

© О. А. РУКАВИЦЫН, 2006
УДК 616-006.448-031.14

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА

О. А. Рукавицын

Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко*, Москва

Множественная миелома (ММ) остается одним из самых тяжелых заболеваний системы крови. О неизлечимости ММ говорят с наибольшей уверенностью, даже если речь идет обо всем многообразии гемобластозов, имеющих традиционно плохой прогноз. Кроме того, студенты, ординаторы и аспиранты, обучающиеся медицине, не всегда имеют представление о том, как было впервые описано то или иное заболевание. Исторические данные могут быть полезны и в понимании сущности патологического процесса, поскольку связать воедино важнейшие симптомы ММ (протеинурию, костные деструкции и поражение костного мозга опухолью, состоящей из плазматических клеток) не всегда легко.

Еще более важен тот факт, что в связи с применением почти у всех пациентов современных средств лечения (в наибольшей мере это относится к цитостатикам) невозможно получить представление о естественном течении патологического процесса. Вместе с тем это представление необходимо для оценки возможностей существующих методов лечения, а следовательно, для выработки плана лечения. В предлагаемом обзоре, посвященном истории открытия ММ, мы попытаемся восполнить эти пробелы.

Первые описания заболевания, точно представляющего собой ММ, появились в середине XIX века в Великобритании. Имеется несколько наблюдений, но наиболее известны 2 из них. 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.

Больная С. Ньюберн, 39 лет, была описана доктором Соли (Solly) в 1844 г. Анамнез: боли в спине дебютировали за 4 года до смерти, в дальнейшем присоединились боли в конечностях. Появилась аномальная подвижность костей. Еще при жизни были констатированы переломы ключиц, плечевых костей и костей предплечья. Лечение проводилось в лондонском госпитале Сент-Томас. Из медикаментов больная получала опиаты и ревеневые пилюли. Кроме того, в комплексное лечение входило диетическое питание: бараньи котлеты и темное пиво. При 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, с 1 или 2 ядрами, расположенными центрально. Соли предположил, что смерть наступила вследствие воспалительного процесса, в основе которого лежало «болезнетворное действие кровеносных сосудов». По его мнению, это действие привело к резорбции костного вещества и выделению его с мочой.

Приведенное описание является первым хронологическим, однако первым по своей значимости и «истори-

ческим» принято считать наблюдение, представленное через 6 лет У. Макинтайром, лондонским терапевтом и консультантом Королевского института здоровья [1]. Пациентом У. Макинтайра был некто Т. А. Мак-Бин. История его болезни известна достаточно подробно. Он обратился к У. Макинтайру 30 октября 1845 г. Основной жалобой были сильные боли в груди, спине и нижних конечностях, отеки. Семейный анамнез не был отягощен, если не считать того, что мать больного скончалась от осложнений после операции по поводу карциномы грудной железы. Известно, что примерно за 1 год до обращения к врачу родственники больного отметили его быструю утомляемость и сутулость при ходьбе.

По словам пациента, боль в грудной клетке возникла внезапно в сентябре 1844 г. во время прыжка и 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 отступила, однако появилась выраженная общая слабость, сохранявшаяся 2–3 мес, что, вероятно, было следствием кровопусканий.

Примерно через 6 мес 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 увеличилась. Больного консультировал один из ведущих терапевтов Лондона, Т. Уотсон (Т. Watson), и назначил лечение, в состав которого входил хинин. Лечение привело к быстрому улучшению состояния пациента. Летом 1845 г. (через 2 года после появления первых симптомов заболевания!) Т. А. Мак-Бин был физически активен и чувствовал себя здоровым. Он много времени проводил на ногах, взбирался на холмы, выполнял физические упражнения. При этом он отмечал аномально повышенный аппетит. Выздоровление было прервано эпизодом упорной диареи, однако мучительные боли, имевшие место ранее, не возобновлялись, отмечались лишь умеренные боли в пояснице. Основной жалобой была резко выраженная общая слабость.

Лечение состояло из назначения порошка Даверса (ипекакуана и опиумный порошок), ацетата аммония и камфоры. Особенного эффекта от лечения не было, кроме того, резко усилились боли почти во всех частях тела. Больной большую часть времени проводил в постели, передвигался с трудом на четвереньках. Отмечалось ощущение вздутия живота. Затем наступило неожиданное улучшение состояния, которое выражалось 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 рецидивировал болевой синдром, слабость. Лечение состояло из назначения сырого опия и морфина, однако выздоровление не последовало и больной умер в полном сознании 1 января 1846 г.

При аутопсии были обнаружены изменения, аналогичные таковым у предыдущей пациентки. Ребра, грудина и позвонки имели дефекты, замещенные красной же-

*105229 Россия, Москва, Госпитальная пл., д. 3.

латиформной субстанцией. Ребра крошились под скальпелем и легко резались ножом. Отмечались их утолщения в некоторых местах, состоящие из той же субстанции. Красная желатиформная субстанция была подвергнута микроскопии, которую проводил Д. Далримпл, 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. Д. Далримпл выполнил гравюры по дереву, которые позволили получить первое представление о миеломных клетках [2].

У. 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 больного.

Ввиду наличия отеков У. Макинтайр исследовал мочу, но сахар не обнаружил. Моча была прозрачной, кислой и имела высокую плотность — 1035. При нагревании она как бы «изобиловала живым веществом». Осадок растворялся при кипячении и вновь отвердевал при охлаждении. Образцы мочи и соответствующее сопроводительное письмо были посланы У. Макинтайром и Т. Уотсоном Г. Бенс-Джонсу (H. Bence Jones). Этот 31-летний доктор работал терапевтом в госпитале Сант-Жорж и имел хорошую репутацию в области клинической биохимии.

Сопроводительное письмо приведено ниже:

«Пробирка содержит мочу очень высокой специфической плотности. При кипячении она становится почти непрозрачной. При добавлении азотной кислоты — пузырится и 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, полученные от Т. Уотсона и У. Макинтайра, Г. Бенс-Джонс подтвердил данные последнего о том, что азотная кислота приводит к преципитации вещества, которое вновь растворяется при нагревании и застывает при охлаждении. Он подсчитал, что у пациента выделялось 67 г белка в день, и заключил, что этот белок является оксидом альбумина особого свойства.

Имелись некоторые основания для изменения названия «ММ» на «болезнь Мак-Бина с протеинурией Макинтайра». Хотя У. Макинтайр описал тепловые свойства мочи, Г. Бенс-Джонс подчеркнул значение изменений в моче в диагностике ММ. Он отметил: «Я должен сделать акцент на важности поиска этого оксида альбумина у других пациентов с размягчением костей» [14].

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

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

Возможно, повышенный аппетит у второго пациента можно связать с большим количеством выделенного белка, которое нуждалось в восполнении, а эпизод упорной диареи (с которого началось ухудшение, ставшее фатальным) — с вероятным амилоидозом кишечника.

Трудно сказать, какое из примененных средств лечения было полезным, но, за исключением кровопусканий (поскольку весьма вероятным было наличие анемии), средства безусловно вредные не применялись. Впрочем, однозначно так нельзя сказать даже о кровопусканиях: возможно, они помогли снизить вязкость крови.

Наверняка полезными были обезболивающие средства (опиаты) и, возможно, диета с высоким содержанием белка, назначенная первой пациентке. Обращает на себя внимание продолжительность жизни больных (более 2 лет при явно агрессивном течении заболевания), которая сопоставима с показателями, достигнутыми в настоящее время. Кроме того, интересно следующее обстоятельство: у пациентов с естественным течением за-

болевания (без медикаментозного вмешательства в современном понимании) имели место выраженные длительные улучшения физического состояния, природа которых не вполне ясна.

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

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

Став в возрасте 32 лет членом Королевского терапевтического общества, Г. Бенс-Джонс приобрел положение высококвалифицированного и высокооплачиваемого врача. Среди его пациентов был великий натуралист Чарльз Дарвин, он также был близко знаком с великим физиком Майклом Фарадеем, офтальмологом Г. фон Гельмгольцем и знаменитой медицинской сестрой Флоренс Найтингел.

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

Г. Бенс-Джонс работал консультантом-терапевтом в нескольких известных лондонских госпиталях, одновременно занимаясь преподавательской деятельностью. Современники оставили подробное описание свойств характера доктора Г. Бенс-Джонса. Студенты-медики часто не могли найти своего учителя, поскольку он не был приверженцем систематического клинического обучения и не обладал пунктуальностью. Он формулировал свои диагнозы быстро и коротко. Весьма раздражительный и временами порывистый, он был скор в критике тех, кто имел другое мнение. Г. Бенс-Джонс был надежным и волевым человеком; основными чертами его характера были научная правда, аккуратность и неприятие неточности. Он всегда опирался на медицинские факты. Г. Бенс-Джонс учил студентов формировать свое мнение так долго, как необходимо, но тщательно и твердо отстаивать его [3].

История болезни, приведшей к кончине Г. 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.

История с белком, описанным Г. Бенс-Джонсом, имела продолжение более чем через 80 лет. В 1956 г. Л. Корнголд и Р. Липари [4] показали взаимоотношения между протеином Бенс-Джонса и сывороточным протеином ММ. В честь Л. Корнголда и Р. Липари 2 больших класса протеина Бенс-Джонса были названы «каппа» и «лямбда».

В 1962 г., через 117 лет после описания уникальных тепловых свойств, Элдман и Галли (Eldlman, Galley) показали, что легкие цепи, отделенные от сывороточного иммуноглобулина G (IgG) миеломного протеина, и протеин Бенс-Джонса у одних и тех же пациентов имеют одинаковую аминокислотную последовательность, а также похожие спектрофлуорометрические свойства, одинаковую молекулярную массу, они идентично проявляли себя при хроматографии с карбоксиметилцеллюлозой и электрофорезе в крахмальном геле, имели тот же самый профиль при ультрацентрифугировании и такую же тепловую растворимость.

По-видимому, следующим после Г. Бенс-Джонса врачом, обратившим внимание на связь размягчения костей с выделением большого количества белка с мочой, был В. Кюнн. В 1883 г. он описал 40-летнего пациента с жалобами на боли в позвоночнике и его искривление. По

мнению В. Кюнна, он страдал остеомаляцией. Из мочи пациента удалось выделить белок, который по своим свойствам был подобен описанному Г. Бенс-Джонсом. В. Кюнн назвал это явление «альбумозурия» [6].

Несколько ранее, в 1873 г., фон Рустийский, работавший в лаборатории Ф. фон Реклингхаузена (F. von Recklinghausen), описал пациента с множественными костными опухолями, локализованными в костях черепа, ребрах и плечевой кости. Всего опухолей было 8. Фон Рустийский сделал описание клеток, составляющих опухолевые образования, из которого понятно, что это были плазматические клетки [5].

Однако ясность в клиническую картину заболевания внесло историческое описание доктора О. Калера, который являлся профессором медицинской клиники в немецком университете в Праге, а затем профессором Венского университета. Он описал историю болезни 46-летнего врача по имени Лус. Жалобы последнего были типичны для больного ММ: боли в грудной клетке, слабость, кости стали мягкими на ощупь, появилась бледность кожных покровов. В декабре 1885 г. Лус был осмотрен О. Калером, который отметил анемию, выраженный кифоз, мягкость многих костей и «альбумозурию». Белок в моче имел те же характеристики, что и описанный Г. Бенс-Джонсом. В положении стоя у больного нижние ребра пальпировались в области подвздошного сочленения. Имели место повторяющиеся бронхиальные инфекции и кровохаркание. В последующий год кифоз в области верхнего грудного отдела позвоночника нарастал и рост снижался ежемесячно, больной стал похож на карлика; подбородок давил на грудину с последующим образованием язвы от пролежня [7]. 26 августа 1887 г., через 8 лет от возникновения первых признаков болезни, Лус умер. При аутопсии выявлена гепатоспленомегалия; ребра были мягкими и ломались даже от минимального усилия; в ребрах и грудных позвонках были отмечены красновато-серые массы. При микроскопическом исследовании наблюдались большие круглые клетки, из которых состояла опухоль. Интересно отметить, что пациент потреблял большое количество жидкости, а также постоянно принимал бикарбонат натрия. Это, возможно, могло предотвратить почечную недостаточность.

Разумеется, применяемые в XIX столетии методы лечения больных ММ были исключительно симптоматическими. По современным представлениям подобные методы относятся к поддерживающей терапии. При этом обращает на себя внимание достаточно хорошая выживаемость пациентов. Приведенные выше цифры продолжительности жизни (2, 4, 8 лет), конечно, не являются поводом для пересмотра имеющихся стандартов терапии. Но если сравнить их со средней продолжительностью жизни таких пациентов в настоящее время (36—40 мес), требуются некоторые объяснения. Поскольку объяснить это четко невозможно, необходимо каждый раз взвешивать потенциальный риск и возможную пользу от полихимиотерапии, а также сопоставлять их с возможным вредоносным действием заболевания у конкретного пациента.

Таким образом, после описания О. Калера стало понятно, что выявлена новая нозологическая форма, характеризующаяся размягчением костей, иногда с опухолевидными образованиями, и протеинурией. Клетки, представляющие собой субстрат опухоли, были однотипными в различных описаниях. Это дало основание в последующем назвать вновь описанное заболевание болезнью Рустийского—Калера, хотя, возможно, их вклад в «открытие» ММ не был наибольшим.

Отдельного описания заслуживает субстрат опухоли — плазматические клетки. Термин «плазматическая клетка» был предложен Вальдейром (Waldeyer) в 1875 г., но описанные им клетки мало напоминали плазматические, а скорее походили на тканевые мастоциты. Точное описание плазматических клеток было дано Каджалом (Cajal) в 1890 г. при изучении сифилитических кондилом; он установил, что неокрашенная перинуклеарная

область содержит аппарат Гольджи. В 1891 г. П. Унна (P. Unna) использовал термин «плазматические клетки» при описании клеток, обнаруженных в коже больных красной волчанкой. Однако точно не известно, были ли эти клетки действительно плазматическими. В 1895 г. Т. Маршалко [8] описал характерные черты плазматических клеток, включая плотный хроматин, эксцентрическое расположение ядра, слабоокрашенную перинуклеарную область и сферическую (или неправильной формы) цитоплазму.

Особый интерес представляет история уточнения природы и свойств протеина Бенс-Джонса. В 1937 г. А. Тизелиус использовал электрофоретическую технику для разделения сывороточных глобулинов на 3 компонента, которые были обозначены как α , β и γ . Интересно, что эта статья, которая привела автора к получению Нобелевской премии и впоследствии к председательству в Нобелевском комитете, изначально была отвергнута биохимическим журналом [10]. До 1960 г. термин « γ -глобулин» использовался для обозначения любого протеина, который мигрирует в регион γ электрофоретической модели. Сейчас эти протеины обозначают как IgG, IgA, IgM, IgD и IgE. В 1939 г. Лонгсворт (Longsworth) применил электрофорез при изучении ММ и указал на типичную вершину с узким основанием (похожую на церковный шпиль). В 1953 г. Грабар и Вильямс (Grabar, Williams) описали метод иммуноэлектрофореза, который облегчил диагностику ММ. Иммунофиксация, или прямой электрофорез, был описан Вильсоном (Wilson) в 1964 г., когда он применил антисыворотку на поверхности агара сразу после завершения электрофореза.

Первым химиотерапевтическим средством, эффективность которого в лечении больных ММ была показана, являлся уретан. В 1947 г. Н. Алвол [11] описал исчезновение протеинурии и уменьшение числа плазматических клеток в костном мозге с 33% до нормы у больного ММ, получавшего уретан. Однако в рандомизированных исследованиях, проведенных в дальнейшем, терапия уретаном не приводила к достоверному увеличению продолжительности жизни пациентов, а по некоторым параметрам даже ухудшала прогноз.

Отдельного упоминания заслуживает вклад российских ученых в исследование ММ. Общепризнанными являются следующие факты. Прижизненное исследование пункта костного мозга, предложенное в 1929 г. профессором Ленинградской военной-медицинской академии М. И. Аринкиным [9], лежит в основе диагностики не только ММ, но и всех других заболеваний системы крови. Открытие в 1958 г. группой ученых Онкологического центра 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 МР [12]. Только через 4 года после открытия российских ученых Д. Бергсагел описал эффективное применение мелфалана у таких пациентов [13].

Неизвестно почему, но среди англоязычных гематологов принято считать, что термин «болезнь Рустийского—Калера» для обозначения ММ наиболее употребим в России [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. **Macintyre W.** Case of mollities and fragilitas ossium, accompanied with urine strongly charged with animal matter. *Med. Chir. Trans. Lond.* 1850; 33: 211—232.
2. **Dalrymple J.** On the microscopical character of mollities ossium. *Dublin Quart. J. Med. Sci.* 1846; 2: 85—95.
3. **Kyle R. A.** Henry Bence Jones: physician, chemist, scientist and biographer: a man for all seasons. *Br. J. Haematol.* 2001; 115: 13—18.
4. **Korngold L., Lipari R.** Multiple-myeloma proteins. III. The antigenic relationship of Bence Jones proteins to normal gamma-globulin and multiple-myeloma serum proteins. *Cancer (Philadelphia)* 1956; 9: 206—272.

5. **Von Rustizky J.** Multiple myeloma. Dtsch. Z. Chir. (Berl.) 1883; 3: 162—172.
6. **Kuhne W.** Ueber Hemialbumose im Harn. Z. Biol. (Munich) 1883; 19: 209—227.
7. **Kahler O.** Zur Symptomatologie des multiples Myeloms: Beobachtung von Albumosurie. Prag. Med. Wschr. (Prague) 1889; 14: 33—45.
8. **Marschalko T.** Ueber die sogenannten Plazmazellen, ein Beitrag zur Kenntniss der Herkunft der entzündlichen Infiltrationszellen. Arch. Dermatol. Syphil. (Wien) 1895; 30: 241.
9. **Arinkin M. I.** Die intravitale Untersuchungsmethodik des Knochenmarks. Folia Haematol. (Lpz.) 1929; 38: 233—240.
10. **Tiselius A., Kabat E. A.** An electrophoretic study of immune sera and purified antibody preparation. J. Exp. Med. 1939; 69: 119—131.
11. **Alwall N.** Urethane and stilbamidine in multiple myeloma: report on two cases. Lancet 1947; 2: 388—389.
12. **Blokhin N., Larionov L., Perevodchikova N.** et al. Clinical experiences with sarcolysin in neoplastic diseases. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958; 68: 128—132.
13. **Bergsagel D. E., Sprague C. C., Austin C., Griffith K. M.** Evaluation of new chemotherapeutic agents in the treatment of multiple myeloma. IV. L-phenylalanine mustard (NSC-8806). Cancer Chemother. Rep. 1962; 21: 87—99.
14. **Gahrton G., Durie G. M., Samson D. M.** Multiple myeloma and related disorders. London: Arnold; 2004. 466.