J, Voříšek V, Konštacký M, Rejchrt S, Živný P, Palička V. Diagnostika *Helicobacter pylori* pomocí dechového testu s ureou značenou přirozeným izotopem uhlíku ¹³C: klinická reprodukovatelnost testu. *Klin Biochem Metab*, 1999; 7, 213-216

213. Kopáčová M, Bureš J, Voříšek V, Konšťacký M, Rejchrt S, Živný P, Douda T, Palička V. Comparison of different protocols for ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in healthy volunteers. *Scand J Clin Lab Invest* 2005; 65: 491-498
214. Kopáčová M, Bureš J, Voříšek V. Současné možnosti diagnostiky *Helicobacter pylori*. *Vnitřní lékařství*, 2000; 6: 341-346
215. Kopáčová M, Bureš J. Úskalí interpretace dechových testů *Helicobacter pylori*. *Čes Slov Gastroenterol* 2001; 55: 37-38
216. Kornberg HL, Davies RE, Wood DR: The activity and function of gastric urease in cat. *Biochem J* 1954; 56: 363-372
217. Koskenpato J, Färkkilä M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* and different topographic types of gastritis: treatment response after successful eradication therapy in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 778-784
218. Kostaki M, Fessatou S, Karpathios T. Refractory iron-deficiency anaemia due to silent *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 177-179
219. Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, Salomaa A, Rautelin H, Lohi P, Heinonen OP. *Helicobacter* antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. *Epidemiol Infect* 1997; 119: 29-34
220. Kountouras J, Gavalas E, Zavos C, Stergiopoulos C, Chatzopoulos D, Kapetanakis N, Gisakis D. Alzheimer's disease and *Helicobacter pylori* infection: defective immune regulation and apoptosis as proposed common links. *Med Hypotheses* 2007; 68: 378-388
221. Kountouras J, Zavos C, Gavalas E, Boziki M, Chatzopoulos D, Katsinelos P. Normal-tension glaucoma and Alzheimer's disease: *Helicobacter pylori* as a possible common underlying risk factor. *Med Hypotheses* 2007; 68: 228-229
222. Kowalski M, Konturek PC, Pieniazek P, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 222-229
223. Kowalski M. *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease: influence of *H. pylori* eradication on coronary artery lumen after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The detection of *H. pylori* specific DNA in human coronary atherosclerotic plaque. *J Physiol Pharmacol* 2001; 52 Suppl. 1: S3-31
224. Kupcinskas, L., Miciuleviciene, J., Kiudelis, G., Kucinskiene, R., Jonaitis, LV. Trends in decreasing of *Helicobacter pylori* prevalence in Lithuania. *Gut* 2001; 49, Suppl 2, A35
225. Kurekci AE, Atay AA, Sarici SU, Yesilkaya E, Senses Z, Okutan V, Ozcan O. Is there a relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? *J Trop Pediatr* 2005; 51: 166-169
226. Kyriazanos ID, Sfiniadakis I, Dimakos P, Gizaris V, Datsakis K, Dafnopoulou A. Impact of body mass index on fasting blood glucose concentration among *Helicobacter pylori* carriers. *Dig Dis* 2003; 21: 262-265
227. Kyriazanos ID, Sfiniadakis I, Gizaris V, Hountis P, Hatziveis K, Dafnopoulou A, Datsakis K. The incidence of *Helicobacter pylori* infection is not increased among obese young individuals in Greece. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 541-546

228. Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E, Meining A, Stolte M, Börsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1442-1447
229. Laine L, Hopkins R J, Girrardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(9): 1409-1415
230. Laine L, Knigge K, Faigel D, Margaret N, Marquis SP, Vartan G, Fennerty MB. Fingerstick *Helicobacter pylori* antibody test: better than laboratory serological testing? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3464-3467
231. Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993–2002: A population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 945-953
232. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. Association of *Helicobacter pylori* infection with elevated serum lipids. *Atherosclerosis* 1999; 142: 207-210
233. Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 707-716
234. Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, von Arnim U, Malfertheiner P. Citric acid or orange juice for the ¹³C-urea breath test: the impact of pH and gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1057-1062
235. Leong RWL, Sung JJY. Review article: *Helicobacter* species and hepatobiliary diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1037-1045
236. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-1249
237. Leung WK, Ng EK, Chan FK, Chan WY, Chan KF, Auyeung AC, Lam CC, Lau JY, Sung JJ. Effects of long-term rofecoxib on gastric intestinal metaplasia: results of a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 4766-4772
238. Leung WK, Sung JJ. Review article: Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1209-1216
239. Levine A, Shevah O, Shabat-Sehayek V, Aeed H, Boaz M, Moss SF, Niv Y, Avni Y, Shirin H. Masking of ¹³C urea breath test by proton pump inhibitors is dependent on type of medication: comparison between omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and esomeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 117-122
240. Lewis JD, Kroser J, Bevan J, Furth EE, Metz DC. Urease-based test for *Helicobacter pylori* gastritis. Accurate for diagnosis but poor correlation with disease severity. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 415-420
241. Li JY, Taylor PR, Li B, Dawsey S, Wang GQ, Ershow AG, Guo W, Liu SF, Yang CS, Shen Q, Wang W, Mark SD, Zou X-N, Greenwald P, Wu Y-P, Blot WJ. Nutrition intervention trials in Linxian, China: multiple vitamin/mineral supplementation, cancer incidence, and disease-specific mortality among adults with esophageal dysplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; 85: 1492-1498

242. Liao CC, Lee CL, Chiang TC, Lee SC, Huang SH, Tu TC, Chen TK, Wu CH. The ¹³C-urea breath test to detect *Helicobacter pylori* infection: a validated simple methodology with 50 mg ¹³C-urea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 787-792
243. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer-analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *N Eng J Med* 2000; 343: 78-85
244. Linnell V, Pasternack R, Karjalainen J, Virtanen V, Lehtimäki T, Aittoniemi J. Seropositivity for *Helicobacter pylori* antibodies is associated with lower occurrence of venous bypass graft occlusion. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 601-603
245. Lin HY, Chuang CK, Lee HC, Chiu NC, Lin SP, Yeung CY. A seroepidemiologic study of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus infection in primary school students in Taipei. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 176-182
246. Lindblad M, Lagergren J, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 444-450
247. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997; 112: 1448-1456
248. Loffeld RJ, van der Putten AB. Changes in prevalence of *Helicobacter pylori* infection in two groups of patients undergoing endoscopy and living in the same region in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 938-941
249. Logan RPH, Dill S, Bauer FE, Walker MM, Hirschl AM, Gummett PA, Good D, Mossi S. The European ¹³C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1991; 3: 915-921
250. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1138-1144
251. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y. Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2005; 128: 833-848
252. Lukeš R. *Organická chemie I*. Nakladatelství československé akademie věd, Praha: Academia, 1954
253. Maaroos HI. *Helicobacter pylori* infection in Estonian population: is it a health problem? *Ann Med* 1995; 27, 613-616
254. Maeda S, Kanai F, Ogura K, Yoshida H, Ikenoue T, Takahashi M, Kawabe T, Shiratori Y, Omata M. High seropositivity of anti-CagA antibody in *Helicobacter pylori* infected patients irrelevant to peptic ulcers and normal mucosa in Japan. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1841-1847
255. Mahalanabis D, Islam MA, Shaikh S, Chakrabarty M, Kurpad AV, Mukherjee S, Sen B, Khaled MA, Vermund SH. Haematological response to iron supplementation is reduced in children with asymptomatic *Helicobacter pylori* infection. *Br J Nutr* 2005; 94: 969-975
256. Majka J, Rog T, Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Kowalsky M, Szczudlik A. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR675-84

257. Malaty HM, El-Zimaity HM, Genta RM, Klein PD, Graham DY. Twenty-minute fasting version of the US 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 1996;1: 165-167
258. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994; 35: 742-745
259. Malaty HM, Paykov V, Bykova O, Ross A, Graham DP, Anneger JF, Graham DY. *Helicobacter pylori* and socioeconomic factors in Russia. *Helicobacter* 1996: 1, p. 82-87
260. Malaty HM, Sedlackova M, Graham DY, Marx D, Reddy S, Volf V. *Helicobacter pylori* infection in symptomatic and asymptomatic children in the Czech Republic. *Gut* 2001: 49, Suppl 2, p. A80
261. Malaty HM, Tanaka E, Kumagai T, Ota H, Kiyosawa K, Graham DY, Katsuyama T. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* and hepatitis A virus and the mode of transmission of infection: a 9-year cohort study in rural Japan. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1067-1072
262. Malfertheiner P, Bayerdörffer E, Diете U, Gil J, Lind T, Misiuna P, O'Morain C, Sipponen P, Spiller RC, Stasiewicz J, Treichel H, Ujszászy L, Unge P, Zanten SJ, Zeijlon L. The GU-MACH study: The effect of one-week omeprazole triple therapy on *Helicobacter pylori* infection. Eradication healing and relapse in patients with active gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;14: 703-712
263. Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, Sipponen P, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Burman CF, Lind T, Wrangstadh M, Bayerdörffer E, Lonovics J. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease-Results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1431-1442
264. Malfertheiner P, Kirchner T, Kist M, Leodolter A, Peitz U, Strobel S, Bohuschke M, Gatz G; BYK Advanced Gastric Ulcer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication and gastric ulcer healing-Comparison of three pantoprazole-based triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1125-1135
265. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers E J. The European *Helicobacter* Study Group (EHSG) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781
266. Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-180.
267. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M, Moayyedi P, Mégraud F, Xiao SD, Sugano K, Nyrén O; Lejondal H. *pylori*-Gastric Cancer Task Force. *Helicobacter pylori* Eradication Has the Potential to Prevent Gastric Cancer: A State-of-the-Art Critique *Am J Gastroenterol* 2005; 100(9): 2100-2115
268. Malfertheiner P., Mössner J., Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M: *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 615-625
269. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N, Todisco A, Lioniello M, Vaira D. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter*

- pylori infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 73-79
270. Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL, Zhang XJ, Ruitz B, Fonham ET, Mera R, Miller MJ, Correa P: Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 1996; 56: 3238-3243
 271. Manolakis A, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. A review of the postulated mechanisms concerning the association of *Helicobacter pylori* with ischemic heart disease. *Helicobacter* 2007; 12: 287-297
 272. Marshall B, Howat AJ, Wright PA. Oral fluid antibody detection in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 1999; 48: 1043-1046
 273. Maruta F, Sugiyama A, Ishida K, Ikeno T, Murakami M, Kawasaki S, Ota H, Tatematsu M, Katsuyama T. Timing of N-methyl-N-nitrosourea administration affects gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Cancer Lett* 2000; 160: 99-105
 274. Mastromarino P, Conti C, Donato K, Strappini PM, Cattaruzza MS, Orsi GB. Does hospital work constitute a risk factor for *Helicobacter pylori* infection? *J Hospital Infect* 2005; 60: 261-268
 275. Matsuda R, Morizane T. *Helicobacter pylori* infection in dental professionals: a 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005; 10: 307-11
 276. Mattar R, dos Santos AF, Eisig JN, Rodrigues TN, Silva FM, Lupinacci RM, Iriya K, Carrilho FJ. No correlation of baba2 with vac A and cag A genotypes of *Helicobacter pylori* and grading of gastritis from peptic ulcer disease patients in Brazil. *Helicobacter* 2005; 10: 601-608
 277. Matysiak-Budnik T, Gosciniak G, Bouchard S. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Polish population. *Ir J Med Sci* 1992; 161, Suppl 10: 65
 278. Matysiak-Budnik T, Knapik Z, Mégraud F, Lubczynska-Kowalska W, Gosciniak Bouchace S, Przondo-Mordarska A, Poniewierka E, Helemejko M, Klempous J. *Helicobacter pylori* infection in Eastern Europe: seroprevalence in the Polish population of lower Silesia. *Am J Gastroent* 1996; 91: 2513-2515
 279. Matysiak-Budnik T, Mégraud F. *Helicobacter pylori* in eastern European countries: what is the current status? *Gut* 1994; 35: 1683-1686
 280. Mazari-Hiriart M, Lopez-Vidal Y, Castillo-Rojas G, de Leon SP, Cravioto A. *Helicobacter pylori* and other enteric bacteria in freshwater environments in Mexico City. *Arch Med Res* 2001; 32: 458-467
 281. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, Hilditch T. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-1874
 282. McDonagh TA, Woodward M, Morrison CE, McMurray JJ, Tunstall-Pedoe H, Lowe GD, McColl KE, Dargie HJ. *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease in the North Glasgow MONICA population. *Eur Heart J* 1997; 18: 1257-60
 283. McQuaid K. dyspepsia (p105-117). In: M.Feldman, BF Scharschmidt, MH Sleisenger eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988

284. Mégraud F, Bouchard S, Brugmann D. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection of eastern Europe using common methodology. *Gut* 1995; 37, Suppl 1: A71.
285. Mégraud F, Burette A, Glupczynski Y, Fiocca R, Logan R, Quina M, Ericsson S, O'Morain C. Comparison of tests for assessment of *Helicobacter pylori* eradication: results of a multi-centre study using centralized facility testing. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 629-633
286. Mégraud F: Epidemiology and mechanism of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 1278-1282
287. Melo ET, Lopes EP, Almeida JR, Albuquerque MF, Moura IM. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in medical students and residents in Recife, Brazil. *Clin Gastroenterol* 2003; 36: 134-138
288. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 43-79
289. Mendez-Sanchez N, Pichardo R, Gonzalez J, et al. Lack of association between *Helicobacter sp* colonization and gallstone disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 138-141
290. Menegatti M, Vaira D, Miglioli M, Holton J, Vergura MR, Biasco G, Petronelli A, Ricci C, Azzarone P, Gusmaroli R. *Helicobacter pylori* in patients with gastric and nongastric cancer. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1278-1281
291. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005; 54: 1536-1540
292. Meyer B, Werth B, Beglinger C, Dill S, Drewe J, Vischer WA, Eggers RH, Bauer FE, Stalder GA. *Helicobacter pylori* infection in healthy people: a dynamic process? *Gut* 1991; 32: 347-350
293. Michel M, Cooper N, Jean C, Frissora C, Bussel JB. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2003; 103: 890-896
294. Michel M, Khellfar M, Desforges L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1033-1036
295. Migneco A, Ojeti V, Specchia L, Franceschi F., Candelli M, Mettimano M, Montebelli R, Savi L, Gasbarrini G. Eradication of *Helicobacter pylori* infection improves blood pressure values in patients affected by hypertension. *Helicobacter* 2003; 8: 585-589
296. Mitchell A, Silva TM, Barrett LJ, Lima AA, Guerrant RL. Age-specific *Helicobacter pylori* seropositivity rates of children in an impoverished urban area of northeast Brazil. *Clin Microbiol* 2003; 4: 1326-8
297. Mitchell HM, Hazell SL, Li YY, Hu PJ. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: Antibody against CagA antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1785-1788
298. Mitchell HM, Mégraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2002; 7: 8-16
299. Moayyedi P, Axon ATR, Feltbower R, Duffett S, Crocombe W, Brauholtz D, Richards IDG, Dowell AC, Forman D. Leeds HELP Study Group. Relation of adult lifestyle and socioeconomic factors to the prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 624-631

300. Moayyedi P, Forman D, Duffett S, Mason S, Brown J, Crocombe W, Feltbower R, Axon A. Leeds HELP Study Group. Association between *Helicobacter pylori* infection and adult height. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 455-465
301. Moayyedi P. *Helicobacter pylori* test and treat strategy for young dyspeptic patients: new data. *Gut* 2002; 50, Suppl 4: 47 - 50
302. Montalban C, Manzanal A, Castrillo JM, Escribano L, Bellas C. Low-grade gastric B-cell MALT lymphoma progressing into high-grade lymphoma: Clonal identity of the two stages of the tumour, unusual bone involvement and leukaemic dissemination. *Histopathology* 1995; 27: 89-91
303. Morad M, Merrick J, Nasri Y. Prevalence of *Helicobacter pylori* in people with intellectual disability in a residential care centre in Israel. *J Intel Disabil Res* 2002; 46: 141-143
304. Moran AP, Wadström T: Pathogenesis of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroent* 1998; 14, Suppl 1: S9-S14
305. Moran AP. Pathogenic properties of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31, Suppl 215: 22-31
306. Moran AP. The products of *Helicobacter pylori* that induce inflammation. *Eur J Gastroent Hepatol* 1998; 10, Suppl 1: S3-S8
307. Moran AP. The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10, Suppl 1: 39- 0
308. Moreira ED Jr, Nassri VB, Santos RS, Matos JF, Carvalho WA, Silvani CS, Sant'Ana CS. Association of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis: results from a study of surrogate markers for fecal exposure among children. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2759-2763
309. Morris JM, Reasonover AL, Bruce MG, Bruden DL, McMahon BJ, Sacco FD, Berg DE, Parkinson AJ. Evaluation of sea FAST, a rapid fluorescent in situ hybridization test, for detection of *Helicobacter pylori* and resistance to clarithromycin in paraffin-embedded biopsy sections. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3494-3496
310. Moss SF: *Helicobacter pylori* and apoptosis – is there consensus? *Ital J Gastroent Hepatol* 1998; 30: 160-161
311. Murray L, Johnston B, Lane A, Harvey I, Donovan J, Nair P, Harvey R. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol *Helicobacter* project. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 645-650
312. Murray LJ, Bamford KB, O'Reilly DP, McCrum EE, Evans AE. *Helicobacter pylori* infection: relation with cardiovascular risk factors, ischaemic heart disease, and social class. *Br Heart J* 1995; 74: 497-501
313. Murray LJ, McCrum EE, Evans AE, Bamford KB. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among 4742 randomly selected subjects from Northern Ireland. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 880-887
314. Naficy AB, Frenck RW, Abu-Elyazeed R, Kim Y, Rao MR, Savarino SJ, Wierzbica TF, Hall E, Clemens JD. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a population of Egyptian children. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 928-932
315. Nardone G, Morgner A. *Helicobacter pylori* and gastric malignancies. *Helicobacter* 2003; 8 Suppl 1: 44-52

316. Nardone G, Rocco A. Chemoprevention of gastric cancer: role of COX-2 inhibitors and other agents. *Dig Dis* 2004; 22: 320-326
317. Niemela S, Karttunen T, Korhonen T, Laara E, Karttunen R, Ikaheimo M, Kesaniemi YA. Could *Helicobacter pylori* infection increase the risk of coronary heart disease by modifying serum lipid concentrations? *Heart* 1996; 75: 573-575
318. Nilsson HO, Taneera J, Castedal M, Glatz E, Olsson R, Wadstrom T. Identification of *Helicobacter pylori* and other *Helicobacter* species by PCR, hybridization, and partial DNA sequencing in human liver samples from patients with primary sclerosing cholangitis or primary biliary cirrhosis. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1072-1076
319. Nilsson M, Johnsen R, Ye W, Hveem K, Lagergren J. Prevalence of gastroesophageal reflux symptoms and the influence of age and sex. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1040-1045
320. Noach LA, Tytgat GNJ: *Helicobacter pylori* Infection. Aspects of Pathogenesis and Therapy. Maastricht: Datawyse I Universitaire Pers, 1993
321. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-1136
322. Noone PA, Waclawski ER, Watt AD. Are endoscopy nurses at risk of infection with *Helicobacter pylori* from their work? *Occup Med* 2006; 56: 122-128
323. Nordenstedt H, Nilsson M, Johnsen R, Lagergren J, Hveem K. *Helicobacter pylori* Infection and Gastroesophageal Reflux in a Population-Based Study (The HUNT Study): *Helicobacter* 2007; 12 : 16-22
324. Nozaki K, Shimizu N, Ikehara Y, et al. Effect of early eradication on *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Sci* 2003; 94: 235-239
325. Nwokolo, CU., Freshwater, DA., O'Hare, P., Randeve, HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut*, 2003; 52: 637-640
326. Obst B, Wagner S, Sewing KF, et al. *Helicobacter pylori* cause DNA damage in gastric epithelial cells. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1111-1115
327. Odenbriet S, Wieland B, Haas R: Cloning and genetic characterization of *Helicobacter pylori* catalase and construction of catalase-deficient mutant strain. *J Bacteriol* 1996; 178: 6960-6967
328. Oderda G, Palli D, Saieva C, Chiorboli E, Bona G. Short stature and *Helicobacter pylori* infection in Italian children: prospective multicentre hospital based case-control study. The Italian Study Group on Short Stature and H pylori. *Br Med J*, 1998; 317: 514-515
329. Oona M, Utt M, Nilsson I, Uibo O, Vorobjoba T, Maaros HI. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-year period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter* 2004; 9: 233-241
330. Ossei-Gerning N, Moayyedi P, Smith S, Braunholtz D, Wilson JI, Axon AT, Grant PJ. *Helicobacter pylori* infection is related to atheroma in patients undergoing coronary angiography. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 120-124
331. Pajala M, Heikkinen M, Hintikka J. Mental distress in patients with functional or organic dyspepsia: a comparative study with a sample of the general population. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21: 277-281

332. Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterology* 1954; 27: 218-220
333. Pantoflickova D, Scott DR, Sachs G, Dorta G, Blum AL. Urea breath test (UBT) in the diagnosis of *Helicobacter pylori*: why does it work better with acid test meals? *Gut*, 2003; 52: 933-937
334. Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A, Hadziyannis SJ. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2004; 116: 601-605
335. Parente F, Sainaghi M, Sangaletti O, Imbesi V, Maconi G, Anderloni A, Bianchi Porro G. Different effects of short-term omeprazole, lansoprazole or pantoprazole on the accuracy of the ¹³C-urea breath test. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 553-557
336. Park SR, Mackay WG, Reid DC. *Helicobacter* sp. recovered from drinking water biofilm simplex from a water distribution system. *Water Res* 2001; 35: 1624-1626
337. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301
338. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131
339. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogelman JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-1271
340. Parsonnet J, Isaacson PG: Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Engl J Med* 2004, 350: 213-215
341. Parsonnet J. Factor associated with disappearance of *Helicobacter pylori* in the West (p. 45-56). In *Helicobacter pylori. Basic Mechanismus to Clinical Cure 2000*. Kluwer Academic Publisher and Axman Pharma 2000
342. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 89-104
343. Pasceri V, Cammarotta G, Patti G, et al. Association of virulent *Helicobacter pylori* strains with ischaemic heart disease. *Circulation* 1998; 97: 1675-1679
344. Passaro DJ, Taylor DN, Gimman RH, Cabrera L, Parsonnet J. Growth slowing after acute *Helicobacter pylori* infection is age-dependent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 522-526
345. Patel P, Gasbarrini G, Pretolani S, Gasbarrini A, Franceschi F Extradigestive diseases and *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 1997; 13: Suppl 1: 52-55
346. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *Br Med J* 1995; 311: 711-714
347. Patel P, Mendall MA, Khulusi S, Northfiel TC, Strachan DP. *Helicobacter pylori* infection in childhood: risk factors and effect on growth. *Br Med J* 1994; 309: 1119-1123

348. Pellicano R, Parravicini PP, Bigi R, Gandolfo N, Aruta E, Gai V, Figura N, Angelino P, Rizzetto M, Ponzetto A. Infection by *Helicobacter pylori* and acute myocardial infarction. Do cytotoxic strains make a difference? *New Microbiol* 2002; 25: 315-321
349. Penston JG, Pounder RE. A survey of dyspepsia in Great Britain. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 83-89
350. Perez-Perez GI, Olivares AZ, Foo FY, Foo S, Neusy AJ, Ng C, Holzman RS, Marmor M, Blaser MJ. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in New York City populations originating in East Asia. *J Urban Healthy* 2005; 82: 510-516
351. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2004; 9, Suppl 1: 1-6
352. Perri F, Clemente R, Pastore M, Quitadamo M. The ¹³C-urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 19-28
353. Perri F, Pastore M, Leandro G, Clemente R, Ghos Y, Peeters M, Anesse V, Quitadamo M, Latiano A, Rutgeerts P, Andriulli A. *Helicobacter pylori* infection and growth delay in older children. *Arch Dis Child*, 1997; 77: 46-49
354. Pfau PR, Metz DC: *Helicobacter pylori* and Nonulcer Dyspepsia: More Confusion? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2563-2565
355. Phadnis SH, Parlow MH, Levy M, Ilver D, Caulkins CM, Connors JB, Dunn BE. Surface localization of *Helicobacter pylori* urease and a heat shock protein homolog requires bacterial autolysis. *Infect Immun* 1996; 64: 905-912
356. Pieniazek P, Karczewska E, Duda A, Tracz W, Pasowicz M, Konturek SJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with coronary heart disease. *J Physiol Pharmacol* 1999; 50: 743-751
357. Porsch-Ozcürümez M, Doppl W, Hardt PD, Schnell-Kretschmer H, Tuncay M, Akinci A, Bilgin Y, Klör HU. Impact of migration on *Helicobacter pylori* seroprevalence in offspring of Turkish immigrants in Germany. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 203-208
358. Posteraro P, Branca G, Sanguinetti M, Ranno S, Cammarota G, Rahimi S, De Carlo M, Posteraro B, Fadda G. Rapid detection of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* using a PCR-based denaturing HPLC assay. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 71-78
359. Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, McKinzie S, Thomforde G. Tegaserod accelerates orocecal transit in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2000; 118: 463-668
360. Pronai L, Schandl L, Orosz Z, Magyar P, Tulassay Z. Lower prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with inflammatory bowel disease but not with chronic obstructive pulmonary disease – antibiotic use in the history does not play a significant role. *Helicobacter* 2004; 9: 278-283
361. Quartero AO, Numans ME, Post MW, de Melker RA, de Wit NJ. One-year prognosis of primary care dyspepsia: predictive value of symptom pattern, *Helicobacter pylori* and GP management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002 ;14: 55-60
362. Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Oliveira AM, Oliveira CA, Magalhães PP, Moura SB, Cabral MM, Nogueira AM.. CagA-positive *Helicobacter pylori* and risk for developing gastric carcinoma in Brazil. *Int J Cancer* 1998; 78: 135-139

363. Queralt N, Bartolomé R, Araujo R. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faeces and water with different levels of faecal pollution in the north-east of Spain. *J Appl Microbiol* 2005; 98: 889-895
364. Quinonez JM, Chew F, Torres O, Begue RE. Nutritional status of *Helicobacter pylori*-infected children in 74 Guatemala as compared with uninfected peers. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61: 395-398
365. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro - oesophageal reflux disease: Systematic review. *Br Med J* 2003; 326: 737
366. Rajantie J, Klemola T. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in children. *Blood* 2003; 101: 1660
367. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 859-864
368. Rathbone B, Martin D, Stephens J, Thompson JR, Samani NJ. *Helicobacter pylori* seropositivity in subjects with acute myocardial infarction. *Heart* 1996; 76: 308-311
369. Rautelin H, Kosunen TU. *Helicobacter pylori* infection in Finland. *Ann Med* 2004; 36: 82-88
370. Raymond J, Bergeret M, Benhamou PH, Mensah K, Dupont C. A 2 year study of *Helicobacter pylori* in children. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 461-463
371. Rehnberg-Laiho L, Salomaa A, Rautelin H, Koskela P, Sarna S, Kosunen TU. Accelerated decline in *Helicobacter pylori* seroprevalence rate during the screen and treat project in Vammala, Finland, as demonstrated in 29- to 45-year-old pregnant women. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 2004; 112: 34-38
372. Rejchrt S, Bureš J, Malířova E, Drahořová M, Krejsek J, Vižďa J. Sérové hodnoty pepsinogenu A u nemocných s duodenálním vředem před a po helicocidní léčbě. *Čes Slov Gastroent* 1998; 52: 57-59
373. Rejchrt S, Bureš J, Plíšková L, Živný P, Široký M, Kopáčová M, Palička V. Místní produkce interleukinu-1-beta, interleukinu-6, interleukinu-8, tumor-nekrotizujícího faktoru-alfa, solubilního receptoru pro interleukin-2 sliznicí žaludku a duodena u *Helicobacter pylori* pozitivních a negativních osob. *Klin. Biochem. Metab* 2004;12: 14-18
374. Rejchrt S, Drahořová M, Andrýs C, Krejsek J, Palička V, Bureš J. Sérové protilátky proti *Helicobacter pylori* u nemocných s duodenálním vředem před a po helicocidní léčbě. *Klin Biochem Metab* 1999; 7 (28): 209-212
375. Rejchrt S, Drahořová M, Tichý M, Andrýs C, Krejsek J, Konštacký M, Živný P, Palička V, Bureš J. Reaktanty akutní fáze, sérové hodnoty interleukinu-6 a cirkulující imunokomplexy u nemocných s duodenálním vředem před a po helicocidní léčbě. *Klin Biochem Metab* 1999; 7 (28): 201-205
376. Rejchrt S, Havlasová J, Bureš J, Široký M, Kopáčová M, Voxová B, Krejsek J. Stanovení sérových IgG protilátek proti antigenu p 120 (CagA) *Helicobacter pylori* a vyšetření specifické protilátkové odpovědi proti *Helicobacter pylori* technikou Western blotu. *Klin Biochem Metab* 2004; 12: 19-23

377. Rejchrt S, Havlasová J, Voxová B, Široký M, Kopáčová M, Krejsek J, Živný P, Palička V, Bureš J. Protilátky proti *Helicobacter pylori* ve slinách. *Klin Biochem Metab* 1999; 7 (28): 206-208
378. Rejchrt S, Kopáčová M, Koupil I, Voříšek V, Beránek M, Seifert B, Pozler O, Živný P, Douša T, Kolesárová M, Pintér M, Palička V, Bureš J, and the European Society for Primary Care Gastroenterology. Delta values of the ¹³C-urea breath test in *Helicobacter pylori* positive persons with and without dyspepsia. *Folia Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 105-110
379. Rejchrt S, Koupil I, Kopáčová M, Voříšek V, Seifert B, Pozler O, Živný P, Douša T, Palička V, Holčík J, Bureš J, and the European Society for Primary Care Gastroenterology. Prevalence and socio-demographic determinants of uninvestigated dyspepsia in the Czech Republic. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008; 20: 898-905
380. Rejchrt S, Plíšková L, Bureš J, Živný P, Široký M, Palička V. Different topical duodenal and gastric mucosal production of interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alfa and interleukin-2-soluble receptor in *Helicobacter pylori* positive and negative patients. A pilot study. *Gut* 1996; 39, Suppl 3: A58
381. Rejchrt S, Kopáčová M, Bureš J, Douša T, Seifert B, Pozler O, Voříšek V, Živný P, Palička V.. Prevalence a sociodemografická charakteristika dyspepsie. Hradec Králové: Nucleus HK, 2005, 100 s
382. Rektorschek M, Weeks D, Sachs G, Melchers K. Influence of pH on metabolism and urease activity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1998; 115: 628-641
383. Resuli, B., Prifti, S., Guma, S., Stone, M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in an Albanian population. *Postgrad Med J* 1999; 75: 318
384. Richter JE. Stress and psychologic and environmental factors in functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991; 182 Suppl.: 40-46
385. Ridker PM, Danesh J, Youngman L, Collins R, Stampfer MJ, Peto R, Hennekens CH. A prospective study of *Helicobacter pylori* seropositivity and the risk for future myocardial infarction among socioeconomically similar U.S. men. *Ann Intern Med* 2001;135:184-188
386. Rogol AD. Causes of short stature. UpToDate online, vol 15.3. Wellesley, 2007
387. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T, Toivanen P, Leinonen M, Saikku P, Tenkanen L, Manninen V, Hovi T, Manttari M. Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 252-257
388. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, Vandenbroucke-Grauls CM. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rate in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1480-1482
389. Rosenstock SJ, Jorgensen T, Anderson LP, Bonnevie O. Association of *Helicobacter pylori* infection with lifestyle, chronic disease, body-indices, and age at menarche in Danish adults. *Scand J Public Health* 2000; 28: 32-40
390. Rothenbacher D, Brenner H. Burden of *Helicobacter pylori* and H. pylori-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. *Microbes Infect* 2003; 5: 693-703

391. Rothenbacher D, Hoffmeister A, Bode G, Miller M, Koenig W, Brenner H. Helicobacter pylori heat shock protein 60 and risk of coronary heart disease: a case control study with focus on markers of systemic inflammation and lipids. *Atherosclerosis* 2001; 156: 193-9
392. Rothenbacher D, Schultze V, Jahnig P, Scharschmidt B, Brenner H. Evidence of a rapid decrease in prevalence of Helicobacter pylori infection in children of a high risk group living in Germany. *Eur J Pediatr* 2004; 163, p. 339-340
393. Rowland M, Daly L, Vaughan M, Higgins A, Bourke B, Drumm B. Age-specific incidence of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 2006; 130: 65-72
394. Rudi J, Rudy A, Maiwald M, Stremmel W. Helicobacter sp. are not detectable in bile from German patients with biliary disease. *Gastroenterology* 1999; 116: 1016-1017
395. Rudnicka W, Andersen LP: Inflammation and host response. *Curr Opin Gastroent* 1999; 15, Suppl 1: S17-S21
396. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C, Rippin G, Hafner G, Prewill W, Schlumberger W, Meyer J. AutoGene Investigators. Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 25-31
397. Ryden CI, Janzon L. Social and demographic characteristics of 20-29-year-olds attending the emergency room for dyspepsia. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 209-13
398. Ryden, Shaib Y, El-Serag HB. The prevalence and risk factors of functional dyspepsia in a multiethnic population in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 2210-2216
399. Savarino V, Bisso G, Pivari M, Zentilin P, Bilardi C, Dulbecco P, Mele MR, Tracci D, Vigneri S. Effect of gastric acid suppression on ¹³C-urea breath: comparison of ranitidine with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 291-297
400. Saxena V, Markus H, Swaminathan S, Mendall ME. Hyperhomocysteinaemia, Helicobacter pylori, and coronary heart disease. *Heart* 1997; 78: 524
401. Schadewaldt P, Schommartz B, Wienrich G, Brosicke H, Piolot R, Ziegler D. Application of isotope-selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of ¹³C-octanoic acid gastric emptying breath tests: comparison with isotope ratio-mass spectrometry (IRMS). *Clin Chem* 1997; 43: 518-522
402. Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, Koenig W, Wieland H, Marz W. Effect of Helicobacter pylori eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*, 2004; 93: 219-220
403. Schweeger I, Fitscha P, Sinzinger H. Successful eradication of Helicobacter pylori as determined by ¹³C-urea breath test does not alter fibrinogen and acute phase response markers. *Tromb Res* 2000; 97: 411-420
404. Scott DR, Weeks D, Hong C, Postins S, Melchers K, Sachs G. The role of internal urease in acid resistance of Helicobacter pylori. *Gastroenterology* 1998; 114: 58-70
405. Scott P, Trinchieri G: The role of natural killer cells in host-parasite interactions. *Curr Opin Immunol* 1995; 7: 34-40
406. Sedláčková M a kol: Infekce Helicobacter pylori. Vředová choroba, karcinom žaludku, dyspepsie. Praha: Maxdorf Jesenius, 1996

407. Sedláčková M, Malaty H, Volf V, Frühauf P, Marx D, Souček A, Graham DY. Infekce *Helicobacter pylori* u souboru symptomatických a asymptomatických dětí a dospívajících v České republice. *Čas Lék čes* 2003;142: 102-105
408. Sherman, PM., Macarthur, C. Current controversies associated with *Helicobacter pylori* infection in the pediatric population. *Front Biosci* 2001; 6: E187-E192
409. Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Lin XZ. Quantitative result of ¹³C urea breath test at 15 minutes may correlate with the bacterial density of *Helicobacter pylori* in the stomach. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2057-2062
410. Shimoyama T, Crabtree JE. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1998; 43, Suppl 1: S2-S5
411. Shiotani A, Saeed A, Yamaoka Y, Osato MS, Klein PD, Graham DY. Citric acid-enhanced *Helicobacter pylori* urease activity in vivo is unrelated to gastric emptying. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001; 15: 1763-1767
412. Shirin H, Frenkel D, Shevah O, Levine A, Bruck R, Moss SF, Niv Y, Avni Y. Effect of proton pump inhibitors on the continuous real time ¹³C-urea breath test. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 46-50
413. Singh RK, McMahon AD, Patel H, Packard CJ, Rathbone BJ, Samani NJ. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Heart* 2002; 88: 43-6
414. Sinha SK, Martin B, Gold BD, Song Q, Sargent M, Bernstein CN. The incidence of *Helicobacter pylori* acquisition in children of a Canadian First Nations community and the potential for parentts - child transmission. *Helicobacter* 2004; 9: 59-68
415. Sipponen P. *Helicobacter pylori*: a cohort phenomenon. *Am J Surg Pathol* 1995; 19, Suppl 1: S30-S36
416. Smith BR, Stabile BE. Emerging trends in peptic ulcer disease and damage control surgery in the H. pylori era. *Am Surg* 2005; 71: 797-801
417. Sobhani I, Bado A, Cherifi Y, Moizo L, Laigneau JP, Pospai D, Mignon M, Lewin MJ: *Helicobacter pylori* stimulates gastric acid secretion via platelet activating factor. *J Physiol Pharmacol* 1996; 47: 177-185
418. Soll A.H. Overview of the natural history and treatment of peptic ulcer disease. Up to date on line vol 15.3. Wellesley, 2007
419. Solnick JV, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric Manifestations of H. pylori Infection - Other *Helicobacter* Species: *Helicobacter* 2006; 11 Suppl.1: 46-51
420. Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, Mitchell J, Thomas AG. Growth in children with *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1025-1028
421. Souček A, Součková A. Mikrobiologie *Helicobacter pylori* (p 8 - 59). In: Sedláčková M a kol: Infekce *Helicobacter pylori*. Vředová choroba, karcinom žaludku, dyspepsie. Praha: Maxdorf Jesenius, 1996
422. Spiegelhalder C, Gerstenecker B, Kersten A, Schiltz E, Kist M: Purification of *Helicobacter pylori* superoxid dismutase and cloning and sequencing of the gene. *Infect Immun* 1993; 61: 5315-5325
423. Stanghellini V. Relationship between upper gastrointestinal symptoms and lifestyle, psychosocial factors and comorbidity in the general population: results from the

- Domestic/International Gastroenterology Surveillance Study (DIGEST). *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999 ;231: 29-37
424. Steer HW, Collin-Jones DG: Mucosal changes in Gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium . *Gut* 1975; 16: 590-597
 425. Steer HW. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J Clin Pathol* 1975; 28: 639-646
 426. Šterzl I, Hrdá P, Matucha P, Čeřovská J, Zamrazil V. Anti-Helicobacter pylori, anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin and anti-gastric parietal cells antibodies in Czech population. *Physiol res* 2008; 57, Suppl: epub.
 427. Šterzl I., Hrdá P. Autoimunitní tyreopatie a Helicobacter pylori *Alergie* 2006; 2:122-124
 428. Stoschus B, Domingez-Munoz JE, Kalhori N, Sauerbruch T, Malfertheiner P. Effect of omeprazole on Helicobacter pylori urease activity in vivo. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 811-813
 429. Suerbaum S, Hur C, Josenhans C, Michetti P: Pathogenesis and virulence factors of Helicobacter pylori. *Curr Opin Gastroent* 1999; 15, Suppl 1: S11-S16
 430. Suerbaum S, Thiberge JM, Kansau I, Ferrero RL, Labigne A. Helicobacter pylori hspA-hspB heat-shock gene cluster: nucleotide sequence, expression, putative function and immunogenicity. *Mol Microbiol* 1994; 14: 959-974
 431. Sugiyama T, Tsuchida M, Yokota K, Shimodan M, Asaka M. Improvement of long-standing iron-deficiency anemia in adults after Eradication of Helicobacter pylori infection. *Int Med* 2002; 41: 491-494
 432. Sung JJ, Sanderson JE. Hyperhomocysteinaemia, Helicobacter pylori, and coronary heart disease. *Heart* 1996; 76: 305-307
 433. Suto H, Azuma T, Ito Y, Miyaji H, Yamazaki Y, Kohli Y, Kuriyama M. Endoscopic 13C-urea breath test for quantification of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000 15: 161-167
 434. Suzuki M, Nakamura M, Mori M, Miura S, Tsuchiya M, Ishii H: Lansoprazole inhibits oxygen-derived free radical production from neutrophils activated by Helicobacter pylori. *J Clin Gastroent* 1995; 20, Suppl 2: S93-S96
 435. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, Watanabe K, Takali A, Ogawa Y, Shirai T, Mine T: Effect of Helicobacter pylori eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura - a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1265-1270
 436. Swart GR, van Den Berg JWO. 13C breath tests in gastroenterological practice. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33, Suppl 225: 13-18
 437. Sýkora J, Varvařovská J, Kuntscherová J, Stožický F, Vincent P, Martin de Lasalle E, Gottrand F. Symptomatology and specific signs of chronic gastritis caused by Helicobacter pylori in childhood in the Czech population. *Cas Lek Cesk.* 2002; 141(19): 615-621
 438. Szlachcic A. The link between Helicobacter pylori infection and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 328-333
 439. Tack J, Lee KJ. Pathophysiology and treatment of functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 Suppl 3: S211-216

440. Tajiri H, Doi T, Endo H, Nishina T, Terao T, Hyodo I, Matsuda K, Yagi K. Routine endoscopy using a magnifying endoscope for gastric cancer diagnosis. *Endoscopy* 2002; 34: 772-777
441. Takahashi T, Yujiri T, Shinohara K, Inoue Y, Sato Y, Fujii Y, Okubo M, Zaitso Y, Ariyoshi K, Nakamura Y, Nawata R, Oka Y, Shirai M, Tanizawa Y. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2004; 124: 91-96
442. Takashima T, Adachi K, Kawamura A, Yuki M, Fujishiro H, Rumi MA, Ishihara S, Watanabe M, Kinoshita Y. Cardiovascular risk factors in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7: 86-90
443. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, Oguma K, Okada H, Shiratori Y. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1037-1042
444. Takechi T, Unemoto J, Ishihara M, Hosokawa T, Zushi N, Shiraishi T, Ogura H., Wakiguchi H. Idiopathic thrombocytopenic purpura associated with *Helicobacter pylori* infection. *Pediatrics International* 2006; 48: 76-78
445. Talley NJ, Hunt RH. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and in nonulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 1997; 113 Suppl: S67-77
446. Talley NJ, Jones M, Piper DW. Psychosocial and childhood factors in essential dyspepsia. A case-control study. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23: 341-346
447. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 895-901
448. Talley NJ, Piper DW. A prospective study of social factors and major life event stress in patients with dyspepsia of unknown cause. *Scand J Gastroenterol.* 1987; 22: 268-272
449. Talley NJ, Quan C. Review article: *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl. 1: 58-65
450. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ. Smoking, alcohol, and analgesics in dyspepsia and among dyspepsia subgroups: lack of an association in a community. *Gut* 1994; 35: 619-624
451. Tanaka A, Prindiville TP, Gish R, Solnick JV, Coppel RL, Keeffe EB, Ansari A, Gershwin ME. Are infectious agents involved in primary biliary cirrhosis? A PCR approach. *J Hepatol* 1999; 31: 664-671
452. Taneike I, Tamura Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yamamoto T. *Helicobacter pylori* intrafamilial infections: Change in source of infection of a child from father to mother after Eradication therapy. *Clin Diagn Laboratory Immunol* 2001; 8:731-739
453. Telford JL, Covacci A, Rappuoli R, Ghiara P: Immunology of *Helicobacter pylori* infection. *Cur Opin Immunol* 1997; 9: 498-503
454. Thomas JE, Dale A, Bunn JE, Harding M, Coward WA, Cole TJ, Weaver LT. Early *Helicobacter pylori* colonisation: the association with growth faltering in Gambia. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1149-1154
455. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1322-1327

456. Ticak M, Katicic M, Prskalo M, Sabaric B, Skurla B, Papa B, Colic Cvrnje V, Naumovski Mihalic S, Filipec T. Does *Helicobacter pylori* infection differ in prevalence between the haematologic patients and healthy population? *Gut* 2001; 49, Suppl 2: A38
457. Toamsi PA, Dore MP, Fanciulli G, Sanciu F, Realdi G, Delitala G. Is there anything to the report association between *Helicobacter pylori* infection and autoimmune thyreoiditis? *Dig Dis Sci* 2005; 50: 385-388
458. Tomíček O. Kvantitativní analýsa. 3 vyd Praha. Státní zdravotnické nakladatelství. 1954
459. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G, Tien TV, Ceriani G, Tarsia P, Arosio C, Ranzi ML. Treatment of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 99: 1555-1559
460. Tougas G, Chen Y, Hwang P, Liu MM, Eggleston A. Prevalence and impact of upper gastrointestinal symptoms in the Canadian population: findings from DIGEST study. Domestic/International Gastroenterology Surveillance study. *Am J Gastroenterol* 1999, 94: 2845-2854
461. Tsai CJ, Perry S, Sanchez L, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection in different generations of Hispanics in the San Francisco Bay area. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 351-357
462. Tunca A, Ardiçoğlu Y, Kargili A, Adam B. Migraine, *Helicobacter pylori*, and oxidative stress. *Helicobacter* 2007; 12: 59-62
463. Ueda H, Ito M, Eguchi H, Tanaka S, Yoshihara M, Haruma K, Hatakeyama M, Chayama K. Development of a novel method to detect *Helicobacter pylori* cagA genotype from paraffin-embedded materials: comparison between patients with duodenal ulcer and gastric cancer in young Japanese. *Digestion* 2006; 73: 47-53
464. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-42
465. Vaira D, Holton J, Ricci C, Basset C, Gatta L, Perna F, Tampieri A, Miglioli L. Review article: *Helicobacter pylori* infection from pathogenesis to treatment – a critical reappraisal. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16, Suppl 4: 105-113
466. Vaira D, Menegatti M, Salardi S, Ali A, Altomare Stella F, Figura N, Landi F, Holton J, Farinelli S, Cuccaro V, Miglioli M, Cacciari E. *Helicobacter pylori* and diminished growth in children: is it simply a marker of deprivation? *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30: 129-133
467. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L, Gasbarrini G, Quina M, Pajares Garcia JM, van Der Ende A, van Der Hulst R, Anti M, Duarte C, Gisbert JP, Miglioli M, Tytgat G. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 280-7
468. Vanaganas A. The link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Infect Med* 1998; 15(9): 644-650
469. Veijola L, Myllyluoma E, Korpela R, Rautelin H. Stool antigen tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before and after eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7340-4

470. Veijola L, Oksanen A, Löfgren T, Sipponen P, Karbonem AL, Rautelin H. Comparison of three stool antigen tests in confirming *Helicobacter pylori* eradication in adults. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 395-401
471. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J, Perez-Perez GI, Halter SA, Rice TW, Blaser MJ, Richter JE. The seroprevalence of CagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 50-57
472. Vollaard AM, Verspaget HW, Ali S, Visser LG, Veenendaal RA, Van Asten HA, Widjaja S, Surjadi CH, Van Dissel JT. *Helicobacter pylori* infection and typhoid fever in Jakarta, Indonesia. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 163-170
473. Voříšek, V, Bureš J, Kopáčová M. Poměrová hmotnostní spektrometrie v neinvazivní gastroenterologické diagnostice. *Klin Biochem Metab* 1999; 7: 217-222
474. Vorobjova T, Grunberg H, Oona M, Maaros HI, Nilsson I, Wadström T, Covacci A, Uibo R. Seropositivity to *Helicobacter pylori* and CagA protein in schoolchildren of different ages living in urban and rural areas in southern Estonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 97-101
475. Vorobjova T, Vassiljev V, Kisand K, Wadström T, Uibo R. The evidence of *Helicobacter pylori* antibodies in normal adult population sample in south Estonia. *Ir J Med Sci* 1992; 161, Suppl 10: 59
476. Vyse AJ, Gay NJ, Hesketh LM, Andrews NJ, Marshall B, Thomas HI, Morgan-Capner P, Miller E. The burden of *Helicobacter pylori* infection in England and Wales. *Epidemiol Infect* 2002; 128: 411-417
477. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. *Helicobacter pylori* infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *Br Med J* 1997; 315: 1199-201
478. Wallace RA, Webb PM, Schluter PJ. Environmental, medical, behavioural and disability factors associated with *Helicobacter pylori* infection in adults with intellectual disability. *J Intell Disabil Res* 2002; 46: 51-60
479. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2003, 95, 1784-1791
480. Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, Uff JS, Shepherd NA, Barr H, McNulty CA. The significance of CagA *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut* 2001; 49: 341-346
481. Warren JR, Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1: 1273-1275
482. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, Doi H, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005; 54: 764-768
483. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115: 642-8
484. Weston AP, Badr AS, Topalovski M, Cherian R, Dixon A, Hassanein RS. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with

- GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 387-94
485. Wilson KT, Ramanujam KS, Mobley HLT, Musselman RF, James SP, Meltzer SJ. *Helicobacter pylori* stimulates inducible nitric oxide synthase expression and activity in a murine macrophage cell line. *Gastroenterology* 1996; 111: 1524-1533
 486. Wirth HP, Yang MQ, Karita M, Blaser MJ: Expression of the human cell surface glycoconjugates Lewis X and Lewis Y by *Helicobacter pylori* isolates is related to *cagA* status. *Infect Immun* 1996; 64: 4598-4605
 487. Wong BC, Lam SK. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: A randomized controlled trial. *J Am Med* 2004; 291: 187-94
 488. Woodward M, Morrison C, McColl K. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 175-181
 489. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Statistical aspects of clinical trials in *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 41 Suppl 2: S19-S23
 490. Working Party of the European *Helicobacter pylori* Study Group. Technical aspects of tests used to assess *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 41, Suppl 2: S10-S18
 491. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-1176
 492. Xia B, Xia HH, Ma CW, Wong KW, Fung FM, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lai KC, Yuen MF, Wong BC. Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in family physician-referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong Kong. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 243-249
 493. Yang YJ, Sheu BS, Lee SC, Yang HB, Wu JJ. Children of *Helicobacter pylori*-infected dyspeptic mothers are predisposed to *H. pylori* acquisition with subsequent iron deficiency and growth retardation. *Helicobacter* 2005;10: 249-55
 494. Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, Thomson AB, Daneshjoo R, Eriksson B, Appelman-Eszczuk S, Långström G, Naesdal J, Serrano P, Singh M, Skelly MM, Hawkey CJ. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 795-801
 495. Yoon SS, Coit DG, Portlock CS, Karpeh MS. The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Ann Surg* 2004, 240: 28-37
 496. Yoshida N, Yoshikawa T, Iinuma S, Arai M, Takenaka S, Sakamoto K, Miyajima T, Nakamura Y, Yagi A, Naito Y, Mukai F, Kondo M: Rebamipide protects against activation of neutrophils by *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1139-1144
 497. Yoshino N, Adachi K, Takashima T, Miyaoka Y, Yuki T, Ishihara S, Kinoshita Y. *Helicobacter pylori* infection does not affect the serum level of homocysteine. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2927-8
 498. You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, Ma JL, Pan KF, Liu WD, Hu Y, Crystal-Mansour S, Pee D, Blot WJ, Fraumeni JF Jr, Xu GW, Gail MH. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 974-983
 499. Zanten SJ, Bradette M, Farley A, Leddin D, Lind T, Unge P, Bayerdörffer E, Spiller RC, O'Morain C, Sipponen P, Wrangstadh M, Zeijlon L, Sinclair P. The DU-MACH study:

- Eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer healing in patients with acute duodenal ulcer using omeprazole based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 289
500. Zanten SJ. Functional dyspepsia (p161-168). In: Evidence-based Gastroenterology and Hepatology. JWD McDonald, AK Burroughs, BG Feagen, eds. 2nd Ed. Oxford: BMJ Books, Blackwell Publishing, 2004
501. Zelenková J, Součková A, Souček A, Vejvalka J. Seroprevalence *Helicobacter pylori* u pražské populace. *Čes Slov Gastroent* 1998; 52: 51-56
502. Zhu J, Davidson M, Leinonen M, Saikku P, Gaydos CA, Canos DA, Gutman KA, Howard BV, Epstein SE. Prevalence and persistence of antibodies to herpes viruses, *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in Alaskan Eskimos: the GOCADAN Study. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 118-122
503. Zhu J, Quyyumi AA, Muhlestein JB, Nieto FJ, Horne BD, Zalles-Ganley A, Anderson JL, Epstein SE. Lack of association of *Helicobacter pylori* infection with coronary artery disease and frequency of acute myocardial infarction or death. *Am J Cardiol* 2002; 89: 155-158
504. Zhu S, Mason J, Shi Y, Hu Y, Li R, Wahg M, Zhou Y, Jin G, Xie Y, Wu G, Xia D, Qian Z, Sohng H, Zhang L, Russell R, Xiao S. Effect of folic acid on the development of stomach and other gastrointestinal cancers. *Chin Med J (Engl)* 2003; 116:15-19
505. Zsikla V, Hailemariam S, Baumann M, Mund MT, Schaub N, Meier R, Cathomas G. Increased rate of *Helicobacter pylori* infection detected by PCR in biopsies with chronic gastritis. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 242-348
506. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, Diana F, Winn S, Castagna G, Attili AF. Ascorbic acid and intestinal metaplasia in the stomach: a prospective, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1303-1309