

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-224-232>

Болевой синдром при множественной миеломе (результаты одноцентрового исследования)

М.В. Соловьева, М.В. Соловьев, Э.З. Иругова, А.А. Старцев, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова, Л.П. Менделеева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Майя Валерьевна Соловьева solomaiia@yandex.ru

Введение. Одним из наиболее частых симптомов множественной миеломы (ММ) является боль. Костные боли наблюдаются у 60–80 % пациентов в дебюте заболевания. Нередко встречается при ММ и нейропатический болевой синдром.

Цель исследования – охарактеризовать болевой синдром при ММ в дебюте заболевания и на различных этапах терапии.

Материалы и методы. С января 2019 г. по октябрь 2021 г. в ретроспективное одноцентровое исследование были включены 105 пациентов (49 мужчин, 56 женщин) с впервые диагностированной симптоматической ММ в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 58,5 года). Индукционную терапию всем больным выполняли бортезомибсодержащими схемами. Высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) провели 44 больным. Для анализа таблиц сопряженности применяли критерий Фишера–Фримана.

Результаты. Болевой синдром различной степени выраженности в дебюте ММ отмечался у 83 % больных. Медиана времени от начала боли до диагностики гемобластоза составила 120 дней. У 62,5 % пациентов с поражением почек и болевым синдромом до диагностики ММ применялись обезболивающие препараты (в основном нестероидные противовоспалительные средства). У пациентов с болевым синдромом по сравнению с больными без такового в дебюте ММ достоверно чаще выявляли патологические переломы ($p = 0,01$), костные плазмоцитомы ($p = 0,0001$), гиперкальциемию ($p = 0,03$), диагностировали III стадию по классификации Durie–Salmon ($p = 0,021$). Частота развития периферической токсической полинейропатии составила 35 %. Полная регрессия симптомов полинейропатии отмечена у 19 % больных, значительное их уменьшение – еще в 62 % случаев. Основным проявлением болевого синдрома на этапе ауто-ТГСК были боли в полости рта вследствие мукозита различной степени выраженности.

Заключение. На госпитализацию в НМИЦ гематологии направляются больные преимущественно с III стадией ММ (86 % пациентов). При этом у 83 % из них заболевание сопровождается выраженным болевым синдромом. Более чем у трети больных (35 %) развивалась бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия. Для обезболивания в стационаре применяются опиоидные анальгетики, показания к назначению которых зафиксированы у 45 и 41 % больных ММ во время индукционной терапии и ауто-ТГСК соответственно.

Ключевые слова: множественная миелома, периферическая полинейропатия, плазмоцитома, анальгезия

Для цитирования: Соловьева М.В., Соловьев М.В., Иругова Э.З. и др. Болевой синдром при множественной миеломе (результаты одноцентрового исследования). Онкогематология 2024;19(3):224–32.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-224-232>

Pain syndrome in multiple myeloma (results of a single-center study)

M. V. Soloveva, M. V. Solovev, E. Z. Irugova, A. A. Startsev, N. K. Arutyunyan, A. A. Krayzman, A. V. Abakumova, L. P. Mendeleeva

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zykovskiye Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Maiia Valerievna Soloveva solomaiia@yandex.ru

Background. One of the most common symptoms of multiple myeloma (MM) is pain. Bone pain is observed in 60–80 % of patients at the disease onset. Neuropathic pain syndrome is also often found in MM.

Aim. To characterize the pain syndrome in MM at the disease onset and various therapy stages.

Materials and methods. From January 2019 to October 2021 a retrospective single-center study included 105 patients with newly diagnosed symptomatic MM (49 men, 56 women) aged from 26 to 83 years (median 58.5). Induction therapy in all patients was performed with bortezomib-containing regimens. High-dose chemotherapy with autologous

hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) was performed in 44 patients. The Fisher–Freeman test was used to analyze contingency tables.

Results. Pain syndrome of varying severity at the onset of MM was observed in 83 % of patients. The median time from the onset of pain to the diagnosis of MM was 120 days. In 62.5 % of patients with kidney damage and pain, analgesics (mainly nonsteroidal anti-inflammatory drugs) were used before the diagnosis of MM. In patients with pain syndrome, compared with patients without it, at the onset of MM, pathological fractures ($p = 0.01$), bone plasmacytomas ($p = 0.0001$), hypercalcemia ($p = 0.03$) were significantly more often detected, and stage III was diagnosed according to Durie–Salmon ($p = 0.021$). The incidence of peripheral toxic polyneuropathy was 35 %. Complete regression of polyneuropathy symptoms was observed in 19 % of patients, and a significant decrease – in another 62 % of cases. The main manifestation of pain syndrome during auto-HSCT was pain in the oral cavity due to mucositis of varying severity.

Conclusion. Our study showed that MM patients mainly with stage III (86 % of cases) are referred for hospitalization to the National Medical Research Center for Hematology. Moreover, in 83 % of them the disease is accompanied by severe pain. More than a third of patients (35 %) developed bortezomib-induced peripheral polyneuropathy. Opioid analgesics are used for pain relief in the hospital, the indications for which were recorded in 45 % and 41 % of patients with MM during induction therapy and auto-HSCT, respectively.

Keywords: multiple myeloma, peripheral polyneuropathy, plasmacytoma, analgesia

For citation: Soloveva M.V., Solovev M.V., Irugova E.Z. et al. Pain syndrome in multiple myeloma (results of a single-center study). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):224–32. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-224-232>

Введение

Одним из наиболее частых симптомов множественной миеломы (ММ) является боль. Патогенетически различаются 2 вида боли — ноцицептивная, возникающая вследствие стимуляции тканевых рецепторов, и нейропатическая, ассоциированная с вовлечением центральной или периферической нервной системы.

При ММ наиболее распространенным примером ноцицептивного болевого синдрома служат костные боли, возникающие у 60–80 % больных в дебюте и практически во всех случаях прогрессирования заболевания [1–3]. В американском исследовании, опубликованном в 2003 г., авторы проанализировали частоту клинических признаков у 1027 пациентов с впервые диагностированной ММ [2]. Исследователи показали, что частота развития болевого синдрома в костях составила 58 %. По данным F. Coluzzi и соавт., костные боли встречаются у 70–80 % пациентов с ММ, переломы — у 50–60 %, гиперкальциемия — у 15 % [1].

Нейропатические болевые синдромы также нередки при ММ — это и периферическая полинейропатия (лекарственно-индуцированная или парапротеин-ассоциированная), и постгерпетическая невралгия [1]. Очевидно, что ранняя диагностика парапротеинемического гемобластоza может способствовать снижению частоты болевого синдрома в дебюте ММ, костных осложнений и паранеопластических проявлений.

Применение современных противоопухолевых препаратов в сочетании с высокодозными методами привело к значимому улучшению результатов лечения ММ. В США за последние десятилетия 5-летняя общая выживаемость больных ММ достигла 50 %, что сопоставимо с данными Российского регистра [4, 5]. В многоцентровом проспективном российском исследовании, в которое были включены более чем 3200 пациентов с ММ за 3-летний период (с 2015 по 2018 г.), 5-летняя общая выживаемость больных ММ составила 49 % [5].

Вместе с тем побочные эффекты противоопухолевой терапии снижают качество жизни. Так, более чем у трети пациентов с ММ отмечается бортезомиб-индуцированная периферическая полинейропатия [6–9]. Иммуносупрессия, вызванная противоопухолевым лечением, приводит к реактивации герпетической инфекции, и в ряде случаев развивается хронический болевой синдром вследствие постгерпетической невралгии. Пациенты на активном этапе лечения, а также при динамическом наблюдении подвергаются различным медицинским манипуляциям, вызывающим боль, степень выраженности которой варьирует от особенностей индивидуума.

В связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с онкологическими заболеваниями в научной литературе появилось понятие «синдром cancer survivor», характеризующийся хронической болью, усталостью, нарушением сна, депрессией, когнитивной дисфункцией [10]. Все больше внимания в мире уделяется оценке качества жизни больных ММ. Безусловно, наряду с противоопухолевой терапией должна осуществляться адекватная сопроводительная терапия, в частности анальгезия. Подбор обезболивающей терапии при ММ зависит от причин, лежащих в основе развития болевого синдрома. Патогенез костных поражений при ММ обусловлен нарушениями в лиганд-рецепторной системе RANK/RANKL/OPG. Сегодня в рутинной клинической практике используются 2 класса препаратов таргетного действия, способствующих улучшению метаболизма кости (бисфосфонаты, моноклональные антитела). Для обезболивания широко применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), однако ввиду нефротоксичности и других побочных эффектов их использование при ММ нецелесообразно. Основными препаратами для купирования костных болей являются опиоидные средства. Для терапии нейропатической боли используются

адьювантные анальгетики (антиконвульсанты, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины). В условиях реальной практики у пациента с ММ может одновременно присутствовать болевой синдром различного генеза и интенсивности, что требует комплексного мультидисциплинарного подхода к обеспечению адекватной анальгезии. Так, в лечении пациента с ММ для коррекции болевого синдрома целесообразно прибегать к консультации ортопеда, невролога, психиатра.

Таким образом, исследование различных проявлений болевого синдрома при ММ является актуальной проблемой.

Цель исследования — охарактеризовать болевой синдром при ММ в дебюте заболевания и на различных этапах терапии.

Материалы и методы

В ретроспективное одноцентровое исследование были включены 105 пациентов (49 мужчин, 56 женщин) с впервые диагностированной симптоматической ММ в возрасте от 26 до 83 лет (медиана 58,5 года), получавших лечение в отделении гематологии и химиотерапии парапротеинемических гемобластозов с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НМИЦ гематологии в период с января 2019 г. по октябрь 2021 г.

Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной рабочей группы по изучению миеломы (IMWG, 2014). Всем пациентам выполняли полный комплекс лабораторных исследований, необходимых для диагностики ММ. В целях оценки распространенности остеодеструктивного процесса проводили низкодозную компьютерную томографию костей скелета. Индукционную терапию всем больным выполняли бортезомибсодержащими схемами. Высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) проведена 44 больным. Для анализа таблиц сопряженности применяли критерий Фишера—Фримана.

Результаты

Наличие костных плазмочитом констатировано у 64 % пациентов, патологические переломы определялись в 50,5 % случаев. У 19 % больных отмечено поражение почек. Заместительная почечная терапия потребовалась 6,7 % (7 из 105) больных. Анемия (концентрация гемоглобина <100 г/л) диагностирована у 38 % больных. Частота гиперкальциемии в дебюте заболевания составила 17 %. Диагноз большинству пациентов устанавливали на продвинутых стадиях заболевания (III стадия по Международной системе стадирования (International Staging System, ISS) и классификации Durie—Salmon — 41 и 86 % больных соответственно).

Болевой синдром различной степени выраженности в дебюте ММ отмечался у 83 % (87 из 105) больных.

Наиболее часто боли локализовались одновременно в нескольких отделах позвоночника (30 % больных), пояснично-крестцовом (29 % случаев), грудном (23 %) отделах (рис. 1).

Из анамнеза известно, что время от начала боли до установления диагноза ММ варьировало от 20 дней до 3,5 года, медиана составила 120 дней. Более половины больных самостоятельно принимали анальгетики (как правило, НПВС) на этапе, предшествующем диагностике гемобластоза. НПВС в монорежиме применяли 58 % больных, другие 42 % пациентов получали сочетанную терапию по назначению врачей амбулаторного звена (НПВС в комбинации с антиконвульсантами или наркотическими анальгетиками). Медиана длительности обезболивающей терапии до установления диагноза ММ также составила 120 дней.

Отдельно обращено внимание на болевой синдром и необходимость обезболивания у больных ММ с поражением почек. Так, у 80 % (16 из 20) пациентов с миеломной нефропатией в дебюте ММ отмечался болевой синдром различной интенсивности. Применение НПВС самостоятельно или по назначению врачей амбулаторной службы зафиксировано в 62,5 % случаев. Медиана длительности анальгезии до диагностики ММ составила 90 дней.

Нами проанализированы некоторые клиничко-лабораторные параметры при госпитализации пациентов в НМИЦ гематологии в зависимости от наличия болевого синдрома в дебюте ММ (табл. 1). У пациентов с болевым синдромом по сравнению с больными без такового в дебюте ММ достоверно чаще выявляли патологические переломы ($p = 0,01$), костные плазмочитомы ($p = 0,0001$), гиперкальциемию ($p = 0,03$), диагностировали III стадию по классификации Durie—Salmon ($p = 0,021$).

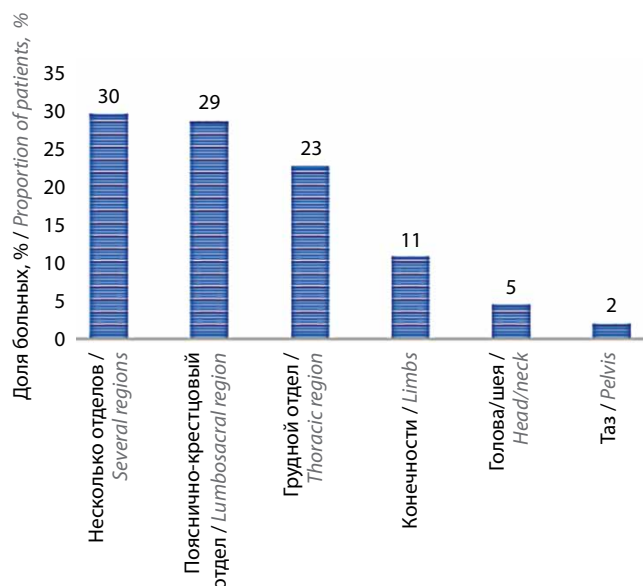


Рис. 1. Частота болевого синдрома различной локализации в дебюте множественной миеломы

Fig. 1. Frequency of pain in various localizations at the multiple myeloma onset

Таблица 1. Взаимосвязь болевого синдрома при множественной миеломе с некоторыми клинико-лабораторными параметрами
Table 1. Relationship between pain syndrome in multiple myeloma and some clinical and laboratory parameters

Параметр Parameter	Частота патологических симптомов у больных множественной миеломой, n (%) Frequency of pathological symptoms in patients with multiple myeloma, n (%)		p
	с болевым синдромом (n = 87) with pain syndrome (n = 87)	без болевого синдрома (n = 18) without pain syndrome (n = 18)	
Патологические переломы Pathological fractures	49 (56)	4 (22)	0,01
Плазмоцитомы Plasmacytomas	63 (72)	4 (22)	0,0001
Гиперкальциемия Hypercalcemia	18 (21)	0	0,03
III стадия по классификации Durie–Salmon Stage III according to Durie–Salmon	78 (90)	12 (67)	0,021
Анемия Anemia	33 (38)	7 (39)	1
Повышение активности лактатдегидрогеназы Increased lactate dehydrogenase level	42 (48)	10 (56)	0,613

На индукционном этапе 45 % пациентов с болевым синдромом нуждались в анальгезирующей терапии. С учетом побочных эффектов НПВС в стационаре назначались наркотические анальгетики. На рис. 2 представлена частота применения тех или иных анальгетических препаратов во время индукционной терапии при ММ. Так, половине пациентов в целях обезболивания выполнялась аппликация трансдермальной системы, содержащей фентанил. Введение промедола потребовалось 11 % больных, в единичных случаях применялся трамадол. Сочетание различных наркотических анальгетиков назначалось в 38 % случаев (чаще всего применялась комбинация фентанил + промедол). Длительность анальгезии не превышала 12 дней, медиана составила 2 дня. Таким образом, обезболивающая терапия наркотическими анальгетиками проводилась только в течение первого индукционного курса.

Мы попытались проанализировать, от чего зависела необходимость в назначении опиоидов. Больных ММ с болевым синдромом, в медицинских документах которых были доступны данные о проводимой анальгетической терапии (n = 83), разделили на 2 подгруппы: получавших (n = 25) или не получавших (n = 58) наркотические анальгетики. У пациентов обеих подгрупп были сопоставлены такие клинико-лабораторные параметры, как наличие патологических переломов, плазмоцитом, гиперкальциемии.

Предполагалось, что у пациентов, которым требовались наркотические анальгетики, будут достоверно чаще обнаружены переломы, плазмоцитомы или гиперкальциемия — параметры, отражающие большую опухолевую нагрузку и сопровождающиеся сильной болью. Однако эта гипотеза не подтвердилась — досто-

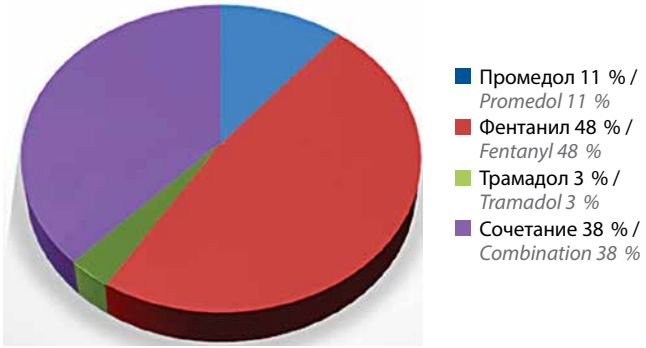


Рис. 2. Частота назначения анальгетических препаратов больным множественной миеломой на этапе индукционной терапии
Fig. 2. Frequency of analgesic drugs use in patients with multiple myeloma during induction therapy

верной разницы между 2 подгруппами не обнаружено (табл. 2).

Далее больные с показаниями к назначению наркотических обезболивающих средств (n = 25) были разделены на 2 подгруппы в зависимости от того, получали они один опиоидный анальгетик (n = 15) или их сочетание (n = 10). В подгруппах исследовались те же клинико-лабораторные параметры: наличие патологических переломов, плазмоцитом, гиперкальциемии. Достоверной разницы между подгруппами также не обнаружено — у пациентов обеих подгрупп с одинаковой частотой наблюдались патологические симптомы. Таким образом, закономерной взаимосвязи между тяжестью патологического процесса, развившегося при ММ, и необходимостью в назначении опиоидов не выявлено.

Другой вид боли, с которым часто сталкиваются пациенты с ММ, ассоциирован с токсической

периферической полинейропатией вследствие терапии бортезомибом. По данным настоящего исследования частота развития периферической полинейропатии составила 35 % (37 из 105 больных). У 30, 62 и 8 % больных зафиксирована I, II и III степень полинейропатии соответственно. В случае развития полинейропатии II и III степеней снижали дозу бортезомиба (65 %) или заменяли его препаратом 2-й линии (35 %). Более чем у половины пациентов (57 %) потребовалась комплексная терапия нейропатической боли, включающая препараты из группы антиконвульсантов, витаминов, метаболитических средств. Более чем у трети пациентов (35 %) назначение витаминов группы В в сочетании с тиоктовой кислотой позволило купировать симптомы. Монотерапия антиконвульсантами (прегабалин/габапентин) проводилась 8 % пациентов.

На рис. 3 указаны исходы периферической токсической полинейропатии у больных ММ.

У большинства пациентов (62 %) отмечалось уменьшение болевого синдрома и парестезий, полная регрессия проявлений полинейропатии отмечалась у 19 % больных. Сохранение симптомов, несмотря на специфическую терапию и прекращение лечения бортезомибом, наблюдалось в 6 % случаев.

Высокодозный этап лечения (предтрансплантационное кондиционирование мелфаланом в дозе 200 мг/м² с последующей ауто-ТГСК) выполнен 44 пациентам с ММ. Основным проявлением болевого синдрома на трансплантационном этапе были боли в полости рта вследствие мукозита. Мукозит I–II степеней отмечался у 75 % больных, III–IV степеней – у 25 %. При этом показания к назначению анальгетических препаратов отмечены у 41 % больных, которым выполнена ауто-ТГСК, т. е. несмотря на развитие мукозита II степени, часть пациентов получали обезболивающие средства ввиду крайне неудовлетворительного качества жизни, интенсивных жалоб на болевой синдром. Аппликация трансдермальной системы с фентанилом выполнена в 81 % случаев, введение промедола – в 19 %. Анальгетический препарат назна-

чался однократно 57 % больным, двукратно (2 аппликации системы с фентанилом или 2 инъекции промедола) – 43 %.

Далее мы провели сопоставление применения опиоидов у одних и тех же больных на этапах индукции и трансплантации (рис. 4). Оказалось, что большинству больных (63 %), которым не потребовалось назначение опиоидных анальгетиков на индукционном этапе лечения, также не вводились наркотические препараты и во время трансплантации. В то же время пациентам, получавшим наркотические анальгетики во время индукции, в половине случаев (56 %) назначались обезболивающие средства и на этапе ауто-ТГСК. Это наблюдение, безусловно, требует дальнейшего анализа на большей выборке пациентов. Тем не менее закономерность отражает многогранность феномена боли с наличием не только сенсорного, физиологического, но и когнитивного, поведенческого ее компонентов. Не случайно Международная ассоциация по изучению боли (IASP) акцентирует внимание как на физической, так и на эмоциональной ее природе [11].

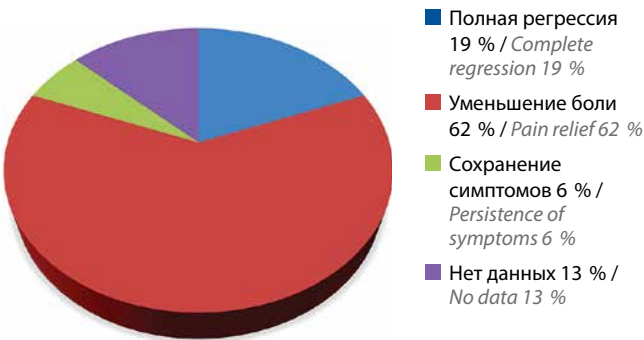


Рис. 3. Исходы периферической токсической полинейропатии при множественной миеломе
Fig. 3. Outcomes of peripheral toxic polyneuropathy in multiple myeloma

Таблица 2. Сопоставление клинико-лабораторных параметров с частотой применения наркотических анальгетиков

Table 2. Comparison of clinical and laboratory parameters with the frequency of narcotic analgesics use

Параметр Parameter	Частота патологических симптомов у больных множественной миеломой (n = 83), n (%) Frequency of pathological symptoms in patients with multiple myeloma (n = 83), n (%)		p
	с применением наркотических анальгетиков (n = 25) with narcotic analgesics (n = 25)	без применения наркотических анальгетиков (n = 58) without narcotic analgesics (n = 58)	
Патологические переломы Pathological fractures	17 (68)	29 (50)	0,15
Плазмочитомы Plasmacytomas	18 (72)	42 (72)	1
Гиперкальциемия Hypercalcemia	8 (32)	9 (16)	0,13

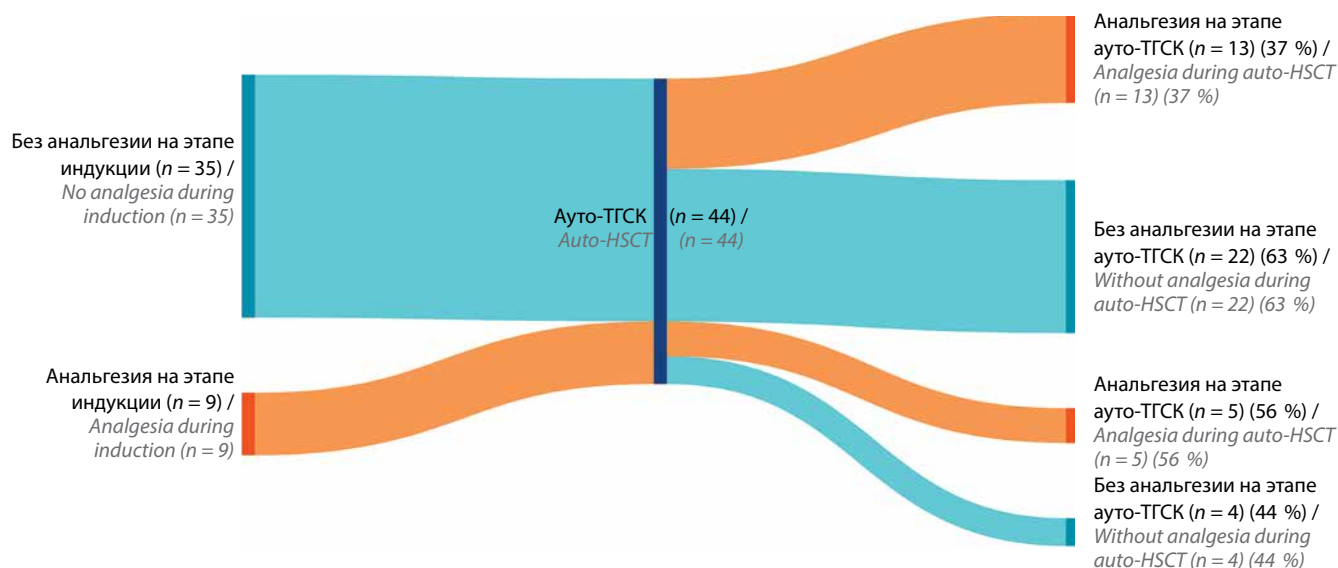


Рис. 4. Сопоставление назначения опиоидных анальгетиков на различных этапах терапии при множественной миеломе. Ауто-ТГСК — аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Fig. 4. Comparison of opioid analgesics use at different therapy stages in multiple myeloma. Auto-HSCT — autologous hematopoietic stem cell transplantation

Обсуждение

По данным исследования 2016 г., в котором проанализирована медицинская документация 4997 пациентов с ММ из 7 стран Европы, частота развития болевого синдрома в костях составила 61 % [3]. Эти значения согласуются с результатами другого крупного исследования из клиники Мейо, в котором представлено, что у 58 % больных в дебюте ММ отмечались костные боли различной степени выраженности [2]. По данным проведенного нами исследования, этот показатель выше — частота костных болей в дебюте ММ составила 83 %. У большинства больных заболевание диагностировано на продвинутых стадиях — в 86 % случаев определена III стадия по классификации Durie–Salmon, II и III стадии по ISS зафиксированы у 63 % больных. Согласно метаанализу в реальной клинической практике Европы также имеет место поздняя диагностика ММ — II и III стадии по классификации ISS установлены в 84 % случаев [3].

В литературе представлено, что гиперкальциемия отмечается у 10–19 % больных ММ, что согласуется с полученными нами данными (17 %) [2, 3]. Частота поражения почек (19 %) также сопоставима с результатами, представленными в зарубежных публикациях [11–14]. Мы обратили внимание на различия в частоте анемии, диагностируемой в дебюте ММ. Так, по данным литературы, опубликованным 20 лет назад, анемия фиксировалась у 70 % больных, однако в настоящей работе ее частота ниже — 38 % [2, 15]. Анализ более поздних источников литературы показал, что в настоящее время частота диагностики анемии в дебюте ММ — 39–45 %, что согласуется с полученными нами результатами [3, 16].

Высокие показатели частоты болевого синдрома, представленные в настоящей работе, указывают на

факт поздней диагностики ММ. Мы проанализировали длительность боли до установки диагноза ММ. Оказалось, что медиана времени болевого синдрома и анальгетической терапии составила 120 дней. В некоторых случаях пациенты с болью неясного генеза наблюдались у различных специалистов более 3 лет. Важно, что у 62,5 % пациентов с поражением почек и болевым синдромом до установления диагноза ММ применялись обезболивающие средства, при этом медиана длительности анальгезии составила 90 дней. В качестве обезболивающих препаратов в основном использовались НПВС. Вероятно, применение препаратов этой группы ввиду нефротоксичного действия усугубляло почечное повреждение. С учетом поздней диагностики ММ и длительного анамнеза болевого синдрома становится очевидной необходимость повышения онконастороженности у врачей первичного звена.

Закономерно, что болевой синдром достоверно чаще развивался у пациентов с патологическими переломами ($p = 0,01$), плазмоцитомами ($p = 0,0001$), гиперкальциемией ($p = 0,03$), III стадией по классификации Durie–Salmon ($p = 0,021$). Показания к обезболиванию на этапе индукционной терапии зафиксированы у 45 % пациентов. Ввиду побочных явлений НПВС препаратами выбора терапии болевого синдрома в гематологическом стационаре являются опиоидные анальгетики. Алгоритм обезбоживания при парапротеинемических гемобластозах предполагает назначение фентанила в виде трансдермальной системы в монорежиме или в сочетании с другими наркотическими препаратами. На фоне специфической противоопухолевой терапии уже ко 2-му курсу необходимость в назначении опиоидов исчезала ввиду снижения интенсивности болевого синдрома. По данным

научной литературы, в последние годы выявлен ряд многообещающих терапевтических мишеней, связанных с патогенезом остеодеструктивного синдрома при ММ (система RANK/RANKL/OPG). Тем не менее в рутинной клинической практике подходы к лечению болевого синдрома при ММ остаются прежними — специфическая противоопухолевая терапия, бисфосфонаты, моноклональные антитела, наркотические анальгетики [17].

В настоящей работе оценивалось, от чего зависит необходимость в обезболивании наркотическими препаратами на этапе индукционной терапии. Мы полагали, что у больных с показаниями к назначению опиатов будут чаще обнаружены признаки развернутого патологического процесса (переломы, плазмоцитомы или гиперкальциемия) по сравнению с пациентами с болью, но без необходимости в назначении наркотических средств. Такой закономерности не выявлено, как и не обнаружено достоверных различий в частоте развития переломов, плазмоцитом и гиперкальциемии между подгруппами больных, получавших наркотические анальгетики в монорежиме или в сочетании. Это заставляет задуматься об эмоциональном восприятии болевых раздражителей, болевом поведении конкретного человека. Важным положением является тот факт, что боль всегда субъективна. Вопросы восприятия боли у пациентов с ММ и ее связь с психоэмоциональным состоянием активно изучаются в настоящее время. Так, в 2020 г. опубликован метаанализ, включивший 11 исследований и 2432 пациента с ММ [18]. Авторы убедительно показали, что существует связь ощущения боли и усталости с состоянием депрессии у пациентов с ММ. В исследовании сделан вывод о том, что различные вмешательства при психологическом стрессе (как лекарственное воздействие, так и когнитивно-поведенческие методы) можно рассматривать как адъювантную стратегию терапии боли у этой категории больных.

По данным литературы, бортезомибиндуцированная полинейропатия — осложнение терапии, возникающее более чем у 30 % больных ММ. Так, по результатам рандомизированных исследований, частота развития полинейропатии всех степеней на этапе индукции составила 37 и 34,2 % у кандидатов и не кандидатов на ауто-ТГСК соответственно [7, 8]. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с общемировыми тенденциями — частота развития

полинейропатии составила 35 %. Бортезомибиндуцированная полинейропатия носит обратимый характер у большинства больных, однако симптомы могут сохраняться длительное время [19]. По результатам нашей работы полная регрессия симптомов отмечена у 19 % больных, значительное их уменьшение — у 62 %. При лечении бортезомибом появление первых симптомов полинейропатии диктует необходимость коррекции режима дозирования. Вместе с тем сегодня с учетом доступности не обладающих нейротоксичностью новых препаратов следует рассмотреть возможность замены бортезомиба на препараты 2-й линии при развитии полинейропатии с болевым синдромом [20].

Основная причина боли на этапе высокодозного трансплантационного лечения при ММ связана с развитием оральных мукозитов. Частота развития мукозита III–IV степеней составила 25 %, что согласуется с результатами, представленными в литературе [21]. В настоящем исследовании необходимость в назначении обезболивающих средств отмечена у 41 % больных на фоне миелотоксического агранулоцитоза после ауто-ТГСК. В условиях стационара в раннем посттрансплантационном периоде в качестве анальгетиков рассматриваются только опиоидные препараты. НПВС помимо своего нефротоксического действия обладают антиагрегантными свойствами, а также тормозят синтез простагландинов в очаге воспаления, что на фоне миелотоксического агранулоцитоза может привести к фатальным осложнениям — кровотечениям, прорывным инфекциям [22–25].

Заключение

Результаты проведенного нами исследования показали, что на госпитализацию в НМИЦ гематологии направляются больные преимущественно с III стадией ММ (86 % пациентов). При этом у 83 % из них заболевание сопровождается выраженным болевым синдромом. Более чем у трети больных (35 %) развивалась бортезомибиндуцированная периферическая полинейропатия. Основной причиной болевого синдрома в раннем посттрансплантационном периоде является развитие мукозита различной степени выраженности. Для обезбоживания в стационаре применяются опиоидные анальгетики, показания к назначению которых зафиксированы у 45 и 41 % больных ММ во время индукционной терапии и ауто-ТГСК соответственно.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Coluzzi F., Rolke R., Mercadante S. Pain management in patients with multiple myeloma: an update. *Cancers (Basel)* 2019;11(12):2037. DOI: 10.3390/cancers11122037
2. Kyle R.A., Gertz M.A., Witzig T.E. et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78(1):21–33. DOI: 10.4065/78.1.21
3. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *Br J Haematol* 2016;175(2): 252–64. DOI: 10.1111/bjh.14213
4. Kanas G., Clark O., Keeven K. et al. Estimate of multiple myeloma patients by line of therapy in the USA: population-level projections 2020–2025. *Future Oncol* 2021;17(8):921–30. DOI: 10.2217/fon-2020-0970
5. Соловьев М.В., Менделеева Л.П., Алексеева А.Н. и др. Эффективность терапии множественной миеломы в России (результаты многоцентрового проспективного исследования). *Гематология и трансфузиология* 2020;65(S1):103–4. Solovyev M.V., Mendeleva L.P., Alekseeva A.N. et al. The effectiveness of therapy for multiple myeloma in Russia (results of a multicenter prospective study). *Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology* 2020;65(S1):103–4. (In Russ.).
6. Dimopoulos M.A., Moreau P., Palumbo A. et al. Carfilzomib and dexamethasone *versus* bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17(1):27–38. DOI: 10.1016/S14702045(15)004647
7. Sonneveld P., SchmidtWolf I., van der Holt B. et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON65/GMMGHD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(24):2946–55. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820
8. Mateos M.V., Dimopoulos M.A., Cavo M. et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma. *N Engl J Med* 2018;378(6):518–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
9. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомибиндуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология* 2022;17(2):141–50. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150 Semochkin S.V., Solovyev M.V., Mendeleva L.P. Prevention and management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2022;17(2):141–50. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-141-150
10. Marzorati C., Riva S., Pravettoni G. Who is a cancer survivor? A systematic review of published definitions. *J Cancer Educ* 2017;32(2):228–37. DOI: 10.1007/s13187-016-0997-2
11. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M. et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020;161(9):1976–82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939
12. Dimopoulos M.A., Sonneveld P., Leung N. et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the diagnosis and management of myeloma-related renal impairment. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1544–57. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044
13. Knudsen L.M., Hjorth M., Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 2000;65(3):175–81. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.90221.x
14. Cowan A.J., Green D.J., Kwok M. et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review. *JAMA* 2022;327(5):464–77. DOI: 10.1001/jama.2022.0003
15. Birgegård G., Gascón P., Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur J Haematol* 2006;77(5):378–86. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x
16. Rifkin R.M., Abonour R., Terebello H. et al. Connect MM Registry: the importance of establishing baseline disease characteristics. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(6):368–76. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.002
17. Davies M.P., Fingas S., Chantry A. Mechanisms and treatment of bone pain in multiple myeloma. *Curr Opin Support Palliat Care* 2019;13(4):408–16. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000467
18. Wilson Rogers L.P., Rennoldson M. Are pain and fatigue in multiple myeloma related to psychosocial factors? A systematic review. *Cancer Nurs* 2020;43(3):E121–31. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000786
19. Miceli T.S., Gonsalves W.I., Buadi F.K. Supportive care in multiple myeloma: current practices and advances. *Cancer Treat Res Commun* 2021;29:100476. DOI: 10.1016/J.CTARC.2021.100476
20. Соловьев М.В., Соловьева М.В., Менделеева Л.П. Сопроводительная терапия при множественной миеломе: практические рекомендации. *Клиническая онкогематология* 2024;16(4): 426–48. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448 Solovyev M.V., Soloveva M.V., Mendeleva L.P. Supportive therapy in multiple myeloma: practical recommendations. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2023;16(4):426–48 (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-4-426-448
21. Moreau P., Facon T., Attal M. et al. Intergroupe Francophone du Myélome. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial. *Blood* 2002;99(3):731–5. DOI: 10.1182/blood.v99.3.731
22. Chen H., Hu B., Lv X. et al. Prostaglandin E2 mediates sensory nerve regulation of bone homeostasis. *Nat Commun* 2019;10(1):181. DOI: 10.1038/s41467-018-08097-7
23. Johnstone C., Rich S.E. Bleeding in cancer patients and its treatment: a review. *Ann Palliat Med* 2018;7(2):265–73. DOI: 10.21037/apm.2017.11.01
24. Fallon M., Giusti R., Aielli F. et al. ESMO Guidelines Committee. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018;29:iv166–91. DOI: 10.1093/annonc/mdy152
25. Le Turnier P., Boutoille D., Joyau C. et al. Bacterial infections and NSAIDs exposure? Seek septic complications. *Eur J Intern Med* 2017;41:e33–4. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.03.004

Вклад авторов

М.В. Соловьева: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций, анализ данных, написание текста статьи;
М.В. Соловьев: анализ и интерпретация данных, подготовка и редактирование статьи;
Э.З. Иругова: обработка данных для анализа, подготовка статьи;
А.А. Старцев, Н.К. Арутюнян, А.А. Крайзман, А.В. Абакумова: получение данных для анализа, окончательное одобрение рукописи;
Л.П. Менделеева: разработка концепции исследования, редактирование и окончательное одобрение рукописи.

Authors' contributions

M.V. Soloveva: concept and design development, review of publications, data analysis, article writing;
M.V. Solovlev: data analysis and interpretation, article writing and editing;
E.Z. Irugova: data processing for analysis, article writing;
A.A. Startsev, N.K. Arutyunyan, A.A. Krayzman, A.V. Abakumova: obtaining data for analysis, final article approval;
L.P. Mendeleva: concept and design development, article editing and final approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

М.В. Соловьева / M.V. Soloveva: <https://orcid.org/0000-0003-4142-171X>
М.В. Соловьев / M.V. Solovlev: <https://orcid.org/0000-0002-7944-6202>
Э.З. Иругова / E.Z. Irugova: <https://orcid.org/0000-0002-2013-9507>
А.А. Старцев / A.A. Startsev: <https://orcid.org/0000-0002-6236-7137>
Н.К. Арутюнян / N.K. Arutyunyan: <https://orcid.org/0000-0001-5952-0244>
А.А. Крайзман / A.A. Krayzman: <https://orcid.org/0000-0003-1934-8800>
А.В. Абакумова / A.V. Abakumova: <https://orcid.org/0000-0003-1035-8762>
Л.П. Менделеева / L.P. Mendeleva: <https://orcid.org/0000-0002-4966-8146>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia.