

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



Autoreferát disertační práce

Epidemiologická charakteristika pediatrické populace idiopatických střevních zánětů
Epidemiological characteristics of the paediatric population of inflammatory bowel disease

MUDr. Jan Schwarz

Plzeň 2024

Disertační práce byla vypracována v rámci kombinovaného doktorského studijního programu Pediatrie (P5124) na Dětské klinice LF UK v Plzni.

Uchazeč: *MUDr. Jan Schwarz, DK FN Plzeň*

Předseda oborové rady: *prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.*

Školitel: *prof. MUDr. Josef Sýkora, Ph.D.*
Dětská klinika FN Plzeň

Konzultant:

Oponenti: *MUDr. Jaroslav Škvor, Csc.*
Dětská klinika Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

MUDr. Vladimír Volf, Ph.D.
Klinika dětí a dorostu FN Královské Vinohrady

Obhajoba disertační práce před komisí pro obhajobu disertačních prací studijního programu *Pediatrie*.

se koná dne: 11.6.2024 v 14:00 hod.

Místo obhajoby: Dětská klinika FN Plzeň

S disertační prací je možno se seznámit na děkanátu Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, alej Svobody 76, Plzeň.

Obsah

1. Úvod.....	- 7 -
1.1. Definice, klinický obraz, diagnostika IBD	- 7 -
1.1.1. Definice.....	- 7 -
1.1.2. Klinický obraz.....	- 7 -
1.1.3. Diagnostika	- 8 -
1.2. Patofyziologie IBD	- 8 -
1.2.1. Dysbióza.....	- 8 -
1.2.2. Dysfunkce epitelu	- 8 -
1.2.3. Aktivace imunitního systému (slizniční imunita).....	- 9 -
1.2.4. Vliv zevního prostředí.....	- 9 -
1.2.5. Genetická predispozice a epigenetické faktory	- 9 -
1.3. Rizikové faktory IBD	- 9 -
1.3.1. Pozitivní rodinná anamnéza.....	- 9 -
1.3.2. Hygiena	- 10 -
1.3.3. Mikrobiota.....	- 10 -
1.3.4. Antibiotika	- 10 -
1.3.5. Kojení.....	- 11 -
1.3.6. Strava	- 11 -
1.3.7. Kouření.....	- 12 -
1.3.8. Socioekonomický status.....	- 12 -
1.3.9. Vitamin D, zinek a mikronutrienty	- 12 -
1.3.10. Nesteroidní protizánětlivé léky.....	- 13 -
1.3.11. Stres, úzkost, deprese	- 13 -
1.3.12. Infekce <i>Helicobacter</i>	- 13 -
1.3.13. Apendektomie a tonzilektomie.....	- 13 -
1.3.14. Orální kontracepce.....	- 13 -
1.3.15. Fyzická aktivita.....	- 13 -
1.4. Léčba.....	- 13 -
2. Cíl.....	- 15 -
2.1. Výchozí myšlenka	- 15 -
2.2. Primární a sekundární cíle	- 15 -
3. Soubor a metodika	- 15 -

3.1. Sledovaná oblast	- 15 -
3.2. Sledovaná populace a diagnostika	- 15 -
3.3. Sběr dat	- 15 -
3.4. Statistická analýza	- 16 -
4. Výsledky za období 2000-2015	- 16 -
4.1. Demografická charakteristika souboru	- 16 -
4.2. Rozdělení souboru dle typu IBD	- 16 -
4.3. Incidence v kohortě 0-15 a 0-19 let	- 17 -
4.4. Incidence dle věku	- 17 -
4.5. Charakteristika dle pohlaví	- 18 -
4.6. Charakteristika dle velikosti sídla.....	- 19 -
4.7. Trendy výskytu IBD v období 2000-2015 a historické srovnání	- 20 -
4.8. Projekce budoucí incidence IBD	- 21 -
4.9. Ověření modelu v klinické praxi	- 23 -
4.10. Porovnání se světem	- 25 -
5. Diskuse.....	- 30 -
6. Závěr	- 32 -
Poděkování:	- 32 -
7. Použitá Literatura.....	- 33 -
8. Přehled publikační činnosti.....	- 38 -
8.1. Monografie a kapitoly v monografiích.....	- 38 -
8.2. Původní články	- 38 -
8.3. Přednášky na odborných setkáních:.....	- 41 -

Abstrakt:

S rozvojem průmyslové revoluce, a s ní související změnou životního stylu, dochází i k postupnému nárůstu incidence idiopatických střevních zánětů (IBD). Chronické střevní záněty se tak stávají významnou skupinou autoimunitních chorob, jejichž incidence a prevalence celosvětově významně stoupá. Sledování incidence dětských IBD může přispět k identifikaci klinicky významných rizikových faktorů.

Přesná etiologie a patofyziologie IBD není známa; jde o komplexní souhru intestinální dysbiózy, dysfunkce epitelu, aktivace imunitního systému a vlivů zevního prostředí u geneticky vnímavého jedince. Epidemiologická data poukazují na velmi významný vliv faktorů zevního prostředí. Rozvoj IBD je spojován především s faktory, které ovlivňují mikrobiom a imunitní systém jedince. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory patří strava, která uplatňuje své imunomodulační vlastnosti od novorozeneckého období do dospělosti.

Primárním cílem této práce je prospektivně sledovat incidenci pediatrických IBD v Plzeňském kraji (PLK), získaná data analyzovat a porovnat s dostupnými daty z ČR i ze světa. Aby se minimalizovalo riziko neúplnosti dat, byla vytvořena aplikace, která je prospektivně získává z interní počítačové klinické databáze pomocí datového formuláře. Pro shrnutí charakteristik celé populace byla použita standardní popisná statistika. Data byla analyzována pro každé časové období a stratifikována podle věku, pohlaví a regionu. Ze získaných incidenčních dat jsme navrhli predikční model, který jsme následně ověřili v praxi.

Analýzou epidemiologických dat jsme dospěli k několika podstatným závěrům: incidence IBD v PLK patří mezi nejvyšší dosud hlášené výskyty v ČR, incidence Crohnovy choroby (CD) je více než dvojnásobná oproti ulcerózní kolitidě (UC), ve skupině pacientů s CD převažují muži, výskyt IBD (zejména CD) v průběhu času významně stoupá, incidence postupně narůstá s věkem pacientů, významně zvýšený výskyt IBD je ve městech s 5-10 tisíci obyvateli, nízký výskyt IBD je ve vesnicích s méně než 2 tisíci obyvateli, incidenci IBD v PLK jsme porovnali s historickými českými údaji a data jsme zasadili do kontextu celosvětového výskytu IBD pediatrických pacientů. ČR se nyní řadí mezi země s vysokou incidencí IBD, která nadále stoupá.

Summary:

Epidemiological characteristics of the paediatric population of inflammatory bowel disease

With the development of the Industrial Revolution and the associated lifestyle changes, the incidence of idiopathic bowel disease (IBD) is gradually increasing. Chronic intestinal inflammation is thus becoming an important group of autoimmune diseases whose incidence and prevalence are increasing significantly worldwide. Monitoring the incidence of pediatric IBD may contribute to the identification of clinically relevant risk factors.

The exact etiology and pathophysiology of IBD is unknown; it is a complex interplay of intestinal dysbiosis, epithelial dysfunction, activation of the immune system and environmental influences in a genetically susceptible individual. Epidemiological data point to a very significant influence of environmental factors. The development of IBD is mainly associated with factors that affect the microbiome and the immune system of the individual. Among the most significant risk factors is diet, which exerts its immunomodulating properties from the newborn period to adulthood.

The primary aim of this study is to prospectively monitor the incidence of pediatric IBD in the Pilsen Region (PLK), to analyze the data and compare them with available data from the Czech Republic and worldwide. To minimize the risk of incomplete data, an application was created to prospectively retrieve data from an internal computerized clinical database using a data form. Standard descriptive statistics were used to summarize the characteristics of the entire population. Data were analyzed for each time period and stratified by age, sex, and region. We proposed a prediction model from the obtained incidence data, which we subsequently validated in practice.

By analyzing the epidemiological data, we reached several important conclusions: The incidence of IBD in PLK is among the highest reported in the Czech Republic to date, the incidence of Crohn's disease (CD) is more than double that of ulcerative colitis (UC), the group of patients with CD is male-dominated, the incidence of IBD (especially CD) is increasing significantly over time, the incidence is gradually increasing with patient age, the significantly increased incidence of IBD is in cities with 5-10 thousand inhabitants, the low incidence of IBD is in villages with less than 2 thousand inhabitants, we compared the incidence of IBD in PLK with historical Czech data and we put the data into the context of the global incidence of IBD in pediatric patients. The Czech Republic now ranks among countries with a high incidence of IBD, and the incidence continues to rise.

1. Úvod

První historické zmínky o idiopatických střevních zánětech (IBD, inflammatory bowel disease) sahají až na konec 18. století.¹⁻³ S dalším rozvojem průmyslové revoluce, a s ní související změnou životního stylu, dochází ruku v ruce i k postupnému nárůstu incidence IBD. Prudký vzestup je zaznamenáván od konce 20. století až do současnosti. Z nejnovějších dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR a Eurostatu vyplývá, že od roku 2010 do roku 2022 došlo v ČR k 50% nárůstu počtu pacientů léčených pro IBD. Podíváme-li se na aktuální čísla z roku 2022, zjistíme, že ve věkové skupině do 19 let včetně bylo pro IBD ošetřeno téměř 2000 pacientů, což zhruba odpovídá prevalenci 0,1 % populace dané věkové skupiny (88/100.000 obyvatel).

Téměř 25% všech pacientů s IBD je diagnostikováno v dětském věku.¹⁰ Sledování incidence dětských IBD a následná analýza známých i potencionálních rizikových faktorů nám umožní identifikovat rizikové faktory, které jsou klinicky významné. Vzhledem k tomu, že děti jsou oproti dospělým vystaveny menšímu množství vlivů zevního prostředí, mělo by být o něco snazší tyto faktory nalézt a správně vyhodnotit. Tato myšlenka stála i na počátku našeho výzkumu zaměřeného na epidemiologii IBD v našem regionu.

1.1. Definice, klinický obraz, diagnostika IBD

1.1.1. Definice

Neexistuje jednotná definice IBD, ale většina publikací charakterizuje IBD jako imunitně zprostředkovaná chronická recidivující zánětlivá onemocnění, která se vyskytují u geneticky predisponovaných jedinců, jejichž imunitní systém přehnaně reaguje na běžné antigenní podněty z potravy anebo střevní mikrobioty. Zánětlivé změny postihují především trávicí trakt, ale až třetina pacientů může mít i extraintestinální projevy.^{6,11}

Nespecifické střevní záněty (IBD) zahrnují zejména Crohnovu chorobu (CD) a ulcerózní kolitidu (UC). V případě postižení tlustého střeva a nepřítomnosti specifických znaků, které by nám umožnily rozhodnout, zda se jedná o CD nebo UC, hovoříme o indeterminovaném (neurčitým, neklasifikovatelným) střevním zánětu (IBD-U).¹² Jednotlivé typy IBD se liší lokalizací zánětlivých změn a hloubkou postižení střevní stěny.

1.1.2. Klinický obraz

Klinická manifestace IBD je velmi pestrá a nespecifická, přesto některé projevy jsou častěji spojené s jednou z forem IBD. Nacházíme příznaky systémové, gastrointestinální i extraintestinální.

U pacientů s CD častěji nalézáme celkové příznaky, které však nemusí být vždy přítomny. Mezi „typické příznaky“ patří bolesti břicha, únava, zvýšené teploty či horečky, necílená ztráta hmotnosti, porucha růstu (u pacientů před uzavřením růstových chrupavek), průjmy a chudokrevnost. Anemie postihuje 41-75% dětí s IBD.¹⁵ Nejčastěji se kombinuje anémie z nedostatku železa a anémie chronických chorob.

Vzhledem k tomu, že pacienti s UC mají téměř vždy postižené rektum, dominují klinickému obrazu průjmy s přítomností krve, tenesmy, noční stolice a bolesti břicha. V ojedinělých případech může být nástup potíží velmi náhlý s rychlou progresí až do obrazu toxického megakolon, které vyžaduje intenzivní terapii.

Extraintestinální projevy jsou poměrně časté a postihují téměř 1/3 pediatrických pacientů s IBD.¹⁶ Tíže mimostřevních projevů může být zcela nezávislá na aktivitě základního onemocnění. UC predisponuje pacienty k postižení kůže (erythema nodosum), očí (uveitis, iridocyklitis), kloubů (artritidy, zánětlivé artropatie) a žlučových cest (autoimunitní sklerózující cholangitida). U pacientů s CD vidáme artritidy, aftózní stomatitidy, uveitidy, iridocyklitidy, perianální výrůstky, erythema

nodosum, ankylozující spondyloartropatie a sakroileitidy. Dále se můžeme setkávat s osteoporózou a anémií, jak již bylo zmíněno.

1.1.3. Diagnostika

Neexistuje jednotný standard nebo vyšetření, které by umožnilo jednoznačně potvrdit nebo vyloučit diagnózu IBD. Diagnóza CD nebo UC je založena na kombinaci klinických, laboratorních, endoskopických a histologických vyšetření. Při podezření na CD je nutné provést i zobrazení tenkého střeva (např. MR enterografie). Tento diagnostický postup je shrnut v Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí, který vychází z tzv. Portsých kritérií.^{13,14}

Stěžejní pro diagnózu jsou endoskopická vyšetření (esofagogastroduodenoskopie a kolonoskopie s terminální ileoskopií) spolu se zobrazením tenkého střeva (MR enterografie nebo kapslová endoskopie). Pro UC je typický obraz nepřerušeno slizničního postižení tlustého střeva charakterizované zarudnutím, edémem, drobnými erozemi a přítomností hlenů na sliznici. Sliznice bývá křehká a kontaktně krvácí. Typické a atypické formy dle rozsahu byly již popsány na začátku této kapitoly. U pacientů s CD často vidíme segmentální postižení GIT, přítomny mohou být slizniční léze od aft po hluboké lineární ulcerace, zánětlivé pseudopolypy, stenózy či píštěle.

1.2. Patofyziologie IBD

Přesná etiologie a patofyziologie IBD není známa; jde o komplexní souhrn intestinální dysbiózy, dysfunkce epitelu, aktivace imunitního systému a vlivů zevního prostředí u geneticky vnímavého jedince.^{17,18}

1.2.1. Dysbióza

Porušení rovnováhy střevní mikroflóry (dysbióza) je považováno za velmi důležitý faktor v patogenezi IBD, ačkoliv není jasné, zda jde skutečně o příčinu nebo spíše důsledek probíhajícího zánětu a jak přesně bakteriální osídlení přispívá k rozvoji IBD. Víme, že komenzální bakteriální kmeny kompeticí o prostor a živiny snižují schopnost patogenů kolonizovat a pronikat do střeva. Dysbióza tuto schopnost narušuje. Současná literatura prokázala snížení celkového počtu i snížení diverzity bakteriálních kmenů u pacientů s IBD i u myších modelů kolitidy. Jasná kauzální souvislost příčiny a následku ale dosud nebyla předložena.

Údaje týkající se mykobioty, virobioty a jejich interakcí ve střevním ekosystému jsou zatím velmi omezené.²³ Víme však, že změny ve viromu gastrointestinálního traktu mají vliv na bakteriální mikrobiom, jeho rozmanitost a bakteriální rezistenci, neboť viry se podílejí na horizontálním přenosu genetického materiálu mezi bakteriálními komunitami.¹⁸

1.2.2. Dysfunkce epitelu

Epiteliální vrstva neslouží jen ke vstřebávání živin, ale působí i jako mechanická bariéra mezi střevním obsahem, jeho mikrobiotou a buňkami imunitního systému. Důležitou roli při tom hraje:

- hlenová vrstva – produkovaná pohárkovými buňkami
- apikální junkční komplex – tvořený těsnými spojeními epiteliálních buněk (TJ, tight junctions)
- Panethovy buňky – produkující antimikrobiální peptidy

Úbytek hlenové vrstvy může být způsoben snížením počtu pohárkových buněk nebo působením dysbiotické střevní mikrobioty.^{22,25} Porušení TJ může být způsobeno mutacemi v genech, které kódují jejich vznik. K narušení hlenové vrstvy a dysfunkci TJ přispívá i hypoxie, metabolický stres a prozánětlivé cytokiny, jako je tumor nekrotizujícího faktor alfa (TNF- α) a interferon gama (IFN- γ). Kombinace těchto vlivů vede k dysfunkci slizniční bariéry, která se následně stane snadno prostupnou pro komenzální i patogenní organismy. Patogenně tak může působit i původně neškodná komenzální

mikrobiota. V důsledku invaze patogenů dochází k poruše dynamické rovnováhy, střevní epiteliální buňky následně produkují prozánětlivé cytokiny a reaktivní formy kyslíku, což vede k otevření paracelulárních TJ a k aktivaci subepiteliálních imunitních a stromálních buněk (fibroblasty, myofibroblasty a perivaskulární pericyty), které sídlí v lamina propria mucosae a uplatňují se při hojení a možné fibróze střeva. Tento popsaný mechanismus je považován za zásadní v patogenezi IBD.^{26,27}

1.2.3. Aktivace imunitního systému (slizniční imunita)

Složení střevní mikrobioty významně ovlivňuje imunitní systém, se kterým neustále vstupuje do vzájemných interakcí. Přítomnost eubiózy či dysbiózy rozhoduje o tom, jaká bude převládající imunitní odpověď.¹⁸

„Výše popsané mechanismy dysbiózy a dysfunkce epitelu vedou ke zvýšené expozici a prezentaci bakterií imunitnímu systému. Střevní imunitní buňky lze rozdělit na vrozené imunitní buňky a adaptivní imunitní buňky, které obě významně přispívají k imunitním reakcím u IBD.

Vrozené imunitní buňky (makrofágy, dendritické buňky, neutrofil, přirozené zabíječe, vrozené lymfoidní buňky) spolu interagují a produkují cytokiny, chemokiny a antimikrobiální látky, které spouští zánět, což vede k fagocytóze, prezentaci antigenu a aktivaci adaptivního imunitního systému.

Klíčovými hráči adaptivní imunitní odpovědi jsou T buňky, které jsou stimulované antigeny ve střevní lymfoidní tkáni (GALT) nebo mezenterických lymfatických uzlinách. Naivní T buňky jsou tak aktivovány a diferencovány do různých podskupin, jako jsou efektorové (Th1, Th17) - produkují zánětlivé cytokiny, regulační (Treg) – tlumí zánět a paměťové T buňky – poskytují dlouhodobou imunitu.“²⁸ Imunitní paměťové buňky rezidentní v tkáni (T_{RM}) pravděpodobně hrají významnou roli v distribuci zánětu (skip léze CD) či při recidivě zánětu v anastomóze po chirurgické resekcii střeva.²⁷

1.2.4. Vliv zevního prostředí

Vliv zevního prostředí na rozvoj IBD je velmi významný. Jedná se o faktory ovlivňující mikrobiom a imunitní systém jedince. Můžeme sem zahrnout faktory jako jsou způsob porodu, expozice bakteriím, způsob výživy v časném kojeneckém věku, časné užívání antibiotik, socioekonomické prostředí, kouření, expozice různým látkám a podobně. Velmi významnou roli ale sehrává strava, která uplatňuje své imunomodulační vlastnosti.

1.2.5. Genetická predispozice a epigenetické faktory

Celogenomové asociační studie identifikovaly více než 240 rizikových variant genů, avšak pouze u 4-13% pacientů lze vysvětlit vznik IBD na podkladě průkazu rizikového lokusu. Jedná se o geny ovlivňující různé imunitní dráhy, které jsou zodpovědné za rozpoznávání mikrobiálních produktů, řídí autofagii, regulují epiteliální bariéry či vrozenou a adaptivní imunitu.²⁷ Mutace v genech souvisejících s autofagií (např. NOD2, XIAP, NPC1, IRGM, ATG16L1) zhoršují clearance různých invazních patogenů i funkci pohárkových buněk.

1.3. Rizikové faktory IBD

Skutečnost, že genetické faktory jsou zodpovědné pouze za malou část incidence IBD, naznačuje silnou roli faktorů zevního prostředí. Tyto environmentální faktory jsou souhrnně označovány jako exposom – souhrn všech možných expozic člověka, které na něj působí během celého jeho života.³⁴ Mezi nejvýznamnější složky exposomu patří strava, jejíž vliv se projevuje napříč všemi kontinenty a je pravděpodobným vysvětlením rychlého nárůstu incidence IBD.³⁵ Kromě výživy bylo zkoumáno nesčetné množství faktorů zevního prostředí, kterým se budeme nadále věnovat.

1.3.1. Pozitivní rodinná anamnéza

Pozitivní rodinná anamnéza IBD je zástupným znakem genetického a částečně environmentálního rizika rozvoje onemocnění.³⁷ Dlouhodobě je považována za nejsilnější rizikový faktor pro vznik

IBD.³⁸ Pro genetický vliv hovoří vyšší míra výskytu IBD u jednovaječných dvojčat a prvostupňových příbuzných postižených jedinců.³⁹ Familiární výskyt je častější u CD než u UC, neboť riziko rozvoje CD je u prvostupňových příbuzných osmkrát vyšší oproti běžné populaci, zatímco pro UC je zvýšeno jen čtyřnásobně. U jednovaječných dvojčat je tento jev ještě výraznější, neboť pravděpodobnost postižení druhého dvojčete je až 56% pro CD a až 19% pro UC.^{40,41}

1.3.2. Hygiena

Hygienická teorie vychází z předpokladu, že zvýšení hygieny a s tím související snížená expozice infekčním agens (bakterie, helminti) v dětství vede k abnormální imunitní reakci a následnému rozvoji autoimunitních a alergických onemocnění.⁴²

Tato hypotéza však není použitelná pro všechny populace na celém světě. Proto byla rozšířena a vznikla nová hypotéza „mikroflóry“.^{43,44} Ta vychází z předpokladu, že zlepšená hygiena může vést ke snížení diverzity střevní mikroflóry a dysbióze, která je spoluzodpovědná za rozvoj IBD. Tato teorie je součástí širšího rámce spojujícího environmentální faktory (vakcinace, antibiotická terapie, urbanizace, industrializace, západní styl života) s nárůstem alergických a autoimunitních onemocnění, jako je IBD.^{45,46} Hypotézu hygienické teorie podporuje i přítomnost severojižního gradientu imunitních poruch, kdy industrializovaný a „hygienický“ sever má vyšší výskyt imunitních poruch a zrcadlově nižší incidenci infekčních onemocnění, zatímco jih vykazuje opačný vzorec výskytu.⁴⁷

Rozsáhlá metaanalýza, zmiňovaná v úvodu kapitoly 1.2., zkoumala i velké množství faktorů souvisejících s hygienou a životními podmínkami v dětství. Není překvapením, že situace, kdy byly děti více vystavovány vlivům mikrobioty zevního prostředí, snižovaly riziko rozvoje IBD. Protektivní vliv byl prokázán, pokud děti bydlely v blízkosti hospodářských zvířat (CD, UC), sdílely domov (CD), sdílely postel (CD, UC), vlastnily domácího mazlíčka (CD, UC) nebo dva a více sourozenců (CD, UC).³⁶

1.3.3. Mikrobiota

Změny v mikrobiomu jsou důsledkem kombinace endogenních a exogenních vlivů zevního prostředí a životního stylu. Problematikou střevní mikrobioty, dysbiózy a jejich klíčové rolí v patogenezi IBD jsme se zabývali v kapitolách 1.1.1. a 1.1.3. Obecně lze konstatovat, že významným rizikovým faktorem pro rozvoj IBD je dysbióza, a to zejména ve smyslu snížené diverzity, o kterou můžeme přicházet různými mechanismy (odlišná kolonizace při porodu sekcí, nekojení, jednotvárná strava, obezita, kouření, užívání antibiotik apod.). Byla studována řada potenciálních patogenů v souvislosti se vznikem IBD.²²

V neposlední řadě stojí za pozornost i helminti, jejichž kolonizace nemusí vždy vyústit v patologii, ale může se vyvinout komenzální nebo i symbiotický vztah. Epidemiologické údaje spojují expozici hlístům s ochranou před imunitními poruchami, které zahrnují širokou škálu onemocnění včetně IBD.⁴⁵ Absence helmintů je naopak spojována s hygienickou teorií vzniku IBD (viz 1.2.2.).

1.3.4. Antibiotika

Existují silné důkazy spojující změny střevního mikrobiomu a rozvoj IBD (viz kapitola 1.1.1.). Antibiotika (ATB) jasně narušují střevní mikrobiom a rozkolísávají tím křehkou rovnováhu mezi střevní mikroflórou a střevním imunitním systémem. Antibiotika jako rizikový faktor byla spojována s rozvojem IBD nejprve v pediatrické populaci. Zvýšená pravděpodobnost rozvoje IBD byla zaznamenána v období tří měsíců od užití ATB a to zejména u dětí, které prodělaly sedm a více ATB cyklů.⁴⁹ Ačkoli současné důkazy nepotvrzují kauzální příčinnou souvislost s IBD, předpokládá se, že časná expozice antibiotik snižuje diverzitu mikrobiomu, ovlivňuje vývoj tolerance ke střevní mikrobiotě a následně zvyšuje nepřiměřenou imunitní reaktivitu, která je základem chronického střevního zánětu.⁵⁰

1.3.5. Kojení

Kojení je nejlepší formou výživy v kojeneckém věku z nutričního i z imunologického hlediska. Právem ho proto řadíme mezi protektivní faktory vzniku nejenom IBD, ale i celé řady jiných nemocí.^{53,54}

Kojení ovlivňuje rozvoj imunitně zprostředkovaných onemocnění prostřednictvím několika mechanismů: podporuje navození orální tolerance antigenů, přispívá k zachování integrity epitelální bariéry, snižuje celkovou nemocnost v kojeneckém věku a má i přímé imunologické účinky^{55,56}. Kojení významně ovlivňuje i složení střevní mikroflóry, což vede k vyššímu množství bakterií rodu *Firmicutes* a *Actinobacteria* ve srovnání s kojenci krmenými umělou mléčnou formulí.⁵⁷

Na základě dat ze systematického review⁵⁸ víme, že kojení působí jako ochranný faktor proti rozvoji CD i UC. Tato asociace je patrná ve studiích po celém světě. Významnou roli hraje i délka kojení – čím déle jsou děti kojeny, tím více klesá riziko vzniku IBD. Maximální efekt byl prokázán u dětí kojených alespoň 12 měsíců.

1.3.6. Strava

Strava je považována za rizikový faktor univerzálně přítomný na celém světě. Její vliv na rozvoj civilizačních a autoimunitních onemocnění prokazují četné studie.³⁵ Na stravu dnes nepohlížíme jen z hlediska nutričního, ale zdůrazňujeme i její imunomodulační efekt. Jednotlivé složky potravy mohou na imunitní systém působit buď přímo, nebo prostřednictvím střevního mikrobiomu. Přesné mechanismy, kterými strava vyvolává mikrobiální dysbiózu a vede k nástupu jednotlivých chronických onemocnění, však nejsou dosud plně pochopeny. Jednou z možných cest ovlivnění mikrobioty je pestrost a skladba stravy, která koreluje s diverzitou bakteriálního osídlení střeva. Strava totiž není zdrojem živin jen pro organismus, ale i pro samotný mikrobiom. Snížená pestrost a nedostatek vlákniny pak vytváří negativní selekční tlak na citlivé druhy mikrobioty a způsobuje dysbiózu, která vede k snížení produkce mikrobiálních metabolitů, jako jsou mastné kyseliny s krátkým řetězcem (SCFA), které jsou důležité pro udržení homeostázy střevní sliznice a mají protizánětlivé vlastnosti. Kromě toho je podporována i expanze a aktivita bakterií rozkládajících hlenovou vrstvu tlustého střeva, což má za následek dysfunkci střevní bariéry (viz kapitola 1.1.2.).^{22,35} Naproti tomu rostlinná strava, bohatá na vlákninu, zvyšuje mikrobiální diverzitu, podporuje růst protektivních kmenů (*Bacteroides* a *Firmicutes*) a produkuje prospěšné mikrobiální metabolity (SCFA).

Za velmi silný rizikový faktor je považován způsob stravování běžný v „západním“ světě. Industrializace a s ní spojený ekonomický růst umožňují snazší přístup k živočišným zdrojům. Západní dieta je proto charakteristická zvýšeným příjmem živočišných bílkovin, živočišných tuků, sníženým obsahem vlákniny a je energeticky bohatá (velké zastoupení cukrů a tuků). Na několika zvířecích modelech bylo prokázáno, že dieta s vysokým obsahem tuku, cukru, lepku, červeného masa, maltodextrinu a emulgátorů může vyvolat nebo urychlit střevní zánět. Oproti tomu protektivní působení prokázaly některé druhy vlákniny a sójová bílkovina.⁵⁹ V souladu s tím většina studií poukazuje na zvýšené riziko IBD u lidí, kteří konzumují větší množství červeného masa a tuků, zejména polynenasycených mastných kyselin (PUFA) a omega-6 mastných kyselin (n-6), a nižší riziko u lidí, kteří konzumují stravu s vysokým obsahem vlákniny, ovoce, a zeleniny - bohaté na omega-3 mastné kyseliny (n-3).⁶⁰

PUFA mohou na imunitní systém působit přímo, neboť jsou prekurzory eikosanoidů, z nichž vznikají některé mediátory zánětu. Zatímco n-6 mastné kyseliny dávají vzniknout eikosanoidům působícím prozánětlivě, n-3 mastné kyseliny mají efekt zcela opačný - protizánětlivý. Důležitý je proto jejich vzájemný poměr ve stravě. PUFA mohou působit i na střevní mikroflóru, moduluji střevní imunitní systém, a tím ovlivňují interakce mezi hostitelem a mikrobiomem.²⁵ Vyšší příjem n-3 a zvýšený poměr n-3/n-6 může být protektivním faktorem rozvoje UC.⁶¹ Hodnocením profilů plazmatických hladin mastných kyselin u nově diagnostikovaných pacientů s CD jsme se zabývali i v naší práci:

The assessment of plasma fatty acid profiles in newly diagnosed treatment-naive paediatric Crohn's disease

J Schwarz¹, M Vecka, F Stožický, R Pomahačová, B Staňková, E Tvrzická, M Kreslová, R Zahálková, J Sýkora

Affiliations + expand

PMID: 34505533 PMCID: PMC8820526 DOI: 10.33549/physiolres.934665

IF 2,139

Ačkoli jsme prokázali silnou korelaci hladin mastných kyselin s aktivitou onemocnění i zánětlivou odpovědí, nebyly pozorovány žádné signifikantní rozdíly v dietním příjmu celkové energie, obsahu tuků nebo složení mastných kyselin.⁶²

Kromě stravy byl zkoumán vliv různých nápojů. Zatímco konzumace čaje je spojována se snížením rizika UC, konzumace takzvaných soft drinks ji zvyšuje.⁶³ Vliv konzumace kávy nebo alkoholu rozvoj IBD neovlivňuje.

Další složkou stravy, podezřelou z podpory rozvoje IBD, jsou potravinová aditiva, kam se řadí například maltodextrin, emulgátory (narušují slizniční bariéru), karagen nebo sukralóza. Je však třeba přiznat, že většina přípravků enterální výživy používaných k léčbě CD tato aditiva obsahují.⁶⁴

1.3.7. Kouření

Kouření je dobře známým rizikovým faktorem IBD, který byl studován již od osmdesátých let 20. století. Jeho vliv na jednotlivé typy IBD se liší. Zatímco u CD významně zvyšuje riziko jejího vzniku a vede k častějším relapsům a komplikovanému průběhu, u pacientů s UC kouření působí jako protektivní faktor (současní kuřáci mají nízké riziko rozvoje UC, průběh UC je u současných kuřáků mírnější).^{65,66} Vliv kouření ale nepůsobí na všechny populace stejně. Při analýze dostupných studií se zdá, že role kouření je silně modifikována genetickými faktory a etnickým původem, neboť vztah kouření k rozvoji CD byl pozorován pouze u nežidovské bělošské populace.³⁶

1.3.8. Socioekonomický status

Údaje o asociaci socioekonomického postavení a rizika IBD jsou smíšené. Nárůst incidence IBD jde ruku v ruce s ekonomickým rozvojem⁵, což je dáváno do souvislosti s „westernizací“ populace – přejímáním západního stylu života.³⁵ To pravděpodobně vysvětluje i důvod, proč mají lidé žijící na venkově nižší riziko výskytu IBD oproti lidem žijícím ve městech.⁶⁹ Rovněž jedinci, kteří migrují z oblastí s nízkou prevalencí IBD do oblastí s vysokou prevalencí, tj. z méně rozvinutých oblastí do rozvinutějších, jsou náchylnější k rozvoji IBD, což postihuje především potomky první a druhé generace. Všechna tato zjištění jsou v souladu s hygienickou teorií vzniku autoimunitních poruch, která byla zmiňována v kapitole 1.2.2.

1.3.9. Vitamin D, zinek a mikronutrienty

Vitamin D má imunomodulační vlastnosti, a proto je jeho nedostatek spojován s řadou chronických onemocnění. Kauzální souvislost s IBD však zatím nebyla prokázána. Víme, že nedostatek vitamínu D je u pacientů s IBD častý a vede ke snížení denzity kostí. Vliv suplementace vitamínu D na snížení počtu relapsů či zlepšení kvality života dostupná data dostatečně nepotvrzují. Proto zůstává odpověď na otázku vlivu vitamínu D na výskyt a průběh IBD nejasná.^{34,70}

Zinek (Zn) hraje klíčovou roli v autofagii, bakteriální clearans⁷¹ a je nezbytný pro růst buněk a homeostázu střevního epitelu⁷², proto je jeho nedostatečný příjem spojován s CD. Ačkoli jsou snížené hladiny mikronutrientů spíše následkem aktivity onemocnění, zdá se, že snížená hladina Zn v klidové fázi CD je prediktorem časnějšího relapsu.⁷³ Zinek tedy může být citlivým prognostickým markerem subklinicky aktivního onemocnění.

1.3.10. Nesteroidní protizánětlivé léky

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) patří mezi nejčastěji předepisovaná farmaka. Běžným a očekávaným nežádoucím účinkem NSAID je poškození sliznice GIT.⁷⁴ Důkazy spojující užívání NSAID se vzplanutím IBD jsou nekonzistentní. Existují jak studie spojující vyšší riziko vzniku či exacerbace IBD s užíváním NSAID, tak studie, které tyto souvislosti neprokazují. Zdá se ale nepravděpodobné, že by bylo krátkodobé užívání škodlivé.⁵⁹ Přesto někteří autoři doporučují pacientům s IBD a případně těm, kteří mají vyšší riziko vzniku IBD, aby se těmto lékům vyhýbali.⁷⁴

1.3.11. Stres, úzkost, deprese

Vztah mezi psychiatrickým onemocněním a IBD je obousměrný. Je známo, že osoby trpící IBD mají vyšší výskyt úzkosti i deprese a že somatické onemocnění depresi zhoršuje. Stres, úzkost a deprese však nebyly prokázány jako rizikové faktory pro pozdější rozvoj IBD. Všechny však zhoršují průběh IBD.⁵⁹ U osob s IBD byl zaznamenán významný nárůst psychiatrických poruch nejméně 5 let před diagnózou IBD.⁷⁵ Lze proto odvozovat, že psychiatrická onemocnění mohou sdílet rizikové faktory s IBD, sdílet konečnou zánětlivou dráhu, měnit systémovou imunitní odpověď, ovlivňovat střevní mikrobiom nebo kombinovat více zmíněných variant.

1.3.12. Infekce *Helicobacter*

Infekci žaludku *Helicobacterem pylori* (*H.p.*) řadíme mezi protektivní faktory, neboť studie opakovaně potvrdily, že jedinci exponovaní *H.p.* mají o 57% nižší pravděpodobnost rozvoje IBD. Tato asociace byla výraznější v dětském věku.^{36,76} Naopak střevní kolonizace druhu *Helicobacter* jsou spojeny s rozvojem IBD, a to zejména s CD. Jedná se především o enterohepatální druhy *Helicobacter* (EHS) a druhy podobné EHS.³⁶

1.3.13. Apendektomie a tonzilektomie

Pacienti po apendektomii mají významně nižší riziko rozvoje UC.⁵⁹ Ochranný vliv apendektomie byl však pozorován pouze v případě, pokud byla histologicky prokázána apendicitida^{34,59} a operace byla provedena před 20. rokem věku.⁷⁷ Naproti tomu apendektomie může být rizikovým faktorem pro CD. Toto riziko je zvláště vysoké během jednoho roku po operaci.⁵⁹ Pokud od operace uplynulo více než 5 let, riziko se snížilo, což naznačuje, že souvislost může být zkreslena zbytečnými apendektomiemi prováděnými u pacientů s počínající CD, kteří mají příznaky podobné apendicitidě.⁷⁸

Rovněž předchozí tonzilektomie byla spojována s rozvojem CD. Zkreslujícím faktorem však může být zvýšená expozice antibiotikům, kterou pacienti podstupovali před tonzilektomií.³⁶ Neexistuje žádná souvislost mezi tonzilektomií a nástupem UC.⁵⁹

1.3.14. Orální kontracepce

Analýza 20 studií prokázala zvýšené riziko rozvoje IBD u pacientek, které užívaly orální kontracepci (OC), ve srovnání s těmi, které těmto lékům vystaveny nebyly. Pro pacientky s CD došlo k navýšení rizika o 24%, zatímco u pacientek s UC bylo riziko vyšší o 30%.⁷⁹ Míra rizika byla spojena s délkou užívání OC.

1.3.15. Fyzická aktivita

Pravidelná fyzická aktivita je jedním ze základních pilířů zdravého životního stylu, a proto je doporučována nejenom u pacientů s IBD. Zatímco nebyl prokázán žádný vztah fyzické aktivity k rozvoji UC, velmi vysoká fyzická aktivita u Evropanů snižuje riziko vzniku CD (RR, 0,62; 95% CI, 0,43-0,91).⁸¹

1.4. Léčba

Vzhledem k tomu, že etiopatogeneze IBD je multifaktoriální, nelze očekávat, že se v nejbližší době podaří nalézt kauzální léčbu. Terapeutické možnosti léčby se však stále rozšiřují, a umožňují nám tak pozitivně ovlivňovat průběh onemocnění.⁸²

„Současná léčba zahrnuje necílené terapie, mezi které patří:

- aminosalicyláty (sulfasalazin, mesalazin)
- glukokortikoidy (prednison, budesonid)
- imunomodulátory (metotrexát, azathioprim, thiopurin, cyklosporin A, tacrolimus) a

cílené biologické terapie, které působí prostřednictvím jednoho z následujících mechanismů:

- neutralizují cytokiny, které podporují zánět (např. protilátky proti TNF- α), např. infliximab, adalimumab
- řídí diferenciaci a funkci specializovaných imunitních podskupin (např. protilátky proti IL-12 a IL-23), např. ustekinumab
- blokují signální transdukční kaskády (např. inhibitory Janus kinázy), např. upadacitinib
- nebo modulují lymfocytární transport (např. anti- α 4 β 7 integrinové protilátky), např. vedolisumab

Biologická léčba je u mnoha pacientů účinná, ale až 30 % pacientů nemá odezvu na úvodní léčbu a až u 50 % pacientů se odpověď časem ztrácí.⁴²⁷

Ideální léčba by měla zasahovat do patofyziologického děje. Vzhledem k tomu, že strava a mikrobiota patří mezi hlavní enviromentální faktory, zaměřuje se aktuální léčba na jejich modifikaci. V obecné rovině je doporučováno změnit stravovací návyky – nahradit westernizovanou stravu rostlinnou stravou³⁵ a/nebo pozitivně ovlivňovat střevní dysbiózu.

Exkluzivní enterální výživa (EEN), CDED dieta i CD-treat dieta vycházejí ze společného principu, kdy vyloučením některých složek stravy ovlivníme slizniční dysbiózu, obnovíme bariérovou funkci střevního epitelu a protizánětlivě působilíme na imunitní systém. Efektivita těchto přístupů (EEN, CDED) je srovnatelná s kortikoterapií (navození remise až 90%), oproti ní však mnohem častěji dosahují slizničního hojení a vedou ke zlepšení růstu. Jsou proto první volbou léčby lumenální formy CD.^{14,83,84}

Prebiotika zvyšují mikrobiální diverzitu, podporují růst protektivních kmenů a tím modifikují složení střevní mikroflóry. Mezi významná probiotika patří butyrát, který patří mezi SCFA. Studie prokazují jeho příznivé účinky na imunitní funkci střev a funkci epitelální bariéry. Zdá se proto být vhodným doplňkem léčby střevního zánětu i k udržení remise IBD.⁸⁵

Probiotika mohou být fyziologickou a netoxickou strategií k prevenci a léčbě IBD. Kompetitivně působí na střevní mikrobiom, produkují antimikrobiální metabolity, ovlivňují imunitní reakce i střevní epitel a tím přispívají k obnovení mikrobiální rovnováhy.^{18,19}

Další metodou manipulace s mikroflórou je transplantace fekální mikrobioty (FMT). Randomizované klinické studie, hodnotící přínosy použití FMT, však prokázaly účinnost především u pacientů s UC.^{18,82,87}

Léčba helminty nebo produkty z helmintů je další slibnou cestou, neboť helminti mají dobrý bezpečnostní profil a pozitivní výsledky ve studiích léčby IBD. V kontextu hygienické hypotézy může expozice helmintů v dětství přispět k ochraně před poruchami imunity v dospělosti.⁴⁵

Chirurgická léčba není v současnosti vnímána jako primární léčebná možnost, neboť hlavní indikací chirurgické léčby je řešení komplikovaných a refrakterních forem IBD (např. stenóza, píštěl, krvácení, perforace). Poslední studie však naznačují, že u vybrané skupiny pacientů s CD s lokalizovanou ileální nebo ileocekální formou má časná ileocékální resekce (ICR) lepší výsledky než léčba a-TNF preparáty a vede k nižší potřebě protizánětlivých léků.^{88,89} Práce, na které jsem se podílel, porovnávala různé chirurgické přístupy. Z našich dat vyplývá, že laparoskopická operace by měla být považována za preferovaný chirurgický přístup pro primární ICR.⁹⁰

2. Cíl

2.1. Výchozí myšlenka

Úvodním podnětem k hodnocení incidence dětských pacientů s IBD v Plzeňském kraji (PLK) bylo nápadné nakupení nově diagnostikovaných dětí z okresu Tachov (konkrétně z města Stříbra a jeho okolí), které tvořily v letech 2010–2011 více než 25 % nových případů, ačkoli v této oblasti žije pouze 10 % populace PLK. Tito pacienti nebyli v příbuzenském vztahu a nebyli v péči stejného praktického pediatra. Kladli jsme si proto otázku, zda se jedná o náhodný jev, nebo o statisticky významné pozorování, které by mohlo být základem hledání společného etiopatogenetického faktoru.

2.2. Primární a sekundární cíle

Primárním cílem této práce je:

- 1) stanovit a prospektivně sledovat incidenci IBD v našem kraji (PLK) u pediatrických pacientů (<19 let),
- 2) zjištěná data statisticky zhodnotit, charakterizovat rozdíly podle věku, pohlaví a diagnózy a
- 3) zjistit, zda námi pozorované rozdíly zvýšeného výskytu IBD v okolí Stříbra jsou statisticky významné, nebo zda se jedná pouze o náhodný jev.

Sekundárním cílem je:

- 1) porovnání našich výsledků s historickými údaji o incidenci IBD v ČR včetně stanovení aktuálních trendů a
- 2) stanovit projekci budoucí incidence IBD a předpovědní model následně ověřit v klinické praxi.

3. Soubor a metodika

3.1. Sledovaná oblast

Oblast zájmu jsme omezili pouze na PLK (obr. 1), neboť naprostá většina pediatrických pacientů (<19 let) z PLK, s podezřením na IBD, je odesílána do našeho centra, které je jediné v kraji. Je proto velmi nepravděpodobné, že by pacient <15 let, žijící na území PLK, byl diagnostikován na jiném pracovišti a unikl tak statistické analýze. Zanedbatelné množství dětí v adolescentním věku (>15 let), pokud vůbec nějaké, je diagnostikováno nebo léčeno dospělými gastroenterology.

3.2. Sledovaná populace a diagnostika

Do studie byli prospektivně zařazováni nově diagnostikovaní pacienti s trvalým bydlištěm v PLK, kterým v době diagnózy IBD bylo <19 let a jejichž diagnóza byla jednoznačná. Současně byl zaznamenán věk, pohlaví, PSČ trvalého bydliště a typ IBD. Datum počáteční diagnózy bylo stanoveno jako den endoskopického vyšetření. Pokud došlo v průběhu sledování k přehodnocení diagnózy, např. pokud byla původně diagnostikována IBD-U a následně reklasifikována na CD nebo UC, byla v databázi ponechána původní diagnóza IBD-U.

Diagnóza IBD (viz kapitola 1.1.3.) byla stanovena dle Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí, které vychází z tzv. Portských kritérií.^{13,14} Všichni pacienti tedy podstoupili fyzikální, laboratorní a zobrazovací vyšetření, na základě kterých bylo indikováno endoskopické vyšetření s odběrem bioptických vzorků, které byly následně zhodnoceny klinickými patologi. Dle výsledků provedených vyšetření byli pacienti rozděleni do tří hlavních klinických typů: CD, UC a IBD-U.

3.3. Sběr dat

Aby bylo možné pacienty dlouhodobě sledovat a minimalizovalo se riziko neúplnosti dat, podílel jsem se na vzniku aplikace, která sběr dat zautomatizovala. Data jsou díky tomu prospektivně

získávána z interní počítačové klinické databáze pomocí datového formuláře. Aplikace, která má společnou architekturu klientského servisu, poskytuje prostředky pro sběr dat jak ručně, prostřednictvím strukturovaných webových formulářů, tak automaticky z jiných zdravotnických systémů využívajících český datový standard pro výměnu zdravotnických dat (DASTA). Plně automatická výměna dat mezi aplikací a nemocničním informačním systémem snižuje možnost lidské chyby při zadávání dat a zlepšuje tak přesnost a kvalitu dat. Systém byl vyvinut ve spolupráci s NTIS – Nové technologie pro informační společnost, Výzkumné centrum Fakulty aplikovaných věd Západočeské univerzity v Plzni. Údaje o velikosti dětské populace (<19 let), včetně věkové a pohlavní stratifikace dle sídla, byly získány z údajů Českého statistického úřadu.

3.4. Statistická analýza

Pro shrnutí charakteristik celé populace byla použita standardní popisná statistika. Data byla analyzována pro každé časové období a stratifikována podle věku, pohlaví a regionu. Pacienti s IBD byli analyzováni ve dvou věkových kategoriích: 0-15 let a 0-19 let. Časové období, za které byla data hodnocena, bylo od 1. ledna 2000 do 31. prosince 2015. Data získaná v následujících letech byla použita pouze k ověření predikce incidence bez podrobnější analýzy.

K měření rozdílů mezi skupinami byl použit Studentův t -test (nepárový, 2-stranný) a stratifikovaná analýza odrážející věk a pohlaví. Pro vyhodnocení významnosti a přesnosti odhadu byla vypočtena hodnota $p < 0,05$ a 95% CI.

Trendy výskytu a časové projekce IBD a jeho podtypů s počtem případů jako závislou proměnnou a velikostí populace jako proměnnou offsetu byly odhadnuty pomocí lineárních regresních analýz a korelačních koeficientů.

4. Výsledky za období 2000-2015

Výsledky této práce byly publikovány v Česko-slovenské pediatrii⁹² a World Journal of Gastroenterology⁹³.

4.1. Demografická charakteristika souboru

Demografické charakteristiky jsou souhrnně uvedeny v Tab. 1. K roku 2015 byla do elektronických databází vložena data od 170 pacientů (<19 let), z toho 96 bylo ve věkové kategorii <15 let.

Z celého souboru bylo 59,4 % mužů. Střední věk pacientů s IBD byl 14,2 roku (rozpětí: 1,4-18,3), pro CD 14,1 (1,4-18,1), pro UC 14,6 (2,7-18,3) a pro IBD-U 14,1 (2,5-17,7). Medián věku v době diagnózy se nelišil mezi CD a UC a rovněž nebyly zaznamenány žádné statisticky významné rozdíly mezi věkem chlapců a dívek.

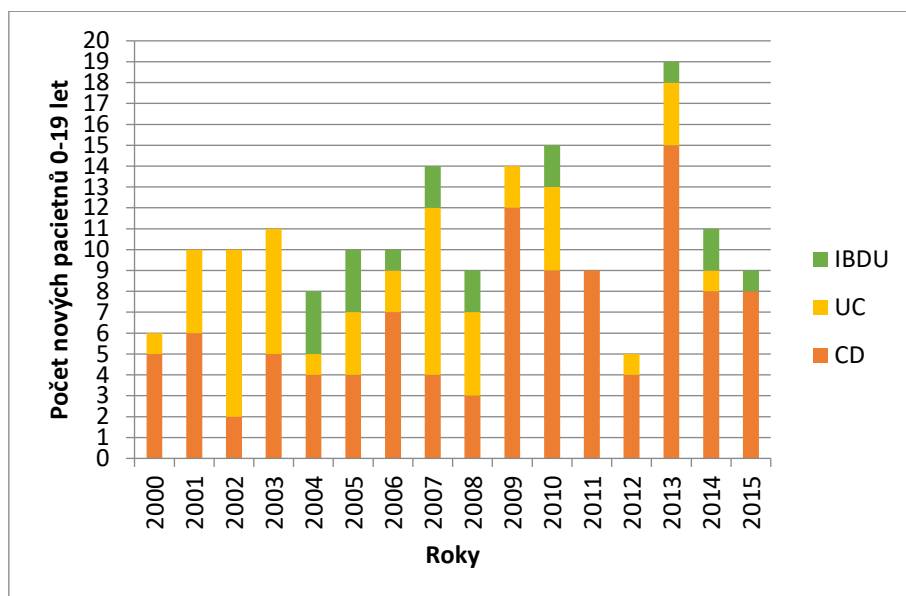
Tab. 1 – Demografické charakteristiky souboru za období 2000-2015

	CD	UC	IBD-U	IBD
Počet pacientů, n	105	48	17	170
Muži	68	24	9	101
Ženy	37	24	8	69
Věk - medián v letech (rozpětí)	14,1 (1,4-18,1)	14,6 (2,7-18,3)	14,1 (2,5-17,7)	14,2 (1,4-18,3)

4.2. Rozdělení souboru dle typu IBD

Počty nově diagnostikovaných v každém roce sledovaného období ukazuje Graf 1. V souboru bylo celkem 105 pacientů s CD (61,8 %), 48 s UC (28,2 %) a 17 s IBD-U (10 %). Diagnóza CD byla dvakrát častější než UC (poměr CD k UC byl 2,2:1). Ze 17 pacientů s IBD-U byla počáteční diagnóza IBD-U změněna u 13 (76,5 %), přičemž 7 (41,2 %) bylo během sledování reklasifikováno na UC a 6 (35,3 %) na CD.

Graf 1 – Počet nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině 0-19 let v jednotlivých letech sledovaného období 2000-2015 rozdělené dle typu IBD.



4.3. Incidence v kohortě 0-15 a 0-19 let

Vypočtené incidence jednotlivých typů IBD za období 16letého sledování shrnuje Tab. 2. Ve věkové skupině 0-15 let byla celková incidence IBD stanovena na 7,3 na 100 000 dětí/rok (95 % CI: 6,1–8,5), pro CD 4,6 (95 % CI: 3,7–5,5), pro UC 2,0 (95 % CI: 1,3-2,7) a pro IBD-U 0,7 (95 % CI: 0,1-1,3). Mezi dětmi ve věku 0-19 let byly příslušné incidence 10,0 (95 % CI: 9,2-10,9) pro IBD, 6,2 (95 % CI: 4,7-7,7) pro CD, 2,8 (95 % CI: 1,5-4,1) pro UC a 1,0 (95 % CI: 0,2-1,8) pro IBD-U.

Tab. 2 – Incidence jednotlivých typů IBD na 100 000 dětí a rok rozdělené dle věkových skupin (Plzeňský kraj, období 2000-2015).

	0-15 let	0-19 let
IBD	7,3	10
CD	4,6	6,2
UC	2,0	2,8
IBD-U	0,7	1,0

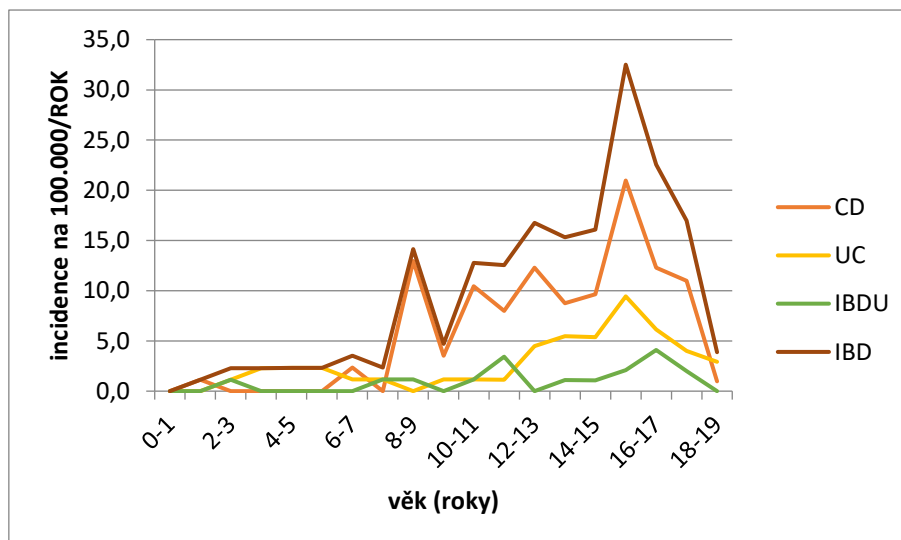
4.4. Incidence dle věku

Věkově specifickou incidenci IBD, CD, UC a IBD-U zobrazuje Graf 2. Diagnóza byla nejčastěji stanovena po dosažení věku 10 let pro IBD; věk v době diagnózy byl méně než 10 let u 30 dětí (17,6 %). Časná prezentace IBD (před dosažením věku 6 let) byla pozorována u 0,58 %, 4,1 %, 0,58 % a 5,29 % dětí s CD, UC, IBD-U a IBD. Celková incidence IBD vzrostla z 3,5 (95 % CI: 2,5–4,3) na 100 000 osob/rok ve skupině 0–10letých na 16,6 (95 % CI: 12,5–20,1) na 100 000 osob/rok ve skupině 11-19 let ($P = 0,0003$).

Nejvyšší výskyt IBD byl pozorován ve věkové skupině 15 let. Statisticky významně zvýšená incidence u patnáctiletých probandů byla prokázána pro všechny podtypy střevních zánětů – CD ($P = 0,0006$), UC ($P = 0,002$) a IBD-U ($P = 0,01$). Věkově standardizovaná incidence byla statisticky významná pro muže i ženy u IBD ($P = 0,001$ a $P = 0,01$), CD ($P = 0,006$ a $P = 0,01$) a UC ($P = 0,02$ a $P = 0,001$), zatímco pro IBD-U ($P = 0,047$ a $P = 0,058$) dosáhla hraniční statistické významnosti.

U dětí ve věku 0 až 10 let nebyly nalezeny žádné rozdíly ve věkové distribuci mezi CD, UC a IBD-U, zatímco starší skupina (11 až 19 let) měla významně zvýšený výskyt CD ve srovnání s UC a IBD-U ($P < 0,001$).

Graf 2 - Věkově specifická incidence na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle typu IBD. Výskyt IBD významně rostl s věkem ($P = 0,0003$).

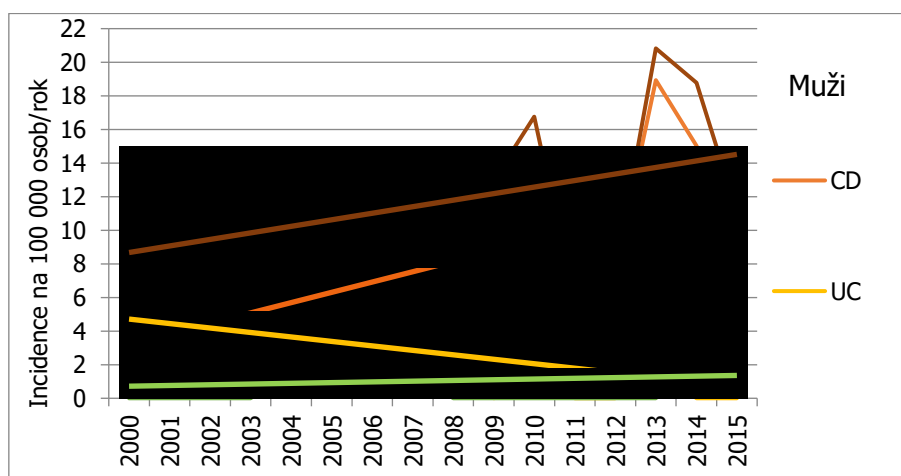


4.5. Charakteristika dle pohlaví

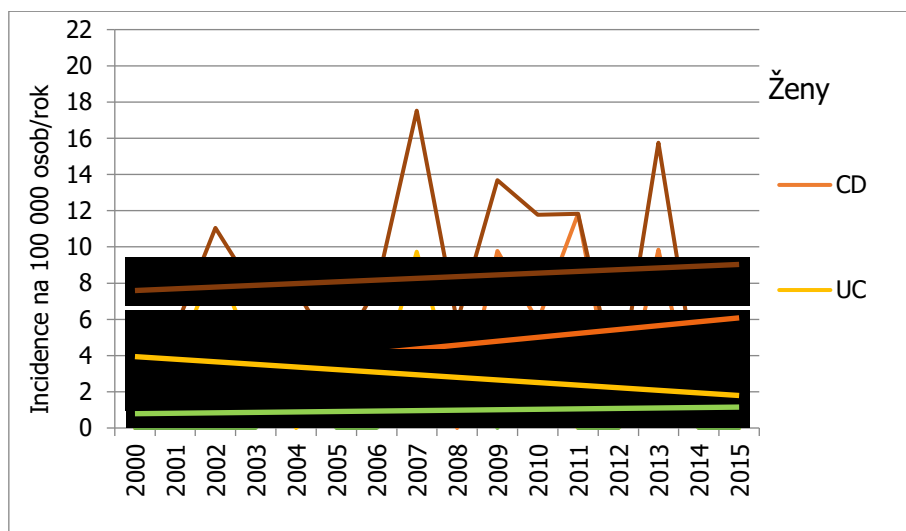
Ve sledovaném období 2000–2015 byla ve věkové skupině <19 let (viz Tab. 1) diagnostikována CD u 105 pacientů (muži/ženy: 68/37), UC u 48 pacientů (muži/ženy: 24/24) a IBD-U u 17 pacientů s (muži/ ženy: 9/8). Z celého souboru IBD pacientů muži tvořili 59,4 %.

Významné rozdíly v zastoupení pohlaví byly zaznamenány jen u IBD a CD, jak ukazuje Graf 3 a Graf 4. V těchto skupinách bylo signifikantně vyšší zastoupení chlapců oproti dívkám. Průměrná míra výskytu IBD na 100 000 osob/rok byla 11,6 (95 % CI: 9,4-14,1) u mužů a 8,3 (95 % CI: 6,8-10,1) u žen ($P = 0,026$). Incidence CD byla 7,8 (95 % CI: 6,2-9,8) u mužů a 4,5 (95 % CI: 2,8-4,1) u žen ($P = 0,016$). U pacientů s UC a IBD-U se poměr zastoupení jednotlivých pohlaví nelišil. Incidence UC byla 2,7 (95 % CI: 2,1-3,1) u mužů a 2,9 (95 % CI: 2,3-3,4) u žen ($P = 0,44$). Incidence IBD-U byla 1,0 (95 % CI: 0,8-1,5) u mužů a 1,0 (95 % CI: 0,8-1,5) u žen ($P = 0,45$).

Graf 3 – Incidence omezená na mužské pohlaví na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle typu IBD.



Graf 4 – Incidence omezená na ženské pohlaví na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle typu IBD.

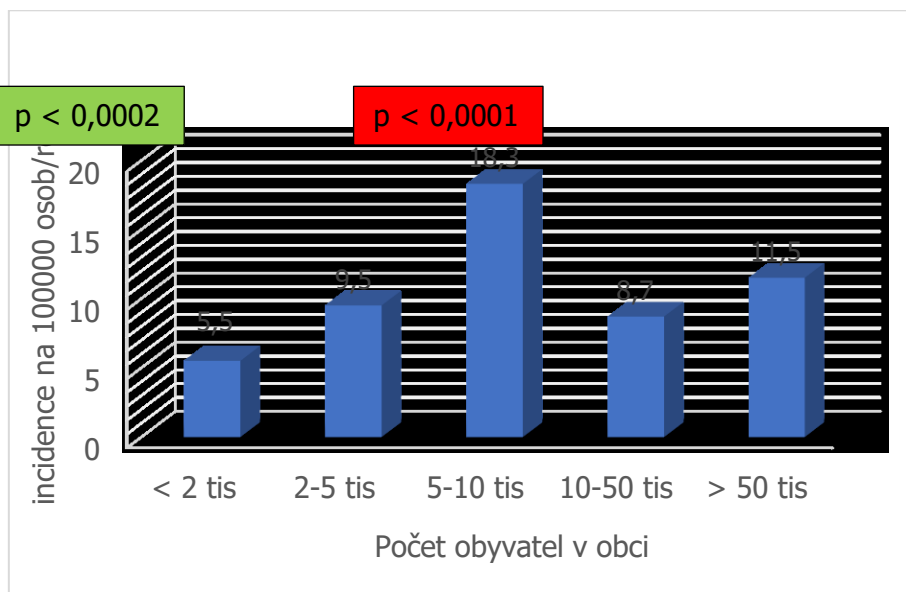


4.6. Charakteristika dle velikosti sídla

Při porovnání incidence IBD dětí do 19 let v závislosti na velikosti obce jsme zjistili, že obce do 2 tisíc obyvatel mají významně nižší incidenci oproti větším městům ($p < 0,002$). Naopak nejvyšší incidenci dětských IBD mají obce o velikosti 5-10 tisíc obyvatel ($p < 0,0001$). (Graf 5)

Při ověřování klinické hypotézy ohniskově zvýšené incidence IBD u dětí v okolí Stříbra (okres Tachov) jsme data z jednotlivých okresů hodnotili v kratším časovém období (2001-2010). Námi zjištěné výsledky svědčily pro signifikantně vyšší výskyt CD u žen v okrese Tachov (95 % CI 1,4 - 7,01; $p < 0,01$), CD u mužů v okrese Plzeň-sever (95 % CI 1,26 - 4,86; $p < 0,01$) a UC u mužů v okrese Plzeň-město (95 % CI 1,13 - 5,25; $p < 0,05$). Naopak signifikantně nižší výskyt IBD (95 % CI 0,21 - 0,81; $p < 0,01$) a UC (95 % CI 0,05 - 0,88; $p < 0,05$) byl prokázán v okrese Klatovy. Avšak při rozšíření sledovaného období na interval 2000-2015 jsme statistickou významnost neprokázali, ale jasný trend zůstal patrný. (Obr. 2)

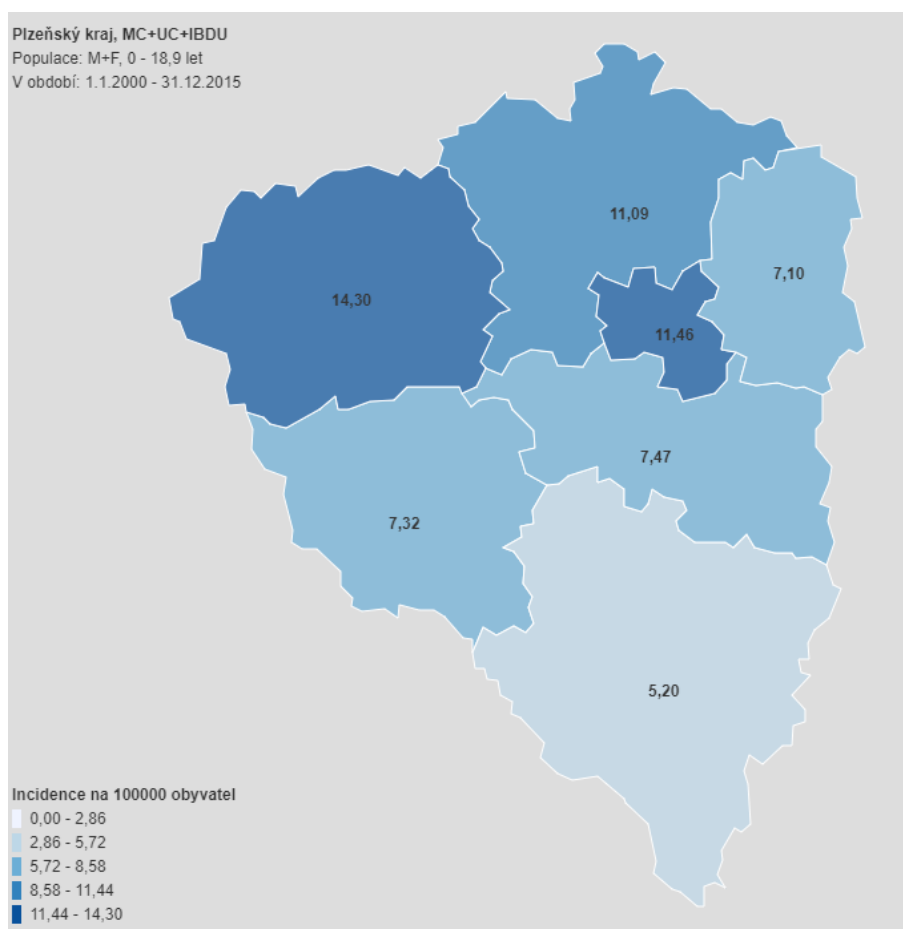
Graf 5 – Incidence IBD na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle velikosti sídla.



Tab. 3 - Incidence IBD na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle velikosti sídla.

Počet obyvatel v obci (tisíce)	< 2	2-5	5-10	10-50	> 50
počet obcí	458	29	8	5	1
průměrný počet obyvatel <19 let	36 055	18 390	9 863	13 539	28 706
incidence na 100000 osob/rok	5,5	9,5	18,3	8,7	11,5

Obr. 2 - Incidence IBD na 100 000 osob/rok všech nově diagnostikovaných pacientů v PLK ve věkové skupině <19 let v období 2000-2015 rozdělené dle okresů. Grafický výstup z naší automatizované databáze. Vysoký výskyt v okrese Plzeň-město a Tachov, nízká incidence v okrese Klatovy.



4.7. Trendy výskytu IBD v období 2000-2015 a historické srovnání

Abychom byli schopni naše data porovnat se současnými i dříve publikovanými údaji (viz Tab. 4), rozdělili jsme kohortu pediatrické populace PLK na dvě věkové podskupiny (0-15 a 0-19 let). Incidenci jednotlivých typů IBD za 16leté období (2000-2015) jsme následně analyzovali v jednoletých blocích.

Při analýze souboru 0-15 let jsme nepozorovali statisticky významné rozdíly v žádné ze sledovaných skupin: IBD ($r = 0,15, P = 0,09$), IBD-U ($r = 0,04, P = 0,213$) ani CD ($r = 0,13, P = 0,109$). Navzdory trvale klesajícím trendům v incidenci UC tato analýza neodhalila žádnou statistickou významnost ($r = -0,01, P = 0,810$).

Statisticky významné změny incidence však byly prokázány v podskupině 0-19 let, které jsou zobrazeny v Grafech 6, 7 a 8. Během sledovaného období se celková míra výskytu IBD a CD

významně zvýšila ($r = 0,32$, $P = 0,012$ a $r = 0,42$, $P < 0,0001$) a vykazovala převahu mužů. Kromě nevýznamně vyššího bodového odhadu pro roky 2000-2004 se incidence UC snížila, aniž by dosáhla statistické významnosti ($r = -0,15$, $P = 0,134$). Celková míra IBD-U zůstala poměrně stabilní ($r = 0,05$, $P = 0,341$).

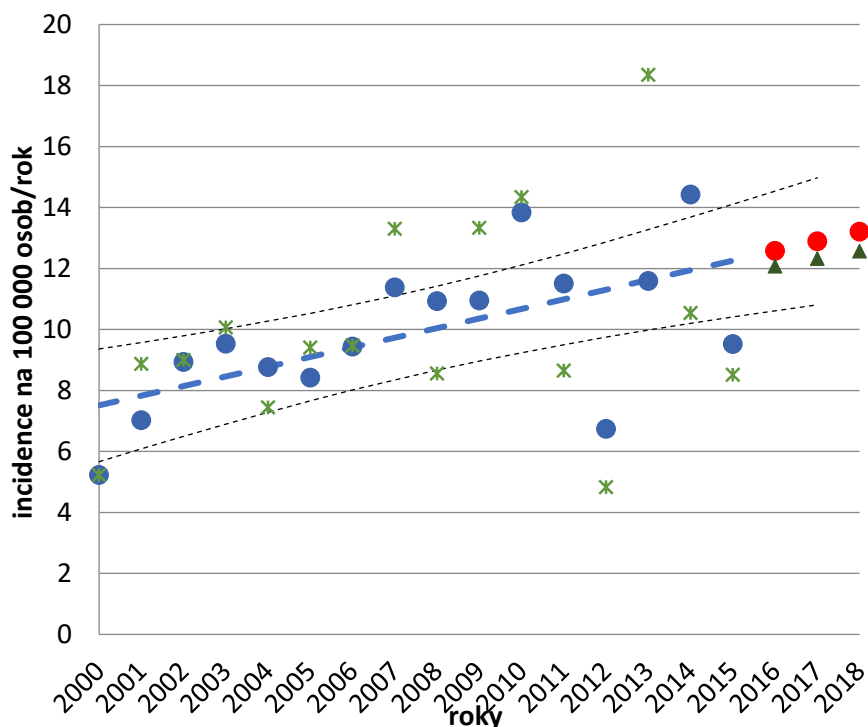
Míra výskytu IBD se během sledovaného období zvýšila na 5,8 (95 % CI: 3,6–8,6) na 100 000 osob/rok u dívek a 11,1 (95 % CI: 7,1–14,5) osob/rok u chlapců. Stejný trend je patrný i u CD, u které se incidence zvýšila na 5,8 (95 % CI: 3,4–9,1) na 100 000 osob/rok u dívek a 9,4 (95 % CI: 7,1–13,4) osob/rok u chlapců. Naproti tomu incidence UC na konci roku 2015 klesla k 0 na 100 000 osob/rok pro dívky i chlapce. Nejvýraznější nárůst CD byl pozorován u adolescentů ve věku 12-19 let ($P = 0,001$). U dětí mladších 10 let zůstala míra nízká, omezená příliš malým počtem malých dětí v období 2000–2015.

Ve srovnání s historickými pediatrickými daty v ČR od roku 1990 do roku 2001 vzrostla incidence CD u dětí do 15 let z 0,25 na 1,25 na 100 000 osob/rok a v roce 2015 dosáhla na 5,8 na 100 000 osob/rok. Incidence UC postupně klesala z 1,8 na 100 000 osob/rok v roce 1999 na 0 na 100 000 osob/rok v roce 2015. Souhrn dostupných dat uvádí Tab. 4.

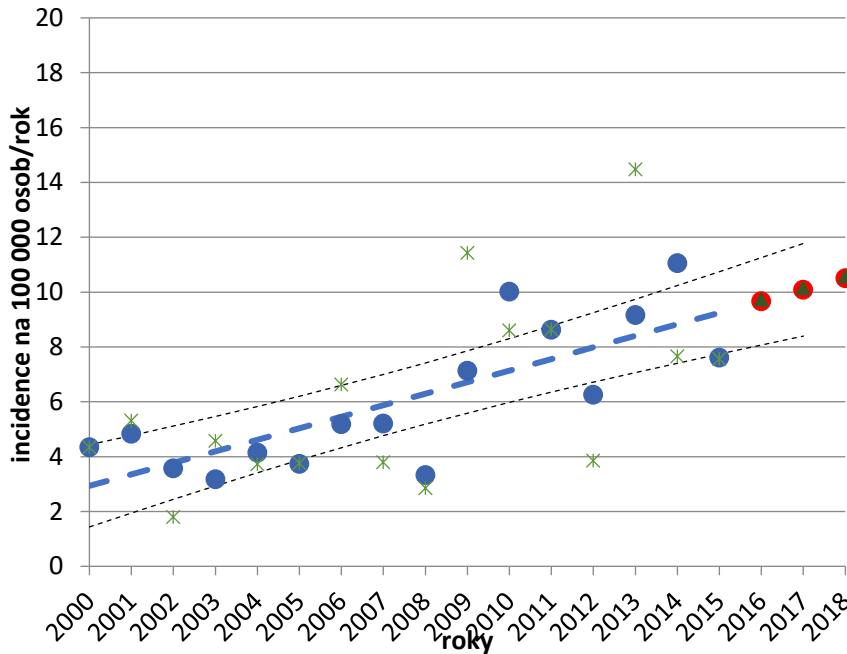
4.8. Projekce budoucí incidence IBD

Projekce IBD do roku 2018 jsou v Grafech 6, 7 a 8 dobře patrné. Míra výskytu IBD projektovaná pro roky 2016, 2017 a 2018 byla 12,1 (95 % CI: 10,6-14,6), 12,3 (10,3-15,0) a 12,6 (11,0-15,4). Incidence CD projektovaná na období 2016–2018 byla 9,7 (8,1–11,3), 10,2 (8,7–12,3) a 10,2 (8,7–12,3). Předpokládané míry výskytu UC byly 1,0 (0-3,4), 0,8 (0-3,19) a 0,6 (0-3,2). Předpokládaná incidence IBD-U byla 1,3 (0,5-2,2), 1,3 (0,5-2,3) a 1,4 (0,5-2,4).

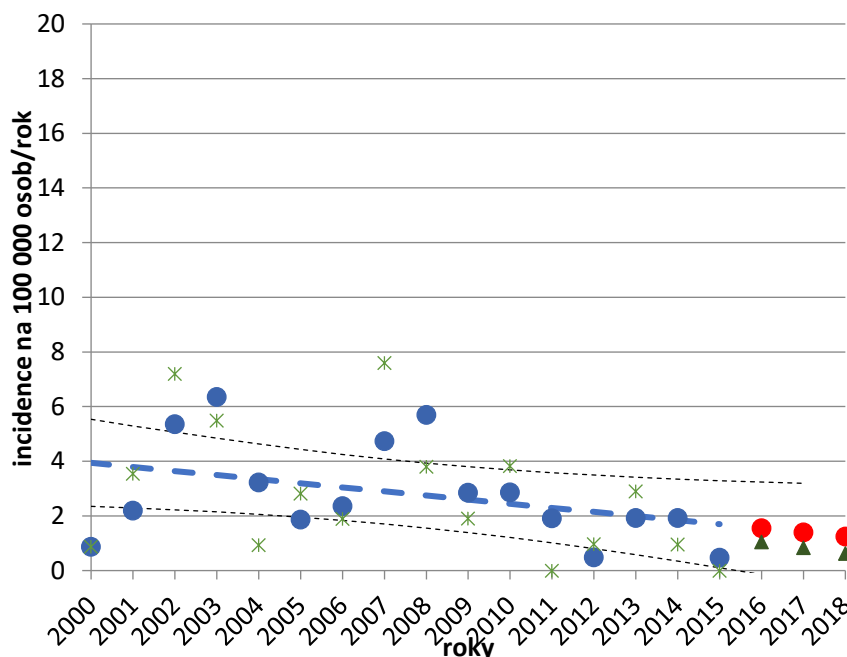
Graf 6 - Průměrný roční výskyt a trend IBD na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2015 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Hvězdičky označují výskyt IBD na 100 000 osob/rok. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Trojúhelníky označují míru výskytu předpokládanou pro období 2016–2018. Červené body označují výpočet klouzavého průměru. Během 16letého období došlo k významnému nárůstu incidence ($r = 0,32$, $P = 0,012$).



Graf 7 - Průměrný roční výskyt a trend CD na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2015 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Hvězdičky označují výskyt CD na 100 000 osob/rok. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Trojúhelníky označují míru výskytu předpokládanou pro období 2016–2018. Červené body označují výpočet klouzavého průměru. Během 16letého období došlo k významnému nárůstu incidence ($r = 0,42$, $P < 0,0001$).



Graf 8 - Průměrný roční výskyt a trend UC na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2015 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Hvězdičky označují výskyt UC na 100 000 osob/rok. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Trojúhelníky označují míru výskytu předpokládanou pro období 2016–2018. Červené body označují výpočet klouzavého průměru. Během 16letého období došlo k významnému nárůstu incidence ($r = - 0,15$, $P = 0,134$).



Tab. 4 – Souhrn dostupných incidenčních dat jednotlivých typů IBD na území ČR.

	věk	IBD	CD	UC	IBDU
Jižní Morava 2002-2017 - průměr ⁹⁴	< 19 let	9,3	4,9	3,3	1,1
PLK 2000-2015 – průměr ⁹³	< 19 let	10,0	6,2	2,8	1,0
	< 15 let	7,3	4,6	2,0	0,7
PLK 2015 ⁹³	< 15 let	6,9	5,8	0	1,1
ČR 2001 ⁹⁵	< 15 let		1,25		
ČR 1990 ⁹⁵	< 15 let		0,25		
Olomoucko 1998-2001 - průměr ⁹⁶	< 15 let		2,69	1,84	
Olomoucko 1990-2001 - průměr ⁹⁶	< 15 let	2,24	0,97	1,12	0,15

4.9. Ověření modelu v klinické praxi

K ověření predikčního modelu jsme použili reálná incidenční data z období 2016-18, která jsou spolu s odhadovanými hodnotami souhrnně zobrazena v Tab. 5.

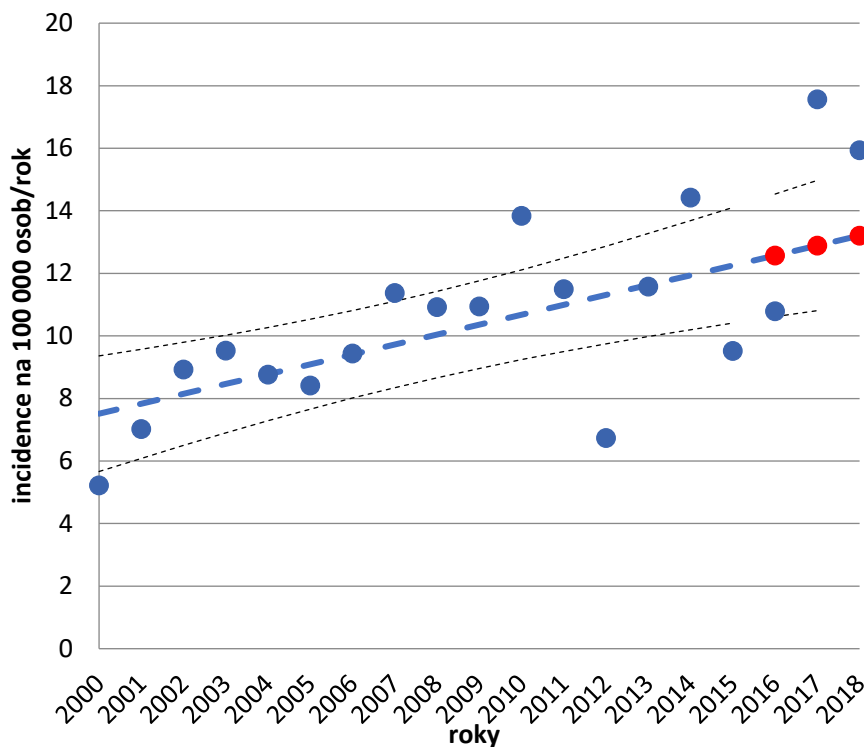
Skutečné hodnoty incidence IBD, CD i UC kopírují modelem predikovaný trend, avšak vzhledem k tomu, že v roce 2017 byl zaznamenán nezvykle vysoký počet nově diagnostikovaných pacientů s CD, jsou predikované hodnoty incidence IBD a CD mimo očekávané rozmezí. Oproti tomu předpověď hodnot pro UC se velmi blíží číslům skutečné incidence. Vizualizaci predikovaných a reálných hodnot názorně zobrazují Grafy 9-11.

Přestože predikční model neumožnil přesnou předpověď hodnot incidence IBD a CD, lze jej považovat za vhodný nástroj pro predikci trendů.

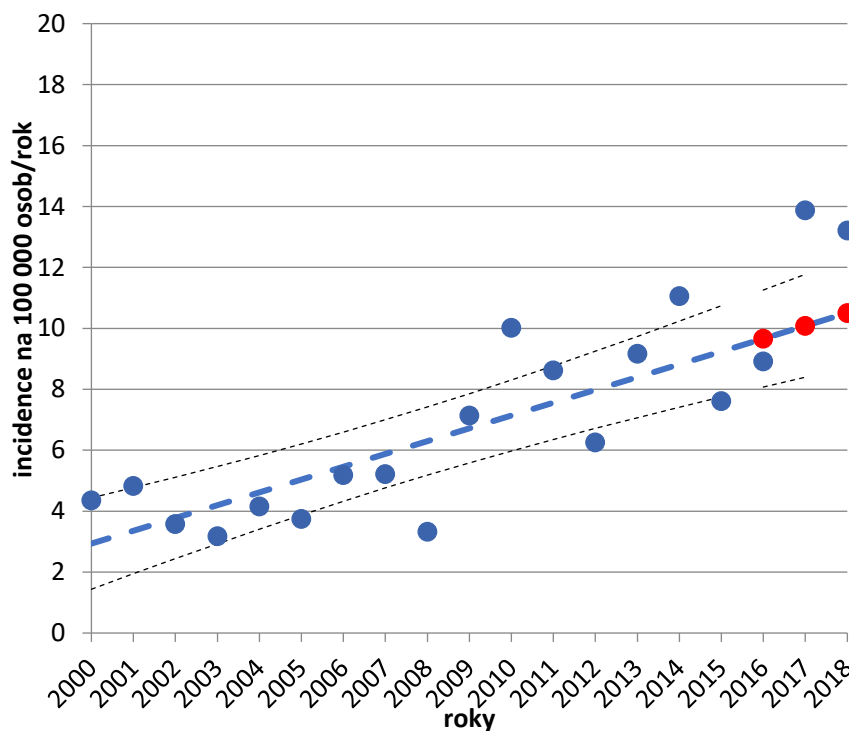
Tab. 5 – Porovná predikovaných a skutečných hodnot incidence jednotlivých typů IBD v období 2016-2018.

	IBD		CD		UC		IBDU	
	predikce	realita	predikce	realita	predikce	realita	predikce	realita
2016	12,1	13,1	9,7	10,3	1,0	1,9	1,3	0,9
2017	12,3	22,2	10,2	17,6	0,8	2,4	1,3	1,8
2018	12,6	10	10,2	9,1	0,6	0,9	1,4	0
průměr	12,3	15,1	10,0	12,3	0,8	1,7	1,3	0,9

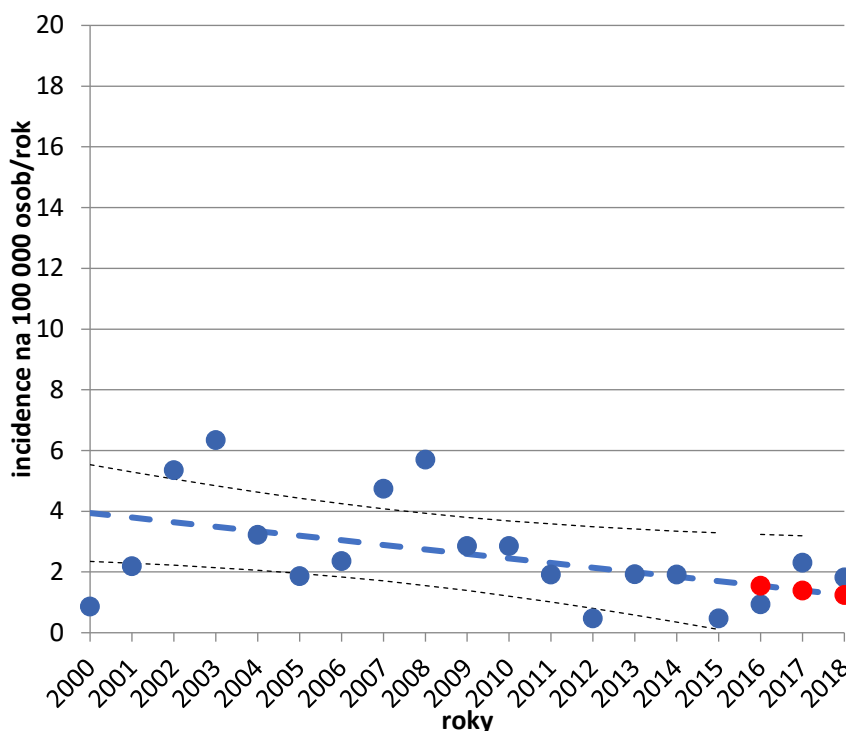
Graf 9 - Průměrný roční výskyt IBD na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2018 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Červené body označují výpočet klouzavého průměru.



Graf 10 - Průměrný roční výskyt CD na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2018 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Červené body označují výpočet klouzavého průměru.



Graf 11 - Průměrný roční výskyt UC na 100 000 osob/rok ve věkové skupině <19 let v PLK za období 2000-2018 a projekce výskytu na roky 2016-2018. Modré body označují výpočet klouzavého průměru. Přerušovaná modrá čára označuje přizpůsobený lineární regresní model pro predikci trendů. Červené body označují výpočet klouzavého průměru.



4.10. Porovnání se světem

Zajímalo nás, zda jsou naše incidenční data a zjištěné trendy srovnatelné s jinými zeměmi. Rozhodli jsme se proto sestavit review a metaanalýzu současných trendů incidence IBD napříč kontinenty. Naše data jsme publikovali v: ⁹⁷



[World J Gastroenterol](#). 2018 Jul 7; 24(25): 2741–2763. PMID: PMC6034144
 Published online 2018 Jul 7. doi: [10.3748/wjg.v24.i25.2741](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i25.2741) PMID: [29991879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29991879/)

Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease
[Josef Sýkora](#), [Renáta Pomahačová](#), [Marcela Kreslová](#), [Dominika Cvalínová](#), [Přemysl Štych](#), and [Jan Schwarz](#)

IF 3,411

Globálně se výskyt IBD velmi liší podle geografických oblastí. Stále rostoucí incidence dětské IBD v průběhu času naznačuje globální povahu onemocnění, což naznačuje vliv environmentálních rizikových faktorů.

V tomto přehledu bylo zahrnuto celkem 140 studií, které uváděly údaje z 38 zemí. Variace incidencí byla široká a pohybovala se v rozmezí 0,5-23/100 000 pro IBD, 0,1-13,9/100 000 pro CD, 0,3-15,0/100 000 pro UC a 0,0-3,6/100 000 pro IBD-U. Výskyt IBD se velmi lišil v závislosti na geografické oblasti, jak přehledně zobrazuje Tab. 5. Regiony s nejvyšší zátěží IBD byly Evropa (0,2-23/100 000) a Severní Amerika (1,1-15,2/100 000). Regiony s nejnižším hlášeným výskytem IBD byly Oceánie (2,9-7,2/100 000), Asie (0,5-11,4/100 000), Latinská Amerika (0,2-2,4/100 000) a

Afrika (0,0-0,9/100 000). Regiony s nejvyšší hlášenou incidencí CD byly Severní Amerika (13,9/100 000) a Evropa (12,9/100 000), přičemž nejvyšší míry UC byly 15,0/100 000 v Evropě a 10,6/100 000 v Severní Americe. Nejvyšší incidence IBD-U byla 3,6/100 000 v Evropě a 2,1/100 000 v Severní Americe. Aktuální globální stav výskytu IBD je znázorněn na Obr. 3-6.

Výskyt IBD celosvětově roste. Analýza časového trendu ilustrovala rostoucí nebo stabilní výskyt v Severní Americe, Evropě a Oceánii a rostoucí výskyt v nově industrializovaných zemích Asie, Středního východu a Afriky, což je v souladu s předpokládaným vlivem socioekonomického statusu (kapitola 1.2.8). Celkem 41 článků, zabývajících se časovým trendem IBD, uvádělo statistickou významnost $P < 0,05$. Z toho celkově 30 studií (73 %) uvádělo nárůst celkové incidence IBD, žádná nehlásila klesající trend a 11 (27 %) neprokázalo žádné významné změny. Ze 71 studií, které počítaly výskyt CD, 48 (67 %) zaznamenalo významný nárůst, 2 (3 %) studie zaznamenaly významný pokles a 21 (30 %) studií nezaznamenalo žádné významné změny. Z 63 studií hodnotících výskyt UC hlásilo 29 (46 %) významný nárůst incidence, 29 (46 %) nezaznamenalo žádné významné změny a 5 (8 %) studií zaznamenalo klesající trend. Z 19 studií počítajících incidenci IBD-U 2 (11 %) studie uváděly významný nárůst a 17 (89 %) studií neuvádělo žádnou významnou změnu.

Tab. 5 - Shrnutí rozsahu výskytu IBD v pediatrické populaci rozdělené podle kontinentů a zeměpisných oblastí

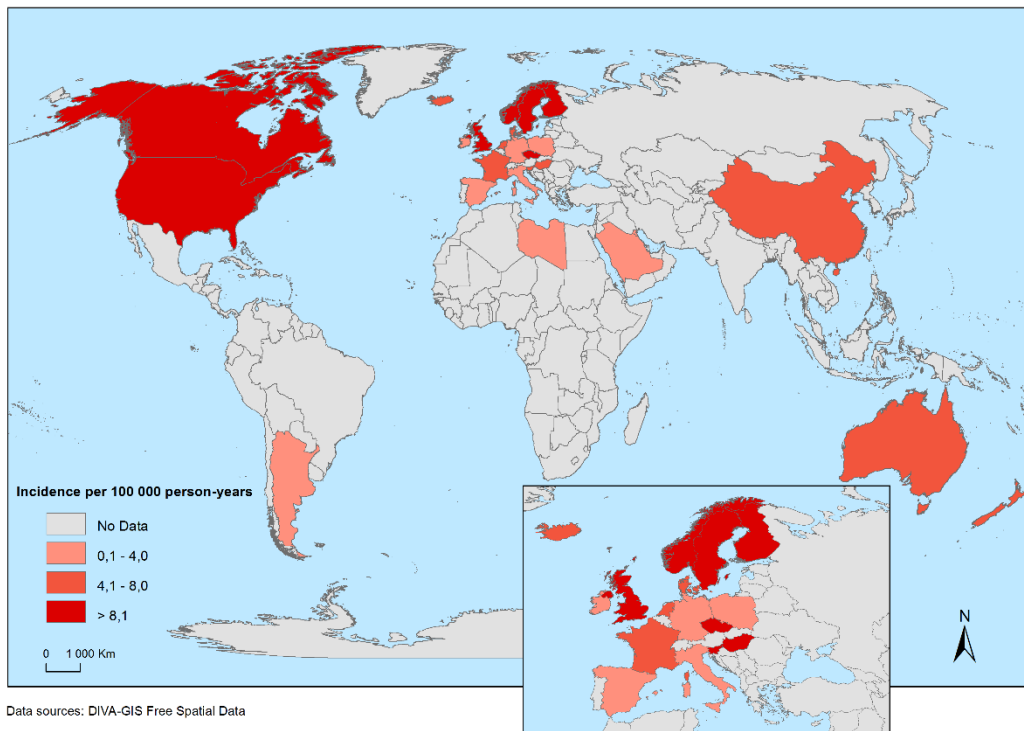
	IBD	UC	CD	IBD-U	Časový úsek
Evropa					
Severozápad	0,5-23	0,3-15	0,2-12,3	0,2-3,6	1951-2017
Východní	2,7-10,0	0,9-5,2	0,25-8,6	0,3-1	1997-2015
Jižní	0,1-18,3	0,1-9,6	0,5-10,3	0,6-1,2	1978-2005
Severní Amerika	1,1-15,2	0,5-10,6	0,7-13,9	0,2-2,1	1940-2010
Latinská Amerika	0,2-2,4	-	-	-	2012-2013
Afrika	0,0-0,9	-	-	-	1997-2006
Asie/Střední východ	0,5-11,4	0,2-3,9	0,3-3,7	0,1	1968-2012
Austrálie	2,9-7,3	0,4-1	0,1-3,5	0,7	1971-2015

Obr. 3 – Grafické zobrazení incidence IBD u dětí – rozdělení do čtyř barev odpovídá neznámému, nízkému, střednímu a vysokému výskytu onemocnění.

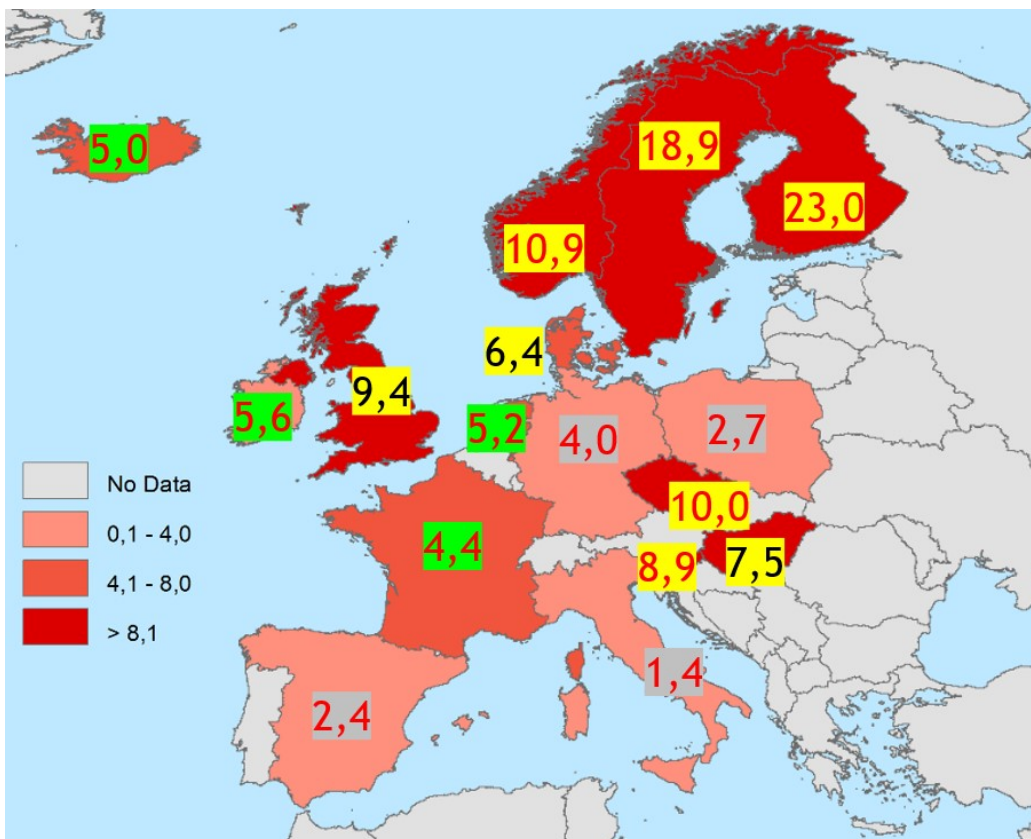
3a – Celosvětová incidence IBD u dětí.

3b – Detailní pohled na Evropu se zobrazením konkrétních údajů incidence IBD.

A



B

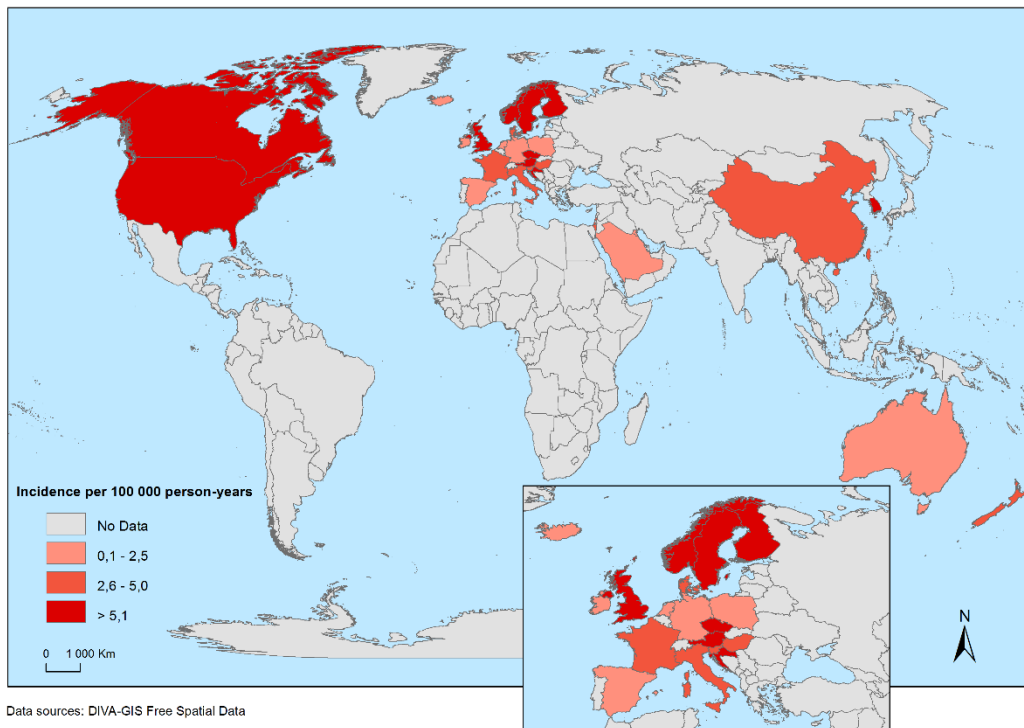


Obr. 4 - Grafické zobrazení incidence CD u dětí – rozdělení do čtyř barev odpovídá neznámému, nízkému, střednímu a vysokému výskytu onemocnění.

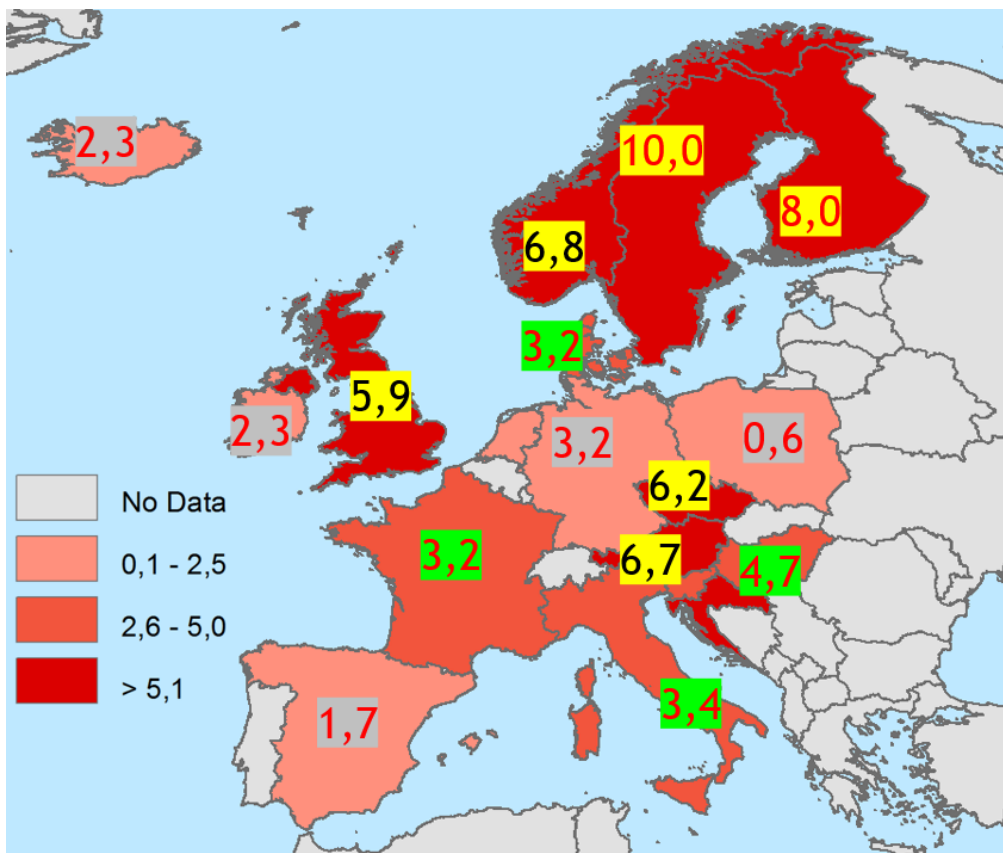
4a – Celosvětová incidence CD u dětí.

4b – Detailní pohled na Evropu se zobrazením konkrétních údajů incidence CD.

A



B

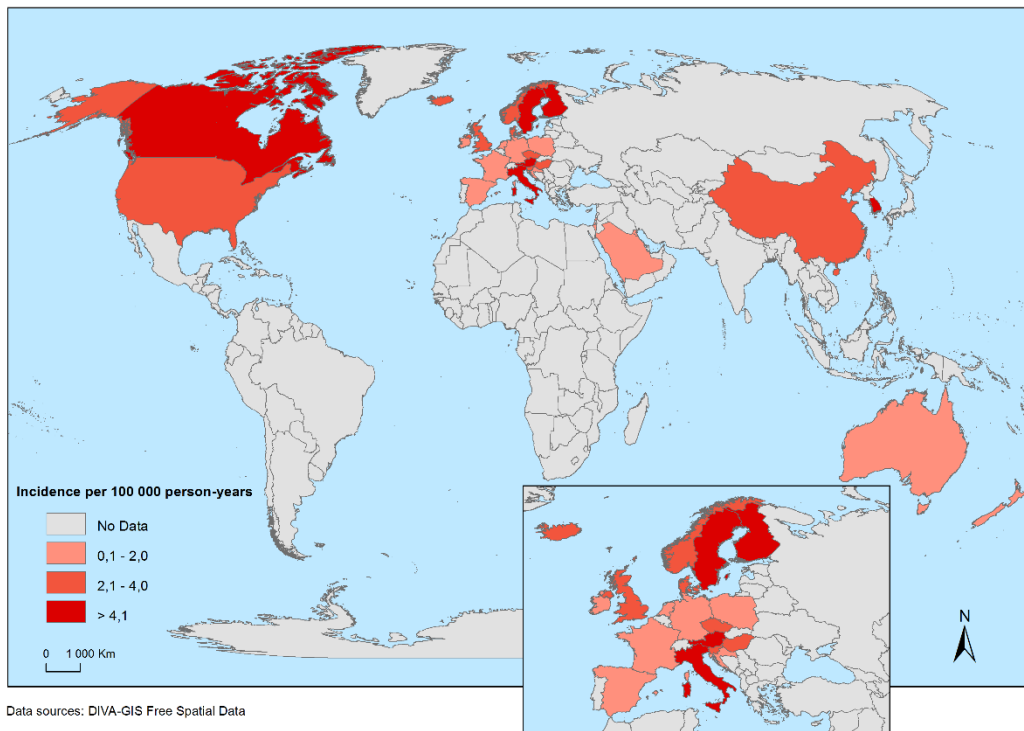


Obr. 5 - Grafické zobrazení incidence UC u dětí – rozdělení do čtyř barev odpovídá neznámému, nízkému, střednímu a vysokému výskytu onemocnění.

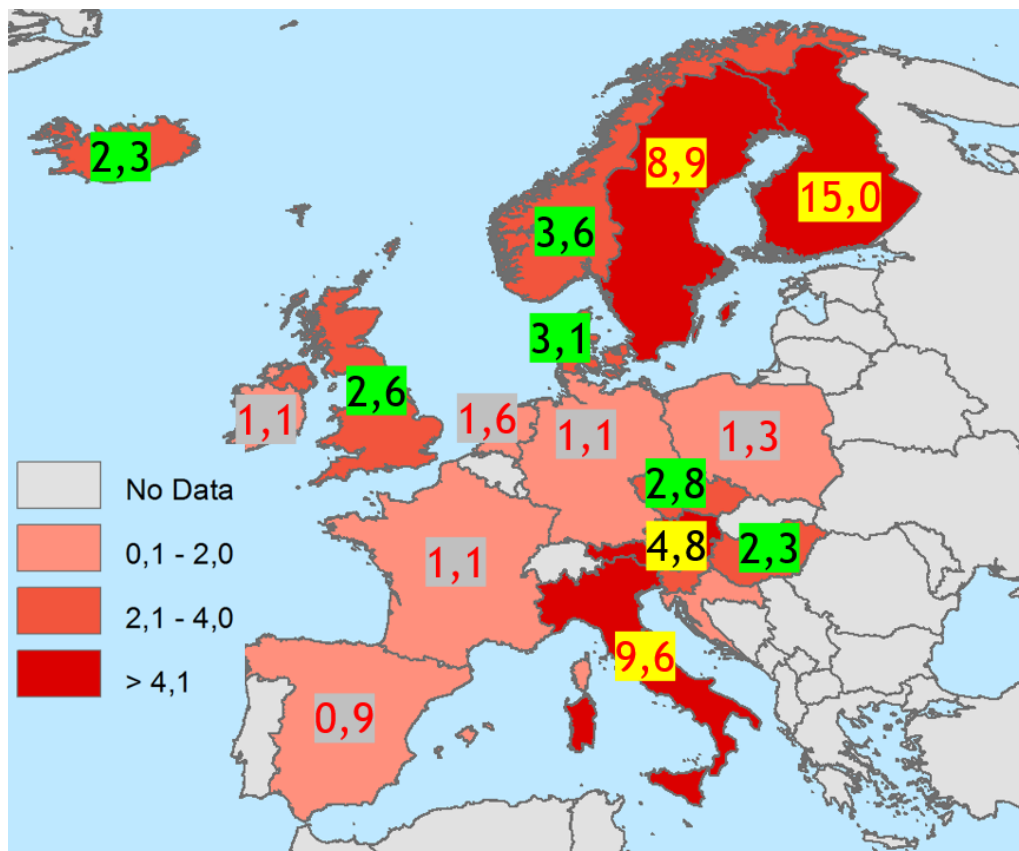
4a – Celosvětová incidence UC u dětí.

4b – Detailní pohled na Evropu se zobrazením konkrétních údajů incidence UC.

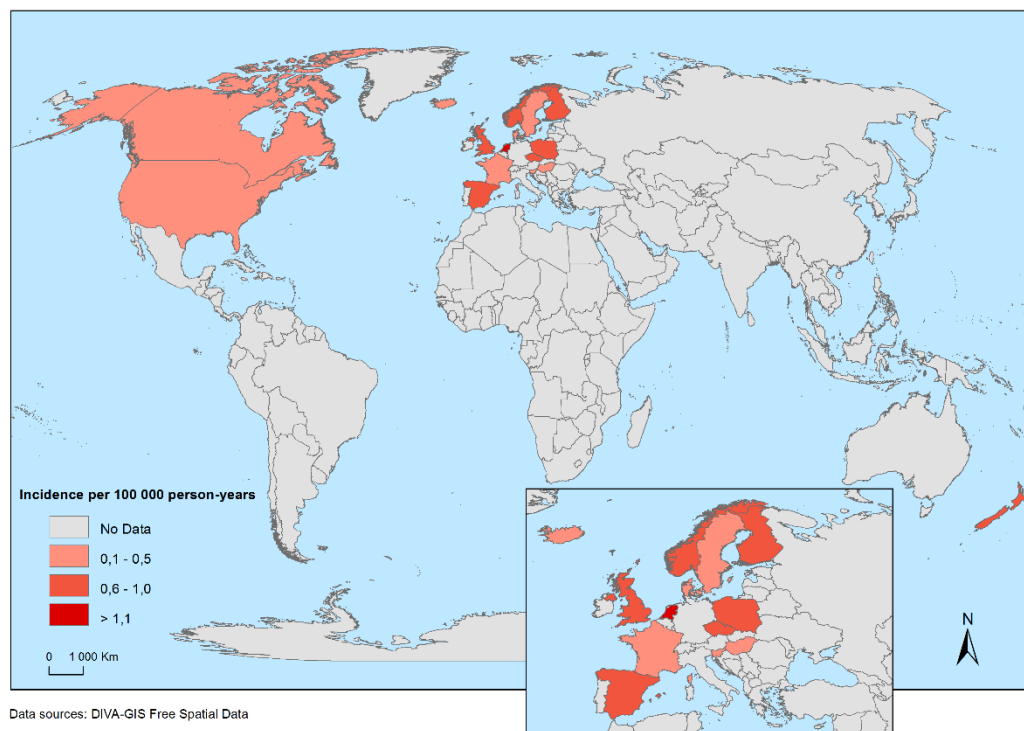
A



B



Obr. 6 - Grafické zobrazení incidence IBD-U u dětí – rozdělení do čtyř barev odpovídá neznámému, nízkému, střednímu a vysokému výskytu onemocnění.



5. Diskuse

V této práci uvádíme výskyt IBD za období 16 let od roku 2000 do roku 2015 u dětí (<19 a <15 let) v geograficky přesně definované populaci PLK. Soubor byl získán prospektivním sběrem dat za pomoci speciálně vyvinutého počítačového systému. Analýzou epidemiologických dat jsme dospěli k několika podstatným závěrům:

- 1) Incidence IBD v PLK patří mezi nejvyšší dosud hlášené výskyty v ČR.
- 2) Incidence CD je více než dvojnásobná oproti UC.
- 3) Ve skupině pacientů s CD převažují muži.
- 4) Výskyt IBD (zejména CD) v průběhu času významně stoupá.
- 5) Incidence postupně narůstá s věkem pacientů.
- 6) Významně zvýšený výskyt IBD je ve městech s 5-10 tisíci obyvateli.
- 7) Nízký výskyt IBD ve vesnicích s méně než 2 tisíci obyvateli.
- 8) Pokusili jsme se predikovat výskyt do roku 2018.
- 9) Naše výsledky jsme porovnali s historickými českými údaji a data jsme zasadili do kontextu celosvětového výskytu IBD pediatrických pacientů.

V naší studii jsme stanovili incidenci IBD v pediatrické populaci (<19 let) Plzeňského kraje v období 2000-2015 (Tab. 4), která je dle aktuálně dostupných údajů nejvyšší z celé ČR. Při porovnání s evropskými i světovými údaji patří náš kraj mezi oblasti s vysokým výskytem IBD (především CD), která je srovnatelná s četností v rozvinutých západních populacích.^{6,97} Více jak dvojnásobná převaha pacientů s CD oproti UC a IBD-U odpovídá rozložení IBD ve většině evropských států. Výjimku tvoří Itálie, Švédsko a Finsko, kde majoritní podíl zaujímá UC.⁹⁷

V našem souboru bylo 10 % pacientů s IBD-U. Tento počet je podobný již dříve publikovaným údajům z pediatrických studií, ve kterých tvořili 10-15 % z nově diagnostikovaných případů IBD. V naší sérii se podíl pacientů s diagnózou IBD-U postupně snižoval, protože 41,2 % případů se vyvinulo směrem k UC a 35,3 % směrem k CD.

Časová analýza incidence IBD a jeho podtypů jasně ukázala vzestupný trend výskytu nových pacientů s IBD, a to především díky nárůstu incidence CD u muže. Výskyt CD se od roku 2000 do roku 2015 více než zdvojnásobil. Naproti tomu se výskyt UC a IBD-U během sledovaného období změnil jen velmi málo. Výsledky naší studie jsou tedy v souladu s publikovanými daty, kdy téměř 77,8 % autorů uvedlo statisticky významný nárůst dětské IBD a 60 % uvedlo významně zvýšený výskyt CD.⁹⁷

V analýze stratifikované podle věku jsme v souladu s jinými studiemi poukázali na zřetelný nárůst distribuce IBD směrem k starším věkovým skupinám. Většina pacientů spadala do věkového rozpětí 11-19 let, zatímco ve skupině do 10 let bylo diagnostikováno přibližně 17 % jedinců a míra zastoupení CD a UC byla podobná bez rozdílu podle pohlaví. S postupným zvyšováním věku výskyt IBD rostl a vrcholil kolem 15. roku života, přičemž CD vykazovalo strmější nárůst ve srovnání s UC.

Rozdělením naší kohorty podle velikosti sídla jsme zjistili signifikantně vyšší výskyt IBD ve městech o velikosti 5-10 tisíc obyvatel a významně nižší výskyt ve vesnicích s méně než 2 tisíci obyvatel. Příčinu tohoto nerovnoměrného rozložení neznáme, můžeme ale spekulovat, v souladu s hygienickou teorií vzniku IBD, o možných pozitivních stimulech vesnického prostředí na imunitní systém (kontakt se zvířaty apod.). Důvod, proč jsou středně velká sídla postižená více než velká města nebo menší obce, nám není zřejmý a měl by být podnětem k dalšímu zkoumání.

Empiricky vyšší výskyt IBD v okrese Tachov nebyl statisticky významný. Obdobně nesignifikantní byl i nárůst incidence v okrese Plzeň-sever, Plzeň-město a nižší incidence v okrese Klatovy. Zobrazené trendy však jasně naznačují významnou roli životního prostředí. Zatímco velkou část území okresu Klatovy zaujímá Národní park Šumava, kontrastně k této oblasti působí průmyslem, dopravou a emisemi zatížený okres Plzeň-město. Za úvahu však také stojí statistické údaje z okresu Tachov, kde je nejvyšší potratovost a nejnižší průměrný věk. Můžeme spekulovat, zda je to dáno vyšším počtem mladých lidí či špatným životním prostředím, které by mohlo být příčinou kratšího dožívání a zvýšené potratovosti. K takovým tvrzením však nemáme dostatek dat, proto bude třeba dalších prospektivních studií, které se zaměří na přesnou identifikaci možných rizikových faktorů v dané oblasti.

Při porovnání našich výsledků s publikovanými daty z let 1990-2001 (Tab. 4) se výskyt CD výrazně zvýšil, zatímco incidence UC za posledních 25 let poklesla. Kolek a kol.⁹⁶ v prospektivní populační studii z Olomouckého kraje zaznamenali zvýšený výskyt IBD u dětí - incidence CD se mezi lety 1999 a 2001 zvýšila z 0 na 2,7/100 000 osob/rok a incidence UC se z 0,68 na 1,84 na 100 000 osob/rok. V první celostátní pediatrické studii publikovali Pozler a kol.⁹⁵ výsledky částečně retrospektivní studie zkoumající výskyt CD u českých dětí (< 15 let), kdy 5násobně narostla incidence CD z 0,25/100 000/rok v roce 1990 na 1,25/100 000/rok v roce 2001. Výskyt CD u dětí do 15 let se mezi lety 2001 a 2015 zvýšil 4,6krát (1,25-5,8/100 000/rok). Výskyt UC byl nižší nebo téměř nezměněný s malým rozdílem mezi studiemi (1,84-0,9/100 000/rok). Nejnovější incidenční data pocházejí z Jihomoravského kraje⁹⁴ z let 2000-2017, takže se z velké části překrývají s naším sledovaným obdobím. Proto není překvapivé, že prezentované výsledky jsou velmi podobné našim údajům. Situace u nás je srovnatelná se situací v Maďarsku, kde průměrná incidence za 3leté období sledování (2007-2009) byla 7,48, 4,72, 2,32 a 0,45 pro IBD, CD, UC a IBD-U. Incidence IBD v zemích střední a východní Evropy tedy roste, což se neshoduje s dříve popsáním západovýchodním gradientem poklesu incidence IBD v Evropě.

Projekci budoucí míry výskytu IBD jsme stanovili na základě odhadovaného trendu z lineární analýzy. Námi sestavený model incidence do roku 2018 byl alarmující, neboť předpokládal další nárůst IBD (zejména CD) na 12,6 na 100 000 osob/rok, ale zároveň i pokles pacientů s UC. Skutečné

hodnoty však naše očekávání předčily, neboť v roce 2017 byl zaznamenán nezvykle vysoký počet pacientů s CD, což výrazně navýšilo incidenci CD i IBD oproti očekávaným hodnotám. Ačkoli průměrná očekávaná incidence pro IBD a CD byla 12,3 a 10,0 na 100 000 osob/rok, reálná data dosáhla hodnot 15,1 a 12,3 na 100 000 osob/rok. Oproti tomu očekávaný pokles pacientů s UC zaznamenán nebyl a to rovněž díky vyššímu počtu nově diagnostikovaných pacientů v roce 2017.

K markantnímu nárůstu incidence IBD v našem souboru mohla částečně přispět i homogenita registračních databází prospektivně sbíraných dat, zvýšené povědomí lékařů o diagnóze a pokroky v diagnostice IBD, které přispívaly k dobrému zachytu pacientů. Robustnosti dat přispěla i centralizovaná zdravotní péče o dětské pacienty s IBD, která je do jisté míry zárukou, že všichni dětské pacienti s bydlištěm v PLK byli diagnostikováni v gastroenterologické ambulanci Dětské kliniky FN Plzeň. Toto tvrzení samozřejmě nemůže platit stoprocentně, avšak na základě našich praktických zkušeností se domníváme, že počet pacientů s IBD diagnostikovaných na jiných pracovištích netvořil signifikantně významnou část a neovlivnil závěry naší studie. Naše data navíc neprokázala zjevný pokles míry incidence po 15. roce věku, který by mohl svědčit o potencionálním odlivu pacientů do ambulancí specialistů pro dospělé. Domníváme se tedy, že nedošlo k žádnému selektivnímu zkreslení ve prospěch mladších věkových skupin, a proto je zachyt pacientů důvěryhodný i ve věkové skupině 15 až 19 let.

6. Závěr

Námi stanovený výskyt IBD u dětí, zejména CD, patří k nejvyšším dosud hlášeným údajům v ČR. Během 16letého období došlo k výraznému nárůstu CD (s převahou chlapců), takže u dětí v PLK je nyní CD mnohem častější než UC a IBD-U. Predikční model, sestavený do roku 2018, i následně sesbíraná data ukazují na pokračující nárůst incidence IBD (zejména CD). Důvody těchto trendů nejsou známy.

Nerovnoměrné rozložení incidence IBD v PLK dle okresu nebo velikosti sídla svědčí o možném vlivu životního prostředí. Vyšší výskyt jsme prokázali ve městech s 5-10 tisíci obyvatel a nesignifikantně i v okresech Plzeň-město, Plzeň-sever a Tachov. Statisticky významně nižší výskyt byl ve vesnicích s méně než dvěma tisíci obyvatel a nesignifikantně v okrese Klatovy.

Všechny stanovené cíle studie se podařilo naplnit.

Poděkování:

Děkuji prof. Josefu Sýkorovi Ph.D. za cenné rady a celoživotní odborné vedení, doc. Janě Klečkové, Ing. Martinu Krylovi a Ing. Petru Včelákovi z katetry Nových technologií pro informační společnost Výzkumného centra Fakulty aplikovaných věd Západočeské univerzity v Plzni za vytvoření programu k prospektivnímu sběru a analýze dat, paní Běle Jensen a hnutí Stonožka za finanční podporu projektu, RNDr. Jakubu Lysákovi z Katedry aplikované geoinformatiky a kartografie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy v Praze za zpracování mapových podkladů, Blance Šedivé za zpracování predikčního modelu, ing. Františku Šefrnovi a Ing. Stanislavu Kormundovi za statistické zpracování výsledků a své ženě Veronice i celé rodině za trpělivost a podporu.

7. Použitá Literatura

1. M. Baillie & Clift, W. *The Morbid Anatomy of Some of the Most Important Parts of the Human Body*. (London: printed for J. Johnson, and G. Nicol, 1797, 1793).
2. Burch, W., Gump, D. W. & Krawitt, E. L. Historical case report of Sir William Johnson, the Mohawk Baronet. *Am. J. Gastroenterol.* **87**, 1023–5 (1992).
3. Alexander, B., London, A. & Niller, T. The seats and causes of diseases investigated by anatomy. in *Five books containing a great variety of dissections with remarks* 64–65 (Cadell and Johnson and Payne, 1769).
4. Kaplan, G. G. & Windsor, J. W. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **18**, 56–66 (2021).
5. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet. Gastroenterol. Hepatol.* **5**, 17–30 (2020).
6. Zhao, M., Gönczi, L., Lakatos, P. L. & Burisch, J. The Burden of Inflammatory Bowel Disease in Europe in 2020. *J. Crohns. Colitis* **15**, 1573–1587 (2021).
7. Roberts, S. E. *et al.* A Systematic Review and Meta-analysis of Paediatric Inflammatory Bowel Disease Incidence and Prevalence Across Europe. *J. Crohn's Colitis* **14**, 1119–1148 (2020).
8. Windsor, J. W. & Kaplan, G. G. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **21**, 1–9 (2019).
9. van Linschoten, R. C. A. *et al.* Systematic review: societal cost of illness of inflammatory bowel disease is increasing due to biologics and varies between continents. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **54**, 234–248 (2021).
10. Ministro, P. *et al.* Age at Diagnosis Is Determinant for the Outcome of Inflammatory Bowel Disease: Is It a Myth? *Clin. Transl. Gastroenterol.* **12**, e00309 (2021).
11. McDowell, C., Farooq, U. & Haseeb, M. Inflammatory Bowel Disease. *StatPearls* (2023).
12. Levine, A. *et al.* ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **58**, 795–806 (2014).
13. Maaser, C. *et al.* ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J. Crohns. Colitis* **13**, 144–164 (2019).
14. Adamcová, M. *et al.* Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. *Ces. Pediatr.* **67**, 3–48 (2012).
15. Wiskin, A. E., Fleming, B. J., Wootton, S. A. & Beattie, R. M. Anaemia and iron deficiency in children with inflammatory bowel disease. *J. Crohns. Colitis* **6**, 687–91 (2012).
16. Aloï, M. & Cucchiara, S. Extradigestive manifestations of IBD in pediatrics. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **13 Suppl 1**, 23–32 (2009).
17. Wallace, K. L., Zheng, L.-B., Kanazawa, Y. & Shih, D. Q. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **20**, 6–21 (2014).
18. Santana, P. T., Rosas, S. L. B., Ribeiro, B. E., Marinho, Y. & de Souza, H. S. P. Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease: Pathogenic Role and Potential Therapeutic Targets. *Int. J. Mol. Sci.* **23**, 3464 (2022).
19. Kumar, S. & Kumar, A. Microbial pathogenesis in inflammatory bowel diseases. *Microb. Pathog.* **163**, 105383 (2022).
20. Kovach, Z. *et al.* Immunoreactive proteins of *Campylobacter concisus*, an emergent intestinal pathogen. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **63**, 387–396 (2011).
21. Chung, H. K. L. *et al.* Genome analysis of *Campylobacter concisus* strains from patients with

- inflammatory bowel disease and gastroenteritis provides new insights into pathogenicity. *Sci. Rep.* **6**, 38442 (2016).
22. Gilliland, A., Chan, J. J., De Wolfe, T. J., Yang, H. & Vallance, B. A. Pathobionts in Inflammatory Bowel Disease: Origins, Underlying Mechanisms, and Implications for Clinical Care. *Gastroenterology* **166**, 44–58 (2024).
 23. Khan, I. *et al.* Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathog. (Basel, Switzerland)* **8**, (2019).
 24. Mahmoudi, E., Mozhgani, S.-H. & Sharifinejad, N. The role of mycobiota-genotype association in inflammatory bowel diseases: a narrative review. *Gut Pathog.* **13**, 31 (2021).
 25. Fu, Y. *et al.* Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm.* **2021**, 8879227 (2021).
 26. Polák, P., Juránková, J. & Husa, P. Struktura a funkce intestinální epitelální bariéry. *Gastroent Hepatol* **67**, 494–497 (2013).
 27. Chang, J. T. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N. Engl. J. Med.* **383**, 2652–2664 (2020).
 28. Lu, Q. *et al.* Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics. *J. Inflamm. Res.* **15**, 1825–1844 (2022).
 29. Packey, C. D. & Sartor, R. B. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J. Intern. Med.* **263**, 597–606 (2008).
 30. Festen, E. A. M., Wijmenga, C. & Weersma, R. K. Chapter 73 - Inflammatory Bowel Disease. in *Genomic and Personalized Medicine (Second Edition)* (eds. Ginsburg, G. S. & Willard, H. F.) 863–878 (Academic Press, 2013). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382227-7.00073-2>.
 31. Wehkamp, J. *et al.* Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn’s disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **102**, 18129–18134 (2005).
 32. Cooney, R. *et al.* NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation. *Nat. Med.* **16**, 90–97 (2010).
 33. Ghafouri-Fard, S., Eghtedarian, R. & Taheri, M. The crucial role of non-coding RNAs in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Biomed. Pharmacother.* **129**, 110507 (2020).
 34. Abegunde, A. T., Muhammad, B. H., Bhatti, O. & Ali, T. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World J. Gastroenterol.* **22**, 6296 (2016).
 35. Chiba, M. Westernized Diet is the Most Ubiquitous Environmental Factor in Inflammatory Bowel Disease. *Perm. J.* (2019) doi:10.7812/TPP/18-107.
 36. Piovani, D. *et al.* Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology* **157**, 647-659.e4 (2019).
 37. Halfvarson, J. *et al.* Age determines the risk of familial inflammatory bowel disease-A nationwide study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **56**, 491–500 (2022).
 38. Torres, J., Burisch, J., Riddle, M., Dubinsky, M. & Colombel, J.-F. Preclinical disease and preventive strategies in IBD: perspectives, challenges and opportunities. *Gut* **65**, 1061–1069 (2016).
 39. Brant, S. R. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflammatory bowel diseases* vol. 17 1–5 at <https://doi.org/10.1002/ibd.21385> (2011).
 40. Santos, M. P. C., Gomes, C. & Torres, J. Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann. Gastroenterol.* **31**, 14–23 (2018).
 41. Moller, F. T., Andersen, V., Wohlfahrt, J. & Jess, T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am. J. Gastroenterol.* **110**, 564–571 (2015).

42. Strachan, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* **299**, 1259–1260 (1989).
43. Noverr, M. C. & Huffnagle, G. B. The ‘microflora hypothesis’ of allergic diseases. *Clin. Exp. allergy J. Br. Soc. Allergy Clin. Immunol.* **35**, 1511–1520 (2005).
44. Leong, R. W., Mitrev, N. & Ko, Y. Hygiene Hypothesis: Is the Evidence the Same All Over the World? *Dig. Dis.* **34**, 35–42 (2016).
45. Atagozli, T., Elliott, D. E. & Ince, M. N. Helminth Lessons in Inflammatory Bowel Diseases (IBD). *Biomedicines* **11**, 1200 (2023).
46. Bach, J.-F. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat. Rev. Immunol.* **18**, 105–120 (2018).
47. Murdaca, G., Greco, M., Borro, M. & Gangemi, S. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun. Rev.* **20**, 102845 (2021).
48. Hugot, J.-P., Dumay, A., Barreau, F. & Meinzer, U. Crohn’s Disease: Is the Cold Chain Hypothesis Still Hot? *J. Crohns. Colitis* **15**, 678–686 (2021).
49. Hviid, A., Svanström, H. & Frisch, M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* **60**, 49–54 (2011).
50. Mak, J. W. Y. *et al.* Childhood antibiotics as a risk factor for Crohn’s disease: The ENIGMA International Cohort Study. *JGH Open* **6**, 369–377 (2022).
51. Faye, A. S. *et al.* Antibiotic use as a risk factor for inflammatory bowel disease across the ages: a population-based cohort study. *Gut* **72**, 663–670 (2023).
52. Ma, R. *et al.* A Novel Serum Metabolomic Panel for the Diagnosis of Crohn’s Disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 1524–1535 (2023) doi:10.1093/ibd/izad080.
53. Kelishadi, R. & Farajian, S. The protective effects of breastfeeding on chronic non-communicable diseases in adulthood: A review of evidence. *Adv. Biomed. Res.* **3**, 3 (2014).
54. Alotiby, A. A. The role of breastfeeding as a protective factor against the development of the immune-mediated diseases: A systematic review. *Front. Pediatr.* **11**, 1086999 (2023).
55. M’Rabet, L., Vos, A. P., Boehm, G. & Garssen, J. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: consequences for health later in life. *J. Nutr.* **138**, 1782S-1790S (2008).
56. Renz, H., Brandtzaeg, P. & Hornef, M. The impact of perinatal immune development on mucosal homeostasis and chronic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* **12**, 9–23 (2011).
57. Kashtanova, D. A. *et al.* Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition* **32**, 620–627 (2016).
58. Xu, L. *et al.* Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **46**, 780–789 (2017).
59. Maaser, C. *et al.* European Crohn’s and Colitis Organisation Topical Review on Environmental Factors in IBD. *J. Crohns. Colitis* **11**, 905–920 (2017).
60. Hou, J. K., Abraham, B. & El-Serag, H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am. J. Gastroenterol.* **106**, 563–573 (2011).
61. Tjonneland, A. *et al.* Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within a European prospective cohort study. *Gut* **58**, 1606–1611 (2009).
62. Schwarz, J. *et al.* The assessment of plasma fatty acid profiles in newly diagnosed treatment-naive paediatric Crohn’s disease. *Physiol. Res.* **70**, 799–808 (2021).
63. Nie, J.-Y. & Zhao, Q. Beverage consumption and risk of ulcerative colitis: Systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Medicine (Baltimore)*. **96**, e9070 (2017).
64. Logan, M. *et al.* Analysis of 61 exclusive enteral nutrition formulas used in the management of active Crohn’s disease-new insights into dietary disease triggers. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **51**, 935–947 (2020).
65. Higuchi, L. M. *et al.* A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am. J. Gastroenterol.* **107**, 1399–1406 (2012).

66. Mokbel, M., Carbonnel, F., Beaugerie, L., Gendre, J. P. & Cosnes, J. Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **22**, 858–862 (1998).
67. Karban, A. & Eliakim, R. Effect of smoking on inflammatory bowel disease: Is it disease or organ specific? *World J. Gastroenterol.* **13**, 2150–2152 (2007).
68. Eliakim, R., Karmeli, F., Cohen, P., Heyman, S. N. & Rachmilewitz, D. Dual effect of chronic nicotine administration: augmentation of jejunitis and amelioration of colitis induced by iodoacetamide in rats. *Int. J. Colorectal Dis.* **16**, 14–21 (2001).
69. Kuenzig, M. E., Nguyen, G. C. & Benchimol, E. I. Rural and Urban Differences in the Risk of Inflammatory Bowel Disease and Subsequent Health Services Utilization in Ontario. *Healthc. Q.* **22**, 6–9 (2019).
70. Wallace, C., Gordon, M., Sinopoulou, V. & Limketkai, B. N. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease. *Cochrane database Syst. Rev.* **10**, CD011806 (2023).
71. Liuzzi, J. P., Guo, L., Yoo, C. & Stewart, T. S. Zinc and autophagy. *Biometals an Int. J. role Met. ions Biol. Biochem. Med.* **27**, 1087–1096 (2014).
72. Ohashi, W., Hara, T., Takagishi, T., Hase, K. & Fukada, T. Maintenance of Intestinal Epithelial Homeostasis by Zinc Transporters. *Dig. Dis. Sci.* **64**, 2404–2415 (2019).
73. MacMaster, M. J. *et al.* A prospective analysis of micronutrient status in quiescent inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* **40**, 327–331 (2021).
74. Habib, I., Mazulis, A., Roginsky, G. & Ehrenpreis, E. D. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease: Pathophysiology and Clinical Associations. *Inflamm. Bowel Dis.* **20**, 2493–2502 (2014).
75. Marrie, R. A. *et al.* Rising incidence of psychiatric disorders before diagnosis of immune-mediated inflammatory disease. *Epidemiol. Psychiatr. Sci.* **28**, 333–342 (2019).
76. Castaño-Rodríguez, N., Kaakoush, N. O., Lee, W. S. & Mitchell, H. M. Dual role of Helicobacter and Campylobacter species in IBD: a systematic review and meta-analysis. *Gut* **66**, 235–249 (2017).
77. Andersson, R. E., Olaison, G., Tysk, C. & Ekbom, A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* **344**, 808–814 (2001).
78. Kaplan, G. G. *et al.* The risk of developing Crohn’s disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2925–2931 (2008).
79. Ortizo, R. *et al.* Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease: a meta-analysis of case-controlled and cohort studies. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **29**, 1064–1070 (2017).
80. Cornish, J. A. *et al.* The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* **103**, 2394–2400 (2008).
81. Wang, Q. *et al.* Association between physical activity and inflammatory bowel disease risk: A meta-analysis. *Dig. liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver* **48**, 1425–1431 (2016).
82. Cai, Z., Wang, S. & Li, J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front. Med.* **8**, 765474 (2021).
83. Cucinotta, U., Romano, C. & Dipasquale, V. Diet and Nutrition in Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients* **13**, (2021).
84. Luo, J., Xie, Y.-M., Wu, M., Zhao, J.-G. & Hu, L.-L. Global attitudes on and the status of enteral nutrition therapy for pediatric inflammatory bowel disease. *Front. Med.* **9**, 1036793 (2022).
85. Recharla, N., Geesala, R. & Shi, X.-Z. Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Nutrients* **15**, (2023).
86. Pavel, F. M. *et al.* Highlighting the Relevance of Gut Microbiota Manipulation in Inflammatory Bowel Disease. *Diagnostics (Basel, Switzerland)* **11**, (2021).
87. Paramsothy, S. *et al.* Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Crohn’s Colitis* **11**, 1180–1199 (2017).

88. Agrawal, M. *et al.* Early Ileocecal Resection for Crohn's Disease Is Associated With Improved Long-term Outcomes Compared With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* **165**, 976-985.e3 (2023).
89. Kelm, M. *et al.* Early Ileocecal Resection Is an Effective Therapy in Isolated Crohn's Disease. *J. Clin. Med.* **10**, (2021).
90. Dotlacil, V. *et al.* Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease in children. *Pediatr. Surg. Int.* **39**, 140 (2023).
91. Základní tendence demografického, sociálního a ekonomického vývoje Plzeňského kraje - 2022. <https://www.czso.cz/csu/czso/zakladni-tendence-demografickeho-socialniho-a-ekonomickeho-vyvoje-plzenskeho-kraje-2022-w3ob7iq53n> (2023).
92. Schwarz, J. & Sýkora, J. Incidence idiopatických střevních záně tů u dětí a dospívajících v Plzeňském kraji v letech 2001-2011 Prospektivní s. *Ces. Pediatr.* **68**, 149–156 (2013).
93. Schwarz, J. *et al.* Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J. Gastroenterol.* **23**, 4090–4101 (2017).
94. Jabandziev, P. *et al.* Regional Incidence of Inflammatory Bowel Disease in a Czech Pediatric Population: 16 Years of Experience (2002-2017). *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **70**, 586–592 (2020).
95. Pozler, O. *et al.* Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **42**, 186–9 (2006).
96. Kolek, A., Janout, V., Tichý, M. & Grepl, M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **38**, 362–3 (2004).
97. Sýkora, J. *et al.* Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **24**, 2741–2763 (2018).

8. Přehled publikační činnosti

8.1. Monografie a kapitoly v monografiích

1. Szitányi N. Probiotika a jejich praktické použití v praxi PLDD. OSPDL ČLS JEP. 2019
Kapitola 3 – Stávající situace nejprobádanějších probiotických kmenů z pohledu realizovaných klinických studií.
Kapitola 4a – Syndrom dráždivého tračníku.
2. Szitányi P. Dětská parenterální výživa. Maxdorf. Příprava k tisku
Kapitola 4 – Cukry

8.2. Původní články

První autor:

1. SCHWARZ, J. et al. The Assessment of Plasma Fatty Acid Profiles in Newly Diagnosed Treatment-Naïve Paediatric Crohn's Disease. *Physiol. Res.* 9973, 799–808 (2021). **IF 2,139**
2. Schwarz, J. et al. Rare cause of upper bowel obstruction arising in a 17-year-old boy with cystic fibrosis: Superior mesenteric artery (Wilkie's) syndrome. *J. Paediatr. Child Health* 56, 1827–1829 (2020). **IF 1,954**
3. Schwarz, J. et al. Inflammatory bowel disease incidence in Czech children: A regional prospective study, 2000-2015. *World J. Gastroenterol.* 23, 4090–4101 (2017). **IF 3,3**
4. Schwarz, J., Sýkora, J. & Cvalínová, D. Enterální výživa v léčbě idiopatických střevních zánětů. *Čes-slov Pediatr* 72, 276–280 (2017).
5. Schwarz, J. & Sýkora, J. Incidence idiopatických střevních zánětů u dětí a dospívajících v Plzeňském kraji v letech 2001-2011 Prospektivní s. *Ces. Pediatr.* 68, 149–156 (2013).
6. Schwarz, J. et al. Ménétrierova choroba – neobvyklá příčina zvracení. *Pediatr. pro Praxi* 10, 401–403 (2009).
7. Schwarz, J., Siala, K., Huml, M. & Sýkora, J. Zácpa u dětí, prevence a léčba. *Pediatr. pro Praxi* 2008; 9, 402–407 (2008).
8. Schwarz, J. et al. Kaustické poranění rektosigmatu patnáctiletého chlapce. *Čes.-slov. Pediatr.* 63, 620–625 (2008).
9. Schwarz, J., Sýkora, J. & Stožický, F. Problematika břišní bolesti v dětském věku. *Pediatr. pro Praxi* 5, 189–194 (2004).

Spoluautor:

1. Dotlacil, V. et al. Kono-S anastomosis in Crohn's disease: initial experience in pediatric patients. *Pediatr. Surg. Int.* 40, 67 (2024). **IF 1,8**
2. Bufka, J. et al. Impact of autoimmune gastritis on chronic urticaria in paediatric patients – pathophysiological point of views. *Eur. J. Pediatr.* (2023) doi:10.1007/s00431-023-05324-2. **IF 3,6**
3. Bufka, J., Schwarz, J., Fremuth, J. & Sládková, E. Subkonjunktivální sufuze při akutní glomerulonefritidě. *Pediatr. pro praxi* 24, 268–268 (2023).
4. Dotlacil, V. et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease in children. *Pediatr. Surg. Int.* 39, 140 (2023). **IF 1,8**
5. Hradsky, O. et al. Sustainability of biologic treatment in paediatric patients with Crohn's disease: population-based registry analysis. *Pediatr. Res.* (2023) doi:10.1038/s41390-023-02913-7. **IF 3,6**
6. Hurych, J. et al. Faecal bacteriome and metabolome profiles associated with decreased mucosal inflammatory activity upon anti-TNF therapy in paediatric Crohn's disease. *J. Crohn's Colitis* (2023) doi:10.1093/ecco-jcc/jjad126. **IF 8,0**

7. Lerchova, T. *et al.* Prediction of thiopurine failure in pediatric Crohn's disease: pediatric IBD Porto group of ESPGHAN. *Pediatr. Res.* **93**, 1659–1666 (2023). **IF 3,6**
8. Vebr, M., Pomahačová, R., Sýkora, J. & Schwarz, J. A Narrative Review of Cytokine Networks: Pathophysiological and Therapeutic Implications for Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis. *Biomedicines* **11**, 3229 (2023). **IF 4,7**
9. Brozikova, H. *et al.* Severe abdominal pain: an atypical initial and leading symptom preceding skin rash in Henoch-Schonlein purpura. *Sudan. J. Paediatr.* **22**, 179–184 (2022).
10. Bufka, J., Schwarz, J. & Hromádková, H. Lingua villosa nigra u batolete. *Pediatr. pro praxi* **23**, 416–416 (2022).
11. Kreslová, M. *et al.* Bronchial Asthma as a Cardiovascular Risk Factor: A Prospective Observational Study. *Biomedicines* **10**, 2614 (2022). **IF 4,7**
12. Schwarzová, V. *et al.* Pulmonary tularaemia in a female adolescent with inflammatory bowel disease receiving infliximab: Do not miss the diagnosis. *Pediatr. Pulmonol.* 980–982 (2022) doi:10.1002/ppul.26275. **IF 3,1**
13. Kreslová, M. *et al.* Age-Related Progression of Microvascular Dysfunction in Cystic Fibrosis: New Detection Ways and Clinical Outcomes. *Physiol. Res.* **70**, 893–903 (2021). **IF 2,139**
14. Vecka, M. *et al.* The fatty acid profile in new-onset paediatric Crohn's disease. *Atherosclerosis* **315**, e167 (2020).
15. Sýkora, J. *et al.* Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* **24**, 2741–2763 (2018). **IF 3,411**
16. Bronský, J. *et al.* Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu idiopatických střevních zánětů u dětí - doplněk k 1. vydání. *Gastroenterol. a Hepatol.* **71**, 11–18 (2017).
17. Petro, R. *et al.* Zevně sekretorická insuficience pankreatu u dětí se syndromem horní mezenterální arterie – Wilkieho syndrom : následné ovlivnění metodou chirurgického zákroku. *Čes-slov Pediat 2017; 72* 478-488. **8**, 478–488 (2017).
18. Zahálková, R., Schwarz, J., Geiger, J. & Sýkora, J. Neobvyklá příčina duodeno-jejunální invaginace. *Pediatr. pro Praxi* **18**, 98–100 (2017).
19. Hradský, O. *et al.* Nemoc z gastroezofageálního refluxu v pediatrii – potřebujeme nová doporučení ? *Česko-Slovenská Pediatr.* **1**, 3–43 (2016).
20. Sýkora, J. *et al.* Paediatric Rome III Criteria Related Abdominal Pain is Associated with *Helicobacter pylori* and Not with Calprotectin. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **62**, 1 (2016). **IF 2,799**
21. Masopustová, A. *et al.* Endothelial dysfunction in children with Crohn's disease - a combined diagnostic approach | Endoteliální dysfunkce u dětí s Crohnovou chorobou - kombinovaný diagnostický přístup. *Ces. Pediatr.* **70**, 3–8 (2015).
22. Pomahačová, R. *et al.* Sdružená autoimunitní onemocnění v dětském věku. *Pediatr. pro Praxi* **16**, 78–81 (2015).
23. Pošta, P., Andrlé, P. & Schwarz, J. Dentoalveolární chirurgie. Test 12: Dětský pacient se zduřením v sub- a perimandibulární oblasti. *Časopis české Stomatol. komory LKS* **12**, 257–260 (2015).
24. Winter, D. A. *et al.* Pediatric IBD-unclassified Is Less Common than Previously Reported; Results of an 8-Year Audit of the EUOKIDS Registry. *Inflamm. Bowel Dis.* **21**, 2145–2153 (2015).
25. Jehlicka, P. *et al.* Reactive hyperaemia index as a marker of endothelial dysfunction in children with Crohn's disease is significantly lower than healthy controls. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **103**, 55–60 (2014). **IF 1,674**
26. Valentová, R. *et al.* Rapunzel syndrom - neočekávaná příčina chronických bolestí břicha. *Pediatr. pro Praxi* **15**, 35–37 (2014).
27. Adamcová, M. *et al.* Doporučení Pracovní skupiny dětské gastroenterologie a výživy ČPS pro diagnostiku a léčbu nespecifických střevních zánětů u dětí. *Ces. Pediatr.* **67**, 3–48

- (2012).
28. Sýkora, J. *et al.* Evaluation of faecal calprotectin as a valuable non-invasive marker in distinguishing gut pathogens in young children with acute gastroenteritis. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.* **99**, 1389–95 (2010).
 29. Sýkora, J., Schwarz, J. & Huml, M. Kojenecké koliky. *Pediatr. pro Praxi* **8**, 212–214 (2007).
 30. Sýkora, J. *et al.* Cytokine tumor necrosis factor-alpha A promoter gene polymorphism at position -308 G-->A and pediatric inflammatory bowel disease: implications in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **42**, 479–87 (2006).
 31. Fremuth, J. *et al.* ANALÝZA UGT 1A1*28 POLYMORFISMU V OBLASTI TATA-BOX PROMOTORU GENU PRO UDP-GLUKURONYLTRANSFERÁZU U GILBERTOVA SYNDROMU V DĚTSKÉM VĚKU. *Ces.-Slov. Pediat.* **60**, 7–13 (2005).
 32. Sýkora, J. *et al.* Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J. Clin. Gastroenterol.* **39**, 692–8 (2005).
 33. Sýkora J., Pomahačová R., Schwarz J., Stožický F., Varvařovská J., S. K. Současný výskyt celiakie, idiopatické proktokolitidy a juvenilní lymfocytární tyroiditidy provázený závažnou poruchou růstuv dospívání: přehled literatury | Česko-slovenská pediatrie - proLékaře.cz. *Čes-slov Pediat* **7**, 364–367 (2004).
 34. Sýkora, J. *et al.* Gastric emptying of solids in children with *H. pylori*-positive and *H. pylori*-negative non-ulcer dyspepsia. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **39**, 246–252 (2004).
 35. Sýkora, J. *et al.* *Helicobacter heilmannii* gastroduodenal disease and clinical aspects in children with dyspeptic symptoms. *Acta Paediatr.* **93**, 707–709 (2004).
 36. Sýkora, J. *et al.* Současný výskyt celiakie, idiopatické proktokolitidy a juvenilní lymfocytární. *Ces. Pediatr.* **59**, 364–367 (2004).
 37. Sýkora, J. *et al.* Adolescent herpes simplex viral infection related Ludwig's angina in ulcerative colitis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **38**, 221–3 (2004).
 38. Sýkora, J., Pomahačová, R., Stožický, F., Schwarz, J. & Varvařovská, J. Hladiny inzulínu podobného růstového faktoru-1 (IGF-1) v séru zdravých dětí do 2 let věku | Česko-slovenská pediatrie - proLékaře.cz. *Čes-slov Pediat* **8**, 497–499 (2003).
 39. Sýkora, J., Pomahačová, R., Stožický, F., Schwarz, J. & Varvařovská, J. Hladiny inzulínu podobného růstového faktoru-1 (IGF-1) v séru zdravých dětí do 2 let věku. *Ces. Pediatr.* **58**, 497–499 (2003).
 40. Sýkora, J., Valečková, K., Stožický, F., Schwarz, J. & Varvařovská, J. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in childhood with a novel immunoenzyme method (HpStAR) which detects antigens in feces using monoclonal antibodies. *Casopis lékařů českých* **142**, 687–90 (2003).
 41. Sýkora, J., Valečková, K., Stožický, F., Schwarz, J. & Varvařovská, J. Revealing of the *Helicobacter pylori* Infection in Children by Detection of Stool Antigen by a Novel Enzyme Immunoassay Using Monoclonal Antibodies (HpStAR) | Diagnostika Infekce *Helicobacter pylori* v Dětském věku Novou Enzymoimunoanalytickou Metodou Stanoveno. *Cas. Lek. Cesk.* **142**, 687–690 (2003).
 42. Varvařovská, J. *et al.* Ludwig's angina caused by herpes simplex virus as a complication of idiopathic proctocolitis in a 15-year-old boy | Ludwigova angína vyvolaná herpetickou infekcí - komplikace u patnáctiletého chlapce léčené ho pro idiopatickou proktokolitidu. *Ces. Pediatr.* **58**, 556–559 (2003).

8.3. Přednášky na odborných setkáních:

1. Schwarz J. Hyperbilirubinemie v praxi praktického pediatra, Eosinofilní záněty gastrointestinálního traktu, Gastroesofageální reflux – současný přístup k diagnostice a léčbě, Zajímavé kazuistiky. Seminári pro OSPDL ČLS. Karlovy Vary, 2023.
2. Schwarz J. Hyperbilirubinemie v praxi praktického pediatra, Eosinofilní záněty gastrointestinálního traktu, Gastroesofageální reflux – současný přístup k diagnostice a léčbě, Zajímavé kazuistiky. Seminári pro OSPDL ČLS. Plzeň, 2023.
3. Schwarz J. Výživa v dětském věku a její vliv na mikrobiotu a zdraví. KONGRES MEDICÍNA A PEDIATRIE PRO PRAXI v Plzni - 9. kongres praktických lékařů a 10. kongres pediatriů v Plzni. Plzeň, 2023.
4. Schwarz J., Vebr. M. Push One-Step PEG. IX Kongres českých a slovenských dětských gastroenterologů. Olomouc, 2023.
5. Schwarz J. Diety nově nalezené – low FODMAP, EEN, CDED, CD treat. XVII. Pediatrický kongres s mezinárodní účastí, Brno 2023.
6. Schwarz J. Registry pacientů s IBD – nabídka spolupráce. Sympozium dětských IBD 2023. Pasohlávky, 2023.
7. Schwarz J. Highlights dětské gastroenterologie. Předatestační kurz - Základy pediatrie 2023. Plzeň 2023.
8. Schwarz J. Low FODMAP diet. VIII. Pediatrický master kurz. Brno, 2023.
9. Schwarz J. Současná problematika idiopatických střevních zánětů u dětí a dospívajících. KONGRES MEDICÍNA A PEDIATRIE PRO PRAXI v Plzni - 8. kongres praktických lékařů a 9. kongres pediatriů v Plzni. Plzeň, 2022.
10. Schwarz J. Naše trápení s Vaškem. Sympozium dětských IBD 2022. Pasohlávky, 2022.
11. Schwarz J. Bolesti břicha, Zvracení, GER, Zácpa, Enterorhagie, Neprospívání. Vzdělávací program pro rezidenty. Mariánské Lázně, 2019.
12. Schwarz J. Osa střevo-mozek – patogeneze funkčních potíží. XIV. Pediatrický kongres s mezinárodní účastí. Olomouc, 2019.
13. Schwarz J., Zahálková R., Sýkora J. Jsou biosimilars jako originál? Dny dětských IBD. Kudějov, 2019.
14. Schwarz J. Mikrobiom – nová koncepce bolestí břicha. KONGRES MEDICÍNA A PEDIATRIE PRO PRAXI v Plzni; 5. kongres praktických lékařů a 6. kongres pediatriů v Plzni. Plzeň, 2018.
15. Schwarz J., Cvalínová D., Sýkora J., Kryl M. Naše možnosti prospektivního sledování pacientů s IBD. Dny dětských IBD. 2017.
16. Schwarz J., Cvalínová D., Sýkora J. EEN u pacientů s Crohnovou chorobou – naše data 2. Dny dětských IBD. Bořetice, 2016.
17. Schwarz J. Výživa dětí a neprospívání. Nutriční akademie. Praha 2016.
18. Schwarz J., Cvalínová D., Sýkora J. Orgánově specifické a nespecifické protilátky v diagnostice ISZ – naše data. Pracovní dny dětské gastroenterologie, hepatologie a výživy. Ostravice, 2015.
19. Schwarz J. Bolesti břicha u dětí z pohledu gastroenterologa. Pediatrie pro praxi - III. Kongres pediatriů a dětských sester v Plzni. Plzeň, 2015.
20. Schwarz J., Sýkora J., Cvalínová D. Celiakie a IBD. IBD kazuistiky 2015. Bořetice, 2015.
21. Schwarz J., Sýkora J. Těžká malnutrice - strategie realimentace. XXVII Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2015.
22. Schwarz J., Sýkora J. ISZ nebo vaskulitida? III. Sympoziu dětských IBD kazuistik. Kurdějov, 2014.
23. Schwarz J. Doporučení ESPGHAN pro diagnostiku a léčbu zácpy u dětí. Pracovní dny dětské gastroenterologie a výživy. Český Krumlov, 2014.
24. Schwarz J., Šebková A. Cizí tělesa v GIT. Regionální pediatrický seminář. Plzeň, 2014.
25. Schwarz J., Sýkora J. Včasná diagnostika a léčba idiopatických střevních zánětů. XXVI.

- Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2014.
26. Schwarz J. Měření hladiny infliximabu a protilátek v krvi. Advisory board MSD - biologická léčba IBD dětí. Plzeň, 2013.
 27. Schwarz J. Kalprotektin v praxi. II. Sympozium dětských IBD kazuistik. Olomouc, 2013.
 28. Schwarz J. Současný pohled na léčbu idiopatických střevních zánětů. XXV. Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2013.
 29. Schwarz J. Kožní projevy při ISZ. I. Symposium dětských IBD kazuistik. 2012.
 30. Schwarz J., Lád V., Sýkora J., Geiger J., Matějovicová J. Rapunzel syndrom – nečekaná příčina bolestí břicha. Regionální pediatrický seminář (kazuistiky). Plzeň, 2012
 31. Schwarz J., Sýkora J. Epidemiologie IBD v Plzeňském kraji. XX. pracovní dny dětské gastroenterologie a výživy. Praha, 2011.
 32. Schwarz J. Neprospívání & ABKM v kojeneckém a batolecím věku. Sdružení PLDD. Plzeň, 2011.
 33. Schwarz J. Celiakie. Sympozium pro praktické dětské lékaře a jejich sestry. Plzeň, 2011.
 34. Schwarz J. Požadavky dětí na dietní způsob výživy v době školní docházky. Školní stravování. Pardubice, 2011.
 35. Schwarz J., Siala K., Lád V., Sýkora J. Aerofagie. XXIII. Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2011.
 36. Schwarz J., Sýkora J. Teploty „nejasné“ etiologie. XXIII Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2011.
 37. Schwarz J., Sýkora J.: Idiopatické střevní záněty v předškolním věku. Spolek lékařů v Plzni, Večer Dětské kliniky. Plzeň, 2010.
 38. Schwarz J., Sýkora J. ISZ v batolecím a předškolním věku. Česko-Slovenská konference dětské gastroenterologie a výživy. Olomouc, 2010. – **oceněná přednáška cenou Henriho Nestle.**
 39. Schwarz J. Biologická léčba Crohnovy choroby v dětském věku. XXII Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2010.
 40. Schwarz J. Alergie na bílkovinu kravského mléka v praxi. XXI Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2009.
 41. Schwarz J., Černá Z. Hepcidin – klíčový marker metabolismu železa. XX. Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2008.
 42. Schwarz J., Sýkora J., Geiger J., Koželuhová J., Vondráková R., Lád V. Kaustické poranění rektosigmatu u patnáctiletého chlapce. XVIII. Pracovní dny dětské gastroenterology a výživy. Hrubá Skála, 2007.
 43. Schwarz J., Sýkora J., Geiger J., Koželuhová J., Vondráková R., Lád V. Neobvyklá příčina kaustického poranění rektosigmatu u 15letého chlapce. XIII. Symposium o morfologii a funkci střeva. Staré Splavy, 2007.
 44. Schwarz J., Siala K., Sýkora J., Hes O., Daum O., Varvařovská J. Menetrierova choroba. Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2007.
 45. Schwarz J., Šebková A., Sládková E., Vacek V., Sýkora J. Hirschsprungova choroba aneb jak tatínek zhubnul. XIX. Plzeňské pediatrické dny. Plzeň, 2007.
 46. Schwarz J., Siala K., Sýkora j., Hes O., Varvařovská J., Stožický F. Dětská forma Menetrierovy choroby s neúplně vyjádřeným klinickým obrazem. 1. kongres českých a slovenských dětských gastroenterologů. Znojmo, 2006.
 47. Schwarz J, Sýkora J, Pomahačová R, Varvařovská J, Stožický F, Siala K. Závažná porucha růstu manifestující se v období adolescence – současný výskyt celiakie, idiopatické proctocolitidy a autoimunitní thyreoiditidy. 16. celostátní konference dětské gastroenterologie a výživy, 2004.