



## **ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ**

---

**Множественная миелома (ММ)** — злокачественное В-клеточное лимфопротрофиеративное заболевание с клональной пролиферацией атипичных плазматических клеток в костном мозге, реже — в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины (Ig; IgG, IgA, IgD, IgE, IgM) и/или легкие цепи ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ), характеризующееся значительной цитогенетической, молекулярной и пролиферативной гетерогенностью и сопровождаемое гематологическими, инфекционными, костными, почечными и нередко неврологическими осложнениями.

ММ относится к опухолям системы крови, составляющих группу парапротеинемических гемобластозов. Видообразующим признаком этих заболеваний является присутствие в крови и моче молекул моноклональных Ig (или их фрагментов), синтезируемых клетками, составляющими морфологический субстрат опухоли. Подобные моноклональные белки называют также парапротеинами или М-градиентом. К парапротеинемическим гемобластозам относят ММ, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), AL-амилоидоз, моноклональные гаммапатии, а также болезни тяжелых цепей (БТЦ). ММ с секрецией IgM следует дифференцировать от МВ.

Первые описания заболевания, точно представляющего собой ММ, появились в середине XIX в. в Великобритании. Упомянулось несколько пациентов, но наиболее известны два. При этом обращают на себя внимание подробное, «классическое» обследование больных докторами, не имевшими в своем арсенале высокотехнологичных средств диагностики, и относительная успешность лечения, о возможных причинах которой будет сказано ниже.

Первая пациентка, 39-летняя Сара Ньюберн, была описана доктором Соли (Soly) в 1844 г. В анамнезе отмечались боли в спине (дебютировали за 4 года до смерти), к которым в дальнейшем присоединились боли в конечностях. Появилась аномальная подвижность костей. Еще при жизни были констатированы переломы ключиц, плечевых костей и костей предплечья. Лечение проходило в лондонском госпитале св. Томаса. Из медикаментов больная получала опиаты и ревеневые

пилюли. Кроме того, в комплексное лечение входило диетическое питание: бараньи котлеты и темное пиво. На аутопсии были выявлены дефекты в грудине и длинных трубчатых костях, замещенные красным веществом. Данное вещество исследовали под микроскопом; было обнаружено, что оно состоит из клеток с овальными контурами и одним или двумя ядрами, расположенными центрально. Доктор Соли, описавший пациентку, предположил, что смерть наступила вследствие воспалительного процесса, в основе которого лежало «болезнетворное действие кровеносных сосудов». По мнению доктора Соли, это действие привело к резорбции костного вещества и выделению его с мочой.

Приведенное описание считается хронологически первым. Однако первым по своей значимости и «историческим» принято считать описание, сделанное через 6 лет доктором Уильямом Макинтайром (Macintyre), лондонским терапевтом и консультантом Королевского института здоровья (Macintyre W., 1850). Его пациентом был некто Томас Александр Мак-Бин, респектабельный торговец бакалейным товаром. История его болезни известна достаточно подробно. Он обратился к доктору Макинтайру 30 октября 1845 г. с жалобами на сильные боли в груди, спине и нижних конечностях, а также на отеки. Семейный анамнез не был отягощен, если не считать того, что мать больного скончалась от осложнений после операции по поводу карциномы молочной железы. Известно, что примерно за год до обращения к врачу домашние больного стали обращать внимание на его быструю утомляемость и сутулость при ходьбе.

По словам пациента, боль в грудной клетке возникла внезапно в сентябре 1844 г. во время прыжка. Боль была настолько сильной, что он лежал несколько минут и не мог пошевелиться. Облегчение наступило после наложения «укрепляющего пластыря груди». В дальнейшем лечение сводилось к кровопусканиям и наложению пиявок. Как ни странно, это помогло, и боль ушла, однако появилась выраженная общая слабость, сохранявшаяся 2–3 мес, что, вероятно, стало следствием кровопусканий.

Примерно через полгода боли в грудной клетке возобновились, они сочетались с болями в левом бедре. Терапия, подобная проведенной ранее (кровопускание и наложение пиявок), не привела к облегчению. Слабость нарастала. Больной был проконсультирован одним из ведущих терапевтов Лондона — Томасом Уотсоном (Watson), который назначил лечение, в том числе хинином. Лечение привело к быстрому улучшению. Летом 1845 г. (через 2 года после появления первых симптомов заболевания!) мистер Мак-Бин был вполне физически активен

и чувствовал себя здоровым. Он путешествовал по Шотландии, много времени проводил на ногах, взбирался на холмы, выполнял физические упражнения так же активно, как и его спутники. Он чувствовал себя совершенно здоровым, отмечая при этом аномально повышенный аппетит. Выздоровление было прервано эпизодом упорной диареи, однако мучительные боли, имевшие место ранее, не возобновлялись, отмечались лишь умеренные боли в пояснице. Основной была жалоба на резко выраженную общую слабость.

Лечение включало использование порошка Даверса (ипекакуана и опиумный порошок), ацетата аммония и камфоры. Особенного эффекта от лечения не было, кроме того, резко усиливались боли почти во всех частях тела. Мистер Мак-Бин стал большую часть времени проводить в постели, передвигался с трудом на четвереньках. Его мучило чувство вздутия живота. На этом фоне наступило неожиданное облегчение, которое выразалось в том, что боли не рецидивировали, улучшились сон и аппетит. Трудно сказать, было ли это связано с лечением цитратом железа и хинином. Однако улучшение было кратковременным, вновь рецидивировали болевой синдром и слабость. Назначение сырого опия и морфина улучшения не принесло, и больной умер в полном сознании 1 января 1846 г.

На аутопсии были обнаружены изменения, аналогичные встреченным у описанной ранее пациентки. Ребра и грудина имели дефекты, замещенные красной желатиформной субстанцией, то же касалось и позвонков. Ребра крошились под скальпелем и легко резались ножом. В некоторых местах отмечались утолщения ребер, состоящие из той же субстанции. Красная желатиформная субстанция была подвергнута микроскопии, которую проводил Джон Дальримпль (Dalrymple), хирург Королевского госпиталя в Морфильде. Он констатировал, что субстанция состояла из круглых или овальных ядросодержащих клеток, размером в 1,5–2 раза больше клеток крови. Клетки содержали по 1–2 ядра, каждое с отчетливым ядрышком. Доктор Дальримпль выполнил гравюры по дереву, которые позволили получить первое представление о миеломных клетках (Dalrymple J., 1846).

Доктор Макинтайр наблюдал пациента только 2 мес, с 30 октября 1845 г. по 1 января 1846 г., однако именно он обратил внимание на особые свойства мочи у данного пациента.

Ввиду наличия отеков доктор Макинтайр исследовал мочу, но сахара не обнаружил. Моча была прозрачной, кислой и имела высокую плотность (удельный вес 1035). При нагревании она «изобиловала живым веществом». Осадок растворялся при кипячении и вновь отвердевал при охлаждении. Образцы мочи и соответствующее сопроводительное

письмо от имени доктора Макинтайра и доктора Томаса Уотсона были посланы Г. Бенс Джонсу (H. Vence Jones). Этот 31-летний доктор работал терапевтом в госпитале Сент-Жорж и имел хорошую репутацию в области клинической биохимии.

Интересно содержание сопроводительного письма: «Пробирка содержит мочу очень высокой специфической плотности. При кипячении она становится почти непрозрачной. При добавлении азотной кислоты — пузырится, принимает красноватый оттенок и становится несколько прозрачнее, при охлаждении выглядит так, как Вы ее видите. Тепло делает ее более жидкой. Что это?»

Исследуя образцы мочи, присланные Уотсоном и Макинтайром, Бенс Джонс подтвердил данные Макинтайра о том, что азотная кислота приводит к преципитации вещества, которое вновь растворяется при нагревании и застывает при охлаждении. Он подсчитал, что пациент выделял 67 г белка в сутки, и заключил, что выделяемый белок был оксидом альбумина особого свойства.

Имелись некоторые основания для изменения названия «множественная миелома» на «болезнь Мак-Бина с протеинурией Макинтайра». Хотя Макинтайр описал тепловые свойства мочи, Бенс Джонс подчеркнул значение изменений в моче в диагностике ММ. Он сказал: «Я должен сделать акцент на важности поиска этого оксида альбумина у других пациентов с размягчением костей» (Gahrton G. et al., 2004).

Указанные наблюдения дают представление как о естественном течении заболевания, так и о средствах, применяемых для его лечения в то время.

Разумеется, болевой синдром у описанных пациентов был следствием костных деструкций, а найденное «красное вещество» в костях скелета представляло собой субстрат болезни.

Возможно, повышенный аппетит у второго пациента был обусловлен большим количеством выделяемого белка, требующего восполнения, а эпизод упорной диареи, с которого началось ухудшение, ставшее фатальным, — амилоидозом кишечника.

Трудно сказать, что из применявшихся видов лечения было полезным, но, за исключением кровопусканий (весьма вероятным было наличие анемии), безусловно, вредные средства не применялись. Однозначно так нельзя сказать даже о кровопусканиях: возможно, они помогали снизить вязкость крови. Полезными могли быть обезболивающие средства (опиаты) и диета с высоким содержанием белка, назначенная первой пациентке.

Обращает на себя внимание продолжительность жизни больных (более 2 лет при явно агрессивном течении заболевания), которая сопо-

ставима с показателями, достигнутыми в настоящее время. Кроме того, примечательно следующее обстоятельство: у пациентов с естественным течением заболевания (без медикаментозного вмешательства в современном понимании) отмечались выраженные длительные улучшения физического состояния, природа которых не вполне ясна.

Таким образом, гениально связав два, казалось бы, разнородных явления (остеодеструкцию и протеинурию), Генри Бенс Джонс увековечил свое имя.

Он родился 31 декабря 1813 г. в Торрингтол-Холле в семье выходцев из Ирландии. Учился в Кембридже, в юности много занимался греблей и крикетом. Первоначально Генри намеревался стать священником, но, прослушав курс лекций по рукоположению, изменил свое намерение и стал студентом-медиком. С особенным интересом он изучал химию и аптечное дело.

Став в возрасте 32 лет членом Королевского терапевтического общества, он приобрел положение высококвалифицированного и высокооплачиваемого врача. Среди пациентов Бенс Джонса был великий натуралист Чарльз Дарвин; он был близко знаком с великим физиком Майклом Фарадеем, выдающимся физиком и физиологом Германом фон Гельмгольцем и знаменитой медицинской сестрой Флоренс Найтингейл.

Научные исследования Бенс Джонса были посвящены сахарному диабету, мочекаменной болезни и фармакодинамике лекарственных средств. Он заслуженно считался лучшим специалистом Великобритании в области медицинской химии.

Работая консультантом-терапевтом в нескольких известных лондонских госпиталях, Бенс Джонс одновременно занимался преподавательской деятельностью. Современники оставили подробное описание свойств его характера. Студенты-медики порой не могли найти своего учителя, поскольку тот не был приверженцем систематического клинического обучения и не обладал пунктуальностью. Этот доктор формулировал свои диагнозы быстро и коротко. Весьма раздражительный и временами порывистый, он был весьма скор в критике тех, кто имел другое мнение. Основными чертами характера этого надежного и волевого человека были научная правда, аккуратность и неприятие неточности. Он опирался на медицинские факты. Бенс Джонс учил студентов формировать свое мнение так долго, как это необходимо, но тщательно и твердо отстаивать его (Kyle R.A., 2001).

История болезни, приведшей к кончине Бенс Джонса, известна. В 1861 г. он перенес эпизод ревматической лихорадки, которая затем многократно рецидивировала. Появился и нарастал отечный синдром,

вплоть до появления жидкости в плевральных полостях и асцита. Он ушел в отставку с поста секретаря Королевского института 3 марта 1873 г. и умер 20 марта того же года от острой сердечной недостаточности.

В 1956 г. Корнголд и Липари (Korngold and Lipari) показали взаимоотношение между протеином Бенс Джонса и сывороточным протеином ММ. В честь Корнголда и Липари два больших класса протеина Бенс Джонса были названы  $\kappa$  (каппа) и  $\lambda$  (лямбда) (Korngold L. et al., 1956).

В 1962 г., через 117 лет после описания уникальных тепловых свойств, Элдман и Галли (Eldman and Galley) показали, что легкие цепи, свободные от сывороточного IgG миеломного протеина, и протеин Бенс Джонса у одних и тех же пациентов имеют одинаковую аминокислотную последовательность, похожие спектрофлуорометрические свойства, одинаковую молекулярную массу. Они идентично проявляют себя на хроматографии с карбоксиметилцеллюлозой и на электрофорезе в крахмальном геле после редукции и алкилирования, имеют схожий профиль при ультрацентрифугировании и одинаковую тепловую растворимость (Gahrton G. et al., 2004).

По-видимому, следующим после Генри Бенс Джонса врачом, обратившим внимание на связь между размягчением костей и выделением большого количества белка с мочой, был Вилли Кюнн (Kuhne). В 1883 г. он описал 40-летнего пациента с жалобами на боли в позвоночнике и с искривлением позвоночника. По мнению Кюнна, он страдал остеомаляцией. Из мочи пациента удалось выделить белок, который по свойствам оказался подобным белку, описанному Бенс Джонсом. Вилли Кюнн назвал это явление альбумозурией (Kuhne W., 1883).

Несколько раньше, в 1873 г., О.А. Рустичкий, работавший в лаборатории фон Реклинггаузена (von Recklinghausen), описал пациента с множественными костными опухолями, локализующимися в костях черепа, ребрах и плечевой кости. Всего опухолей было восемь. Рустичкий оставил описание клеток, составляющих опухолевые образования, из которого понятно, что описаны были плазматические клетки (von Rustizky O., 1883).

Однако ясность в описание клинической картины заболевания внесли исторические записи доктора Отто Калера (Kahler). Отто Калер был профессором медицинской клиники немецкого университета в Праге, а затем профессором Венского университета. Он описал историю болезни 46-летнего врача по имени Лус (Loos). Жалобы пациента были типичны для больного ММ: боли в грудной клетке, слабость, мягкость костей на ощупь, бледность кожных покровов. В декабре 1885 г. доктор Лус был осмотрен доктором Калером, который отметил

анемию, выраженный кифоз, мягкость многих костей и альбумозурию. Белок в моче имел те же характеристики, что и белок, описанный Бенс Джонсом. Когда доктор Лус вставал, его нижние ребра пальпировались в области подвздошного сочленения. Также отмечались повторяющиеся бронхиальные инфекции и кровохарканье. В дальнейшем кифоз нарастал и рост снижался ежемесячно, больной стал похож на карлика. Кифоз в области верхнего грудного отдела позвоночника нарастал, подбородок давил на грудину, вызывая образование язвы от пролежня (Kahler O., 1889).

26 августа 1887 г., через 8 лет от возникновения первых признаков болезни, доктор Лус умер. Аутопсия выявила гепатоспленомегалию; ребра были мягкими и ломались даже от минимального усилия; в ребрах и грудных позвонках были отмечены красновато-серые массы. Микроскопическое исследование показало наличие больших круглых клеток, составляющих миелому. Интересно отметить, что пациент потреблял большое количество жидкости, а также постоянно принимал бикарбонат натрия. Это, возможно, помогло предотвратить почечную недостаточность (Kahler O., 1889).

Стало понятно, что доктор Калер описал новую нозологическую форму, характеризуемую размягчением костей, иногда с опухолевидными образованиями, и протеинурией. Клетки, представляющие собой субстрат опухоли, оказались однотипными в различных описаниях. Это дало основание в последующем назвать вновь описанное заболевание болезнью Рустицкого-Калера, хотя, возможно, их вклад в «открытие» ММ не был наибольшим.

Отдельного описания заслуживает субстрат опухоли — плазматические клетки. Термин «плазматическая клетка» был предложен немецким анатомом Вальдейром (Waldeyer) в 1875 г., но описанные им клетки менее напоминали плазматические клетки, а скорее походили на тканевые мастоциты. Точное описание плазматических клеток было дано испанским гистологом Кахалем (S. Ramon y Cajal) в 1890 г. при изучении сифилитических кондилом; он установил, что неокрашенная перинуклеарная область содержит аппарат Гольджи. В 1891 г. немецкий дерматолог Унна (Unna) использовал термин «плазматические клетки» при описании клеток, обнаруженных в коже больных красной волчанкой. Однако точно неизвестно, были ли увиденные им клетки действительно плазматическими. В 1895 г. Маршалко (Marschalko) описал характерные признаки плазматических клеток, включая плотный хроматин, эксцентрическое расположение ядра, слабоокрашенную перинуклеарную область, сферическую (или неправильной формы) цитоплазму (Marschalko T., 1895).



Особенный интерес представляет история уточнения природы и свойств протеина Бенс Джонса. В 1937 г. Тизелиус (Tiselius) использовал метод электрофореза для разделения сывороточных глобулинов на три компонента, которые были обозначены как  $\alpha$ ,  $\delta$  и  $\gamma$ . Интересно, что эта статья, которая привела автора к Нобелевской премии и впоследствии к председательству в Нобелевском комитете, изначально была отвергнута биохимическим журналом (Tiselius A., 1939). До 1960 г. термин «гаммаглобулин» использовался для обозначения любого протеина, который мигрирует в регион  $\gamma$  электрофоретической модели. Сейчас эти протеины обозначаются как Ig — IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. В 1939 г. Лонгсворт (Longsworth) применил электрофорез для изучения ММ и показал типичную вершину с узким основанием (похожую на церковный шпиль). В 1953 г. Грабар и Вильямс (Grabar and Williams) описали иммуноэлектрофорез, который облегчил диагностику ММ. Иммунофиксация, или прямой электрофорез, была описана Вильсоном (Wilson) в 1964 г., когда он применил антисыворотку на поверхности агара сразу после завершения электрофореза.

Первым химиотерапевтическим средством, показавшим свою эффективность в лечении больных ММ, был уретан. В 1947 г. описано исчезновение протеинурии и уменьшение числа плазматических клеток в костном мозге с 33% до нормы у больного ММ, получавшего уретан (Awall N., 1947).

Однако рандомизированные исследования, проведенные в дальнейшем, показали, что терапия уретаном не привела к достоверному увеличению продолжительности жизни пациентов, а по некоторым параметрам даже ухудшала прогноз.

Отдельного упоминания заслуживает вклад российских ученых в исследование ММ. Общеизвестны следующие факты. Прижизненное исследование пунктата костного мозга, предложенное в 1929 г. профессором ленинградской Военно-медицинской академии М.И. Аринкиным, лежит в основе диагностики не только ММ, но и всех других заболеваний системы крови (Arinkin M., 1929). Открытие в 1958 г. группой ученых из Онкологического центра АМН СССР во главе с академиком Н.Н. Блохиным противоопухолевого эффекта сарколизина у больных ММ лежит в основе наиболее эффективного и широко применяемого в настоящее время режима мелфалана, преднизолон (MP) (Blokhin N. et al., 1958). Только через 4 года после открытия советских ученых описано эффективное применение мелфалана у этих пациентов (Bergsagel D.E. et al., 1962).

Неизвестно почему, но среди англоязычных гематологов принято считать, что термин «болезнь Рустицкого—Калера» наиболее употребим в России для обозначения ММ (Gahrton G. et al., 2004).