

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

ЧАСТОТА ВОЗНИКНОВЕНИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГОЛОВНОЙ БОЛИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА У ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА И ПАЦИЕНТОВ С ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Скиба Я.Б.¹, Соколов А.Ю.^{1,2}, Ваганова Ю.С.¹, Гончарова Е.В.¹, Полушин А.Ю.¹, Владовская М.Д.¹, Кулагин А.Д.¹

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель исследования: определение частоты возникновения и клинических характеристик головной боли (ГБ) при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) для мобилизации стволовых клеток и лечения нейтропении у доноров и пациентов с онкогематологическими заболеваниями соответственно.

Материал и методы. В проспективное наблюдательное неконтролируемое исследование включено 39 участников — 20 доноров костного мозга и 19 пациентов с онкогематологическими заболеваниями. Оценивались частота развития и клинические характеристики ГБ на фоне подкожного введения Г-КСФ (филграстим) в дозировках 5–10 мкг/кг в течение 2–5 дней.

Результаты. ГБ чаще возникали у доноров в сравнении с пациентами, страдающими онкогематологическими заболеваниями (78,9% vs 35,0%; $p = 0,006$). Для групп доноров и пациентов с онкогематологическими заболеваниями значимых различий по времени возникновения ГБ относительно начала терапии Г-КСФ, ее длительности, интенсивности, характера и локализации выявлено не было. Пол, возраст, дозировка Г-КСФ и длительность его применения не были ассоциированы с развитием ГБ как в группе доноров, так и в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Заключение. ГБ чаще возникает у доноров, нежели у пациентов с заболеванием онкогематологического профиля. Фенотип ГБ не является специфичным и требует дальнейшего уточнения семиотики.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, головная боль, мигрень, лимфома, множественная миелома, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, донор костного мозга

Для цитирования: Скиба Я.Б., Соколов А.Ю., Ваганова Ю.С., Гончарова Е.В., Полушин А.Ю., Владовская М.Д., Кулагин А.Д. Частота возникновения и клинические характеристики головной боли при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями. *Российский неврологический журнал*. 2022;27(4):55–61. DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-55-61

Для корреспонденции: Скиба Ярослав Богданович — 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

Соколов А.Ю., <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>; e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

Ваганова Ю.С., <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>; e-mail: ulianasamul@yandex.ru

Гончарова Е.В., <https://orcid.org/0000-0003-4789-7460>; e-mail: Ek.v.goncharova@gmail.com

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

Кулагин А.Д., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; e-mail: kulagingem@rambler.ru

HEADACHE IN BONE MARROW DONORS AND ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS, WHO TAKING GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR: INCIDENCE AND CLINICAL FEATURES

Skiba Ya.B.¹, Sokolov A.Yu.^{1,2}, Vaganova Yu.S.¹, Goncharova E.V.¹, Polushin A.Yu.¹, Vladovskaya M.D.¹, Kulagin A.D.¹

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

²Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Abstract

The aim of the study was to assess the incidence and clinical features of headache associated with the use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for stem cell mobilization or neutropenia treatment among oncohematological patients and bone marrow donors.

Material and methods. A prospective observational uncontrolled study included 39 participants: 20 bone marrow donors (group 1) and 19 oncohematological patients (group 2). We evaluated the incidence and clinical features of headache after subcutaneous administration of G-CSF (filgrastim) at doses of 5 to 10 µg/kg for 2 to 5 days.

Results. Headache occurred in bone marrow donors more often compared to patients with hematological malignancies (78.9% vs 35.0%; $p = 0.006$). There were no significant differences in the time of headache onset, its duration, intensity, features, and localization between two groups. Gender, age, dose of G-CSF, and duration of its use were not associated with headache development in both groups.

Conclusion. Headache occurs more often in bone marrow donors than in patients with hematological malignancies. The phenotype of headache associated with G-CSF exposure is not drug-specific and requires further studies on its semiotics.

Key words: granulocyte colony-stimulating factor, headache, migraine, lymphoma, multiple myeloma, hematopoietic stem cell transplant, bone marrow donor

For citation: Skiba I.A., Sokolov A.Yu., Vaganova Yu.S., Goncharova E.V., Polushin A.Yu., Vladovskaya M.D., Kulagin A.D. Headache in bone marrow donors and oncohematological patients, who taking granulocyte colony-stimulating factor: incidence and clinical features. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2022;27(4):55–61. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2022-27-4-55-61

For correspondence: Skiba I.A. — 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 I.A., <https://orcid.org/0000-0003-1955-1032>; e-mail: yaver-99@mail.ru

Sokolov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>; e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.com

Vaganova Yu.S., <https://orcid.org/0000-0003-4409-9615>; e-mail: ulianasamul@yandex.ru

Goncharova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-4789-7460>; e-mail: Ek.v.goncharova@gmail.com

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

Kulagin A.D., <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>; e-mail: kulagingem@rambler.ru

Received 07.01.2022

Accepted 13.03.2022

Сокращения: ВАШ — визуальная аналоговая шкала; ГБ — головная боль; Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; МКГБ-3 — международная классификация головной боли 3-го пересмотра.

Введение. Применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) прочно вошло в повседневную практику для коррекции нейтропении и мобилизации периферических стволовых клеток крови у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями [1, 2]. Наряду с оссалгией и общей слабостью, головная боль (ГБ) описывается как один из наиболее частых побочных эффектов применения данного препарата [3, 4]. В международной классификации ГБ 3-го пересмотра (МКГБ-3) перечислены отдельные формы вторичных цефалгий, связанные с приемом конкретных веществ, например донаторов оксида азота, ингибиторов фосфодиэстеразы, алкоголя или кокаина, при этом в критериях постановки диагноза указаны и клинические характеристики ГБ [5]. С этих позиций описание феноменологии ГБ при применении различных субстанций и лекарственных средств выглядит весьма актуальным, так как позволит более полно формировать критерии диагностики под конкретный препарат. В то же время дескрипторы ГБ, развивающейся на фоне применения Г-КСФ, и особенности ее течения детально не описаны ни в МКГБ-3, ни в работах, посвященных изучению эффективности и безопасности Г-КСФ. Специально спланированных исследований по оценке

особенностей ГБ вследствие использования Г-КСФ к настоящему моменту также не зарегистрировано. В этой связи нами проведено поисковое проспективное наблюдательное исследование с целью определения частоты встречаемости, клинических проявлений и факторов риска развития ГБ при применении Г-КСФ.

Материал и методы. Проспективное одноцентровое наблюдательное исследование проведено в клинике «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 2018 г. Критерии включения: возраст старше 18 лет, введение Г-КСФ для мобилизации периферических стволовых клеток крови у доноров костного мозга и пациентов с онкогематологическими заболеваниями или лечение нейтропении у последних. В исследование не включались пациенты младше 18 лет. Включено 39 участников, из них были сформированы две группы. Первую группу составили пациенты с онкогематологическим заболеванием ($n = 20$, 51,3%), из них 13 — с лимфомами (33,3%), 6 — с множественной миеломой (15,4%), 1 — с апластической анемией (2,6%) (у данного пациента препарат назначался для лечения нейтропении на фоне актуальной инфекционной патологии); вторую группу составили доноры костного мозга ($n = 19$, 48,7%). В качестве Г-КСФ использовали филграстим (Лейкостим©, ЗАО «БИОКАД», Россия) в форме раствора для внутривенного и подкожного введения (300 мкг/мл, флаконы по 1 мл), который назначался подкожно в течение 2–5 дней в дозировках 5 мкг/кг (для проведения мобилизации

Таблица 1

Характеристика участников исследования и схемы назначения Г-КСФ

Характеристика	Общая выборка, <i>n</i> = 39 (100%)	Группа «доноры», <i>n</i> = 19 (100%)	Группа «онкогематологическое заболевание», <i>n</i> = 20 (100%)	Значимость различий (между исследуемыми группами), <i>p</i>
<i>Пол</i>				
Муж	23 (59,0)	8 (42,1)	15 (75,0)	0,037
Жен	16 (41,0)	11 (57,9)	5 (25,0)	
Возраст, годы, медиана (min–max)	38,3 (21–50)	33,4 (21–45)	43,0 (31–50)	0,006
<i>Длительность введения Г-КСФ, дни</i>				
2	1 (2,5)	1 (5,3)	–	0,46
3	17 (43,6)	7 (36,8)	10 (50)	
5	21 (53,9)	11 (57,9)	10 (50)	
<i>Дозировка Г-КСФ, мкг/кг</i>				
5	20 (51,3)	8 (42,1)	12 (60)	0,26
10	19 (48,7)	11 (57,9)	8 (40)	

Table 1

Patient characteristics and drug prescribing scheme (G-CSF)

Features	General, <i>n</i> = 39 (100%)	Donors, <i>n</i> = 19 (100%)	Patients with oncohaematological disease, <i>n</i> = 20 (100%)	Significance, <i>p</i>
<i>Gender</i>				
Male	23 (59.0)	8 (42.1)	15 (75.0)	0.037
Female	16 (41.0)	11 (57.9)	5 (25.0)	
Age, years, median (min–max)	38.3 (21–50)	33.4 (21–45)	43.0 (31–50)	0.006
<i>Duration of G-CSF exposure, days</i>				
2	1 (2.5)	1 (5.3)	–	0.46
3	17 (43.6)	7 (36.8)	10 (50)	
5	21 (53.9)	11 (57.9)	10 (50)	
<i>Dosage of G-CSF, µg/kg</i>				
5	20 (51.3)	8 (42.1)	12 (60)	0.26
10	19 (48.7)	11 (57.9)	8 (40)	

с сопутствующей химиотерапией или лечения нейтропении) или 10 мкг/кг (мобилизация без химиотерапии). Выбор дозировки и длительности введения препарата определялся в том числе и антропометрическими параметрами. Нами оценивались следующие показатели: наличие ГБ в течение первых 5 дней от начала применения Г-КСФ и сроки ее появления от момента первого введения препарата, время суток появления ГБ, субъективные характеристики (интенсивность по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), локализация, характер ГБ и ее продолжительность), потребность и эффективность приема анальгетиков. Статистический анализ данных осуществлялся с помощью программы SPSS 23.0. Оценка распределения выборки проводилась путем определения коэффициента Колмогорова-Смирнова. Для количественных переменных определялась медиана, максимальное и минимальное значения различий между группами по бинарным и ранговым переменным осуществлялись с помощью теста Хи-квадрат. Для определения взаимосвязи между развитием ГБ и другими параметрами использовался тест Пирсона.

Результаты. В когорте пациентов с онкогематологическими заболеваниями было значимо больше мужчин и в целом участники данной группы были существенно старше в сравнении с группой доноров.

Режим дозирования и длительность применения Г-КСФ в исследуемых группах значимо не различались (табл. 1).

Частота возникновения ГБ оказалась меньше в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями в сравнении с группой доноров (35,0 и 78,9% соответственно, $p = 0,006$), при этом остальные характеристики ГБ между группами не различались (табл. 2). Среди пациентов с онкогематологическими заболеваниями ГБ чаще возникала на 2-й и 4-й дни от начала применения Г-КСФ (по $n = 2$; 28,6% каждый), развиваясь в различное время суток, редко сопровождалась тошнотой и повышенной чувствительностью к свету (по $n = 1$; 14,3%), не имела специфической локализации и характера и, как правило, продолжалась не более 4 ч ($n = 6$; 85,7%) в течение первых двух суток ($n = 3$; 42,9%) и отличалась умеренной интенсивностью ($5,1 \pm 1,9$ по шкале ВАШ).

В группе доноров ГБ, как правило, появлялась в первые ($n = 6$; 40,0%) и вторые сутки ($n = 4$; 26,6%) от начала применения Г-КСФ ($n = 6$, 40,0% каждый), развиваясь преимущественно в утреннее время ($n = 8$; 53,3%), сопровождалась повышенной чувствительностью к свету/звукам ($n = 6$; 33,3%), чаще имела пульсирующий и давящий характер (по $n = 6$; 40%), височную локализацию ($n = 5$; 33,3%)

Таблица 2

Характеристика головной боли в исследуемых группах

	Группа «доноры», n (%)	Группа «онкогемато- логическое забо- левание», n (%)	Значимость различий между груп- пами, p
Головная боль в течение пер- вых 5 дней от начала приме- нения Г-КСФ	15 (78,9)	7 (35,0)	0,006
День появления головной боли от момента первого введения Г-КСФ			
1	6 (40,0)	1 (14,3)	0,77
2	4 (26,6)	2 (28,6)	
3	1 (6,7)	1 (14,3)	
4	3 (20,0)	2 (28,6)	
5	1 (6,7)	1 (14,3)	
Время суток появления головной боли			
утро	8 (53,3)	2 (28,6)	0,14
день	—	2 (28,6)	
вечер	6 (40,0)	2 (28,6)	
ночь	1 (6,7)	1 (14,3)	
Тошнота	1 (6,7)	1 (14,3)	0,5
Свето-/ звукобоязнь	5 (33,3)	1 (14,3)	0,35
Прием анальге- тиков потребо- вался	4 (26,7)	4 (57,1)	0,16
Эффективность приема анальгетиков			
100%	4 (100)	3 (75,0)	0,28
0	—	1 (25,0)	
Локализация головной боли			
лобная	3 (20,0)	2 (28,6)	0,6
лобно-височная	1 (6,7)	1 (14,3)	
височная	5 (33,3)	1 (14,3)	
затылочная	2 (13,3)	1 (14,3)	
теменная	4 (26,7)	1 (14,3)	
диффузная	—	1 (14,3)	
Дней с головной болью			
1	6 (40,0)	2 (28,6)	0,4
2	6 (40,0)	3 (42,9)	
3	—	1 (14,3)	
4	1 (6,7)	1 (14,3)	
5	2 (13,3)	—	
Характер боли			
пульсирующая	6 (40,0)	2 (28,6)	0,4
давящая	6 (40,0)	2 (28,6)	
сжимающая	1 (6,7)	—	
распирающая	1 (6,7)	—	
ноющая	1 (6,7)	2 (28,6)	
ощущение об- руча	—	1 (14,3)	
Длительность приступа, ч			
до 4 ч	9 (60,0)	6 (85,7)	0,2
4–8 ч	—	—	
более 8 ч	6 (40,0)	1 (14,3)	
Интенсивность головной боли по шкале ВАШ, кол-во баллов, медиана (min– max)	5,0 (2,0–8,0)	5,0 (3,0–7,0)	0,9

Table 2

Characteristics of headache in patients with oncohaematological disease and donors

	Donors, <i>n</i> (%)	Patients with on- cohaematological disease, <i>n</i> (%)	Significance, <i>p</i>
Presence of headache during 5 days after the beginning of G-CSF therapy	15 (78.9)	7 (35.0)	0.006
Day of the headache beginning after first exposure of G-CSF			
1	6 (40.0)	1 (14.3)	0.77
2	4 (26.6)	2 (28.6)	
3	1 (6.7)	1 (14.3)	
4	3 (20.0)	2 (28.6)	
5	1 (6.7)	1 (14.3)	
Times of headache beginning			
morning	8 (53.3)	2 (28.6)	0.14
daytime	—	2 (28.6)	
evening	6 (40.0)	2 (28.6)	
night	1 (6.7)	1 (14.3)	
Nausea	1 (6.7)	1 (14.3)	0.5
Photophobia/ phonophobia	5 (33.3)	1 (14.3)	0.35
Painkillers re- quirement	4 (26.7)	4 (57.1)	0.16
Painkillers efficacy			
100%	4 (100)	3 (75.0)	0.28
0	—	1 (25.0)	
Headache localisation			
frontal	3 (20.0)	2 (28.6)	0,6
fronto-temporal	1 (6.7)	1 (14.3)	
temporal	5 (33.3)	1 (14.3)	
occipital	2 (13.3)	1 (14.3)	
parietal	4 (26.7)	1 (14.3)	
diffuse	—	1 (14.3)	
Number of headache days			
1	6 (40.0)	2 (28.6)	0.4
2	6 (40.0)	3 (42.9)	
3	—	1 (14.3)	
4	1 (6.7)	1 (14.3)	
5	2 (13.3)	—	
Headache character			
pulsating	6 (40.0)	2 (28.6)	0.4
pressure	6 (40.0)	2 (28.6)	
squeeze	1 (6.7)	—	
bursting	1 (6.7)	—	
aching	1 (6.7)	2 (28.6)	
tension	—	1 (14.3)	
Duration of headache attack, hours			
less 4 hours	9 (60.0)	6 (85.7)	0.2
4–8 hours	—	—	
more 8 hours	6 (40.0)	1 (14.3)	
Headache Intensity (Visual analog scale), points, median (min–max)	5.0 (2.0–8.0)	5.0 (3.0–7.0)	0.9

и умеренную интенсивность ($5,0 \pm 2,0$ по шкале ВАШ). Пол, возраст и длительность режима дозирования Г-КСФ не были ассоциированы с развитием ГБ в обеих группах.

Обсуждение. Прежде всего, с практической точки зрения следует указать, что ГБ, появляющаяся на фоне применения Г-КСФ, должна кодироваться в соответствии с МКГБ-3 как 8.1.9 (головная боль, вызванная эпизодическим использованием лекарственных препаратов, не применяемых для лечения головной боли). Альтернативной кодировкой может выступать 8.1.10 (головная боль, вызванная длительным использованием лекарственных препаратов, не применяемых для лечения головной боли), так как в классификации не дается четких указаний на временной параметр, разделяющий понятие «эпизодическое применение» и «длительное применение» [5]. С учетом того что Г-КСФ вводится повторно на протяжении 2–5 дней, первый вариант кодировки выглядит более корректным.

ГБ описывается как один из наиболее частых побочных эффектов применения Г-КСФ как у доноров, так и пациентов со злокачественными новообразованиями (в том числе и системы кроветворения) [6–8]. Распространенность ГБ при проведении терапии Г-КСФ различна в зависимости от группы пациентов и протокола проводимого лечения и варьирует в диапазоне от 1,4% (пациенты со злокачественными неоплазиями) [8] до 54% (здоровые доноры) [9]. Так, например, в группе доноров, часть из которых получала, помимо однократной инъекции леногестима (человеческого гликозилированного Г-КСФ) в дозировке с медианой 5,58 мкг/кг за 12–16 ч перед аферезом, также и 4 мг дексаметазона, частота развития ГБ составила 19,6%, при этом сравнения по наличию данного осложнения между подгруппами (с дексаметазоном и без него) не проводилось [3]. По всей видимости, вероятность возникновения побочных эффектов при применении Г-КСФ в целом, и ГБ в частности, зависит от дозы препарата [10], но не от кратности его назначения (однократно/дважды в день) [11]. В целом, более частая встречаемость ГБ у доноров в сравнении с группой пациентов с заболеваниями онкогематологического профиля, выявленная в нашем исследовании, согласуется с данными литературы, однако зависимости между дозировкой Г-КСФ и частотой развития ГБ в нашем исследовании выявлено не было.

Определение паттерна «типичной» ГБ при применении Г-КСФ важно, так как он может отличаться от такового при ГБ на фоне других специфических побочных эффектов применения Г-КСФ, например, васкулита [12]. Кроме того, Г-КСФ оказывает влияние на систему гемостаза, что может приводить к венозным тромбозам [13] при локализации которых в интракраниальных венах возможно появление «новой» ГБ.

В группе «доноры» ГБ, как правило, развивалась в первые сутки после применения Г-КСФ (40%, $n = 6$), что может подтверждать причинно-следственную связь между применением препарата и ее возникновением. Появление у 33,3% пациентов группы

«доноры» повышенной чувствительности к свету и звукам напоминает аналогичную картину у некоторых лиц с мигренью во время приступа ГБ. Патогенез этой цефалалгии связывают с активацией тригемино-васкулярной системы и развитием сенситизации не только тройничных, но и таламокортикальных нейронов, получающих конвергентные входы от зрительного и слухового анализаторов, что рассматривается как нейробиологический базис фото- и фонофобии соответственно [14–16]. Наличие мигреноподобных симптомов у трети участников одной из групп нашего исследования позволяет обсуждать схожие механизмы их возникновения.

Между тем появление «новой» ГБ, тем более если она отличается от обычной и/или прогрессивно усиливается, требует от невролога оценивать такое состояние как «красный флажок» [17], что определяет необходимость неотложного обследования и исключения органической причины ГБ.

По всей видимости, такого рода подход не совсем уместен как минимум для пациентов с заболеваниями онкогематологического профиля, так как эта группа априори имеет значимый фактор настороженности — наличие злокачественного новообразования. С этой позиции еще более актуальным выглядит детальное описание фенотипа и клинических паттернов ГБ на фоне применения Г-КСФ, так как более взвешенное применение правила «красных» и «желтых» флажков у данной группы пациентов позволит избежать ненужных дополнительных обследований. Подтверждением такого вывода можно считать и дебют ГБ после введения Г-КСФ в ночное время у отдельных пациентов в обеих группах (по одному в каждой), требующий повышенной настороженности касаясь иных причин так называемой «будильниковой» ГБ, в ряде случаев определяющей необходимость неотложного обследования и лечения [18]. В этой связи важен анализ иных характеристик паттерна ГБ, таких как ее характер, длительность и интенсивность.

Для большинства пациентов обеих групп (80% в группе доноров, 71,5% в группе пациентов с заболеваниями онкогематологического профиля) было характерно полное прекращение ГБ в течение первых двух суток после начала курса введения Г-КСФ (от момента первого введения филгастима). В то же время у отдельных пациентов наблюдалась длительность ГБ вплоть до 5 суток. В целом с учетом продолжительности курса применения Г-КСФ (2–3 дня) купирование ГБ укладывается в установленный в МКГБ-3 временной интервал для кода 8.1.9 (в течение 72 ч после прекращения использования препарата) [5].

Интенсивность ГБ, носившая, как правило, умеренный характер ($5,0 \pm 2,0$ в группе доноров; $5,1 \pm 1,9$ в группе пациентов с онкогематологическими заболеваниями), может объяснять низкий уровень диагностики данного нежелательного явления на фоне применения Г-КСФ в реальной практике, так как пациенты могут просто игнорировать такое состояние и не формулировать жалобу, требующую внимания врача.

Характер ГБ не оказался специфичным, однако 40% участников в группе доноров и около трети — в группе пациентов онкогематологического профиля жаловались на пульсирующую ГБ, что требует внимания, так как и в общей популяции пульсирующий характер цефалгии может указывать на наличие у пациента не только мигрени [19], но и вторичных форм ГБ на фоне острой церебральной патологии [20] или возникать вследствие применения иных лекарственных препаратов, например средств гепаринового ряда [21].

Можно предположить, что причиной появления ГБ после назначения Г-КСФ является прежде всего усиление активности нейтрофилов и повышение сывороточной концентрации различных цитокинов, нежели собственно увеличение числа нейтрофилов в крови. Основанием для такого вывода служит тот факт, что ГБ возникает и в группе доноров, и в группе пациентов онкогематологического профиля, при том, что уровень повышения нейтрофилов в указанных когортах принципиально разный: у доноров — выраженный нейтрофилез, у пациентов — нейтропения или в лучшем случае нижняя граница нормы. Возможным подтверждением данной гипотезы можно считать тот факт, что применение Г-КСФ не только способствует дифференцировке клеток гранулоцитарного ростка кроветворения, но и повышает активность нейтрофилов в периферической крови, увеличивая их способность к адгезии, миграции через эндотелий и, главное, секретируя провоспалительных цитокинов [22–24]. Известно, что последние играют определенную роль в патогенезе некоторых форм первичных цефалгий, в частности ГБ напряжения [25] и мигрени [23, 26, 27].

Действительно, сывороточные уровни IL-6, IL-1β и TNF-α были существенно выше у пациентов с мигренью по сравнению со здоровыми лицами и концентрация интерлейкинов значимо коррелировала с концентрацией CGRP — ключевого «промигренного» нейропептида [28]. В экспериментальных исследованиях было показано, что IL-1β и TNF-α участвуют в нейроглиальном сигналинге в гассеровом ганглии, обеспечивая наряду с другими медиаторами кросс-возбуждение тригемино-васкулярных нейронов 1-го порядка, проводящих ноцицептивную информацию от интра- и экстракраниальных тканей в спинальное ядро тройничного нерва [29]. В указанном ядре IL-18 опосредует микроглиально-астроцитарное взаимодействие, вносящее вклад в развитие центральной сенситизации, клиническими проявлениями которой выступают аллодиния и гипералгезия [30]. У мышей внутрибрюшинное введение нитроглицерина — известного триггера ГБ — сопровождалось развитием периорбитальной механической гипералгезии и увеличением экспрессии IL-1β и его рецепторов в тригемино-цервикальном комплексе [31]. Локальное нанесение IL-1β и TNF-α на поверхность твердой мозговой оболочки крыс сопровождалось активацией и/или механической сенситизацией менингеальных А-дельта- и С-ноцицепторов [32]. В культуре клеток тройничного ганглия TNF-α

стимулировал секрецию CGRP [33], а у бодрствующих животных дуральная аппликация IL-6 вызывала дозозависимую аллодинию кожи передней поверхности морды [34].

Ограничения исследования. К ограничениям данного исследования стоит отнести сравнительно малую выборку пациентов, отсутствие рандомизации и значимые различия между группами по полу и возрасту. Кроме того, не было учета ряда анамнестических и фенотипических факторов (наличие первичных и/или вторичных форм ГБ, злоупотребление алкоголем, табакокурение, масса тела и т.д.), латерализации ГБ, а также гематологических параметров и их влияния на риск развития ГБ (прежде всего диапазон изменения уровня гранулоцитов в крови на фоне применения Г-КСФ). Не принималась в расчет гетерогенность группы «онкогематологические заболевания», причем не только по нозологическому принципу, но и по лечению, которое пациенты ранее получали.

Заключение. Индуцированная назначением Г-КСФ ГБ чаще возникает у доноров, нежели у пациентов с заболеванием онкогематологического профиля. Фенотип такой ГБ не является специфичным и требует дальнейшего уточнения семиотики. Кроме того, определение патогенетической роли провоспалительных цитокинов в развитии ГБ на фоне применения Г-КСФ выглядит как необходимый шаг для понимания механизма ее возникновения.

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

1. Karagiannidis I., Salataj E., Said Abu Egal E., Beswick E.J. G-CSF in tumors: Aggressiveness, tumor microenvironment and immune cell regulation. *Cytokine*. 2021;142:155479. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155479>
2. Schmitt M., Hoffmann J.M., Lorenz K., Publicover A., Schmitt A., Nagler A. Mobilization of autologous and allogeneic peripheral blood stem cells for transplantation in haematological malignancies using biosimilar G-CSF. *Vox Sang*. 2016;111(2):178–186. <https://doi.org/10.1111/vox.12397>
3. Brockmann F., Kramer M., Bornhäuser M., Ehninger G., Hölig K. Efficacy and side effects of granulocyte collection in healthy donors. *Transfus Med Hemother*. 2013;40(4):258–264. <https://doi.org/10.1159/000354093>
4. Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4741199e-f54f-4bcb-8798d0cc3095f783&t=%20\(accessed%20Apr.%2009,%202021](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4741199e-f54f-4bcb-8798d0cc3095f783&t=%20(accessed%20Apr.%2009,%202021)
5. 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>

6. Moog R. Donor tolerance and results of stimulation with G-CSF alone or in combination with dexamethasone for the collection of granulocytes. *J Clin Apher.* 2004;19(3):115–118. <https://doi.org/10.1002/jca.20013>
7. Kröger N., Renges H., Sonnenberg S., Krüger W., Gutensohn K., Dielschneider T. et al. Stem cell mobilisation with 16 microg/kg vs 10 microg/kg of G-CSF for allogeneic transplantation in healthy donors. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29(9):727–730. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703509>
8. Reik R.A., Noto T.A., Fernandez H.F. Safety of large-volume leukapheresis for collection of peripheral blood progenitor cells. *J Clin Apher.* 1997;12(1):10–13. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-1101\(1997\)12:1<10::aid-jca3>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-1101(1997)12:1<10::aid-jca3>3.0.co;2-d)
9. Cesaro S., Marson P., Gazzola M.V., De Silvestro G., Destro R., Pillon M. et al. The use of cytokine-stimulated healthy donors in allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2002;87(8 Suppl):35–41.
10. Kröger N., Zander A.R. Dose and schedule effect of G-CSF for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2002;43(7):1391–1394. <https://doi.org/10.1080/10428190290033323>
11. Kröger N., Renges H., Krüger W., Gutensohn K., Löliger C., Carrero I. et al. A randomized comparison of once versus twice daily recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *British journal of haematology.* 2000;111(3):761–765.
12. Nakamura J., Nishi T.M., Yamashita S., Nakamura H., Sato K., Oda Y. et al. Pegfilgrastim-associated large-vessel vasculitis developed during adjuvant chemotherapy for breast cancer: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(7):1785–1790. <https://doi.org/10.1177/1078155220910800>
13. Gong Y., Hoover-Plow J. The plasminogen system in regulating stem cell mobilization. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:437920. <https://doi.org/10.1155/2012/437920>
14. Goadsby P.J., Holland P.R., Martins-Oliveira M., Hoffmann J., Schankin C., Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553–622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>
15. Nosedá R., Copenhagen D., Burstein R. Current understanding of photophobia, visual networks and headaches. *Cephalalgia.* 2019;39(13):1623–1634. <https://doi.org/10.1177/0333102418784750>
16. Burstein R., Nosedá R., Fulton A.B. Neurobiology of Photophobia. *J Neuroophthalmol.* 2019;39(1):94–102. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000766>
17. Young N.P., Elrashidi M.Y., McKie P.M., Ebbert J.O. Neuroimaging utilization and findings in headache outpatients: Significance of red and yellow flags. *Cephalalgia.* 2018;38(12):1841–1848. <https://doi.org/10.1177/0333102418758282>
18. Singh N.N., Sahota P. Sleep-related headache and its management. *Curr Treat Options Neurol.* 2013;15(6):704–722. <https://doi.org/10.1007/s11940-013-0258-1>
19. Ahn A.H. Southern Headache Society supplement: the neurobiology of throbbing pain in migraine. *Headache.* 2012;52(Suppl.1):12–14. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02136.x>
20. Mesecha M.G., Attia M. Throbbing headache is not always migraine; it can be serious. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2016;6(5):32361. Published 2016 Oct 26. <https://doi.org/10.3402/jchimp.v6.32361>
21. Brusadelli T., Carnovale C., Gentili M., Borsadoli C., Speziali A., Perrone V. et al. Throbbing headache associated with enoxaparin administration: a case report, a review of pharmacovigilance databases for similar cases and possible mechanisms. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(3):342–344. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12257>
22. Eyles J.L., Roberts A.W., Metcalf D., Wicks I.P. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophils-forgotten mediators of inflammatory disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(9):500–510. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0291>
23. Castellani S., D'Oria S., Diana A., Polizzi A.M., Di Gioia S., Mariggiò M.A. et al. G-CSF and GM-CSF Modify Neutrophil Functions at Concentrations found in Cystic Fibrosis. *Sci Rep.* 2019;9(1):12937. Published 2019 Sep 10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49419-z>
24. McColl S.R., Paquin R., Ménard C., Beaulieu A.D. Human neutrophils produce high levels of the interleukin 1 receptor antagonist in response to granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha. *J Exp Med.* 1992;176(2):593–598. <https://doi.org/10.1084/jem.176.2.593>
25. Rambe A.S., Sjahrir H., Machfoed M.H. Tumour Necrosis Factor- α , Interleukin-1 and Interleukin-6 Serum Levels and Its Correlation with Pain Severity in Chronic Tension-Type Headache Patients: Analysing Effect of Dexametoprolfen Administration. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5(1):54–57. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.024>
26. Koçer A., Memişoğulları R., Domaç F.M., İlhan A., Koçer E., Okuyucu S. et al. IL-6 levels in migraine patients receiving topiramate. *Pain Pract.* 2009;9(5):375–379. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2009.00301.x>
27. Conti P., D'Ovidio C., Conti C., Gallenga C.E., Lauritano D., Carraffa A. et al. Progression in migraine: Role of mast cells and pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Eur J Pharmacol.* 2019;844:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.12.004>
28. Han D. Association of Serum Levels of Calcitonin Gene-related Peptide and Cytokines during Migraine Attacks. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(3):277–281. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_371_18
29. Messlinger K., Russo A.F. Current understanding of trigeminal ganglion structure and function in headache. *Cephalalgia.* 2019;39(13):1661–1674. <https://doi.org/10.1177/0333102418786261>
30. Gong Q., Lin Y., Lu Z., Xiao Z. Microglia-Astrocyte Cross Talk through IL-18/IL-18R Signaling Modulates Migraine-like Behavior in Experimental Models of Migraine. *Neuroscience.* 2020;451:207–215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.10.019>
31. He W., Long T., Pan Q., Zhang S., Zhang Y., Zhang D. et al. Microglial NLRP3 inflammasome activation mediates IL-1 β release and contributes to central sensitization in a recurrent nitroglycerin-induced migraine model. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):78. Published 2019 Apr 10. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1459-7>
32. Zhang X.C., Kainz V., Burstein R., Levy D. Tumor necrosis factor- α induces sensitization of meningeal nociceptors mediated via local COX and p38 MAP kinase actions. *Pain.* 2011;152(1):140–149. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.002>
33. Bowen E.J., Schmidt T.W., Firm C.S., Russo A.F., Durham P.L. Tumor necrosis factor- α stimulation of calcitonin gene-related peptide expression and secretion from rat trigeminal ganglion neurons. *J Neurochem.* 2006;96(1):65–77. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03524.x>
34. Yan J., Melemedjian O.K., Price T.J., Dussor G. Sensitization of dural afferents underlies migraine-related behavior following meningeal application of interleukin-6 (IL-6). *Mol Pain.* 2012;8:6. Published 2012 Jan 24. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-8-6>