

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ГОЛОВНОЙ БОЛИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Владовская М.Д.

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Частота встречаемости различных форм головной боли (ГБ) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями изучена недостаточно. Цель исследования — изучить частоту встречаемости различных форм первичной и вторичной ГБ у онкогематологических больных на этапе предтрансплантационного рестадирования заболевания.

Материал и методы. Ретроспективное исследование 65 пациентов с онкогематологическими заболеваниями старше 18 лет. Оценивались наличие первичных и вторичных форм ГБ в анамнезе, общее количество форм ГБ у одного пациента, взаимосвязь между наличием ГБ и параметрами онкогематологического заболевания, а также чувствительность и специфичность опросника ID Migraine.

Результаты. ГБ в анамнезе выявлена у 36 пациентов (55,4%). Среди первичных ГБ наиболее часто встречалась мигрень (24,6%; $n = 16$), среди вторичных — постпункционная ГБ (15,4%; $n = 10$). Практически четверть пациентов имела 2 и более форм ГБ (2 формы — 16,92%, 3 формы — 6,15%, 4 формы — 1,54%). Ни один параметр онкогематологического заболевания не имел значимой ассоциации с наличием ГБ и значимой корреляции с количеством форм ГБ. Женский пол был ассоциирован с наличием первичной ГБ (ОШ 0,23; 95% ДИ: 0,06–0,86; $p = 0,02$). Чувствительность и специфичность ID Migraine составила 90,9% (95% ДИ: 58,7–99,8) и 58,3% (95% ДИ: 27,7–84,8) соответственно.

Заключение. Более половины пациентов с онкогематологическими заболеваниями, направляемых для проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, имели в анамнезе головную боль, наиболее распространенной формой при этом была мигрень. Скрининговый тест ID Migraine в данной выборке имел высокую чувствительность, но низкую специфичность.

Ключевые слова: головная боль, мигрень, головная боль напряжения, постпункционная головная боль, интратекальное введение химиопрепаратов, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, ID Migraine

Для цитирования Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Владовская М.Д. Частота встречаемости различных форм головной боли у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями перед проведением аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(1):80–87. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87

Для корреспонденции: Скиба Ярослав Богданович — к.м.н., врач-невролог клиники «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», заведующий лабораторией клинической фармакологии и терапии боли отдела нейрофармакологии института фармакологии им. А.В. Вальдмана, научн. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии и аутоиммунных заболеваний «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой», e-mail: yaver-99@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Информация об авторах

Скиба Я.Б., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>, e-mail: yaver-99@mail.ru

Полушин А.Ю., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>, e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Владовская М.Д., <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>, e-mail: vladovskayamd@lspbmgmu.ru

PREVALENCE OF DIFFERENT TYPES OF HEADACHES IN ADULT ONCO-HAEMATOLOGICAL PATIENTS BEFORE ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Skiba Ia.B., Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D.

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Russia, St. Petersburg, Russia

Abstract

The prevalence of various types of headaches in onco-haematological patients has been understudied so far. The aim of the study was to assess the prevalence of various types of primary and secondary headaches in onco-haematological patients before haematopoietic stem cell transplantation.

Material and methods. We conducted a retrospective study of 65 adult (≥ 18 years old) onco-haematological patients. The history of primary and secondary types of headaches, total number of headache types in an individual, the relationship between the presence of headache and onco-haematological disease features, as well as the sensitivity and specificity of ID Migraine questionnaire were assessed.

Results. A history of headache was found in 36 patients (55.4%). Among primary headaches, migraine was the most common (24.6%; $n = 16$). Among secondary headaches, post-dural puncture headache was the most prevalent (15.4%; $n = 10$). Almost a quarter of patients had 2 or more headache types (2 types were found in 16.92% of patients, 3 types were found in 6.15% of patients, 4 types were found in 1.54% of patients). No feature of onco-haematological disease was found to have a significant association with the presence of headache or a significant correlation with the number of headache types in an individual. The female sex increased the OR for the presence of primary headache (OR 0.23; 95% CI 0.06–0.86; $p = 0.02$). Sensitivity and specificity of ID Migraine™ questionnaire were found to be 90.9% (95% CI 58.7–99.8) and 58.3% (95% CI 27.7–84.8), respectively.

Conclusion. More than half of onco-haematological patients referred for haematopoietic stem cell transplantation had a history of headache, the most common type being migraine. In our sample, screening with ID Migraine questionnaire had high sensitivity, but low specificity.

Key words: headache; migraine; tension-type headache; post-dural puncture headache; intrathecal injection of chemotherapy agents; leukemia; acute myeloid leukemia; acute lymphoblastic leukemia; ID Migraine

For citation: Skiba Ia.B., Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D. Prevalence of different types of headaches in adult onco-haematological patients before allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(1):80–87. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-1-80-87

For correspondence: Iaroslav B. Skiba — e-mail: yaver-99@mail.ru

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Information about authors

Skiba Ia.B., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>, e-mail: yaver-99@mail.ru

Polushin A.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-8699-2482>, e-mail: alexpolushin@yandex.ru

Vladovskaya M.D., <https://orcid.org/0000-0002-0215-4623>, e-mail: vladovskayamd@lspbmgmu.ru

Received 25.12.2020

Accepted 13.01.2021

Сокращения: ВГБ — вторичная головная боль; ГБ — головная боль; ГБН — головная боль напряжения; М — мигрень; МКГБ-3 — международная классификация головной боли 3-го пересмотра; ОМЛ — острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ОШ — отношение шансов; ПГБ — первичная головная боль; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЦНС — центральная нервная система.

Актуальность. Головная боль (ГБ) описывается как один из частых побочных эффектов полихимиотерапии, может наблюдаться в рамках специфического поражения центральной нервной системы (ЦНС) в структуре онкогематологического заболевания, быть связанной с манипуляциями (например, люмбальная пункция), а также являться следствием церебральных катастроф, инфекционных и иммунологических осложнений, электролитных нарушений [1]. Частота встречаемости различных форм первичной головной боли (ПГБ) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями изучена недостаточно и освещена лишь в отдельных исследованиях, посвященных оценке качества жизни в отдаленном периоде в ремиссии основного заболевания [2]. Распространенность вторичных форм головной боли (ВГБ) у данных пациентов также изучена недостаточно.

Цель исследования: изучить распространенность различных форм ПГБ и ВГБ у онкогематологических больных на этапе предтрансплантационного рестадирования заболевания.

Материал и методы. Ретроспективное исследование, в которое включались пациенты старше 18 лет

с онкогематологическими диагнозами (табл. 1), направленные на консультацию невролога в рамках предтрансплантационного осмотра перед проведением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в период с мая 2020 г. по февраль 2021 г. Среди 328 консультационных осмотров за указанный период времени доля предтрансплантационных осмотров составила 19,8% ($n = 65$). Нозологическая характеристика сформированной выборки представлена в табл. 1.

Диагностика форм ГБ осуществлялась анамнестически на основе критериев Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) [3]. Дополнительно была сформирована группа «Головная боль, ассоциированная с проводимым лечением», которая включала в себя постпункционную ГБ (код 7.2.1), ГБ, ассоциированную с интратекальным введением препаратов (код 7.5), и ГБ, связанную с эпизодическим или хроническим применением препаратов, не предназначенных для лечения головной боли (коды 8.1.9 и 8.1.10). Период сбора анамнеза — на протяжении всей жизни пациента до момента направления на ТГСК, что допустимо согласно имеющимся указаниям по сбору анамнеза у пациентов с ГБ в рамках проведения определенных типов исследований [3]. При выявлении ПГБ в анамнезе обязательно уточняли время ее дебюта относительно развития онкогематологического заболевания. Анализируя медицинскую документацию уточняли показания, по которым пациенту выполнялась люмбальная пункция (рестадирование заболевания, исключение экстрамедуллярных очагов, лечение нейролейкоза), уточнялся факт интратекального

Таблица 1

Нозологическая структура предтрансплантационных неврологических осмотров

Диагноз	Количество пациентов, <i>n</i>	Пропорция от общего числа пациентов, %
Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ)	35	53,8
Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ)	18	27,7
Апластическая анемия	6	9,2
Хронический миелоидный лейкоз	2	3,1
Миелодиспластический синдром	1	1,5
Множественная миелома	1	1,5
Первичный миелофиброз	1	1,5
Саркома Юинга	1	1,5
Всего	65	100,0

Table 1

Onco-haematological diseases in our sample before allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Diagnosis	Number of patients, <i>n</i>	Proportion of the total number of patients, %
Acute myeloblastic leukemia (AML)	35	53.8
Acute lymphoblastic leukemia (ALL)	18	27.7
Aplastic anemia	6	9.2
Chronic myeloid leukemia	2	3.1
Myelodysplastic syndrome	1	1.5
Multiple myeloma	1	1.5
Primary myelofibrosis	1	1.5
Ewing sarcoma	1	1.5
Total	65	100.0

введения химиотерапевтических препаратов (цита-
рабин, метотрексат), а также оценивали результа-
ты ранее выполнявшейся нейровизуализации (КТ
головы и/или МРТ головного мозга), которые были
доступны у некоторых пациентов. Всем пациентам
перед началом консультации предлагалось пройти
скрининговый тест ID Migraine, к ответу на вопро-
сы теста допускались пациенты, соответствовавшие
критериям отбора, использованным в оригинальном
исследовании R. Lipton и соавт. [4]:

- наличие двух и более дней с ГБ в течение по-
следних 3 мес.;
- наличие ГБ, ограничивающей функциональную
активность пациента и/или желание пациента
проконсультироваться у специалиста по поводу
имеющейся у него ГБ [4].

Также определялось общее количество форм ГБ
у пациентов. Проводилась оценка взаимосвязи мето-
дом определения отношения шансов между наличи-
ем различных форм ГБ и следующими параметрами
онкогематологического заболевания: наличие ТГСК
в анамнезе, первичная/вторичная химиорезистент-
ность, трансформация в лейкоз из ранее имевшегося
иного онкогематологического заболевания, наличие
в анамнезе рецидивов онкогематологического забо-
левания и их количества (как факторы длительно-
сти заболевания и интенсивности терапевтического

Таблица 2

Параметры онкогематологического заболевания (для пациен-
тов с ОМЛ и ОЛЛ, *n* = 53)

Параметр	Результат, % (<i>n</i>)
Пол	
Мужчины	35,8 (19)
Женщины	64,2 (34)
Возраст на момент ТГСК (лет ± S.d)	36,53 ± 14,06
Возраст на момент дебюта заболевания (лет ± S.d)	33,58 ± 14,04
Длительность заболевания (лет ± S.d)	2,55 ± 3,09
Первичная/вторичная химиорезистентность	18,9 (10)
Наличие любого рецидива в анамнезе	43,4 (23)
Специфическое поражение ЦНС, всего	16,9 (9)
Специфическое поражение ЦНС в дебюте лейкоза	13,2 (7)
Специфическое поражение ЦНС в рецидиве лейкоза	3,8 (2)
Трансформация лейкоза из другого заболевания	6 (11,3)
Лучевая терапия в анамнезе	1 (1,9)
Количество предшествующих рецидивов	
Один рецидив	26,4 (14)
Два и более рецидива	16,9 (9)
ТГСК в анамнезе	4 (7,5)

Table 2

Features of onco-haematological diseases (only for patients with
AML and ALL, *n* = 53)

Parameter	Result, % (<i>n</i>)
Gender	
Male	35.8 (19)
Female	64.2 (34)
Age at the time of translation (number of years ± S.d).	36.53 ± 14.06
Age at the time of disease manifestation (number of years ± S.d)	33.58 ± 14.04
Duration of disease (number of years ± S.d).	2.55 ± 3.09
Primary or secondary chemoresistance	18.9 (10)
Relapse of disease	43.4 (23)
Specific involvement of CNS, total	16.9 (9)
Specific involvement of CNS in time of first manifestation of disease	13.2 (7)
Specific involvement of CNS in time of relapse	3.8 (2)
Secondary leukemia	6 (11.3)
X-ray therapy in past	1 (1.9)
Number of relapses	
One	26.4 (14)
Two or more	16.9 (9)
HSCT in past	4 (7.5)

воздействия), наличие в анамнезе специфического
поражения ЦНС (нейролейкоз) в структуре основно-
го заболевания в его дебюте и/или в ходе рецидива
(как фактор непосредственного повреждения мозго-
вых структур опухолевыми клетками, так и показан-
ие к интратекальному введению химиопрепаратов
или лучевой терапии), наличие в анамнезе лучевой
терапии. Оценка данных параметров проводилась
только у пациентов с острыми лейкозами (ОМЛ
и ОЛЛ), так как группы пациентов с другими нозоло-
гиями оказались малочисленны и имели значитель-
ные расхождения как в патогенезе заболевания, так
и в терапевтических подходах (табл. 2).

Таблица 3

Взаимосвязь между наличием различных форм головной боли и параметрами онкогематологического заболевания [ОШ (95% ДИ)]

Параметр/тип головной боли	Наличие ГБ	ПГБ	Мигрень	ГБН	ВГБ	Постпункционная ГБ	ГБ «лечение»
Химиорезистентность	1,31 (0,32–5,28)	0,92 (0,22–3,76)	1,24 (0,27–5,68)	0,82 (0,15–4,51)	1,72 (0,41–7,16)	1,28 (0,22–7,38)	1,41 (0,30–6,50)
Рецидив в анамнезе	0,61 (0,21–1,83)	0,84 (0,27–2,54)	0,97 (0,28–3,33)	0,91 (0,24–3,35)	0,48 (0,13–1,65)	1,05 (0,24–4,46)	0,49 (0,13–1,86)
Количество рецидивов (1 или более одного)	0,37 (0,06–2,14)	0,66 (0,11–3,81)	0,22 (0,02–2,35)	1,04 (0,13–7,93)	1,04 (0,13–7,93)	1,71 (0,19–15,09)	1,71 (0,19–15,09)
Специфическое поражение ЦНС	1,82 (0,41–8,24)	1,15 (0,27–4,09)	0,29 (0,03–2,65)	1,94 (0,41–9,23)	2,13 (0,48–9,30)	1,51 (0,25–8,83)	3,11 (0,69–14,01)
Трансформация	0,13 (0,01–1,25)	0,24 (0,02–2,28)	0,5 (0,05–4,91)	н/д	0,42 (0,04–3,98)	0,97 (0,10–9,51)	0,58 (0,06–5,50)
Пол (ж/м)	0,45 (0,17–1,25)	0,23 (0,06–0,86)*	0,21 (0,04–1,09)	0,52 (0,12–2,19)	1,11 (0,32–3,73)	0,87 (0,19–3,98)	1,16 (0,31–4,22)

Примечание: *различия статистически значимы, $p = 0,02$; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ГБ — головная боль; ПГБ — первичная головная боль; ГБН — головная боль напряжения; ВГБ — вторичная головная боль.

Table 3

The odds ratio for certain headache types in the presence of certain onco-haematological disease features [OR (95% CI)]

Parameter/Type of headache	Presence of any type headache	Primary headache	Migraine	Tension type headache	Secondary headache	Post-dural puncture headache	Headache due to treatment
Chemoresistance	1.31 (0.32–5.28)	0.92 (0.22–3.76)	1.24 (0.27–5.68)	0.82 (0.15–4.51)	1.72 (0.41–7.16)	1.28 (0.22–7.38)	1.41 (0.30–6.50)
Relapse of disease	0.61 (0.21–1.83)	0.84 (0.27–2.54)	0.97 (0.28–3.33)	0.91 (0.24–3.35)	0.48 (0.13–1.65)	1.05 (0.24–4.46)	0.49 (0.13–1.86)
Number of relapses (one or more)	0.37 (0.06–2.14)	0.66 (0.11–3.81)	0.22 (0.02–2.35)	1.04 (0.13–7.93)	1.04 (0.13–7.93)	1.71 (0.19–15.09)	1.71 (0.19–15.09)
Specific involvement of CNS	1.82 (0.41–8.24)	1.15 (0.27–4.09)	0.29 (0.03–2.65)	1.94 (0.41–9.23)	2.13 (0.48–9.30)	1.51 (0.25–8.83)	3.11 (0.69–14.01)
Secondary leukemia	0.13 (0.01–1.25)	0.24 (0.02–2.28)	0.5 (0.05–4.91)	–	0.42 (0.04–3.98)	0.97 (0.10–9.51)	0.58 (0.06–5.50)
Gender (f/m)	0.45 (0.17–1.25)	0.23 (0.06–0.86)*	0.21 (0.04–1.09)	0.52 (0.12–2.19)	1.11 (0.32–3.73)	0.87 (0.19–3.98)	1.16 (0.31–4.22)

Note: *significant difference, $p = 0.02$; OR — odds ratio; CI — confident interval.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS 23.0. Определение частоты встречаемости различных форм головной боли проводилось с помощью инструментов описательной статистики. Для определения корреляций между переменными, имеющими распределение, отличное от нормального (количество форм головной боли), использовался тест Спирмена. Для определения взаимосвязи между наличием различных форм головной боли и гематологическими параметрами определялось отношение шансов с использованием таблиц сопряженности и последующим их анализом тестами Кокрена и Мантеля–Хензеля. Таблица сопряженности также использовалась для расчета чувствительности и специфичности опросника ID Migraine.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.) и одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Минздрава России. Все пациенты подписывали информированное согласие.

Результаты. ГБ в анамнезе наблюдалась у 36 пациентов (55,4%). ПГБ наблюдалась у 38,5%

пациентов ($n = 25$), ВГБ — у 32,3% ($n = 21$). У 15,4% ($n = 10$) пациентов отмечалось сочетание различных форм ПГБ и ВГБ.

Среди ПГБ наиболее часто встречалась мигрень (М) (24,6%; $n = 16$), реже головная боль напряжения (ГБН) (18,4%; $n = 12$), по одному пациенту с «монетовидной» (1,5%; $n = 1$) и новой ежедневной персистирующей головной болью (1,5%; $n = 1$). Сочетание мигрени и ГБН отмечалось у 5 пациентов (7,8%).

Среди ВГБ наиболее часто наблюдалась постпункционная ГБ (15,4%; $n = 10$), ГБ на фоне кризового течения артериальной гипертензии без гипертензионной энцефалопатии — 4,6% ($n = 3$); ГБ, ассоциированная с интратекальным введением препаратов — 4,6% ($n = 3$), ГБ, ассоциированная с другими нарушениями гомеостаза (анемия) — 4,6% ($n = 3$); 8.1.10 — 3,1% ($n = 2$), 8.1.9 — 1,5% ($n = 1$), ГБ на фоне другой системной инфекции — 1,5% ($n = 1$), ГБ, ассоциированная с феохромоцитомой — 1,5% ($n = 1$), у 3 пациентов однозначно ретроспективно уточнить генез вторичной головной боли не представлялось возможным (4,6%). При этом в 9,2% случаев ($n = 6$) у пациентов отмечалось сочетание двух различных форм ВГБ. Итоговый параметр «Головная боль, ассоциированная с лечением» составил 23,1% ($n = 15$).

Таблица 4

Взаимосвязь между наличием вторичной головной боли и наличием/отсутствием первичных форм головной боли [ОШ (95% ДИ)]

Параметр	ВГБ	Постпункционная ГБ	ГБ, ассоциированная с лечением
Наличие ПГБ	2,24 (0,71–7,82)	3,50 (0,76–15,93)	2,97 (0,81–10,82)
Мигрень	0,9 (0,23–3,45)	0,76 (0,13–4,19)	0,79 (0,18–3,42)
ГБН	4,97 (1,27–19,49)*	6,60 (1,41–30,91)*	4,85 (1,20–19,57)*

Примечание: *различия значимы, $p = 0,03$ (для ВГБ и ГБ, ассоциированной с лечением), $p = 0,02$ (для постпункционной ГБ).

Table 4

The odds ratio for secondary headaches in the presence or absence of primary headaches [OR (95% CI)]

Parameter	Secondary headache	Post-dural puncture headache	Headache due to treatment
Primary headache	2.24 (0.71–7.82)	3.50 (0.76–15.93)	2.97 (0.81–10.82)
Migraine	0.9 (0.23–3.45)	0.76 (0.13–4.19)	0.79 (0.18–3.42)
Tension type headache	4.97 (1.27–19.49)*	6.60 (1.41–30.91)*	4.85 (1.20–19.57)*

Note: *significant differences; $p = 0.03$ (for secondary headache and headache due to treatment), $p = 0.02$ (for post-dural puncture headache).

В целом, как видно из представленного ниже рис. 1, практически четверть пациентов имела 2 и более форм ГБ (2 — 16,92%, 3 — 6,15%, 4 — 1,54%).

При оценке взаимосвязи между различными формами ГБ и гематологическими параметрами были получены следующие результаты (табл. 3).

Проведенный анализ показал, что ни один гематологический фактор, оценивавшийся в данном исследовании, не имел значимой взаимосвязи с наличием ГБ. Женский пол был ассоциирован с наличием первичной головной боли (ОШ 0,23; 95% ДИ; 0,06–0,86; $p = 0,02$). Значимой корреляции между количеством форм ГБ и гематологическими параметрами выявлено не было. ГБН, но не М, была ассоциирована с наличием вторичных ГБ в целом и постпункционной ГБ в частности (табл. 4).

Оценка скринингового теста ID Migraine: из 34 пациентов с ГБ претестовым условиям соответствовало 22 пациента; из 12 пациентов, не соответствовавших условиям проведения теста, оказались 5 пациентов с мигренью. Чувствительность и специфичность ID Migraine составили 90,9% (95% ДИ; 58,7–99,8) и 58,3% (95% ДИ; 27,7–84,8) соответственно.

Обсуждение. У пациентов онкогематологического профиля лишь единичные исследования оценивали распространенность различных видов ГБ путем общения невролога с пациентом face-to-face [2], при этом получаемые таким образом результаты

значительно отличались от таковых при скрининговом опросе пациентов без последующего осмотра профильным специалистом [5].

В проведенном исследовании у более чем половины пациентов в анамнезе отмечалось наличие ГБ (55,4%), что указывает на высокую частоту ее встречаемости в исследуемой выборке. Среди всех форм ГБ наиболее распространенной оказалась М (26,4%), что в целом соответствует отдельным имеющимся данным литературы (распространенность М в популяции пациентов с ОЛЛ — 31%) [2]. Уровень распространенности М, определенный в нашем исследовании, значительно ниже таковой в общей популяции Российской Федерации (20,8%) [6] и других странах [7, 8], однако малая выборка в нашем исследовании недостаточна для популяционных исследований. Тем не менее полученные нами результаты указывают на возможность активного выявления различных форм ГБ, так как жалобы на ГБ, самостоятельно предъявляемые пациентами без активного вопроса со стороны врача, в иных, нежели неврологических, клиниках могут отмечаться достаточно редко [9].

В проведенном нами исследовании М диагностировалась неврологом, что затрудняет сравнение полученных результатов с исследованиями, в которых использовались скрининговые инструменты выявления данного заболевания. Одним из широко используемых опросников для выявления пациентов

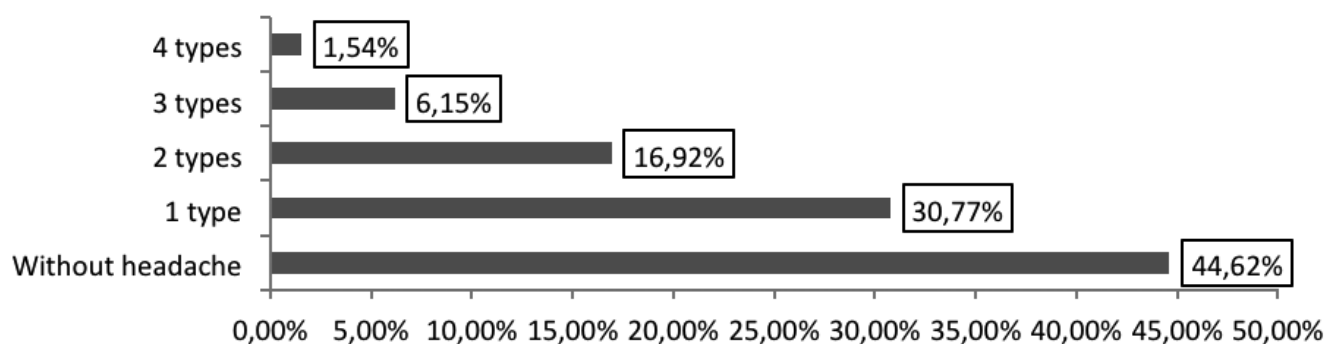


Рис. 1. Количество форм головной боли у одного пациента (%)
Fig. 1. Number of headaches types in a single patient (%)

с мигренью является ID Migraine, разработанный и валидизированный R. Lipton и соавт. для первичного медицинского звена в США, в котором вероятность наличия М при положительном ответе на два из трех вопросов составила 93% [4]. В дальнейшем данный опросник был валидирован в различных странах мира, была подтверждена возможность применения его адаптированных вариантов в различных странах [10–12]. Также была показана возможность использовать данный опросник в специфических популяциях, например среди пациентов клиник офтальмологии и оториноларингологии [9]. Проведенный в дальнейшем метаанализ исследований, использовавших данный опросник, показал, что он скорее подходит для исключения М (специфичность 76%), нежели для ее выявления (чувствительность 84%) [13]. Полученные нами данные указывают на значительно меньшую специфичность данного теста в анализируемой выборке (54,5%) при сопоставимой с данными других исследователей чувствительности (90,9%). Данный факт может быть обусловлен высокой распространенностью ВГБ у исследуемых пациентов, симптомами которой (тошнота, высокая интенсивность боли и ограничение повседневной активности) могли давать ложно положительный результат. Стоит добавить, что 5 пациентов, имеющих М в анамнезе, не могли пройти опрос ID Migraine ввиду того, что в течение 3 мес. не испытывали ГБ в течение двух и более дней (не соответствовали претестовым критериям). По нашему мнению, данный факт может быть связан с достижением менопаузы и отсутствием циклических гормональных изменений у трех пациенток вследствие возраста (50, 61 и 48 лет), а у 2 пациенток (20 лет и 31 год) — в связи с медикаментозной аменореей в рамках профилактики маточного кровотечения на фоне постцитостатической тромбоцитопении. Кроме того, с учетом известной гетерогенности симптомов М в различных национальных популяциях данный скрининговый протокол неоднократно предлагалось расширять с включением в опросник таких симптомов, как осмофобия и позитивные зрительные феномены [14, 15].

Вероятно, целесообразно создание оригинального протокола скрининговой оценки наличия М у пациентов онкогематологического профиля с целью повышения специфичности данного инструмента. Также перспективным выглядит оценка ID Migraine (его чувствительности и специфичности) у пациентов в отдаленном периоде после ТГСК, когда риск развития ВГБ, особенно связанных с лечением, ниже. М коморбидна с целым рядом других состояний, таких как ожирение, нарушения сна, астма, ишемический инсульт и другие сердечно-сосудистые заболевания [16, 17], что также может позволить оценить влияние данного заболевания на качество жизни пациентов на фоне развития отдаленных осложнений ТГСК.

М рассматривается как фактор риска развития целого ряда вторичных ГБ, таких как острая и персистирующая посттравматическая [18], постпункционная

[19], постинсультная ГБ [20]. Между тем в проведенном нами исследовании М не была ассоциирована с наличием у пациентов ВГБ в целом, постпункционной ГБ и ГБ, ассоциированной с лечением, в частности. Данный факт может быть связан с относительно малой выборкой пациентов с ВГБ и возможным наличием иных, более значимых, факторов (например, количество выполненных пункций) для развития ВГБ, которые не могли быть учтены в нашем исследовании.

Ни один гематологический параметр не был взаимосвязан с наличием М у пациентов, что может указывать на отсутствие в настоящий момент данных о патогенетической взаимосвязи между лейкозом и его течением и М. И действительно, у пациентов с онкологическими заболеваниями ГБ оценивается прежде всего в рамках различных форм ВГБ, связанной с неврологическими осложнениями основного заболевания или его лечения [1]. Между тем имеются данные о преобладании М в сравнении с общей популяцией у пациентов с опухолями головного мозга [21]; наличие М в анамнезе может быть ассоциировано с более низким риском развития рака молочной железы [22] и более высоким риском развития рака яичников [23]. Взаимоотношения между М и лейкозом практически не освещены, однако, гипотетические предпосылки сформировать можно. Недавно полученные данные говорят о наличии определенной роли модуляции через систему кальцитонин-ген-родственного пептида в ускорении пролиферации лейкемических клеток и формировании их химиорезистентности [24, 25].

Распространенность ГБ, ассоциированной с интратекальным введением (МКГБ-3 7.5), в нашем исследовании составила 4,6%, что меньше, чем в исследованиях других авторов. В сравнительно небольшом одноцентровом наблюдательном исследовании, в которое было включено 30 пациентов с неходжкинской лимфомой, было выполнено 97 интратекальных введений метотрексат + цитарабин + гидрокортизон. При этом развитие ГБ наблюдалось при выполнении 10 процедур (10,3%) [26]. Однако временные сроки развития ГБ, указанные авторами (диапазон 4–36 ч), могут указывать на то, что развитие у некоторых пациентов отсроченной ГБ может больше соответствовать диагнозу «постпункционная ГБ» (МКГБ-3 7.2.1) (один из критериев — развитие ГБ в течение 5 дней после люмбальной пункции) и формально не подошло бы под критерии МКГБ-3 раздела 7.5 «Головная боль, ассоциированная с интратекальным введением препаратов» (один из критериев — ГБ развивается в течение 4 дней). Отсутствие описания авторами других характеристик ГБ (прежде всего, усиления боли при вертикализации) не позволяет сделать окончательно суждение по данному вопросу.

Ограничения исследования: малая выборка пациентов, отсутствие возможности учесть ряд значимых факторов риска развития ВГБ (например, количество люмбальных пункций на предыдущих этапах лечения).

Заключение. С практической точки зрения результаты нашего исследования показывают высокую частоту встречаемости М среди пациентов онкогематологического профиля, сопоставимую с таковой в общей популяции. Безусловно, малая выборка в нашем исследовании и ее специфичность (пациенты с онкогематологическим диагнозом перед ТГСК) не позволяют делать в настоящее время фундаментальных выводов. Между тем результаты дают возможность предполагать, что наличие М в анамнезе может приводить к развитию приступов и в посттрансплантационном периоде. Так как целый ряд неврологических осложнений после ТГСК может сопровождаться ГБ [27], дифференциальная диагностика с приступом мигрени у таких пациентов становится актуальной задачей и может позволить избежать выполнения необязательных исследований у пациентов, транспортировка которых на этапе цитопении сопряжена с рисками развития инфекции. Также диагностика ПГБ может позволить избежать ненужных исследований и на предтрансплантационном этапе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы заявляют, что исследование выполнено в рамках государственного задания по теме «Исследование эпидемиологии, клинических, лабораторных, инструментальных, патоморфологических параметров нейротоксичности при применении аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, цитостатических и противоопухолевых средств у детей и взрослых со злокачественными гематологическими заболеваниями».

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goldlust S.A., Graber J.J., Bossert D.F., Avila E.K. Headache in patients with cancer. *Curr. Pain Headache Rep.* 2010;14(6):455–64. <https://doi.org/10.1007/s11916-010-0153-3> PMID: 20927609
- Sadighi Z.S., Ness K.K., Hudson M.M., Morris E.B., Ledet D.S., Pui C.H. et al. Headache types, related morbidity, and quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective cross sectional study. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2014;18(6):722–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.06.006> Epub 2014 Jul 5. PMID: 25030329; PMCID: PMC4253065
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1–211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202> PMID: 29368949
- Lipton R.B., Dodick D., Sadovsky R., Kolodner K., Endicott J., Hettiarachchi J., Harrison W. ID Migraine validation study. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. *Neurology.* 2003;61(3):375–82. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000078940.53438.83> PMID: 12913201
- Goldsby R.E., Liu Q., Nathan P.C., Bowers D.C., Yeaton-Massey A., Raber S.H., Hill D. et al. Late-occurring neurologic sequelae in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(2):324–31. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.5060> Epub 2009 Nov 16. PMID: 19917844; PMCID: PMC2815720
- Ayzenberg I., Katsarava Z., Sborowski A., Chernysh M., Osipova V., Tabeeva G., Yakhno N., Steiner T.J. The prevalence of primary headache disorders in Russia: a country-wide survey. *Cephalalgia.* 2012;32(5):373–81. <https://doi.org/10.1177/0333102412438977> Epub 2012 Mar 6. PMID: 22395797
- Katsarava Z., Dzagnidze A., Kukava M., Mirvelashvili E., Djibuti M., Janelidze M. et al. Lifting The Burden: The Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide and the Russian Linguistic Subcommittee of the International Headache Society. Primary headache disorders in the Republic of Georgia: prevalence and risk factors. *Neurology.* 2009;73(21):1796–803. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318c34abb> PMID: 19933983
- Li C., Zhang L., Zhou J., Fan Z., Wang Y., Wang X. et al. Prevalence of primary headache disorders among information technology staff in China: the negative effects of computer use and other correlative factors. *BMC Public Health.* 2020;20(1):443. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08497-9> PMID: 32248815; PMCID: PMC7132864
- Ertaş M., Baykan B., Tuncel D., Gökçe M., Gökçay F., Sirin H. et al.; MIRA-3 Study Group. A comparative ID migraine screener study in ophthalmology, ENT and neurology out-patient clinics. *Cephalalgia.* 2009;29(1):68–75. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01702.x> Epub 2008 Sep 2. PMID: 18771489
- Brighina F., Salemi G., Fierro B., Gasparro A., Balletta G., Aloisio A. et al. A validation study of an Italian version of the ID Migraine: preliminary results. *J. Headache Pain.* 2005;6(4):216–9. <https://doi.org/10.1007/s10194-005-0189-7> PMID: 16362668; PMCID: PMC3451999
- Karli N., Ertaş M., Baykan B., Uzunkaya O., Saip S., Zari-foglu M., Siva A.; MIRA study group. The validation of ID Migraine screener in neurology outpatient clinics in Turkey. *J. Headache Pain.* 2007;8(4):217–23. <https://doi.org/10.1007/s10194-007-0397-4> Epub 2007 Sep 24. PMID: 17901923; PMCID: PMC3451667
- Wang X., San Y.Z., Sun J.M., Zhou H.B., Li X., Zhang Z.M. et al. Validation of the Chinese Version of ID-Migraine in Medical Students and Systematic Review with Meta-Analysis Concerning Its Diagnostic Accuracy. *J. Oral Facial Pain Headache.* 2015;29(3):265–78. <https://doi.org/10.11607/ofph.1341> PMID: 26244435
- Cousins G., Hijazze S., Van de Laar F.A., Fahey T. Diagnostic accuracy of the ID Migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache.* 2011;51(7):1140–8. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01916.x> Epub 2011 Jun 7. PMID: 21649653
- Matsushita M., Matsumoto K., Kitamura S., Komatsu N., Seo H., Takeuchi S. Validation of the “My Headache Checker” that includes osmophobia in the diagnosis of migraine. *J. Gen. Fam. Med.* 2020;22(1):24–27. <https://doi.org/10.1002/jgf2.368> PMID: 33457152; PMCID: PMC7796788
- Streel S., Donneau A.F., Dardenne N., Hoge A., Bruyère O., Albert A. et al. Validation of an extended French version of ID Migraine™ as a migraine-screening tool. *Cephalalgia.* 2015;35(5):437–42. <https://doi.org/10.1177/0333102414544910> Epub 2014 Aug 12. PMID: 25115843
- Sancisi E., Cevoli S., Vignatelli L., Nicodemo M., Pierangeli G., Zanigni S. et al. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache.* 2010;50(9):1464–72. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01711.x> PMID: 20572880
- Buse D.C., Manack A., Serrano D., Turkel C., Lipton R.B. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2010;81(4):428–32. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492> Epub 2010 Feb 17. PMID: 20164501
- Andersen A.M., Ashina H., Iljazi A., Al-Khazali H.M., Chaudhry B., Ashina M. et al. Risk Factors for the Development of Post-Traumatic Headache Attributed to Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Headache.* 2020;60(6):1066–1075.

- <https://doi.org/10.1111/head.13812> Epub 2020 Apr 22. PMID: 32320055
19. Haller G., Cornet J., Boldi M.O., Myers C., Savoldelli G., Kern C. Risk factors for post-dural puncture headache following injury of the dural membrane: a root-cause analysis and nested case-control study. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2018;36:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.05.007> Epub 2018 May 31. PMID: 30392650
 20. Carvalho Dias M., Martins T., Basílio G., Lucas Neto L., Caeiro L., Ferro J.M., Verdelho A. Headache at the Chronic Stage of Ischemic Stroke. *Headache.* 2020;60(3):607–614. <https://doi.org/10.1111/head.13761> Epub 2020 Feb 5. PMID: 32022265
 21. Chen C.H., Sheu J.J., Lin Y.C., Lin H.C. Association of migraines with brain tumors: a nationwide population-based study. *J. Headache Pain.* 2018;19(1):111. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0944-1> PMID: 30442087; PMCID: PMC6755602
 22. Fan C.Y., Lin C.S., Huang W.Y., Lin K.T., Chao H.L., Tsao C.C. et al. Association Between Migraine and Breast Cancer Risk: A Population-Based Cohort Study and Literature Review. *J. Womens Health (Larchmt).* 2018;27(12):1499–1507. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.6929> Epub 2018 Sep 5. PMID: 30183462
 23. Rice M.S., Rist P.M., Winter A.C., Kurth T., Tworoger S.S. Migraine and invasive epithelial ovarian cancer risk in the Nurses' Health Study II and the Women's Health Study. *Int. J. Cancer.* 2018;142(3):534–539. <https://doi.org/10.1002/ijc.31062> Epub 2017 Oct 30. PMID: 28929486; PMCID: PMC5856461
 24. Gluexam T., Grandits A.M., Schlerka A., Nguyen C.H., Etzler J., Finkes T. et al. CGRP Signaling via CALCRL Increases Chemotherapy Resistance and Stem Cell Properties in Acute Myeloid Leukemia. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(23):5826. <https://doi.org/10.3390/ijms20235826> PMID: 31756985; PMCID: PMC6928760
 25. Angenendt L., Bormann E., Pabst C., Alla V., Görlich D., Braun L. et al. The neuropeptide receptor calcitonin receptor-like (CALCRL) is a potential therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2019;33(12):2830–2841. <https://doi.org/10.1038/s41375-019-0505-x> Epub 2019 Jun 10. PMID: 31182782
 26. De la Riva P., Andres-Marín N., Gonzalo-Yubero N., Tainta-Cuezva M., Caminos N., Urtasun-Ocariz M.Á., Martí-Massó J.F. Headache and other complications following intrathecal chemotherapy administration. *Cephalalgia.* 2017;37(11):1109–1110. <https://doi.org/10.1177/0333102416668658> Epub 2016 Sep 1. PMID: 27586881
 27. Скиба Я.Б., Полушин А.Ю., Прокудин М.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д. Остро возникшие симптоматические эпилептические приступы при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* 2021;13(1):65–82. [Ski-ba Ya.B., Polushin A.Yu., Prokudin M.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D. Acute symptomatic seizures during haematopoietic stem cell transplantation. *Epilepsy and paroxysmal conditions.* 2021;13(1):65–82. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.049>

Поступила 25.12.2020
Принята к печати 13.01.2021