

© Л. И. АРУИН, 2010

УДК 616-091:06.068 НОБЕЛЬ

Л. И. Аруин (Израиль)

ПАТОЛОГОАНАТОМЫ — ЛАУРЕАТЫ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ

Ключевые слова: *патологоанатомы, Нобелевская премия.*

По условиям завещания Альфреда Нобеля премии в области физиологии или медицины¹ присуждаются за "самые важные открытия, принесшие наибольшую пользу человечеству"². Нобелевский комитет признал соответствующими этим высоким требованиям исследования 4 патологоанатомов:

Й. Фибигера (1926 г.), Дж. Уиппла (1934 г.), П. Рауса (1966 г.) и Р. Уоррена (2005 г.).

Й. Фибигер

Первым патологоанатомом, удостоенным Нобелевской премии, был Йоханнес Андреас Гриб Фибигер (Johannes Andreas Grib Fibiger) (рис. 1). Он родился 23 апреля 1867 г. в Силькеборге (Дания) в семье врача, в 1890 г. окончил медицинский факультет Копенгагенского университета, затем совершенствовался в бактериологии у Р. Коха и Э. фон Беринга. С 1891 по 1894 г. Й. Фибигер — ассистент кафедры бактериологии Копенгагенского университета, где в 1897 г. защитил докторскую диссертацию о бактериологии дифтерии. В 1897—1900 гг. Й. Фибигер — прозектор Института патологической анатомии и руководитель центральной армейской бактериологической лаборатории. В 1900 г. он избран профессором патологической анатомии Копенгагенского университета, в 33 года

¹В отечественной литературе обычно пишут "...в области физиологии и медицины", хотя во всем мире придерживаются формулировки А. Нобеля "...физиологии или медицины" (the nobel prize in physiology or medicine, der nobelpreis für physiologie oder medicin).

²The Nobel Prize in Physiology or Medicine, 1901—2000. http://www.google.com/url?sa=t&source=web&ct=res&cd=1&ved=0CAoQFjAA&url=http%3A%2F%2Fnobelprize.org%2Fnobel_prizes%2Fmedicine%2Farticles%2F%2F%2Findex.html&rct=j&q=The+Nobel+Prize+in+Physiology+nr+Medicine%2C+1901-2000&ei=aDoVS_O0OcGF_Aalk4nBg&usg=AFQjCNETzBMXffnRVxy3QQXtLZu6KM9-NA.



Рис. 1. Й. Фибигер.

http://www.denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/L%C3%A6ger/Johannes_Fibiger.

стал директором Института патологической анатомии Университета и оставался им до последних дней жизни. Й. Фибигер был президентом Датского медицинского общества, президентом Ассоциации онкологов, президентом Международного союза исследователей рака, членом Датской академии науки и литературы, членом Шведской медицинской ассоциации, членом редколлегий многих журналов [9]. Он умер в январе 1928 г. от тромбоза легочной артерии после цекстомии по поводу рака ободочной кишки. Это произошло через полтора месяца после вручения ему Нобелевской премии.

На протяжении многих лет Й. Фибигер изучал дифтерию и туберкулез [4]. В 1907 г., вскрывая крыс, зараженных туберкулезом, он обнаружил в желудке трех животных крупные папилломатозные образования. При гистологическом исследовании серийных срезов в папилломах были найдены нематоды *Spiroptera neoplastica* (современное название *Gongylonema neoplasticum*) и их яйца. Возникла мысль о том, что гельминты могут вызвать опухоль. Для проверки этой гипотезы Й. Фибигер вскрыл почти 1200 крыс и мышей, но больше ни паразитов, ни опухолей обнаружить не смог. В то же время нематоды были найдены у 40 из 60 крыс, доставленных с сахаро-рафинадного завода, причем у 7 из них имелись опухоли желудка, которые Й. Фибигер расценил, как плоскоклеточный рак с ороговеением. Он отправился на завод и увидел там не только крыс и мышей, но и множество тараканов *Periplaneta americana*, которые были завезены вместе с сахаром из Вест-Индии. Й. Фибигер решил, что таракан служит промежуточным хозяином *Spiroptera neoplastica*. Тараканы поедают испражнения крыс и мышей, содержащие яйца гли-

стов, которые превращаются в зрелые особи и проникают в мышцы насекомых. Крысы в свою очередь съедают тараканов и заражаются нематодами, продукты жизнедеятельности которых вызывают воспаление и рак желудка [6].

Для того чтобы проверить эту гипотезу, Й. Фибигер собрал на заводе обитавших там тараканов и скормил их лабораторным крысам и мышам. У большинства животных были выявлены нематоды и папилломы желудка, а у части — "типичные плоскоклеточные карциномы с инвазивным ростом и метастазами в легких и лимфатических узлах". Й. Фибигер решил, что эти нематоды могут инициировать развитие рака желудка [6]. Высказывали предположение, что эта идея возникла у него под влиянием установленного в те годы участия шистосом в развитии рака мочевого пузыря [4]. В ранних публикациях Й. Фибигер высказывал предположение о том, что паразиты могут быть этиологическим фактором рака желудка и у человека [7], однако в Нобелевской лекции он говорил об этом очень осторожно, подчеркивая, что не вправе судить о решающей роли гельминтов в канцерогенезе человека [8].

В 1922 г. работа Й. Фибигера была представлена на Нобелевскую премию. С 1922 по 1926 г. она номинировалась 16 (!) раз. При этом сомнений в том, что автору впервые удалось вызвать экспериментальный рак желудка, рецензенты не высказывали. Более того, ряд видных патологоанатомов — рецензентов смотрели и гистологические препараты номинанта. Все они подтвердили наличие у крыс плоскоклеточного рака [13].

Следует отметить, что у Й. Фибигера были весьма достойные конкуренты: на Нобелевскую премию 1926 г. претендовали К. Ямагива (K. Yamagiwa), который вызвал рак, втирая каменноугольную смолу в ухо кролика, Ф. д'Эрель (F. d'Herelle), открывший бактериофаг, и О. Варбург (O. Warburg), который позже (в 1931 г.) получил Нобелевскую премию за открытие тканевого дыхания. Предлагалось разделить премию 1926 г. между Й. Фибигером и К. Ямагивой, между Й. Фибигером и О. Варбургом. Однако Нобелевский комитет присудил премию Й. Фибигеру за "открытие *Spiroptera carcinoma* — возбудителя рака желудка у крыс и мышей" [30].

При вручении премии В. Вернштедт (W. Wernstedt) — декан Каролинского института отметил, что, "скармливая здоровым грызунам тараканов, содержащих *Spiroptera*, Й. Фибигер смог стимулировать рост раковых опухолей желудка у большого числа животных. Впервые стало возможным добиться экспериментального превращения нормальных клеток в злокачественные клетки раковых опухолей. Тем самым было убедительно показано не то, что рак всегда вызывается червями, а то, что его могут провоцировать внешние воздействия". Исследование Й. Фибигера он назвал бессмертной работой, в которой представлены убедительные факты, "самым большим вкладом в экспериментальную медицину нашего поколения", утверждая, что она войдет в летопись науки [35]. Этот яркий панегирик резко контрастирует с последующими оценками работы лауреата.

Международное научное сообщество обычно одобряет выбор комитета по Нобелевским премиям в области физиологии или медицины. Однако в

3 случаях решения комитета были названы ошибочными. Речь идет о премиях, которыми были удостоены Ф. Бантинг и Дж. Маклауд, Э. Мониш, а также Й. Фибигер [15].

Ф. Бантинг и Дж. Маклауд в 1923 г. получили премию за открытие инсулина. Само открытие и его значение сомнений, конечно, не вызывали. Критике подвергся состав лауреатов, отобранных Нобелевским комитетом. Известно, что роль Дж. Маклауда ограничивалась предоставлением Ф. Бантингу помещения на своей кафедре, некоторого оборудования, 10 собак, а также помощи студента медицинского факультета Ч. Беста. Пока Дж. Маклауд отдыхал в Шотландии, Ф. Бантинг и Ч. Бест выделили инсулин и с его помощью спасли от смерти собаку с удаленной поджелудочной железой. Тем не менее Нобелевский комитет присудил премию Ф. Бантингу и Дж. Маклауду и не включил в число лауреатов Ч. Беста. Возмущенный Ф. Бантинг сначала отказался от премии, но позже ее принял, отдав половину денег Ч. Бесту [1]. Э. Мониш в 1949 г. получил премию "за открытие терапевтического воздействия лейкотомии при некоторых психических заболеваниях". Эта операция подвергалась впоследствии жесткой критике за малую эффективность и высокую частоту нежелательных последствий [5].

Д. Флеминг, говоря об ошибках в присуждении Нобелевских премий, в качестве примера указывает, что Дж. Листер, создавший хирургическую антисептику, не был удостоен премии, а Й. Фибигер стал лауреатом, после чего он восклицает: "А кто он, этот Фибигер? Действительно, кто?" [10]. Дело не в том, что имя Й. Фибигера многим неизвестно. Значительно важнее то, что впервые за всю историю Нобелевских премий в области физиологии или медицины премию дали за открытие, которого не было [30].

Все началось с того, что попытки воспроизвести рак по методу лауреата, предпринимавшиеся в разных странах, оказались безуспешными [23]. Причину этих неудач установили Р. Д. Пассей (R. D. Passey) и соавт. [22, 23] и К. Р. Хичкок и Е. К. Бэлн (C. R. Hitchcock и E. Belln) [13]. По их данным, изменения, подобные описанным Й. Фибигером, возникают только у крыс, в корме которых отсутствовал витамин А. У них развивалась гиперплазия слизистой оболочки преджелудка, которая усиливалась при наличии нематод. Если зараженные нематодами крысы получали полноценную диету, опухоли у них не возникали. То, что животные, с которыми работал Й. Фибигер, были лишены витамина А, установил А. Клеменсен (J. Clemmensen) [4]. Он разыскал сотрудников Й. Фибигера и от них узнал, что крыс кормили только белым хлебом, что и привело к авитаминозу А. Эти наблюдения интересны, они могли бы свидетельствовать о роли авитаминоза А в канцерогенезе. Й. Фибигер знать об этом не мог, так как в то время проявления авитаминоза А были неизвестны.

Но главное было в другом: все оппоненты утверждали, что Й. Фибигер ошибочно принял за рак доброкачественную гиперплазию многослойного плоского эпителия. П. Столлей (P. D. Stolley) и Т. Ласки (T. Lasky) [29], по-видимому, в стремлении спасти репутацию известного ученого (к тому

же директора Института патологической анатомии!) объясняют это недостаточно совершенной техникой гистологических исследований того времени. Однако гистологическая техника тогда, когда работал Й. Фибигер, и тогда, когда работали его оппоненты, ничем не различались. Таким образом, речь идет об интерпретации микроскопических картин. Следует отметить, что оппоненты не ограничились оценкой опубликованных микрофотографий, они смогли получить и исследовать гистологические препараты Й. Фибигера. Достоверных признаков злокачественного роста они в них не обнаружили.

Й. Фибигер отмечал погружной и инфильтрирующий рост эпителия с прорастанием в подслизистую основу и даже в прилежащие участки собственной мышечной оболочки. Он указывал, что речь шла не только об эпителии базального слоя, что характерно для гиперплазии, но и об эпителии атипичном и ороговевающем. По поводу этих картин оппоненты замечают, что клинический патолог их может трактовать как подозрение на рак или как начальную стадию рака, но экспериментальный патолог только как доброкачественную гиперрегенерацию. Один из доводов против рака — отсутствие более глубокого прорастания стенки желудка, несмотря на то что зараженные крысы жили 18—20 мес [13].

Й. Фибигер основывал свои заключения о раке не только на наличии инфильтрирующего роста, но и на наличии метастазов в легких и в лимфатических узлах. В подтверждение того, что речь идет именно о метастазах, он указывал на сходное с основной опухолью строение, а также отсутствие нематод и их яиц. Оппоненты с этим тоже не согласились. По их мнению, в легких были не метастазы, а плоскоклеточная метаплазия, которую они объяснили дефицитом витамина А. Изменения легких при авитаминозе А в настоящее время хорошо изучены. При этом возникают повреждения эластических волокон с развитием эмфиземы, плоскоклеточная метаплазия эпителия трахеи и бронхов, но образования, которые можно принять за метастазы рака, не описаны [2]. Й. Фибигер доказательством метастазов считал наличие плоского эпителия в просвете сосудов, но оппоненты, изучавшие его срезы, окрашенные на эластин, установили, что плоский эпителий располагался не в сосудах, а в мелких бронхах [4, 13]. У одной мыши Й. Фибигер нашел метастазы в перитонеальных лимфатических узлах, однако его оппоненты посчитали, что это гетеротопический эпителий, который иногда встречается и у людей [3].

Среди причин, приведших к ошибочному присуждению Нобелевской премии, называют (оговариваясь: "хотя это и звучит цинично" [18]) дружеские отношения Й. Фибигера с профессорами Каролинского института, которым А. Нобель завещал определить, кто из номинантов станет лауреатом [18, 30].

В 2001 г. И. М. Модлин (I. M. Modlin) и соавт. [18] определили исследования Й. Фибигера как "пример использования плохих экспериментальных методов (у него не было контрольных групп), сверхэнтузиазма и отсутствия знания патологии пищевых дефицитов".



Рис. 2. Дж. Уиппл. <http://www.marylandlifescience.com/bi-ohistory.htm>.

Дж. Уиппл

Джордж Хойт Уиппл (George Hoyt Whipple) (рис. 2) родился 28 августа 1878 г. в Ашленде (штат Нью-Гэмпшир, США). Отец и дед его были врачами. В 1900 г. он окончил Йельский университет и получил степень бакалавра искусств. Затем в течение года изучал математику и естественные науки в Военной академии Холбрук в Оссининге (штат Нью-Йорк), учился в Медицинской школе Университета Джонса Хопкинса. После получения в 1905 г. медицинского образования работал патологоанатомом в больнице Медицинской школы Джонса Хопкинса, но через 2 года уехал в Панаму для изучения тропических болезней. В 1914 г. Дж. Уиппл — профессор, а в 1920 г. — декан Медицинской школы Калифорнийского университета, с 1921 г. — профессор патологии и декан Медицинской школы Университета в Рочестере (штат Нью-Йорк). Умер Дж. Уиппл 1 февраля 1976 г. в возрасте 98 лет [36].

Основные исследования Дж. Уиппла были направлены на изучение анемии, физиологии и патологии печени, туберкулеза, панкреатита, с помощью изотопных меток он изучал обмен белков и витамина В₁₂.

Большинству патологоанатомов и клиницистов Дж. Уиппл известен по болезни, которая носит его имя (болезнь Уиппла). В 1907 г., когда он работал патологоанатомом больницы Джонса Хопкинса и было ему 29 лет, Дж. Уиппл опубликовал подробное описание одного секционного наблюдения. Речь шла о больном с тяжелой диареей, стеатореей, резким похуданием, полиартритом и анемией. На вскрытии обнаружены увеличение лимфатических узлов, поражение аортального клапана и полисерозит. При гистологическом исследовании в слизистой оболочке кишечника и в лимфатических узлах найдены диффузное отложение нейтрального жира и жирных кислот, макрофагальная инфильтрация, а при окраске по Левадити — множество палочковидных микроорганизмов. Дж. Уиппл высказал две версии о причинах этого неизвестного ранее забо-



Рис. 3. П. Раус. http://www.todayinsci.com/2/2_16.htm.

левания. Первая — нарушение метаболизма липидов, в связи с чем он предложил назвать болезнь "интестинальная липодистрофия". Вторая версия — заболевание имеет инфекционную этиологию. В настоящее время болезнь Уиппла рассматривают как хроническую многосистемную инфекцию, возбудитель которой тоже носит его имя — *Tropheryma Whipplei* [24]. Интересно, что Дж. Уиппл прожил после этой публикации почти 70 лет, опубликовал 270 работ, но больше к изучению заболевания, носящего его имя, не возвращался.

В 1917—1918 гг. Дж. Уиппл вместе с К. В. Хупером (C. W. Hooper) и Ф. Робсхет-Роббинсом (F. Robscheit-Robbins) изучали анемию, которую они вызывали у собак путем кровопускания. В печени при этом возникали выраженные дистрофические изменения. Было установлено, что кормление животных сырой печенью приводит к значительному увеличению уровня гемоглобина и продлевает жизнь животных. В 1934 г. Дж. Уиппл, Дж. Майнотом и У. Р. Мерфи "За исследования в области лечения печени больных анемией" получили Нобелевскую премию в области физиологии или медицины [14].

П. Раус

Пейтон Раус (Francis Peyton Rous) (рис. 3) родился в 1879 г. в Балтиморе (штат Мэриленд, США) в семье торговца зерном. В 1905 г. он закончил Медицинскую школу Университета Джонса Хопкинса, поступил в интернатуру, после окончания которой стал ассистентом кафедры патологии Мичиганского университета. В 1907 г. изучал патологическую анатомию в Дрезденском университете (Германия). По возвращении в Соединенные Штаты работал в Рокфеллеровском институте медицинских исследований (в настоящее время Рокфеллеровский университет), где занимался изучением лимфоцитов.

В 1909 г. знакомый фермер показал П. Раусу курицу с опухолью в области грудины. П. Раус сделал биопсию и диагностировал веретенчатую саркому. Он измельчил опухолевую ткань, получил

бесклеточные экстракты и ввел их другим курам той же породы. У одной из них возникла саркома. Передача курам опухолей с помощью вытяжек опухолевых тканей, из которых фильтрацией были удалены клетки, позволяла предположить, что причиной этих опухолей является вирус. Спустя много лет эта опухоль стала называться саркомой Рауса, а фактор, приводящий к ее развитию, — вирусом саркомы Рауса. В 40-х годах XX века вирус саркомы Рауса был выявлен при электронной микроскопии. В Рокфеллеровском институте П. Раус изучал также условия, как способствующие, так и препятствующие росту экспериментальных опухолей.

В 1942 г. П. Раус предложил гипотезу канцерогенеза. Он считал, что вирусы могут инфицировать организм еще во время внутриутробного развития или в детстве, но в большинстве случаев это никак себя не проявляет. Процесс малигнизации и рост опухоли могут начаться, если на клетки, инфицированные вирусом, подействует некий провоцирующий фактор.

В 1966 г. П. Раусу вместе с Ч. Хэггинсом (Ch. W. Huggins) была присуждена Нобелевская премия "за открытие онкогенных вирусов". Было ему в это время 87 лет, так что он стал самым старым лауреатом. Причиной того, что П. Раус так долго ожидал премию, считается ошибка с премией Й. Фибигера. После того, как об этом стало широко известно, Нобелевский комитет на 40 лет прекратил рассмотрение работ, посвященных экспериментальному канцерогенезу.

Умер П. Раус от рака желудка 16 февраля 1970 г. в Нью-Йорке [25, 26].

Р. Уоррен

Робин Уоррен (J. Robin Warren) родился 11 июня 1937 г. в Аделаиде (Южная Австралия). Отец его был одним из ведущих виноделов Австралии. В 1961 г. Р. Уоррен окончил Медицинскую школу Университета Аделаиды, в течение 1 года был интерном в больнице в Вудвиле, в 1962—1964 гг. клиническим ординатором Института медицины и ветеринарии в Аделаиде (гематология и клиническая патология), в 1964—1968 гг. — клиническим ординатором Королевской больницы в Мельбурне (клиническая патология и патология), после чего до ухода на пенсию работал патологоанатомом Королевской больницы в г. Перте [31].

В этой "анкетке" интересны два обстоятельства. Первое — сколько времени в Австралии готовят патологоанатомов. Значительно интереснее второе: Р. Уоррен не только сделал выдающееся открытие, работая больничным патологоанатомом, но и впервые в истории Нобелевских премий получил из рук короля Швеции премию (рис. 4), оставаясь в том же качестве практического врача. Б. Маршалл (B. Marshall), который разделил с ним Нобелевскую премию, открытие сделал тогда, когда был клиническим ординатором, но ко времени получения премии давно уже стал профессором и руководителем лаборатории.

В патолого-анатомическое отделение больницы поступало много гастробиопсий. Р. Уоррен обстоятельно изучал морфологические особенности гастрита и даже несколько модифицировал классификацию (правда, впервые опубликовал ее в Нобелевской лекции в 2005 г. [34]). Кроме того, он зани-



Рис. 4. Король Швеции Карл XVI Густав вручает Нобелевскую премию Р. Уоррену. Фото Н. Mehlin. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/warren-photo.html.

мался поиском эффективных методов окраски микроорганизмов в гистологических срезах и установил, что лучше всего грамотрицательные бактерии выявляются при импрегнации серебром по Вартину-Старри (модификация давно известного метода Левадита для окраски спирохет).

Р. Уоррен вспоминает, что 11 июня 1979 г., в день, когда ему исполнилось 42 года, лаборанты положили на его стол гастробиоптаты, окрашенные по Вартину-Старри. При гастрите он обнаружил множество спиралевидных бактерий. Протокол ответа на первую биопсию опубликован. В заключении Р. Уоррен отметил сходство обнаруженных им бактерий с *Campylobacter* [32]. Следует считать, что эта реминисценция обеспечила успех в дальнейшем и привела к одному из выдающихся открытий XX века.

Р. Уоррен находил бактерии почти во всех биоптатах, в которых имелись признаки хронического гастрита. Особенно много их было при активном гастрите с нейтрофильной инфильтрацией слизистой оболочки. Бактерии отсутствовали на нормальной слизистой оболочке и в участках кишечной метаплазии. Толстые срезы из парафинового блока Р. Уоррен залил в смолу, и ультратонкие срезы изучил в электронном микроскопе. Электронная микроскопия подтвердила сходство бактерий в слизистой оболочке желудка с *Campylobacter jejuni*.

Р. Уоррен пришел к убеждению, что эти бактерии и служат причиной гастрита. Позже эту его концепцию определяют как иконоборческую [11]. Сам Р. Уоррен назвал бактерию кампилобактероподобной, Б. Маршалл — бациллой Уоррена, в международную таксономию бактерий она вошла вначале как *Campylobacter pyloridis*, затем *Campylobacter pylori* и, наконец, как *Helicobacter pylori* (Нр). За последующие 2 года Р. Уоррен исследовал больше 100 биопсий, окрашенных по Вартину-Старри, и утвердился в мнении об этиологической роли бактерий. Он безуспешно пытался заинтересовать этим клиницистов, в первую очередь гастроэнтерологов, но всерьез никто его идеи не воспринимал. Возражения были для того времени вполне разумными. Главное — в желудке при сохраненной секреции микробов быть не может, а если они имеются, то это не причина гастрита, а его следствие: в результате повышения рН микробы поселились на уже пораженной слизистой оболочке [34].

Возможно, на этом все бы и закончилось, но в 1982 г. в гастроэнтерологическом отделении больницы появился клинический ординатор Б. Маршалл. Клиническим ординаторам полагалось во время прохождения ординатуры выполнить какое-нибудь исследование. Заведующий отделением предложил Б. Маршаллу проанализировать 20 тыс. эндоскопий, выполненных в отделении, либо сходить к патологоанатомам и посмотреть, какую бактерию они нашли [16]. Встреча будущих лауреатов состоялась в августе 1981 г. Р. Уоррен показывал препараты, рассказывал о своей концепции, но особого энтузиазма ко всему этому Б. Маршалл не выразил. Он согласился только на то, что сделает биопсии амбулаторным пациентам и направит материал Р. Уоррену. Так прошло несколько месяцев. Б. Маршалл брал биопсии, но результатами Р. Уоррена не интересовался, так что у него набрались необработанные протоколы с клиническими данными и ответами Р. Уоррена. Вскоре ему пришлось поехать в командировку. Дорога предстояла долгая, и он в последний момент взял с собой папку с протоколами. Просматривая их в самолете, он с удивлением обнаружил, что бактерии выявлялись в биоптатах всех больных дуоденальной язвой и у большинства больных язвой желудка. Стало понятно, что "иконоборческие" идеи Р. Уоррена правдоподобны, и по возвращении Б. Маршалл активно занялся этой проблемой [16].

В классической бактериологии для того, чтобы решить, является ли микроорганизм возбудителем болезни, принято ориентироваться на постулаты Коха.

Первый постулат: микроорганизм должен обнаруживаться во всех случаях при данной болезни, но не встречаться у здоровых или при других болезнях. О частичном соответствии Нр первому постулату свидетельствует то, что Р. Уоррен постоянно видел их при активном гастрите, но не находил в нормальной слизистой оболочке желудка. Что касается второй части этого постулата (не встречается при других болезнях), то об этом судить и тогда, и сейчас трудно: из-за широкого распространения инфекции Нр могут встречаться и при "других болезнях". В 80-е годы XX века различали два основных типа хронического гастрита — А и В. С Нр был ассоциирован гастрит В, при гастрите А (аутоиммун-

ном) Нр в слизистой оболочке желудка не находили. На первый взгляд это оптимальное подтверждение первого постулата Коха (не встречается не просто при других болезнях, а даже при "других" гастритах). Но гастрит А характеризуется тяжелой диффузной атрофией фундальных желез и гипохлоргидрией, которая препятствует колонизации слизистой оболочки желудка Нр. Нельзя исключить, что Нр могли индуцировать атрофию, которая привела к гибели бактерий (феномен "щелочного суицида"). Следует заметить, что Кох после того, как обнаружил бессимптомных носителей холеры и тифа, убрал вторую часть этого постулата.

Второй постулат: микроб должен быть выделен из организма больного в чистой культуре. Попытки получить чистую культуру бактерий, таких же, как те, которые видны в гистологических срезах, предпринимались неоднократно, но всегда были безуспешными. Вырастала разнообразная микрофлора, но не те спиралевидные бактерии, которые были видны в срезах. Основываясь на установленном Р. Уорреном сходстве бактерий с *Campylobacter*, решили выращивать их так же, как выращивают *Campylobacter jejuni*. Диагностика кампилобактериоза в больнице была налажена. Время инкубации в соответствии со стандартной методикой составляло 48 ч. Теперь Б. Маршалл часть биоптата направлял Р. Уоррену, часть — в больничную бактериологическую лабораторию. В 34 биоптатах роста не было. 35-ю биопсию Б. Маршалл сделал накануне пасхальных каникул, и лаборанты-бактериологи на все праздники оставили материал в термостате. Когда через 5 дней они вернулись, то обнаружили рост бактерий. Они были точно такими же, как те, что видны в срезах. Идентичность была подтверждена как при световой, так и при электронной микроскопии [16].

То, что Б. Маршалл, несмотря на очевидную неудачу, продолжал отправлять биопсии на посев, называют свидетельством целеустремленности в достижении истины. Ретроспективно кажется, что это не совсем так. Непонятно, на что он рассчитывал, продолжая посылать материал. Для того чтобы убедиться в том, что как-то неладно с методикой (если есть уверенность в правильности идеи), так много экспериментов с отрицательными результатами все же не требуется. Где-то следовало остановиться и подумать об изменениях методики: то ли поменять состав среды, то ли изменить самое простое — время инкубации.

8 апреля 1982 г., день после пасхальных каникул, когда впервые была получена чистая культура Нр, Б. Маршалл назвал днем открытия возбудителя гастрита [17].

Однако второй постулат Коха еще не доказывает, что бактерия вызывает гастрит. Чистую культуру можно получить и тогда, когда бактерии поселяются на уже гастритически измененной слизистой оболочке. Для решения этой проблемы Кох и предложил свой третий постулат. Этот постулат требует воспроизведения болезни после введения чистой культуры предполагаемого возбудителя, выделенного от больного, здоровому экспериментальному животному, чувствительному к данному микробу, с тем, чтобы у него возникло такое же заболевание. Чувствительных к Нр животных тогда не было (их нашли значительно позже), и Б. Маршалл в лучших традициях бактериологии XIX века

решил поставить эксперимент на себе. В 1984 г. после тщательного обследования, включавшего биопсию, которая показала, что у него нет ни гастрита, ни Нр, он, предварительно подавив секрецию кислоты, принял 10^9 Нр, выделенных от больного хроническим активным гастритом. Вскоре возник тяжелый острый гастрит с тошнотой, рвотой и общим недомоганием. Эндоскопия, проведенная на 8-й день, обнаружила картину острого гастрита. Биопсия также показала наличие выраженного острого гастрита с обильной лейкоцитарной инфильтрацией эпителия и собственной пластинки слизистой оболочки и множеством Нр. На микрофотографиях видны мелкие эпителизирующиеся эрозии. В последующие дни без какого-либо лечения наступило быстрое улучшение, но на 14-й день Б. Маршалл все же принял 3,0 г тинидазола. В повторных биоптатах Нр не было, а слизистая оболочка нормализовалась [16].

Этот научный подвиг Б. Маршалла доказал, что Нр — патоген, который способен вызвать воспаление слизистой оболочки желудка. Строго говоря, результаты не вполне укладываются в третий постулат Коха, который требует воспроизведения "той же болезни". У больного, бактерии которого ввел себе Б. Маршалл, был хронический гастрит, у Маршалла возник гастрит острый. Это можно связать с огромной дозой бактерий, которую он принял. Недаром Нобелевскую лекцию Б. Маршалл сопроводил рисунком, на котором изобразил себя с литровой кружкой в руке.

Подвиг Б. Маршалла хорошо известен, меньше известно, что его повторил молодой врач из Новой Зеландии — А. Morris. Он выделил у больной дуоденальной язвой и принял культуру Нр, но в дозе 10^5 , которая значительно меньше той, что ввел себе Б. Маршалл. Острого гастрита у него не было, развился типичный хеликобактерный хронический активный гастрит. Наблюдение продолжалось почти 5 лет. За это время ему было выполнено около 20 биопсий, и всегда в них диагностировали хронический хеликобактерный гастрит. После лечения антибиотиками и препаратами висмута наступила эрадикация Нр, исчезли нейтрофильные лейкоциты, уменьшилась лимфоцитарная инфильтрация, но полное обратное развитие гастрита наступило только через 5 лет [20].

О соответствии инфекции Нр третьему постулату Коха свидетельствует и наблюдение Р. Уоррена и Б. Маршалла, относящееся к началу их совместной работы. Результаты они не опубликовали, и Б. Маршалл рассказал о них только через 20 лет [16]. Идея была простой: бактерия похожа на *Campylobacter jejuni*. Кампилобактерную инфекцию успешно лечат тетрациклином. Если у больного с помощью тетрациклина уничтожить бактерии и если после этого гастрит разрешится, это будет свидетельством в пользу этиологической роли бактерии. В октябре 1981 г. пациенту, в биоптатах которого имелись выраженный активный хронический гастрит и множество Нр, провели 2-недельный курс лечения тетрациклином. В повторных биоптатах не было ни бактерий, ни активного гастрита. Это можно было считать косвенным подтверждением третьего постулата Коха [16].

Идея Р. Уоррена и Б. Маршалла о роли Нр в этиологии и патогенезе хронического гастрита и

язвенной болезни поначалу не получила поддержки. Тезисы с изложением основных итогов работы, которые Б. Маршалл представил на конференцию австралийских гастроэнтерологов, были отклонены оргкомитетом. В 1982 г. Р. Уоррен и Б. Маршалл направили статьи с результатами исследования в журнал "Lancet". Почти год редакция не могла найти рецензента, который согласился бы оценить эти статьи. В 1983 г. положительный отзыв дал лондонский микробиолог М. В. Skirrow и статьи в виде "Писем в редакцию" были опубликованы [16].

В последующие годы многочисленные исследования, выполненные в разных странах, подтвердили правоту Р. Уоррена и Б. Маршалла.

Признанием их заслуг стало присуждение в 2005 г. Нобелевской премии за "открытие бактерии *Helicobacter pylori* и ее роли при гастрите и язвенной болезни". Нобелевская ассамблея Каролинского института отметила, что благодаря выдающемуся открытию Маршалла и Уоррена язвенная болезнь больше не является хроническим инвалидизирующим заболеванием, а стала болезнью, которую можно излечить [21].

Поначалу Р. Уоррен считал себя первым, кто обнаружил Нр. Основывал он уверенность в своем приоритете на том, что в руководствах, которые имелись у него, в том числе в обстоятельном руководстве по биопсийной диагностике заболеваний пищеварительного тракта, ничего о таких бактериях не говорилось [32].

Б. Маршалл, когда подключился к исследованиям, начал с того, что посетил больничную библиотеку (судя по всему, Р. Уоррен там за 2 года изучения "неизвестной" бактерии так и не побывал), где сразу обнаружил больше 10 работ с описаниями таких же микроорганизмов. На протяжении почти 100 лет их находили в желудке многие исследователи [17].

Несмотря на это, авторами открытия Нр Нобелевский комитет назвал Р. Уоррена и Б. Маршалла. Все правильно: открытие определяют как "установление неизвестных ранее объективно существующих закономерностей, свойств и явлений материального мира, коренным образом изменяющих уровень познания"³.

Применительно к Нр это означает, что обнаружение бактерий в слизистой оболочке желудка еще не открытие. Открытием оно становится только после того, как будут установлены их "закономерности и свойства" и, главное, "коренные изменения в уровне познания", т. е. этиологии и патогенеза гастрита и язвенной болезни.

Несколько лет назад Б. Маршалл собрал тех, кто до Р. Уоррена описывал или видел Нр. Помимо краткого рассказа о прошлых находках Б. Маршалл предложил обсудить, почему эти находки не стали открытием. В 2002 г. статьи участников встречи были опубликованы в виде монографии, вышедшей под редакцией Б. Маршалла [12]. Б. Маршалл пригласил и И. А. Морозова, который видел Нр еще в 1973 г. [19]. Глава И. А. Морозова, названная в предисловии элегантно, содержит большое количество высокоинформативных электронных микрофотографий. Читать книгу очень интересно. Дело в

³Большая советская энциклопедия. 3-е изд. — Т. 18. — С. 618.

том, что многие вплотную подошли к открытию, но так его и не сделали. В этом отношении особый интерес представляет глава X. В. Стира (H. W. Steer) [28]. Результаты своих исследований он опубликовал еще в 1975 г. [27]. В его статье множество прекрасных трансмиссионных и сканирующих электронограмм. На них видны типичные Нр, их адгезия, нейтрофильная инфильтрация, которую автор справедливо рассматривал как доказательство того, что бактерии — не контаминантная флора, а патоген, вызывающий воспаление. Впервые он обнаружил эти микробы и в участках желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки у большинства больных дуоденальной язвой и высказал предположение о связи инфекции с язвенной болезнью. Это чрезвычайно важное наблюдение, которое объясняет детали патогенеза дуоденальной язвы. Как известно, Нр не могут колонизировать слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки. Желудочная метаплазия в ней возникает в результате воздействия кислого содержимого желудка. Нр, поселившиеся в участках метаплазии, принимают участие в ульцерогенезе. X. В. Стер попытался получить чистую культуру этих бактерий. Однако росли *Pseudomonas aeruginosa*, не имевшие ничего общего с теми бактериями, которые были видны при трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии [27]. Теперь мы знаем, в чем была причина неудачи: в то время элективная среда для культивирования еще не существовала.

Р. Уоррен пишет, что ему часто задают вопрос про то, как ему удалось сделать открытие. Было ли это результатом выдающихся исследований, счастливого случая, заимствования идей других ученых или интуиции? Он отвечал, что все получилось так потому, что он — практический патологоанатом — оказался в правильном месте и в нужное время [33]. Надо полагать, что "правильное место" это многопрофильная больница, а "правильное время" — это время, когда была разработана методика культивирования *Campylobacter jejuni* и больница занималась диагностикой и лечением кампилобактерных болезней. Поэтому, когда Р. Уоррен впервые увидел спиралевидные бактерии, у него и смогла появиться реминисценция о кампилобактерах, что, в конечном счете, и превратило еще одно обнаружение бактерий в открытие. И, конечно, открытия не было бы, если бы к работе не подключился Б. Маршалл. Но и Б. Маршалл без Р. Уоррена тоже ничего бы не сделал по той простой причине, что не узнал бы о существовании Нр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лауреаты Нобелевской премии: Энциклопедия: Пер. с англ. — М., 1992.
2. Baybutt R. C., Hu L., Molteni A. Vitamin A deficiency injures lung and liver parenchyma and impairs function of rat type II pneumocytes // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130. — P. 1159—1165.
3. Bullock F. D., Rohdenburg G. L. Experimental "Carcinomata" of animals and their relation to true malignant tumors // *J. Cancer Res.* — 1918. — Vol. 3. — P. 227—273.
4. Cemmensen J., Johannes Fibiger. Gongyloemia and vitamin A in carcinogenesis // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* — 1978. — Vol. 270. — P. 1—13.
5. Eisenberg L. Last Resort: Psychosurgery and the limits of medicine // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1719—1720.

6. Fibiger J. A. G. Untersuchungen über eine Nematode (*Spiroptera* sp. n.) und deren Fähigkeit, papillomatöse und carcinomatöse Geschwülste im Magen der Ratte hervorzurufen // *Z. Krebsforsch.* — 1913. — Bd 13. — S. 217—280.
7. Fibiger J. On *Spiroptera* carcinomata and their relation to true malignant tumors: with some remarks on cancer age // *J. Cancer Res.* — 1919. — Vol. 4. — P. 367—387.
8. Fibiger J. Investigations on *Spiroptera* carcinoma and the experimental induction of cancer // *Nobel Lecture.* — 1927. — 12 December.
9. Fibiger A., Fogarasi J. // *The Columbia Encyclopedia.* — 6-th Ed. — 2008. <http://www.encyclopedia.com>
10. Fleming D. Nobel's hits and misses // *Atlant.* — 1966. — October. <http://www.theatlantic.com/doc/196610/fleming-nobel>
11. Fukuda Y., Tomita T., Hori K. et al. The history of *Helicobacter pylori* // *Rinsho Byori.* — 2001. — Vol. 49. — P. 109—115.
12. *Helicobacter pioneers* / Ed. B. Marshall. — Basel, 2002.
13. Hitchcock C. R., Bell E. Studies on the nematode parasite, *Gongylonema neoplasticum* // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1952. — Vol. 12. — P. 1345—1387.
14. Holmgren I. Presentation speech the Nobel prize in physiology or medicine 1934 http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1934/press.html
15. Lindsten J., Ringertz N. The Nobel prize in physiology or medicine 1901—2000. <http://nobelprize.org/index>.
16. Marshall B. J. The discovery that *Helicobacter pylori*, a spiral bacterium, caused peptide ulcer disease // *Helicobacter pioneers* / Ed. B. Marshall. — Basel, 2002. — P. 165—203.
17. Marshall B. J. — Interview. <http://nobelprize.org/medicine/laureates/2005/marshall-interview.html>
18. Modlin I. M., Kidd M., Hinoue T. Of Fibiger and Fables. A cautionary tale of cockroaches and *Helicobacter pylori* // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 33. — P. 177—179.
19. Morozov I. A. *Helicobacter pylori* was discovered in Russia in 1974 // *Helicobacter pioneers* / Ed. B. Marshall. — Basel, 2002. — P. 99—105.
20. Morris A., Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH // *Am. J. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 82, N 3. — P. 192—199.
21. Nobel Assembly at Karolinska Institute 3 October 2005. <http://www.mednobel.ki.se/>
22. Passey R. D., Leese A. K., Knox J. C. *Spiroptera* cancer and diet deficiency // *J. Path. Bact.* — 1935. — Vol. 40. — P. 198—199.
23. Passey R. D. Factors in carcinogenesis (Harber Lectures) // *J. R. Inst. Publ. Hlth Hyg.* — 1939. — Vol. 2. — P. 16—63.
24. Ratnaik R. N. Whipple's disease // *Postgrad. Med. J.* — 2000. — Vol. 76. — P. 760—766.
25. Rous P. Biography // *The Nobel prize in physiology or medicine 1966.* http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1966/rous-bio.html
26. Rous P. The challenge to man of the neoplastic cell // *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1963—1970.* — Amsterdam, 1972. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1966/rous-lecture.html
27. Steer H. W. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria // *J. Clin. Pathol.* — 1975. — Vol. 28. — P. 639—646.
28. Steer H. W. The discovery of *Helicobacter pylori* in England in the 1970s // *Helicobacter pioneers* / Ed. B. Marshall. — Basel, 2002. — P. 119—130.
29. Stolley P. D., Lasky T. Johannes Fibiger and his Nobel prize for the hypothesis that a worm causes stomach cancer // *Ann. Intern. Med.* — 1992. — Vol. 116. — P. 765—769.
30. Stolt C. M., Klein G., Jansson A. T. An analysis of a wrong Nobel prize Johannes Fibiger, 1926: a study in the

- Nobel archives // Adv. Cancer Res. — 2004. — Vol. 92. — P. 1—12.
31. *Warren J. R.* Autobiography the Nobel prize in physiology of medicine 2005. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/warren-autobio.html
 32. *Warren J. R.* The discovery of Hlicobacter pylori in Perth Western Australia // *Helicobacter pioneers* / Ed. B. Marshall. — Basel, 2002.
 33. *Warren J. R.* Interview December 2005. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/warren-interview.html
 34. *Warren J. R.* Helicobacter — The ease and difficulty of a new discovery Nobel lecture. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/warren-lecture.html
 35. *Wernstedt W.* Johannes Fibiger // Nobel prize winners: physiology an medicine / Ed. F. N. Magill. — Vol. 1 (1901—1944). — Pasadena, 1991.
 36. Whipple George Hoyt Biography. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1934/whipple-bio.html

Поступила в редакцию 15.12.09