

Helicobacter pylori
avastamise lugu:
kliinilised, immunoloogilised ja mikrobioloogilised
aspektid.

Eesti uurijate panus Nobeli
auhinnaga pärjatud uuringutesse

HEIDI-INGRID MAAROOS,
MARIKA MIKELSAAR, TAMARA VOROBJOVA

*Teadusele ja progressile on iseloomulik, et nad järjepidevalt
avavad meie jaoks uusi vaatevälju*

Louis Pasteur

Möödunud sajandi üks senist paradigmat muutnud teadusavastusi oli *Helicobacter pylori* avastamine 1982. aastal Robin Warreni ja Barry Marshalli poolt Austraalias Perthis. Selgus, et kroonilise gastriidi ning kaksteistsõrmiku- ja maohaavandi korral koloniseerub mao limaskestas spiraalne bakter, mis neid haigusi tekitab. 2005. aastal anti sellele avastusele Nobeli auhind. Enne kui avame selle avastuse olulisust meditsiiniteadusele viimase 30 aasta jooksul, teeksime tagasivaate ajalukku,¹ sest ükski avastus ei teki tühjalt kohalt.

¹ Tamara Vorobjova, Heidi-Ingrid Maaros. *Helicobacter pylori* avastamise ajalugu (suuline ettekanne TÜ Kliinikumi konverentsil Tartus 2005).

Raamatus „*Helicobacteri* pioneerid“² tutvustatakse teadlasi, kes avastasid spiraalseid baktereid ja uurisid mao ureaasi aastatel 1892–1982. Neid teadlasi on tõepoolest palju. Ajalooga tutvudes võib isegi üllatuda, et miks tunnustati bakteri olemasolu mao limaskestas alles 20. sajandi teisel poolel ning miks oli *Helicobacter pylori* avastamine nii ootamatu ja tekitas teadusringkondades pikka aega vastuseisu. Varasemaid bakteri avastajaid tabas ühesugune saatus – nende teadusavastusi ei tunnustatud ning need kadusid ilma erilise tähelepanuta. Mao bakteritega ja ureaasiga tegelesid enamasti patoloogid, mikrobioloogid või biokeemikud, uuringuid tehti küülikutel, koertel, kassidel, rottidel ja erandina inimestel *postmortem*. Puudusid võimalused elevate patsientide mao limaskestast uurida ning muutusi patsientide seisundiga seostada. Kui Ameerika gastroenteroloog Eddy Palmer³ alustas elupuhuste gastrobiopsiate võtmist aspiratsiooni meetodil ja diagnoosis gastriiti, siis ta ei leidnud oma proovitükkide suures kollektsioonis mao limaskestas baktereid. Maailmakuulsa gastroenteroloogi sõnum peatas mao limaskestast bakterite uurimise järgnevalt 20 aastaks. Alles elektronmikroskoopia ja stereoelektronmikroskoopia kasutusele võtmine võimaldas uuesti esile tuua baktereid mao limaskestal ning 1980. aastatel algas uus ajastu mao limaskestast uurimisel.

Järgnevalt tutvustame silmapaistvamaid uurijaid helikobakteri avastamise eelsest ajastust. Tsiteerides dr Sulev Maramaa lauset artiklist „*Helicobakteri* lugu“,⁴ võib tõdeda, et „mao limaskestas asuva helikobakteri lugu algab õigupoolest Tartust“. Juba 1874. aastal näitas Tartu (Dorpati) ülikooli patoloogilise anatoomia professor (aastail 1861–83) **Jacob Ernst Arthur Boettcher** (1831–89) mikrokokkide kolooniate olemasolu haavandivallil ja ümbritseval mao limaskestal perforeeritud haavandiga haigel.⁵ Professor Boettcheri initsiatiivil asutati 1867 Tartu arstide liit (Dorpater medizinische Gesellschaft) ja selle ajakiri „Dorpater Medizinische Zeitschrift“ (ilmus 1870–77), kus ta avaldas oma tähelepaneku artiklis „Zur Gene-

² *Helicobacter pioneers*, ed. B. Marshall (Blackwell Publishing, 2002)

³ ED Palmer, „Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human“, *Gastroenterology*, 27 (1954), 218–20.

⁴ Sulev Maramaa, „*Helicobakteri* lugu“, *Hippocrates*, 2 (2002), 114–118.

⁵ Arthur Boettcher, „Zur Genese des perforierenden Magengeschwürs“, *Dorpater Medizinische Zeitschrift*, 5 (1874), 148.

se des perforierenden Magengeschwürs“ („Perforeeritud maohaavandi geneesist“). Selles artiklis oletas professor Boettcher, et vähemalt osa perforeerunud mao-ja kaksteistsörmiksoole haavanditest on parasitaarset päritolu.

Märkimisväärsed olid itaalia histoloogia ja patoloogia professori **Giulio Bizzozero** (1846–1901)⁶ uurimistööd. Bizzozero töötas Pavia ja hiljem Torino ülikoolis, täiendas end histoloogia tehnika alal E. Frey laboris Zürichis ja R. Virchowi juures Berliinis. 1892. aastal, uurides koos oma õpilase Camillo Golgi'ga maoepiteeli struktuuri, avastas ta spirille koerte maolimaskestas. „Spirillid maonäärmete valendikus ja vakuuoolides“ on ilusti nähtavad G. Bizzozero joonistel. Ta kirjeldas spirillide olemasolu mao funduse ja püloruse osas ja märkis nende paigutust nii näärmete põhjas kui ka pinnaepiteelil. Märkimisväärne on fakt, et Bizzozero täheldas, et spirillid, mis ta leidis koerte maolimaskestal, paiknevad endodermaalse päritoluga rakkudes ja võimalik, et need olid sinna aktiivselt penetreerunud. Pole välistatud, et Bizzozero poolt nähtud bakterid olid *Helicobacter heilmannii*, või *H. felis*, aga võimalik, et teised *Helicobacter* liiki kuuluvad bakterid, mida hiljem, 1996, hakati nimetama *Helicobacter bizzozeri*ks. Ta esitles oma uuringute tulemusi Torino meditsiiniakadeemia koosolekul 1892.

Abraham Stone Freedberg (1908–2009)⁷ kirjeldab oma mälestustes, kuidas ta noore teadurina kardioloogia alal leidis, et maohemoraagiatega ja haavandite puhul võib olla tegemist infektsioosse šokiga. Bakterite leid maos ärgitas teda uurima teisigi resetseeritud magudest preparaate bakterite suhtes. Kasutades alguses hematoksüliin-eosiini värvingut, ta baktereid ei näinud. Siis hakkas ta kasutama hõbedaga värvimist ja mõnes preparaadis ilmusid nähtavale mikroorganismid maolimaskesta pinnaepiteeli osas. Nagu ta kirjeldab, on tal meeles see üllatuse ja hea tunde moment, kui ta esimest korda nägi pinnaepiteelil mikroorganisme. Professor Schlesinger, kelle juures patoloogia osakonnas Freedberg neid uuringuid

⁶ G. Bizzozero, „Sulle ghiandole tubulari del tubo gastro-enterico. Appendice: Sulla presenza di batteri nelle ghiandole rettali e nelle ghiandole gastriche del cane“, *Centralblatt für Bakteriologie*, 1 (1893), 623.

⁷ A. S. Freedberg, „An early study of human stomach bacteria“, *Helicobacter pioneers*, ed. B. Marshall (2002), 25–27.

tegi, nõustus, et need bakterid pole artefakt. Freedberg nimetas neid spiroheetideks, kuigi mikroorganismid ei näinud välja nagu spirillid, mida enne nähti koerte maos. Nende üks ots oli lame ja teine kõver. Koos dr Louis E. Barroniga uuris Freedberg 35 resetseeritud magu kaksteistsõrmiksoole ja maohaavandi ning maovähihaigetelt ja nad leidsid 40% juhtudel neidsamu mikroorganisme. Selle uuringu tulemused avaldasid Freedberg ja Barron 1940. aastal ajakirjas *American Journal of Digestive Diseases*.⁸ Aastakümneid hiljem helistas Marshall Freedbergile ja küsis, kas tema oli selle 1940. aasta töö autor. Kuid, nagu meenutab dr Freedberg, olid kõik uuringu protokollid, parafiini sisestatud plokid ja uuritud lõigud 1990. aastal Harvardi meditsiinikoolis hävitatud (sest kool vajas ruumi). See oli juhtunud vahetult enne seda, kui dr Marshall kontakti võttis!

Väga oluline etapp *Helicobacter pylori* avastamise loos kuulub ammoniaagi avastamisele maonöres, kuna ammoniaaki loetakse helikobakteri markeriks.⁹ Ja siin kuulub prioriteet jälle Tartu Ülikoolile ja nimelt professoritele **Friedrich Bidderile ja Carl Schmidtile**,¹⁰ kes 1852. aastal oma raamatus „Die Verdaungssaefte und die Stoffwechsel“ kirjutasid ammoniaagi tähtsusest maonöre sekretsioonis. Hiljem osutasid mao ureaasile mitmed autorid, kuid suurt tähelepanu need leiud ei pälvinud.

1959. aastal näitasid E. J. Conway ja O. Fitzgerald kaasautoritega¹¹, et ureaasil on rakusisene päritolu. Dr Sulev Maramaa kommenteerib oma 2006. aasta artiklis seda tulemust nii, et „praeguste teadmiste taustal võib seda seletada vaid helikobakteri sattumisega proovidesse“.¹² Tartu Ülikooli biokeemiaprofessori Eduard Martinsoni ja tema aspirandi, hiljem tunnustatud arsti ja õppejõu Sulev Maramaa maoureaasi uuringud olid väljapaistvaks panuseks ka *Helicobakter pylori* ajalukku. Maramaa leidis nimelt, et ureaasi aktiivsus peaks pigem lokaliseeruma parietaalrakkudes. 1966. aastal

⁸ A. Stone Freedberg, Louis E. Barron, „The presence of spirochetes in human gastric mucosa“, *The American Journal of Digestive Diseases*, Volume 7, Issue 10 (October 1940), 443–445.

⁹ Maramaa, „Helikobakteri lugu“, 114–118.

¹⁰ F. Bidder, C. Schmidt, *Die Verdauungssaefte und der Stoffwechsel. Ein physiologisch-chemische Untersuchung* (Mitau und Leipzig: G. A. Reyher, 1852).

¹¹ E. J. Conway jt, „The location and origin of gastric urease“, *Gastroenterology*, 37 (1959), 449–456.

¹² Maramaa, „Helikobakteri lugu“, 114–118.

avaldas ta oma tulemused maailma tunnustatumas gastroenteroloogia ajakirjas *Gastroenterology*,¹³ kus näitas, et ureaasi aktiivsus on seotud nii parietaalrakkude kui ka mukoidsete rakkudega antrumis. Ureaasi aktiivsus funduses suureneb sekretsiooni stimuleerimisega. Märkimisväärne on Maramaa juba tollane oletus, et mittestabiilne ureaasi aktiivsus antrumis võib olla bakteriaalse päritoluga.

Moskva gastroenteroloogia instituudi kliinilise ja eksperimentaalse patoloogia osakonna juhataja professor **Igor Morozov**,¹⁴ kes töötas 1974. aastal patoloogia laboris professor Leonid Aruini juhendamisel, kirjeldas esimesena elektronmikroskoopiliselt helicobakterit, uurides antrumi ja korpuse limaskestast peptilise haavandiga haigetel neli aastat peale vagotoomiat: kusjuures kahe viburiga S-kujuline bakter paiknes nii parietaalrakku sekretoorses kanaliikulis kui ka sekretoorsete kanaliikulite vahel. Professor Morozov kahetseb oma mälestustes, et nad ei osanud seostada haavandi patogeneesi selle leiuga, vaid seletasid seda kui mao mikrobiaalset kontaminatsiooni puuduliku soolhappe sekretsiooni tõttu pärast vagotoomiat. 1974. aastal ei olnud enamik patolooge veel valmis põhjalikult revideerima seisukohti haavandi patogeneesi osas, sealhulgas ei arvestatud võimaliku bakteri rolliga. Nagu kirjutab professor Morozov, ei osanud nad kahjuks kokku viia oma avastust ja edukat haavandi ravi antimikrobiaalse toimega preparaatidega (metronidazool), mida kasutasid Nõukogude Liidu teadlased.

Samal ajal, seitsmekümnendatel aastatel tegi oma avastusi ka dr **Howard W. Steer**¹⁵ Southamptoni ülikooli inimese morfoloogia osakonnas. Steer uuris antrumi ja korpuse biopsiaid, mida võeti haavandi haigetelt ja nägi elektroonmikroskoobi abil suurel hulgal limaskestaga seotud baktereid. Need bakterid olid pinnaepiteelil, mittekorrapärase paiknemisega ja olid seotud polümorfonukleaarse leukotsüütide migratsiooniga. Kusjuures normaalse limaskestaga maos bakterid puudusid. Steeril ei õnnestunud neid baktereid kasvatada, kuna laboris puudus võimalus kasvatada baktereid anaeroobses

¹³ Sulev Maramaa, „The distribution and functional changes of gastric urease activity“, *Gastroenterology*, 5 (1966), 657–664.

¹⁴ I. A. Morozov, „*Helicobacter pylori* was discovered in Russia in 1974“, *Helicobacter pioneers*, ed. B. Marshall (2002), 105–118.

¹⁵ H. W. Steer, „The discovery of *Helicobacter pylori* in England in the 1970s“, *Helicobacter pioneers*, ed. B. Marshall (2002), 119–129.

keskkonnas. Ainukesed bakterid, mida tal biopsia materjalist õnnestus kasvatada, osutusid aeroobseks *Pseudomonas aeruginosa* liigiks. Steer publitseeris oma tulemusi 1975. aastal ajakirjades *Journal of Clinical Pathology* ja *Gut* koos D. G. Colin-Jonesiga.¹⁶ Teel Mexico City gastroenteroloogia kongressile kohtus professor Colin-Jones rongis tollaegse maailma tähtsama gastroenteroloogia ajakirja *Gastroenterology* peatoimetajaga dr Morton Grossmanniga, kes väga skeptiliselt küsis: „Kas te tõesti usute sellesse, mida te kirjutasite infektsiooni kohta haavandi puhul oma artiklis?” Samamoodi nagu professor Morozov, rõhutab Steer, et tollel ajal, seitsmekümnendatel oli üldtunnustatud seisukoht peptilise haavandi etioloogias gastriini ja maohappe sekretsioon ning bakterite rolli haavandi patogeneesis ei tunnustatud. Oma esimeses artiklis 1975. aastal näitas Steer ultrastruktuuraset seost leitud bakterite ja ägeda põletikulise vastuse vahel. Hiljem, juba 1982. aastal, uurides elektronmikroskoopiliselt biopsiat kroonilise duodenaalhaavandi haigel, keda raviti tsiimetidiiniga, õnnestus Steeril näha bakterit (tõenäoliselt *H. pylori*) maoepiteeli pinnal. Selle uuringu tulemused võeti kokku käsikirjas, mida saadeti ajakirja *Gut* mais 1983. Referendid saatsid töö tagasi, nõudes parandusi, ja see avaldati alles 1984.

Dr **John Robin Warren**,¹⁷ kes töötas patoloogina Perthi kuningliku haigla patoloogia osakonnas, vaatles oma sünnipäeval, 11. juunil 1979 rutiinseid maobiopsia lõike ja nägi ühes aktiivse gastriidiga antrumi lõigus *Campylobacter*'i tüüpi bakterite esinemist. Eksperimenteerides mitme värvimismeetodiga, leidis Warren, et bakterid tulevad kõige paremini nähtavale, kui kasutada Warthin-Starry värvingut. Seda meetodit kasutasime ka meie oma esimeses *H. pylori* uuringus.

Dr Warren hakkas nüüd sihikindlalt vaatama igat uut biopsiat ja tema üllatuseks olid bakterid nähtavad üsna tihti (kuigi varem polnud ta kunagi neid näinud). Üsna varsti tuli dr Warren järeldusele, et need bakterid on tihedalt seotud aktiivse gastriidiga ja polümorfonukleaarsete rakkude infiltratsiooniga. Seega sai kinnitatud

¹⁶ H. W. Steer, D. G. Colin-Jones, „Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium“. *Gut*, Aug, 16 (8) (1975), 590–597.

¹⁷ J. R. Warren, „The discovery of *Helicobacter pylori* in Perth, Western Australia“, *Helicobacter pioneers*, ed. B. Marshall (2002), 151–164.



Foto 1. Barry Marshall Eesti teadlastega Kopenhaagenis XVIII rahvusvahelisel konverentsil „Gastrointestinal Pathology and Helicobacter“, 12.–14. oktoober 2005. Vasakult: Heidi Annuk-Hynes, Marika Mikelsaar, Heidi-Ingrid Maaroos, Barry Marshall, Tamara Vorobjova (erakogu).

R. Kochi esimene postulaat: „Mikroob peab esinema kõigil inimestel, kellel on vastav haigus; bakterit ja tema ainevahetusprodukte peab leiduma haigusest haaratud kehaosades.“

1981. aastal kohtas dr Warren **Barry Marshalli**,¹⁸ kes oli noor gastroenteroloogia resident kuninglikus Perthi haiglas, ja tegi talle ettepaneku liituda uuringutega, mis puudutasid kõnealuseid histoloogilisi ja bakterioloogilisi leide ning nende seost haiguse kliiniliste sümptomitega. See oli esimene kord mao bakterite uurimise ajaloos, kui koos hakkasid probleemi lahendama patoloog ja praktiseeriv gastroenteroloog. Uuringu rõhuasetus oli patsiendikeskne. Arvame, et see tagas ka edasise edu tulemuste tunnustamisel ning oli kogu selle probleemi plahvatusliku uurimise tõiukeks. Warren ja Marshall püüdsid kasvatada baktereid biopsia materjalist. Kochi teine postulaat väidab: „Mikroobi peab isoleerima puhaskultuurina infitseeritud isiku kahjustatud kudetest ja ta peab saama kultiveeritud väljaspool organismi.“ Läks kaua aega, enne kui alles 35. biopsiast saadud külv läks kuuen-

¹⁸ B. J. Marshall, „The discovery that *Helicobacter pylori*, spiral bacterium, caused peptic ulcer disease“, *Helicobacter pioneers*, ed. B. Marshall (2002), 165–202.

dal päeval kasvama, kuna ta jäi lihavõttepühade tõttu kauemaks terveks. Seega, 13. aprillil 1982 tõestati Kochi teine postulaat.

1983. aastal kirjutasid Robin Warren ja Barry Marshall abstrakti pealkirjaga „Spiraalsed bakterid gastriidi ja assotsieeritud haiguste korral“ ja saatsid selle Austraalia gastroenteroloogide seltsi koosolekule, mis pidi toimuma Perthis. Autorid olid kindlad, et abstrakt võetakse vastu, kuna see konverents oli kohalik. Aga paraku see polnud nii. Abstrakt, milles Warren ja Marshall kirjeldasid oma tähelepanekuid selle kohta, et maos leitud spiraalsed bakterid on etioloogiliselt seotud gastriidiga ja mao ning kaksteistsõrmiksoole haavandiga, lükati tagasi piiratud abstraktide arvu tõttu. Sama abstrakti saatis Marshall Brüsselisse 1983 rahvusvahelisele Kampülobakteri *workshopile*, kus see vastu võeti.

1983. aastal avaldasid Warren ja Marshall oma „Kirjades toimetajale“ fotod kampülobakteri histoloogilisest ja elektronmikroskoopilisest leiust maoepiteelis aktiivse kroonilise gastriidi haigetel. Aasta hiljem, 1984, avaldas Lancet nende täisartikli.¹⁹

Kochi kolmas postulaat väidab, et mikroobi puhaskultuuriga nakatunud vabatahtlikul või katseloomal peavad ilmneva vastava infektsiooni sümptomid. Marshall, kellel oli normaalne maolimaskest (tõestatud morfoloogiliselt) võttis suu kaudu 30 ml *H. pylori* kultuuri 12. juunil 1984. Seitsmendal päeval tundis ta iiveldust, oksendas, tal oli halb hingeõhk ja ebamugavustunne. Kümnendal päeval tehti uus gastroskoopia. Histoloogiliselt leiti polümorfonukleaarsete ja mononukleaarsete rakkude infiltratsioon antrumis. Mõõdukas hulk spiraalseid baktereid oli näha H&E värvitud lõigus. Seega sai tõestatud ka Kochi kolmas postulaat ja need tulemused publitseeriti 1985. aastal ajakirjas Medical Journal of Australia.²⁰

Need arengud võiks kokku võtta Voltaire'i tsitaadiga: *Mitte ükski maailma armee ei saa idee vastu, mille aeg on saabunud.*

Mis puudutab terminoloogiat, siis spiraalseid mikroorganisme, mida kirjeldasid Warren ja Marshall 1984. aastal, nimetati *Campy-*

¹⁹ B. J. Marshall, J. R. Warren, „Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration”, *Lancet*, 323 (8390) (June 1984), 1311–1315. doi:10.1016/S0140-6736(84)91816-6.

²⁰ B. Marshall jt. „Attempt to fulfill Koch’s postulates for pyloric *Campylobacter*“, *Medical Journal of Australia*, 142 (1985), 436–439.

lobacter pyloridis'eks. Ladina keele grammatika reeglid nõudsid selle ümbernimetamist *Campylobacter pylori*'ks, mida tehtigi 1987. aastal. Molekulaarbioloogilised uuringud (rRNA sekveneerimine) näitasid, et tegelikult bakter ei kuulu *Campylobacter*'i perekonda. 1989. aastal tegi Goodwin²¹ kaastöötajatega ettepaneku lugeda see bakter kuuluvaks uude perekonda *Helicobacter* (ladina keeles *helica* tähendab keerdu, spiraali; kreeka keeles έλικα – spiraal).

H. pylori uuringud Tartus

1986. aastal, juba kaks aastat pärast Marshalli ja Warreni publikatsiooni meditsiiniajakirjas *Lancet*,²² pidas professor Heidi-Ingrid Maaroos Tartus Sisearstide Seltsi koosolekul ettekande „Uustulnukas gastroenteroloogias“, esitledes sisekliinikus tehtud bakteri uuringute esialgseid tulemusi. 1987 ilmus Maaroosi artikkel esimestest uuringutulemustest seoses uue bakteriga ajakirjas *Nõukogude Eesti Tervishoid*.²³ Euroopas oli selleks ajaks loodud *Helicobacter pylori* uurimisrühm EHPSG (European Helicobacter Pylori Study Group), mis korraldab seniajani igal aastal rahvusvahelisi multidistsiplinaarseid *H. pylori* uuringute konverentse. 1989 osales ka dr Maaroos esimest korda EHMSG (European Helicobacter and Microbiota Study Group, organisatsiooni muudetud nimi, selle nime all praegugi) konverentsil, mis toimus Ulmis.

1991. aastal kaitses Maaroos taastatud Eesti Vabariigis doktoritöö²⁴ nr 1 sarjast *Dissertationes Medicinae Universitatis Tartuensis H. pylori* teemal. Alates 1991. aastast on Eestis *H. pylori* uurimustest valminud 18 doktoritööd, neist enamiku kokkuvõtteid saab lugeda raamatust „20 aastat *Helicobacter pylori* uuringuid Eestis“.²⁵

²¹ C. S. Goodwin jt. „Transfer of *Campylobacter pyloridis* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae*“, *International Journal of Systematic Bacteriology*, 39 (1989), 397–405.

²² B. J. Marshall, J. R. Warren, „Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration“, *Lancet*, 1 (1984), 1311–1315.

²³ H. I. Maaroos, „*Campylobacter pyloridis* mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi ning kroonilise gastriidi korral“, *Nõukogude Eesti Tervishoid*, 5 (1987), 339–342.

²⁴ H. I. Maaroos, *The natural course of gastric ulcer in connection with chronic gastritis and Helicobacter pylori*. *Dissertationes Medicinae Universitatis Tartuensis* (Tartu, 1991).

²⁵ *20 aastat Helicobacter pylori uuringuid Eestis*, toimetaja Heidi-Ingrid Maaroos (Tartu, 2007).

Tartu Ülikoolis ja Eestis on *H. pylori* uuringute temaatika olnud väga avar, hõlmates bakteri levikut, selle bakteritüvede omadusi, immunoloogilisi markereid ja organismi vastureaktsioone, kliinilisi avaldumisvorme ning ravitulemusi. Varakult formeerus *H. pylori* uurimisrühm, kuhu kuulusid erinevate erialade esindajad (gastroenteroloogid, kirurgid, perearstid, dermatoloogid, pediaatrid, mikrobioloogid, immunoloogid, patoloogid) Tartu Ülikooli arstiteaduskonnast, Tartu Ülikooli Kliinikumist ja Eksperimentaalse ja Kliinilise Meditsiini Instituudist. Eesti uurijad olid esimesed, kes avaldasid artikleid *H. pylori* uuringutest Nõukogude Liidu juhtivates ajakirjades *Терапевтический архив*²⁶, *Архив патологии*²⁷ ja *Лабораторное дело*.²⁸

Üks eeldusi, miks *H. pylori* temaatika just Tartu Ülikoolis nii kiiresti teadusuuringutesse jõudis, oli varasem edukas gastriidi ja peptilise haavandi alane teadustöö. *H. pylori* uurimine Eestis on järg gastriidi uurimise pikaajalisele traditsioonile Tartu Ülikoolis, sellele pani 1930. aastatel aluse Lauri Walk,²⁹ kes väitles end meditsiinidoktoriks peptilise haavandi ja kroonilise gastriidi diagnoosimise teemal. Tartus hakati juba 1960. aastatel uurima mao limaskestast aspiratsioonimeetodil ja 1970. aastatel gastroskoopia teel võetud proovitükke, professorid Kaljo Villako³⁰ ja Vello Salupere³¹ olid kuulsad oma gastroenteroloogiaalaste teadustööde poolest NSVL-s ja kogu maailmas. See oli ka põhjus, miks just Tartu Riikliku Ülikooli teadlased valiti Soome ja NSVL teaduskoostöö täitjateks 1971. aastal. Tsiteerides Kaljo Villakot:

²⁶ Kh. I. Maaros, „*Campylobacter pylori* in chronic gastritis“, *Терапевтический Архив*, 61(2) (1989), 35–37 (vene keeles).

²⁷ Kh. I. Maaros jt. „*Helicobacter pylori* and chronic gastritis in the gastric biopsy material in randomly selected adult inhabitants of Estonia“, *Архив Патологии*, 52 (10) (1990), 9–11.

²⁸ K. K. Kolts, M. E. Mikelsaar, H. I. G. Maaros, „A method for isolation of *Campylobacter-pylori* from gastrointestinal mucosa“, *Лабораторное дело*, 2 (1990), 44.

²⁹ L. Walk, *Röntgenoloogilisest-, gastroskoopilisest- ja histoloogilisest leiust gastriitide puhul*. Väitekiri esitatud Tartu Ülikooli Arstiteaduskonnale *doctor medicinae* astme omandamiseks. Tartu Ülikooli I Sisehaiguste Kliinik. (Tartu, 1941).

³⁰ K. Villako, *Gastroskoopia kui röntgenoloogilist uuringut täiendav meetod maohaiguste diagnostikas*. Autoreferaat. Dissertatsioon esitatud Tartu Riiklikule Ülikoolile meditsiiniteaduste kandidaadi teadusliku kraadi taotlemiseks. Tartu Linna Kliiniline Haigla (Tartu, 1953) (vene keeles).

³¹ V. Salupere, *Resektsioonijärgse maokõhni limaskesta morfoloogilistest muutustest gastrobiopsia andmeil ja nende seosest kliinikuga*. Autoreferaat. Dissertatsioon esitatud Tartu Riiklikule Ülikoolile meditsiiniteaduste kandidaadi teadusliku kraadi taotlemiseks. Tartu Linna Kliiniline Haigla (Tartu, 1963) (vene keeles).

Soome ja N. Liidu esindajatest moodustatud segakomisjoni poolt fikseeriti Tartu Riikliku Ülikooli ja Helsingi Ülikooli Keskhaigla gastroenteroloogide koostöö 1971. a. ühe osana kahe maa ühisesse protokoll. Juba juulis esitasin NSVL Tervishoiuministeeriumi välissuhete valitsuse ülema asetäitjale meie kava selle kohta, mida koos uuritakse, kuidas seda tehakse ja mis võiks olla sellise tegevuse tulemus. 4.–8. oktoobrini 1972 peeti esimene ühine ettekandekoosolek.³²

Ametlik koostöö professorite Kaljo Villako ja Max Siurala juhtimisel kestis 22 aastat, kuid ka hiljem oleme Soome kolleegidega koos avaldanud publikatsioone, korraldanud ettekandekoosolekuid ning vastastikuseid visiite.

Kirjeldatud koostöö peamine teema oli krooniline gastriit ja selle arengutendentsid aastate jooksul. Juhusliku valikuga moodustatud eestlaste rühmade uurimisel selgus, et Eestis esineb kroonilist gastriiti üle 60%-l uuritutest.³³ Käsitleti ka kroonilise gastriidi foonil tekkivaid haigusi, nagu peptiline haavand³⁴ ja maovähk.³⁵ Tartu gastroenteroloogide koolkonda iseloomustas tol ajal mitmekülgsus gastroenteroloogid ei tegelenud ainult patsientide kliinilise uurimisega, vaid lisaks gastroskoopiale uurisid ka mao limaskesta histoloogilisi preparaate. Seda tehti koostöös Soome kolleegidega ning kogu materjal läbis topeltpiemekatse, preparaate vaatasid Tartus Kaljo Villako, Vello Salupere ja Heidi-Ingrid Maaroos ning Soomes Max Siurala ja Pentti Sipponen. Selliselt tagati hindamismeetodite vastavus mõlema uurimiserühma proovitükkides ning kahe maa tulemusi sai võrrelda, ühtlasi oli võimalik hinnata aastatepikkust limaskesta muutuste dünaamikat.

Kroonilise gastriidi uuringute tulemused avalikustati ühistes publikatsioonides rahvusvahelistes ajakirjades. See oli Tartu teadlastele suur eelis, sest vastasel juhul oleks saanud publitseerida uu-

³² Kaljo Villako, *Ajarännak. Teine osa* (Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus, 2001), 336.

³³ Kaljo Villako jt, „Epidemiology and dynamics of gastritis in a representative sample of an Estonian urban population“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 17 (1982), 601–607.

³⁴ Maaroos H-I jt, „Seven-year follow-up study of chronic gastritis in gastric ulcer patients“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Mar, 20 (2) (1985), 198–204.

³⁵ M. Kekki (ed.), „Gastritis, peptic ulcer and gastric cancer“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 26 (Suppl. 186) (1991), 1–150.

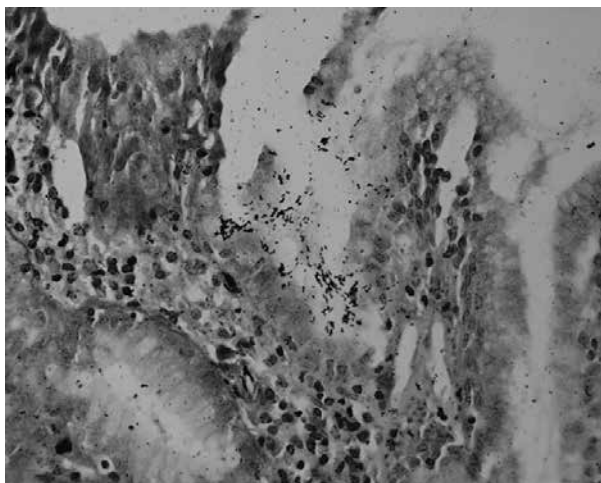


Foto 2. Esimene *H. pylori* preparaat Toome kliinikust, Warthin-Starry värving (H. Maarosi kogu).

rimistulemusi vaid N. Liidus ilmuvates ajakirjades, mujale saatmine ilma rahvusvahelise koostööta oli keeruline. Tänu publikatsioonidele jõudsid meie uurimistulemused ka Austraaliasse Barry Marshalli lauale, kes oma artiklis kirjutab:

*... the benchmark Scandinavian studies of gastritis had sampled a large group Estonian volunteers, and had followed these persons longitudinally for more than decade (13). Although the bacteria was never described, most of the „healthy volunteers“ in the study were found to have various degree of gastritis. In addition, the gastritis had apparently worsened with time, and progressed towards atrophic gastritis. Thus, the Scandinavian papers too, if read objectively, seemed to suggest that any organism associated with gastritis was likely to be a commensal.*³⁶

Tartu teadlased on korduvalt kohtunud Barry Marshalli ja Robin Warreniga ning arutanud ka Eestis tehtud gastriidi uuringuid ning seoseid *H. pylori* erinevate tüvede ning nende antigeensete komponentidega (vt foto 1). Tartu Ülikoolis tekkis *H. pylori* uurimistööst huvitatud arstidest ja teadlastest uurimisrühm. Professor Marika Mikelsaar meenutab:

³⁶ B. J. Marshall, „The discovery that *Helicobacter pylori*, spiral bacterium, caused peptic ulcer disease“, *Helicobacter pioneers*, ed. B. Marshall (2002), 165–202.

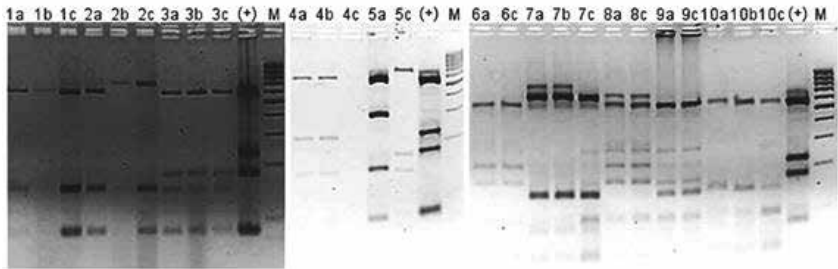


Foto 3. Restriksioonanalüüsi (RFLP) muster kümnel perforereunud pepilise haavandiga järelkontrolli patsiendil. (a) Enne ravi, (b) 2–5 kuud ja (c) 1 aasta pärast ravi; patsiendid on tähistatud numbritega 1–10. Real M on 100bp DNA marker ja real (+) on positiivse kontrollina *H. pylori* tüvi NCTC 11637 (H. Andreson, 2006).

Helicobacter pylori uurimisse kaasas TÜ mikrobiolooge 1980-ndate aastate lõpus professor Heidi-Ingrid Maaroos. Tema sügav huvi ja usk nähtamatu vaenlase alistamisvõimluse inimese seedekulglas köitis mikrobioloogide tähelepanu. Professor Kalju Villako ja dr. Agu Tamme organiseeritud seminaridel TRÜ raamatukogus käsitleti seni selgitamata seedekulga haigusi ja nende tekkemehhanisme. Lugesime palju väliskirjandust ja pidasime tuliseid diskussioone.

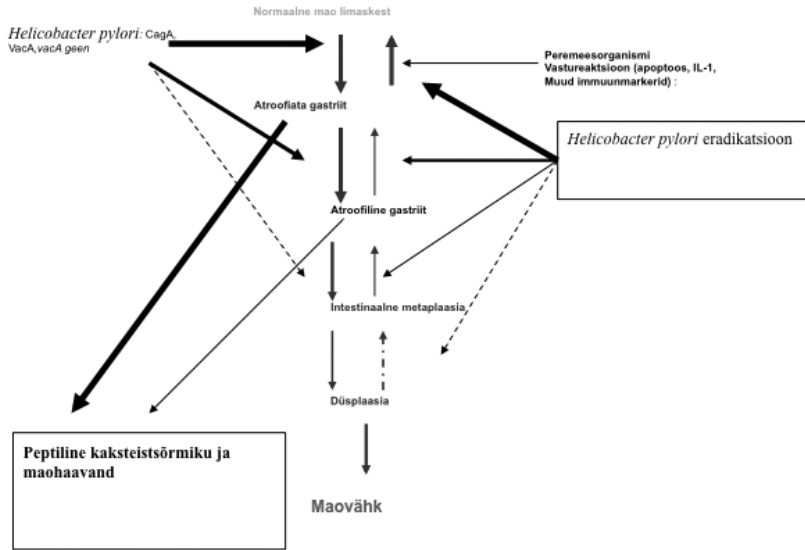
Histoloogiliste meetoditega oli H. Maaroos juba näidanud gastriidist haaratud mao limaskestal elutsevaid väikesi kõverduvad baktereid (vt foto 2), õppides Austraalia arsti R. Marshalli preparaadi hõbetamise kogemusest.³⁷

H. pylori ja krooniline gastriit

Professor Kaljo Villako rühma kogutud suuremahulist gastrobiopsiate materjali uuriti uuesti (Heidi-Ingrid Maaroos) uue värvimismeetodiga värvituna (Giemza) *H. pylori* esinemise suhtes. Nii on Eestis andmed *H. pylori* esinemisest alates 1972. aastast ning kajastatud on dünaamika viieaastaste intervallidega kuni 1995. aastani.³⁸ Isikutel, kellel

³⁷ Marika Mikelsaare e-kiri, 2017.

³⁸ H. I. Maaroos jt, „The occurrence and extent of *Helicobacter pylori* on colonization and antral and body gastritis profiles in an Estonian population sample“. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 25 (1990), 1010–1017.



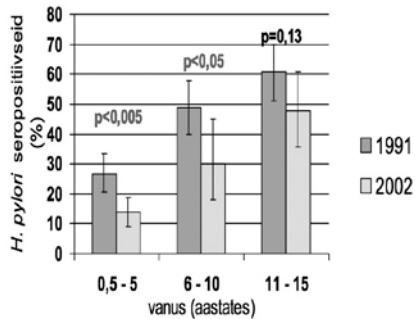
Joonis 1. *H. pylori* gastriidi dünaamika ja seos peptilise haavandi ning maovähiga.

H. pylori infektsiooni levimuse dünaamika lastel aastatel 1991 - 2002

Vanuse suhtes standarditud levimusmäärad erinevates vanuserühmades aastatel 1991 ja 2002

Vanuse suhtes standarditud levimusmäärad:

- 1991. a. **42,2%**
 - 2002. a. **28,1%**
- $p=0,0002$

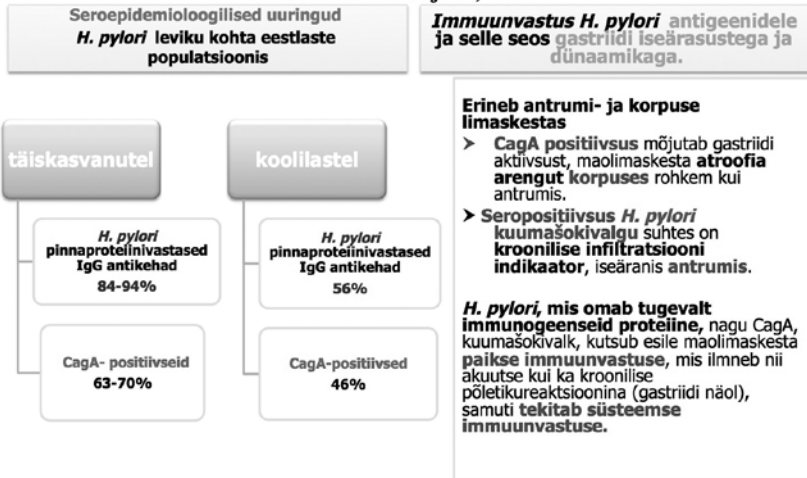


Oona et al. Helicobacter 2004

Joonis 2. *H. pylori* infektsiooni levimuse dünaamika lastel aastatel 1991–2002 (M. Oona, 2004).

Immuunvastus *Helicobacter pylori* le, selle seos kroonilise gastriidi dünaamikaga ja epiteelrakkude apoptoosi ning proliferatsiooniga antrumis ja korpuses.

Tamara Vorobjova, 2001



Joonis 3. Immuunvastus *Helicobacter pylori* le, selle seos kroonilise gastriidi dünaamikaga ja epiteelrakkude apoptoosi ning proliferatsiooniga antrumis ja korpuses (T. Vorobjova, 2001).

diagnoositi krooniline gastriit, esines mao limaskestas ka *H. pylori*. *Helicobacter pylori* avastamine täitis senise lünga gastriidi tekkepõhjuste mõistmisel (joonis 1). Kõik eelnevalt uuritu sai uue tähenduse. Edasised sihipärased *H. pylori* uuringud näitasid, et nakatumine *H. pylori*-ga on täiskasvanud eestlaste juhusliku valikuga moodustatud rühmas 73%,³⁹ maohaavandi haigetest 91%⁴⁰ ja kaksteistsõrmiksoole haavandi all kannatajatest 96%.⁴¹ Samuti leiti, et Eesti laste nakatumine on suur, mis on üks riskifaktoreid gastriidi tekkimisel juba lapseas.⁴² Marje Oona uurimistöö laste *H. pylori* infektsiooni dünaamika kohta

³⁹ H. I. Maaros, „*Helicobacter pylori* infection in Estonian population: is it a health problem?“, *Annals of Medicine*, 27(5) (1995), 613–616.

⁴⁰ H. I. Maaros jt, „Grade of *Helicobacter pylori* colonisation, chronic gastritis and relative risk of contracting high gastric ulcers: a seven-year follow-up“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Suppl. 186 (1991), 65–72.

⁴¹ T. Vorobjova jt, „*Helicobacter pylori*: histological and serological study on gastritis and duodenal ulcer patients in Estonia“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Suppl. 186 (1991), 84–89.

⁴² H. I. Maaros jt, „*Helicobacter pylori* and gastritis in children with abdominal complaints“. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, Suppl. 186 (1991), 95–99.

näitas, et *H. pylori* infektsiooni levimus vähenes 10 aasta jooksul olulisel määral, olles 1991. aastal 42,2% ja 2002. aastal 28,1% (joonis 2).⁴³ Sellele tulemusele toetudes võib loota, et *H. pylori* infektsioon Eesti populatsioonis järgnevatel aastakümnetel on tunduvalt vähem levinud. *H. pylori* infektsiooni vähenemist lastel täheldavad ka teised uurijad. Nii on näiteks *H. pylori* infektsiooni levimusmäär vähenenud Hollandis 15-aastaste hulgas 55 aasta jooksul (1940–95) 44%-lt 9%-ni.⁴⁴

Valdava osa *H. pylori* uuringutest Eestis moodustasid peptilise haavandi pikaajalise kulu iseärasuste ning ravitulemuste,⁴⁵ düspepsia⁴⁶ ja maovähi⁴⁷ seose leidmine *H. pylori* infektsiooniga. Kirurgia-kliiniku eestvedamisel uurisid Ants Peetsalu, Margot Peetsalu,⁴⁸ Jaan Soplepman⁴⁹ ja Toomas Sillakivi⁵⁰ peptilise haavandi kirurgilise ravi järgset *H. pylori* kolonisatsiooni ning *H. pylori* infektsiooni peptilise haavandi tüsistuste perforatsiooni ning veejooksu korral. Leiti, et *H. pylori* on peptilise haavandi kroonilise kulu, retsidiveerumise ja tüsistuste riskifaktor⁵¹ ning peptilise haavandi retsidiveerumine katkeb eduka *H. pylori* eradikatsiooni tagajärjel. Seega võrduv tänapäevane peptilise haavandi ravi *H. pylori* infektsiooni raviga.

⁴³ M. Oona jt, „*Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: descending seroprevalence in the 11-year period of profound socioeconomic changes“, *Helicobacter*, 9 (3) (2004), 233–241.

⁴⁴ R. Roosendaal jt, „*Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood“, *American Journal of Gastroenterology*, 92 (1997), 1480–1482.

⁴⁵ H. I. Maaros jt, „Risk of recurrence of gastric ulcer, chronic gastritis, and grade of *Helicobacter pylori* colonisation“. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 29 (6) (1994), 532–536.

⁴⁶ H. Kolk, „Open access endoscopy in a epidemiological situation of high prevalence of *Helicobacter pylori* infection“. *Family Practice*, 19(3) (2002), 231–235.

⁴⁷ O. Kurtenkov jt, „Better survival of *Helicobacter pylori* infected patients with early gastric cancer is related to higher level of Thomsen-Friedenreich antigen-specific antibodies“, *Immunological Investigations*, 32 (1-2) (2003), 83–93.

⁴⁸ M. Peetsalu jt, „Completeness of vagotomy, *Helicobacter pylori* colonisation and recurrent ulcer 9 and 14 years after operation in duodenal ulcer patients“, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 10 (4) (1998), 305–311.

⁴⁹ J. Soplepman jt, „Peptic ulcer haemorrhage in Tartu county, Estonia: epidemiology and mortality risk factors“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32 (12) (1997), 1195–1200.

⁵⁰ T. Sillakivi jt, „An attempt at *Helicobacter pylori* eradication with intravenous clarithromycin in perforated peptic ulcer patients“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 36 (10) (2001), 1119–1120.

⁵¹ H. Andreson jt, „Persistence of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer perforation“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42 (3) (2007), 324–329.

Immuunvastus *H. pylori*’le

H. pylori on tugevate immunogeensete omadustega, põhjustades antikehade produktsiooni ja paikse rakulise immuunvastuse maolimaskestas. Tartu Ülikooli immunoloogide töörühm Tamara Vorobjova⁵² ja Raivo Uibo eestvedamisel on saavutanud märkimisväärse panuse *H. pylori* gastriiti tekitava toime mõistmisse⁵³ (joonis 3). *H. pylori* tsütotoksiliste tüvede rolli gastriidi, peptilise haavandi ja maovähi patogeneesis uurisid Tartu Ülikooli immunoloogid Tamara Vorobjova ja Raivo Uibo koostöös oma Tartu ja Lundi ülikooli (Tor-kel Wadström⁵⁴ ja Ingrid Nilsson) kolleegidega. Selgus, et *H. pylori* pinnaproteiinivastaste IgG tüüpi antikehade esinemissagedus täiskasvanud eestlastel on väga suur (84–94%).⁵⁵ Koolilaste hulgas (9–15 a) on *H. pylori* suhtes seropositiivseid 56%. Seejuures oli *H. pylori* tsütotoksiiniga assotsieeritud proteiini (CagA) antikehi Karksi-Nuia populatsioonis nii täiskasvanute kui ka laste vereseerumis vastavalt 63–70%⁵⁶ ja 46%.⁵⁷ Seega enamik eestlastest on saanud *H. pylori* nakkuse juba lapsena. Koolilastel, kes elavad maal, on võrreldes lin-nalastega suurem CagA antikehade levimus. *H. pylori* infektsioon ongi kohordifenomen, st nakatutakse lapseas ja täiskasvanutel li-sandub uusi esmajuhte vähe. Eestis ja Soomes tehtud gastriidi ja *H. pylori* esinemise histoloogiliste uurimistega tehti kindlaks, et gast-riit ja *H. pylori* esines neil, kes olid sündinud eelmise sajandi algu-sest kuni Teisele maailmasõjale järgnenud perioodini mõlemal maal

⁵² T. Vorobjova, *Immune response to Helicobacter pylori and its association with dynamics of chronic gastritis and epithelial cell turnover in antrum and corpus*. Dissertationes Medicinæ Universitatis Tartuensis, 67 (Tartu, 2001).

⁵³ T. Vorobjova, H. I. Maaroos, R. Uibo, „Immune response to *Helicobacter pylori* and it association with the dynamics of chronic gastritis in the antrum and corpus“, *APMIS*, 116 (2008), 465–476.

⁵⁴ Professor Torkel Wadström Lundi Ülikoolist valiti 2001 Tartu Ülikooli audokto-riks märkimisväärse panuse eest Tartu Ülikooli teadusuuringutesse.

⁵⁵ T. Vorobjova jt, „The prevalence of *Helicobacter pylori* antibodies in a population from Southern Estonia“, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 6 (1994), 529–533.

⁵⁶ R. Uibo jt, „Association of *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity: a popu-lation-based study“, *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, Mar, 11 (1) (1995), 65–68.

⁵⁷ Vorobjova T jt, „Seropositivity to *Helicobacter pylori* and CagA protein in school-children of different ages living in urban and rural areas in southern Estonia“, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, Jan, 12 (1) (2000), 97–101.

samasuguse sagedusega. Pärast seda vähenes gastriidi esinemine Soomes, mitte aga Eestis.⁵⁸

H. pylori tsütotoksilised antigeensed komponendid (CagA, kuumašoki-proteiin) põhjustavad paikse immuunvastuse, mis avaldub kroonilise gastriidina. Gastriidi aktiivsus, maolimaskesta atroofia ja selle areng aastate jooksul ning epiteelrakkude kahjustus nii antrumis kui ka korpuses on rohkem väljendunud CagA positiivsetel isikutel. Korpuse limaskesta atroofia arenemine on seotud ka gastriidi aktiivsusega, antrumi limaskesta atroofia lisaks veel isikute vanusega. Nimetatud tulemus toetab *H. pylori* tsütotoksilise proteiiniga seotud antigeenide mõju maolimaskestas toimuvatele muudatustele ja atroofia tekkele.⁵⁹

Maovähahaigetel esines tunduvalt sagedasem CagA seropositiivsus (87%) võrreldes Karksi-Nuia (63%) ja Saaremaa elanikega (70%). Samuti oli maovähahaigetel võrreldes kontrollrühma isikutega sagedamini VacA vastaseid antikehi.⁶⁰ See tulem kinnitab tsütotoksiliste tüvede rolli maovähi riskifaktorina. Parietaalrakkude kanaliikulitega reageerivate antikehade levimus suureneb tunduvalt *H. pylori* tekitatud gastriidi pikaajalisel kestmisel. Meie uuringud näitasid, et nende antikehade esinemine on sagedasem korpuse limaskesta atroofia korral. Seega on kanaliikulitega reageerivate antikehade esinemine maokorpuse limaskesta atroofia marker. Varasemate uuringutega on tõestatud parietaalraku autoantikehade ja atroofia seos. Käsitletav uuring näitas, et *H. pylori* positiivsetel isikutel suureneb seoses vanusega parietaalraku autoantikehade esinemissagedus, mis omakorda võiks olla nendel isikutel esineva korpuse limaskesta atroofia kaudne tunnus.⁶¹

Antikehi *H. pylori* kuumašokivalgu vastu esines täiskasvanutest 65%, kusjuures antikehade leid oli spetsiifiline *H. pylori* olemasolule

⁵⁸ H. I. Maaros, „*Helicobacter pylori* infection in Estonian population: is it a health problem?“, *Annals of Medicine* 27 (5) (1995), 613–616.

⁵⁹ H. I. Maaros jt, „An 18-year follow-up study of chronic gastritis and *Helicobacter pylori* association of CagA positivity with development of atrophy and activity of gastritis“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 34 (1999), 864–869.

⁶⁰ T. Vorobjova jt, „CagA protein seropositivity in a random sample of adults population and gastric cancer patients in Estonia“, *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 10 (1998), 41–46.

⁶¹ T. Vorobjova, H. I. Maaros, R. Uibo, „Immune response to *Helicobacter pylori* and its association with the dynamics of chronic gastritis in the antrum and corpus“, *APMIS*, 116 (2008), 465–476.

limaskestas (antikehi ei esinenud *H. pylori* negatiivsetel isikutel). *H. pylori* kuumašokivalgu vastaste antikehade esinemine sõltus *H. pyloriga* seotud põletiku astmest. Eriti tugevalt oli see seis väljendunud antrumi limaskestas esineva põletiku korral. See toetab arvamust, et *H. pylori* antikehade tekkes on oluline peremehe organismi immuunvastuse tugevus, mitte aga *H. pylori* kolonisatsiooni aste. *H. pylori* kuumašokivalgu vastaste antikehade esinemine ei korreleerunud gastriidi aktiivsusega ega atroofia arenguga.

Uuringute tulemuste põhjal võib väita, et antrumis ja korpuses tekib limaskesta atroofia erineva sagedusega (18-aastase longitudinaaluurimise põhjal antrumis 11%, korpuses 35%). Kuigi nii antrumis kui ka korpuses atroofiline gastriit oli enam väljendunud CagA positiivsetel isikutel, mõjutas CagA positiivsus atroofia arengut korpuses rohkem kui antrumis. Gastriidi aktiivsus korpuses korreleerub rohkem kui antrumis CagA olemasoluga. Immuunvastus *H. pylori* kuumašokiproteiinile ja sellega seotud muutused korreleeruvad rohkem kroonilise infiltratsiooniga antrumis kui korpuses. Niisugune leid võib tähendada seda, et *H. pylori* infektsiooni tulemusena tekki immuunvastus on antrumi ja korpuse limaskestas erinev.⁶²

Eespool esitatust järeldeb, et *H. pylori*, millel on tugevalt immunogenseid proteiine, nagu on CagA, kuumašokivalk, kutsub esile paikse immuunvastuse maolimaskestas, mis ilmneb nii ägeda kui ka kroonilise põletikureaktsioonina (gastriidina) ja samuti tekitab süsteemse seroloogilise immuunvastuse. Seropositiivsus CagA proteiini suhtes võib olla gastriidi aktiivsuse ja atroofia märk, võimaldades isegi prognoosida atroofia arengut, iseäranis korpuse limaskestas. Parietaalrakkude kanaliikulitega reageerivate antikehade korral võib oletada maokorpuse atroofiat, seropositiivsus *H. pylori* kuumašokivalgu suhtes aga võib olla kroonilise infiltratsiooni indikaator iseäranis antrumis. Seega, seropositiivsus erinevate *H. pylori* antigeenide suhtes võib peegeldada erinevaid histoloogilisi muutusi antrumi ja korpuse limaskestas. Seevastu apoptootiline indeks ei

⁶² Vorobjova T jt, „Seropositivity to *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 is strongly associated with intensity of chronic inflammation, particularly in antrum mucosa: an extension of an 18-year follow-up study of chronic gastritis in Saaremaa, Estonia“, *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, Mar; 30 (2) (2001), 143–149.

ole seotud atroofia arenguga, olles aga rohkem väljendunud gastriidi suurema aktiivsuse korral. Apoptootiline indeks antrumi limaskestas sõltub *H. pylori* kolonisatsioonistmest.

H. pylori mikrobioloogia

Tartu Ülikooli mikrobioloogide panus *H. pylori* uuringutesse on märkimisväärne, hõlmates bakteri geograafilist ja etnilist levikut (eestlased, venelased) ning mikroobi mitmete omaduste, nagu virulentsuse ja antibiootikumtundlikkuse väljaselgitamist. Enim tsiteeritud artiklik on osutunud Heidi Annuki⁶³ Tartu ja Lundi Ülikooli kolleegidega koostöös tehtud uurimus, kus selgitati erinevate ravimtaimede potentsiaali helikobakteritest vabanemiseks. Neid andmeid on refereeritud 51 artiklis. Ilmselt pakkus töö huvi uudsuse poolest ja teistpidi viitas võimalusele seda praktiliselt rakendada. Seni on see teadustulemus veel rakendamise ootel.

Viimastel aastatel pööratakse üha enam tähelepanu mao mikrobiotale. Ollakse veendunud, et maos on mitmekesisem mikroobide kooslus, kui varem arvati. Meie leidsime 1995. aastal oma patsientide gastrobiopsiate bakterioloogilisel uuringul peale *H. pylori* mitmeid teisi grampositiivseid ja gramnegatiivseid mikroobe.⁶⁴ See tulemus vajas unustusse ning on leidnud aktuaalsuse just nüüd, kui mao mikrobiota uuringud on jõudnud teadlaste huviorbiiti.

H. pylori omaduste uurimine oli oluline, kuid keerukas, sest kahjuks olid need kõverad bakterid üsna kapriissed katseklaasis elumärke näitama. Meie rühma teadmised anaerobsetest tehnikatest siiski võimaldasid noorel arstil Katrin Karm-Koltsil välja kasvatada esimesena Nõukogude Liidus elusaid paljunevaid baktereid gastriidihaigelt võetud mao bioptaadist.⁶⁵

Nagu eespool juba öeldud, muutus bakteri süstemaatika uurin-gute käigus ja kampülobakter nimetati ümber helikobakteriks. Selle

⁶³ H. Annuk jt., „Effect on cell surface hydrophobicity and susceptibility of *Helicobacter pylori* to medicinal plant extracts“. *FEMS Microbiology Letters*, 172 (1) (1999), 41–45.

⁶⁴ M. Mikelsaar jt., „*Helicobacter pylori* gastritis in children: a clinical, bacteriological, and morphological study“, *Microecology and Therapy*, 22 (1996), 44–53.

⁶⁵ K. K. Kolts, M. E. Mikelsaar, H. I. G. Maaros, „A method for isolation of *Campylobacter-pylori* from gastrointestinal mucosa“, *Laboratornoe Delo*, 2 (1990), 44.

erinevaid liike esineb ka loomadel ja inimesel peale mao ja kaksteistsõrmiku ka näiteks maksas. Nimi *Helicobacter pylori* märgib selle mikroobi põhilist ründepunkti mao väratis.

Helicobacter pylori kui uus senitundmatu mikroob pakkus palju huvitavaid lahendamata probleeme meie töörühmale. Neljas kaitsitud dissertatsioonis leidsid doktorandid igauks „oma kivikese“, mis on jäänudki bakteri teaduslukku. Krista Lõivukese ja Helgi Kolgi tihe koostöö mõlema doktorandi väitekirja materjali kogumisel võimaldas kiiresti saada mikroobi väljakasvatamiseks patsiendilt korjatud mao bioptaate. Lõivukese töödest⁶⁶ selgus, et *H. pylori* tegelikult ei olegi antimikroobse preparaadi metronidasooli suhtes resistentne, mida seni laialdaselt aktsepteeriti Ida-Euroopa iseärasusena. Kui bakterit kasvatada samasugustes anaeroobsetes tingimustes, nagu valitsevad mao limas, toimib metronidasool bakterile hävitavalt. Seevastu antibiootik klaritromütsiini suhtes muutus *H. pylori* aastate jooksul üha resistentsemaks, manitsedes arste tegema tundlikkuse määramisi, et sobiva raviga vabaneda kauaaegsest nakkusest raske haavandtõvega haigetel. Huvipakkuvad ja seni lahendamata olid ka Lõivukese⁶⁷ uuritud patogeeni kooslussuhted teiste maos kas ajutiselt või alaliselt püsivate mikroobidega. Ei laktobatsillide, kokkide ega gramnegatiivsete bakterite hulgast õnnestunud leida *H. pylori* antagonistide, sobivaid probiootiku kandidaate. Probleem väärilib ilmselt edasist süvauurimist.

Doktorant Helena Aro-Andresoni⁶⁸ välja töötatud molekulaarsed tehnikad helikobakterite tüpiseerimiseks võimaldasid leida suuri erinevusi mikroobitüvede vahel ja sellega seoses patsientide kolonisationsis. Patogeensuse mõõduks olevatest virulentsusfaktoritest – *vacA* ja *cagA* geenidest (foto 3)⁶⁹ – sai tuletada nii teoreetilisi kui praktilisi infektsiooni püsimise või sellest vabanemise markereid.

⁶⁶ K. Loivukene jt, „Metronidazole and clarithromycin susceptibility and the subtypes of *VacA* of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia“, *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 32 (1) (2000), 59–62.

⁶⁷ K. Lõivukene jt, „The gastric ecology of *Helicobacter pylori* positive and negative children and adults“, *Microecology and Therapy*, 29 (2002), 71–78.

⁶⁸ H. Andreson jt, „Association of *cagA* and *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* with gastric diseases in Estonia“, *Journal of Clinical Microbiology*, 40 (1) (2002), 298–300.

⁶⁹ H. Andreson jt, „Persistence of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer perforation“, *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 42 (3) (2007), 324–329.

Kirurgiakliiniku arst Toomas Sillakivi⁷⁰ jõudis labori molekulaarse te uuringute toel huvitava seaduspärasuseni, et eestlastel ja venelastel püsivad erinevad *H. pylori* tüved. Ilmselt toimub peresisene nakatus ja vähene kontakt eri rahvuste vahel Eestis. Huvipakkuvalt sarnanesid Eesti tüvede molekulaarsed markerid Aasia omadega,⁷¹ aga venelaste omad Euroopas levinud tüvedega. Ilmselt on tegemist inimese rakuretseptorite geneetilise erinevusega, kuhu *H. pylori* koloniseerib. See fakt ühtepidi võib selgitada eri rahvaste rännuteid kauges minevikus ja olla oluline ka tuleviku jaoks, nõudes spetsiifiliste etniliselt sobivate vaktsiinide väljatöötamist.

Komplekssete helikobakteri uuringutega tekkis hüpotees, et *Helicobacter* sp. perekonnas kuulub enamik baktereid, samuti nagu *Escherichia coli* tüvedki, normaalsesse mikrobiotasse, millega kaasneb mao limaskestast infiltratsioon lümfotsüütidega, kuid puudub põletikule viitav fagotsütaarne reaktsioon. Nii on *E. coli* mikrobioota tunnustatud komponent koos lümfotsütaarse rakulise reaktsiooniga sooles, kuid erinevate virulentsusfaktorite olemasolul bakteri genoomis või plasmiidides põhjustab viit kõhulahtisuse tüüpi, samuti urohaavainfektsioone ja sepsist. Samuti, kui *H. pylori* on virulentsusgene, sh *vacA* ja *cagA* geene, on peptilise haavandiga haigel mao bioptaadis lümfotsüütide kõrval nähtavad polümorfonukleaarsed leukotsüüdid. Nende ja mitmete teiste virulentsusfaktorite esinemise seaduspära on paralleelselt mikrobioloogidega selgitanud ka immunoloog Tamara Vorobjova.

Helicobacter pylori süsteemset toimet organismi homeostaasile on suhteliselt vähe uuritud. Dr Pirje Hütt⁷² näitas, et helikobakteritega koloniseeritud muidu tervetel täiskasvanutel olid veres tugevamad oksüdatiivse stressi markerid, mis võiksid soodustada ateroskleroosi teket. Tänapäeval uurib TÜ doktorant Natalja Sebnova professor Reet Mändari ja vanemteadur Jelena Stsepetova juhtimisel koos dot-

⁷⁰ T. Sillakivi jt, „Diversity of *Helicobacter pylori* genotypes among Estonian and Russian patients with perforated peptic ulcer, living in Southern Estonia“, *FEMS Microbiology Letters*, 195 (1) (2001), 29–33.

⁷¹ S. O. Hynes jt, „Phenotypic variation of *Helicobacter pylori* isolates from geographically distinct regions detected by lectin typing“, *Journal of Clinical Microbiology*, 40 (1) (2002), 227–232.

⁷² P. Hütt jt, „Effects of a synbiotic product on blood antioxidative activity in subjects colonized with *Helicobacter pylori*“, *Letters in Applied Microbiology*, 48(6) (2009), 797–800.

sent Toomas Sillakiviga, kas helikobakterite kolonisatsioon muutub tugevasti rasvunud metaboolse sündroomiga patsientidel enne ja pärast maovähendusoperatsiooni. Tundub, et 1982. aastal avastatud bakter pole ikka veel kõiki oma saladusi nähtavale toonud.

Kõik, mida me teame, on lõpmatult palju vähem sellest, mis jääb veel teadmata.

William Harvey

Ülim nauding on rõõm teadmisesest.

Leonardo da Vinci

Helicobacter pyloriga seotud uuringud on võtnud hoogu kogu maailmas. Selleks et neid paremini koordineerida, asutati 1987. aasta oktoobris Kopenhaagenis Euroopa *Helicobacter pylori* uurimisrühm European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG), mis hiljem, 2000. aastal nimetati ümber European *Helicobacter* Study Groupiks (EHSG) ja 2015. aastal European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG).⁷³

Alates 1988 peetakse igal aastal mõnes Euroopa linnas EHMSG konverents. Mitmed rahvusvahelised organisatsioonid on tunnustanud *H. pylori* osatähtsust maohaiguste patogeneesis. 1994 tunnustas NIH (National Institute of Health) *H. pylori* seost haavandiga.⁷⁴ Samal 1994. aastal tunnustas ka IARC (International Agency for Research on Cancer), et *H. pylori* kuulub I grupi kartsinogeenide hulka.⁷⁵ 1997. aastal avaldas TIGR (The Institute of Genome Research) täieliku *H. pylori* genoomi.⁷⁶ Lõpuks, *H. pylori* avastamise ajalugu sai pärjatud 2005. aastal, mil Barry J. Marshall ja J. Robin Warren pälvisid Nobeli füsioloogia- ja meditsiiniauhinna *H. pylori* avastamise ja selle tähenduse selgitamise eest gastriidi ja peptilise haavandi patogeneesis. Alates 2006. aastast antakse ühele tunnustatud *H. pylori* uurijale maailmas Marshalli ja Warreni medal. Kümnendana

⁷³ <https://helicobacter.org> (10.10.2017).

⁷⁴ <https://consensus.nih.gov/1994/1994HelicobacterPyloriUlcer094html.htm> (10.10.2017).

⁷⁵ <https://cancer.gov> (10.10.2017).

⁷⁶ J. F. Tomb jt, „The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*“, *Nature*, 388 (7 August 1997), 539–547.

maailmas sai 2015 selle medali Heidi-Ingrid Maaroo, mis on suur tunnustus kõigile *H. pylori* uurijatele Eestis.

Kokkuvõte

H. pylori avastamine on kujukas näide sellest, et meditsiinis saab teha mõjukaid avastusi sellisel juhul, kui baasteadused ja kliiniline praktika koos püüavad teadusprobleeme lahendada. Selliselt ellu viidud avastus lahendab ka kõige efektiivsemalt patsientidele olulisi probleeme. Uurijad peaksid seejuures olema piisavalt paindliku mõtlemisega, et mõtteraamistik muutuks.

H. pylori teema on maailmas ja ka Eestis ühendanud uurijaid väga mitmelt erialalt, teadusprobleemid ulatuvad üle erialade piiride. Näeme, et koos töötavad immunoloogid, mikrobioloogid, molekulaarbioloogid, patoloogid ja mitmed kliinilised erialad. Saab nentida, et *H. pylori* uurimine on kujunenud suurepäraseks näiteks siirdemeditsiinilisest teadustööst kogu maailmas.

*

Tänuavaldus: Autorid avaldavad tänu Tartu Ülikooli *H. pylori* uurimisrühmale, eelkõige professor Ants Peetsalule, dotsent Margot Peetsalule ja dotsent Marje Oonale, tulemusrikka koostöö eest.

◆ ◆ ◆

Heidi-Ingrid Maaroo on Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna emeriitprofessor

Marika Mikelsaar on Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna emeriitprofessor

Tamara Vorobjova on Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi immunoloogia osakonna vanemteadur

Discovery of *H. pylori*:
Clinical, Immunological and Microbiological
Aspects. The Contribution of Estonian Scientists
to Research That was Awarded a Nobel Prize

HEIDI-INGRID MAAROOS, MARIKA MIKELSAAR,
TAMARA VOROBJOVA

University of Tartu Medical Faculty

Discoveries that are directly able to change our understanding of pathological mechanisms, prophylactics and the treatment of wide-spread human diseases deserve our undivided attention. Undoubtedly, the discovery of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) by Barry Marshall and Robin Warren in 1982, for which they were awarded the Nobel Prize in 2005, is one of these great breakthroughs. The Australian researchers showed that *H. pylori* bacteria cause most peptic ulcers, chronic gastritis and gastric cancer. The hypothesis about microbes that are able to damage gastric epithelium has been supported by clinical data, and new biotechnological and visualization methods. With the approval of this discovery scientists and specialists from different branches of science began concomitant research that has yielded successful results in translational medicine. Researchers started epidemiological, microbiological and clinical studies of *H. pylori* immediately after the discovery of the bacteria in Estonia and the University of Tartu as well. A *H. pylori* research group that consisted of different specialists (gastroenterologists, surgeons, microbiologists, immunologists) from the University of Tartu Faculty of Medicine, Tartu University Hospital and Institute of Experimental and Clinical Medicine (in Tallinn) was formed. In this field, 18 PhD theses have been defended.

Professor Heidi-Ingrid Maaroos, a pioneer of *H. pylori* research in Estonia, was decorated with the Marshall & Warren medal for her long lasting research and development work in the field of gastrointestinal diseases and *Helicobacter pylori* on 27 September 2015 (she is the tenth researcher in the whole world who has been acknowledged like this up to now). The new approach to gastric diseases and the treatment of *H. pylori* infections allows to prevent the development

of peptic ulcers and to reduce the risk of developing gastric cancer. The treatment of duodenal and gastric ulcers, previously known as unavoidably chronic diseases that are often exacerbated, is now effective and previous principles of treatment have been fully reviewed. Nowadays the management of *H. pylori* is approved and recommend in diagnostic and treatment guides for the prevention and treatment of gastric diseases.