

Krooniline gastriit

Pentti Sipponen¹, Heidi-Ingrid Maaros²

Hoolimata kroonilise gastriidi levimuse vähenemisest viimastel aastakümnetel on krooniline gastriit endiselt sage raske pandeemiline nakkushaigus, mille tagajärjel tekivad peptiline haavand ja maovähk võivad olla tüsistuste tõttu fataalsed. Rohkem kui pool rahvastikust maailmas põeb tõenäoliselt kroonilist gastriiti. Kroonilise gastriidi peamiseks põhjuseks on *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) nakkus lapseas. Mao limaskesta elukestva põletiku tagajärjel areneb aastate jooksul atroofiline gastriit. See omakorda põhjustab mao limaskesta funktsiooni häireid ja atroofilise gastriidi lõppstaadiumis kujuneb välja püsiv anatsiidsus. Atroofiline gastriit ja sellest tulenev maohappe kadumine on maovähi tekke kõige olulisemad sõltumatud riskitegurid. Lisaks põhjustavad mao limaskesta atroofia ning anatsiidsus B₁₂-vitamiini, mikroelementide (raud, kaltsium, tsink, magneesium), toitainete ja ravimite imendumise häireid. Kroonilise gastriidi ja selle staadiumite diagnoosimiseks kasutatakse lisaks mao limaskesta patohistoloogilisele uuringule mitmeid *H. pylori* kolonisatsiooni ning mao funktsiooni peegeldavaid biomarkereid, näiteks *H. pylori* antikehad, pepsinogeen I ja II ning gastriin-17 vereseerumis.

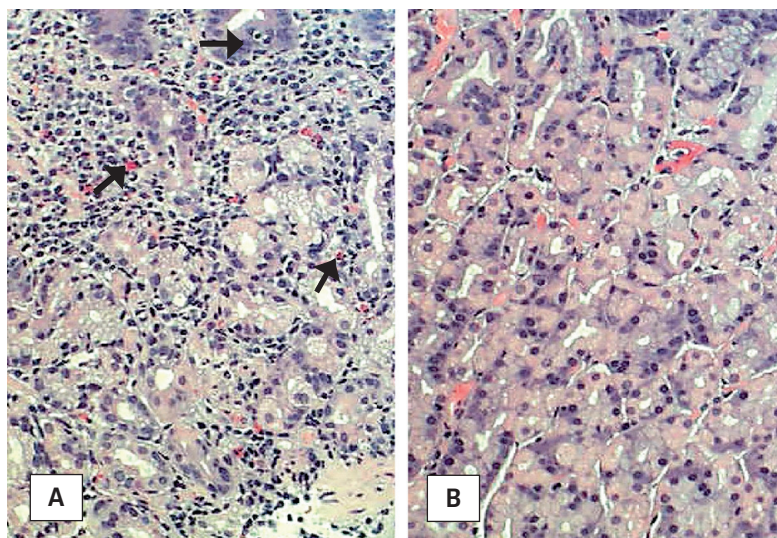
Krooniline gastriit on sagedane, elukestev ja raskete tagajärgedega haigus. Üle poole maailma rahvastikust põeb erineva raskusastmega kroonilist gastriiti, see tähendab sadu miljoneid kroonilise gastriidi põdejaid maailmas.

Kliinilises praktikas on kroonilise gastriidi tähendus selliste raskete haiguste nagu peptilise haavandi ja maovähi tekitajana alahinnatud, hoolimata sellest et kroonilise gastriidi roll peptilise haavandi ja maovähi patogeneesis on tõestatud (1).

Suuremat tähelepanu on pühendatud gastriidile alates 1982. aastast, kui Warren ja Marshall avastasid *Helicobacter pylori* (2). Sai selgeks, et enamikul juhtudest põhjustab gastriiti bakter, mõningatel erandjuhtudel on gastriit autoimmuunse tekkemehhanismiga (1). Järelikult saab kroonilist gastriiti ravida *H. pylori* eradikatsiooniga ja selle ravi tulemusena võib mao limaskest muutuda normaalseks, vähemalt neil juhtudel, kui pole veel tekkinud gastriidi atroofiline staadium, atroofiline gastriit (3, 4). Käesolevas ülevaates on kirjeldatud maailmas ning peamiselt Eestis ja Soomes 40 aasta kestel korraldatud kroonilise gastriidi uuringuid ning jagatud isiklikke arvamusi ja märkusi *H. pylori* kroonilise gastriidi kulu, epidemioloogia ning tagajärgede kohta (5–13).

LOOMULIK KULG

Krooniline gastriit on mao limaskesta progresseeruv põletik (1, 5–15), see algab lapseas mononukleaarse põletikuna, millega koos esineb äge erineva raskusega neutrofiilne infiltratsioon (16, 17). Gastriit progresseerub astmeliselt kümnete aastate jooksul atroofiliseks gastriidiks, mida iseloomustab mao limaskesta näärmete



Pilt 1. Maokeha limaskesta nn aktiivne krooniline gastriit (A). Mononukleaarsele infiltratsioonile kaasub neutrofiilne ja eosinofiilne infiltratsioon (märgitud nooltega), mis tungib pinnaepiteeli. Normaalne maokeha limaskest (B): infiltratsioon puudub. Hematoksüliin-eosiinvärving 500.

Eesti Arst 2016; 95(10):637–643

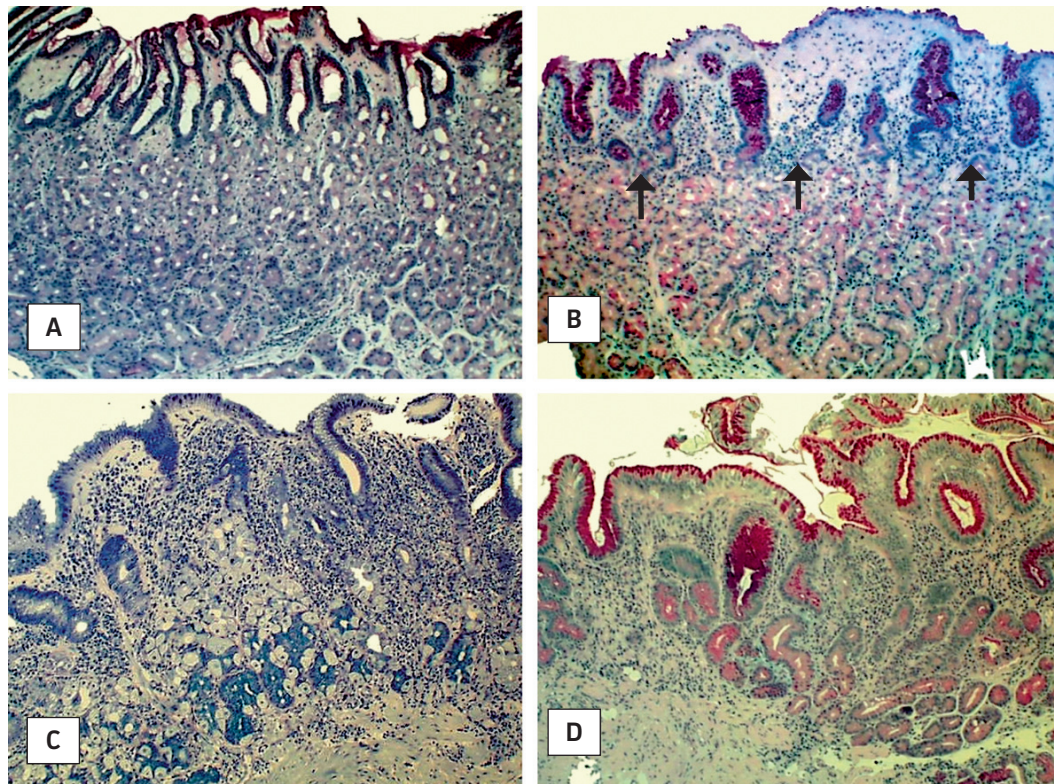
¹ Patolab OY Espoo, Soome, ² Tartu Ülikool

Kirjavahetajaautor: Heidi-Ingrid Maaros heidi-ingrid.maaros@ut.ee

Võtmesõnad: maovähk, gastriit, *Helicobacter pylori*, peptiline haavand

Artikkel on algselt avaldatud ajakirjas Scandinavian Journal of Gastroenterology (2015;50:657–67). Avaldatud ajakirja Taylor&Francis artikli levitamise reeglite kohaselt ja Biohit Health Care Oyj nõusolekul.

Artikli täispikk versioon on saadaval ajakirja Eesti Arst elektroonilises väljaandes.



Pilt 2. Maokeha limaskest. Normaalne (A): hapet produtseerivate näärmete normaalne hulk viitab normaalsele mao soolhappe produktsioonile. Mitteamroofiline gastriit (B): kerge mononukleaarne infiltratsioon mao limaskesta ülemises kihis (foveoolide piirkonnas) (nn pindmine krooniline gastriit), märgistatud nooltega. Näarmekiht on normaalne, mis viitab, et hoolimata gastriidist on mao funktsioon normaalne. Keskmise raskusega atroofiline gastriit (C): intensiivne krooniline mononukleaarne infiltratsioon ulatub mao limaskesta alumistesse kihtidesse ning mao soolhapet produtseerivate näärmete hulk on oluliselt vähenenud (atroofia). Sellise muutuse korral on parietaalrakkude hulga vähenemise tõttu mao soolhappe sekretsioon vähenenud, kuid mitte veel täielikult kadunud. Maokeha limaskesta raske atroofia (D): krooniline infiltratsioon on tagasihoidlik, kuid mao soolhapet produtseerivad näärmed on täielikult kadunud. Paremal alumises nurgas on näha mõningaid intestinaalse metaplaasia koldeid. Sellises maos soolhappe produktsiooni ei toimu. Patsiendil on risk B₁₂-vitamiini imendumishäirete tekkeks, samuti võib olla vähenenud mikroelementide (raud, kaltsium, magneesium, tsink) imendumine. *H. pylori* kolonisatsiooni preparaatides enam ei leia, hoolimata sellest, et atroofia on *H. pylori* põhjustatud. Selle asemel leitakse mao limaskesta pinnal muid mikroobe. Altsiaansinine-PAS (ingl *Periodic acid Schiff*, Schiff-reaktsioon periodohappega) ja modifitseeritud Giemsa-värving 300.

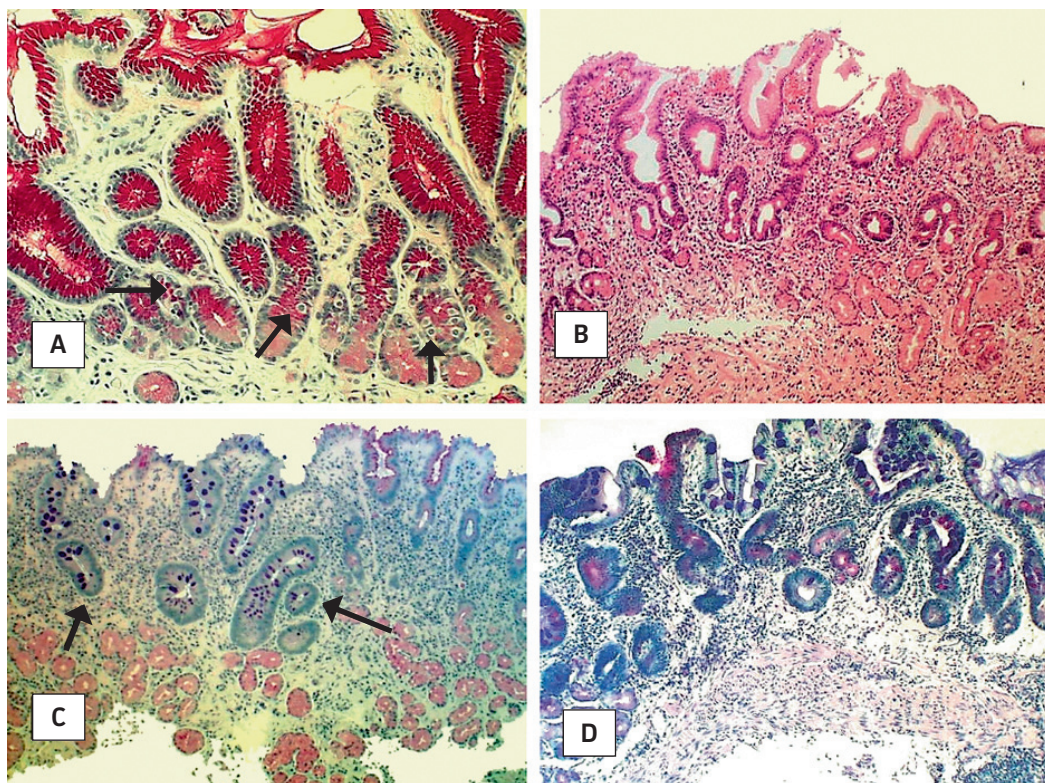
kadumine kas maoõõnes (kr *antrum*'is) või maokehas või mõlemas piirkonnas (vt pilt 1, 2, 3) (13, 14). Gastriidi levimus nooremates vanuserühmades on arengumaades suurem kui arenenud riikides. Nii atroofilise kui ka mitteamroofilise gastriidi vanusest sõltuv levimus suureneb kõikides populatsioonides vanuse lisandumisel, nagu on näidatud Soome uuringutega (vt joonis 1) (18).

H. pylori'st põhjustatud gastriidi korral tekivad esmased muutused mao *antrum*'i limaskestas, s.t gastriit domineerib algul

antrum'is (16, 18) (vt pilt 2) (11, 18–20). Lisandub neutrofiilne infiltratsioon (vt pilt 1), mille intensiivsus sõltub *H. pylori* tüvede tsütotoksilisusest. Mida toksilisem on *H. pylori* tüvi, seda aktiivsem on krooniline gastriit ja tekib atroofia (13, 21).

Gastriit progresseerub ühest astmest teiseks aastase riskiga keskmiselt 2,3% (7, 11, 14, 18).

Kroonilise gastriidi aeglane areng üksnes *antrum*'it haaravast fenotüübist *antrum*'it ja maokeha (ld *corpus gastricum*) haaravaks



Pilt 3. Antrum'i limaskest. Normaalne (A): antrum'i G-rakkude arv on normaalne, need lokaliseeruvad tüüpiliselt antrum'i näärmete kaelaosas (nooled). Mitteatroofiline krooniline gastriit (B): mononukleaarne infiltratsioon kogu limaskesta ulatuses, tekib mulje näärmete hulga vähenemisest. Kergekujuline kuni mõõdukas atroofiline gastriit (C): põletikuline infiltratsioon on tagasihoidlik, kuid antrum'i näärmed on kadunud ja asendunud metaplastiliste näärmetega (IM) (nooled). Antrum'i limaskesta raskekujuline atroofiline gastriit (D): kõik antrum'i näärmed on kadunud ja kogu limaskest on metaplaaseerunud (IM). Infiltratsioon on kergekujuline või mõõdukas. Samuti on kadunud koos antrum'i näärmetega antrum'i G-rakud. Seega on häirunud ka G-17 tagasiside mao soolhappe produktsioonile. Hematoksüliin-eosiinvärving (HE) ja altsiaansinine PAS-värving 300 (ingl *Periodic acid Schiff*, Schiff-reaktsioon perioodhappega).

gastriidi fenotüübiks on peamine gastriidi kujunemise suund (6, 10, 12, 14, 18). Selline ülenev kujunemine maolukutist (ld *pylorus*) kuni maoläviseni (ld *cardia*) koos morfoloogiliste muutuste ning eriti atroofia süvenemisega loob võimalused kogu mao limaskesta funktsiooni kahjustumiseks.

Maokeha parietaalrakkude kadumise tõttu tekivad mao soolhappe ja seemise faktori sekretsiooni häired, gastriinirakkude kadumisega antrum'i limaskestast kahjustub gastriin-17 süntees ja sekretsioon (22).

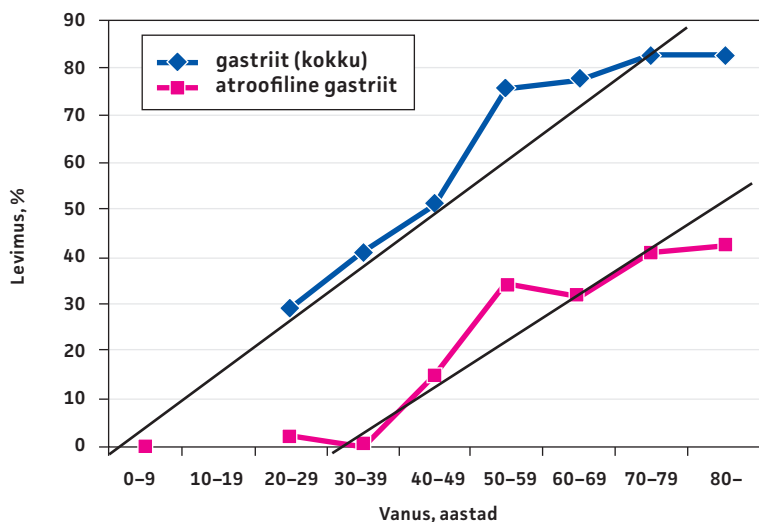
Seoses soolhapet tootvate rakkude kadumisega atroofia korral on atroofilise gastriidi tulemuseks elukestev ja püsiv hüpo- või aklorhüüdria.

Joonisel 2 on illustreeritud kroonilise gastriidi progresseerumist mitteatroofilisest gastriidist atroofiani ning gastriidi

kujunemist maovähi riskiteguriks (Correa kaskaad) (23).

Seoses sellega, et *H. pylori* infektsioon algab lapseas, saab *H. pylori* gastriidi epidemioloogiat väljendada sünnikohordi fenomenina (vt joonis 3) (24). Kuigi *H. pylori* on vaieldamatult peamine gastriidi põhjus (rohkem kui 90%-l juhtudest), esineb siiski harva kiiresti atroofiani progresseeruvat autoimmuunset gastriiti (25, 26). Ometi pole veel päris selge, kas autoimmuunse gastriit on iseseisev gastriidi tüüp või on *H. pylori* ka selle gastriidi käivitajaks, võimendades patsientidel autoimmuunseid reaktsioone (26–28).

Maokeha limaskesta atroofia korral mao soolhappe ja seemise faktori produktsioon lakkab ning tekib B₁₂-vitamiini imendumise häire (29). B₁₂-vitamiini pikaajaline vaegus



Joonis 1. Kroonilise gastriidi ja atroofilise gastriidi keskmine vanusespetsiifiline esinemissagedus 500 patsiendi järjestikuse mao limaskesta proovitüki materjalides Soomes (1980. aastatel Espoo Jorvi haiglas). Keskmine levimus kasvab vanusega.

MAO LIMASKEST

- H. pylori** – krooniline mitteatroofiline gastriit
- Atroofiline gastriit *antrum*'is, maokehas või mõlemas
- Intestinaalne metaplaasia
- Hüpo- või aklorhüüdrria
- Düsplaasia (intraepiteeliline neoplaasia)
- VÄHK**

KÄIVITAVAD TEGURID

- Mikroobi tsütotoksiline tüvi
- Düsbioos
- Oksüdatiivne stress
- Atseetaldehüüd
- Madal B₁₂-vitamiini tase
- Suur homotsüsteiini sisaldus
- Suitsetamine, toitumine jm

GEENI MUTATSIOONID AKUMULEERUVAD

Joonis 2. *H. pylori* gastriidi progresseerumine mitteatroofilisest gastriidist atroofia ning prekantseroosete muutusteni (nn Correa kaskaad). Mitmed patogeneetilised tegurid ja mehhanismid, mis on seotud kartsinogeneesiga, osalevad ning käivitavad järk-järgult gastriidi kulu jooksul pahaloomustumise kaskaadi.

kahjustab metioniini, homotsüsteiini ja folaatide metabolismi ning sellest omakorda tuleneb epiteelirakkude muutumine (29). Tekivad toitainete metabolismi ja mikroelementide (raud, kaltsium, magneesium ja tsink) imendumise häired, samuti ei imendu anatsiidest maost mõningad ravimid (näiteks dipüramidool, rauapreparaadid, seentevastased ravimid flukonasool või itrakonasoole, türoksiin ja atasanaviir) (30). Anatsiidse mao koloniseerivad suust pärinevad mikroobid. Mao soolhappe puudumise

korral toodavad need mikroobid I klassi kartsinogeneene nagu atseetaldehüüd ja nitrosoamiinid (31).

MAOVÄHK JA PEPTILINE HAAVAND

Maovähk ja peptiline haavand (v.a mittesteroidsetest põletikuvastastest preparaatidest tekitatud haavandid) on kroonilise *H. pylori* gastriidi kõige raskemad tagajärjed (32). Edukas *H. pylori* infektsiooni väljaravimine ennetab nii peptilise haavandi kui ka maovähi teket (33).

Hoolimata sellest et nii peptiline haavand kui ka maovähk on seotud *H. pylori* gastriidiga, on neil gastriidiga erinev side. Kaksteistsõrmiku haavand ja maohaavand tekib patsientidel, kellel on mitteatroofiline *H. pylori* gastriit *antrum*'is ja maokehas, ning esineb harva või ei teki hoopiski isikutel atroofilise maokeha gastriidiga, kelle maos soolhappe produktsioon on vähenenud või puudub (vt tabel 1) (34, 35).

MAOVÄHI RISK

Atroofiline gastriit ja soolhappe puudumine maos on kõige olulisemad sõltumatud maovähi riskitegurid. Maovähi tõenäosus gastriidi korral kasvab võrdeliselt *H. pylori* gastriidi progresseerumisega mitteatroofilisest staadiumist atroofiliseks gastriidiks (36). Risk võib suureneda isegi 90kordseks patsientidel, kellel on raske atroofiline gastriit nii *antrum*'is kui ka maokehas võrreldes normaalse mao limaskestaga (terve maoga) patsientidega (vt tabel 1) (36).

Tundub olevat vastuolu, et väikse vähiriskiga kaksteistsõrmikuhaavandiga patsientidel on helikobaktereid maos palju ja atroofia korral, kui vähirisk suureneb, siis *H. pylori* hulk väheneb (36). Väga raske atroofia ja aklorhüüdrria korral *H. pylori* kolonisatsioon hoopis kaob bakteri eluks sobimatute tingimuste tõttu (38).

Arusaam sellest, et *H. pylori* infektsioon ja välja arenev atroofiline gastriit aklorhüüdrriaga on olulised tegurid maovähi tekkes, võimaldas luua uue klassifikatsiooni *Operative Link of Gastric Atrophy* (OLGA) vähiriski hindamiseks kliinilises praktikas. See klassifikatsioon eeldab kas endoskoopiat ning proovitükkide võtmist gastriidi hindamiseks või maofunktsiooni testimist biomarkeritega (38, 39).

OLGA klassifikatsioon (*Operative Link on Gastritis*) käsitleb atroofilist gastriiti

praktilisest aspektist ning selle alusel jaotatakse patsiendid viide alarühma (0–IV): väikse, keskmise ning suure maovähiriskiga patsiendid (40) (vt tabel 2). Lähtudes OLGA-klassifikatsioonist, saab otsustada, milline patsient vajab edasist endoskoopilist ning pikemaajast jälgimist (40, 41). Patsiente saab määrata OLGA-klassifikatsiooni alarühmadesse ka mitteinvasiivsete testidega, mis võimaldavad uurida mao funktsiooni vereseerumi biomarkeritega (pepsinogeen I ja II, gastriin-17), arvestades ka *H. pylori* antikehi (41).

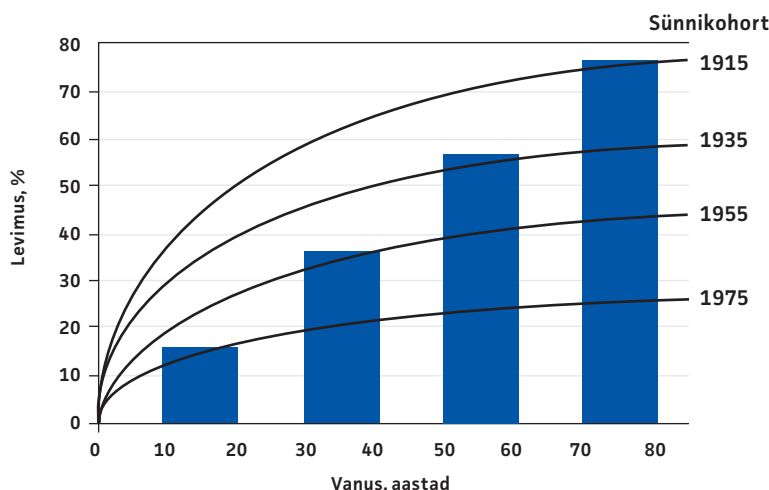
ATROOFILISE GASTRIIDI SÕELUMINE (SKRIINING) JA DIAGNOOSIMINE VEREPLASMA BIOMARKERITEGA

Kompleksne test (GastroPanel) võimaldab määrata pepsinogeen I ja II, gastriin-17 ning samuti leida *H. pylori* antikehad vereseerumis. Seega võimaldab GastroPanel hinnata seda, kas magu on terve, diagnoosida atroofiat nii antrumis kui ka maokeskas ning klassifitseerida esinevaid muutusi OLGA-alarühmadesse (38–41).

Kui pepsinogeen I sisaldus, pepsinogeen I ja II suhe ja gastriin-17 vereseerumis on normaalsed ning *H. pylori* antikehad puuduvad, siis võib suure tõenäosusega otsustada, et patsiendi mao limaskest on normaalne (OLGA järgi staadium 0) ehk teiste sõnadega on magu terve (ingl *healthy stomach*). Nende patsientide risk haigestuda maovähki või peptilisse haavandisse on äärmiselt väike, peaaegu nullilähedane.

Atroofilise *antrum*-gastriidi korral kaovad *antrum*'i gastriini (G) rakud ja selle tulemusena väheneb vereseerumis nii basaalse kui ka stimuleeritud gastriin-17 tase (pärast valgupulbri manustamist, bombesiini ehk gastriini vabastava peptiidi ja prootonpumba inhibiitorite manustamist). Madal basaalne gastriin-17 tase (< 1 pmol/l) on kliiniliselt kahesuguse tähendusega: tegemist on kas antrumi atroofilise gastriidiga (OLGA III–IV staadium) või on tegemist gastriin-17 sekretsiooni pidurdumisega soolhappe suure produktsiooni tõttu (madal pH). Mõlemad põhjused on patsiendi endoskoopilisele uuringule suunamise näidustuseks maovähi riski tõttu atroofilise *antrum*-gastriidi korral või peptilise haavandi kahtluse pärast hüperatsiidsuse tõttu.

Seevastu aga patsientidel madala pepsinogeen I tasemega (< kui 30 µg/l), madala



Joonis 3. Arvutuslik *H. pylori* gastriidi sünnikohordi fenomeni demonstratsioon. Aluseks on võetud Soomes korraldatud populatsiooniuringud 1980. aastatel (vt joonis 1).

Tabel 1. Peptilise haavandi (kaksteistsõrmiku või mao haavandi) või maovähi tekke suhteline risk kroonilise atroofilise *H. pylori* gastriidi korral. Riski väljendatakse suhtelise riskina võrreldes riskiga normaalse mao limaskestaga patsientidel (N/N kategooria; kollane). Riski arvutamise aluseks on juhtkontrolluuring, mis on läbi viidud Soomes 1980. aastatel (36)

PEPTILISE HAAVANDI SUHTELINE RISK						
GASTRIIDI RASKUSASTE	MAOKEHA EHK CORPUS GASTRICUM					
	N	S	A1	A2	A3	
ANTRUM PYLORICUM	N	1	1	1	1	1
	S	10	10	2	1	1
	A1	22	22	3	2	1
	A2	26	26	3	2	1
	A3	26	26	3	2	1

MAOVÄHI SUHTELINE RISK						
GASTRIIDI RASKUSASTE	MAOKEHA EHK CORPUS GASTRICUM					
	N	S	A1	A2	A3	
ANTRUM PYLORICUM	N	1	1	1	2	5
	S	1	2	2	2	5
	A1	2	2	2	3	5
	A2	2	2	4	5	10
	A3	18	18	36	36	90

Gastriidi raskusaste: N – normaalne; S – pinnagastriit, mitteatroofiline; A1–A3 – kerge, mõõdukas või raske atroofiline gastriit

pepsinogeen I ja II suhte (< 3) ja basaalse gastriin-17 kõrge tasemega (> 7 pmol/l) on tõenäoline atroofia (OLGA II–IV staadium) ning haigestumine maovähki on suure riskiga. Maovähi risk sel juhul ei olene

Tabel 2. OLGA-stadiumid maovähi tekke riski määramiseks. Modifitseeritud, lähtudes Rugge jt (40) artiklist

ATROOFIA ASTE (skoor)	MAOKEHA			
	ATROOFIA PUUDUB (ASTE 0)	KERGE ATROOFIA (ASTE 1)	MÕÕDUKAS ATROOFIA (ASTE 2)	RASKE ATROOFIA (ASTE 3)
ANTRUM				
ATROOFIA PUUDUB (ASTE 0)	0 STAADIUM	I STAADIUM	II STAADIUM	II STAADIUM
KERGE ATROOFIA (ASTE 1)	I STAADIUM	I STAADIUM	II STAADIUM	III STAADIUM
MÕÕDUKAS ATROOFIA (ASTE 2)	II STAADIUM	II STAADIUM	III STAADIUM	IV STAADIUM
RASKE ATROOFIA (ASTE 3)	III STAADIUM	III STAADIUM	IV STAADIUM	IV STAADIUM

III–IV staadium osutab suurele vähiriskile, 0–II staadium väiksele vähiriskile, peptilise haavandi ja maovähi tekke risk on seotud erinevate kroonilise gastriidi fenotüüpidega. Staadiumid kehtivad peamiselt intestinaalse maovähi kohta. Staadiumitesse jaotamine eeldab proovitükkide võtmist, kuid sama tulemuse saab ka mitteinvasiivsete meetoditega, määrates vereseerumis maokeha ja antrumi limaskesta funktsiooni peegeldavaid biomarkereid (pepsinogeen I ja II, gastriin-17 ja *H. pylori* antikehad).

¹ Patolab Oy, Espoo, Finland,
² Tartu State University,
Tartu, Estonia

Correspondence to:
Heidi-Ingrid Maaroo
heidi-ingrid.maaroo@ut.ee

Keywords:
gastric cancer, gastritis,
Helicobacter pylori, peptic
ulcer

sellest, kas uuringul leitakse *H. pylori* anti-kehi või need puuduvad, s.t et selles atroofia staadiumis *H. pylori* infektsiooni olemasolu või puudumine atroofiast tingitud riski ei mõjuta (39, 41). Aatroofia on välja kujunenud, haarab kogu mao (OLGA IV staadium) ja tegemist on anatsiidse maoga.

Eespool loetletud testide tõlgendamise eelduseks on, et patsiendid nende testide ajal ei kasuta prootonpumba inhibiitoreid, mis mõjutavad oluliselt mao vaba soolhappe produktsiooni.

TULEVIKUSUUNAD JA TERVE MAO (HEALTHY STOMACH) INITSIAATIIV

Hoolimata sellest, et *H. pylori* gastriidi esinemissagedus on vähenemas, on krooniline gastriit ikkagi sage haigus kogu maailmas veel järgnevatel aastakümnetel. Tundes kroonilise gastriidi bakterist tingitud etioloogiat, võib väita, et see haigus võib lõpuks kaduda seoses elutingimuste ja hügieeni paranemisega. Võimalus saada *H. pylori* infektsiooni lapseas kaob. Analoogselt tuberkuloosiga muutub krooniline gastriit meditsiinipraktikas harva ette juhtuvaks haiguseks, vähemalt majanduslikult arenenud riikides. Järelkult muutub ka peptiline haavand haruldaseks ja sama kehtib ka maovähi kohta.

Kõige hilisemates sünnikohortides läänemaades on praeguseks magu 90–100% terve ja jääb terveks kogu eluks. Neil vanuserühmades puudub igasugune risk haigestuda peptilisse haavandisse või maovähki. Tuleviku eesmärk on säilitada või saavutada terve magu igale inimesele ning sellest lähtuvalt on tekkinud uued suunad nii teadusuuringutes kui ka kliinilises praktikas (terve mao initsiatiiv www.hsinitiative.org).

SUMMARY

Chronic gastritis

Pentti Sipponen¹, Heidi-Ingrid Maaroo²

Prevalence of chronic gastritis has markedly declined in developed populations during the past decades. However, chronic gastritis is still one of the most common serious pandemic infections with such severe killing sequelae as peptic ulcer or gastric cancer. Globally, on average, even more than half of people may have chronic gastritis at present. *Helicobacter pylori* infection in childhood is the main cause of chronic gastritis, whose microbial origin is the key to the understanding of the bizarre epidemiology and course of the disease. A life-long aggressive inflammation in gastritis results in destruction (atrophic gastritis) of the stomach mucosa over time (in years and decades). Progressive worsening of atrophic gastritis results subsequently in dysfunctions of the stomach mucosa. Atrophic gastritis will finally end up in a permanently acid-free stomach in the most extreme cases. Severe atrophic gastritis and acid-free stomach are the highest independent risk conditions for gastric cancer known so far. In addition to the risks of malignancy and peptic ulcer, acid-free stomach and severe forms of atrophic gastritis may associate with failures in absorption of essential vitamins, like vitamin B₁₂, micronutrients (e.g. iron, calcium, magnesium and zinc), diet and medicines.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Siurala M. The story of gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;186:1–3.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;323:1311–15.

3. Valle J, Seppälä K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:1057–65.
4. Arkkila PE, Seppälä K, Färkkilä MA, Veijola L, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication in the healing of atrophic gastritis: a one-year prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:782–90.
5. Siurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: a 10–15-year follow-up. *Scand J Gastroenterol* 1966;1:40–8.
6. Villako K, Kekki M, Tamm A, et al. Epidemiology and dynamics of gastritis in a representative sample of an Estonian urban population. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:601–7.
7. Ihamäki T, Kekki M, Sipponen P, Siurala M. The sequelae and course of chronic gastritis during a 30- to 34-year bioptic follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:485–91.
8. Maarsoo HI, Villako KP, Sipponen P, et al. *Helicobacter pylori* and chronic gastritis in the gastric biopsy material in a group of randomly selected adult inhabitants of Estonia. *Arkh Patol* 1990;52:9–11.
9. Kekki M, Maarsoo HI, Sipponen P, et al. Grade of *Helicobacter pylori* colonization in relation to gastritis: a six-year population-based follow-up study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;186:142–50.
10. Villako K, Kekki M, Maarsoo HI, et al. Chronic gastritis: progression of inflammation and atrophy in a six-year endoscopic follow-up of a random sample of 142 Estonian urban subjects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;186:135–41.
11. Valle J, Kekki M, Sipponen P, Ihamäki T, Siurala M. Long-term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. Results of a 32-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:546–5.
12. Villako K, Kekki M, Maarsoo HI, et al. A 12-year follow-up study of chronic gastritis and *Helicobacter pylori* in a population-based random sample. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:964–7.
13. Maarsoo HI, Vorobjova T, Sipponen P, et al. An 18-year follow-up study of chronic gastritis and *Helicobacter pylori* association of CagA positivity with development of atrophy and activity of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:864–9.
14. Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985;109:69–76.
15. Sipponen P, Kekki M, Siurala M. The Sydney System: epidemiology and natural history of chronic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:244–51.
16. Maarsoo HI, Rägo T, Sipponen P, Siurala M. *Helicobacter pylori* and gastritis in children with abdominal complaints. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:95–9.
17. Maarsoo HI, Kekki M, Villako K, Sipponen P, Tamm A, Sadeniemi L. The occurrence and extent of *Helicobacter pylori* colonization and antral and body gastritis profiles in an Estonian population sample. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:1010–7.
18. Kekki M, Siurala M, Varis K, Sipponen P, Sistonen P, Nevanlinna HR. Classification principles and genetics of chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;141:1–28.
19. Ihamäki T, Sipponen P, Varis K, Kekki M, Siurala M. Characteristics of gastric mucosa which precede occurrence of gastric malignancy: results of long-term follow-up of three family samples. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1991;186:16–23.
20. Maarsoo HI, Kekki M, Villako K, Sipponen P, Tamm A, Sadeniemi L. The occurrence and extent of *Helicobacter pylori* colonization and antral and body gastritis profiles in an Estonian population sample. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:1010–7.
21. Rautelin H, Sipponen P, Seppälä K, Sarna S, Danielsson D, Kosunen TU. Gastric inflammation and neutrophil-activating and cytotoxin-producing *Helicobacter pylori* strains. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:639–42.
22. Sipponen P, Kekki M, Seppälä K, Siurala M. The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10 Suppl 1:103–18.
23. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis* 2012;13:2–9.
24. Oona M, Utt M, Nilsson I, Uibo O, Vorobjova T, Maarsoo HI. *Helicobacter pylori* infection in children in Estonia: decreasing seroprevalence during the 11-years period of profound socioeconomic changes. *Helicobacter* 2004;9:223–41.
25. Kekki M, Varis K, Pohjanpalo H, Isokoski M, Ihamäki T, Siurala M. Course of antrum and body gastritis in pernicious anemia families. *Dig Dis Sci* 1983;28:698–704.
26. Vorobjova T, Faller G, Maarsoo HI, et al. Significant increase in antigastric autoantibodies in a long-term follow-up study of *H. pylori* gastritis. *Virchows Arch* 2000;437:37–45.
27. Uibo R, Vorobjova T, Metsküla K, Kisand K, Wadström T, Kivik T. Association of *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity: a population-based study. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1995;11:65–8.
28. Vorobjova T, Maarsoo HI, Uibo R. Immune response to *Helicobacter pylori* and its association with the dynamics of chronic gastritis in the antrum and corpus. *APMIS* 2008;116:465–76.
29. Sipponen P, Laxén F, Huotari K, Härkönen M. Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population: association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1209–16.
30. Sipponen P, Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? *Scand J Gastroenterol* 2010;45:133–8.
31. Salaspuro M. Acetaldehyde as a common denominator and cumulative carcinogen in digestive tract cancers. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:912–25.
32. Arkkila PE, Seppälä K, Kosunen TU, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* improves the healing rate and reduces the relapse rate of nonbleeding ulcers in patients with bleeding peptic ulcer. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2149–56.
33. Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: A cohort study. *Int J Cancer* 2011;128:433–9.
34. Kekki M, Sipponen P, Siurala M, Laszewicz W. Peptic ulcer and chronic gastritis: their relation to age and sex, and to location of ulcer and gastritis. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:217–23.
35. Maarsoo HI, Kekki M, Vorobjova T, Salupere V, Sipponen P. Risk of recurrence of gastric ulcer, chronic gastritis, and grade of *Helicobacter pylori* colonization. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:532–6.
36. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985;35:173–7.
37. Kokkola A, Kosunen TU, Puolakkainen P, et al. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS* 2003;111:619–24.
38. Agréus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2012;47:136–47.
39. Sipponen P, Härkönen M, Alanko A, Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample. *Clin Lab* 2002;48:505–15.
40. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGa staging system. *Gut* 2007;56:631–6.
41. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:2–10.