

***Helicobacter pylori* infektsioon ja sünnikohordi fenomen**

Marje Oona – TÜ polikliiniku ja perearstiteaduse õppetool

***Helicobacter pylori*, levimus, sünnikohort**

H. pylori infektsiooni nakatatakse tavaliselt lapsepõlves, väga harva pärast 20. eluaastat. Infektsiooni levimus teatud kindlal ajavahemikul sündinud inimeste hulgas sõltub sellest, milline oli risk nakatuda nende inimeste lapsepõlves. Täiskasvanueas levimus enam oluliselt ei suurene. Igal sünnikohordil on temale iseloomulik *H. pylori* infektsiooni levimusmäär. Arengumaades on suurem osa täiskasvanutest nakatunud *H. pylori* ga. Arenenud tööstusriikide nooremates põlvkondades on *H. pylori* infektsiooni levimus oluliselt vähenenud, seda tõenäoliselt tänu elutingimuste ja hügieeni paranemisele, võimalik, et ka tänu toitumise asendatud muutustele. Eestis on *H. pylori* infektsiooni levimus olnud väga suur, kuid taasiseiseisumise järel on ka meil selle infektsiooni levimus laste hulgas vähenenud. *H. pylori* infektsiooni spontaanse elimineerimise kiirus eri rahvastikus võib olla nii suur, et see on võrreldav efektiivne, mis saadakse *H. pylori* infektsiooni vastase ravi üldise rakendamisega ühel rahvastikul. Samal ajal *H. pylori* infektsiooni levimuse vähenemisega on kahanenud haigestumine peptilise haavandisse ja maovähki.

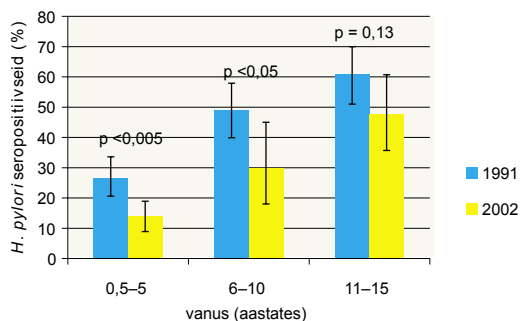
Kuigi inimkond teadvustas *Helicobacter pylori* olemasolu kõigest kaks aastakümnet tagasi (1), on see mikroob koloniseerinud inimeste mao limaskestas juba aastatuhandeid: *H. pylori* antigeene on leitud 3000 aasta vanuste muumiate maosooletraktist (2), molekulaargeneetiliste uuringute andmetel on inimkond infitseerinud juba vähemalt 11 000 aastat tagasi (3, 4). *H. pylori* infektsiooni peetakse üheks kõige levinumaks infektsiooniks maailmas, sellesse on nakatunud rohkem kui 2 miljardit inimest (5), samas on selle infektsiooni levimus maakera eri piirkondades erinev. Üldistatult on võimalik eristada kahte erinevat levimusmustrit: arengumaades on *H. pylori* infektsioon kõigis vanusrühmades väga levinud, nakatunud on rohkem kui 50% lastest ning 80–95% täiskasvanutest, kusjuures levimusmäär eri vanuses täiskasvanute hulgas on sarnane. Arenenud tööstusriikides on seevastu laste hulgas nakatunuid vähe, 3–15%, täiskasvanute hulgas aga nakatunute osakaal kasvab vanuse suurenedes (5, 6).

Epidemioloogilised uuringud on selgitanud, et nakatumine *H. pylori* ga toimub peaaegu alati enne 20. eluaastat ning *H. pylori* negatiivse täiskasvanu jaoks on risk nakatuda väga väike: 0,4–0,5% inim-

aasta kohta, mis on ligikaudu võrdne infektsiooni spontaanse paranemise tõenäosusega *H. pylori* positiivsel täiskasvanul (7, 8). Seega pole seoses vanuse suurenemisega kasvav *H. pylori* infektsiooni levimus tingitud elu jooksul pidevalt lisanduvatest uutest nakkusjuhtudest. Tegemist on nn sünnikohordi fenomeniga: *H. pylori* infektsiooni levimus teatud kindlal ajavahemikul sündinud inimeste hulgas ehk sünnikohordi hulgas sõltub sellest, milline oli nakatumisrisk nende inimeste lapsepõlves. Kogu järgneva täiskasvanuea jooksul levimus enam oluliselt ei suurene, igal sünnikohordil on temale iseloomulik *H. pylori* infektsiooni levimusmäär. *H. pylori* infektsiooni levimuse vähenemine nooremates põlvkondades on tingitud aja jooksul pidevalt vähenenud nakatumisriskist nende inimeste lapsepõlves. Järelikult, hoolimata pikast kooseksistentsist inimkonnaga on *H. pylori* infektsioon paljudest maakera paikadest järk-järgult kadumas. Nii on näiteks *H. pylori* infektsiooni levimusmäär vähenenud Soomes 15–24aastaste hulgas umbes 20aastase ajavahemiku jooksul (1973–1994) 38%-lt 7%-ni (9), Hollandis 15aastaste hulgas 55 aasta jooksul (1940–1995) 44%-lt 9%-ni (10). Rootsis hakkas infektsiooni levimus vähenema juba 1920. aastatest alates (11).

Eestis on seroepidemioloogiliste uuringute andmetel *H. pylori* infektsiooni levimus kuni 1960. a sündinud täiskasvanute hulgas olnud ühtlaselt suur, umbes 90%, 1960ndatel sündinud inimeste hulgas on levimus veidi väiksem, 83% (12). Võrreldes selle infektsiooni levimusmäärasid Eestis ja Soomes tuleb tõdeda, et kuni II maailmasõja lõpuni sündinud inimeste hulgas levimusmäärad oluliselt ei erine, kuid hiljem sündinute hulgas on *H. pylori* infektsiooni levimus Eestis oluliselt suurem kui Soomes (13). 1990. aastateks on levimusmäärade vahe Eesti ning Soome ja Rootsi laste hulgas umbes kümnekordne: 9–15aastastest Eesti lastest olid seropositiivsed 56% (14), Soome 12aastastest lastest 5,7% (15) ning Rootsi 11aastastest lastest 3% (16). Väga levinud on *H. pylori* infektsioon ka mujal Ida-Euroopas: Poolas tehtud uuringu andmetel oli seal 20–25 aasta vanuste inimeste hulgas seropositiivseid 80% ning vanemates earühmades 80–100% (17).

Hiljuti Eestis korraldatud uuring sedastas, et taasiseseisvumise järel on ka meil laste hulgas hakanud *H. pylori* infektsiooni levimus kiiresti vähenema: aastatel 1991 ja 2002 kogutud seerumite võrdlev uuring (18) tuvastas, et 6 kuu kuni 15 aasta vanuste laste hulgas on vanuse suhtes standarditud *H. pylori* infektsiooni levimusmäär 11 aasta jooksul kahanevad 42,2%-lt 28,1%-ni ($p = 0,0002$). Kihtanalüüsil ilmnes statistiliselt oluline erinevus nooremate vanuserühmade, s.o aastatel 1991/1992 ja hiljem sündinute osas (vt jn 1).



Joonis 1. Vanuse suhtes standarditud *H. pylori* levimusmäärad eri vanuserühmades aastatel 1991 ja 2002.

Küsimusele, miks maailma teatud piirkondades *H. pylori* levimus pidevalt väheneb, pole hetkel kindlalt tõestatud ning ühest vastust. Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et valdavalt levib see infektsioon inimeselt inimesele, peamiselt perekonnasises (19), tõenäoliselt gastro-oraalsel või fekaal-oraalsel teel. On võimalik, et *H. pylori* infektsioon levib inimeselt inimesele just ägedate soolenakkushaiguste episoodide ajal (20). Nakatumine on ilmselt vähenenud tänu paranenud elutingimustele ja hügieenile. Üheks võimalikest hüpoteetilistest põhjustest on laialdane antibiootikumide kasutamine, kuigi *H. pylori* levimuse vähenemist täheldati juba enne antibiootikumide kasutuselevõttu. Täiskasvanute hulgas ei ole leitud seost eelnevate antibiootikumikuuride ning *H. pylori* levimuse vahel (21), küll aga on väikelastel täheldatud seost eelneva penitsilliinide ja makroliidide kasutamise ning järgneva *H. pylori* infektsiooni taandumise vahel (22). Võimalik, et ka inimeste muutunud toitumisharjumused, näiteks C-vitamiinirikka toiduga, on suurendanud vastupanu *H. pylori* infektsioonile (23–25). Andmed selle kohta, kas toidule lisatud säilitusained võiksid avaldada mõju *H. pylori* infektsioonile, seni puuduvad.

Hoolimata sellest, et me täpselt ei tea, millised tegurid on põhjustanud *H. pylori* infektsiooni levimuse olulise vähenemise, on selle infektsiooni spontaanse eliminatsiooni kiirus eri rahvastikus nii suur, et see on võrreldav efektiga, mis saadakse pärast *H. pylori* infektsiooni vastase ravi üldist rakendamist ühel rahvastikul. Vastavad arvutused on tehtud ka Eesti näitel: kui sihtrühmas, kellele kavatsetakse rakendada antibakteriaalset ravi, on *H. pylori* positiivseid 50% (2002. a oli infektsiooni levimusmäär 11–15aastaste hulgas 47,7%) (18), ravi efektiivsus ja ravisoostumus on 80% (26, 27) ning reinfektsioonikordaja on 6% inimaastas (keskmiselt 6,7aastase jälgimisperioodi põhjal arvatud reinfektsioonikordaja oli 6,3% inimaastas) (27), siis vahetult pärast ravi oleks selles sihtrühmas *H. pylori* infektsiooni levimusmäär 18% ning 11 aasta möödudes 34%. Teise stsenaariumi järgi toimuks vaid loomulik *H. pylori* infektsiooni levimuse

vähenevad. Kuna 11 aasta jooksul on Eestis laste ja noorukite *H. pylori* seropositiivsuse šanss vähenenud 1,92 korda (18), siis 11 aasta möödudes oleks infektsiooni levimusmäär 11–15aastaste vanuserühmas samuti 34%. Matemaatilise modelleerimise abil on aga jõutud järeldusele, et näiteks USA-s võtab *H. pylori* infektsiooni täielik ärakadumine aega siiski veel vähemalt sajandi (28).

Rahvatervise seisukohast on oluline teada, milliseid muutusi inimeste tervises toob kaasa *H. pylori* infektsiooni globaalne vähenemine ja kadumine. On teada, et *H. pylori* positiivsetest indiviididest umbes 17%-l kujuneb elu jooksul peptiline haavand ning umbes 1–3%-l maovähk (29). Haigestumus nii peptilisse haavandisse kui ka maovähki ongi viimase sajandi jooksul arenenud tööstusriikides oluliselt vähenenud, nende haiguste puhul on täheldatav analoogne sünnikohordi fenomen, mis *H. pylori* infektsioonigi puhul (30–33). Samal ajal on aga sagenenud haigestumine gastroösofageaalsesse

reflukshaigusesse (34). Ei ole veel selge, kas üldse ja mil määral on muutused reflukshaiguse epidemioloogias tingitud *H. pylori* infektsiooni levimuse vähenemisest (35) ning mil määral elustiili muutustest ja sellega seonduvast inimeste ülekaalulisusest (36). Uurimused on näidanud, et *H. pylori* negatiivsetel inimestel esineb suhteliselt rohkem atoopilisi haigusi (37–39), siiski on veel ebaselge, kas *H. pylori* infektsioon avaldab otsest kaitsvat toimet atoopiliste haiguste vastu või on pigem tegu ühe protsessi – inimeste elustiili muutuse, sh hügieeni paranemise – omavahel põhjuslikus seoses mitteolevate tagajärgedega.

Eestis jääb *H. pylori* infektsiooni levimus kogu rahvastiku ulatuses tõenäoliselt veel aastakümneteks suureks, mistõttu jääb meil ilmselt näiteks võrreldes Skandinaavia maadega suhteliselt suuremaks ka haigestumine peptilisse haavandisse ja maovähki.

Kirjandus

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311–58.
2. Allison MJ, Bergman T, Gerszten E. Further studies on fecal parasites in antiquity. *Am J Clin Pathol* 1999;112:605.
3. Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;299:1582–5.
4. Ghose C, Perez-Perez GI, Dominguez-Bello MG, Pride DT, Bravi CM, Blaser MJ. East Asian genotypes of *Helicobacter pylori* strains in Amerindians provide evidence for its ancient human carriage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15107–11.
5. Pretolani S, Bonvincini F, Gasbarrini G. Epidemiology. In: *Helicobacter pylori*. An Atlas. Science Press Ltd; 1996. p. 2.1–2.6.
6. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):33–9.
7. Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992;102:41–6.
8. Sipponen P, Kosunen TU, Samloff IM, Heinonen OP, Siurala M. Rate of *Helicobacter pylori* acquisition among Finnish adults: a fifteen year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:229–32.
9. Kosunen TU, Aromaa A, Knekt P, Salomaa A, Rautelin H, Lohi P, et al. *Helicobacter* antibodies in 1973 and 1994 in the adult population of Vammala, Finland. *Epidemiol Infect* 1997;119:29–34.
10. Roosendaal R, Kuipers EJ, Buitenwerf J, van Uffelen C, Meuwissen SG, van Kamp GJ, et al. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1480–2.
11. Gause-Nilsson I, Gnärpe H, Gnärpe J, Lundborg P, Steen B. *Helicobacter pylori* serology in elderly people: a 21-year cohort comparison in 70-year-olds and a 20-year longitudinal population study in 70–90-year-olds. *Age Ageing* 1998;27:433–6.
12. Vorobjova T, Kisand K, Haukanõmm A, Maarooos HI, Wadström T, Uibo R. The prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in a population from Southern Estonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:529–33.
13. Maarooos HI. *Helicobacter pylori* infection in Estonian population: is it a health problem? *Ann Med* 1995;27:613–6.
14. Vorobjova T, Grünberg H, Oona M, Maarooos HI, Nilsson I, Wadström T, et al. Seropositivity to *Helicobacter pylori* and CagA protein in schoolchildren of different ages living in urban and rural areas in southern Estonia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:97–101.

15. Granström M, Tindberg Y, Blennow M. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of children monitored from 6 months to 11 years of age. *J Clin Microbiol* 1997;35:468-70.
16. Ashorn M, Mäki M, Hallström M, Uhari M, Akerblom HK, Viikari J, Miettinen A. *Helicobacter pylori* infection in Finnish children and adolescents. A serologic cross-sectional and follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:876-9.
17. Matysiak-Budnik T, Knapik Z, Megraud F, Lubczynska-Kowalska W, Gosciniaik G, Bouchard S, et al. *Helicobacter pylori* infection in Eastern Europe: seroprevalence in the Polish population of Lower Silesia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2513-5.
18. Oona M, Uiti M, Nilsson I, Uibo O, Vorobjova T, Maaros H. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: the decreasing seroprevalence during a 11-year period. *Helicobacter* 2004;9:233-41.
19. Wizla-Derambure N, Michaud L, Ategbo S, Vincent P, Ganga-Zandzou S, Turck D, et al. Familial and community environmental risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:58-63.
20. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *JAMA* 1999;282:2240-5.
21. Rothenbacher D, Bode G, Adler G, Brenner H. Use of commonly prescribed antibiotics is not associated with prevalence of *Helicobacter pylori* infection in adults. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1096-9.
22. Rothenbacher D, Bode G, Brenner H. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection in early childhood in a high-risk group living in Germany: loss of infection higher than acquisition. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1663-8.
23. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Delany JP, Collazos T. Nutritional factors and *Helicobacter pylori* infection in Colombian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:507-15.
24. Zhang HM, Wakisaka N, Maeda O, Yamamoto T. Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori*. *Cancer* 1997;80:1897-903.
25. Simon JA, Hudes ES, Perez-Perez GI. Relation of serum ascorbic acid to *Helicobacter pylori* serology in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Coll Nutr* 2003;22:283-9.
26. Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection - a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:857-64.
27. Oona M, Rägo T, Maaros H-I. Long-term recurrence rate after treatment of *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents in Estonia. *Aktsepteeritud avaldamiseks ajakirjas Scandinavian Journal of Gastroenterology*.
28. Rupnow MF, Shachter RD, Owens DK, Parsonnet J. A dynamic transmission model for predicting trends in *Helicobacter pylori* and associated diseases in the United States. *Emerg Infect Dis* 2000;6:228-37.
29. Graham KS, Graham DY. *H. pylori*-associated gastrointestinal diseases. 2nd ed. Newtown, Pennsylvania, USA: Handbooks in Health Care Co; 2002. p. 40.
30. Sonnenberg A. Temporal trends and geographical variations of peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):3-12.
31. Harvey RF, Spence RW, Lane JA, Nair P, Murray LJ, Harvey IM, et al. Relationship between the birth cohort pattern of *Helicobacter pylori* infection and the epidemiology of duodenal ulcer. *QJM*. 2002;95:519-25.
32. Ekström AM, Hansson LE, Signorello LB, Lindgren A, Bergström R, Nyren O. Decreasing incidence of both major histologic subtypes of gastric adenocarcinoma - a population-based study in Sweden. *Br J Cancer* 2000;83:391-6.
33. Aragones N, Pollan M, Rodero I, Lopez-Abente G. Gastric cancer in the European Union (1968-1992): mortality trends and cohort effect. *Ann Epidemiol* 1997;7:294-303.
34. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998;43:327-33.
35. Sharma P, Vakil N. *Helicobacter pylori* and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:297-305.
36. Murray L, Johnston B, Lane A, Harvey I, Donovan J, Nair P, Harvey R. Relationship between body mass and gastro-oesophageal reflux symptoms: The Bristol *Helicobacter* Project. *Int J Epidemiol* 2003;32:645-50.
37. McCune A, Lane A, Murray L, Harvey I, Nair P, Donovan J, et al. Reduced risk of atopic disorders in adults with *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15(6):637-40.
38. Linneberg A, Ostergaard C, Tvede M, Andersen LP, Nielsen NH, Madsen F, et al. IgG antibodies against microorganisms and atopic disease in Danish adults: the Copenhagen Allergy Study. *Allergy Clin Immunol* 2003;111:847-53.
39. Kosunen TU, Hook-Nikanne J, Salomaa A, Sarna S, Aromaa A, Haahtela T. Increase of allergen-specific immunoglobulin E antibodies from 1973 to 1994 in a Finnish population and a possible relationship to *Helicobacter pylori* infections. *Clin Exp Allergy* 2002;32:373-8.

Summary

***Helicobacter pylori* infection and birth cohort phenomenon**

Acquisition of *H. pylori* infection occurs typically in childhood and the incidence is very low among persons over 20 years of age. Prevalence of *H. pylori* infection in a particular birth cohort is determined by the risk for acquisition of the infection during childhood. Prevalence of the infection remains generally unchanged during adulthood, while each birth cohort has a characteristic prevalence rate. In developed countries, a vast majority of adults are infected with *H. pylori*. In industrialized countries, the prevalence of *H. pylori* infection has significantly decreased in younger cohorts, probably

due to better living conditions and improved hygiene, and possibly also due to changed dietary habits and nutritional status. In Estonia, the prevalence of *H. pylori* infection has been very high, however, since 1991, the prevalence of the infection in children has decreased significantly. Spontaneous elimination of *H. pylori* infection at the population level can be so rapid that it is comparable to the effect of widely applied anti-*H. pylori* treatment. Decreasing prevalence of *H. pylori* infection is accompanied by decrease in the incidence of peptic ulcer and gastric cancer.