

## HELICOBACTER PYLORI: ІСТОРІЯ ВІДКРИТТЯ

Фатула Ю.М.

Ужгородська центральна міська клінічна лікарня, м. Ужгород

**Ключові слова:** Helicobacter pylori, історія відкриття

Ідентифікація інфекції *Helicobacter pylori* (Hр) та визначення її ролі в розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту стали одним із найвагоміших відкриттів у галузі гастроентерології та бактеріології кінця ХХ століття.

Історія відкриття інфекції Hр пов'язана з вивченням етіології та патогенезу захворювань шлунково-кишкового тракту і в першу чергу гастриту та виразкової хвороби.

Вперше ідея про роль інфекції у виникненні та розвитку захворювань шлунка постала в кінці ХІХ століття. В 1874 р. G.Bottcher [21] в шлунку собак знайшов спіралеподібні бактерії, а в 1896 р. H.Salomon [41] доказав, що подібні бактерії передавалися кішкам та собакам через заражених мишей. В 1906 р. W.Krienitz [29] описав спіралеподібні бактерії (які він назвав спірохетами) у шлункових зразках, взятих у померлих від раку людей.

Серед робіт цього періоду звертає на себе увагу дослідження датського вченого J.Fibiger, який в 1913 р. вперше створив експериментальну модель раку шлунка на мишах, додаючи в їжу бактерії у великій кількості. Ці бактерії він назвав *Spiroptera carcinoma* і в 1924 р. за серію виконаних робіт був удостоєний Нобелівської премії, а в 1994 р. експертами міжнародного агентства по вивченню раку (IARC) інфекція *Helicobacter pylori* була визнана канцерогеном першого порядку [28].

В 1924 р. J.M.Luck і T.N.Seth [31] виявили в шлунку людини велику кількість активної уреазы. У 1938 р. J.L.Doenges [23] знайшов у 40% біоптатів із слизової оболонки шлунка “спірохети”. Але ця робота медичною спільнотою була сприйнята скептично, оскільки біоптати були взяті у померлих людей.

У 1951 р. була опублікована робота J.Allende [3], в якій приводилися дані про успішне лікування виразкової хвороби пеніциліном.

Найбільш близько до визнання ролі інфекції у виникненні захворювань шлунково-кишкового тракту і, зокрема, виразкової хвороби у 1975 р. підійшов H.W.Steer [42], який в біоптатах слизової оболонки шлунка знайшов бактерію з одним джгутиком на кінці, яка була тісно прикріплена до клітин епітелію, мала муколітичні властивості. З біоптатів був зроблений посів, але виділена тільки бактерія *Pseudomonas aeruginosa* [43].

Постає питання: чому, незважаючи на передумови, так поволи розроблялася інфекційна теорія захворювання шлунково-кишкового тракту і, зокрема, гастриту і виразкової хвороби?

Існує ряд об'єктивних та суб'єктивних причин.

По-перше, домінуюче місце в ХХ столітті займала так звана “кислотна теорія” виникнення виразкової хвороби. Ще в 1910 р. K.Schwarz [44] сформулював два постулати виникнення виразкової хвороби.

Перший постулат гласив: немає підвищеної кислотності – немає виразки. Другий постулат був сформульований наступним чином: порушення рівноваги між силами агресії та захисту веде до ушкодження слизової оболонки та утворення виразки шлунка.

Довгий час існувала концепція, що шлунок стерильний, адже клітини слизової оболонки шлунка виділяють соляну кислоту, яка глибоко діє на мікрофлору. Ця концепція отримала вагому підтримку в 1954 р. після появи роботи E.D.Palmer [40], який, обстеживши біоптати слизової оболонки шлунка у 1180 хворих виразковою хворобою, заявив, що шлунок є стерильним, а бактерії, які знаходяться в ньому, є контамінантами, які рухаються транзитом через шлунок у кишечник.

Другою причиною було те, що виділити мікроб і доказати, що він викликає у людини гастрит та виразкову хворобу, тривалий час не вдавалося. Методики, які для цього використовувалися, не давали позитивних наслідків.

Третя причина була більш суб'єктивна. У свідомості багатьох поколінь лікарів навіть не існувала думка, що викликати виразкову хворобу і гастрит може інфекція. Потрібні були вагомні докази на користь інфекційного збудника виразкової хвороби.

Як же було зроблено відкриття інфекційного збудника гастриту та виразкової хвороби?

На початку 80 років ХХ століття в Королівському госпіталі м.Перте (Австралія) гістолог J.R.Warren за допомогою електронної мікроскопії у 135 біоптатах слизової оболонки шлунка вивчав колонії бактерій, які він знайшов. Отримані результати можна було публікувати, але автор розумів, що морфологічній роботі не вистачає клінічної частини, і запропонував клініцисту V.J.Marshall провести клініко-морфологічне зіставлення результатів дослідження. Такі клінічні роботи V.J.Marshall були проведені. Скоро J.R.Warren [45] і V.J.Marshall [32] описали короткі спіралеподібні бактерії близько 0,5 μm в діаметрі і 2,5 мм завдовжки з п'ятьма, розташованими на кінці бактерії, джгутиками, які були тісно прикріплені до епітелію шлунка. Бактерії знаходилися безпосередньо під шаром слизу. Наявність бактерій завжди супроводжувалася інфільтрацією слизової оболонки шлунка, що характерно для гастри-

ту. Якщо ознак запалення слизової оболонки шлунка не знаходили, були відсутні і бактерії.

Необхідно було отримати культуру мікроорганізмів і провести їх ідентифікацію. Довгий час ця частина роботи не вдавалася, і біоптати слизової оболонки шлунка, які були інкубовані з використанням стандартного неселективного середовища, через 48 годин не давали росту бактерій. Допоміг випадок – один біоптат був забутий в інкубаторі, і через п'ять днів дав значний ріст бактерій, які і були в подальшому ідентифіковані і названі *Campylobacter pyloridis* [34].

Публікація отриманих авторами даних зазнала труднощів. Такий авторитетний журнал, як *Lancet*, протягом року не публікував матеріали, і тільки після того, як патоморфолог M.Skirton з Великобританії підтвердив отримані авторами дані, результати дослідження були опубліковані у вищезгаданому журналі [32, 45].

У подальшому J.R.Warren і B.J.Marshall продовжили дослідження і виявили бактерії у 70% хворих з виразками шлунка і у всіх хворих з виразками дванадцятипалої кишки [33], вважаючи, що інфекція відіграє суттєву роль у розвитку захворювання, і антибактеріальна терапія може бути використана для лікування цих захворювань.

У цей же час була виділена чиста культура *Helicobacter pylori* [34], при введенні якої тваринам (собакам, свиням, мавпам) розвивався гострий гастрит та ерозія шлунка [24].

Для того, щоб остаточно доказати роль інфекції *Helicobacter pylori* у розвитку гастриту, B.J.Marshall провів експеримент самозараження [34]. Після того, як він був детально обстежений (крім загальноприйнятих аналізів крові та сечі була зроблена фіброгастродуоденоскопія з біопсією слизової оболонки шлунка та гістологічним і мікробіологічним дослідженням біоптатів) і визнаний практично здоровим, прийняв *per os* суспензію чистої культури *Helicobacter pylori*, яка містила близько  $10^9$  мікробних тіл, виділених із слизової оболонки шлунка хворого хронічним гастритом. На сьому добу у B.J.Marshall появилися симптоми гострого гастриту. На 10 добу була проведена фіброгастродуоденоскопія, взятий біоптат слизової оболонки шлунка, в якому виявлений активний гелікобактерний гастрит. Із взятого біоптата виділена чиста культура *Helicobacter pylori*. Після проведення антигелікобактерної терапії явища гастриту зникли, наступило клінічне видужання. Морфологічні дослідження біоптатів слизової оболонки шлунка, отриманих після неодноразової повторної фіброгастродуоденоскопії, виявили спочатку поступове зменшення, а потім і повне зникнення явищ гастриту.

Дані, отримані B.J.Marshall при самозараженні, в подальшому неодноразово підтверджувалися на добровольцях, у яких розвивалася типова клінічна і морфологічна картина гастриту і за якими велося подальше довготривале (протягом декількох місяців і років) динамічне спостереження [37].

Таким чином, методично правильно поставлене дослідження привело до відкриття інфекції *Helico-*

*bacter pylori* як фактора розвитку гастриту та виразки шлунка і дванадцятипалої кишки.

Як і при інших інфекційних захворюваннях, був підтверджений постулат Коха [35]: знайдений мікроорганізм *Helicobacter pylori*, проведена його ідентифікація, доведена його роль у розвитку захворювання гастритом, виразковою хворобою, MALT – лімфоми, в експерименті на тваринах і людях (добровольцях) викликане захворювання шлунка і дванадцятипалої кишки.

Відкриття і визнання нової бактерії як фактора утворення гастриту та виразкової хвороби пройшло кілька етапів.

*Campylobacter* – подібні бактерії, виявлені J.R.Warren [32] і B.J.Marshall [45] були первісно названі *Campylobacter pyloridis* [34] і майже одночасно перейменовані на *Campylobacter pylori*, згідно з вимогами латинської граматики [36]. Але в 1989 р. C.S.Goodwin і співавт.[26] доказали, що бактерія не належить до групи *Campylobacter*, і перейменували її на *Helicobacter pylori*, що вказує на її спіралеподібну (*helic*) форму і тропізм до епітелію пілоричного (*pylori*) відділу слизової оболонки шлунка [15,27].

Незважаючи на початкове негативне ставлення багатьох вчених та практичних лікарів до інфекції *Helicobacter pylori* як фактора розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту, численні дослідження підтвердили початкові спостереження B.J.Marshall [32] і J.R.Warren [45], які були опубліковані в 1983 р.

Консенсусу щодо ролі інфекції *Helicobacter pylori* у розвитку хронічного гастриту, гастродуоденальних виразок та окремих злоякісних захворювань шлунка було формально досягнуто у 1994 р.(Маастрихтський консенсус – 1) [25]. А в 2000 р. Маастрихтською групою експертів і спеціалістів, які займаються проблемою інфекції *Helicobacter pylori*, були переглянуті і доповнені рекомендації 1994 р., внаслідок чого 21 – 22 вересня 2000 р. були прийняті нові рекомендації (Маастрихтський консенсус 2 – 2000), які регламентують показання щодо лікування захворювань, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori*, та режим антигелікобактерної терапії [11, 22].

На сьогодні інфекція *Helicobacter pylori* вважається причиною розвитку хронічних гастритів (тип В) і виразок шлунка майже у 80% випадків, виразок дванадцятипалої кишки – у 90 – 100% випадків [30]. Існує причинний зв'язок між інфекцією *Helicobacter pylori* і виникненням MALT – лімфоми [28, 45].

Накопичений з 1983 р. досвід лікування захворювань, асоційованих з інфекцією *Helicobacter pylori*, доказав практичну цінність цього відкриття. Ерадикація інфекції *Hp* у інфікованих хворих суттєво змінила перебіг гастриту та виразкової хвороби. Наслідком цього є те, що в країнах, де широко застосовується лікування інфекції *Helicobacter pylori* і використовуються ефективні схеми ерадикації, спостерігається зниження захворюваності виразковою хворобою та раком шлунка (США, Австралія, країни Західної Європи) [2, 3, 4]. Успішна

ерадикація інфекції *Helicobacter pylori* зменшує частоту рецидивів виразкової хвороби з 60 – 80% до 3 – 10% в рік [13, 20, 39], а кількість ускладнень, зокрема шлунково-кишкових кровотеч, в два рази [38, 39].

Відкриття інфекції *Helicobacter pylori* дало сильний поштовх до подальших досліджень в галузі гастроентерології, мікробіології, імунології, генетики, фармакології. Почали створюватися виробництва по випуску нових фармакологічних препаратів, тест-систем діагностики інфекції *Hp* тощо. Появився новий розділ гастроентерології – гелікобактеріологія [3, 4]. Щорічно в світі в різних наукових виданнях публікується понад 1000 робіт, які так або інакше пов'язані з інфекцією *Helicobacter pylori* [3]. З березня 1996 р. в Кембриджі видається міжнародний журнал “*Helicobacter*” [2], в Росії – “Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии”, в Україні – “Сучасна гастроентерологія і гепатологія”, міжвідомчий збірник “Гастроентерологія” та інші видання. Створені Європейська та регіональні групи по вивченню інфекції *Helicobacter pylori*.

На підставі Маастрихтського консенсусу – 1 [25] в різних країнах світу були розроблені національні стандарти (рекомендації) по лікуванню та протоколи курації хворих із неускладненою виразковою хворобою. Зокрема, такі рекомендації та протоколи курації були розроблені в Росії [10, 12]

та Україні [5]. Налагодився більш тісний контакт між терапевтами та хірургами при лікуванні хворих виразковою хворобою.

У травні 2000 р. відбувся об'єднаний Пленум правління Наукового товариства хірургів України та Українського товариства терапевтів, присвячений створенню Консенсусу по лікуванню виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Такий Консенсус був на Пленумі прийнятий [14]. В нім дані чіткі рекомендації по діагностиці з використанням європейських протоколів курації та лікування гелікобактерних пептичних виразок шлунка і дванадцятипалої кишки, розроблені показання (абсолютні і відносні) до оперативного лікування виразок, вибір методу та виду операції.

Продовжується вивчення ролі гелікобактерної інфекції в розвитку рецидиву у хворих, які були оперовані з приводу виразкової хвороби [8, 9]. Розробляються нові способи лікування та прогнозування рецидивів виразкової хвороби після проведеного оперативного втручання [17, 18].

Вивченням ролі гелікобактерної інфекції у виникненні захворювань шлунково-кишкового тракту займаються в наукових закладах Києва [20], Харкова [2, 16], Дніпропетровська [5], на медичному факультеті Ужгородського національного університету [1, 6, 19] та в інших медичних закладах України.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Архій Е.Й., Розумик Н.В., Бугир М.М. Особливості перебігу гастродуоденальної патології з *Helicobacter pylori* при деяких бронхообструктивних захворюваннях //Гастроентерологія. Міжвідомчий збірник. – Дніпропетровськ. – 2000. – Вип. 30. – С. 355 – 360.
2. Бабак О.Я. Необхідність впровадження заходів по боротьбі з гелікобактерною інфекцією в Україні //Журн. АМН України. – 1998. – Т. 4, № 3. – С. 508 – 513.
3. Баранская Е.К. История открытия *Helicobacter pylori* //*Helicobacter pylori*: революция в гастроэнтерологии. – М.: Триада. – Х. – 1999. – С. 243 – 255.
4. Баранская Е.К. История открытия *Helicobacter pylori* //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – № 4. – С. 61–66.
5. Березницкий Я.С., Грищенко И.И., Ратчик В.М. Стандарты диагностики и лечения язвенной болезни //Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 16–20.
6. Ганич О.М., Заяць К.П. Фітотерапія у лікуванні загострень виразкової хвороби дванадцятипалої кишки, асоційованої з *Helicobacter pylori* //Оздоровче природне харчування, розвантажувальна дієтотерапія /Матеріали міжнародної науково – практичної конференції (Поляна, 6 – 9 жовтня 2000 р.). – Ужгород: ВАТ “Патент”, 2000. – С. 143 – 149.
7. Грицианская Л.Н., Татаринов П.А. Инфекция *Helicobacter pylori*: история изучения и современные подходы к диагностике, комплексной терапии //Международн. журнал мед. практики. – 2000. – № 2. – С. 19 – 24.
8. Майстренко Н.А., Варзин С.А. Значение исследования кислой желудочной секреции для прогнозирования рецидивов дуоденальной язвы после ваготомии (Сообщение 1) //Вестник хирургии. – 1997. – № 2. – С. 30 – 34.
9. Поташов Л.В., Морозов В.П., Савранский В.М. и др. Прогнозирование развития кровотечный из язв двенадцатиперстной кишки //Хирургия. – 1998. – № 7. – С. 4 – 6.
10. Рекомендации по диагностике *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью и методам их лечения. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Российская группа по изучению *Helicobacter pylori* //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 1. – С. 105 – 107.
11. Современные концепции лечения инфекции, связанной с *H. pylori* //Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 70 – 71.
12. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения //Практикующий врач. – 1998. – № 13. – С. 2 – 13.
13. Старостин В.Д. Лансапразол – основные антихеликобактерные режимы в лечении заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* //Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 2. – С. 31 – 34.
14. Украинский консенсус по диагностике и лечению язвенной болезни. Рекомендации объединенного Пленума правления научного общества хирургов Украины и Украинского общества терапевтов по проблеме язвенной болезни //Доктор. – 2000. – № 3. – С. 36 – 37.
15. Фадеев Г.Д. Инфекция *Helicobacter pylori*. Принципы современного лечения (обзор литературы) //Журн. АМН Украины. – 1998. – Т. 4, № 3. – С. 495 – 507.

16. Фадеенко Г.Д. Резистентность *Helicobacter pylori* к антибактериальной терапии: принципы возникновения и возможные пути решения проблемы //Гастроэнтерология. Міжвідомчий збірник. – Дніпропетровськ, 2000. – Вип. 31. – С. 293 – 298.
17. Фатула Ю.М. Спосіб лікування хворих виразковою хворобою, ускладненою перфорацією або кровотечею //Деклараційний патент на винахід №99084698 від 17.08.1999 р.
18. Фатула Ю.М. Спосіб прогнозування та лікування рецидивів ускладненої виразкової хвороби //Деклараційний патент на винахід №2000063438 від 12.06.2000 р.
19. Чопей І.В., Колесник П.О., Кузьмич В.М., Русин І.С. Сучасні погляди на епідеміологію інфекції *Нр* //Сучасні інфекції. – 2000. – № 4. – С. 65 – 69.
20. Язвенная болезнь или пептическая язва? Современные представления о причинах возникновения, новых подходах в лечении и возможностях вылечения язвы желудка и двенадцатиперстной кишки /Под ред. В. Передерия. – К., 1997. – 158 с.
21. Bottcher G. Dorpater. – Med. Zeitung. – 1874. – Vol. 5. – P. 148.
22. Current concepts in the management of the *Helicobacter pylori* infections. The Maastricht Con-sensus Report 2–2000 // Maltertheiner et al. In preparation. 4 p.
23. Doenges J.L. Spirochetes in gastric glands of macacus rhesus and humans without definite history of related diseases // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1938. – Vol. 38. – P. 536 – 538.
24. Euler A. R., Zurenko G. E., Moe J. B. at all. Evaluation of two monkey species (*Macaca mulatta* and *Macaca fascicularis*) as possible models for human *Helicobacter pylori* disease // J. Clin. Microbiol. – 1990. – Vol. 28. – P. 2285 – 2290.
25. European *Helicobacter pylori* Study Group: Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report // Gut. – 1997. – Vol. 41, №1. – P. 8–13.
26. Goodwin C.S., Armstrong J.A., Chilvers T. et al. Transfer of *Campylobacter pyloridis* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov.as *Helicobacter* comb. nov. and *Helicobacter pylori mustelae* comb. nov., respectively // Int. J.Syst. Bacteriol. – 1989. – Vol. 39. – P. 397 – 405.
27. Heatley R.V. The *Helicobacter pylori*: Handbook. Oxford: Blakwell Science Ltd., 1995. – 56 p.
28. International Agency for Research on Cancer. Shistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monogr. Eval Carcinog Risks Human. – 1994; 61.
29. Krienitz W. Ueber das Auftreten von Spirochaetne verschiegener Form Magen – inhalt bei Carci-noma ventriculi // Deutsch. Med. Wochenschr. – 1906. – Vol. 28. – P. 872 – 889.
30. Kuipers E.J., Thijs J.S., Festen H.P.M. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer di-seas // Aliemnt. Pharmacol. Ther. – 1995. – Vol. 9 (Suppl: 2). – P. 59 – 69.
31. Luck J.M., Seth T.N. Gastric urease // Biochem. Journ. – 1924. – Vol. 18. – P. 1227 – 1231.
32. Marshall B.J. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis // Lancet. – 1983. – i. – P. 1273 – 1275.
33. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration // Lancet. – 1984. – i. – P. 1311 – 1315.
34. Marshall B.J., Royce H., Annear D.I. et al. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa // Microbios. Lett. – 1984. – Vol. 25. – P. 83 – 88.
35. Marshall B.J., Armstrong J.A., Mc Gechie D.B., Glancy R. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric *Campylobacter* // Med. J. Aust. – 1985. – Vol. 142. – P. 436 – 439.
36. Niemela S., Karffunen T., Kerola T. *Helicobacter pylori* – associated gastritis. Evolution of histo-logic changes over 10 years // Scand. J. Gastroenterol. – 1995. – Vol. 30 – 36. – P. 542 – 549.
37. Ng E., Chan A., Lee D. et al. Time trend analysis of peptic ulcer bleeding over an 8 – year period in Hong Kong // Gastroenterology. – 1999. – № 166. – P. 1010.
38. O'Konnor H.J., Kanduru C., Bhutta F.S. et al. Effect of *Helicobacter pylori* on peptic ulcer hea-ling // Postgrad. Med. J. – 1995. – Vol. 71. – P. 705 – 716.
39. Palmer E.D. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human // Gastroenterology. – 1954. – Vol. 27. – P. 218 – 220.
40. Salomon H. Ueber das Spirillum des Saugtiermagens und sein Verhalten zu den Belegzellen //Zentralb. Bacteriol. – 1896. – № 19. – P. 433 – 442.
41. Steer H.W. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and relationship to bacteria //J.Clin.Pathol. – 1975. – Vol. 28. – P. 633 – 646.
42. Steer H.W., Colin – Jones D.G. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium //Gut. – 1975. – № 16. – P. 590 – 597.
43. Schwarz K. Ueber penetrirende Magen- und Jejunalgeschwure //Beitragte Klin. Chir. – 1910. – Vol. 68. – P. 96 – 111.
44. Warren J.R. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis //Lancet. – 1983. – i. – P. 1273.

## SUMMARY

### HELICOBACTER PYLORI: THE HISTORY OF INVENTION

**Fatula Y.M.**

The history of invention of *Helicobacter pylori* infection, its role in the origin of gastritis and peptic ulcer, the basic documents about observing and treating of peptic ulcer (Maastricht Consensus etc.) are described in details in this article.

**Key words:** *Helicobacter pylori*. history of invention