

# Абдоминальный болевой синдром как манифестация миелопролиферативного заболевания

© О.К. ЛЕВЧЕНКО, М.А. СОКОЛОВА, Э.Г. ГЕМДЖЯН, В.Г. САВЧЕНКО

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) — гетерогенная группа заболеваний системы крови клонального происхождения с избыточной пролиферацией миелоидных клеток костного мозга, характеризующихся присутствием соматических мутаций. Боль при МПЗ весьма разнородна: это цефалгии, абдоминальные боли различной окраски и локализации, эритромелалгии, почечные колики, подагрические боли. Кроме того, возможно появление кожного зуда. Диагностика МПЗ часто затруднительна и отсрочена, в связи с этим пациенты с абдоминалгиями проходят «долгий путь» до начала эффективной терапии.

**Цель исследования** — изучить характер абдоминальной (вызванной тромбозами) боли, по наличию которой можно заподозрить МПЗ.

**Материал и методы.** В проспективное исследование, проведенное в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России в 2018—2019 гг., включен 31 пациент с МПЗ, которые сопровождались абдоминальной болью. Изучены различные характеристики боли и способы ее лечения. Использовали опросник боли Мак-Гilla (MPQ), опросник по выявлению невропатической боли.

**Результаты.** В исследование вошли 20 женщин и 11 мужчин. Медиана возраста женщин 43 года, мужчин 36 лет. Пациентам установлены следующие диагнозы: МПЗ неуточненное, истинная полиситемия, идиопатический тромбоз, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз. Во всех случаях дебютом заболевания была абдоминальная. Клиническая картина включала в себя тромбозы портальной вены, селезеночной вены, синдром Бадда—Киари, характерные для МПЗ изменения в периферической крови, у большинства (85%) Jak2V617F позитивный. Интенсивность боли по 10-балльной числовой рейтинговой шкале (NRS) была от 5 баллов и выше. Наиболее частая локализация боли: эпигастрий — 31%, подвздошная область — 19%, правое и/или левое подреберье — 25%. Все пациенты характеризовали боль как сжимающую, тянущую и ноющую. Невропатическая боль не выявлена. Некоторые пациенты длительно получали лечение у различных специалистов. Время до установления диагноза и начала антикоагулянтной терапии составляло максимально 365 дней, в среднем 1—1,5 мес. Эффект от обезболивающих препаратов отсутствовал, при этом отмечен регресс боли после начала антикоагулянтной терапии.

**Вывод.** Миелопролиферативные заболевания являются достаточно редкой нозологической группой; установление диагноза связано с существенными трудностями. Знание картины болевых ощущений позволяет избежать диагностических ошибок и осложнений, вовремя заподозрить заболевание, установить верный диагноз и проводить патогенетическую терапию, в том числе для обезболивания.

**Ключевые слова:** боль, абдоминальная, миелопролиферативные заболевания, обезболивание, антикоагулянты.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Левченко О.К. — <https://orcid.org/0000-0003-1425-4370>

Соколова М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>

Гемджян Э.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Савченко В.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**Автор, ответственный за переписку:** Левченко О.К. — e-mail: levchenkokp@rambler.ru

## КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Левченко О.К., Соколова М.А., Гемджян Э.Г., Савченко В.Г. Абдоминальный болевой синдром как манифестация миелопролиферативного заболевания. Российский журнал боли. 2020;18(2):20–24. <https://doi.org/10.17116/pain20201802120>

## Abdominal pain syndrome as a manifestation of myeloproliferative disease

© О.К. LEVCHENKO, М.А. SOKOLOVA, Е.Г. GEMDZYAN, В.Г. SAVCHENKO

National Research Center for hematology, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**Introduction.** Introduction Myeloproliferative neoplasms (MPN) are a heterogeneous group of diseases of a system of clonal origin with an excess of proliferation of myeloid bone marrow cells characterized by the presence of somatic mutations. The pain with MPN is very diverse: cephalgia, abdominal pains, stains and localization, erythromelalgia, renal colic, gouty pains, and itchy skin. Diagnosis of MPN is often difficult and delayed, which leads to prolonged therapy until effective therapy begins. The goal is to investigate the nature of abdominal (caused by thrombosis) pain, according to which MPN can be suspected.

**Material and methods.** A prospective study conducted at the National ResearchCenter for hematology, Moscow, Russian Federation in 2018—2019 included 31 patients with MPN occurring with abdominal pain. We studied various characteristics of pain, methods of treating pain. We used the McGill Pain Questionnaire (MPQ), a neuropathic pain questionnaire.

**Results.** Women-20, men-11. Median age: women — 43 years old, men — 36 years old. With the meaning of the diagnoses: MPN, not daily, true polycythemia, idiopathic thrombosis, essential thrombosis, primary myelofibrosis, debuted with abdominal pain. The clinical picture includes: portal vein thrombosis, splenic vein, Budd-Chiari syndrome, characteristic for MPN changes in peripheral blood, mostly (85%) Jak2V617F positive. The intensity of pain on a ten-point numerical rating scale (NRS) of 5 and above. The most frequent localization of pain: epigastrum — 31%, iliac region — 19%, right and/or left hypochondrium — 25%. All patients report pain as constricting, pulling, and aching. Neuropathic pain was not detected. Most patients underwent long-term treatment with various specialists. The time until diagnosis and the start of anticoagulant therapy is a maximum of 365 days, an average of 1—1.5 months. There was no effect of pain medication, and pain regresses were observed after the start of anticoagulant therapy.

**Conclusion.** MPN is a rather rare nosology, but it presents significant difficulties in making a diagnosis. Knowledge of the picture of pain allows you to avoid serious diagnostic errors and complications, suspect in time, establish the correct diagnosis and conduct research, pathogenetic therapy.

**Keywords:** pain, abdominal pain, myeloproliferative neoplasms, analgesia, anticoagulants.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Levchenko O.K. — <https://orcid.org/0000-0003-1425-4370>

Sokolova M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1682-7005>

Gemdzhyan E.G. — <https://orcid.org/0000-0002-8357-977X>

Savchenko V.G. — <https://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

**Corresponding author:** Levchenko O.K. — e-mail: levchenkokp@rambler.ru

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Levchenko OK, Sokolova MA, Gemdzhyan EG, Savchenko VG. Abdominal pain syndrome as a manifestation of myeloproliferative disease. *Russian journal of pain*. 2020;18(2):20–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/pain20201802120>

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) — гетерогенная группа заболеваний системы крови клонального происхождения с избыточной пролиферацией миелоидных клеток костного мозга, характеризующихся присутствием соматических «драйверных» мутаций [1]. К МПЗ относят три основные нозологии: истинную полицитемию (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) и эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ). Отличительной особенностью клинической картины МПЗ являются тяжелые нарушения гемостаза, которые могут проявляться как тромбозами, так и кровотечениями. Боль при МПЗ весьма разнородна: это цефалгии, абдоминальные боли различной окраски и локализации, эритромелалгии, почечные колики, подагрические боли. Кроме того, возможно появление кожного зуда [2]. Зачастую именно абдоминальные венозные тромбозы могут быть первыми проявлениями МПЗ [3].

Цель исследования — изучить характер абдоминальной (вызванной тромбозами) боли, по наличию которой можно заподозрить МПЗ.

#### Материал и методы

В проспективное исследование включен 31 пациент с МПЗ, которые имели абдоминальный болевой синдром и находились под наблюдением в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России за период с 2018 по 2019 г. С целью изучения характера боли использованы числовая рейтинговая шкала (NRS), опросник боли МакГилла (MPQ), включающий три шкалы: сенсорную (перечень ощущений боли), аффективную (воздействие боли на психику), шкалу, оценивающую интенсивность боли. Использовали также опросник Pain Detect для выявления невропатического компонента боли [4, 5].

Критерием включения в исследование был дебют заболевания в виде абдоминальной боли, обусловленной на-

личием верифицированной нозологической формы МПЗ: ИП, ПМФ, ЭТ. Идиопатический тромбоз, определяемый наличием мутации V617F гена Jak2 в качестве единственного диагностического критерия МПЗ, отнесен к латентным МПЗ.

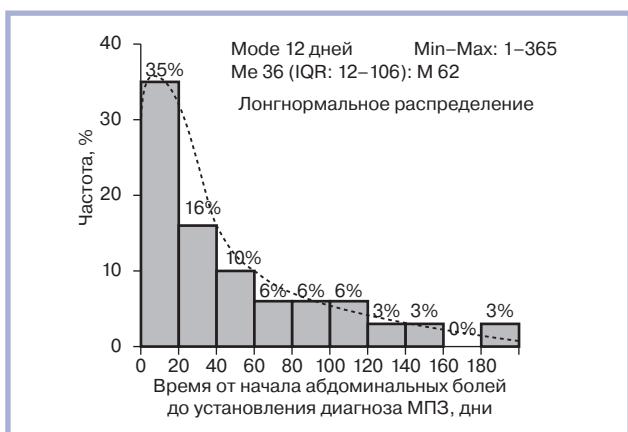
Учитывали такие показатели, как пол, возраст, присутствие мутации V617F гена Jak2, время от момента появления болей в животе до установления диагноза МПЗ, наличие оперативных вмешательств и других причин боли в животе, определение локализации боли, интенсивности боли по числовой ранговой шкале (NRS) от 0 до 10. Изучено связанное с болью поведение: были ли нарушения сна, как пациенты устранили боль, был ли эффект от терапии обезболивающими средствами и антикоагулянтами.

Статистический анализ. Для представления данных использованы медиана (Me) с межквартильным размахом (IQR), среднее арифметическое ( $M$ ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и мода (Mode). Эмпирические распределения представлены частотными гистограммами.

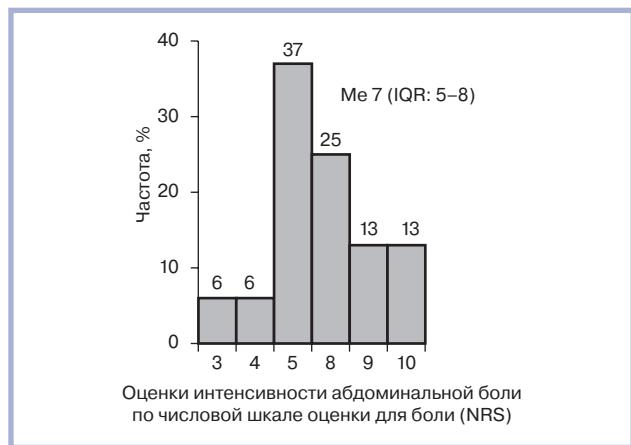
#### Результаты

В исследование вошли 20 женщин и 11 мужчин. Медиана возраста женщин 43 года, мужчин 36 лет. Пациенты распределены в соответствии со следующими подтипами МПЗ: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз и идиопатический тромбоз (МПЗ неуточненное). Клиническая картина включала в себя тромбозы портальной вены, селезеночной вены, синдром Бадда—Киари. Латентные МПЗ встречались в 56% случаев. Мутация Jak2V617F обнаружена у 85% пациентов.

Абдоминальная характеризовала дебют заболевания у данной когорты больных. Локализация боли различная: эпигастрис — 31%, подвздошная область — 19%, правое и/или левое подреберье — 25%, околопупочная область — 6%, также встречалось сочетание двух областей (эпигастрис и подреберье или подвздошная область).



**Рис. 1. Распределение времени от первых симптомов абдоминальных болей до установления диагноза миелопролиферативного заболевания.**

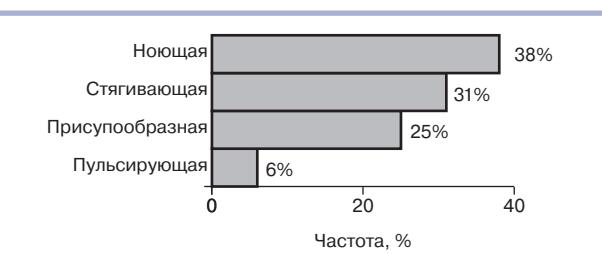


**Рис. 2. Частота различных оценок интенсивности абдоминальной боли по числовой шкале оценки боли (NRS) у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями.**

Многие пациенты длительно получали лечение у разных специалистов. Время до установления диагноза и начала антикоагулянтной терапии составляло максимально 365 дней, в среднем 1–1,5 мес (рис. 1). В ходе длительного диагностического поиска некоторые пациенты перенесли хирургические вмешательства (в том числе диагностическую лапароскопию).

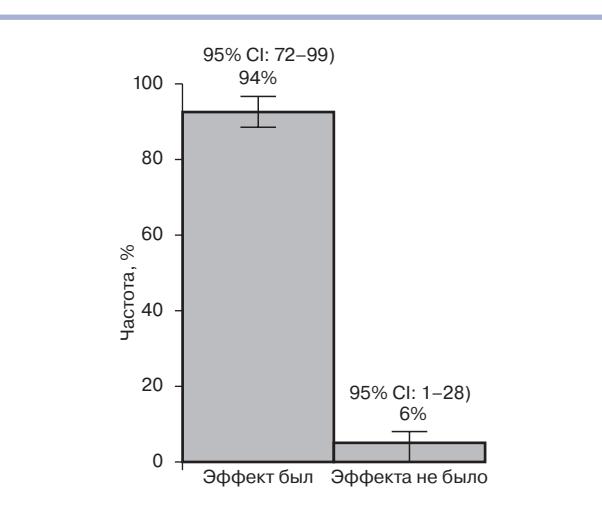
Характер боли приступообразный (44%) и постоянный (56%). Интенсивность боли (рис. 2) по 10-балльной числовой рейтинговой шкале от 5 баллов и выше (боль чаще соответствовала умеренной и сильной).

Несмотря на то что с помощью опросника МакГилла выявлено, что индекс частоты выделенных дискрипторов и ранговый индекс боли были относительно невелики (это указывает на скучную характеристику и яркость боли), отмечена определенная «картина» боли у пациентов с МПЗ. По данным сенсорной шкалы, не отмечалось большого разнообразия дискрипторов боли, однако все реципиенты практически единогласно характеризовали боль как сжимающую, тянущую и ноющую (рис. 3). По данным аффективной шкалы, все пациенты склонялись к одной дефиниции: боль утомляет и обессиливает.



**Рис. 3. Частота различных характеристик боли, вызванной абдоминальными тромбозами при миелопролиферативных заболеваниях (n=31).**

Результаты опроса пациентов по сенсорной шкале опросника МакГилла (MPQ).



**Рис. 4. Соотношение числа пациентов с абдоминальными болями, получивших и не получивших обезболивающий эффект от антикоагулянтов.**

В результате анализа шкалы Pain Detect выясниено, что ни один из пациентов не указывал на наличие невропатической боли. Примерно в 20% случаев пациенты отмечали диспепсические расстройства (тошнота, изжога), что также затрудняло диагностику. Пациенты принимали различные анальгетические препараты, которые либо назначали себе сами, либо их назначал врач (хирург, терапевт). В качестве средства от боли пациенты принимали (в среднем 1 раз в неделю) преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, трамадол. У всех пациентов из-за боли нарушался сон.

На вопрос «Насколько способен «снять» боль используемый Вами анальгетик?» лишь 1 пациент ответил, что ощущал эффект, остальные сообщили, что боль после приема анальгетиков практически не отступала. При этом почти все пациенты отметили регресс боли после начала патогенетического лечения — антикоагулянтной терапии (рис. 4).

## Обсуждение

Болевой синдром у пациентов с МПЗ в большинстве случаев патогенетически обусловлен тромботическими ос-

ложнениями. Возможны различные локализации формирования тромбов: вены нижних конечностей, церебральные и абдоминальные вены [2]. Тромбозы последних могут развиваться в дебюте МПЗ и являться причиной интенсивных болей животе, которые трудно поддаются диагностике и лечению, приводят к длительным «скитаниям» пациента по лечебным учреждениям, неконтролируемому приему анальгетиков, полипрагмазии. Тромбообразование в брюшной полости может происходить в экстра- и интрапеченочных венах с симптомами синдрома Бадда—Киари, в портальной системе с вовлечением селезеночной, мезентериальных вен [3]. Подобная клиническая картина чаще встречается у молодых пациентов, преимущественно женщин, может протекать без характерных изменений в периферической крови, что существенно затрудняет диагностику. Абдоминальные венозные тромбозы нередко осложняются циррозом печени, рецидивирующими тромбозами, что объясняет высокую смертность у данной категории пациентов. При ПМФ ведущим симптомом является спленомегалия, обуславливающая чувство тяжести в левом подреберье, ощущение давления в желудке и кишечнике, периодически возникающие острые боли в животе (острые инфаркты селезенки или периспленит) [1]. Повышенное образование гранулоцитов, в том числе базофилов, сопровождается появлением так называемых миелопролиферативных симптомов, к которым относятся кожный зуд, а также возможно нарушение уратового обмена — гиперурикемия с клиническими проявлениями в виде мочекислого диатеза, подагры или подагрической полиартралгии. Повышенное образование тромбоцитов и нарушение их функциональных свойств приводят к эритромелалгии, что, безусловно, увеличивает риск развития других, особенно тромботических осложнений у больных с ИП и ЭТ [3].

Применение различных классов анальгетических препаратов оказывается неэффективным при лечении боли при МПЗ. Кроме того, большинство пациентов с МПЗ на ранних стадиях получают различные анальгетики, которые могут осложнить течение заболевания. Больные МПЗ имеют высокий риск как тромбозов, так и кровотечений различных локализаций [2]. На первом месте среди геморрагических осложнений стоят пищеводно-желудочные кровотечения, связанные с язвами желудка и двенадцатиперстной кишки, а также с варикозным расширением вен пищевода (проявления портальной гипертензии). Использование неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов способно усилить гипокоагуляцию путем дезагрегации тромбоцитов и отрицательно воздействовать на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, резко увеличивая риск развития пищеводно-желудочного кровотечения. Учитывая высокий риск возникновения тромботических осложнений и высокую частоту артери-

альной гипертензии у больных МПЗ, не следует использовать также группу селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (ингибиторов ЦОГ-2). Интервенционные методы обезболивания с применением инвазивных технологий — лечебно-диагностических блокад, эпидуральных инъекций, интратекальных помп, нейромодуляции — также не рекомендованы в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений [6]. Печеночная недостаточность, развивающаяся на фоне абдоминальных тромбозов (особенно при синдроме Бадда—Киари), является основанием для ограничения использования таких неопиоидных анальгетических препаратов центрального действия, как параацетамилофенол (парацетамол) — группа анилидов и селективного активатора нейрональных калиевых каналов — флутилтина, а также метамизола натрия [7].

Таким образом, у пациентов с МПЗ назначение анальгетической терапии нецелесообразно и неэффективно. При обнаружении тромбозов абдоминальных вен необходимо проводить тщательный онкопоиск, генетическое исследование на наличие точечной мутации V612F гена JAK2 (замена валина на фенилаланин в положении 617), в случае отрицательного результата — мутации генов CALR и MPL, а также скрининг на наличие тромбофилии. Учитывая патогенез развития болевого синдрома, следует отметить, что единственным верным способом, быстро действующим и эффективно устраняющим болевые ощущения у пациентов с МПЗ, является патогенетическое лечение. Последнее включает в себя назначение дезагрегантов, прямых антикоагулянтов, антикоагулянтов непрямого действия (варфарин), а также циторедуктивное лечение (гидроксикарбамид, препараты интерферона альфа-2β, тромбoreдуктин) [1, 2].

## Заключение

Диагностика миелопролиферативных заболеваний, дебют которых проявился абдоминальным синдромом, вызывает значительные трудности у врачей различных специальностей. Знание картины болевых ощущений при миелопролиферативных заболеваниях позволяет избежать серьезных диагностических ошибок и осложнений, вовремя начать лечение.

### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — О.Л.

Сбор и обработка материала — М.С.

Статистический анализ данных — Э.Г.

Написание текста — О.Л.

Редактирование — В.С.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. Савченко В.Г. М.: Практика; 2018.  
*Algoritmy diagnostiki i protokoly lecheniya zabolеваниj sistemy krovi.* Pod red. Savchenko V.G. M.: Practica; 2018. (In Russ.).
- Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А., Байков В.В., Виноградова О.Ю., Голенков А.К.,

Грицаев С.В., Зарицкий А.Ю., Капланов К.Д., Ломана Е.Г., Мартынкевич И.С., Морозова Е.В., Поспелова Т.И., Соколова М.А., Судариков А.Б., Туркина А.Г., Шатохин Ю.В., Савченко В.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии РН-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полигемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз) (редакция 2018). *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(3):275-315.

- Melikyan AL, Kovrigina AM, Subortseva IN, Shuvaev VA, Afanasiev BV, Ageeva TA, Baikov VV, Vinogradova OYu, Golenkov AK, Gritsaev SV, Zaitsky AYu, Kaplanov KD, Lomaia EG, Martynkevich IS, Morozova EV, Pospelova TI, Sokolova MA, Sudarikov AB, Turkina AG, Shatokhin YuV, Savchenko VG. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of Ph —negative myeloproliferative neoplasms (polycythemia vera, essential thrombocythemia, primary myelofibrosis) (Edition 2018). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2018;63(3):275–315. (In Russ.). <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.51.88.001>
3. Kalala F, Mamara A, Ioannou M, Speletas M. Transient ischemic attacks as the first presentation of JAK2-V617F positive chronic myeloproliferative neoplasm. *Hematology Reports*. 2012;4(2):12. <https://doi.org/10.4081/hr.2012.e12>
4. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care and Research*. 2011;63(11):240–252. <https://doi.org/10.1002/acr.20543>
5. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В., Балызин В.А., Баранцевич Е.Р., Баринов А.Н., Барулин А.Е., Бельская Г.Н., Быков Ю.Н., Данилов А.Б., Доронина О.Б., Древаль О.Н., Евсеев М.А., Загорулько О.И., Исагулян Э.Д.
- Калинский П.П., Каракулова Ю.В., Карапеев А.Е., Копенкин С.С., Курушина О.В., Медведева Л.А., Парфенов В.А., Сергиенко Д.А., Строков И.А., Хабиров Ф.А., Широков В.А. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Бол.* 2018;12(4):5–41.
- Davydov OS, Jahn NN, Kukushkin ML, Churjukanov MV, Abuzarova GR, Amelin AV, Balyazin VA, Barantsevich ER, Barinov AN, Barulin AE, Bel'skaya GN, Bykov YuN, Danilov AB, Doronina OB, Dreval ON, Evseev MA, Zagorulko OI, Isagulyan ED, Kalinsky PP, Karakulova YuV, Karateev AE, Kopenkin SS, Kurushina OV, Medvedeva LA, Parfenov VA, Sergienko DA, Strokov IA, Khabirov FA, Shirokov VA. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Bol'*. 2018;12(4):5–41. (In Russ.). <https://doi.org/10.25731/RASP.2018.04.025>
6. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Гемджаян Э.Г., Городецкий В.М. Тромбоцитопения и послеоперационное обезболивание. *Аnesteziologya i reanimatologiya*. 2014;59(5):27–32.
- Levchenko OK, Shulutko EM, Gemdzhan EG, Gorodeckij VM. Thrombocytopenia and postoperative analgesia. *Anesteziologya i reanimatologiya*. 2014;59(5):27–32. (In Russ.).
7. Minsart C, Liefferinckx C, Lemmers A, Dressen C, Quertinmont E, Leclercq I, Devière J, Moreau R, Gustot T. New insights in acetaminophen toxicity: HMGB1 contributes by itself to amplify hepatocyte necrosis *in vitro* through the TLR4-TRIF-RIPK3 axis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):5557. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61270-1>

Поступила 28.04.20

Received 28.04.20

Принята к печати 03.05.20

Accepted 03.05.20