

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

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

**MUDr. Tomáš Douša**

**Hradec Králové  
2008**

Disertační práce byla vypracována v rámci doktorského studijního programu vnitřní nemoci na Katedře interních oborů LFUK a na 2. interní klinice LFUK a FN Hradec Králové.

Uchazeč:

MUDr. Tomáš Douša

Katedra interních oborů LFUK a 2. interní klinika LFUK a FN Hradec Králové

Školitel:

doc. MUDr. Stanislav Rejchrt, Ph.D.

Katedra interních oborů LFUK a 2. interní klinika LFUK a FN Hradec Králové

Oponenti:

Stanovisko k disertaci vypracovala Katedra interních oborů LFUK v Hradci Králové.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná před komisí pro obhajoby disertačních prací v doktorském studijním programu vnitřní nemoci:

S disertací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty University Karlovy, Šimkova 870, Hradec Králové.

prof. MUDr. Jan Bureš, CSc.  
předseda komise pro obhajoby  
v doktorském studijním programu vnitřní nemoci

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

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

## 1.1. Úvod

Infekce *Helicobacter pylori* je jednou z nejčastějších bakteriálních infekcí, které postihují lidstvo. Ve vyspělých zemích je prevalence infekce *Helicobacter pylori* 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<sup>(33)</sup>, který změnil pohled na v té době jednu z nejrozšířenějších "civilizačních" chorob, vředovou chorobu gastroduodena.

## 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. 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.

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. Důvěru v existenci žaludečních bakterií obnovilo pozorování Steera a Collin-Jonese v roce 1975, kteří popsali bakterie na lumenálním 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. Výsledkem jeho spolupráce s gastroenterologem Marshalllem a mikrobiologem Goodwinem byla v roce 1982 úspěšná kultivace mikroba, který je dnes označován jako *Helicobacter pylori*. Warren s Marshalllem jej popsali u všech svých pacientů s duodenálním vředem a u 77% pacientů se žaludečním vředem. V roce 1983 publikovali studii o příčinách gastritidy v časopise *Lancet*<sup>(33)</sup>, 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. 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 A<sub>2</sub> a C, mucináza, vakuolizační cytotoxin, reaktivní formy kyslíku, indukce indukibilní syntetázy NO, indukce apoptózy); c) porušení homeostázy na gastrinu závislé produkce HCl (snížené uvolňování somatostatinu, hypergastrinémie, narušená odpověď parietálních buněk na gastrin).

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 nespecifické „zabíječské aktivitě“ polymorfonukleárů, molekulární mimikry – Lewis antigeny).

K rozvoji infekce *Helicobacter pylori* dochází pravděpodobně po orálním příjmu bakterií. K zajištění kolonizace a přežívání v prostředí hostitele je mikrob vybaven faktory virulence (motilita, schopnost adheze, produkce adaptivních enzymů).

Všechny tyto děje jsou spojeny se změnami mikrovaskulární permeability, s degranulací žírných buněk, další agregací trombocytů a leukocytů. 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.

Zvýšenou expresi interleukinu-8 dále posilují TNF- $\alpha$  a interleukin-1 $\beta$ . 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- $\gamma$ <sup>(24, 26)</sup>.

Výše popsaná zánětlivá odpověď (s popsanou cytokinovou produkcí) je charakteristická pro infekci kmeny *Helicobacter pylori* typu I, které exprimují protein cagA a vacA cytotoxin. 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. Lymfoidní folikuly se v normální žaludeční sliznici nevyskytují. Jsou tvořeny B-lymfocyty v centru a pomocnými CD4+ T-lymfocyty na periferii. Chronická helicobakterová infekce je spojena s lokální a systémovou produkcí protilátek ve třídě IgG (především IgG<sub>1</sub>) a IgA<sup>(25, 27)</sup>. CD4+ T lymfocyty ovlivňují antigen-specifickou T-buněčnou odpověď na chronickou infekci. Při chronické infekci *Helicobacter pylori* převažuje Th1 typ reakce.

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. Klíčovým momentem je zpětné tlumení (down-regulace) lokální slizniční T-buněčné odpovědi.

## 1.4. 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 šňávy (histologie, kultivace, rychlá ureázová reakce). Neinvazivní testy mohou být prováděny dechovým testem, sérologií a analýzou lidských produktů jako je stolice, moč a sliny<sup>(28)</sup>. 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. Infekce *Helicobacter pylori* a vředová choroba

Hlavními etiologickými faktory vředové choroby jsou v současné době *Helicobacter pylori* a nesteroidní antiflogistika. 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 helicobakterové infekce (80 - 95 %) v průběhu svého života vředovou chorobou neonemocní. 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 helicobakterové infekce u vředové choroby postupně klesá)<sup>(9)</sup>.

Příčinný význam *Helicobacter pylori* pro vznik vředové choroby je odvozován od dvou skutečností: 1) těsné asociace helicobakterové infekce a vředové choroby, a 2) významného poklesu rekurence vředové choroby po úspěšné eradikaci *Helicobacter pylori*. Vlastní patogeneze však není beze zbytku objasněna. Většina nositelů helicobakterové infekce vředovou chorobou v průběhu svého života neonemocní, 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 helicobakterovou infekcí rozhodující narušení obranných slizničních faktorů.

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. 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.

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. Eradikace *Helicobacter pylori* redukuje opětovný vznik krvácejícího vředu<sup>(35)</sup>. Etiologie poloviny krvácejících vředů je z medikace nesteroidními antiflogistiky.

## 1.6. Infekce *Helicobacter pylori* a karcinom žaludku

Karcinom žaludku je druhou nejčastější malignitou vedoucí k smrti (po karcinomu plic) a čtvrtou nejčastější malignitou na světě. 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. 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). 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.

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. Druhým typem je difúzní karcinom, jehož incidence zůstává stejná a v současnosti představuje přibližně 30% karcinomů v rozvinutých zemích. Intestinální typ karcinomu je více diferencován než difúzní typ a je obvyklejše asociován s atrofií žaludeční sliznice, vzniku karcinomu předchází sekvence premaligních lézí. Difúzní typ karcinomu se může vyvinout ve sliznice bez atrofie.

Karcinom v proximální části žaludku - v místě kardia, 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.



Pouze u malé části infikovaných jedinců se vyskytne onemocnění způsobené infekcí s *Helicobacter pylori*, konkrétně karcinom se vyvine pouze u 1% infikovaných. Kmeny *Helicobacter pylori* se velmi liší a populace kolonizující jednotlivou osobu se mění. *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.

Vzhledem k tomu, že pětileté přežití pokročilého karcinomu žaludku je pouze 12 %, což se příliš neliší od 30. let 20. století, 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*. 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<sup>(5)</sup>.

Na vrcholu diagnostické pyramidy k odhalení nemaligních lézí nebo časných karcinomů žaludku je gastroscopické vyšetření. Technickým vývojem 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. 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. Endoskopická submukózní disekce umožní snášet i léze větší než 2 cm. Lokální rekurence je 2% po resekcí vcelku a 15 % po resekcí po částech.<sup>(11)</sup>

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.

## 1.7. 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 <sup>(21)</sup>. V epidemiologické studii bylo určeno riziko vzniku (OR) 6,3 s mediánem 14 let od vzniku infekce. 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 nepochybá klasickým uzlinovým lymfomům a projevuje se charakteristickým obrazem, který napodobuje B-buněčné lymfomy lymfoidní tkáň asociované se sliznicí (MALT - mucosa-associated lymphoid tissue). MALT lymfomy představují asi 50% primárních žaludečních lymfomů. 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. 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 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 bioptickém 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.

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 nízce maligní lymfomy žaludku<sup>(21)</sup>. 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 byly detekovány poškozené alely v místech pro tumor supresorové geny lokalizované v lymfomu, ale ne v místech pouhé gastritidy. 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. 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 histologickém zhojení. 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<sup>(36)</sup>.

## **1.8. 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 a

prevalence onemocnění vzrůstá. Vzájemný vztah mezi refluxní chorobou jícnu a infekcí *Helicobacter pylori* byl poslední desetiletí podrobován intenzivnímu zkoumání a závěry jednotlivých studií jsou kontraverzní.

Některé studie zjistily, 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<sup>(16)</sup>. Závěry další populační studie ve Švédsku<sup>(20)</sup> 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<sup>(4)</sup> 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<sup>(17)</sup> 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<sup>(32)</sup>. Některé studie ukázaly, že *Helicobacter pylori*, zejména CagA pozitivní kmeny, uplatňují pozitivní efekt proti karcinomu kardie a jícnu<sup>(34)</sup>. 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%.

## **1.9. 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<sup>(13)</sup>. Nejčastější příčinou dyspeptických syndromů je funkční dyspepsie. Prevalence dyspepsie horního typu se pohybuje v západních zemích kolem 25% (7 - 41%)<sup>(6)</sup>.

Dyspepsie představuje i velkou ekonomickou zátěž. Z celkového počtu návštěv u praktického lékaře přichází 2-7% nemocných pro dyspepsie. 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.

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<sup>(31)</sup>. 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.

Protihelikobakterová eradikační léčba u funkčního dyspeptického syndromu je velmi kontroverzním tématem. Navzdory recentním studiím a následným metaanalýzám nejsou v současné době dostupné přesvědčivé důkazy o příčinném vztahu mezi *Helicobacter pylori* a funkční dyspepsií. Na základě dostupných údajů jen malá podskupina (5-10%) nemocných s funkční dyspepsií může profitovat z eradikace *Helicobacter pylori*. 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*. 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. 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 považujeme eradikaci *Helicobacter pylori* u funkční dyspepsie za neindikovanou a strategii „test and treat“ za nevhodnou. Koncepce „test and treat“ byla poprvé v ucelené podobě prezentována na maastrichtské konferenci v roce 1996. 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 <sup>13</sup>C- 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 <sup>(7)</sup>. 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).

## **1.10. Extragastrické manifestace infekce *Helicobacter pylori***

Možný význam infekce *Helicobacter pylori* je zkoumán u mnoha extragastrických onemocnění. Nejsilnější důkazy zásadního vlivu infekce *Helicobacter pylori* byly získány u idiopatické trombocytopenické purpury a sideropenické anemie dětí. Výsledky pocházející ze studií vyšetřující vztah infekce *Helicobacter pylori* a kardiovaskulárních onemocnění se zaměřením na různé rizikové faktory se ukázaly jako protichůdné. Existují důkazy o pravděpodobném vztahu *Helicobacter pylori* a kožních chorob (akné rosacea, idiopatická chronická urtikarie), endokrinologických onemocnění (autoimunitní tyreopatie), neurologických onemocněních (Raynaudova choroba, migréna). Nepřímé důkazy svědčí také o příčinném efektu *Helicobacter pylori* na hepatobiliární onemocnění. Hodnocení výsledků studií je obtížné pro řadu proměnných vlivů - socioekonomický status, regionální a geografické rozdíly, koincidující infekce, předchozí léčba antibiotiky, genetická charakteristika *Helicobacter pylori* hostitele a imunologická odpověď na infekci *Helicobacter pylori*. Eradikace *Helicobacter pylori* je indikována u idiopatické trombocytopenické purpury a jinak nevysvětlené anemie z nedostatku železa u dětí.

## **1.11. 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<sup>(3)</sup>. 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,

kteří 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 ciprofloxacín (500 mg 2-krát denně) na 7 dní.

Indikací k eradikační léčbě je vředová choroba žaludku a dvanáctníku ve všech stadiích 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. Další indikací je MALT lymfom žaludku, neboť zhruba u poloviny nemocných s MALT lymfomem nízkého stupně malignity (low grade MALTOMA) přispěje eradikace *Helicobacter pylori* k navození dlouhodobé remise onemocnění. U stavů po operaci karcinomu žaludku je eradikace *Helicobacter pylori* indikována. *Helicobacter pylori* je u části nemocných jedním z etiologických faktorů rakoviny žaludku. 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. Eradikace *Helicobacter pylori* je indikována u pacientů s refluxní chorobou jícnu, kteří mají současně vředovou chorobu (aktuální či v anamnéze). U funkční dyspepsie eradikace *Helicobacter pylori* není indikována. 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* u atrofické gastritidy je vhodné provést, zejména jedná-li se o chronickou atrofickou gastritidu s nekompletní kolonickou intestinální metaplazií, nebo je-li v příbuzenstvu nemocného výskyt rakoviny žaludku. Eradikace *Helicobacter pylori* u pacientů s jaterní

cirhózou 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.

## **1.12. 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.

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

V rozvojových 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 <sup>(30)</sup> 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, 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, může zvýšit riziko ischemické choroby srdeční, arteriální hypertenze<sup>(18)</sup>, poruchy metabolismu lipidů, obezity, zvyšovat bazální plazmatickou koncentraci glukózy 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 <sup>13</sup>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<sup>2</sup>), 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  $\geq 140$  mm Hg a/nebo diastolický tlak  $\geq 90$  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<sup>(39)</sup>. Takto byly získány údaje od 78% vyšetřovaných osob.

### **2.2.3. Dechový test s <sup>13</sup>C-ureou**

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 <sup>13</sup>C-urey (Helicobacter Test Hp Plus, Utandningstester i Sverige AB, Göteborg, Švédsko), děti a adolescenti do 18 let věku 75 mg <sup>13</sup>C-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 studií 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

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  $46 \pm 25$ , medián 50 let) ve srovnání s *Helicobacter pylori* negativními subjekty (průměr  $36 \pm 23$ , 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  $p < 0,001$ ). Nezjistili jsme fenomén kohorty. Neprokázali jsme statisticky signifikantní rozdíl mezi muži a ženami. 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. *Helicobacter pylori* negativní osoby měly v dětství častěji bydliště v velkých městech (63,5 %) než v malých městech (59,9 %) a na vesnici (49 %). 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 ( $p < 0,00001$ ). Bez tekoucí teplé vody bylo v dětství 24 % *Helicobacter pylori* negativních a 46,2 % *Helicobacter pylori* pozitivních, nyní dospělých osob. Mezi negativními a pozitivními vyšetřenými byl zjištěn rozdíl v úrovni bydlení v dětství (vlastní pokoj, pokoj se sourozenci, pokoj s rodiči). Byla zjištěna signifikantní korelace mezi aktuálním kouřením a prevalencí infekce *Helicobacter pylori*.

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. 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 ( $\text{kg/m}^2$ ) 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. 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.

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. 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 mezi jednotlivými skupinami nebylo 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 ( $p = 0,05$ ). 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. Zajímavé byly zjištěné rozdíly zastoupení v jednotlivých skupinách při rozdělení podle rodinného stavu. 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 ( $p < 0,001$ ). 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: 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.

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 ury (100 mg), ve srovnání s dávkou nižší (75 mg), a to jak u *Helicobacter pylori* pozitivních, tak i u *Helicobacter pylori* negativních probandů. 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. 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. Naše výsledky nepodporují teorie, že by amoniak vytvořený v žaludku účinkem *Helicobacter pylori* byl příčinným faktorem při vzniku dyspeptických obtíží.

## 4. Diskuse

V průběhu devadesátých let bylo publikováno několik prací, které uváděly vysokou prevalenci infekce *Helicobacter pylori* v postkomunistických zemích střední a východní Evropy (63 - 96%). 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 .

Studie z našeho pracoviště<sup>(2)</sup> 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

republiky. Celková prevalence infekce *Helicobacter pylori* byla 41,6%, neshledali jsme rozdíl v prevalenci u mužů a žen. Nebyl prokázán fenomén kohorty<sup>(2)</sup>.

Podle očekávání *Helicobacter pylori* pozitivní jedinci byli v dětství častěji bez tekoucí teplé vody a méně často bydleli v dětství ve velkých městech. Byla zjištěna těsná inverzní korelace mezi infekcí a vzděláním matky. Fixa a kolektiv<sup>(43)</sup> 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, až u 25 % osob přetrvává séropozitivita i několik let po eradikaci. Při použití některých testů založených na průkazu protilátek, bez ohledu na velikost souboru pacientů, nelze získat přesný odhad prevalence. A v neposlední řadě rozdíl v prevalenci ve studii z roku 1993 a v naší studii může odrážet (přinejmenším částečně) reálný pokles prevalence v České republice v průběhu desetiletého období.

Signifikantní pokles prevalence helikobakterové infekce byl zaznamenán i v rozvinutých zemích, jakými jsou Holandsko<sup>(15)</sup>, Finsko, Velká Británie<sup>(12)</sup>, Německo a Řecko. Tento pokles nelze uspokojivě vysvětlit jen pomocí fenoménu kohorty. Pokles prevalence helikobakterové infekce nelze spolehlivě vysvětlit ani excesivním podáváním antibiotik z nejrůznějších indikací. Prevalence infekce *Helicobacter pylori* je například významně nižší u pacientů s idiopatickým střevním zánětem, avšak ne u nemocných s chronickou obstrukční pulmonární nemocí, přestože jsou opakovaně léčeni antibiotiky. Přítomnost helikobakterové infekce je stále významně vázána na nízký socio-ekonomický statut<sup>(1, 19)</sup>. Fenomén kohorty helikobakterové infekce (u osob narozených po konci II. světové války) byl zaznamenán v rozvinutých, avšak ne v rozvojových zemích.

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 však mnohem nižší, než bylo původně předpokládáno<sup>(2)</sup>.

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, avšak jiní autoři 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. 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. V souboru všech *Helicobacter pylori* pozitivních osob jsme zjistili vyšší index tělesné hmotnosti ve srovnání s *Helicobacter pylori* negativními subjekty. 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<sup>(29)</sup>, tak i negativní zprávy o souvislosti infekce *Helicobacter pylori* a vyššího indexu tělesné hmotnosti a/nebo obezity. 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.

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. 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.

Dechový test s ureou značenou  $^{13}\text{C}$  k průkazu *Helicobacter pylori* koreluje dle řady autorů s denzitou mikrobů v žaludečním prostředí. Tento názor má však i své odpůrce. Cílem našeho vyšetřování bylo stanovit hodnoty delta dechového testu s  $^{13}\text{C}$ -ureou ke stanovení infekce *Helicobacter pylori* u *Helicobacter pylori* pozitivních osob s příznaky dyspepsie a bez ní.



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. Podle poznatků z naší předchozí studie předpokládáme, že různé časy kulminace dechového testu u mužů a žen jsou tím nejpravděpodobnějším vysvětlením námi zjištěných rozdílů hodnot delta mezi muži a ženami. Navzdory recentním studiím a následným metaanalýzám nejsou v současné době dostupné přesvědčivé důkazy o příčinném vztahu mezi *Helicobacter pylori* a funkční dyspepsií<sup>(31)</sup>. 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<sup>(8, 14)</sup>. 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. 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. 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<sup>(34)</sup>. 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<sup>(34)</sup>.

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* v České republice 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. Neprokázali 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 vyšetřeny 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 vyjádřena u mladších věkových skupin. Pozitivita *Helicobacter pylori* je také asociovaná s mírně nižším indexem tělesné hmotnosti ( $\text{kg/m}^2$ ) 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 dechového testu s  $^{13}\text{C}$ -ureou 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. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22, 283-297
2. 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
3. Cavallaro LG; Egan B, O'Morain C, Di Mario F. Treatment of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter* 2006; 11 Suppl. 1: 36.-39
4. Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepulveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A, Camileri M: Meta-analysis: the relationship between Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 279-289
5. 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
6. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 643-654
7. Fennerty M. B. Review article: Helicobacter pylori and uninvestigated dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (Suppl. 1): 52-57
8. 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
9. 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
10. Frenck RW Jr, Clemens J. Helicobacter in the developing world. *Microbes Infect* 2003; 5: 705-713
11. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 561-569
12. 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
13. Chang L. Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20, Suppl 7: 31-39
14. Jones MP, Maganti K. Symptoms, gastric function, and psychosocial factors in functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 866-872
15. 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
16. Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, Sipponen P, Veldhuyzen Van Zanten SJ, Burman CF, Lind T, Wrangstadh M, Bayerdorffer 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
17. 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
18. Migneco A, Ojetti 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

19. Moayyedi P, Axon ATR, Feltbower R, Duffett S, Crocombe W, Braunholtz 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
20. 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
21. Parsonnet J, Isaacson PG: Bacterial infection and MALT lymphoma. *N Engl J Med* 2004, 350: 213-215
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. Rejchrt S, Drahořová M, Tichý M, Andrýs C, Krejsek J, Konštický 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. Talley NJ, Quan C. Review article: *Helicobacter pylori* and nonulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl. 1: 58-65
32. 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
33. Warren JR, Marshall B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1: 1273-1275
34. 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

35. 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
36. 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

## Seznam publikací uchazeče:

### a) Monografie

BUREŠ, J., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M., ŠIROKÝ, M., DOUDA, T., REPÁK, R., BÁRTOVÁ, J., SLEZÁK, L., NOŽIČKA, J., DĚDIČ, K., ŠPAČEK, J., KHOLOVÁ, I., VIŽDA, V., DVOŘÁK, P., ELIÁŠ, P., VACEK, Z., KREJSEK, J., KODYTKOVÁ, K., ŽIVNÝ, P., PALIČKA V. *Vyšetření tenkého střeva a enteroskopický atlas*. Praha, Grada Publishing, 2001, ISBDN 80-7169-990-X

REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., DOUDA, T., SEIFERT, B., POZLER O., VOŘÍŠEK, V., ŽIVNÝ, P., PALIČKA V. *Prevalence a sociodemografická charakteristika dyspepsie v České republice*. Hradec Králové, NUKLEUS HK, 2005, 100 s, ISBDN 80-86225-77-1

KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., REJCHRT, S., DOUDA, T., CYRANY, J., SEIFERT, B., POZLER, O., NEUMANN, D., BUKAČ J., VOŘÍŠEK V., ŽIVNÝ, P., PALIČKA V. *Využití funkčních dechových testů v gastroenterologii*. Hradec Králové. NUKLEUS HK, 2006, 129 s, ISBDN 80-86225-98-4

### b) Kapitoly v monografiích

DOUDA, T., TACHECÍ, I. *Ostatní nálezy při kapslové endoskopii* (s. 225-233). V *Kapslová endoskopie*, Ilja Tachecí a kolektiv. Hradec Králové, NUKLEUS HK, 2008, s. 272, ISBDN 978-80-87009-45-1

TACHECÍ, I., DOUDA, T. *Vyšetření jícnovou a kolonickou kapslí* (s. 240-243). V *Kapslová endoskopie*, Ilja Tachecí a kolektiv. Hradec Králové, NUKLEUS HK, 2008, s. 272, ISBDN 978-80-87009-45-1

### c) Původní práce v časopisech s impact faktorem

KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., VOŘÍŠEK, V., KONŠTACKÝ, M., REJCHRT, S., ŽIVNÝ, P., DOUDA, T., PALIČKA, V. Comparison of different protocols for <sup>13</sup>urea-breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in healthy volunteers. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 2005, roč. 65, č. 6, s. 491-498. ISSN 0036-5513. **IF 1.039**

BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., KOUPIL, I., VOŘÍŠEK, V., REJCHRT, S., BERÁNEK, M., SEIFERT, B., POZLER, O., ŽIVNÝ, P., DOUDA, T., PINTÉROVÁ KOLESÁROVÁ, M., PINTÉR, M., PALIČKA, V., HOLČÍK, J. (the European society for primary care gastroenterology). Epidemiology of Helicobacter pylori infection in the Czech Republic. *Helicobacter*, 2006, roč. 11, s. 56-65. ISSN 0083-8703. **IF 2.584**

KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., KOUPIL, I., REJCHRT, S., VOŘÍŠEK, V., SEIFERT, B., POZLER, O., ŽIVNÝ, P., DOUDA, T., PALIČKA, V., HOLČÍK, J. & European society for primary care gastroenterology. Body indices and basic vital signs in Helicobacter pylori positive and negative persons. *Eur. J. Epidemiol.*, 2007, roč. 22, č. 1, s. 67-75. ISSN 0393-2990. **IF 1.605**

REJCHRT, S., KOUPIL, I., KOPÁČOVÁ, M., VOŘÍŠEK, V., SEIFERT, B., POZLER, O., ŽIVNÝ, P., DOUDA, T., PALIČKA, V., HOLČÍK, J., BUREŠ, J. Prevalence and sociodemographic determinants of uninvestigated dyspepsia in the Czech Republic. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008, roč. 20, č. 9, s. 898-905. ISSN 0954-691X. **IF 1.83**

REJCHRT, S., DRAHOŠOVÁ, M., KOPÁČOVÁ, M., CYRANY, J., DOUDA, T., PINTÉR, M., BUREŠ, J. Antilaminaribioside and Antichitobioside Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Folia Microbiol*, 2008, roč 53, č 4, s. 373 – 376, ISSN 0015-5632 **IF 0.963**

**d) Původní práce v recenzovaných časopisech**

DOUDA, T., BUREŠ, J., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M., PECKA, M., MALÝ, J. Střední objem trombocytu u nemocných s Crohnovou chorobou. *Čas. Lék. čes.*, 2006, roč. 145, č. 11, s. 870-873. ISSN 0008-7335.

BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., VOŘÍŠEK, V., BUKAČ, J., NEUMANN, D., REJCHRT, S., POZLER, O., DOUDA, T., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Stanovení rychlosti evakuace žaludku pomocí dechového testu s <sup>13</sup>C-oktanovou kyselinou. Metodika testu pro dospělé a výsledky vyšetření zdravých dobrovolníků. *Čas. Lék. čes.*, 2005, roč. 144, suppl. 3, s. 18-22. ISSN 0008-7335

KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., VOŘÍŠEK, V., DOUDA, T., REJCHRT, S., ŠIROKÝ, M., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Diagnostika *Helicobacter pylori* dechovým testem s ureou značenou přirozeným izotopem uhlíku C-13. Reprodukovatelnost testu při různé metodice vyšetření. *Lék. Zprávy LF UK Hradec Králové*, 2001, roč. 46, č. 1-2, s. 55. ISSN 0457-4206

REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M., KOUPIL, I., VOŘÍŠEK, V., BERÁNEK, M., SEIFERT, B., POZLER, O., ŽIVNÝ, P., DOUDA, T., KOLESÁROVÁ, M., PINTÉR, M., PALIČKA, V., BUREŠ, J. Delta values of the <sup>13</sup>C-urea breath test in *Helicobacter pylori* positive persons with and without dyspepsia. *Folia Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, roč., 2, č. 3, s. 105-110. ISSN 1214-4088.

**e) Ostatní publikace v recenzovaných časopisech**

DOUDA, T., BUREŠ, J., REJCHRT, S. Extragastrické manifestace infekce *Helicobacter pylori*. *Česká a Slovenská Gastroenterologie a Hepatologie* 2008; roč 62, č. 5, s. 274-281. ISSN 1213 -323X

DOUDA, T., REJCHRT, S., TYČOVÁ, V., ŠIROKÝ, M., CYRANY, J., KOPÁČOVÁ, M., LANGR, F., BUREŠOVÁ, E., ZAVORAL, M., DVOŘÁK, J., BUREŠ, J. Small bowel involvement by primary and secondary malignant melanoma. Report of three cases and review of the literature. *Folia Gastroenterol. Hepatol.*, 2004, roč. 2, č. 4, s. 184-189. ISSN 1214-4088.

DOUDA, T., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J. Diagnostika a léčba karcinoidu. *Lék. Zprávy LF UK Hradec Králové*, 2001, roč. 46, č. 1-2, s. 49-50. ISSN 0457-4206.

REJCHRT, S., ŠIROKÝ, M., KOPÁČOVÁ, M., DOUDA, T., REPÁK, R., BUREŠ, J. Diagnostické minimum u nemocného s dyspepsií. *Lék. Zprávy LF UK Hradec Králové*, 2001, roč. 46, č. 1-2, s. 55-56. ISSN 0457-4206

**f) Abstrakta v časopisech s impact faktorem**

REJCHRT, S., DOUDA, T., ELBAZ, T., KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J. Endoscopic management of buried bumper syndrome. *Endoscopy*, 2006, roč. 38, suppl. 2, s. A61. ISSN 0013-726X. **IF 4.072**



BRADNA, P., TACHECÍ, I., BUREŠ, J., REJCHRT, S., SOUKUP, T., BAŠTECKÁ, D., DOUDA, T., TOMŠ, J. Small bowel enteropathy in rheumatoid arthritis – capsule endoscopy study in anemic rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum.*, 2007, roč. 56, suppl. 9, s. 426 (1035). ISSN 0004-3591. **IF 7.751**

BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., VOŘÍŠEK, V., BUKAČ, J., REJCHRT, S., DOUDA, T., ŠIROKÝ, M., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Comparison of two mathematical programmes in evaluation of the 13-C octanoic acid breath test for gastric emptying in healthy volunteers. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, roč. 39, spec. suppl., s. S220. ISSN 1434-6621. **IF 1.084**

BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., VOŘÍŠEK, V., BUKAČ, J., REJCHRT, S., DOUDA, T., ŠIROKÝ, M., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Comparison of two mathematical programmes in evaluation of the 13-C octanoic acid breath test for gastric emptying in healthy volunteers. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, roč. 39, spec. suppl., s. S220. ISSN 1434-6621. **IF 1.084**

BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., VOŘÍŠEK, V., BUKAČ, J., REJCHRT, S., DOUDA, T., ŠIROKÝ, M., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Relation between electrogastrography and 13-C octanoic breath test for gastric emptying in healthy volunteers. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, roč. 39, spec. suppl., s. S220. ISSN 1434-6621. **IF 1.084**

KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., DOUDA, T., REJCHRT, S., ŠIROKÝ, M., VOŘÍŠEK, V., PALIČKA, V., ŽIVNÝ, P., BUKAČ, J. 13C-octanoic acid breath test for gastric emptying in healthy volunteers. Comparison of two mathematical programmes for the breath test evaluation. *Gut*, 2001, roč. 49, suppl. 3, s. 2792. ISSN 0017-5749. **IF 5.748**

KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., KOUPILOVÁ, I., VOŘÍŠEK, V., SEIFERT, B., POZLER, O., REJCHRT, S., DOUDA, T., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in non-selected general population in Czech Republic. No birth-cohort phenomenon found in multicentre prospective study. *Gut*, 2002, roč. 51, suppl. III, s. A108. ISSN 0017-5749. **IF 6.170**

REJCHRT, S., BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., KOUPILOVÁ, I., SEIFERT, B., VOŘÍŠEK, V., POZLER, O., DOUDA, T., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Prevalence of dyspepsia in non-selected general population in Czech Republic multicentre prospective study. *Gut*, 2002, roč. 51, suppl. III, s. A192. ISSN 0017-5749. **IF 6.170**

KOPÁČOVÁ, M., BUREŠ, J., KOUPILOVÁ, I., VOŘÍŠEK, V., REJCHRT, S., SEIFERT, B., DOUDA, T., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Delta values of the 13C-urea breath test among *Helicobacter pylori* positive and negative persons. *Gut*, 2004, roč. 53, suppl. 6, s. A299. ISSN 0017-5749. **IF 5.883**

REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M., KOUPILOVÁ, I., VOŘÍŠEK, V., SEIFERT, B., DOUDA, T., BUREŠ, J. Anthropometric measures and basic vital signs in *Helicobacter pylori* positive and negative persons. *Gut*, 2004, roč. 53, suppl. 6, s. A203. ISSN 0017-5749. **IF 5.883**

BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., VOŘÍŠEK, V., BUKAČ, J., REJCHRT, S., DOUDA, T., ŠIROKÝ, M., ŽIVNÝ, P., PALIČKA, V. Relation between electrogastrography and 13-C octanoic breath test for gastric emptying in healthy volunteers. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2001, roč. 39, spec. suppl., s. S220. ISSN 1434-6621. **IF 1.084**

BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., KOUPILOVÝ, I., VOŘÍŠEK, V., REJCHRT, S., BERÁNEK, M., SEIFERT, B., POZLER, O., ŽIVNÝ, P., DOUDA, T., KOLESÁROVÁ, M., PINTÉR, M., PALIČKA, V., HOLČÍK, J. Social determinants of Helicobacter pylori infection: Czech Republic in the context of Europe. *Eur. J. Publ. Health*, 2005, roč. 15, suppl. 1, s. 28-29. ISSN 1101-1262. **IF 1.152**

## Vybrané přednášky uchazeče (z celkových 27)

- DOUDA, T., BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., REJCHRT, S., BEDRNA, J., REŠL, M. Karcinoidový syndrom neobvyklého rozsahu. *Pracovní den České GE společnosti - Kasuistiky*, Praha 22.2.2000
- DOUDA, T., BUREŠ, J., KOPÁČOVÁ, M., REJCHRT, S., BEDRNA, J., REŠL, M. Diagnostika a léčba karcinoidu. *VII. vzdělávací a diskusní gastroenterologické dny*, Karlovy Vary 9.-11.11.2000
- DOUDA, T., BUREŠ, J., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M. Výhody monoterapie u Crohnovy choroby. *Český gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí*, Hradec Králové, 10. – 12. 11. 2005.
- DOUDA, T., BUREŠ, J., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M. Léčba generalizovaného karcinoidu – vlastní zkušenosti. *Český gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí*, Hradec Králové, 10. – 12. 11. 2005.
- DOUDA, T., BUREŠ, J., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M. Léčba difúzního postižení tenkého střeva Crohnovou chorobou. *XXX. Kongres Slovenskej a Českej gastroenterologické společnosti, XXVIII. Slovenské a české endoskopické dni. XXXIII. Hepatologické dni*, Bratislava, 16. – 18. 6. 2005.
- DOUDA, T. Medikamentózní terapie střevních zánětů. *V. ročník intenzivního kurzu IBD pro lékaře a zdravotní sestry „IBD v klinické praxi“*, Praha, 7. – 8. 12. 2006.
- DOUDA, T., BUREŠ, J., PECKA, M., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M. Střední objem trombocytů u nemocných s Crohnovou chorobou. *X. Hradecké gastroenterologické dny*, Hradec Králové, 17. – 18. 3. 2006.
- DOUDA, T., BUREŠ, J., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M. Karcinoidy gastrointestinálního traktu. *Miniinvazivní metody ve vnitřním lékařství*, Hrubá Skála, 26. – 28. 5. 2006.
- DOUDA, T. Běžné, vážné a kritické příznaky u IBD. *6. ročník Intenzivního kurzu IBD („IBD up-to date: výzkum a klinická praxe 2005-2007“)*, Praha, 5. – 7. 12. 2007.
- DOUDA, T., CVEJNOVÁ, S., PAVLATOVÁ, L., TACHECÍ, I., REJCHRT, S., BUREŠ, J. Může kapslovou endoskopií hodnotit endoskopická sestra? *XI. Hradecké gastroenterologické dny*, Hradec Králové, 16. – 17. 3. 2007.
- DOUDA, T., CVEJNOVÁ, S., PAVLATOVÁ, L., TACHECÍ, I., REJCHRT, S., BUREŠ, J. Kapslová endoskopie hodnocená endoskopickou sestrou. Poster. *XXXI. Český a slovenský gastroenterologický a hepatologický kongres s mezinárodní účastí*, Brno, 6. – 8. 9. 2007.
- DOUDA, T., BUREŠ, J., PECKA, M., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M. Střední objem trombocytů u nemocných s Crohnovou chorobou. *X. Hradecké gastroenterologické dny*, Hradec Králové, 17. – 18. 3. 2006.
- DOUDA, T., BUREŠ, J., REJCHRT, S., KOPÁČOVÁ, M. Karcinoidy gastrointestinálního traktu. *Miniinvazivní metody ve vnitřním lékařství*, Hrubá Skála, 26. – 28. 5. 2006.
- DOUDA, T. Indeterminovaná kolitida. *XII. Hradecké gastroenterologické dny*, Hradec Králové, 14. – 15. 3. 2008.

DOUDA, T., TYČOVÁ, V. Žaludeční karcinoid. *XII.Hradecké gastroenterologické dny*, Hradec Králové, 14. – 15. 3. 2008.

DOUDA T., BUREŠ J.: Malasimilace z maldigesce - možnosti diagnostiky a terapie v ambulantní praxi. *VIII. Motilitní symposium*, Kongresové centrum Veletrhy Brno, Brno 26.6. 2008.

## Summary

- The prevalence of *Helicobacter pylori* in the Czech republic showed a slight nonsignificant decline between 5 and 14 and 15 – 24 years and then a gradual increase with age up to the oldest groups studied. We did not show cohort phenomena. Gender differences in *Helicobacter pylori* positivity were not statistically significant. We demonstrated inverse correlation between socioeconomic position (degree of education, number of family members, residential density) and *Helicobacter pylori* positivity infection. We showed strong correlation between *Helicobacter pylori* positivity and own education, parenteral education level, especially mother's education. There were substantial differences in prevalence of *Helicobacter pylori* between groups of subjects defined by place of childhood living conditions. Smoking habits in particular are strongly related to risk of *Helicobacter pylori* positivity in adults.
- We observed a relatively strong and statistically significant negative association of *Helicobacter pylori* positivity with body height, which was most pronounced, and statistically significant, in the younger age groups. *Helicobacter pylori* positivity was also associated with a slightly lower body mass index in children below 15 years and with a higher mean body mass index in subjects over 15 years. Analyses of overweight and obesity showed a statistically significantly lower prevalence of overweight in *Helicobacter pylori* positive children and a higher prevalence of overweight and obesity in adults. The statistical interactions of *Helicobacter pylori* positivity with age in their effect on blood pressure and body mass index suggesting differential effects, and possibly also different mechanisms, by which Hp positivity is related to blood pressure and body mass index in different age groups.
- There was no significant difference of delta values between symptom free *Helicobacter pylori* positive persons and *Helicobacter pylori* positive patients with sole long-lasting dyspepsia. Thus our results do not support the hypothesis that gastric urea overproduction would be a causative factor originating symptoms in dyspepsia. There was no significant difference of dyspepsia rate between *Helicobacter pylori* positive and *Helicobacter pylori* negative persons.
- Overall prevalence of dyspepsia in Czech republic is 12.6%. 6.6% persons had dyspepsia as the only long-lasting symptom and 6% had dyspepsia associated with other co-morbidity. Prevalence of dyspepsia in the Czech Republic is comparable

**with most data from Europe and lower compared with the USA. It is no doubt, that several social and demographic factors (place of residence, education, socio-economic status) play the role also in our population.**