

Helicobacter pylori infektsioonide teaduspõhine diagnostika ja mikroobivastane ravi

Marika Mikelsaar¹, Krista Lõivukene², Paul Naaber^{1,3}, Reet Mändar¹

Ülevaates on käsitletud *Helicobacter pylori* (HP) infektsioonide diagnoosimise ja ravi võimalusi ravile raskesti alluvatel haigetel. Artikkel on Eesti Arstis avaldatud ülevaate (1) edasiarendus vajaduste ja võimaluste kohta HP antibiootikumitundlikkuse selgitamisel Eestis. Artiklis on analüüsitud mõningaid Tartu Ülikoolis varem uuritud mõjureid HP infektsioonide patogeneesis, samuti kohalike patogeene antibiootikumitundlikkuse profiili. Maastrichti konsensuslike raviskeemidega HP ravi ebaõnnestumise korral soovitage molekulaarselt määrata HP tüvede antibiootikumitundlikkuse ja kasutada probiootikume antibiootikumravi kõrvalmõjude vähendamiseks.

Emeriitprofessor Heidi-Ingrid Maarooši ülevaateartikli „*Helicobacter pylori* infektsiooni ravi uus suund“ (1) eesmärk oli tõhustada Eestis *H. pylori*'ga (HP) seotud haiguste ravi. Teatavasti rajaneb HP infektsioonide ravi mitmete antibiootikumide kombinatsioonide kasutamisel koos prootonpumba inhibiitoriga (2–4). Hoolimata edusammudest on HP antibiootikumiresistentsuse tõttu nüüdseks suurenenud ravile allumatute koloniseeritud patsientide arv (2, 3). Sellega seoses kutsutakse laialdaselt üles tegema piirkonniti laboratoorse testidega kindlaks HP antibiootikumitundlikkust (5, 6).

Nii Eestis kui ka paljudes teistes riikides puuduvad aga viimastel aastatel andmed HP tundlikkuse võimalike muutuste kohta. Selle puuduse parandamiseks on Maarooši (1) soovitanud gastroenteroloogidel, perearstidel ja infektsionistidel teha HP histoloogilisi ja bakterioloogilisi laboratoorseid uuringuid varem.

Artiklis on arutletud oluliste kitsaskottade ja uute võimaluste üle, mis esinevad HP ravimitundlikkuse laboratoorses diagnostikas ja sellega seostuvas tõendus põhises ravis.

HELIOBACTER PYLORI VIRULENTSUSFAKTORID

HP infektsiooni peetakse üheks maailma sagedasemaks infektsiooniks. Enamik HPga nakatunud isikutest on asümptomaati-

lised, kuid infektsioon on tihedasti seotud haavandtõvega, düspeptiliste sümptomitega ja mao pahaloomuliste haigustega (6, 7).

HP erinevate tüvede haigust tekitavaid omadusi selgitati ulatuslikult 2000. aastate alguses. Kaks HP kõige olulisemat mao ja soolestiku haiguste patogeneetilist tegurit on CagA ja VacA proteiinid (7, 8), mis mõjustavad mitmeid raku funktsioone ja põhjustavad mao limaskestast ulatuslikku põletikku, samuti raskekujulist atroofilist gastriiti. VacA proteiin (vakuoliseeriv tsütotoksiin) kutsub limaskestast epiteelirakkudes esile apoptoosi, pärsib immuunsust ning võib viia pahaloomuliste kasvajate tekkeni. Lisaks neile on HP-l nüüdseks kindlaks tehtud Lewise antigeeni siduv adhesiin (BabA) ja kaksteistsõrmiksoole haavandit tekitav geen dupA (9). Hoolimata intensiivsetest uuringutest pole neid virulentsusfaktoreid seostatud spetsiifilise kliinilise pildiga, seejuures on HP virulentsusfaktorite esinemissagedus peptilise haavandi või gastriidi korral sageli piirkondlike tingimuste tõttu erinev (9–11). Seetõttu ei soovitata diagnostiliseks otstarbeks määrata HP virulentsusgeene (7, 12).

HP kolonisatsiooni kindlakstegemiseks on kasutusele võetud hulk uusi informatiivseid mitteinvasiivseid diagnostilisi kiirteste (uurea hingamistest, rooja HP antigeeni test, vereseerumi HP antikehade testid, GastroPanel®-i biomarkeritest) (13). Samas on nimetatud mitteinvasiivsete meetodite

Eesti Arst 2019; 98(7):381–384

Saabunud toimetusse: 15.04.2019
Avaldamiseks vastu võetud: 03.07.2019
Avaldatud internetis: 28.08.2019

¹ Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituudi mikrobioloogia osakond, ² Tartu Ülikooli Kliinikumi ühendlabori mikrobioloogia osakond, ³ SYNLAB Eesti OÜ

Kirjavahetajaautor: Marika Mikelsaar
marika.mikelsaar@ut.ee

Võtmesõnad: *Helicobacter pylori*, antibiootikumitundlikkus, mikroobivastane ravi, probiootikumid

kasutamine vähendanud mao limaskesta bioptaatide saatmist laborisse nii histoloogiliseks kui ka mikrobioloogiliseks uurimiseks.

Kahjuks on rutiinne HP bakterioloogiline kindlakstegemine sageli komplitseeritud seoses mao limaskesta võimaliku laigulise (ingl *patchy*) asustusega, samuti teiste rikkalike mikroobikoosluste olemasoluga maos (14, 15). Uusimad molekulaarsed uuringud kinnitasid meie varasemaid grampositiivsete ja -negatiivsete bakterite leide ligi 2/3 mao bioptaadi tükkidest. Tervetel inimestel esinevad maos kõige sagedamini *Streptococcus*'e perekonna mikroobid, kuid ka *Proteobacteria*, *Firmicutes*'e, *Bacteroidetes*'e ja *Actinobacteria* jaotustesse kuuluvad enamasti gramnegatiivsed bakterid (16). HP kombinatsioon mao rikkaliku mikrobiomiga on ilmselt otseselt seotud mao ja kaksteistsõrmiksoole haiguste patogeneesiga. Üheks võimalikuks HP määramist segavaks asjaoluks võib olla ureaasi tekitavate bakterite esinemine maos ja kaksteistsõrmiksooles, kui kasutatakse ureaasil põhinevaid testimeetodeid. Nii võidakse saada esialgne valepositiivne tulemus, mis ei kattu täiendavate tulemust kinnitavate uuringutega.

Mis puutub HP infektsiooni histoloogilisse uuringusse, on seni edasi arendamata meie varasem leid. Nimelt esines ägeda ja kroonilise gastriidiga laste maobiopsia proovitükkides kahesugust põletikku. Enamikul lastel, kellel oli pikk haigusanamnees, esines kerge või keskmine krooniline põletik ning bioptaadis oli plasmarakke ja lümfotsüüte. Seevastu 20%-l ägeda HP infektsiooniga lastel leiti rikkaliku granulotsüütide infiltratsiooniga limaskesta põletik (18). Võib vaid oletada, et neil lastel põhjustas ägedat infektsiooni mõni virulentsem HP tüvi. Viimast hüpoteesi tasuks edaspidi kontrollida diagnoosi ja prognoosi eesmärgil.

HELIOBACTERIUM PYLORI MIKROOBIVASTANE TUNDLIKKUS

HP infektsiooni raviks kasutatakse erinevates kombinatsioonides ja režiimides mitmesse toimerühma kuuluvaid mikroobivastaseid preparaate, sagedamini amoksitsilliini, klaritromütsiini või metronidasooli koos omeprasooliga (2, 3). Sajandivahetusel selgus, et HP suur metronidasooliresistentsus osutus valepositiivseks (17): kui 46%

tüvedest olid resistentsed mikroaeroobses keskkonnas, siis kõik needsamad tüved olid tundlikud (0,016–2 mg/l) anaeroobsel eelkasvatamisel. Varem oli amoksitsilliini ja rakusisese toimega makroliidide suhtes HP tundlik, siiski leiti juba 2000. aastal klaritromütsiiniresistentseid HP isolaate (11). Paljudes maades on nüüdseks täheldatud klaritromütsiiniresistentsuse sagenemist. Resistentsus esineb ligikaudu 30%-l juhtudest Itaalias ja Jaapanis, umbes 40%-l Türgis ja 50%-l Hiinas, väiksem on see Rootsis ja Taiwanil, umbes 15% (19).

Enne kui HP tundlikkus ei ole määratud, ei tohiks alustada ravi prootonpumba inhibiitorite ja makroliididega, eriti maades, kus HP klaritromütsiiniresistentsus piirkonnas on sagedasem kui 15%, ja eelistama fluorokinolone (2). Eesti kohta on teada, et sagedasemate patogeenide resistentsus makroliidide suhtes on Euroopa väiksem (4,2%) (20).

Kuivõrd HP on aeglaselt kasvav gramnegatiivne spiraalne bakter, kulub selle väljakasvamiseks niiskuserikkas mikroaeroobses (kuni 5% hapnikku) keskkonnas 35–37 °C juures 5–7 päeva. Meetodi aegluse tõttu puuduvad paljudes riikides, ka Eestis, uuemad andmed HP mikroobivastase profiili kohta. Laboratoorsel bakterioloogilisel diagnoosimisel tuleb arvestada lisaks nõudlikule (ingl *fastidious*) bakterile vajalike eritingimustega, milleks on vajadus proov kiiresti laborisse transportida, kallid transpordi- ja spetsiifilised kasvusõtmed ja -keskkond.

HP infektsiooni kliinilise paranemise ja HP eradikatsiooni keerulist seost näitab järgmine TÜ Kliinikumi kirurgiakliiniku ja TÜ mikrobioloogia instituudi uurimistöök (21). Perforeerunud peptilise haavandiga haigetest oli üks aasta pärast kolmikravi (amoksitsilliin, metronidasool ja klaritromütsiin kas koos omeprasooliga või vagotoomiaga) HP leid histoloogilistes preparaatides 77%-l juhtudest ikkagi positiivne. Limaskestas püsisid molekulaarselt sama mustriga HP tüved. Üllatavalt oli aga ravi olnud kliiniliselt edukas – vaid 9%-l haigetest tekkis korduv peptiline haavand.

Tookord seletati leidu ravijärgse HP kolonisatsiooni tiheduse vähenemisega, mis võis aeglustada kordushaavandi teket. Tänapäevaste teadmiste põhjal võis mikroobivastase ravi efektiivsust vähendada HP rakusisene asetuse (22), samas suudab vaid klaritro-

mütsiin ühe kolmikravi komponendina tungida rakus asuvate bakteriteni. Ilmselt ülejäänud mikroobivastaste preparaadidega hävitati mao valendikus HP vabad vormid ja omeprasooli või vagotoomia toimel muutus keskkond HP jaoks ebasobivaks. Samas võis jääda klaritromütsiini kui ainsana rakkusisse tungiva preparaadi annus või ravi kestus liiga lühikeseks.

Probiootikumid mikroobivastase ravi toetuseks

Probiootikume on lisaks antibiootikumidele HP infektsiooni toetusraviks kasutatud vahelduva eduga. Riiklikes ja rahvusvahelistes HP ravijuhendites toodud seisukohad ei ole aga seni olnud ühtsed probiootikumide kliinilise rakendamise suhtes (3). Mitmes metaanalüüsis on siiski näidatud, et standardsele ravile lisatud probiootikumid suurendavad HP eradikatsiooni ja vähendavad antibiootikumide manustamisega seotud kaasnevaid ebasoovitavaid toimeid (23, 24). Zhang kaasautoritega (24) jälgis 45 kliinilist katsetust 6997 patsiendiga ja näitas veenvalt, et probiootikumide lisamisel standardravile võrreldes platseeboga HP eradikatsioon sages (82,31% vs. 72,08%, $p < 0,001$) ja ebasoovitavad kõrvalmõjud vähenesid oluliselt (21,44 vs. 36,27, $p < 0,001$).

Isegi korrektselt tehtud ulatuslikes metaanalüüsid võrreldakse täiesti erineva toimespektriga eri mikroobiliikide, samuti sama liigi erinevate probiootiliste omadustega mikroobitüvede tõhusust. Täpsemad probiootikumi omadusi arvestavad analüüsid on näidanud mitmete kasulike bakterite, sh pärmseente, laktobatsillide ja bifidobakterite eriliste tüvede või nende kombinatsioonide HP eradikatsiooni astme suurendamist (3, 25).

Samas tuleks aga arvesse võtta erinevate probiootikumide urea metabolismi. Kuivõrd HP vajab oma proteiinide jaoks ammoniumi, mida bakter saab tänu verest maku jõudvale ureale ja seda lõhustavale ensüüm ureaasile, ei sobi HP toetusraviks mõned ureaasi tekitavad laktobatsillid, mis parandaksid HP toitumiskeskonda. Tartu Ülikooli probiootikum *Lactobacillus fermentum* ME-3 (DSM 14241) ei tekitata ureaasi, samuti ei vähenda ta oluliselt oma paljunemiskeskonna pH-d. ME-3 on võimeline HP kasvu alla suruma tänu mõõdukale orgaaniliste hapete ja vesinikperoksiidi tekitamisele (17, 26). Samuti vähendab see

laktobatsill HP infektsiooniga kaasnevat oksüdatiivset stressi, mis mõjub kahjulikult südame-veresoonkonnale (27). Samal ajal amoksitsilliini ja klaritromütsiini pole kahjuks võimalik enamikku nende antibiootikumide suhtes tundlikke laktobatsillaarseid probiootikume kasutada, kuid 10 päeva pärast mikroobivastase ravi lõppu sobib nende kasutamine hästi. Hiljuti on tõestatud inimese soole mikrobioota hulgalist ja liigilist rikastamist *L. fermentum* ME-3 toimel (28).

HELIOBACTERIUM PYLORI INFEKTSIOONI ANTIBIOOTIKUMRAVI MIKROBIOLOOGI VAATEVINKLIST

Arvestades maailma ja Eesti senist praktikat, pole HP infektsiooni esmase ravi korral otstarbekas rutiinselt määrata HP antibiootikumitundlikkust. Esmane empiiriline ravi valitakse ju eeskätt kulupõhiselt. Nüüdisaja mikrobioloogilise diagnostika põhjal on esmane ravi amoksitsilliini, metronidasooli ja klaritromütsiiniiga koos omeprasooliga erinevate kombinatsioonide ja erinevatel režiimide puhul 7–14päevase manustamise korral optimaalne (2). Amoksitsilliini ja metronidasooli kombinatsioon surub lisaks HP-le alla mao ja kaksteistsõrmiksoole valendikus leiduvaid grampositiivseid ja -negatiivseid baktereid. Mao limaskestas rakkudesse jõudev klaritromütsiin hävitab klaritromütsiinitundlikud HP intratsellulaarsed bakterid.

Ravi ebaedukuse korral võimaldavad nüüdseks ka Eestis kättesaadavad (29) molekulaarsed meetodid HP klaritromütsiini ja fluorokinolonide resistentsusgeeni kiiret määramist kas mao limaskestas bioptaadist või roojast. HP klaritromütsiiniresistentsuse geeni leid konkreetsel patsiendil suunab komplitseeritud haigusjuhu korral eelistama rakusisese toimega fluorokinolooni, kui selle suhtes resistentsusgeeni ei leitud.

ARUTELUKS

Edaspidi võiks koostöös huviliste gastroenteroloogidega määrata kolmekuulise testimise vältel Eestis tsirkuleerivate HP tüvede raviresistentsust kolmikravi ja fluorokinolonide suhtes nii bakterioloogiliselt kui ka molekulaarselt. Vastavad tööd oleksid HP tõenduspõhiseks raviks vajalikud, samas ka ülemaailmses ulatuses uuenduslikud.

TÄNUAVALDUS

Täname professor Irja Lutsarit väärtuslike kriitiliste nõuannete eest. Samuti tunnustame emeritprofessor Heidi-Ingrid Maarosi *Helicobacter pylori* teadus- ja diagnostikateemade käsitlemise eest Eesti meditsiinis ning täname teda artikli kommenteerimise eest. Selle artikli valmimist on toetanud Eesti Teadusagentuur (grant nr IUT34-19) ning Haridus- ja Teadusministeerium (grant KOGU-HUMB).

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Marika Mikelsaar on eespool nimetatud alus- ja rakendusuringute käigus leitud *Lactobacillus fermentum* ME-3 (DSM14241) Tartu Ülikoolile kuuluva patendi üks autoreid.

SUMMARY

Evidence based diagnostics and antimicrobial treatment of *Helicobacter pylori* infections

Marika Mikelsaar¹, Krista Lõivukene², Paul Naaber^{1,3}, Reet Mändar¹

The review focuses on the diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* (HP) infections in severe cases considering the principles of infectious diseases. It follows a previous article of H-I Maaros on the necessity and possibilities of determination of the antibiotic profile of HP in Estonia. This review analyses the pathogenetic factors of HP infections, some of them previously tested at the University of Tartu, as well as the antibiotic susceptibility of local pathogens. In case of treatment failure according to the Maastricht consensus report, we suggest molecular estimation of the antibiotic susceptibility profile of HP and application of probiotics for prevention of the side effects of antibiotic treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Maaros H-I. *Helicobacter pylori* infektsiooni ravi uus suund: ravima peab infektsioonhaiguse ravi põhimõtetest lähtudes. Eesti Arst 2019;98:48–50.
2. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66:6–30.
3. Shiotani A, Lu H, Dore MP, Graham DY. Treating *Helicobacter pylori* effectively while minimizing misuse of antibiotics. Cleve Clin J Med 2017;84:310–8.
4. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. Gut 2015;64:1353–67.
5. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. Gut 2004;53:1374–84.

6. Losurdo G, Leandro G, Principi M, et al. Sequential vs. prolonged 14-day triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: the meta-analysis may be influenced by 'geographical weighting'. Int J Clin Pract 2015;69:1112–20.
7. Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. Microb Pathog 2018;117:43–8.
8. Atherton JC. H. pylori virulence factors. Br Med Bull 1998;54:105–20.
9. Chang WL, Yeh YC, Sheu BS. The impacts of H. pylori virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. J Biomed Sci 2018;25:68.
10. Andreson H, Loivukene K, Sillakivi T, et al. Association of cagA and vacA genotypes of *Helicobacter pylori* with gastric diseases in Estonia. J Clin Microbiol 2002;40:298–300.
11. Lõivukene K, Kolk H, Maaros H-I, Mikelsaar M. *Helicobacter pylori* tüvede metronidasooli ja klaritromüsiinitundlikkus Eesti patsientide seas. Eesti Arst 2000;79:453–9.
12. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. World J Gastroenterol 2018;24:139–49.
13. Syrjänen K, Eskelinen M, Peetsalu A, et al. GastroPanel(R) Biomarker Assay: The most comprehensive test for *Helicobacter pylori* infection and its clinical sequelae. A critical review. Anticancer Res 2019;39:1091–104.
14. Oona M, Rågo T, Maaros H-I, et al. *Helicobacter pylori* in children with abdominal complaints: has immune bovine colostrum some influence on gastritis. Alpe Adria Microbiol J 1997;6:49–57.
15. Noto JM, Peek RM, Jr. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. PLoS Pathog 2017;13:e1006573.
16. Delgado S, Cabrera-Rubio R, Mira A, Suarez A, Mayo B. Microbiological survey of the human gastric ecosystem using culturing and pyrosequencing methods. Microb Ecol 2013;65:763–72.
17. Loivukene K, Kolk H, Maaros H-I, Kasenomm P, Ustav M, Mikelsaar M. Metronidazole and clarithromycin susceptibility and the subtypes of vacA of *Helicobacter pylori* isolates in Estonia. Scand J Infect Dis 2000;32:59–62.
18. Mikelsaar M, Mändar R, Maaros H-I, et al. *Helicobacter pylori* gastritis in children: a clinical, bacteriological and morphological study. Microecology and Therapy 1996;22:44–53.
19. Liou JM, Chang CY, Chen MJ, et al. The primary resistance of *Helicobacter pylori* in Taiwan after the national policy to restrict antibiotic consumption and its relation to virulence factors—a nationwide study. PLoS One 2015;10:e0124199.
20. www.EARS-Net.
21. Andreson H, Sillakivi T, Peetsalu M, Peetsalu A, Mikelsaar M. Persistence of *Helicobacter pylori* infection in patients with peptic ulcer perforation. Scand J Gastroenterol 2007;42:324–9.
22. Dubois A, Boren T. *Helicobacter pylori* is invasive and it may be a facultative intracellular organism. Cell Microbiol. 2007;9:1108–16.
23. Feng JR, Wang F, Qiu X, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol 2017;73:1199–208.
24. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21:4345–57.
25. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. Appl Microbiol Biotechnol 2018;102:1–7.
26. Annuk H, Shchepetova J, Kullisaar T, Songisepp E, Zilmer M, Mikelsaar M. Characterization of intestinal lactobacilli as putative probiotic candidates. J Appl Microbiol 2003;94:403–12.
27. Hutt P, Andreson H, Kullisaar T, et al. Effects of a synbiotic product on blood antioxidant activity in subjects colonized with *Helicobacter pylori*. Lett Appl Microbiol 2009;48:797–800.
28. Sepp E, Smidt I, Stsepetova J, et al. The effect of *Lactobacillus fermentum* ME-3 on the intestinal microbiota and urine polyamines content: A double-blind placebo-controlled pilot trial. J Functional Foods 2018;48:430–8.
29. https://synlab.ee/.

¹ Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia,
² United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
³ SYNLAB Eesti, Tartu, Estonia

Correspondence to: Marika Mikelsaar marika.mikelsaar@ut.ee

Keywords: *Helicobacter pylori*, antibiotic susceptibility, antimicrobial treatment, probiotics