

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИМЕНИ В. А. АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЛЕПЁХИНА
АННА СТАНИСЛАВОВНА

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ КОННЕКТОМА
ГОЛОВНОГО МОЗГА И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ

3.1.25. Лучевая диагностика

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук, доцент

Ефимцев Александр Юрьевич

доктор медицинских наук

Поспелова Мария Львовна

Санкт-Петербург

2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Определение, классификация, патогенетические и клинико-нейропсихологические особенности хронической головной боли напряжения	15
1.2 Возможности нейровизуализационного анализа данных результатов исследования коннектома головного мозга	20
1.3 Современные методы лучевой диагностики хронической головной боли напряжения	24
1.4 Объективная оценка эффективности медикаментозных и немедикаментозных методов лечения хронической головной боли	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	38
2.1 Общая характеристика обследованных пациентов	39
2.2 Клинико-психологические методы обследования.....	44
2.3 Методики магнитно-резонансной томографии.....	51
2.4 Постпроцессинг и статистическая обработка результатов.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
3.1 Результаты клинико-нейропсихологического исследования	61
3.2 Результаты оценки качества жизни.....	68
3.3 Сравнительный анализ данных результатов лечения	70
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ	76
4.1 Результаты сравнительного анализа данных функциональной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга между пациентами с хронической головной болью напряжения и контрольной группой.....	76

4.2 Результаты сравнительного анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии в оценке методов лечения пациентов с хронической головной болью напряжения.....	81
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116
ПРИЛОЖЕНИЕ	140

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
- ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
- КА – количественная анизотропия
- КТ – компьютерная томография
- МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- СПРР – сеть пассивного режима работы мозга
- ФА – фракционная анизотропия
- ФК – функциональная коннективность
- фМРТп – функциональная магнитно-резонансная томография в покое
- ХГБН – хроническая головная боль напряжения

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хроническая головная боль напряжения (ХГБН) – форма первичной головной боли напряжения, основным количественным параметром диагностики которой является наличие цефалгии более 15 дней в месяц не менее трех месяцев в год (Табеева Г.Р., Осипова В.В., 2022; Shao Q., Rascati K.L., et al., 2022).

В настоящее время в мире удельный вес головной боли напряжения достаточно высок и варьирует от 46 до 65% в структуре всех головных болей (Чичановская Л.В., 2022; Ashina S., Buse D.C., 2021). В Российской Федерации головная боль напряжения широко распространена и составляет до 70% в возрасте 35-60 лет (Асташина Н.Б., 2021). По данным проекта «Глобальное бремя болезней», головная боль напряжения является третьей по распространенности среди всех заболеваний (Feigin V.L., 2017). При этом от ХГБН страдают до 4,8% населения (Колоскова А.А., 2022); в России – до 10,5%, в странах Западной Европы до 7,0-8,2%, в США – 5% (Москалева П.В., 2021; Castien R., Duineveld M., 2021).

В настоящее время для диагностики ХГБН применяются диагностические клинические критерии Международной классификации головных болей-III бета, включающие анализ жалоб и анамнеза заболевания, результаты неврологического осмотра, оценку дневника головной боли и др. (Котова О.В., 2020; Ананьева Н.И., Михайлов В.А. и соавт., 2022). На сегодняшний день в диагностике ХГБН лучевые методы исследования применяются ограничено и как следствие объективная оценка состояния структур головного мозга отсутствует.

Особое внимание обращают на коморбидные состояния у пациентов с ХГБН, оказывающие отрицательное влияние на качество жизни, что требует проведения дополнительной медикаментозной коррекции. Наиболее часто встречаются тревожные расстройства и депрессия, когнитивные нарушения и другие болевые синдромы (Скоромец А.А., Амелин А.В. и соавт., 2020;

Саломатина Т.А., Вассерман Л.И, Ананьева Н.И., 2021; Begasse D.O., Robbins M.S., 2022). Психозмоциональные расстройства являются одним из основополагающих факторов, приводящих к хроническому течению головной боли, которые способствуют поддержанию мышечного напряжения, что в последствии вызывает болевой синдром (Ваганова Ю.С., Соколов А.Ю., Амелин А.В., 2019; Колоскова А.А., 2020; Корешкина М.И., 2021; Elizagaray-Garcia I., 2021). Следует отметить, что стандартная медикаментозная терапия не эффективна у 50% пациентов, а чрезмерное бесконтрольное применение пациентами с ХГБН обезболивающих препаратов приводит к развитию лекарственно-индуцированной головной боли, которая также относится к коморбидным нарушениям (Максимова М.Ю., Хохлова Т.Ю., 2017; Сергеев А.В., 2018; Ваганова Ю.С., Амелин А.В. и соавт., 2019; Марьенко И.П., 2021; Fischer M.A., 2022). Поэтому клинико-нейровизуализационное исследование при применении медикаментозных и немедикаментозных методов лечения является актуальным и может помочь в разработке и усовершенствовании стратегий лечения пациентов с ХГБН.

Применение современных методик нейровизуализации открывает возможность определять структуры головного мозга, которые отвечают за развитие хронического болевого синдрома (Cauzzo S., Singh K., 2022; Li L., et al., 2022) и позволяет оценивать изменения коннектома при применении остеопатической коррекции (Chen B., et al., 2016; Lee E., et al., 2019; Tamburella F., et al., 2019; Tramontano M., Cerritelli F., 2020). Однако большая часть научных работ, посвящённых данной теме, носит разрозненный характер и ограничена малым количеством исследуемых пациентов, что не позволяет до конца понять структурно-функциональную основу патологии.

Степень разработанности темы исследования

На современном этапе развития в диагностике состояния мозга при головной боли применяются различные методы лучевой диагностики, в большей степени рентгеновская компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная (МРТ)

томография (Ali A.H.A., Al-Ghamdi S., et al., 2018; Li M.T., Zhang S.X., 2021; Mahammedi A., Wang L.L., et al., 2022).

Применение КТ и традиционных методик МРТ позволяет визуализировать объемные образования в полости черепа, зоны нарушения мозгового кровообращения (острые и хронические), аномалии развития, травматические повреждения, признаки гидроцефалии в структуре вторичных головных болей (Платов М.П., Косивцова О.В., 2018; Dai X., Lei Y., et al., 2022; Sartoretti E., Sartoretti-Schefer S., 2022).

К основным недостаткам лучевых методов и методик относится отсутствие данных о структурной и функциональной реорганизации головного мозга при ХГБН (Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Zhang S., Li H., 2021).

С применением современных методик нейровизуализации, таких как функциональная (фМРТ) и диффузионная МРТ стало возможным определение структурно-функциональных изменений головного мозга (Пирадов М.А., Танащян М.М., 2015; Ананьева Н.И. и соавт., 2019; Клочкова И.В. и соавт., 2019; Leuthardt E.C., et al., 2018). Постпроцессинговый анализ данных фМРТ открывает возможность выявить зоны активации головного мозга на основании статистических различий МР-сигнала в период активации по сравнению с покоем. Выполнение фМРТ в состоянии покоя (фМРТп) позволяет оценить выраженность активации рабочих сетей покоя головного мозга (Smitha K.A., et al., 2017).

Другой методикой, служащей для оценки структурных изменений проводящих путей головного мозга, является диффузионно-тензорная МРТ (DTI – diffusion tensor imaging) (Lope-Piedrafita S., 2018). Применяется для изучения структурных изменений белого вещества и геометрии проводящих путей при различных патологических состояниях, что играет важную роль в исследовании коннективной системы головного мозга (Filippi M., Agosta F., 2016; Cheng J., Basser P.J., 2017).

По мнению некоторых зарубежных авторов, применение фМРТп в диагностике изменений функциональной связанности между отделами головного

мозга у пациентов с ХГБН открывает широкие перспективы (Chong C.D., et al., 2019; Demichelis G., et al., 2022; Ferraro S., et al., 2022).

Вопрос разработки методики диагностики ХГБН, включающей использование методик нейровизуализационной объективизации и оценки функциональных и структурных изменений головного мозга, для более точной диагностики, оптимизации стратегии лечения и прогнозирования исходов заболевания остается открытым.

Изучение вопроса взаимосвязи между функциональными и структурными изменениями, которые могут являться нейровизуализационными маркерами ХГБН и клиническими особенностями, остается сложным и до конца не решенным.

Цель исследования

Улучшить диагностику и результаты лечения хронической головной боли напряжения с учетом структурных и функциональных изменений головного мозга.

Задачи исследования

1. Усовершенствовать методику сбора данных структурной и функциональной МРТ в покое для оптимизации протокола исследования пациентов с ХГБН.
2. Определить нейровизуализационные маркеры, локализацию и динамику изменений структурно-функциональной реорганизации головного мозга у пациентов с ХГБН.
3. Сравнить полученные данные МРТ с картированием функциональных и структурных изменений на фоне стандартной медикаментозной терапии с остеопатической коррекцией и без нее.
4. Определить клиничко-нейровизуализационные корреляции у пациентов с ХГБН до и после консервативного лечения.

Научная новизна

Усовершенствована методика МРТ в диагностике структурно-функциональных изменений головного мозга у пациентов с ХГБН с применением различных импульсных последовательностей.

Определены нейровизуализационные маркеры ХГБН в рабочих сетях головного мозга, участвующих в антиноцицептивной и мультисенсорной интеграции (сеть пассивного режима работы головного мозга, сеть определения значимости, дорзальная сеть внимания, корково-лимбическая сеть).

Впервые представлены объективные данные с картированием функциональных (изменения активности функциональной связанности) изменений при применении медикаментозных и немедикаментозных методов лечения у пациентов с ХГБН.

Определены структурные и функциональные изменения головного мозга у пациентов с ХГБН после остеопатической коррекции, которые свидетельствуют о восстановлении ранее утраченных связей и активации нейропластичности.

Установлено, что нарастание функциональной связанности между дорзальной сетью внимания и паллидумом, дорзальной сетью внимания и сетью определения значимости у пациентов с ХГБН после курса стандартного лечения с остеопатической коррекцией оценивается как положительный ответ на лечение в сравнении со стандартным протоколом.

Теоретическая и практическая значимость

Разработаны рекомендации по алгоритму применения специальных методик МРТ (фМРТ в покое и ДТ-МРТ) в комплексном обследовании пациентов с ХГБН.

Выявлены нейровизуализационные маркеры, которые могут использоваться в качестве инструментального метода визуализации структурно-функциональных изменений головного мозга при ХГБН и уточнять некоторые патогенетические аспекты заболевания.

Показана значимость применения программных пакетов CONN и DSI Studio для автоматического постпроцессинга данных фМРТп и ДТ-МРТ для получения достоверной информации о структурных и функциональных изменениях головного мозга.

Впервые оценена эффективность остеопатической коррекции в сочетании со стандартной медикаментозной терапией у пациенток с ХГБН путем применения современных методик нейровизуализации (Патент РФ № 2740331, 2021).

Показана положительная корреляция результатов функциональной и диффузионной МРТ с клиничко-нейропсихологическими данными на основании оценки шкал и опросников при применении медикаментозного и немедикаментозного (остеопатическая коррекция) лечения. При этом у пациентов, получающих остеопатическое лечение в дополнение к стандартному, отмечались более высокие показатели физического и психического благополучия, самовосприятия и уменьшение числа дней с применением анальгетиков в месяц, что способствует редукции риска развития лекарственно-индуцированной головной боли, улучшению качества жизни, психоэмоционального состояния и позволяет оптимизировать тактику ведения пациентов с ХГБН в составе комплексного лечебно-профилактического подхода.

Полученные результаты позволяют внедрить в практику диагностические, лечебно-профилактические и реабилитационные мероприятия, направленные на усовершенствование нейровизуализационной диагностики врачами-рентгенологами и улучшение эффективности лечения врачами общей практики, неврологами пациентов с ХГБН.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала мультимодальный и мультидисциплинарный подход на основе современных данных отечественной и зарубежной лучевой диагностики и неврологии. Проводился обзор и исследование актуальных научных источников по теме работы, постановка цели и

задач исследования, сбор и обработка клиничко-нейровизуализационных данных и их сопоставление у пациентов, страдающих ХГБН.

Проводилось проспективное когортное по типу «случай-контроль» исследование пациентов с ХГБН с использованием фМРТп и ДТ-МРТ головного мозга, клиничко-нейропсихологических шкал и опросников. Исследование включало несколько этапов и проходило по следующей общей схеме для всех групп пациентов:

1. Этап отбора пациентов и подписания информированного согласия.
2. Этап сбора анамнеза и клинических данных; проведение клиничко-нейропсихологического тестирования с помощью следующих неврологических шкал: Визуальная аналоговая шкала (ВАШ), тест-опросники Спилберга-Ханина и Бека, опросник качества жизни ВОЗ, индекс влияния головной боли (ВГБ, НГТ-б).
3. Этап выполнения структурной, функциональной и диффузионной МРТ.
4. Этап анализа данных МРТ с использованием специальных программ (CONN toolbox и DSI studio) для выявления ранних нейровизуализационных маркеров и реорганизации функциональной коннективности у пациентов с ХГБН с последующим статистическим анализом больших нейровизуализационных данных.
5. Выполнение сравнительного анализа используемых методов терапии (стандартное медикаментозное лечение с остеопатической коррекцией и без нее) на основании нейровизуализационных и клиничко-нейропсихологических данных и оценка их эффективности у пациентов с ХГБН.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение функциональной МРТ в покое позволяет определить изменения коннектома у пациентов с ХГБН в виде снижения коннективности в компонентах рабочих сетей покоя головного мозга, участвующих в антиноци-

цептивной и мультисенсорной интеграции (сеть пассивного режима работы головного мозга, сеть определения значимости, дорзальная сеть внимания, корково-лимбическая сеть).

2. Микроструктурная реорганизация у пациентов с ХГБН при выполнении ДТ-МРТ характеризуется снижением фракционной анизотропии в правом медиальном лемнисковом проводящем пути (DCML), правом мозжечковом пути – ассоциативные волокна в пределах одного полушария (Cerebellum r), тапетуме мозолистого тела (ТА), что позволяет уточнить патогенетические аспекты заболевания.

3. Применение остеопатической коррекции усиливает эффективность стандартного медикаментозного лечения, что при МРТ определяется более выраженными функциональными изменениями головного мозга с вовлечением дорзальной сети внимания, сети определения значимости в сравнении с группой пациентов, не получающих остеопатическую коррекцию и положительной клинико-нейропсихологической динамикой, что способствует снижению интеграции болевых стимулов и внимания к боли и оптимизирует стандартную тактику в составе лечебно-профилактического подхода ведения пациентов с ХГБН.

Степень достоверности и апробация диссертационной работы

Степень достоверности результатов проведенного исследования оценивается достаточной и репрезентативной выборкой ($n=120$), статистическим анализом с общепринятыми доверительными интервалами ($p<0,05$), применением современных методик нейровизуализации, постпроцессинговой обработкой полученных данных с проведением индивидуального и группового статистического анализа.

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на: Всероссийской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» (СПб., 2020); III Инновационном

Петербургском медицинском форуме в онлайн формате (СПб., 2020); 7-th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) (Paris, 2020); Конгрессах Российского общества рентгенологов и радиологов (Онлайн, 2020; 2021); XIX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» в онлайн-формате (СПб., 2020); XX Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (СПб., 2021); In Proceedings of the 14-th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies – BIOSTEC 2021 (Vienna, 2021); XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2021» (СПб., 2021); 8-th Congress of the European Academy of Neurology (Virtual, 2021); Алмазовском молодежном медицинском форуме (СПб., 2021); XIII Международном конгрессе «Невский радиологический форум – 2022» (СПб., 2022); XVI Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» (Красногорск, 2022); V Инновационном Петербургском медицинском форуме (СПб., 2022).

Апробация работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии «Нейронауки», кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой и кафедры неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 22 ноября 2022 года, протокол № 9-2022.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ. Издано одно учебное пособие «Коннектом. Взгляд невролога и врача лучевой диагностики» (2021). Получен патент РФ на изобретение №2740331 от 13.01.2021 г. «Способ оценки эффективности остеопатической манипуляции при лечении больных с хронической головной болью напряжения».

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования подтверждены полученным патентом (патент РФ №:2740331) по оценке эффективности остеопатии путем применения функциональной МРТ в покое при лечении пациентов с ХГБН.

Результаты работы внедрены в работу неврологических отделений и отделений магнитно-резонансной томографии, а также используются в учебном процессе на кафедрах: лучевой диагностики и медицинской визуализации с клиникой, неврологии и психиатрии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно проводил диагностические процедуры – сбор данных структурной, функциональной и диффузионно-тензорной МРТ с последующим анализом полученных данных. Личный вклад автора в анализ литературных источников, сбор данных и обобщение результатов, выводов, оформление и написание тезисов и научных статей, оформление и написание диссертационного исследования – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, главы материалов и методов исследования, главы результатов исследования, обсуждения и заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, списка литературы, в который включено 205 источников (67 отечественных и 138 иностранных) и приложения. В работе представлены иллюстрации в виде 15 таблиц и 30 рисунков.

ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ, ПРОБЛЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛИ НАПРЯЖЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Определение, классификация, патогенетические и клинико-нейропсихологические особенности хронической головной боли напряжения

Головная боль является одной из наиболее часто встречающихся жалоб на амбулаторных приемах неврологов и терапевтов, при этом хронические формы цефалгии оказывают влияние на качество жизни, трудоспособность, социальное и физическое функционирование пациентов, что может приводить к формированию психоэмоциональных и инсомнических расстройств (Горбачев Н.А. и соавт., 2019; Качетова Е. Н, 2019).

По определению МКГБ-III бета головную боль напряжения классифицируют по формам на: 1. эпизодическую – цефалгии менее 15 дней в течение месяца или менее 180 дней за год. 2. хроническую – цефалгии более 15 дней за месяц или более 180 дней за год. Формы головной боли напряжения также разделяют по мышечной дисфункции – с/без напряжения перикраниальных мышц (Лебедева Е. Р. и соавт., 2014; Olesen J., 2018).

Современные нейрофизиологические и нейровизуализационные исследования значительно расширили представление о патогенезе хронических форм головной боли. На сегодняшний день установлена нейрофизиологическая роль возникновения ХГБН (Тян К.В., Калинин П.П., 2020; Voigt A.W., 2016). Так, центральные ноцицептивные или болевые механизмы играют ключевую роль в этиопатогенезе ХГБН, способствуя снижению активности антиноцицептивной системы, сенсibilизации тригеминальных нейронов, аллодинии, гиперпатии, возникновению процесса «болевого передачи» и нарушения системы восприятия и модуляции боли (Кочеткова В.Б., 2008; Scriptor C., 2018).

В исследованиях R. Banzi, et al., (2015) особое внимание уделяется снижению уровня серотонина в патогенезе ХГБН. По данным К.В. Тяна, П.П.

Калинского (2020) зафиксировано снижение показателей сывороточного BDNF у пациентов с ХГБН, что коррелировало с наличием и выраженностью тревожных расстройств и депрессии. Снижение данного показателя подтверждает теорию патогенеза, основанную на нарушении функционирования противоболевой системы лимбико-ретикулярного комплекса, и способствует переходу цефалгии в хроническую форму.

Существует ряд исследований, в которых особая роль отводится активации вентролатеральной части периаквадуктального серого вещества, которая отвечает за преобразование потока ноцицептивной информации и обуславливает торможение или усиление болевой проводимости в зависимости от состояния тригемино-васкулярного комплекса (Bendtsen L., 2007; Chen Z., Chen X., et al., 2017; Chen Z., Liu M., et al.; 2017). В исследовании Ю.В. Якубенко (2015) продемонстрировано снижение данных линейной скорости кровотока в церебральных сосудах, что может подтверждать нарушение внутрисосудистой ауторегуляции, возникающей на фоне хронического дистресса и мышечного спазма. Гемодинамические расстройства могут проявляться на нейрофункциональном уровне в виде изменений активности функциональных связности головного мозга и являться патогенетической составляющей ХГБН.

Выделяют состояния, способствующие переходу первичных головных болей в хронические формы – факторы хронизации; возраст (30-45 лет), пол – женщины, количество и длительность эпизодов цефалгии в начале развития заболевания (более трех дней на протяжении месяца), тревожные расстройства, частые стрессовые ситуации, депрессия, неконтролируемый прием анальгезирующих препаратов, расстройства сна, вегетативные и когнитивные нарушения, наличие травм головы и шеи в анамнезе, сопутствующие хронические заболевания (Головачева В.А., Парфенов В.А., 2017; Головачева В.А., Пожидаев К.А. и соавт., 2018; Begasse D.O., et al., 2022). В некоторых исследованиях особая роль в развитии ХГБН отводится личностным и эмоционально-поведенческим расстройствам (Шагбазян А.Э., Сергеев А.В. и соавт., 2016; Старикова Н.Л., 2021; Green M.W., Muskin P.R., 2013), Среди нейропсихологических аспектов развития

ХГБН выделяют также хронический эмоциональный дистресс, который в последствии приводит к тревожным расстройствам и депрессии, поведенческим нарушениям, что в совокупности вызывает напряжение перикраниальных мышц и спазм сосудов, отвечающих за кровоснабжение данных мышц и ведет к развитию гипоксии. Как следствие возникает вторичная гипералгезия, усугубляющая течение головной боли и приводящая к хронизации болевого синдрома (Максимова М.Ю., 2017; Сорокина Н.Д., 2018). Длительное хроническое напряжение перикраниальных мышц также является одним из основных звеньев «патологического круга». Таким образом, сочетание тревожно-депрессивных нарушений, изменение функционирования ноцицептивной системы и лимбико-ретикулярного комплекса, напряжение перикраниальной мускулатуры обуславливают переход головной боли в хроническую стадию.

По современным данным, подавляющее большинство пациентов с цефалгией (от 68% до 80%) прибегают к чрезмерному приему лекарственных средств (Головачева В.А., Головачева А.А. и соавт., 2017; Elizagaray-Garcia I., 2021). Следует выделить избыточно-неконтролируемый прием обезболивающих препаратов одним из основных факторов хронизации первичных форм головных болей, в следствии которого развивается лекарственно-индуцированная головная боль (Чечет Е.А., 2015; Сергеев, А.В., 2018; Ваганова Ю.С., 2019; Fischer M.A., et al., 2022). Пациенты с ХГБН зачастую не уделяют достаточного внимания симптомам и относятся к заболеванию поверхностно, в связи с чем изредка обращаются к неврологу, что может являться отдельной проблемой при сочетании приёма пациентом дополнительных лекарственных средств при наличии коморбидных расстройств. Поэтому актуальным научным направлением является отработка диагностики и разработка лечебно-профилактических стратегий и реабилитационных мероприятий, включающих нелекарственные методы и их сочетание с фармакологическим лечением у пациентов с ХГБН.

В настоящее время проводится только клиническая диагностика ХГБН – на основании критериев МКГБ-III бета, включающих неврологический осмотр, анализ жалоб и анамнеза заболевания, изучение дневника головной боли

(заполняется пациентом на протяжении четырех недель) (Лебедева Е.Р., Осипова В.В. и соавт., 2014; Табеева Г.Р. и соавт., 2022; Shao Q., et al., 2022). Вышеописанные критерии могут иметь сходства с мигренозными чертами головной боли, поэтому врачи-неврологи могут испытывать затруднения при постановке дифференциального диагноза (Лебедева Е.Р., Кобзева Н.Р. и соавт., 2015; Probyn K., et. al., 2017).

Клинический портрет пациента с ХГБН включает не только жалобу на цефалгию, но и дополнительные жалобы на: хроническую усталость, расстройства сна, артралгию и миалгию, мышечные спазмы, снижение концентрации внимания. Вышеописанные симптомы также встречаются при депрессивных нарушениях, что подтверждает общие патогенетические механизмы хронического болевого синдрома и депрессии. Дисфункция вегетативной нервной системы считается коморбидным расстройством при ХГБН и отрицательно влияет на адаптационные способности пациентов и влияет на снижение качества жизни, что приводит к значительному ухудшению прогноза заболевания (Акарачкова Е.С., 2010).

С точки зрения коннектомики считается, что в ответ на ноцицептивные стимулы происходит обширная активация церебральных связей, с включением таких структур, как кора поясной извилины, соматосенсорная кора, таламус, лимбическая система, медиальная префронтальная кора, таламус, базальные ганглии, кора поясной извилины и передней инсулярной, пост- и прецентральной извилины, периакведуктальное серое вещество и нижняя теменная доля, которые входят в состав СПРР, сети определения значимости и ряда соматосенсорных сетей, являясь универсальными при хроническом болевом синдроме. Основные области головного мозга, задействованные в индукции и поддержании боли отображены на рисунке 1.

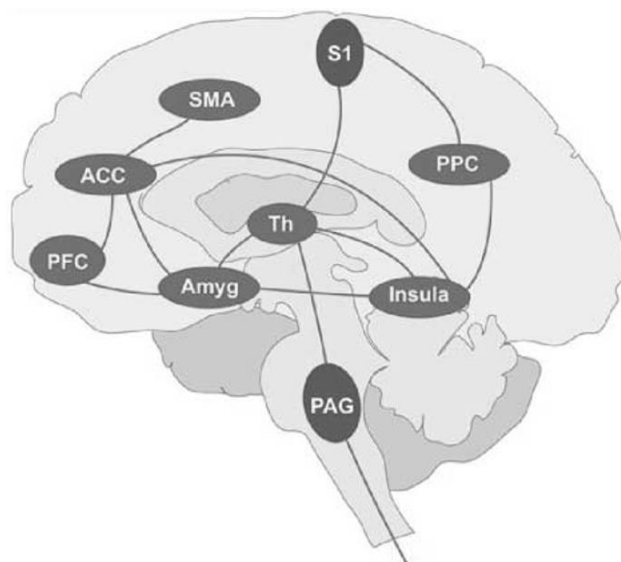


Рисунок 1 – Основные структуры головного мозга, вовлеченные в индукцию хронической боли (Кусуи А., et al., 2016)

Примечание: Th – таламус, Amyg – миндалевидное тело, Insula – островок, SMA – дополнительная моторная дуга, PPC – задняя теменная кора, PFC – префронтальная кора, ACC – поясная извилина, PAG – периакведуктальное серое вещество, первичная S1 и вторичная S2 сенсорная кора, базальные ганглии и мозжечковая кора

Совсем недавно методы нейрофизиологии и нейровизуализации нашли отображение в исследовании патогенеза хронического болевого синдрома в виде теории болевого коннектома. Современные данные показывают, что нарушения в нейронных сетях (коннектопатии) являются ключевым звеном патогенеза, выявляемым с помощью техники мультимодального нейроимиджинга. Именно поэтому применение современных методов нейровизуализации в диагностике ХГБН является чрезвычайно актуальным и способно пролить свет на нейронные этиопатогенетические аспекты развития данной патологии.

Отсутствие принятых морфологических, биохимических маркеров, высокий уровень самолечения при относительно низком уровне обращаемости делают проблему ХГБН в современном обществе чрезвычайно актуальной как в диагностическом и лечебно-профилактическом, так и в социально-экономическом аспекте (Кондратьев А.В. и соавт., 2015; Чугунова Н.А., Воронцова Е.В., 2018; Ashina S., et. al., 2021).

1.2 Возможности нейровизуализационного анализа данных результатов исследования коннектома головного мозга

Для объективной оценки коннектома и его изменений с успехом применяются такие современные методики исследования, как фМРТ и ДТ-МРТ. При применении фМРТ, диффузионно-тензорной МРТ, морфометрии рассмотрен ряд неврологических и психиатрических заболеваний, часто встречающихся в медицинской практике (цереброваскулярные, нейродегенеративные заболевания, пароксизмальные состояния, болевые синдромы, депрессивные и биполярные расстройства, др. неопухолевые заболевания головного мозга) (Ананьева Н.И. и соавт., 2014; Вассерман Л.И. и соавт., 2016; Левашкина И.М. и соавт., 2016; Исхакова Э.В., Туфанов А.Г. и соавт., 2021; Чегина Д.С., Ефимцев А.Ю. и соавт. 2021; Поспелова М.Л. и соавт., 2022). Функциональная МРТ – современная методика нейровизуализации, которая позволяет оценить функциональную активность тех или иных зон головного мозга на основании изменения их метаболизма при выполнении определенных задач или в покое.

Основная цель функциональной МРТ в покое (фМРТп) – изучение коннектома, процессов реорганизации структур головного мозга, переключения его областей, динамическая визуализация регионов активации на фоне проводимой терапии. Картография коннектома включает следующие этапы: выделение отдельных областей головного мозга, оценку связей между ними и их подробный анализ. ФМРТп признана наиболее чувствительным методом оценки активности нейронов. В основе метода лежит измерение насыщения крови кислородом, отражающего интенсивность нейронального метаболизма и как следствие активацию различных областей головного мозга в состоянии покоя или стимуляции.

Изучение нейронных сетей покоя, в которые входят разные области головного мозга, характеризуются синхронным колебанием BOLD-сигнала (blood-oxygen-level-dependent – визуализация, зависящая от уровня кислорода в крови) в состоянии покоя, стало возможным благодаря фМРТп.

Для изучения нейровизуализационных данных, полученных с помощью фМРТ преимущественно используют анализ на основе выбора зон интереса (roi-to-roi, seed-based), анализ независимых компонент (ICA) и анализ на основе теории графов.

Анализ на основе выбора зон интереса был первым методом, принятым Biswal et al., (2012) для определения рабочих сетей в состоянии покоя. Это метод, основанный на модели, в котором мы можем выбрать исходное значение или интересующую зону (ROI - region of interest) и найти линейную корреляцию этой исходной зоны со всеми другими вокселями во всем мозге, тем самым получая карту функциональной коннективности. Корреляционный анализ на основе зоны интереса является одним из наиболее распространенных способов анализа функциональной связанности.

Простота и интерпретируемость этого метода делают его универсальным для анализа данных фМРТ в покое (Mitsikostas D.D., 2015; Ali A.H.A., 2018; Al-Ghamdi S., 2018). Поскольку этот метод полностью зависит от определяемых пользователем зон интереса, с помощью него затруднительно исследовать коннектом всего мозга. Помимо анализа функциональной коннективности, для количественной оценки амплитуды низкочастотных флуктуаций (ALFF), дробной амплитуды низкочастотных флуктуаций (fALFF), коэффициента конкордации Кендалла, региональной однородности можно использовать seed-based анализ (Reid A.T., et al., 2016; Ji X., Quan W., et al., 2020; Syversen I.F., et al., 2021; Yu H., Li M.L., et al., 2021). ALFF представляет собой среднюю мощность низкочастотных флуктуаций в диапазоне (0,01–0,08), а fALFF указывает отношение спектра мощности низких частот ко всему частотному диапазону в зависимости от времени повторения анализа (Zhang Z., et al., 2021; Huang L., et al., 2021). Коэффициент конкордации Кендалла исследует сходство ряда временных промежутков, в то время как региональная однородность оценивает сходство временных рядов конкретного вокселя.

Другим видом анализа является анализ независимых компонент (ICA – independent component analysis), с помощью которого возможно извлечение

отдельных сетей фМРТп за счет использования математических алгоритмов он описывает временные и пространственные характеристики, лежащие в основе скрытых компонент или рабочих сетей (Пирадов М.А., Танашян М.М. и соавт., 2015; Ali A.H.A., et al., 2018; Zhao W., Li H., et al., 2021; McConn J.L., Lamoureux C.R., et al., 2021). Низкочастотные спонтанные колебания rs-fMRI могут быть автоматически восстановлены с помощью ICA (Azeez A.K., Biswal B.B., 2017; Leuthardt E.C., Guzman G., et al., 2018; Lv H., Wang Z., Tong E., 2018; Wu B., Pal S., 2021). Помимо анализа на основе исходных данных (seed-based), который определяет единственное взаимодействие между исходной зоной и вокселем, анализ независимых компонент исследует несколько одновременных взаимодействий между вокселями различных сетей в головном мозге. Таким образом, анализ независимых компонент может использоваться для проведения анализа на уровне группы, а также для одной и той же группы, имеющей различные психологические, физиологические и фармакологические состояния.

Теория графов применяется для создания математических моделей сложных сетевых карт головного мозга. Нейронные сети имеют связи между различными областями мозга, а их совокупность составляет единую сеть. Теории графов преимущественно направлена на определение узлов и ребер, где связь между узлами и ребрами может быть установлена как $G = (V, E)$, где V – совокупность узлов, соединенных ребрами E , которая описывает взаимодействие между узлами (Filippi M., Agosta F., 2016). Применение теории графов в анализе коннективности головного мозга позволяет получить информацию о различных аспектах функциональной связанности через различные параметры графа. К ним относятся: (i) средняя длина пути; (ii) коэффициент кластеризации; (iii) степень узла; (iv) меры центральности; и (v) уровень модульности. Коэффициент кластеризации отражает локальную связность графа и представляет собой отношение числа связей узла i к максимально возможному числу связей узла i . В целом, он исследует возможности локальной связанности сети. В другой метрике степень связанности является простейшим измерением, которое количественно определяет общее количество соединений узла. Таким образом, узел с более

высокой степенью связанности играет основную роль в определенной сети. Длина пути – это еще одна теоретико-графовая метрика, которая представляет уровень глобальной эффективности связи в сети. Таким образом, кратчайшая длина пути означает наименьшее количество ребер, необходимых для соединения одного узла с другими узлами в сети. Впоследствии характерная длина пути узла i показывает близость узла i ко всем другим узлам в сети (Farahani F.V., et al., 2019; Raj A., et al., 2020; Nelson C.J., Bonner S., 2021). В отличие от seed-based анализа, который фокусируется только на силе корреляции между одной зоной интереса и другой, теория графов измеряет топологические свойства зоны интереса в пределах всего мозга или той сети, которая связана с конкретной зоной.

Другой методикой, используемой для оценки структурно-функциональных изменений проводящих путей головного мозга, является диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ) – это неинвазивный метод визуализации МРТ, который измеряет изменения внеклеточной молекулярной диффузии воды вдоль проводящих путей белого вещества (Левашкина И. М., Ефимцев А.Ю. и соавт., 2016; Martin A.R., et al., 2015; Wu C.L., Lin T.J., 2021). Известно, что фракционная анизотропия (ФА), широко используемый индекс ДТ-МРТ, чувствителен к обнаружению повреждений в ориентационно организованных структурах, таких как тракты белого вещества. Так называемая средняя диффузивность (MD, с/мм²) представляет собой меру общей диффузии в вокселе, которая не является специфичной для типа ткани серого или белого вещества. Аксиальная (AD, с/мм²) и радиальная (RD, с/мм²) диффузионные способности могут использоваться для определения патологических состояний аксонов или миелина (Кротенкова М.В., 2017; Клочкова И.В., 2019; Zhang Y., Vakhtin A.A., et al., 2020). Диффузионно-тензорная трактография позволяет не только анатомически проиллюстрировать проводящие пути, но и количественно оценить уровни целостности и структурной связности конкретных путей с помощью оценки микроструктурных показателей или индексов волокон вдоль реконструированных путей.

Количественные измерения ДТ-МРТ в пучках волокон, полученных с помощью трактографии, также использовались для выявления микро-

структурных дефицитов при множественных неврологических и психических расстройствах, таких как эпилепсия, детский церебральный паралич, когнитивные нарушения, болезнь Альцгеймера (Евстигнеев В. В., 2012; Львов В.С., Поздняков А.В., 2019; Oishi K., Mielke M.M. et al., 2012; Lope-Piedrafita S., 2018; Podwalski P., et al., 2021) а также другие неврологические и психические расстройства (Рзаев Д.А. и соавт., 2017; Hlis R., et al., 2019; Meoded A., 2019).

Таким образом, изучение структурно-функциональных изменений головного мозга является одним из центров исследований в области нейровизуализации. Повторяющиеся приступы боли могут вызвать дезадаптивную пластичность или, альтернативно, дегенеративные процессы, которые могут быть обнаружены с помощью МРТ как микроструктурные изменения.

В последние годы методики ДТ-МРТ и фМРТп стали доступными в клинической неврологии для изучения микроструктур белого вещества головного мозга и функций серого вещества соответственно. За последнее десятилетие достигнуты успехи в области нейровизуализации в разработке методов и программ, позволяющих анализировать данные ДТ-МРТ и фМРТп в виде картирования головного мозга, что играет важную роль в нейровизуализации, изучении патогенетических основ неврологических заболеваний, в частности ХГБН.

1.3 Современные методы лучевой диагностики хронической головной боли напряжения

На современном этапе развития в диагностике состояния мозга при головной боли применяются различные методы лучевой диагностики, в большей степени КТ и МРТ (Ali A.H.A., Al-Ghamdi S., et al., 2018; Li M.T., Zhang S.X., 2021; Mahammedi A., Wang L.L., et al., 2022).

Применение КТ и традиционных методик МРТ позволяет визуализировать объемные образования в полости черепа, зоны нарушения мозгового кровообращения (острые и хронические), аномалии развития, травматические повреждения,

признаки гидроцефалии в структуре вторичных головных болей (Платов М.П., Косивцова О.В., 2018; Sartoretti E., Sartoretti-Schefer S., 2022; Dai X., Lei Y., et al., 2022).

К основным недостаткам этих лучевых методов и методик относится отсутствие данных о структурной и функциональной реорганизации головного мозга (Кротенкова М.В. и соавт., 2017; Ren J., Eriksen J.G., 2021; Kuoy E., Glavis-Bloom J., et al., 2021).

В соответствии с Клиническими рекомендациями по головной боли напряжения (2021) показаниями для проведения нейровизуализации является наличиестораживающих симптомов: атипичного паттерна головной боли, неврологической симптоматики, прогрессивно ухудшающегося течения, наличие внутричерепной гипертензии и т.д. (Копчак О.О., 2019; Juhász J., Hensler J., 2021).

На сегодняшний день приобретает актуальность использование инструментальных методик в неврологии, направленных на изучение структурно-функциональных изменений головного мозга. Понимание патогенетических аспектов хронического болевого синдрома, вместо субъективной оценки состояния неврологом, может улучшить эффективность диагностики и лечения ХГБН. Современные методы визуализации открывают возможность определить зоны головного мозга, которые участвуют в индукции хронической боли. Данная информация может указать структурно-функциональные основы ХГБН.

Функциональная МРТ в покое используется для изучения функциональных изменений центральной нервной системы в ответ на ноцицепцию и показала важность функциональной связанности или межрегиональной координации деятельности головного мозга объективно, в виде нарастания и снижения активности связей при ХГБН. Так, в исследовании Wang P. и соавт. (2014) у пациентов с ХГБН наблюдается снижение синхронизации нейрональной активности во многих областях, участвующих в интеграции и обработке болевых сигналов, включая области первичной и вторичной коры (S1, S2), островковую часть и кору передней и средней поясной извилины, сети значимости и СППР (Сорокина Н.Д., 2018; Davis K.D., Moayed M., 2013). По данным Q. Yang, et al.

(2017) определены изменения функциональной коннективности (ФК) между левыми отделами медиальной орбитофронтальной коры и корой левых нижних отделов височной доли, и левыми задними отделами поясной извилины при ХГБН.

В исследованиях М.С. Bushnell, М. Секо, L.A.Low (2013) в индукции боли задействованы подкорковые области лимбической системы и мозжечок. Изменения коннективности были определены при широком спектре состояний хронической боли, в некоторых случаях степень нарушения функциональной связанности коррелировала с индивидуальными различиями в интенсивности боли и симптомах болезни (Loggia M.L., et al., 2013; Kucyi A., Davis K.D., 2014; Hemington K.S., et al., 2015). При болевом синдроме отмечается повышение активности в задней поясной коре головного мозга, медиальной префронтальной коре головного мозга (МПФК), теменных долях и области медиальной височной доли, когда исследуемые были проинструктированы не думать ни о чем конкретном или когда их внимание не занято мыслями (Baliki M.N., et al, 2014). Существуют данные о неактивности СПРР, когда внимание испытуемых сохраняется на боли (Kucyi A., Davis K.D., 2015).

В настоящее время приобретают актуальность исследования «динамического коннектома боли» – динамической совокупности нейронных сетей, участвующих в восприятии, обработке и трансформации болевого сигнала и был разработан ряд показателей динамической функциональной связности и региональной изменчивости для оценки изменений в спонтанной активности. В частности, к таким сетям определяют СПРР, сеть определения значимости, а также соматосенсорные сети и сети внимания, в состав которых входят множество взаимосвязанных между собой структур головного мозга (Legrain V., 2011; Kucyi A., Salomons T.V., 2016).

Данные исследования расширяют рамки для понимания и выделения временных аспектов системы боли и роли взаимодействия в системах, таких как сеть значимости и СПРР. При хронической головной боли вполне вероятно, что внутреннее внимание к боли в повседневной жизни и ее представление в

динамической сети ФК имеет значение для того, как человек воспринимает боль и справляется с ней и является фактором, определяющим структурную и функциональную реорганизацию со временем. Коннектом динамической боли выводит теорию боли за пределы состояния в покое.

Тем не менее роль внимания к боли в пластичности мозга, связанной с хронической болью, остается малоизученной. Структурно-функциональные изменения (объем серого вещества, толщина коры) в области сети значимости, СПРР и антиноцицептивной системы были выявлены в нескольких популяциях с хронической болью. МПФК может быть ключевой зоной при хронической боли (Baliki M.N., 2014). Спонтанная активность СПРР показала, что состояние покоя отклоняется от нормы при многих хронических болевых расстройствах (Marques D.R., et al., 2018; Jiang B., et al., 2019; Sexton C.E., et al., 2019). Например, в исследовании Baliki M.N. (2014) во всех группах пациентов с хроническим болевым синдромом наблюдалось снижение коннективности медиальной префронтальной коры с задними компонентами СПРР и нарастание коннективности с островковой корой, причем данные изменения были пропорциональны интенсивности боли. При хроническом болевом синдроме наблюдаются изменения коннективности между дорзальной и медиальной префронтальной корой, задней поясной корой, миндалевидным телом, которые составляют СПРР. Изменения ФК в состоянии покоя периакведуктального серого вещества с зонами СПРР и сети значимости определены при хронической боли в спине и мигрени (Planchuelo-Gómez Á., 2020; Nie W., Zeng W., 2021; Tu Y., et al., 2021) и депрессии (Zhang F.F., 2018; O'Callaghan G., Stringaris A., 2019).

С помощью фМРТп становится возможным уточнить этиопатогенез хронической боли, предполагая в основе дисбаланс между функциональными сетями. По данным исследования C.W. Gay, M.E. Robinson, S.Z. George, et al. (2014) изменения функциональной коннективности коррелируют с тяжестью клинических проявлений при болевом синдроме. Следует отметить, что в некоторых из сетей, например, СПРР и сети значимости определены изменения активности при головной боли, что указывает на их основные роли в обработке

боли и центральной сенсбилизации (Chen B., He Y., et al., 2016; Yang Q., Wang Z., et al., 2017).

Проблема изучения структурно-функциональных изменений коморбидных расстройств при ХГБН, к которым относятся психические нарушения, такие как тревожные расстройства, панические атаки и депрессия (причем головная боль может возникать как вовремя, панических атак, так и между пароксизмами), когнитивные нарушения – нарушения памяти и концентрации внимания остается актуальной. Доказана связь между психическими нарушениями и патологическими изменениями динамики коннектома, с помощью фМРТп выявлены изменения функциональных связей между левой медиальной орбитофронтальной корой и задними отделами левой поясной извилины, и корой нижних отделов левой височной доли (Son Y.D., et al., 2018; Han K.M., 2019; Stickel S., 2019). К наиболее частым расстройствам, сочетающимся с ХГБН, относятся нарушения сна, которые могут носить как пресомнический характер (трудности засыпания), так и интра- и постсомнический характер (беспокойный сон, ранние пробуждения), что также находит свое отражение в изменении функциональной связанности головного мозга (Sexton C.E., 2019; Marques D.R., 2018).

Другой методикой, служащей для оценки структурно-функциональных изменений проводящих путей головного мозга, является диффузионная МРТ (Lope-Piedrafita S., 2018), в основе которой лежит явление Броуновского движения молекул воды, позволяющее оценить диффузию молекул воды вдоль проводящих путей. Применяется для изучения структурных изменений белого вещества и геометрии проводящих путей при различных патологических состояниях, что играет важную роль в исследовании коннективной системы головного мозга (Filippi M., Agosta F., 2016; Cheng J., Basser P.J., 2017).

Yu Zhang et al., (2020) использовали автоматизированную диффузионную МРТ для оценки связи между целостностью трактов ствола мозга и хронической болью в попытке определить пути ствола мозга, которые конкретно участвуют в регуляции и обработке боли.

Количество исследований с применением диффузионно-тензорной МРТ у пациентов с головной болью ограничено. В исследовании Planchuelo-Gomez A. et al., (2019) выявлены структурные различия белого вещества между эпизодической и хронической мигренью, с поврежденной целостностью аксонов при хронической мигрени, а также между обеими группами пациентов с мигренью и здоровым контролем. По-видимому, при хронической мигрени происходит иная временная патофизиологическая перестройка с необратимыми пластическими изменениями по сравнению с эпизодической мигренью. По данным авторов C D. Chong, T.J. Schwedt (2015) пациенты с первичной формой головной боли – мигренью демонстрируют большую среднюю диффузионную способность (MD) более высокую радиальную диффузию (РД) в левом и правом передних таламических путях, левом корково-спинномозговом тракте и правом нижнем продольном пучковом тракте. Однако различий групповой фракционной анизотропии (ФА) не было выявлено.

Следует учитывать дополнительные клинические признаки и оценивать возможную связь с функциональными изменениями. По данным авторов Michels L., Christidi F., Steiger V.R. (2017) в исследовании группы пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью определялось снижение ФК в лобно-теменной сети внимания при сравнении с контрольной группой добровольцев. Напротив, нарастание ФК отмечалось в сети значимости, что коррелировало с коэффициентом фракционной анизотропии в островковой доле. Также проводился анализ ФК между периакведуктальным серым веществом и всеми другими областями мозга: сравнение исследуемой и контрольной групп показало снижение ФК в теменно-затылочной области и нарастание в орбитофронтальной области. Таким образом, цефалгия вызывает структурное разобщение между периакведуктальным серым веществом и другими областями модуляции боли (лобными) и согласуется с дисфункцией центра контроля боли.

Существуют исследования других форм головных болей, например, в исследовании A. Kiraly et al., (2017) пациентов с кластерной головной болью средняя фракционная анизотропия (ФА) правой миндалины, средняя аксиальная и

средняя диффузия правого хвостатого ядра, и радиальная диффузия правого небного тела были выше, а средняя анизотропия правого паллидума – ниже в сравнении с контрольной группой. М. Teepker, K. Menzler et al., (2012) выявили существенные двусторонние микроструктурные изменения головного мозга в белом веществе ствола головного мозга, лобной, височной, затылочной долях, внутренней капсуле, таламусе и мозжечке справа. Были и другие изменения в базальной части лобной доли, которые были частью обонятельной системы. Изменения фракционной анизотропии в стволе головного мозга могут указывать на изменения в медиальных петлях и центральных симпатических путях. Данные МР-диагностики также показывают изменения ФА, которые соответствовали его снижению при цервикогенной головной боли на стороне симптоматики (Wang L., Das S., et al., 2019). Установлено, что возникновение головной боли может быть связано с распространенным процессом в белом веществе, приводящим к изменению микроструктуры, что подтверждается в исследовании Н. А. Kattem, L. Eikenes et al., (2019) – у пациентов, страдающих головной болью, были широко распространены более высокие показатели средней диффузионной способности (MD), аксональной диффузионной способности (AD) и радиальной диффузионной способности (RD) белого вещества по сравнению с лицами без головной боли (n = 277). Величина эффекта была в основном небольшой, причем наибольший наблюдался у пациентов с головной болью в среднем возрасте, у которых также был снижен показатель ФА. Связи между изменением микроструктуры белого вещества и частотой приступов или типом головной боли авторами выявлено не было.

Так, исследования белого вещества головного мозга с помощью ДТ-МРТ у пациентов, страдающих головной болью, носят противоречивый характер и ограничены в количестве, что требует дополнительного изучения данной патологии.

Таким образом, проблема диагностики неврологических расстройств при ХГБН и определения роли методов нейровизуализации в оценке структурно-функциональных изменений остается актуальной и малоизученной. На

сегодняшний день при ХГБН лучевые методы исследования применяются ограничено, вследствие чего практически отсутствует объективная картина состояния структур головного мозга. Применение нейровизуализационных методик, а именно МРТ в специальных режимах – фМРТп и ДТ-МРТ позволят не только таблично, но и наглядно оценить ряд структурно-функциональных параметров головного мозга у пациентов с ХГБН, которые могут являться нейровизуализационными маркерами патологии. Определение изменений функциональных связей является актуальным направлением в изучении патогенетических механизмов развития ХГБН. Практически не изучен нейропластический потенциал у пациентов с ХГБН на фоне немедикаментозного лечения, поэтому изучение изменений коннектома при применении остеопатического лечения у пациентов с ХГБН требует наибольшего внимания. Также использование фМРТ и ДТ-МРТ в исследованиях послужили катализатором пересмотра подходов к клиническому ведению пациентов и стали актуальной темой дискуссии о клинической значимости различий когнитивных и коморбидных состояний, определенных при помощи коннектомики. Благодаря изучению динамики состояния коннектома открывается возможность определения и картирования нейромаркеров для более точного обследования пациентов с ХГБН, которые могут служить для оценки эффективности проводимого лечения, а также играть роль в прогнозировании исходов.

1.4 Объективная оценка эффективности медикаментозных и немедикаментозных методов лечения хронической головной боли

В настоящее время в лечении ХГБН ведущим является мультимодальный подход, включающий использование профилактической фармакотерапии и немедикаментозные методы. В соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике, лечению головной боли напряжения (2021) для профилактики приступов ХГБН рекомендованы: amitriptylin (уровень доказательности А), venlafaxin и др. Однако индивидуальная непереносимость антидепрессантов и

не всегда ожидаемая эффективность, прибежание пациентами к купированию эпизодов цефалгий анальгетиками, что влечет возникновение лекарственно-индуцированной головной боли (ЛИГБ) обосновывает актуальность оценки эффективности сочетания медикаментозного и немедикаментозного лечения пациентов с ХГБН (Осипова В.В., Азимова Ю.Э., 2012; Белимова Л.Н., 2018; Табеева Г. Р., Филатова Е. Г., 2022; Shields G., Smith J.M., 2020; Perez-Llanes R., et al., 2021).

Функциональную МРТ все чаще используют как один из методов контроля эффективности медикаментозной терапии. На ранних этапах клинических исследований метод фМРТ позволяет оценить функциональное воздействие фармакологического лечения на ЦНС в областях мозга, соответствующих механизму данного препарата. Взаимосвязи «воздействие-реакция» и «доза-эффект», установленные с помощью фМРТ, имеют особое значение для выбора тактики для последующих фаз исследования. Данные исследования позволяют оценить фармакологические и немедикаментозные эффекты на функциональную нейроанатомию и могут помочь определить ранний ответ на лечение, механизмы эффективности. В качестве примера стоит привести исследования, в которых было показано, что фМРТ-ответ миндалевидного тела у лиц с негативным аффектом увеличивается у пациентов с депрессией, и что антидепрессанты могут нормализовать этот ответ при применении их в клинически эффективных дозах (Rütgen M., Pletti C., 2019). Например, исследование фМРТ показало, что активность системы вознаграждения при применении опиоидного анальгетика обладала предсказуемым ответом, что позволяет стратифицировать пациентов до лечения (Tose K., 2019). Точно так же другое исследование фМРТ показало, что связь средней лобной извилины может предсказать ответы на плацебо, что позволяет врачам отличать эффективность анальгезирующего препарата от плацебо (Wanigasekera V., 2012). Было показано, что нарушения при хронической боли частично обратимы при успешном лечении (Секо М., Shir Y., 2015; Tu Y., Zeng F., 2020). Помимо данных исследований в оценке боли, фМРТ имеет значительное преимущество в развитии анальгетиков и индивидуального

подхода, которые актуальны на сегодняшний день в связи с бесконтрольным приемом данных препаратов пациентами с ХГБН. Описаны данные визуализации объективной деятельности мозга, модулируемой анальгетиками (Tétreault P., Mansour A., 2016). Применение количественного анализа нейровизуализационных данных дополнительно дает надежную информацию о дозовой эффективности анальгетиков (Wanigasekera V., 2018). Важно отметить, что фМРТ была успешно использована в нескольких предварительных двойных слепых рандомизированных клинических испытаниях анальгетиков (Arendt-Nielsen L., 2011; Wanigasekera V., Mezue M., 2016). С помощью фМРТ можно прогнозировать терапевтическую эффективность и определять оптимальные схемы лечения. Обычно врачи выбирают терапевтические стратегии исходя из степени тяжести и этиологии боли. В настоящее время фМРТ предоставляет возможности для персонализированного высоковалидного механизма целевого лечения. Таким образом, в оценке эффективности необходимо учитывать хроническую боль при спонтанной мозговой деятельности в тандеме с эффектами адекватного обезболивания, предупреждая развитие хронического болевого синдрома.

Исследования коннектома, помимо использования для оценки эффективности фармакотерапии, могут с успехом применяться и в качестве контроля эффективности применения немедикаментозных методов лечения. Существует ряд исследований, в которых нарушение когнитивных функций нашло свое отображение в разобщении структурно-функциональных связей, при помощи фМРТ в покое оценивалось воздействие лечебно-профилактических комплементарных методов лечения на коннектом (Поспелова М.Л., 2019; Поспелова М.Л., Алексеева Т.М., Иванова Н.Е., 2019; Cai R.L., 2018). Проблема чрезмерного количества принимаемых медикаментов в терапии ХГБН представляет особую значимость. Именно поэтому представляется актуальным подход, основанный на немедикаментозных методах воздействия. К немедикаментозным методикам коррекции головной боли напряжения относятся когнитивно-поведенческий тренинг, электромиографическая биологическая обратная связь, рефлексотерапия, физиотерапия, мануальная терапия, остеопатия

(Клинические рекомендации по диагностике, лечению головной боли напряжения – 2021).

Существует большое количество работ, посвященных тактике ведения пациентов с ХГБН, однако в отечественной и зарубежной литературе количество исследований, направленных на оценку сочетания традиционной медикаментозной терапии и остеопатии (краниосакральной терапии), недостаточно (Чугунова Н.А., Воронцова Е.В., 2018). Так, 94% эффективности удалось достичь с помощью метода внутритканевой электростимуляции костей черепа при лечении различных распространенных вариантов первичной головной боли (Герасимов А.А., 2011; Калинина С.М., 2015). Описаны методики сочетания медикаментозной и немедикаментозной терапии, например, введение 0,5% прокаина в акупунктурные точки позволяет снять рефлекторное мышечное напряжение при головной боли напряжения; комбинация мануальных воздействий с физиотерапевтическими методиками, включая применение изометрической релаксации мышц и лазеротерапии по пунктурным точкам; применение для уменьшения болевого синдрома электростимуляции в ритме дыхания пациентов с ХГБН (Осипова В.В., Азимова Ю.Э., 2012; Белимова Л.Н., 2018), однако недостатком всех перечисленных методов является отсутствие объективизации их эффективности. Применение фМРТ позволило объективизировать изменения коннектома при использовании акупунктуры, отмечалось повышение активности функциональных связей головного мозга пациентов между СПРР с областями мозга, связанными с болью и памятью – периакведуктальным серым веществом, передней поясной корой, левой задней поясной корой, правым передним островком и предклиньем. Некоторые исследования также показали, что акупунктура может регулировать лимбико-паралимбико-неокортикальную сеть, ствол головного мозга, мозжечок, подкорковые и гиппокамповые области мозга (Герасимов А.А., 2014; Cai R.L., Shen G.M., 2018).

Среди немедикаментозных методов лечения и реабилитации пациентов с ХГБН особый интерес представляет остеопатическая коррекция, так как ее

применение доказано вызывает регресс болевого синдрома и тревожно-депрессивных реакций и повышает клиническую эффективность лечения (Мирошниченко Д.Б., 2017). В исследовании Moraska A., Chandler C., (2008) применение остеопатии снижало частоту и интенсивность цефалгии и было показано, что манипуляции с шейным отделом позвоночника эффективны в снижении частоты, продолжительности и интенсивности головных болей у пациентов с ХГБН.

В современной литературе представлены многообещающие результаты положительной динамики эффективности лечения ХГБН при применении остеопатических методик, результаты которых демонстрируют достоверное снижение интенсивности болевого синдрома, что расширяет терапевтические подходы к лечению (Мирошниченко Д. Б., 2017; Whalen J., 2018; Ingold C.J., Ratay S., 2020). Было установлено влияние остеопатии на мышечно-тонический синдром и нормализацию циркулирования спинномозговой жидкости, а также на регуляцию дыхательно-циркуляторных, биомеханических, нервносоматических дисфункций, что приводит к восстановлению функционального состояния болевой рефлекторной возбудимости ствола головного мозга, которое контролирует тормозное действие болевой системы и может определяться в изменениях ФК мозга (Мирошниченко Д.Б., Мохов Д.Е., 2017; Романенко Ю. И., 2018).

Попытка объективной оценки эффективности остеопатических методик была предпринята с помощью техники миофасциального релизинга, при этом мануальные методики выполнялись на фоне непрерывной записи компьютерной энцефалографии (Беляев А.Ф., Пискунова Г.Е., 2017). Недостатком данного способа является изучение межполушарных взаимодействий с помощью фронтоокипитальных и височных биопотенциалов, изменения которых расценивают как показатель высокой или низкой эффективности выполнения остеопатической техники, что является косвенным показателем и обладает низкой валидизацией. В исследовании J. Sohn et al., (2013) продемонстрировано; у пациентов с ХГБН определялось значимое повышение ЭМГ-активности перикраниальных

мышц головы и шеи сравнении с контрольной группой здоровых лиц, что позволяет предположить положительное воздействие мануальных методик на исследуемые группы мышц. Данные исследования дают возможность предположить положительное действие остеопатической коррекции на патогенетические основы хронизации головной боли, влияя на патологический каскад перикраниального мышечного напряжения. Кроме того, в исследовании V. Eronzo, A.M. Cinnera, (2018), проведенном с транскраниальной магнитной стимуляцией, была показана повышенная двигательная возбудимость коры у пациентов, проходивших остеопатическое лечение.

Появляется все больше исследований, показывающих, что сочетание медикаментозной терапии ХГБН с остеопатией (краниосакральной терапией) способствует эффективному воздействию на интенсивность и частоту цефалгии и вызывает положительную клинико-психологическую динамику коморбидных тревожных и депрессивных нарушений у пациентов с головной болью (Екушева Е.В., 2016; King Н.Н., 2017).

Применение остеопатии в комплексном лечении ХГБН может являться эффективным инструментом, направленным на снижение фармакологической нагрузки и общей комедикации больных, что требует более тщательного изучения и выполнения дополнительных исследований в этой направленности.

Существует широкая доказательная база отечественных, зарубежных исследований, направленных на изучение немедикаментозной терапии головных болей, однако большее количество авторов рекомендуют комбинированное лечение, сочетающее немедикаментозную и медикаментозную терапию в клинической практике (Табеева Г.Р., 2014; Осипова В.В., 2015; Максимова М.Ю., 2017; Stephens G., 2016). Появляются работы, отражающие влияние остеопатии на функциональную связанность головного мозга у здоровых добровольцев (Tramontano M., Cerritelli F., 2020).

Работ, посвященных изучению эффективности методов остеопатии у пациентов с ХГБН с помощью функциональной МРТ нет. Сочетание применения остеопатических методик и стандартной терапии с современными методиками

нейровизуализации открывает возможности для разработки безопасного и более эффективного алгоритма лечения пациентов, страдающих ХГБН.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на проспективном анализе исследований пациентов с ХГБН с использованием функциональной МРТ в покое и диффузионно-тензорной МРТ головного мозга в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с 2019 по 2023 годы. Исследование проводилось в пять этапов.

На первом этапе проводили отбор пациентов с ХГБН, который включал сбор неврологического анамнеза и клинических данных; проведение оценки состояния по шкалам: визуальная шкала оценки интенсивности боли, шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина, шкала депрессии Бека, индекс влияния головной боли (НИТ-6), краткий опросник ВОЗ. На основании полученных клинических данных осуществляли первичное разделение пациентов на группы по применяемому методу лечения – пациенты основной группы принимали стандартную медикаментозную терапию в сочетании с остеопатической коррекцией, группа сравнения – только фармакологическое лечение. В контрольную группу были отобраны здоровые добровольцы с отсутствием головных болей в анамнезе.

На втором этапе был разработан алгоритм МР-сканирования головного мозга с применением различных методик МРТ, включающими выполнение структурной МРТ, фМРТп, ДТ-МРТ. Анализ полученных данных МРТ выполняли с помощью специализированных программ для статистического анализа (программный пакет CONN, DSI Studio).

На третьем этапе проводили сопоставления результатов фМРТп с клиническими данными. На четвертом этапе были определены нейровизуализационные маркеры и изменения проводящих путей головного мозга при ХГБН, которые позволили уточнить патогенетические аспекты данной патологии и изучить динамику функциональной связанности головного мозга в зависимости от применяемой тактики лечения (медикаментозное лечение / сочетание медикаментозного лечения и остеопатической коррекции). Заключительный 5 этап включал корреляционный анализ нейрофункциональных и клинических данных

на основании результатов исследования для оптимизации выбора тактики лечения.

2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

В исследование были включены 90 пациенток женского пола с хронической головной болью напряжения, соответствующих критериям МКГБ 3 (бета). Критериями исключения из исследования были: абсолютные и относительные противопоказания к проведению МРТ, наличие аномалий развития и патологических образований головного мозга; очаговых патологических изменений в веществе головного мозга, видимых на традиционных МР-томограммах; хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации и тяжелая неврологическая патология, онкогематологические и психические заболевания; одновременный прием пациентами препаратов, влияющих на результаты лечения (все, кроме препаратов, входящих в протокол стандартной медикаментозной терапии ХГБН); наличие лекарственного злоупотребления (применение > 15 простых или > 10 комбинированных анальгетиков), неспособность лежать неподвижно в течение ≥ 20 минут и отказ от проведения исследования.

В группу контроля отобраны 30 здоровых женщин.

Средний возраст пациентов составил $33,6 \pm 6,2$ лет ($M \pm m$). Все исследуемые были распределены на: 1 группа – основную, 2 – группу сравнения и 3 – контрольную группу (Таблица 1, Рисунок 2).

Таблица 1 – Распределение обследованных по возрасту и группе ($p > 0,05$)

Группа	Кол-во N (%)	Средний возраст ($M \pm m$)	Минимальный возраст	Максимальный возраст
Основная	45 (37,5)	$33,9 \pm 6,4$	23	45
Сравнения	45 (37,5)	$34,7 \pm 6,2$	24	47
Контрольная	30 (25)	$31,6 \pm 5,7$	23	44

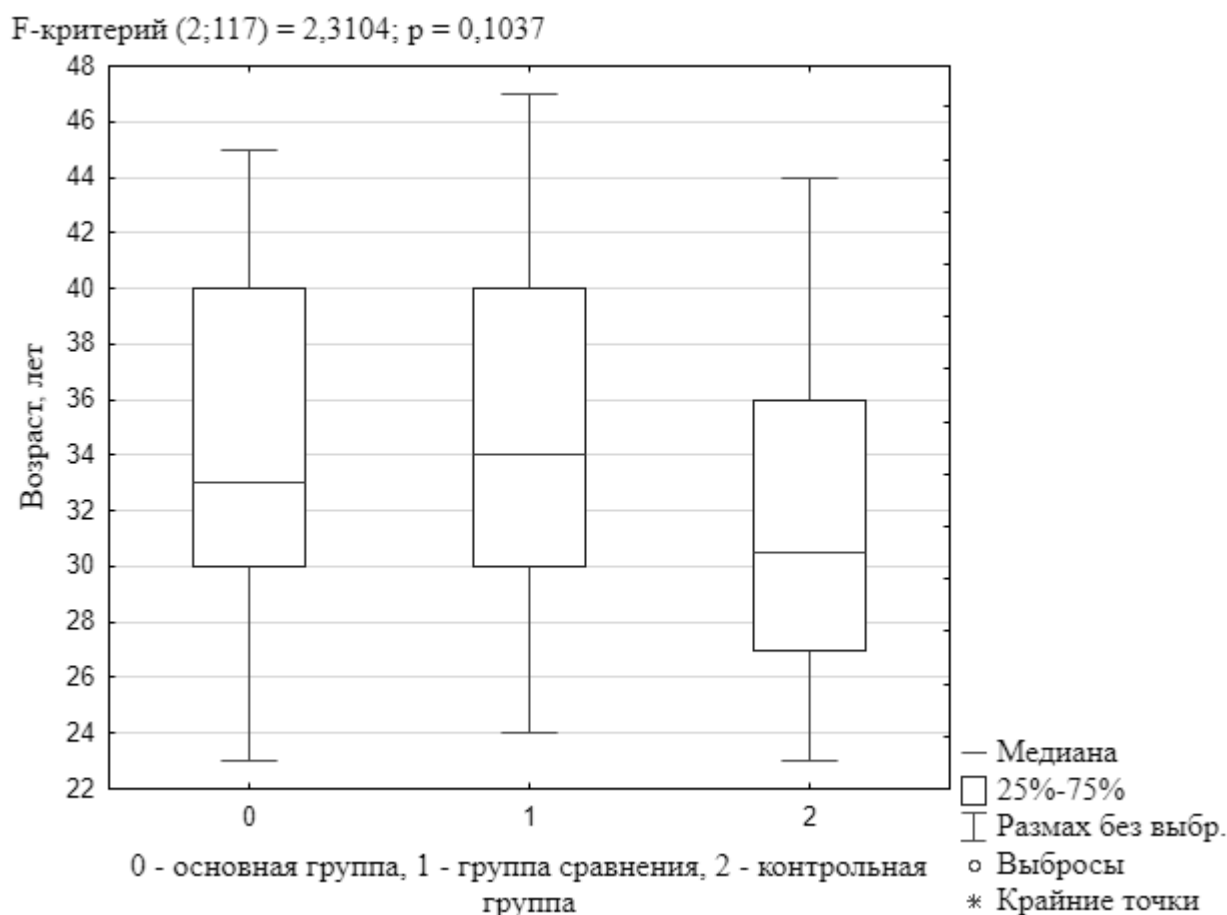


Рисунок 2 – Диаграмма размаха обследованных по возрасту и группе

Из таблицы 1 и рисунка 2 видно, что всего обследовано 120 женщин. Основная группа составила 45 пациентов, в которой использовалась комплексная лечебно-профилактическая тактика, включающая стандартную медикаментозную терапию и остеопатическую коррекцию. Группа сравнения включала также 45 пациентов, у которых использовалась только стандартная фармакологическая терапия. Из рисунков 3 и 4 видно, что средний возраст основной и группы сравнения составил $33,9 \pm 6,4$ и $34,7 \pm 6,2$ лет, соответственно. Результаты исследований клинических групп сравнивали с результатами контрольной группы, которую составили 30 здоровых женщин без диагноза ХГБН и других сопутствующих заболеваний. Средний возраст контрольной группы – $31,6 \pm 5,7$ лет.

Формирование групп определялось в зависимости от метода лечения, на основании персонализированного подхода и тщательного анализа данных

неврологических опросников и анамнеза заболевания: частота головных болей и стаж, купируемость медикаментозными препаратами (Таблица 2). Остеопатическое лечение включало в среднем 4-5 процедуры, частота составляла 1-2 раза в неделю.

Таблица 2 – Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп с ХГБН
($p > 0,05$)

Критерий	Группа		
	Основная	Сравнения	Контрольная
стаж заболевания, лет	5,2±1,0	4,2±0,8	-
количество приступов головной боли в мес >15	19,7±3,1	20,4±3,6	-
число дней с применением анальгетиков до лечения	10,8±2,3	10,1±2,5	-

Из таблицы 2 видно, что количество приступов цефалгии в группах соответствовала МКГБ-III (бета) критериям ХГБН и находилась в диапазоне 15-26 эпизодов за месяц. Длительность заболевания в основной группе в среднем составляла 5,2±1,0 лет, а в группе сравнения – 4,2±0,8 лет, что соответствует диагнозу ХГБН. Число дней с применением анальгетиков соответствовало критериям включения в исследование и исключало наличие лекарственно-индуцированной головной боли.

Все пациенты основной группы и группы сравнения предъявляли жалобы, характерные для ХГБН. Приступы цефалгии протекали с ощущением сжатия и сдавления головных мышц по типу «каска или обруча». Отмечалась боль слабой/умеренной интенсивности, ноющая, симметричного расположения, длительностью до 1-6 ч. на протяжении >15 дней в течение месяца. Пациенты отмечали приступ цефалгии после перенесенного эмоционального перенапряжения, стресса, длительной умственной или статической нагрузки. В неврологическом статусе при первичном обследовании у 28 пациентов основной группы и 31 – группы сравнения определялись: от слабой до умеренной интенсивности

болезненность во время пальпации экстракраниальных мышц головы и шеи, включая зоны грудино-ключично-сосцевидной, трапецевидной, ременной, надчерепной, височной мышц; также наблюдалась асимметрия носогубных складок.

У пациентов основной и группы сравнения при нативном МР-исследовании выявлены следующие изменения головного мозга (Рисунок 3, 4).

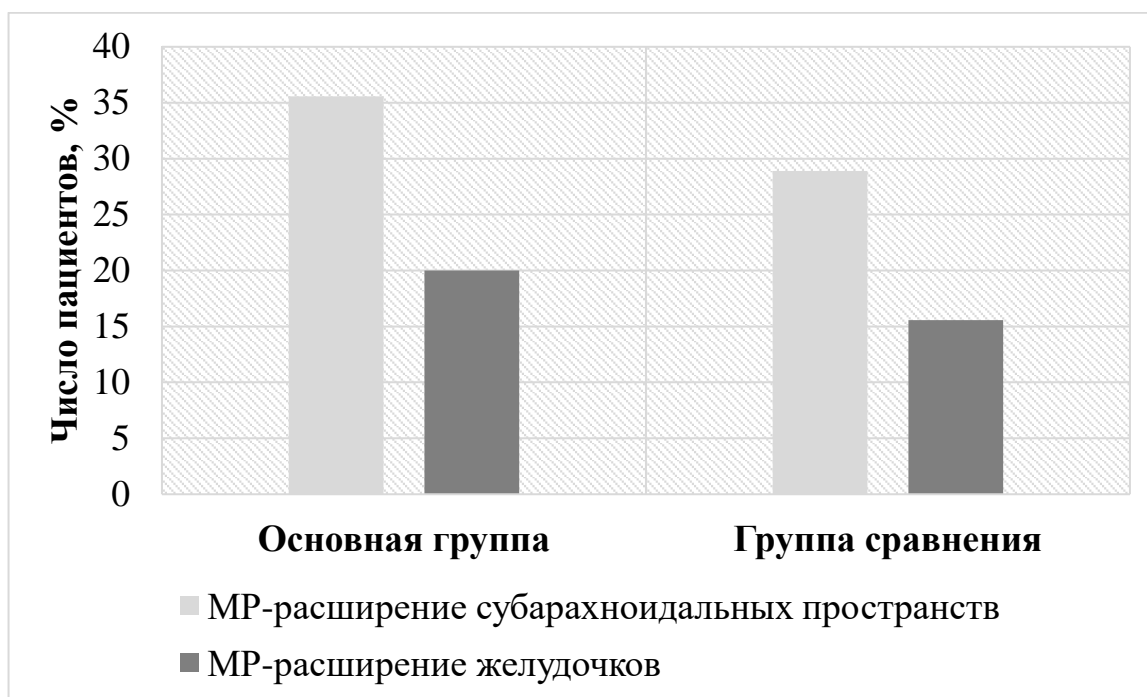


Рисунок 3 – МР-изменения ликворных пространств головного мозга у пациентов с ХГБН ($p > 0,05$)

Из рисунка 3 следует, что в основной группе расширение субарахноидальных пространств выявлялось у 16 (35,5%) пациентов, а группе сравнения у 13 (28,8%). Расширение желудочков в основной группе определено у 9 (20%) пациентов, а группе сравнения у 7 (15,5%). Выявленные признаки МР-расширения ликворных пространств являются общими и непатогномичными при ХГБН.

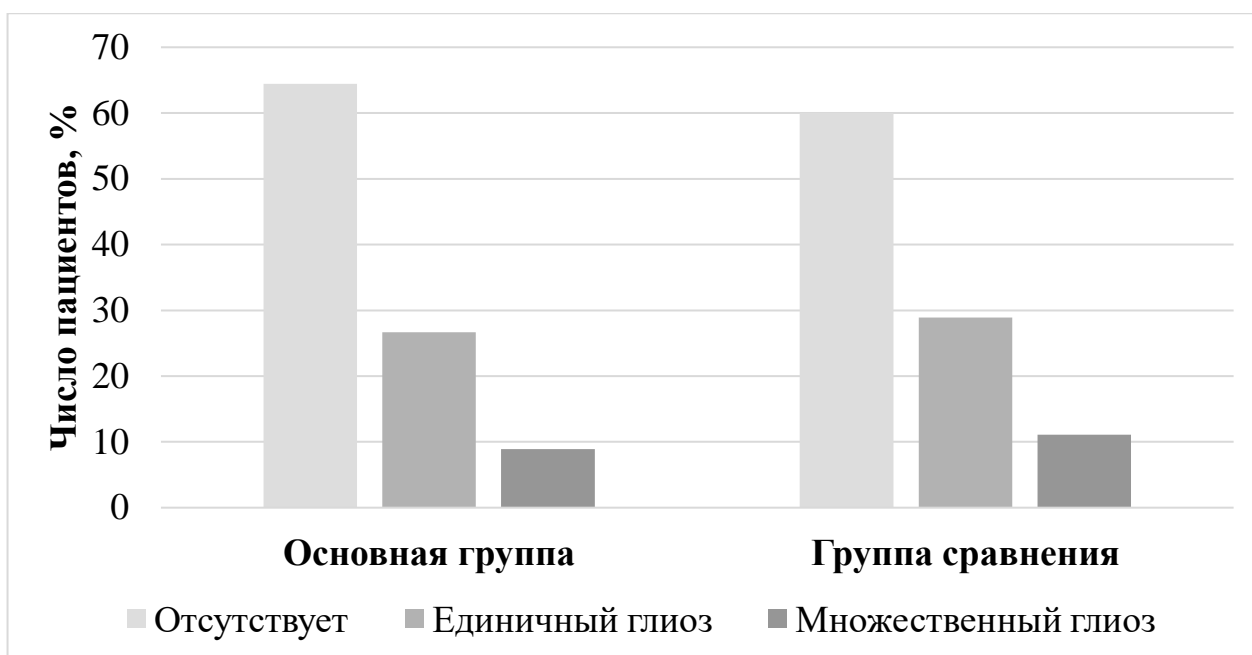


Рисунок 4 – Очаговые МР-изменения белого вещества головного мозга у пациентов с ХГБН ($p > 0,05$)

Из рисунка 4 видно, что в большинстве случаев очаговые изменения белого вещества головного мозга отсутствовали, так в основной группе не выявлены у 29 (64,4%) пациентов и у 27 (60%) группы сравнения. Единичные очаги глиозного характера были выявлены у 12 (26,7%) пациентов основной группы и 13 (28,9%) группы сравнения. На множественные глиозные изменения пришлось 4 (8,9 %) пациента основной группы и 5 (11,1%) группы сравнения соответственно.

Открытое неконтролируемое одноцентровое клиничко-нейровизуализационное исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, правилами клинической практики в РФ, утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Исследование было одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; выписка из протокола №11-20-02С от 30.11.2020 года. Все исследуемые пациентки были согласны на проведение полноценного исследования, ознакомлены информационным листом и заполняли согласие.

2.2 Клинико-психологические методы обследования

Всем пациентам проведен общий осмотр врачом-неврологом со сбором анамнеза и тщательным анализом дневника головной боли. При неврологическом осмотре проводилась оценка функции черепно-мозговых нервов, рефлексов и координации движений; поверхностной и глубокой чувствительности, высших корковых функций вегетативной нервной системы.

До (первое сканирование МРТ) и после курса лечения (второе сканирование МРТ) пациентам основной группы и группы сравнения проводилась сравнительная нейропсихологическая оценка по показателям неврологических шкал (ВАШ, Спилбергера-Ханина, Бека, НИТ-6, краткий опросник ВОЗ) для оценки динамики изменений на фоне проводимого лечения – сочетание остеопатической коррекции и стандартной терапии для основной группы и только стандартной терапии для группы сравнения.

С целью наглядной оценки интенсивности цефалгии применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), которая является простым и понятным для исследуемого субъективным методом самооценки болевого синдрома. Пациент оценивает интенсивность в градации от 0 – «боли нет», до 10 – «непереносимая боль» (Рисунок 7). Предлагалось фиксировать самый сильный приступ цефалгии за последние 3-7 дней.

Получены данные средней оценки интенсивности головной боли по шкале ВАШ в баллах основной и группы сравнения до лечения (Таблица 3).

Таблица 3 – Оценка ВАШ исследуемых групп с ХГБН до лечения

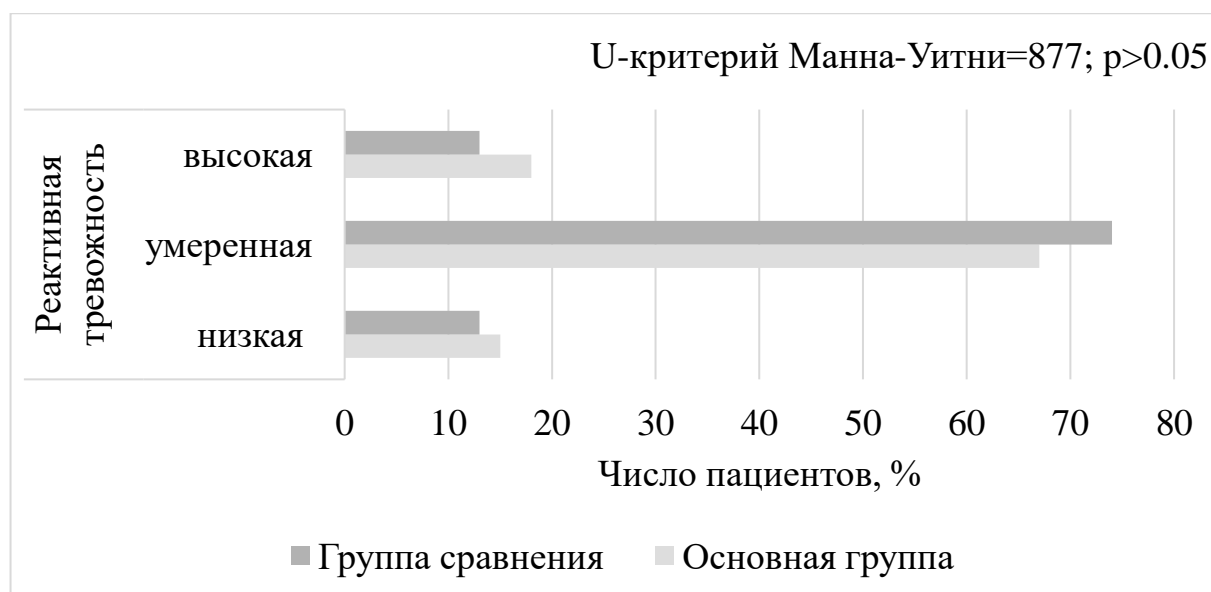
Группа	Балл по ВАШ (M±m)	Значимость (p)
Основная	5±1,5	p>0,05
Сравнения	4,4±1,6	p>0,05

Из таблицы 3 следует, что диапазон баллов у пациентов основной группы и группы составил от 3 до 7, что соответствовало умеренной интенсивности

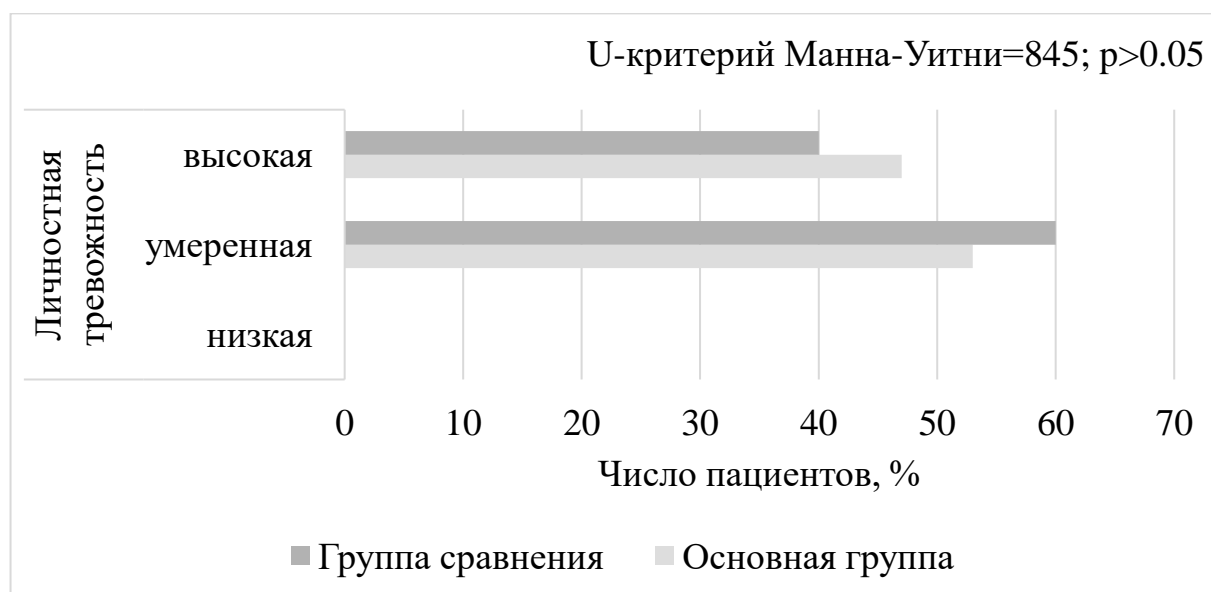
болевого синдрома, клинически характерного для ХГБН. Статистически значимой разницы по показателям ВАШ между основной и группой сравнения до курса лечения не выявлено.

Шкала оценки тревожности Спилбергера-Ханина использовалась для оценки психоэмоционального статуса. Анализ полученных баллов производился для оценки реактивной и личностной тревожности. Результат анкетирования проводился по данной формуле: $T = \Sigma 1 - \Sigma 2 + 35$. Интерпретация полученных данных: ≤ 30 баллов является низким уровнем, 31-44 умеренным, а ≥ 45 высоким уровнем тревожности. Анализ результатов, учитывающий два вида тревожности, определяет персонифицированную значимость стрессовой ситуации (Рисунок 5).

Также выполнялась оценка депрессии по шкале Бека, что совместно с оценкой уровня тревожности давало более точную оценку эмоционально-аффективного статуса пациентов с ХГБН (Рисунок 6). Диапазон баллов находится в пределах 0-63. Интерпретация анкетирования: ≤ 13 – отсутствие; 14-19 – легкая; 20-28 – умеренная; ≥ 29 – тяжелая депрессия.



а



б

Рисунок 5 – Характеристика тревожности исследуемых групп пациентов по шкале Спилберга-Ханина до лечения (а – реактивная тревожность, б – личностная тревожность)

Из рисунка 5 видно, что значимых статистических различий ($p>0,05$) по показателям клинко-аффективных шкал между клиническими группами не выявлено. При оценке показателей тревожности диагностирована высокая степень личностной тревожности – у 21 человека основной группы, 18 – группы сравнения; умеренная – у 24 основной и 27, соответственно. Показатели реактивной тревожности демонстрировали высокую степень у 8 человек основной группы, 6 –

группы сравнения, умеренную – 30 и 33 человек, низкий – 7 и 6 человек соответственно. Высокие и умеренные показатели личностной тревожности и отсутствие низких, а также в основном умеренные показатели реактивной тревожности у пациентов обеих клинических групп могут характеризовать особенности клинического течения ХГБН.

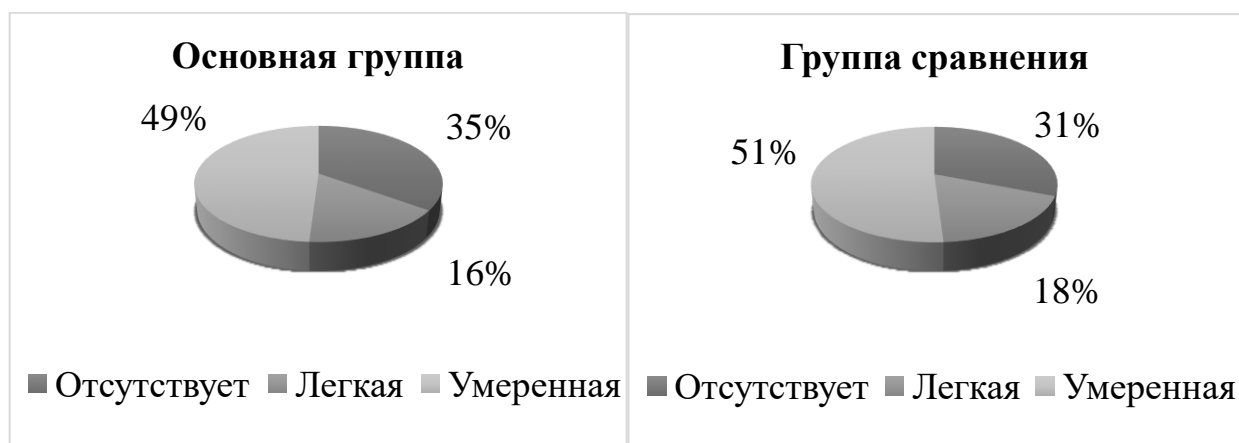


Рисунок 6 – Распределение пациентов клинических групп по степени депрессии, определенной по шкале Бека до лечения ($p > 0,05$)

Из рисунка 6 следует, что результаты оценки по шкале депрессии Бека до лечения показали наличие легкой депрессии у 16 (35%) пациентов основной группы и у 14 (31%) пациентов группы сравнения. Умеренная депрессия наблюдалась в основной группе у 7 (16%) человек и у 8 (18%) группы сравнения. Отсутствие депрессии в основной группе установлено у 22 (49%) пациентов и у 23 (51%) группы сравнения. Средний балл до лечения составил $10,1 \pm 4,5$ и $10,0 \pm 4,3$ соответственно для основной и группы сравнения. Интенсивность проявления депрессии от легкой до умеренной может способствовать усугублению течения хронического болевого синдрома.

Влияние головной боли на повседневную жизнь определяли с помощью Headache Impact Test (HIT-6). Интерпретация осуществляется в диапазоне 36-78 баллов, где градация от меньшего к большему отражает влияние соответственно (Рисунок 7).

F-критерий (1;88) = 2,5672; p = 0,1127

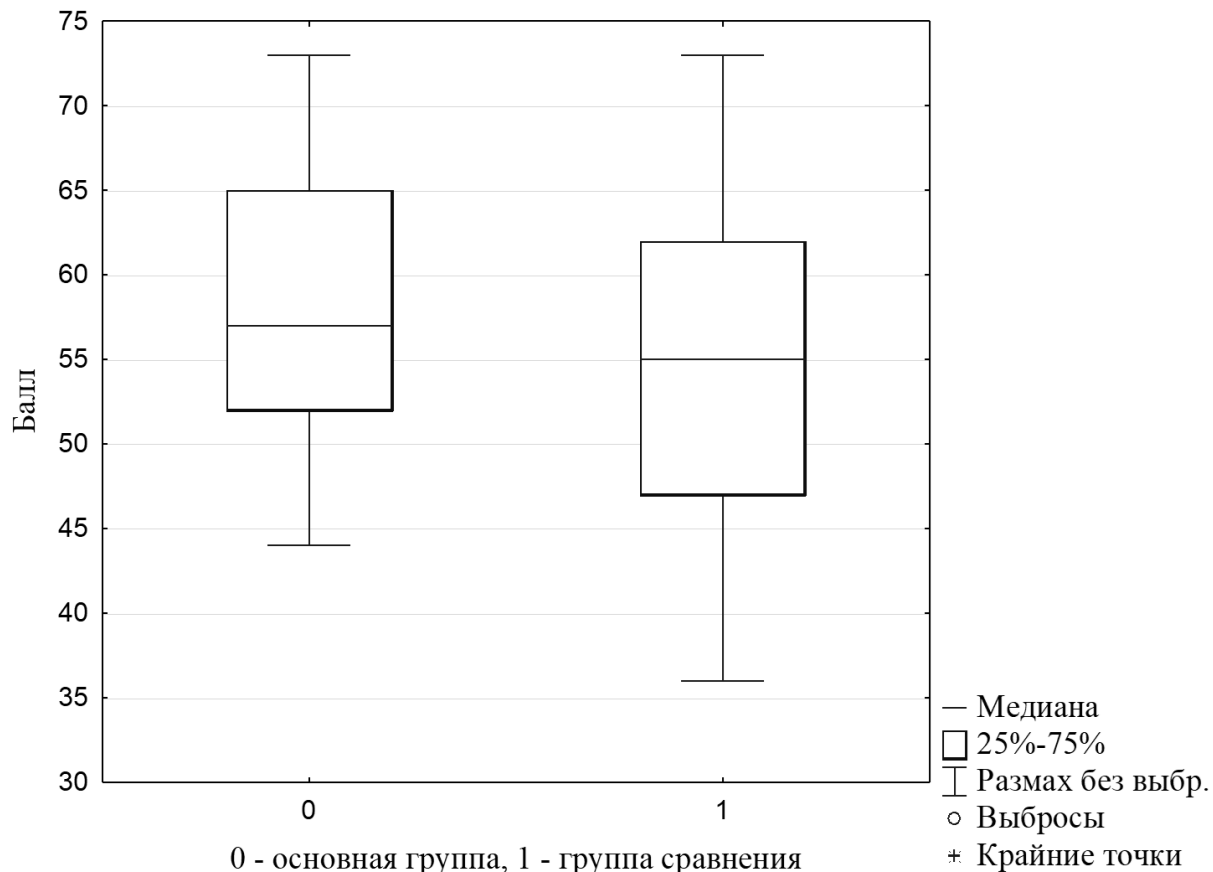


Рисунок 7 – Диаграмма размаха влияния головной боли на повседневную жизнь у пациентов с ХГБН по индексу НГТ-6 до лечения ($p > 0,05$)

Из рисунка 7 видно, что до начала лечения все пациенты исследуемых клинических групп отмечали значительное влияние головной боли на обычную жизнь.

Проводилась оценка качества жизни пациенток с ХГБН с помощью краткого опросника ВОЗ. Диапазон показателей: 0-100, где 100 – это полноценный уровень жизни и чем меньше оценка, тем ниже уровень жизни (Рисунок 8).

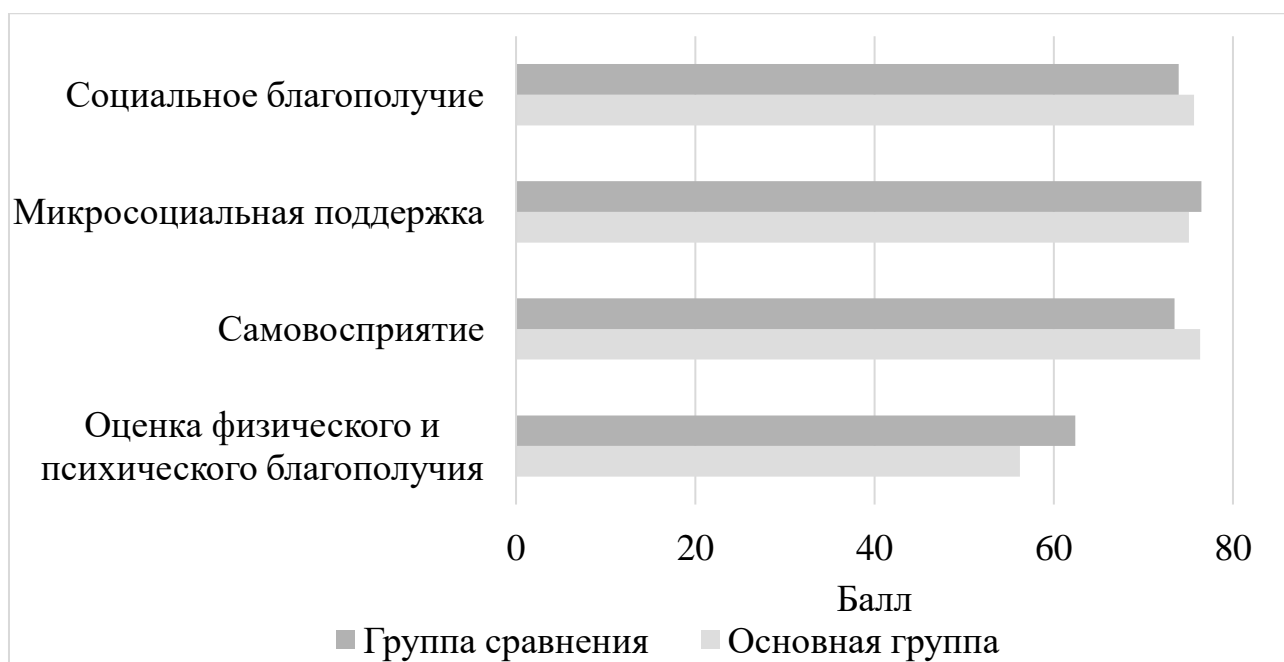


Рисунок 8 – Влияние на качество жизни ХГБН у пациентов клинических групп до лечения, анкетирование по краткой шкале ВОЗ ($p > 0,05$)

Из рисунка 8 видно, что до лечения средние показатели социального и физического благополучия отмечались в основной группе у 31 пациентки и у 27 группы сравнения, высокие показатели – у 14 и 18, соответственно. В основной группе средняя оценка до лечения по вышеописанной подшкале составила $56,6 \pm 7,0$, а группе сравнения – $60,0 \pm 13,1$. По показателям самовосприятия, микросоциальной поддержки и социального благополучия отмечался высокий уровень в обеих клинических группах. Таким образом, ХГБН оказывает влияние на качество жизни пациентов в виде снижения оценки сферы физического и психического благополучия.

Клинико-неврологические характеристики исследуемых клинических групп пациентов с ХГБН не имели статистически значимой разницы – данные выборки однородны.

После первичного неврологического обследования пациенты основной группы получали комбинированное лечение: медикаментозную терапию по стандартному протоколу и остеопатическую коррекцию. Согласно современным клиническим рекомендациям Всероссийского общества неврологов (ВОН), Европейской федерации неврологических сообществ (EFNS), Российского

общества по изучению головной боли в дополнение к медикаментозным методам лечения могут быть рекомендованы мануальная терапия и остеопатия, уровень убедительности рекомендаций – С.

Остеопатическая модуляция проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Остеопатия на этапах медицинской реабилитации» (2015), включала нарастание подвижности в крестцово-подвздошных суставах, работу с тазовой и грудно-брюшной диафрагмой, кранио-вертебральным переходом, торможение шейных симпатических ганглиев, дренирование венозных синусов для устранения натяжения мозговых оболочек и улучшения ликвородинамики, техники на IV желудочке, мягкие мануальные техники по собственному патенту РФ №2740331 от 13.01.2021.

Пациенты получали комплексную терапию на протяжении 3 месяцев, количество остеопатических модуляций проводилась определялось динамикой клинико-неврологического статуса и составляло в среднем 4-5 процедур на курс, с частотой 1 раз в 2-3 недели.

Пациентам группы сравнения назначалось только стандартное медикаментозное лечение на протяжении 3 месяцев в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению и диагностике головной боли напряжения (2021), включающие в качестве профилактического лечения трициклический антидепрессант (амитриптилин, суточная доза от 30 до 75 мг), которая подбиралась персонализировано для каждого пациента.

При необходимости купирования отдельных эпизодов головной боли, пациенты обеих исследуемых групп принимали ибупрофен в дозе 400 мг. После курса лечения (3 месяца) пациенты обеих клинических групп проходили повторный неврологический осмотр с клинико-нейропсихологической оценкой состояния.

2.3 Методики магнитно-резонансной томографии

Всем исследуемым проводилась структурная МРТ на томографе 1.5Тесла. МР-исследование начиналось с локалайзера – быстрая поисковая программа для получения прицельных срезов головного мозга в аксиальной, сагиттальной, корональной плоскостях. Далее получали T1-, T2-ВИ, TIRM изображения для исключения патологических образований и других морфологических изменений головного мозга. Специальная последовательность T1-MPRAGE (градиентное эхо с быстрым сбором данных и подготовкой магнетизации, высоким пространственным разрешением с изотропным вокселем = 0,8 мм³) была включена в протокол обследования и применялась для сопоставления фМРТп с анатомическими структурами. Режимы и параметры структурной МРТ представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Параметры применяемых импульсных последовательностей при выполнении структурной МРТ

Тип последовательности, плоскость	Толщина среза, мм	Поле обзора	TR, мс	TE, мс
T2 tse, tra	5	180 x 240	5000	93
T2 TIRM, tra	5	180 x 240	9000	108
T2 tse, cor	4	179 x 280	5501	93
T1-MPRAGE, sag	4	240 x 256	2200	3

Примечание: TR – время повторения, TE – время эхо

Функциональная МРТ в покое

В основе методики фМРТп лежит регистрация изменения флуктуаций BOLD-сигнала (Blood Oxygen Level Dependent – зависящий от уровня кислорода в крови) от вокселей во время исследования головного мозга, внешние стимулы отсутствуют.

Для выполнения фМРТп пациенты с ХГБН (n=90) были разделены на две группы: основную – 45 испытуемых, в стратегии лечения которых помимо

стандартного протокола включались немедикаментозные методы, в частности остеопатическая коррекция. Пациентам основной группы после получения функциональных данных в первой временной точке исследование приостанавливалось для проведения краниосакральной остеопатической манипуляции (вторая временная точка). Далее пациент вновь помещался в томограф и выполнялось повторное сканирование с получением данных фМРТп для оценки влияния одной остеопатической манипуляции на ФК. Исследование фМРТп в третьей временной точке проводилось после комплексного курса лечения через 3 месяца.

Группа сравнения – 45 пациентов, получавших терапию только по стандартному протоколу, исследовалась с помощью фМРТп в двух временных точках – до и после курса лечения соответственно.

Полученные результаты сопоставляли с данными исследования контрольной группы, включающей 30 добровольцев женского пола без ХГБН, у которых отсутствовали патологические изменения головного мозга (выявляемых на МРТ). Параметры сканирования фМРТп представлены в таблице 5. Импульсная последовательность Gre field mapping является контрастной разметкой для более качественного выполнения фМРТп.

Таблица 5 – Основные данные параметров последовательности BOLD

Параметр BOLD	Значение
Время сканирования, мин	6,03
Размер вокселя, мм ³	1,7x2,3x2,3
TR	3000 (мс)
TE	30 (мс)
Матрица	64x64
Геометрические данные	Поле обзора: 192 (мм), срезов: 29, толщина среза: 4,5 (мм), угол поворота: 90 градусов

Примечание: TR – время повторения, TE – время эхо

При исследовании укладка пациента проводилась в положении лежа, устанавливалась соответствующая катушка для головы. Все исследуемые были

проинструктированы о ходе МР-исследования, находились в состоянии бодрствования, не двигались, не фиксировали взор, какие-либо стимулы не предъявлялись. Следует отметить, что все исследуемые были помещены в однородные условия во время проведения фМРТп, а при постпроцессинге фоновые визуально-слуховые стимулы были уравнены.

Диффузионно-тензорная МРТ

При проведении ДТ-МРТ все пациенты с ХГБН были включены в единую когорту по патологии для определения изменений проводящих путей при ХГБН.

Диффузионно-тензорная томография (ДТ-МРТ) – относительно новая методика, в основном используется для оценки микроструктурных изменений в головном мозге путем измерения подвижности молекул воды в тканях. Его возможности визуализации основаны на способности определять ориентацию и характеристики диффузии белого вещества. К основным показателям ДТ-МРТ относят коэффициент фракционной анизотропии (ФА), который является наиболее широко используемыми рассчитывается путем деления квадратного корня из суммы квадратов разностей коэффициентов диффузии на квадратный корень из суммы квадратов коэффициентов диффузии. ФА представляет собой степень диффузионной асимметрии в вокселе. Значения ФА 0 и 1 соответствуют бесконечной изотропии (т. е. эллипсоид представляет собой сферу) и бесконечной анизотропии (т. е. эллипсоид сильно вытянут) соответственно. Сам эллипсоид имеет три оси-вектора, которые обычно представляют собой длинную ось (λ_1) и две малые оси (λ_2 и λ_3), представляющие ширину и глубину соответственно (Рисунок 9).

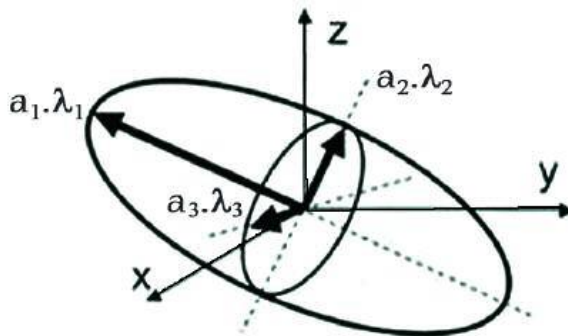


Рисунок 9 – Векторы и оси эллипсоида диффузии в вокселе

Из рисунка 9 видно, что все три вектора перпендикулярны друг другу и пересекаются в центральной точке эллипсоида. Измеренные длины трех осей являются собственными значениями. Коэффициент диффузии вдоль главной оси нервного тракта, которая является самой длинной (λ_1), называется аксиальной диффузией (АД) или параллельной диффузией. Коэффициент диффузии среднего значения двух малых осей (λ_2 и λ_3) называется радиальным коэффициентом диффузии (РД) или перпендикулярным коэффициентом диффузии. Среднее значение трех ортогональных коэффициентов диффузии (λ_1 , λ_2 и λ_3) известен как средний коэффициент диффузии (СД). ФА является маркером целостности аксонов, который предполагает, что патология может изменить форму диффузионного эллипсоида, что делает его высокочувствительным к микро-структурной целостности волокон. Построение проводящих путей происходит автоматически при применении встроенных алгоритмов на рабочей станции томографа.

При исследовании пациентов применяли одноимпульсную эхо-планарная последовательность DTI (Diffusion Tensor Imaging). Диффузия была измерена в 12 направлениях с целью получения карт диффузии и коэффициента ФА. Для получения одного значения потребовалось 35 секунд, количество срезов – 24. Общее время исследования ~ 5 минут. Анализ изображений проводился визуально и с применением алгоритма программы Neuro 3D, возможности которой позволяют построить карты диффузии и ФА.

2.4 Постпроцессинг и статистическая обработка результатов

Постпроцессинг и статистическая обработка данных функциональной МРТ в покое.

Перед постпроцессинговой и статистической обработкой полученных данных фМРТп был подготовлен «сырой» массив данных. Основная цель при подготовке данных – выполнение коррекции помех, вызванных случайным

движением пациента, фильтрации аппаратных и физиологических шумов. Основные этапы предварительной обработки данных фМРТп.

1. Осуществление конвертации формата файлов «dicom» в формат «NIfTI» для преобразования вокселей исходной матрицы полученных данных в аффинные координаты.

2. С целью уравнивания сигнала были удалены первые 10 временных точек.

3. Проведение временной коррекции срезов.

4. Для проведения корректировки временных рядов и артефактов движения головы осуществляли коррекцию движения головы (изображения головного мозга были в одинаковом положении на каждом полученном изображении).

5. Выполнение нормализации головного мозга в стандартизированный шаблон при применении алгоритма программы SPM 12.

6. Остаточные функционально-анатомические различия головного мозга были нивелированы при сглаживании.

7. Для снижения физиологического шума выполнялась фильтрация данных в полосе пропускания, отображающей спонтанную нейрональную активность и соответствующей 0,01-0,08 Гц. Использовались аналитические методы функциональной сегрегации и интеграции. Для совмещения данных фМРТп применяли последовательность MPRAGE.

С целью постпроцессинговой обработки и выполнения статистического анализа фМРТп применялось программное обеспечение CONN TOOLBOX по алгоритму MATLAB. Применение программного обеспечения позволяет провести многокомпонентный анализ ФК, которая отображает сходства характеристик функциональной активности у анатомически отдельных областей головного мозга. Далее проводился двухэтапный статистический анализ полученных данных фМРТп с целью определения статистически значимых различий ($p \leq 0,05$) BOLD-сигнала с оценкой параметрических данных с помощью одновыборочного t-теста. Первым этапом являлся индивидуальный анализ ФК для определения зон интереса и осуществления анализа независимых компонент (Рисунок 10).

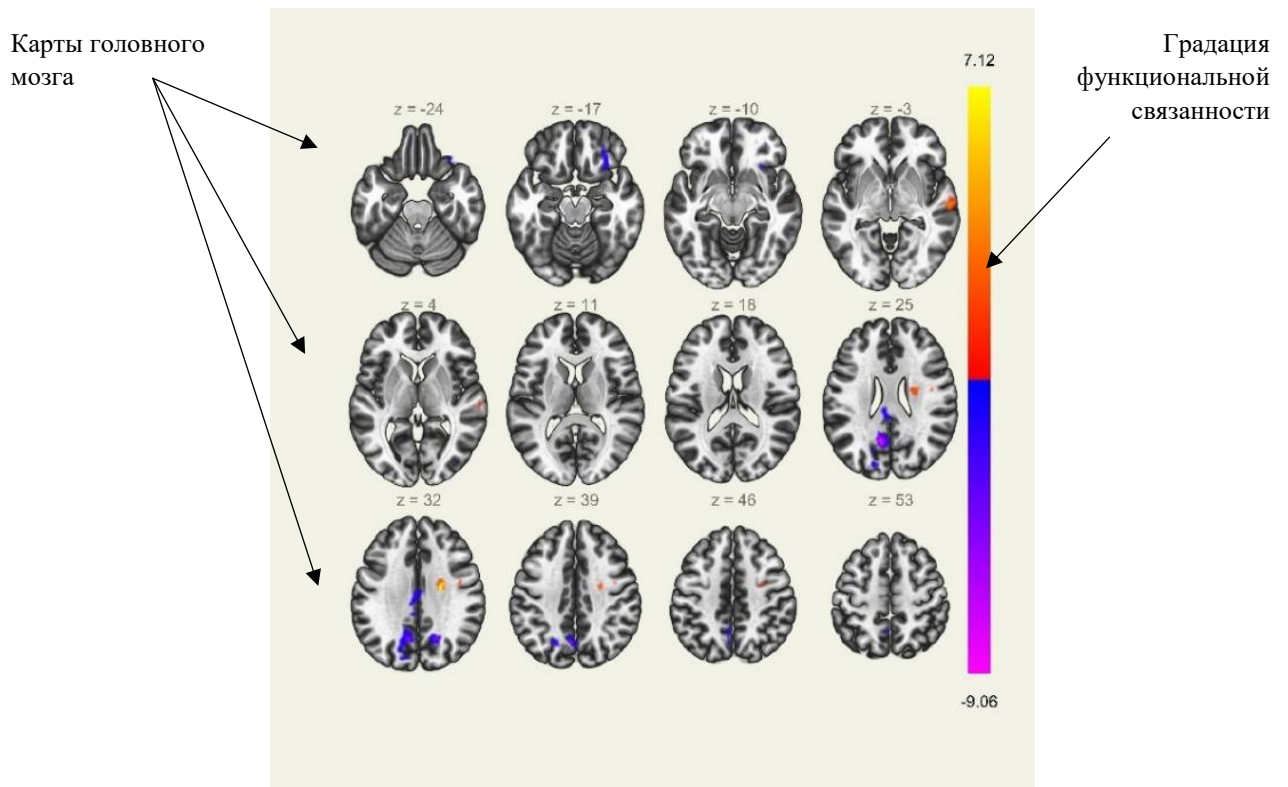


Рисунок 10 – Рабочее окно программы CONN с количественными и картированными данными – анализ независимых компонент. Под картами рабочих сетей головного мозга (слева) указаны соответствующие координаты (мм)

Второй этап анализа проводился с целью определения статистически значимых различий ($p \leq 0,05$) ФК в целом у исследуемых групп с применения анализов Seed-to-Voxel, ROI-to-ROI (Рисунок 11).

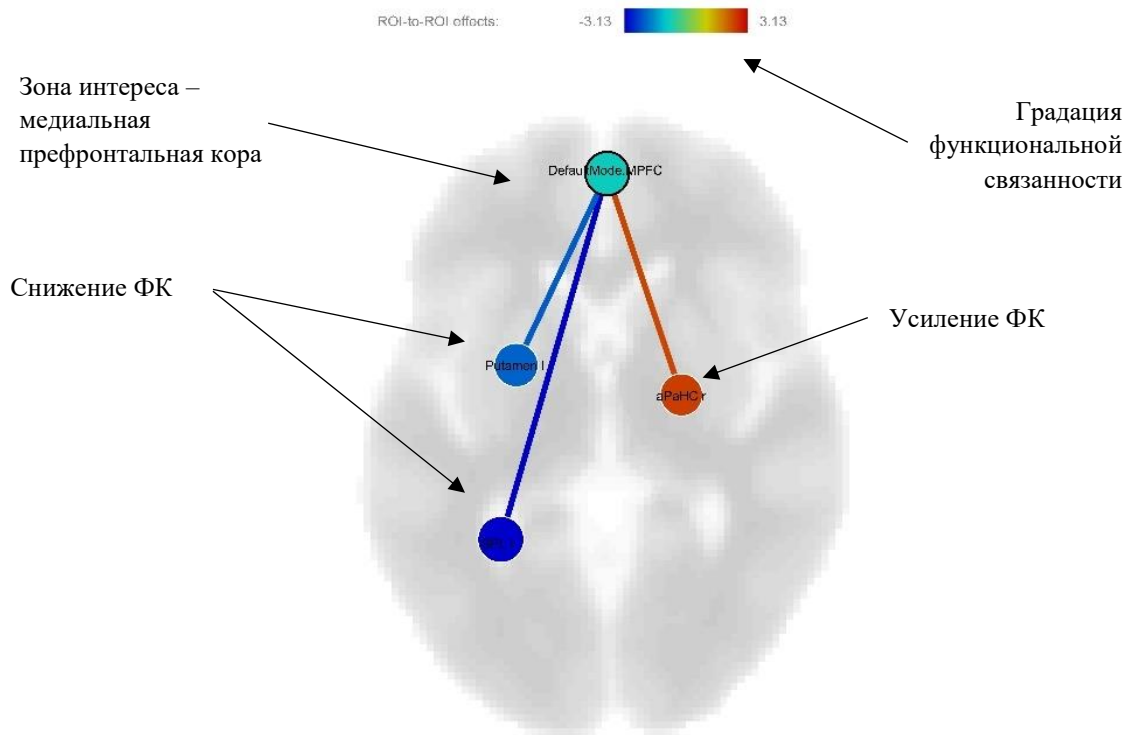


Рисунок 11 – Рабочее окно CONN с одним из вариантов отражения полученных данных функциональной коннективности на основе ROI-to-ROI с указанием интенсивности связанности таблично и графически в виде градации от синего (снижение) до красного (усиление)

Результаты также возможно представить в 3D графическом виде усиления и снижения активации функциональных связей в трех анатомических плоскостях с помощью 3D реконструкции структур головного мозга.

Далее проводился групповой анализ с применением общей линейной модели для статистической обработки данных фМРТ в программе CONN, которая позволяет оценить области мозга, имеющие аналогичные эффекты (кластеры). Применялся непараметрический метод статистической обработки данных кластерного анализа, основанный на анализе рандомизации / перестановок – пространственная парная кластеризация (Spatial Pairwise Clustering). Выбор данного метода позволяет определить изучаемые кластеры и провести корректировку на ожидаемую долю ложных отклонений порога для установления значимых результирующих кластеров ($p < 0,05$).

Таким образом, анализ полученных данных функциональной МРТ включал описание изучаемых параметров, оценку статистической значимости

количественных изменений ФК и интенсивности связанности. Проводилась оценка карт функциональной коннективности и их сравнительная оценка в зависимости от выбранной тактики лечения – анализ основной и группы сравнения. Группы пациентов с наличием ХГБН и здоровых исследуемых были сравнены между собой.

Постпроцессинг и статистическая обработка данных диффузионно-тензорной МРТ

Постпроцессинг полученных данных диффузионно-тензорной МРТ проводили с помощью DSI Studio. Данное программное обеспечение дает возможность произвести диффузионную коннектометрию, картирование (DTI), реконструкцию q-пространства (QSDR), общую визуализацию q-выборки (GQI) и детерминированное отслеживание трактов.

Для этого импортировали файлы исследований пациентов в формате DICOM, включающие в заголовках информацию b-таблицы. Далее качество данных проверялось в пакетном режиме, оценивались: аналогичность размеров изображений, количество сканов DWI и корреляции соседнего DWI. Также данные анализировались вручную с целью оценки таблицы b-факторов на наличие артефактов от движения.

Далее реконструировали проводящие пути с применением диффеоморфной реконструкции в q-пространстве. Особенностью данной методики является возможность реконструировать диффузионный паттерн в MNI-пространстве с целью проведения регрессионного анализа и группового сравнения без использования моделей. Это дает возможность количественно оценить при различных ориентациях плотность диффундирующей воды.

Итогом являлось получение матрицы коннективности. Генерация матрицы коннективности предполагает как индивидуальную, так и групповую оценку – для сопоставления межгрупповых различий. Таким образом, в DSI Studio проводили групповую коннектометрию с целью определения трактов (пучков), связанных с изучаемой переменной группового анализа. Корреляционный анализ включал непараметрическую корреляцию Спирмена с присвоением порога $T=2,5$; порог

FDR=0,05 применялся с целью выбора трактов. Производилась нормализация значений количественной анизотропии. Статистическим результатом являются гистограммы при перестановочном условии и без такового с целью определения положительной и отрицательной межгрупповой корреляции (Рисунок 12).

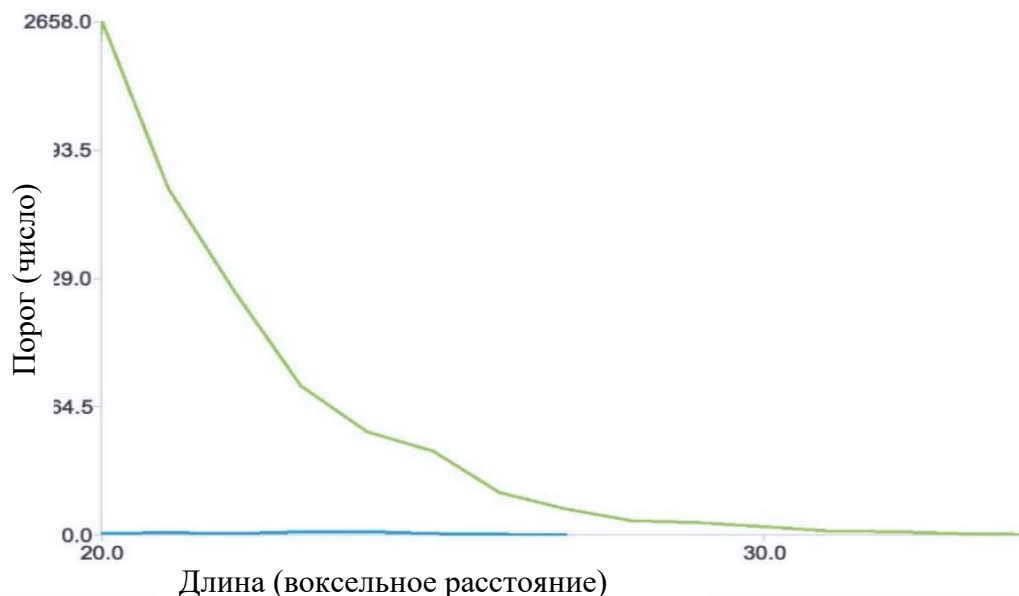


Рисунок 12 – Графическое представление отрицательной межгрупповой корреляции; синий – отрицательная корреляция при перестановочном условии, зеленый – отрицательная корреляция без перестановочного условия

Таким образом, гистограмма при перестановочном условии отображает вывод при нулевой гипотезе, который с целью вычисления FDR применяется при проверке гистограммы в неизменных условиях. Не значимая разница между гистограммами подобна нулевому результату и менее достоверна, чем наличие значимой разницы, что подтверждает достоверность результатов исследования.

Статистическая обработка клинико-нейропсихологических данных

В клинико-нейропсихологическом анализе исследования учитывали возраст, стаж головной боли, количество применяемых анальгетиков в месяц пациентами, показатели неврологических шкал и опросников.

В выборках определялась нормальность распределения с применением критерия Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова. Для определения статистических различий в исследуемых группах применялся непараметрический критерий Манна-Уитни. Для установления различий между клиническими группами с нормальным распределением применялся t-критерий Стьюдента.

Результаты клинико-нейропсихологического исследования отражены в виде различных диаграмм и таблично.

Статистический анализ также включал статистику включал вычисление медианы, средней величины, частоты, средней стандартной ошибки, минимумы и максимумы, стандартное отклонение, доверительный интервал стандартного отклонения (ДИ). Критическое значение статистического уровня значимости соответствовало 5% ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты клинико-нейропсихологического исследования

Все пациенты предъявляли жалобы, характерные для хронического течения головной боли. Болевые эпизоды протекали с ощущением сжимания и сдавления головных мышц по типу «каска или обруча». Отмечалась боль слабой/умеренной интенсивности, ноющая, симметричного расположения, длительностью до 1-6 ч. Также мышечный болевой синдром ноющего характера определялся в шейно-воротниковой зоне на протяжении >15 дней в течение месяца. Пациенты отмечали приступ цефалгии после перенесенного эмоционального перенапряжения, стресса, длительной умственной или статической нагрузки. При первичном неврологическом обследовании у 28 пациентов основной группы; 31 – группы сравнения определялись: от слабой до умеренной болезненность во время пальпации экстракраниальных мышц головы и шеи, включая зоны грудино-ключично-сосцевидной, трапециевидно, ременной, надчерепной, височной мышц, также наблюдалась асимметрия носогубных складок. На фоне проведенного лечения при анализе объективного статуса – болезненность при пальпации экстракраниальных мышц отмечалась у 7 исследуемых основной группы и у 13 – группы сравнения. Отмечалась положительная клиническая динамика, которая выражалась в уменьшении интенсивности и частоты цефалгии, улучшении психического и эмоционального фона пациентов. Пациенты основной группы отзывались субъективно положительной оценкой о проведенном остеопатическом лечении.

До начала лечения клинические характеристики пациентов с ХГБН основной группы и группы сравнения статистически значимо не отличались, что позволяло считать данные выборки однородными (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика клинических данных основной группы и группы сравнения до начала лечения

Критерий	Основная группа (M±m)	Значимость различий (U-критерий, p, D max)	Группа сравнения (M±m)
Интенсивность боли (ВАШ)	5±1,5	U=825, p>0,05 D max=0,200	4,4±1,6
Реактивная тревожность (Спилберга-Ханина)	37,2±7,4	U=877, p>0,05 D max = 0,134	38,3±6,9
Личностная тревожность (Спилберга-Ханина)	40,5±9,3	U=845, p>0,05 D max = 0,177	44,3±12,1
Выраженность депрессии (балл по шкале Бека)	10,0±4,3	U=1002, p>0,05 D max = 0,133	10,1±4,5

Примечание: U-критерий – показатель Манна-Уитни, D max. – критерий Колмогорова-Смирнова; * – значимость различий $p \leq 0,05$

Анализ данных частоты дней с наличием цефалгии показал, что количество дней в месяц в исследуемых клинических группах уменьшилось втрое и более (Рисунок 13). В основной группе количество дней с головной болью составило в среднем – $4,3 \pm 1,5$ дней, а в группе сравнения – $4,9 \pm 1,9$ дней, что дает возможность определить динамику как положительную.

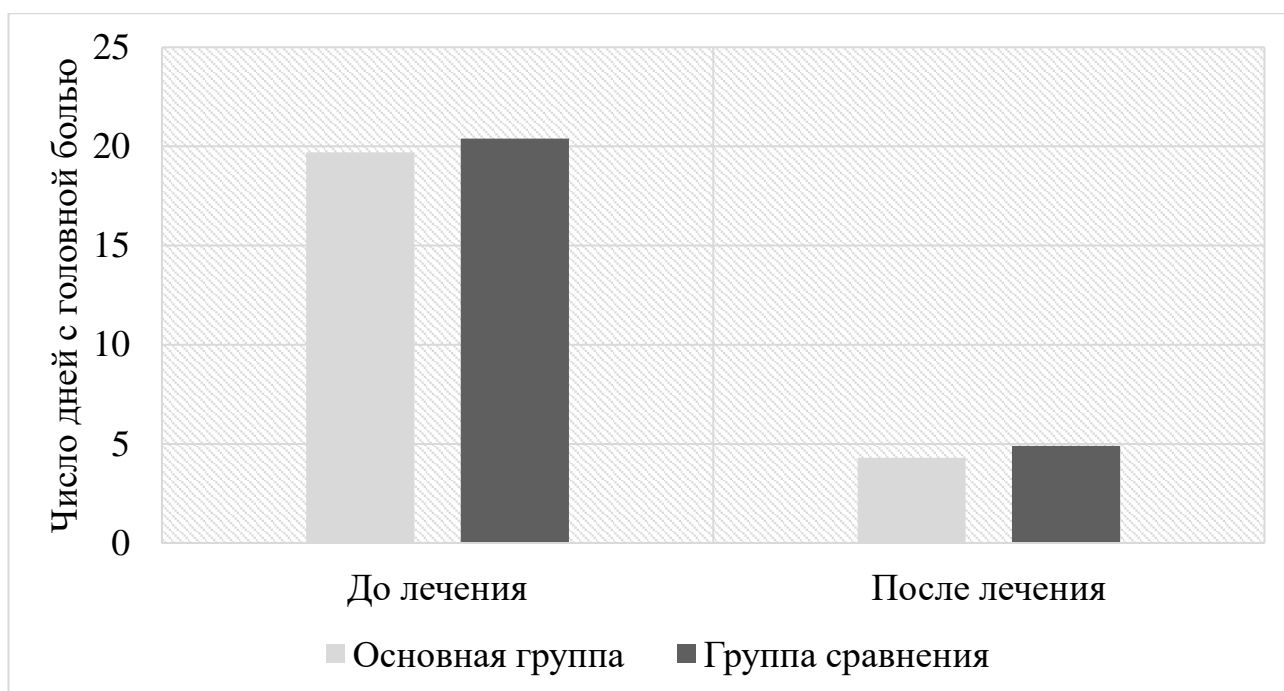


Рисунок 13 – Динамика числа дней в месяц с головной болью в основной группе и группе сравнения до и после курса лечения (значимость различий: U-критерий Мнна-Уитни=864; $p>0,05$)

Исходя из анамнеза заболевания пациенты обеих клинических групп имели опыт приема анальгетиков для купирования отдельных приступов цефалгии. После курса лечения число дней с приемом анальгетиков у пациентов обеих клинических групп уменьшилось (Рисунок 14). Следует отметить, что результат основной группы был значимо лучше ($p\leq 0,05$), более вероятно благодаря проведению комплексного лечения, включающего остеопатическую коррекцию. В основной группе количество дней с применением анальгетиков после лечения в среднем составило $3,5\pm 1$, а в группе сравнения – $4,0\pm 1,3$.

До лечения: F-критерий(1;88)=1,6781; p=0,1986

После лечения: F-критерий(1;88)=4,6992; p=0,0329

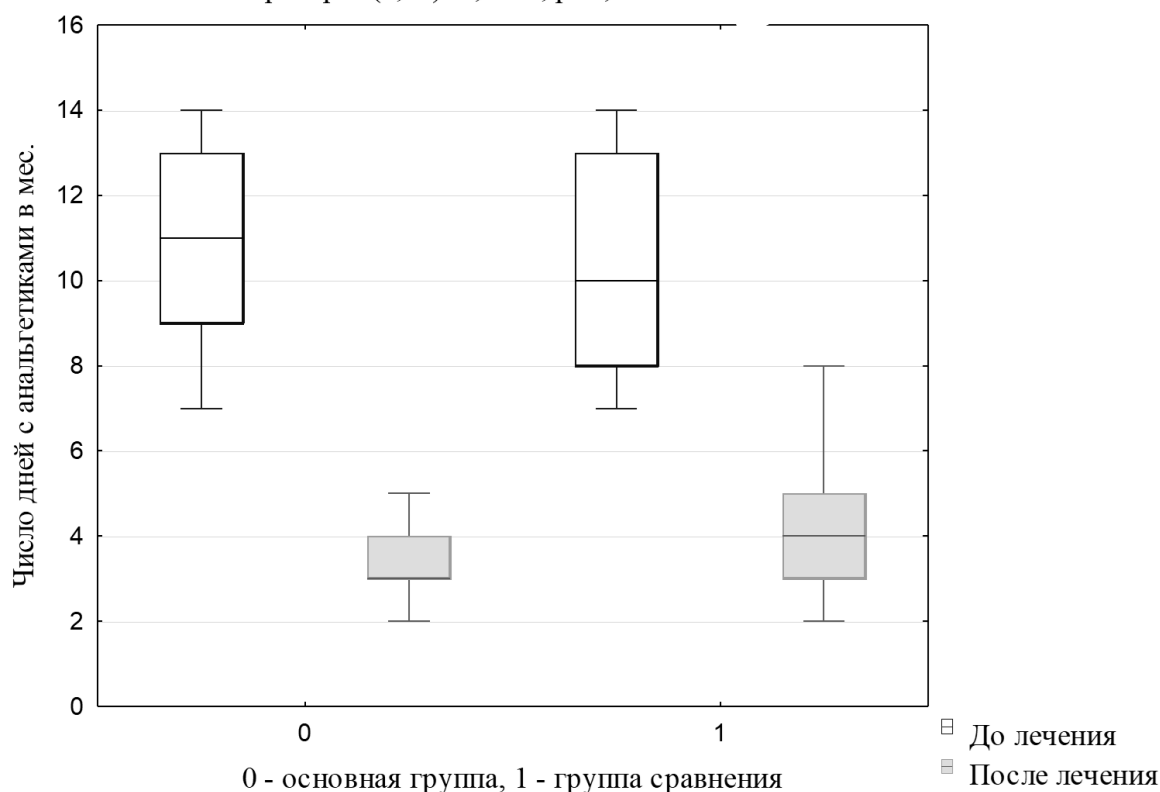


Рисунок 14 – Динамика числа дней с применением анальгетиков в месяц в основной группе и группе сравнения до и после курса лечения (значимость различий: U-критерий Манна-Уитни=773; p<0,05)

После курса лечения при оценке интенсивности цефалгии по ВАШ в исследуемых группах отмечалось статистически значимое ее снижение (p<0,05) (Рисунок 15). При повторном неврологическом осмотре исследуемые отмечали легкую интенсивность в диапазоне 0-3 балла. В основной группе интенсивность цефалгии была в среднем $1,4 \pm 1,0$, а в группе сравнения – $1,3 \pm 1,2$. Отсутствие боли отметили 8 пациентов (17%) основной группы и 4 (9%) пациентов второй группы.

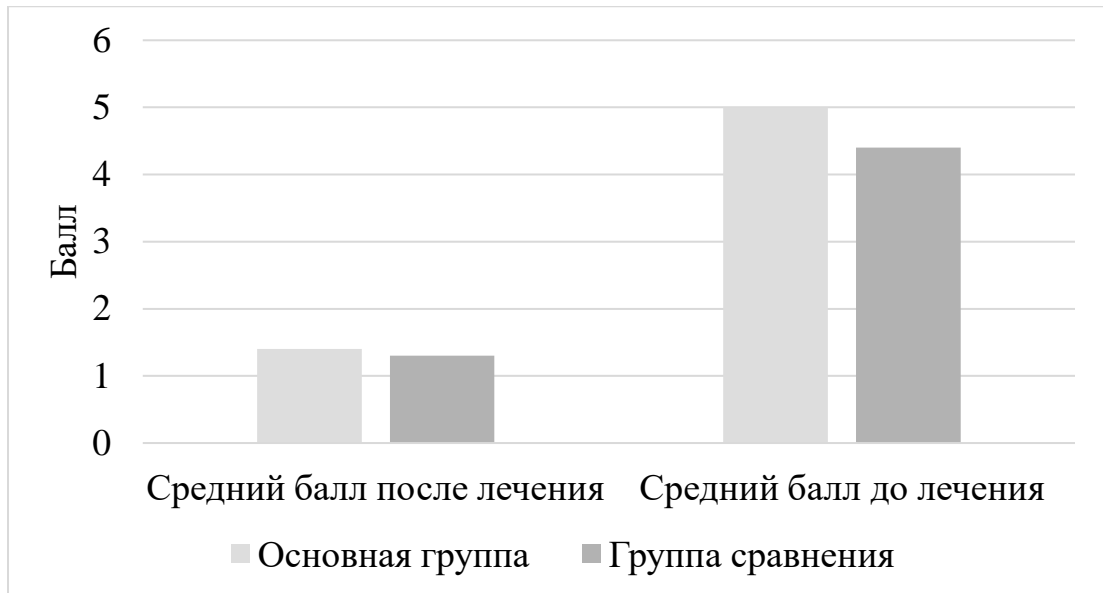


Рисунок 15 – Динамика интенсивности цефалгии по ВАШ в основной и группе сравнения до и после курса лечения (значимость различий: U-критерий Манна-Уитни=956; $p > 0,05$)

При анализе нейропсихологических шкал и опросников также отмечалась положительная динамика в ответ на проведенное лечение.

Оценка депрессии по шкале Бека у пациентов основной группы показала по среднему баллу $6,8 \pm 2,5$, а у группы сравнения – $7,2 \pm 2,7$ (Рисунок 16). Полное отсутствие депрессии после курса лечения отметили 38 (84%) человек из основной группы и 34 (76%) из группы сравнения, а легкая степень выраженности депрессивного синдрома наблюдалось у 7 (16%) и 11 (24%) пациентов исследуемых клинических групп соответственно.

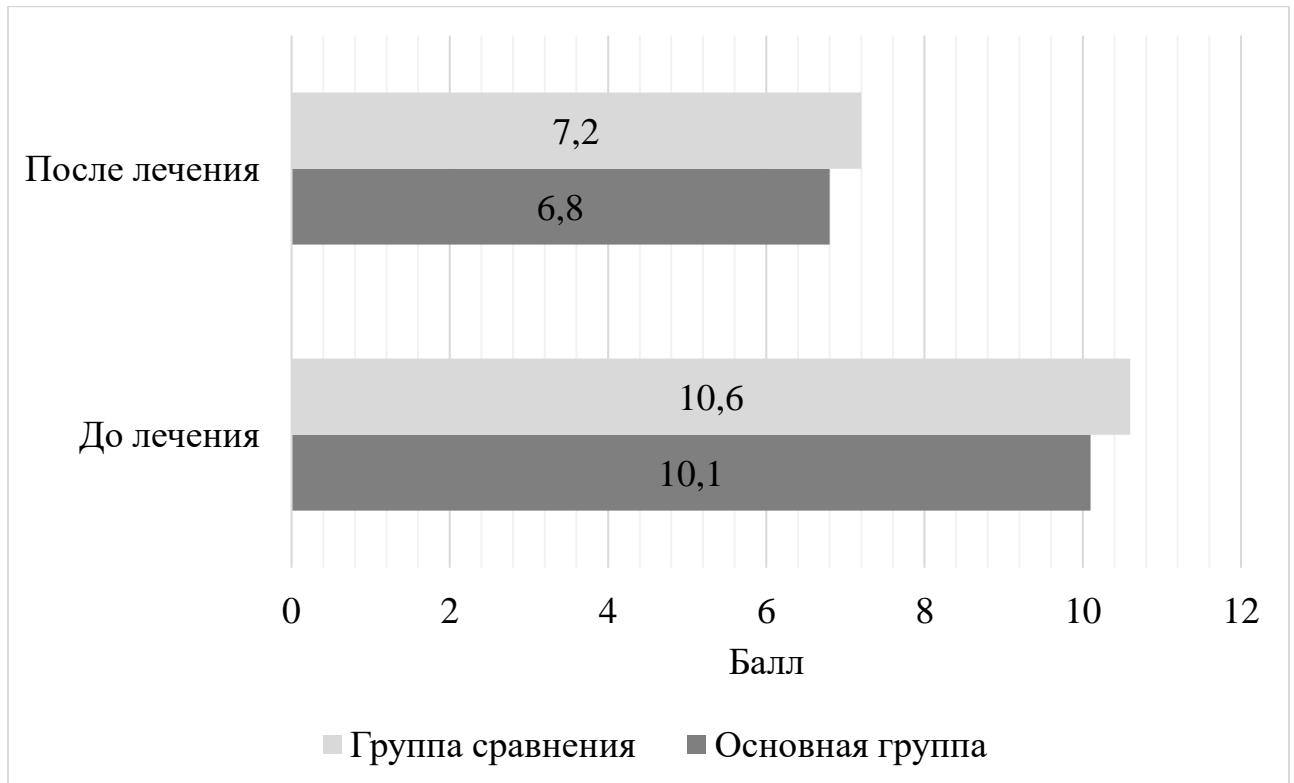
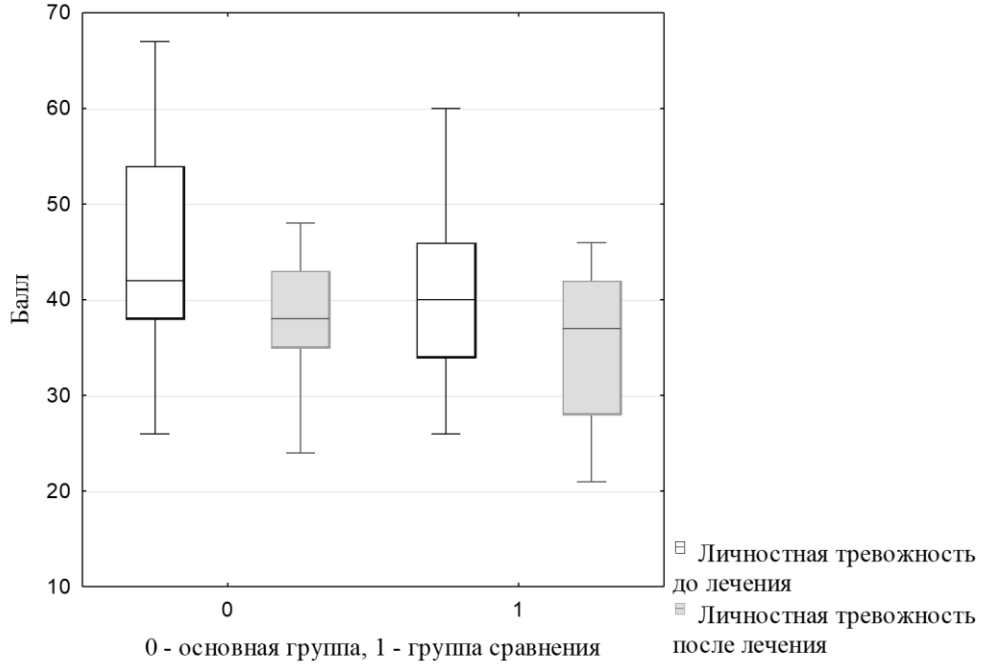


Рисунок 16 – Оценка динамики депрессии по шкале Бека основной и группы сравнения до и после курса лечения (значимость различий: U-критерий Манна-Уитни=812; $p>0,05$)

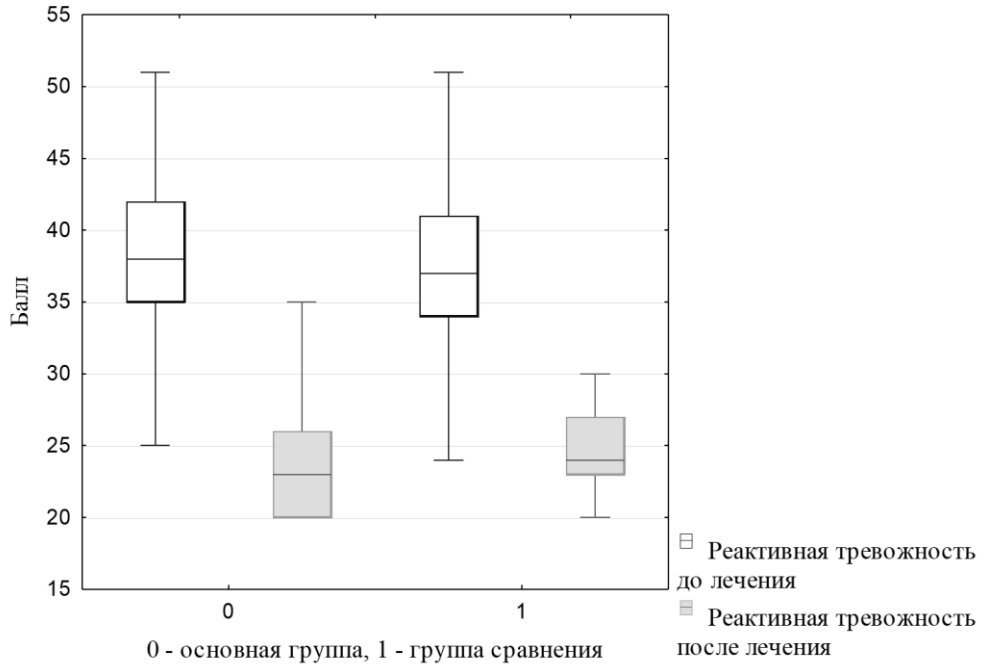
При исследовании уровня тревожности по анкетированию Спилберга-Ханина определялось значимое ($p\leq 0,05$) снижение реактивной и личностной тревожности (Рисунок 17). В основной группе средний балл реактивной тревожности после лечения был $23,7\pm 3,6$ и $24,8\pm 2,7$ для основной и группы сравнения соответственно, что интерпретировалось как низкий уровень. Средние показатели личностной тревожности после курса лечения составили $38,1\pm 6,3$ для основной группы и $35,1\pm 7,5$ для группы сравнения. Пациенты обеих клинических групп субъективно отметили общее улучшение самочувствия на фоне снижения тревожности.

До лечения: $F(2;117) = 35,6864$; $p = 0,0349$;
 После лечения: $F(1;88) = 4,0986$; $p = 0,0460$;



а

До лечения: F-критерий(2;117) = 33,2618; $p = 0,0367$
 После лечения: F-критерий(1;88) = 2,3696; $p = 0,1273$



б

Рисунок 17 – Динамика показателей тревожности по шкале Спилберга-Ханина до и после курса лечения (а – личностная тревожность, б – реактивная тревожность)

3.2 Результаты оценки качества жизни

На фоне проводимого лечения отмечалась тенденция к улучшению качества жизни пациентов исследуемых групп, которое оценивалось по краткому опроснику ВОЗ (Рисунок 18). Статистически значимое улучшение после курса лечения в обеих исследуемых группах ($p \leq 0,05$) показала подшкала оценки физического и психического благополучия, которая может отражать положительную динамику субъективной оценки пациентом влияния цефалгии на качество жизни.

В основной группе средняя оценка после лечения по вышеописанной подшкале составила $84,7 \pm 8,6$, а группе сравнения – $76,4 \pm 10,3$. Показатели самовосприятия, микросоциальной поддержки и социального благополучия не показали статистически значимых изменений ($p \geq 0,05$) на фоне проводимой терапии у обеих групп, что отражает незначимое влияние головной боли на другие сферы жизнедеятельности. Среднее значение показателей само-восприятия после курса лечения составило $87,5 \pm 6,9$ для основной группы и $77,0 \pm 8,0$ для группы сравнения, микросоциальной поддержки – $76,9 \pm 5,7$ и $78,3 \pm 6,4$, социального благополучия – $80,5 \pm 6,5$ и $78,7 \pm 6,2$ соответственно. Интересно, что показатель самовосприятия у пациентов основной группы демонстрировал более высокие показатели, чем в группе сравнения.

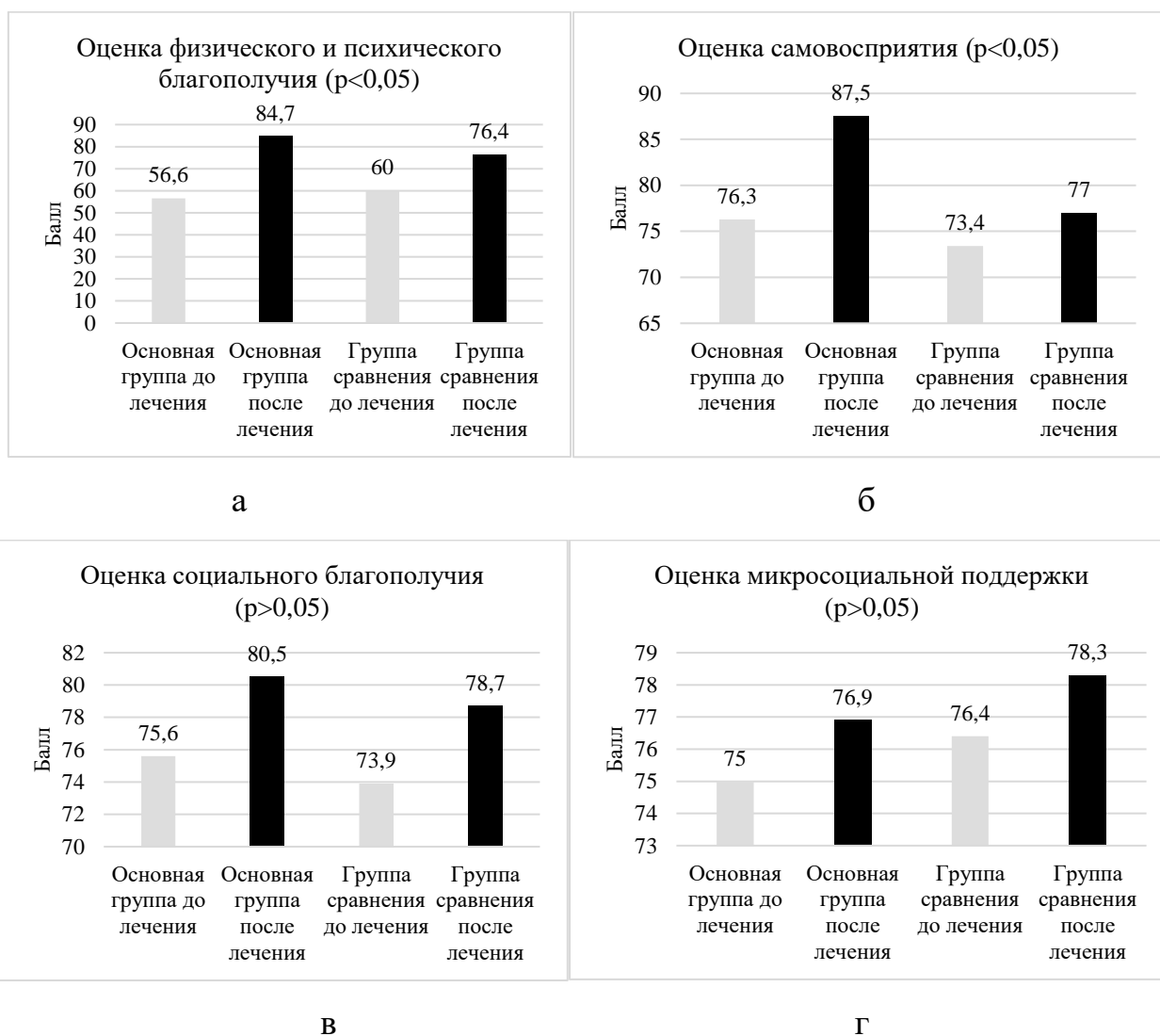


Рисунок 18 – Динамика оценки качества жизни основной и группы сравнения по краткой шкале ВОЗ до и после курса лечения (а – оценка физического и психического благополучия, б – оценка самовосприятия, в – оценка социального благополучия, г – оценка микросоциальной поддержки)

При оценке влияния головной боли на повседневную жизнь по индексу НТТ-6 после курса лечения в обеих клинических группах отмечалось ее снижение воздействия на общую картину повседневной жизни у пациентов с ХГБН (Рисунок 19). Средние показатели основной группы составили $44,4 \pm 3,9$, а группы сравнения $43,7 \pm 5,2$, что можно интерпретировать как положительный ответ на проведенную терапию в обеих клинических группах.

До лечения: F-критерий(1;88) = 2,5672; p = 0,1127;
 После лечения: F-критерий(1;88) = 0,4712; p = 0,4942;

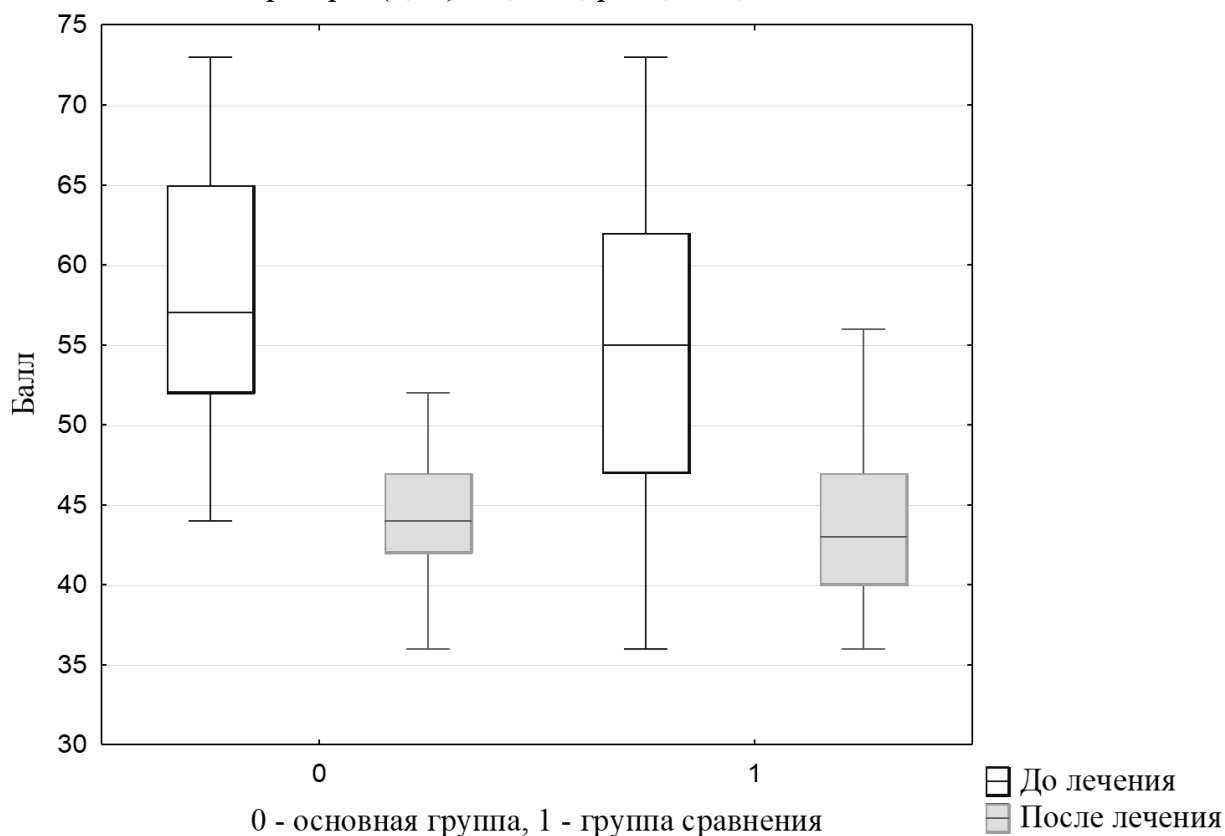


Рисунок 19 – Динамика влияния головной боли на повседневную жизнь по индексу НИТ-6 основной группы и группы сравнения до и после курса лечения (значимость различий: U-критерий Манна-Уитни=809; p>0,05)

Средние показатели основной группы составили $44,4 \pm 3,9$, а группы сравнения $43,7 \pm 5,2$, что можно интерпретировать как положительный ответ на проведенную терапию в обеих клинических группах.

3.3 Сравнительный анализ данных результатов лечения

Сравнительный анализ данных результатов лечения основной группы и группы сравнения показал статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) в снижении числа дней с применением анальгетиков, а также более высоких показателей оценки качества жизни в сфере психического и физического благополучия и самовосприятия у пациентов, получающих комплексную терапию с остеопатической коррекцией (Таблица 7).

Таблица 7 – Сопоставление эффективности лечения в основной группе и группе сравнения

Критерий	Основная группа (M±m)	Значимость различий (U-критерий, p, D max)	Группа сравнения (M±m)
Количество приступов головных болей	4,3±1,5	U=864, p>0,05, D max=0,156	4,9±1,9
Число дней с анальгетиками	3,5±1,0	U=773, p≤0,05* D max=0,178	4,0±1,3
Интенсивность болевого синдрома (ВАШ)	1,4±1,0	U=956, p>0,05 D max=0,111	1,3±1,2
Реактивная тревожность (Спилберга-Ханина)	23,7±3,6	U=778, p>0,05 D max = 0,244	24,8±1,7
Личностная тревожность (Спилберга-Ханина)	38,1±6,3	U=812, p>0,05 D max = 0,267	35,1±7,5
Выраженность депрессии (Бека)	6,8±2,5	U=812, p>0,05 D max = 0,133	7,2±2,7
Оценка физического и психического благополучия	84,7±8,6	U=549, p<0,05* D max = 0,400*	76,4±10,3
Самовосприятие	87,5±6,9	U=549, p<0,05* D max = 0,489*	77,0±8,0
Микросоциальная поддержка	76,9±5,7	U=870, p>0,05 D max = 0,177	78,3±6,4,
Социальное благополучие	80,5±6,5	U=845, p>0,05 D max = 0, 178	78,7±6,2
Влияние на повседневную жизнь (НГТ-6)	44,4±3,9	U=869, p>0,05 D max = 0,200	43,7±5,2

Примечание: U-критерий – показатель Манна-Уитни, D max. – критерий Колмогорова-Смирнова; * – значимость различий p≤0,05

Из таблицы 7 видно, что у пациентов обеих групп наблюдалось статистически значимое снижение (p<0,05) числа дней и интенсивности цефалгии, числа

принимаемых анальгетиков в месяц, ее влияния на повседневную жизнь. По данным клинико-нейропсихологического исследования отмечалось значимое улучшение психоэмоциональной составляющей и качества жизни пациентов с ХГБН, что может рассматриваться как положительная динамика лечения в обеих клинических группах. В нашем исследовании при сопоставлении неврологических данных основной группы и группы сравнения отмечались значимые различия ($p \leq 0,05$) в снижении числа дней с принимаемыми анальгетиками за месяц и более высоких показателях качества жизни в сфере психического и физического благополучия и самовосприятия, что может обуславливать снижение общей комедикации и риска развития лекарственно-индуцированной головной боли на фоне сочетания стандартного лечения с остеопатией и улучшать его эффективность у пациентов с ХГБН.

Клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики изменений коннектома на фоне комплексного лечения с остеопатией характеризовалось усилением функциональной коннективности и положительной клинической картиной, что отображено в клинических примерах.

Клинический пример № 1.

Больная С, 27 лет, амб. карта №4327, 2020, обратилась с жалобами на практически ежедневные головные боли, ноющего, стягивающего характера, в затылочно-теменно-лобной области, двухсторонние, чаще во второй половине дня, ухудшающиеся на фоне психоэмоциональных переживаний, без тошноты и рвоты. Подобные головные боли беспокоят около 5 лет. Постепенно становились более продолжительными (от нескольких минут до суток) и частыми (от 1-2 раз в месяц до практически ежедневных). В начале заболевания отмечала эффективность обезболивающих кофеин-содержащих препаратов (цитрамон, кофферин), которые перестали помогать через 2-3 года их применения. Затем около 2 лет принимала препараты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (нурофен, ибупрофен, нимисулид, целекоксиб) не более 5 раз в месяц для купирования отдельных эпизодов приступов головной боли. В настоящее время не более 8 раз в месяц принимает несколько лекарственных

препаратов из разных фармакологических групп (нестероидные противовоспалительные, спазмолитики) с непостоянным и непродолжительным эффектом. Больная с трудом выполняет свою работу (дизайнер). Эмоционально не устойчива, аппетит снижен. Отмечает повышенную утомляемость.

При осмотре: сухожильные рефлексы повышены с двух сторон в руках и ногах, дистальный гипергидроз кистей.

МРТ головного мозга – патологических образований не выявлено.

Диагноз: Хроническая головная боль напряжения.

Проведена остеопатическая коррекция в составе комплексного лечения, которая включала работу с краниовертебральным переходом, грудно-брюшной и тазовой диафрагмой, направленная на торможение шейных симпатических ганглиев, дренирование венозных синусов для устранения натяжения мозговых оболочек и улучшения ликвородинамики. Применялись мягкие мануальные техники (растяжение, кручение и изгиб). После проведения манипуляции отмечает отсутствие присутствующей ранее головной боли, чувство легкости, хорошего настроения. С пациенткой проведена беседа о вреде длительного и бесконтрольного употребления лекарственных препаратов. Назначен курс остеопатических манипуляций длительностью – 8 сеансов 1 раз в неделю.

Получены данные функциональной МРТ при сравнении состояния в покое до и сразу после остеопатического воздействия: при выполнении межгруппового статистического анализа ($p < 0,005$) (two-sample t-test, seed-to-voxel) были выявлены изменения активности связанности медиальной префронтальной коры с другими зонами головного мозга. Усиление активности отмечалось в парагиппокампальной извилине, снижение активности в верхней теменной области. Усиление положительной функциональной связи медиальной префронтальной коры с парагиппокампальной извилиной в правом полушарии у пациентов ХГБН после выполнения остеопатической манипуляции, может свидетельствовать об активации функционального пути СПРР, связанного с положительным эмоциональным ответом в системе вознаграждения.

Клинический пример № 2.

Больная Ф, 33 года, амб. карта №5448, 2020, обратилась с жалобами на головные боли давящего, сжимающего характера в затылочно-теменно-лобной области, двухсторонние, чувство тяжести в голове, чаще во второй половине дня, ухудшающиеся на фоне психоэмоциональных переживаний и в душных помещениях, при длительной работе за компьютером, без тошноты и рвоты. Подобные головные боли около 6-7 лет. Постепенно головные боли стали беспокоить до 3-4 раз в неделю, длительностью до 10-12 часов. Лекарственные препараты помогают недостаточно, старается их не принимать. Помогает сон и прогулка на свежем воздухе. Пациентка в настоящее время не работает, уволилась из-за регулярных головных болей. Эмоционально лабильна, тревожна – боится «истинной» (канцерофобия) причины головной боли, боится принимать лекарственные препараты из-за их побочных эффектов. Но, настроена позитивно – на выздоровление.

При осмотре: сухожильные рефлексы оживлены повышены с двух сторон в руках.

МРТ головного мозга – патологических образований не выявлено.

Диагноз: Хроническая головная боль напряжения.

Проведена остеопатическая коррекция в составе комплексного лечения, которая включала работу с краниовертебральным переходом, грудно-брюшной и тазовой диафрагмой, направленная на торможение шейных симпатических ганглиев, дренирование венозных синусов для устранения натяжения мозговых оболочек и улучшения ликвородинамики. Применялись мягкие мануальные техники (растяжение, кручение и изгиб). После проведения манипуляции отмечает отсутствие присутствующей ранее головной боли, чувство легкости, радости. Назначен курс остеопатической коррекции длительностью – 5 сеансов 1 раз в неделю.

Получены данные функциональной МРТ при сравнении состояния в покое до и сразу после остеопатического воздействия: при выполнении межгруппового статистического анализа ($p < 0,005$) (two-sample t-test, seed-to-voxel) были

выявлены изменения активности связанности медиальной префронтальной коры с другими зонами головного мозга. Отмечалось усиление положительной функциональной связи со скорлупой и ослабление отрицательной функциональной связи с верхней теменной областью. Верхняя теменная кора является частью обширной зоны предклинья, которая наряду с медиальной префронтальной корой является одним из важных звеньев СПРР, вовлеченных в процессы внимания, обработки болевых и сенсомоторных сигналов. Изменение коннективности между медиальной префронтальной корой и верхней теменной областью может свидетельствовать о снижении активности в этом участке СПРР. Скорлупа является подкорковой структурой, относящейся к сети определения значимости, и усиление связей медиальной префронтальной коры с этой областью может свидетельствовать об активации данной сети при ХГБН.

Таким образом, оценка эффективности сочетания профилактического медикаментозного и остеопатического лечения у пациентов с ХГБН, проведенная в процессе нашего исследования, показала, что на фоне комплексного лечения имеет место выраженный положительный клинический ответ. Эти результаты позволяют утверждать, что сочетание медикаментозной терапии с остеопатией оказывает более эффективное влияние на интенсивность болевого синдрома, динамику коморбидных ХГБН тревожно-депрессивных расстройств, частоту приступов цефалгий и частоту употребления анальгетиков пациентами с данным диагнозом.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

4.1 Результаты сравнительного анализа данных функциональной и диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии головного мозга между пациентами с хронической головной болью напряжения и контрольной группой

Результаты группового сопоставления данных фМРТп с оценкой изменений глобальной коннективности пациентов с ХГБН и контрольной группой показали статистически значимое снижение коннективности ($p < 0,001$).

Данные анализа наглядно представлены в таблице 8 и рисунке 20.

Таблица 8 – Снижение функциональной связанности между различными зонами головного мозга у пациентов с ХГБН в сравнении с контрольной группой

Области головного мозга	T	P-значение
1	2	3
Угловая извилина (правая) – правый лобный оперкулум	-3.50	0.000872
Правый лобный оперкулум – сеть предклинья	-3.88	0.000249
Правый лобный оперкулум – задняя поясная кора (РСС)	-3.61	0.000598
Парагиппокампальная извилина – ствол мозолистого тела	-4.16	0.000098
Нижняя височная извилина (левая) – червь мозжечка (зоны IV, V)	-3.40	0.000592
Червь мозжечка (зоны IV, V) – червь мозжечка (зона VI)	-3.69	0.000238
Червь мозжечка (зоны IV, V) – червь мозжечка (зона VIIb)	-3.44	0.000520
Червь мозжечка (зоны IV, V) – мозжечок (зона VIIa, левое полушарие)	-3.31	0.000772
Мозжечок (ножка I, правое полушарие) – латеральная визуальная сеть (левая)	-3.53	0.000389
Мозжечок (ножка I, правое полушарие) – латеральная визуальная сеть (правая)	-3.34	0.000715
Мозжечок (ножка I, правое полушарие) – латеральная затылочная кора (правая)	-3.46	0.000488

1	2	3
Таламус – мозжечок (зона VIIIa, левое полушарие)	-3.67	0.000495
Височно-затылочная фузиформная кора (правая) – мозжечок (зона X, правое полушарие)	-3.68	0.000246

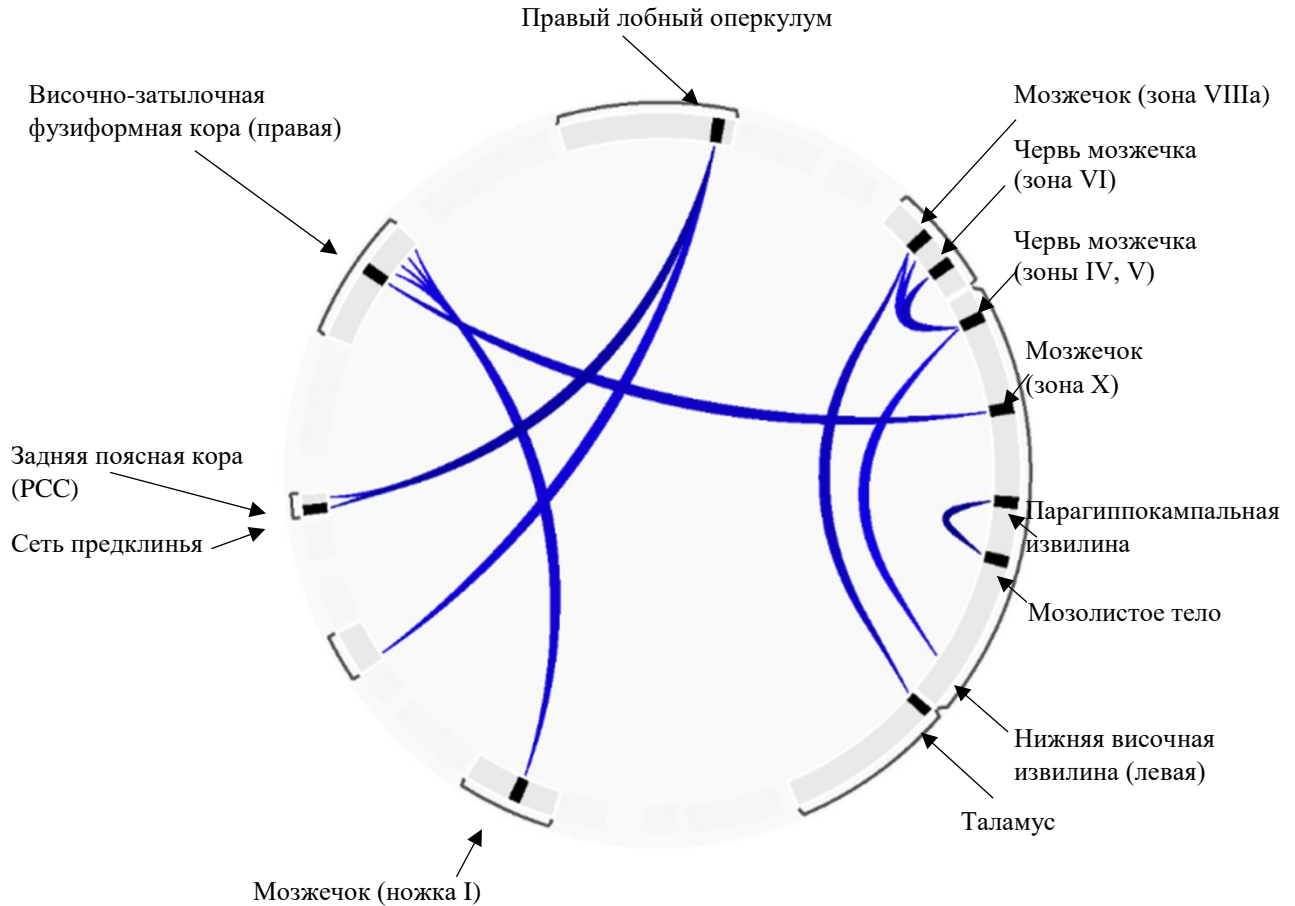


Рисунок 20 – Коннектограмма снижения функциональной активности между структурами головного мозга у пациентов с ХГБН в сравнении с контрольной группой. Синим цветом картированы отрицательные функциональные связи ($p < 0,001$)

Примечание: градация цвета от светло-синего до темно-синего отражает силу функциональной связанности

Из рисунка 20 видно, что снижение активности функциональной связанности определялось между:

1. Правым лобным оперкулумом и правой угловой извилиной, медиальной префронтальной корой и корой предклинья.
2. Парагиппокампальной извилиной и стволом мозолистого тела.

3. Мозжечком (зоны VIIa, X, ножка I) и таламусом, правой височно-затылочной фузиформной корой, правой латеральной затылочной корой, правой и левой латеральной визуальной сетью; червем мозжечка (IV, V) и левой нижней височной извилиной, мозжечком (VIIa) и зонами червя мозжечка (VI, VIIb). Описанные паттерны снижения функциональной связности отражают реорганизацию коннектома у пациентов с ХГБН в сравнении с контрольной группой.

При проведении анализа полученных данных по результатам ДТ-МРТ для оценки достоверности коннектометрического анализа применялся тест перестановок, результатом которого является получение графика, отражающего статистическое значение FDR для полученных корреляций (Рисунок 21, Таблица 9).

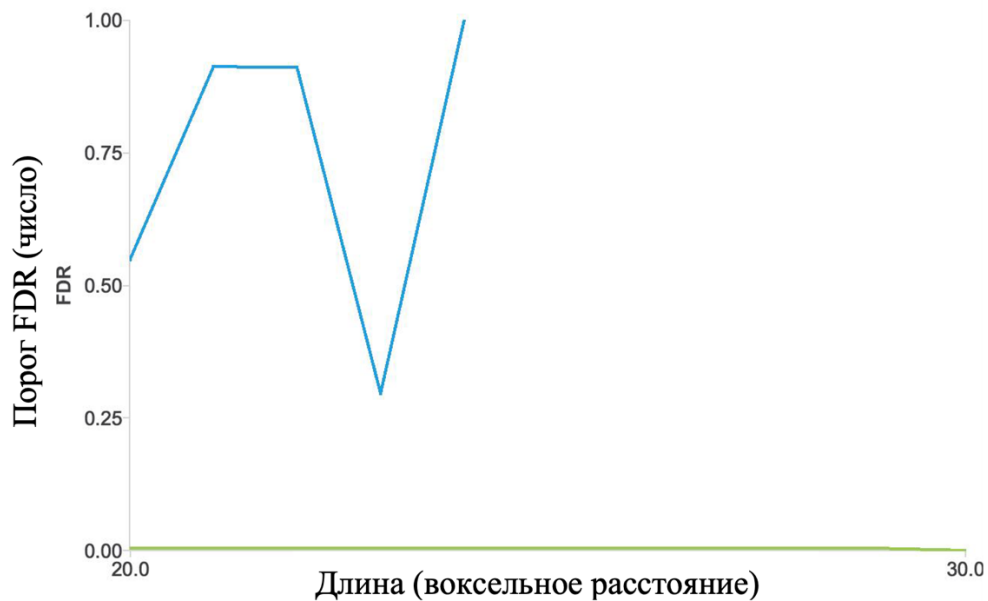
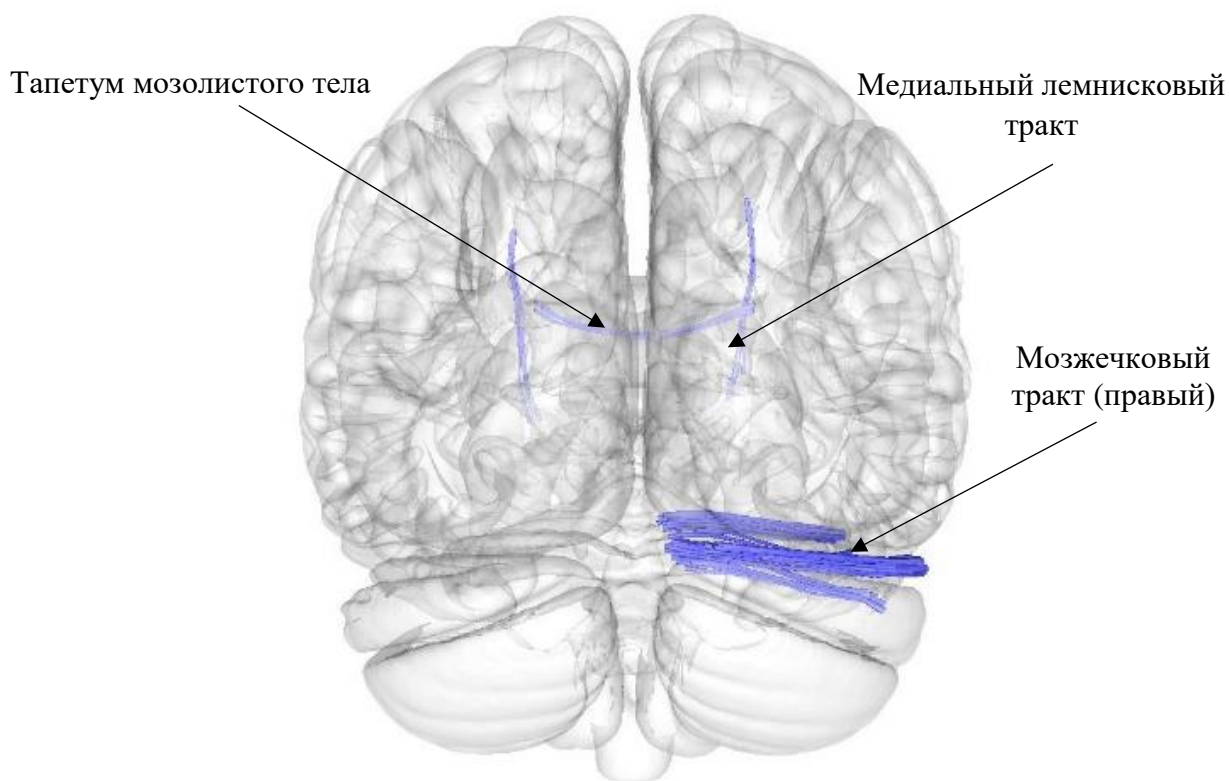
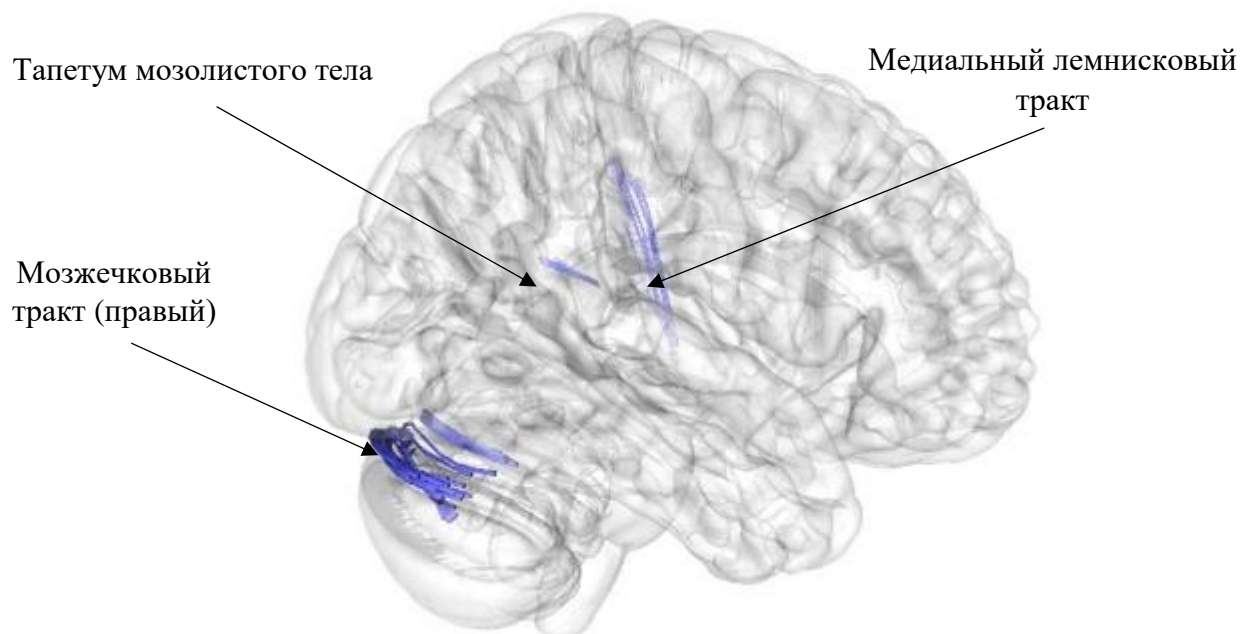


Рисунок 21 – Динамика достоверности полученных данных анализа коннектометрии в соответствии с тестом перестановок (синим – положительная корреляция, зеленым – отрицательная корреляция)

При сравнительном анализе данных ДТ-МРТ пациентов с ХГБН и группы контроля получены данные анализа коннектометрии (Рисунок 22).



а



б

Рисунок 22 – 3D-реконструкция локализации трактов белого вещества головного мозга у пациентов с ХГБН с отрицательной корреляцией (синий цвет, $FDR \leq 0,05$) с контрольной группой (а – корональная плоскость, б – сагиттальная плоскость)

Как видно из рисунка 22, динамика положительной корреляции по тесту перестановок является не достоверной, т.к. диапазон FDR составил от 0,25 до 1,0 в отличие от динамики отрицательной корреляции, где $FDR \leq 0,05$, что графически отражалось в виде линии, значения FDR которой приближались к 0 ($FDR \leq 0,05$).

Таблица 9 – Показатели достоверности анализа коннектометрии в соответствии с тестом перестановок для отрицательной корреляции

Структура	FDR	Длина (воксельное расстояние)
Правый медиальный лемнисковый путь (DCML)	0.00548872	21
Тапетум мозолистого тела (ТА)	0.00392157	25
Правый мозжечковый путь (Cerebellum r)	0.00296296	29

Таким образом, анализ коннектометрии показывает отрицательную корреляцию ($FDR \leq 0,05$) у пациентов с ХГБН в правом медиальном лемнисковом проводящем пути (DCML), правом мозжечковом пути – ассоциативные волокна в пределах одного полушария (Cerebellum r), тапетуме мозолистого тела (ТА) – образован перекрестными волокнами в валике мозолистого тела, которые продолжают вдоль боковой стенки височного и затылочного рогов бокового желудочка.

Снижение показателя фракционной (ФА) анизотропии было определено в проводящих путях белого вещества головного мозга с отрицательной корреляцией ($FDR \leq 0.05$) (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели анизотропии у исследуемых пациентов ($FDR \leq 0.05$)

Проводящий путь	ФА ($M \pm m$)	
	Пациенты с ХГБН (n=90)	Контрольная группа (n=30)
Правый медиальный лемнисковый путь (DCML)	0,344±0,137	0,428±0,127
Тапетум мозолистого тела (ТА)	0,332±0,106	0,469±0,137
Правый мозжечковый путь (Cerebellum r)	0,191±0,045	0,226±0,024

Как видно из таблицы 10, у пациентов с ХГБН в сравнении с контрольной группой выявлено снижение фракционной анизотропии в 3 трактах белого вещества головного мозга, что может являться причиной снижения скорости проведения нервных импульсов по аксонам данных трактов и уточнять патогенетические аспекты ХГБН.

4.2 Результаты сравнительного анализа данных функциональной магнитно-резонансной томографии в оценке методов лечения пациентов с хронической головной болью напряжения

При изучении данных сравнительного анализа методов лечения были получены статистически значимые ($p < 0,001$) изменения коннектома головного мозга в зависимости от примененной тактики. Полученные данные фМРТп пациентов основной группы были сопоставлены в 3 временных точках: до, после первой остеопатической модуляции и после 3 месяцев полного курса лечения, сочетающего стандартную терапию и остеопатию. Были определены статистически значимые изменения ($p < 0,001$) коннектома, как после первой остеопатической манипуляции, так и полного после курса лечения.

Применение единичной остеопатической модуляции показало нарастание коннективности между паллидумом и правой латеральной затылочной корой, дорзальной сетью внимания; таламусом и левой латеральной визуальной сетью,

правой затылочной фузиформной извилиной и правой височно-затылочной фузиформной корой; правым фронтальным лобным оперкулумом и левой визуальной латеральной сетью; субкаллезной корой и VII зоной червя мозжечка и правым отделом зоны ножки I мозжечка; правой нижней височной извилиной и левой зоной VIII мозжечка; VII зоной червя мозжечка и правой латеральной затылочной корой, правой латеральной визуальной сетью (Рисунок 23, Таблица 11).

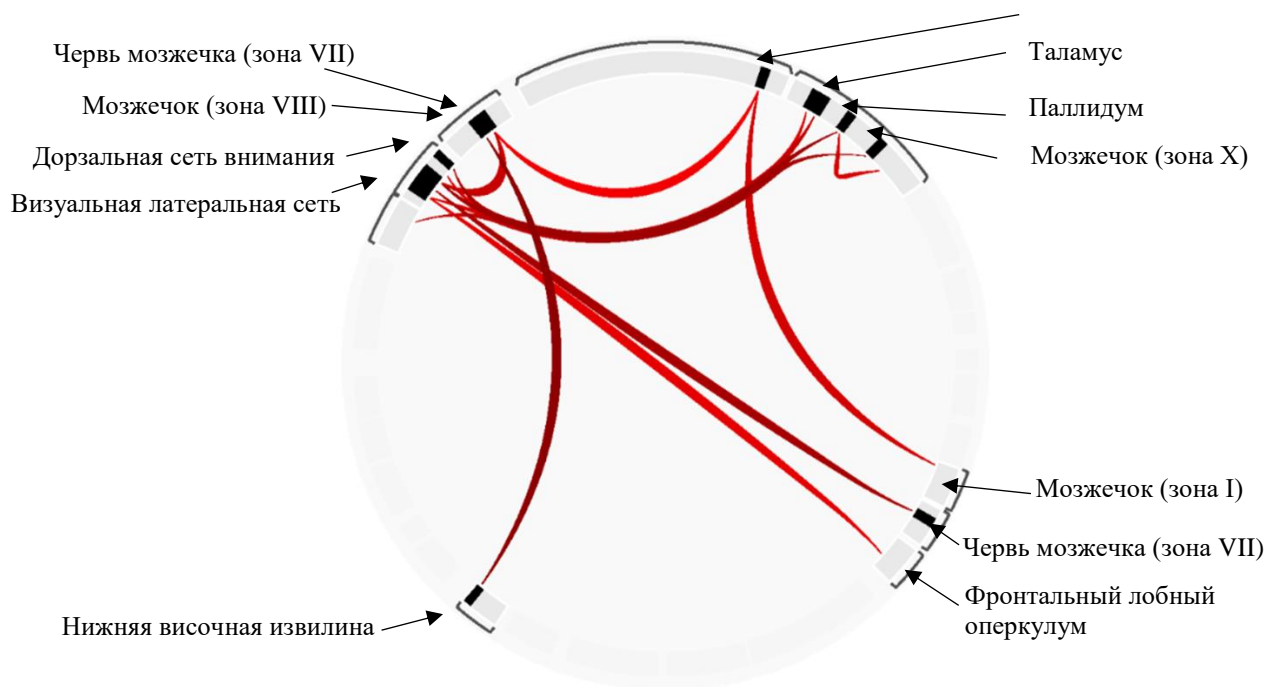


Рисунок 23 – Коннектограмма усиления функциональной связанности между структурами головного мозга у пациентов основной группы до и сразу после единичной остеопатической модуляции ($p < 0,001$)
 Примечание: градация цвета от светло-красного до темно-красного отображает силу функциональной связанности

Таблица 11 – Нарастание функциональной связанности между различными зонами головного мозга у пациентов основной группы до и сразу после единичной остеопатической модуляции

Области головного мозга	T	P-значение
Паллидум – латеральная затылочная кора (правая)	3.82	0.000142
Паллидум – дорзальная сеть внимания	3.44	0.000497
Латеральная затылочная кора (правая) – червь мозжечка (зона VII)	3.56	0.000337
Таламус – визуальная латеральная сеть (левая)	3.43	0.000501
Таламус – височно-затылочная фузиформная кора (правая)	3.40	0.000559
Таламус – затылочная фузиформная извилина (правая)	3.58	0.000319
Таламус – латеральная затылочная кора (правая)	3.38	0.000586
Фронтальный лобный оперкулум (правый) – визуальная латеральная сеть (левая)	3.35	0.000652
Латеральная визуальная сеть (правая) – червь мозжечка (зона VII)	3.78	0.000164
Височно-затылочная фузиформная кора – мозжечок (зона X, правое полушарие)	3.77	0.000170
Субкаллезная кора – червь мозжечка (зона VII)	3.26	0.000870
Субкаллезная кора – мозжечок (ножка I, правое полушарие)	3.46	0.000459
Нижняя височная извилина (правая) – мозжечок (зона VIII, левое полушарие)	3.96	0.000090

Как видно из рисунка 23 и таблицы 11 применение одной остеопатической манипуляции показало значимое нарастание интенсивности ФК между различными структурами головного мозга. Следует отметить, грация связанности с отрицательной на положительную наблюдалась между схожими структурами головного мозга: левой гемисферой мозжечка (VII) и правой латеральной затылочной корой, правой гемисферой мозжечка (X) и правой визуальной латеральной сетью, левой гемисферой мозжечка (VIII) и височно-затылочной фузиформной корой, червем мозжечка (VII) и правой нижней височной извилиной (Таблица 12).

Таблица 12 – Положительная динамика функциональной связанности между схожими структурами головного мозга у пациентов основной группы до и сразу после единичной остеопатической модуляции

До остеопатической модуляции			После остеопатической модуляции		
Области головного мозга	T	P-значение	Области головного мозга	T	P-значение
Мозжечок (ножка I, правое полушарие) – латеральная визуальная сеть (левая)	-3.46	0.000488	Мозжечок (VII, левое полушарие) – латеральная визуальная сеть (правая)	3.78	0.000164
Височно-затылочная фузиформная кора (правая) – мозжечок (зона X, правое полушарие)	-3.68	0.000246	Височно-затылочная фузиформная кора – мозжечок (зона X, правое полушарие)	3.77	0.000170
Нижняя височная извилина (левая) – червь мозжечка (зоны IV, V)	-3.40	0.000592	Нижняя височная извилина (правая) – мозжечок (зона VIII, левое полушарие)	3.96	0.000090
Латеральная затылочная кора (правая) – мозжечок (ножка I, правое полушарие)	-3.46	0.000488	Латеральная затылочная кора (правая) – червь мозжечка (зона VII)	3.56	0.000337

Как видно из таблицы 12, отмечалось восстановление функциональной реорганизации коннектома, что может служить показателем нейрональной эффективности остеопатической модуляции. Следует отметить, что области с сильными функциональными связями были связаны с основными нейрокогнитивными сетями, включая сеть пассивного режима работы головного мозга, которая играет ключевую роль в антиноцицептивной интеграции, мозжечковых кластерах сети определения значимости, дорзальной сети внимания и визуальной латеральной сети.

После применения остеопатической модуляции помимо вышеописанных паттернов нарастания функциональной коннективности сохранялись и остаточные отрицательные связи между структурами головного мозга, что может обуславливать недостаточную эффективность и требует дальнейшего изучения (Таблица 13, Рисунок 24).

Таблица 13 – Области остаточной отрицательной функциональной связанности головного мозга у пациентов основной группы до и после единичной остеопатической модуляции

Области головного мозга	T	P-значение
Миндалевидное тело – кора центрального правого лобного оперкулума	-3.75	0.000359
Миндалевидное тело – нижняя лобная извилина (правая)	-3.56	0.000680
Миндалевидное тело – височная фузиформная кора (правая)	-3.49	0.000839
Островковая кора (левая) – извилина Гешля (левая)	-3.72	0.000400
Супрамаргинальная извилина (левая) – извилина Гешля (левая)	-3.64	0.000516
Нижняя височная извилина (правая) – латеральная затылочная кора (правая)	-3.87	0.000242
Нижняя височная извилина (правая) – височно-затылочная фузиформная кора (правая)	-3.44	0.000990
Мозжечок (зона VIIb, левое полушарие) – мозжечок (III, левое полушарие)	-3.53	0.000730

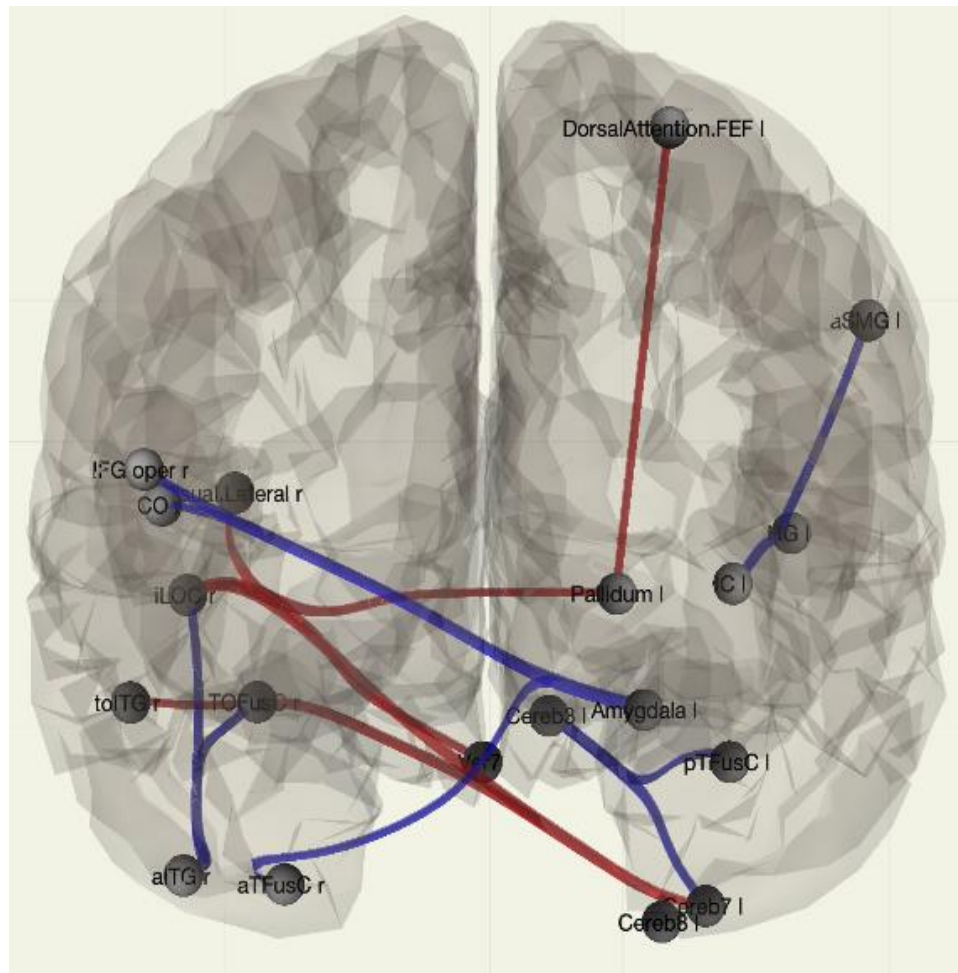


Рисунок 24 – 3D-реконструкция в корональной плоскости сравнительного анализа общей коннективности пациентов основной группы до и после единичной остеопатической модуляции ($p < 0,001$)

Примечание: Красным цветом картировано усиление активности, синим – снижение

Как видно из таблицы 13 и рисунка 24, применение одной остеопатической модуляции вызывало частичную коннектомную перестройку в нейронных сетях, принимающих участие в индукции хронического болевого синдрома, эмоциональной нестабильности, тревожности и других когнитивных функций. Наряду с положительной динамикой изменений функциональной связанности в виде усиления активации между мозжечком и правой латеральной затылочной корой, правой визуальной латеральной сетью, височно-затылочной фузиформной корой и правой нижней височной извилиной, сохранялись зоны снижения активации между миндалевидным телом и корой центрального правого лобного оперкулума, правой нижней лобной извилиной, правой височной фузиформной

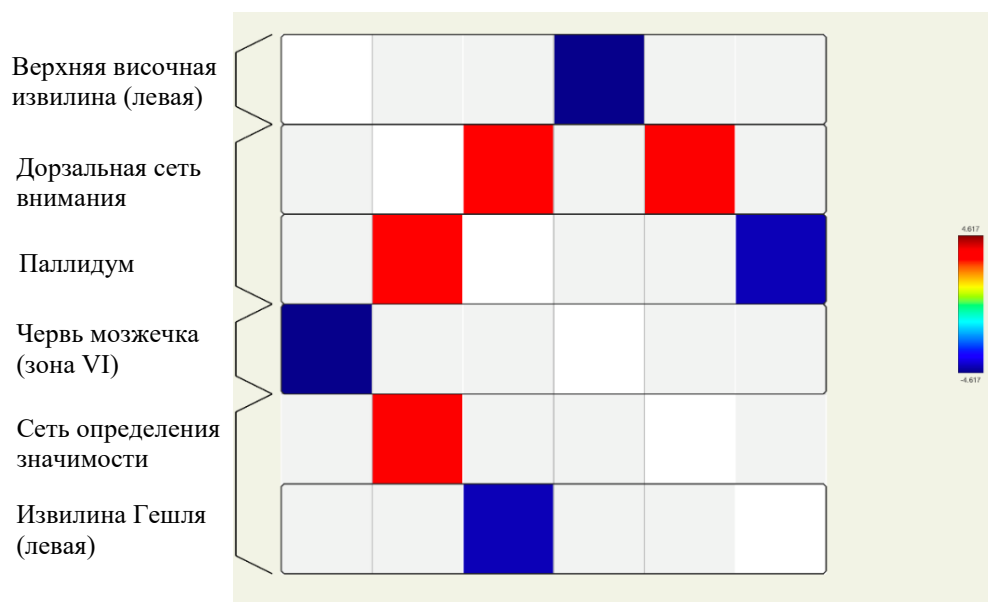
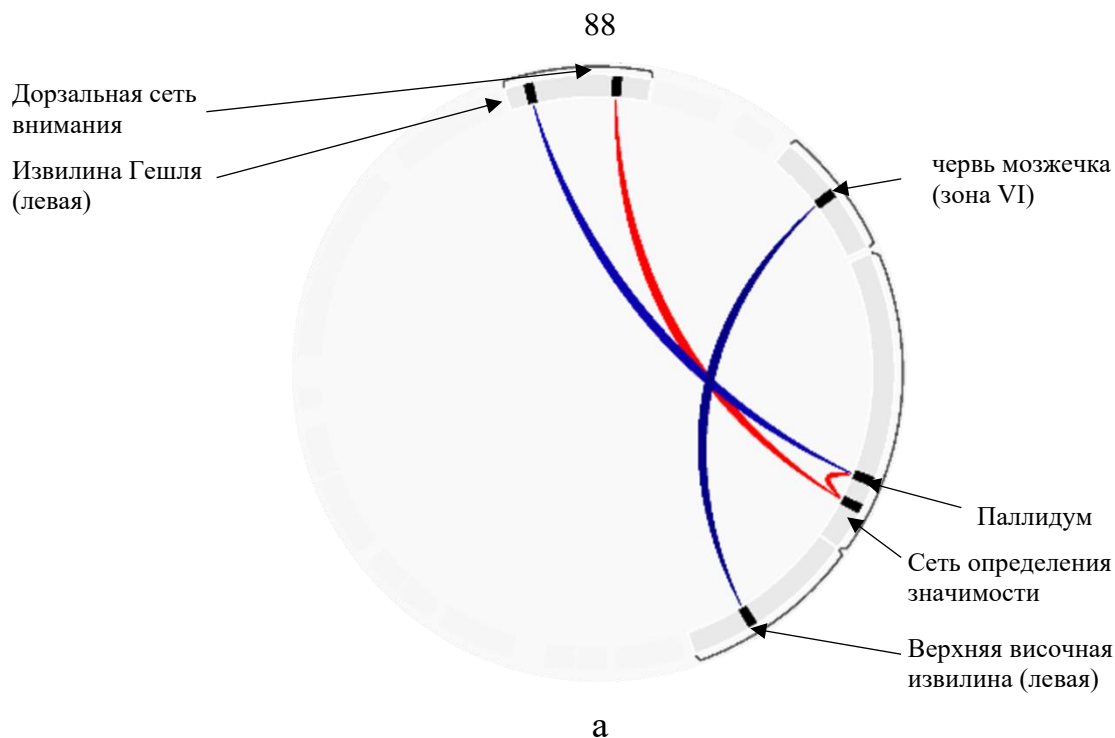
корой; левой извилиной Гешля и левой островковой корой, левой супрамаргинарной извилиной; правой нижней височной извилиной и правой латеральной затылочной корой, правой височно-затылочной фузиформной корой; узлами мозжечка.

Различия коннективности у пациентов с ХГБН после полного курса лечения по стандартному протоколу с применением остеопатической коррекции отражали уменьшение количества анатомических зон головного мозга со сниженной активностью, которые определялись между паллидумом и левой извилиной Гешля; левой верхней височной извилиной и червем мозжечка (VI) и формированию стойких положительных функциональных связей между паллидумом и левой дорзальной сетью внимания, сетью определения значимости и левой дорзальной сетью внимания ($p < 0,001$) (Таблица 14, Рисунок 25).

Таблица 14 – Изменения функциональной связанности между различными зонами головного мозга у пациентов основной группы до и после курса лечения

Области головного мозга	T	P-значение
Паллидум – извилина Гешля (левая) *	-4.22	0.000071
Паллидум – дорзальная сеть внимания (левый отдел)	3.54	0.000726
Дорзальная сеть внимания (левый отдел) – сеть определения значимости (SN)	3.69	0.000445
Верхняя височная извилина (левая, задняя часть) – червь мозжечка (зона VI)*	-4.62	0.000017

Примечание: * – снижение активности между зонами головного мозга



б

Рисунок 25 – Графическое представление данных изменения функциональной связанности между структурами головного мозга у пациентов основной группы при применении стандартной медикаментозной терапии в сочетании с остеопатической коррекцией до, после курса лечения (а – коннектограмма, б – матрица корреляции)

Примечание: градация цвета синий-красный отображает значение p FDR-corr; красным картировано усиление активности, синим – снижение

Полученные данные сравнительного анализа первой и третьей временной точек наглядно отражают тенденцию к восстановлению реорганизации ФК СПРР, сети определения значимости, дорзальной сети внимания (Рисунок 26).

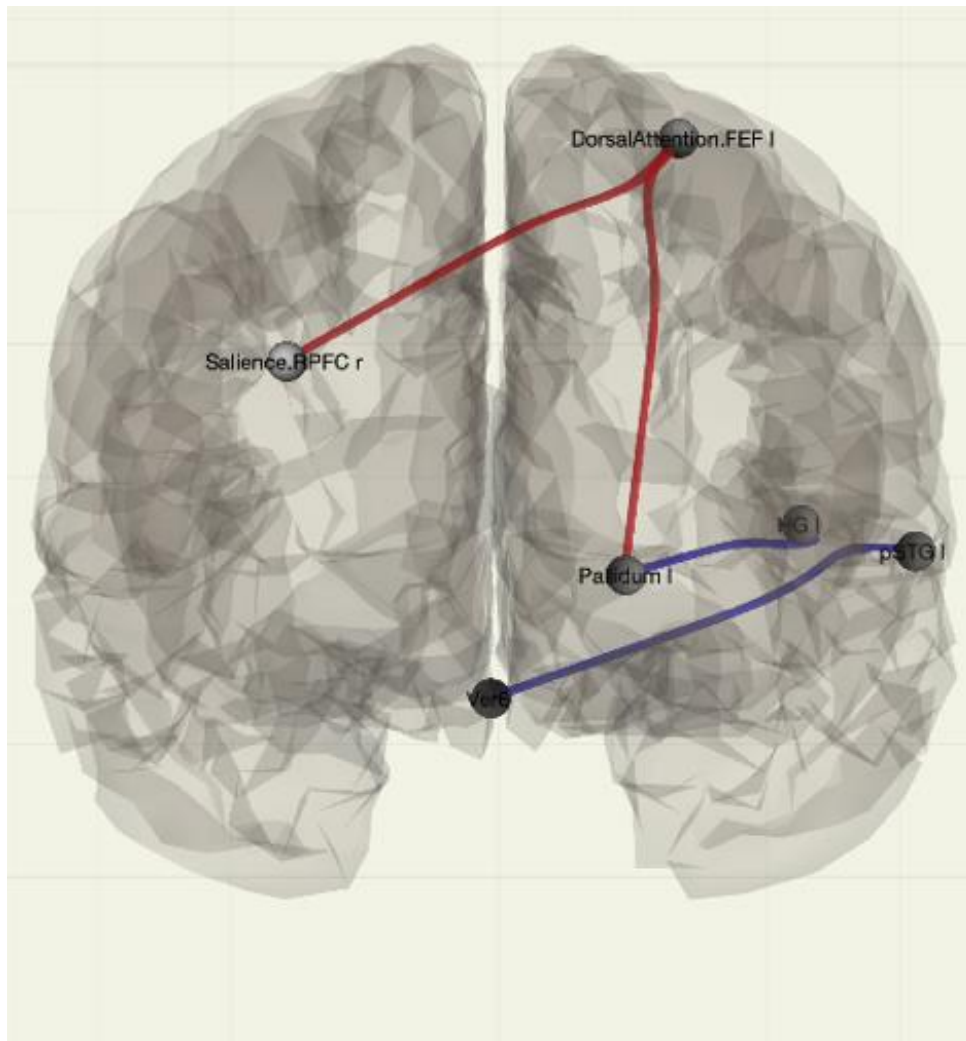


Рисунок 26 – 3D-реконструкция сравнительного анализа общей коннективности в корональной плоскости пациентов основной группы до и после курса лечения ($p < 0,001$)

Примечание: Красным цветом картировано усиление активности, синим – снижение

Применение анализа, основанного на теории графов, подтвердило распространенность выявленных изменений активности ФК в трех временных точках: до и после единичной остеопатической манипуляции, а также до и после полного курса терапии с применением остеопатической коррекции (Рисунок 27).

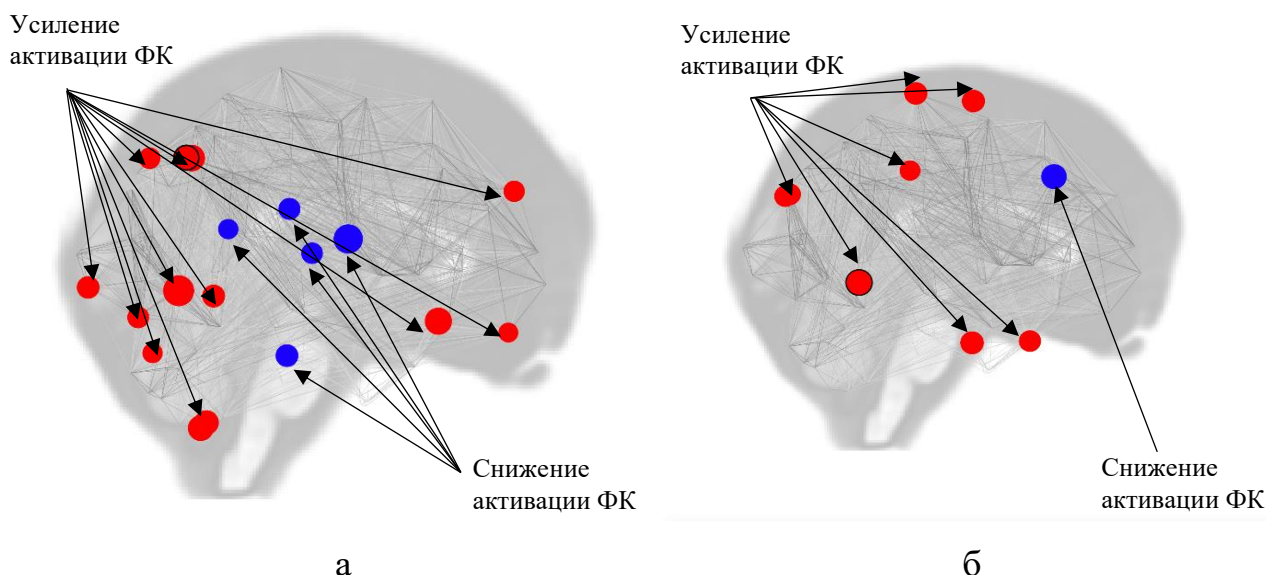


Рисунок 27 – Картированные данные сравнительного анализа теории графов (а – глобальная эффективность после единичной остеопатической манипуляции б – глобальная эффективность после курса стандартной медикаментозной терапии с остеопатией)

Как видно из рисунка 27, применение теории графов наглядно демонстрирует большее количество узлов со сниженной ФК после одной остеопатической манипуляции, соответствующих нейровизуализационным паттернам ХГБН с вовлечением СПРР и кортико-лимбических структур, принимающих участие в индукции болевого синдрома. Однако после полного курса лечения отмечается значимое уменьшение количества узлов со сниженной ФК, что может служить показателем эффективности проведенного лечения с применением остеопатической коррекции. Увеличение количества узлов с положительной ФК, соответствующим СПРР и сети значимости сразу после остеопатической модуляции может быть обусловлено улучшением циркуляции ликвора в желудочковой системе и соответственно ускорением кровотока в зонах коррекции, что коррелировало с субъективной положительной оценкой пациентами клинического эффекта манипуляции. После полного курса лечения на фоне остеопатии определялось стойкое нарастание функциональной связанности в СПРР и отсутствие отрицательной коннективности в кортико-лимбических структурах, что коррелировало с положительной динамикой нейропсихологической неврологической оценки.

При сопоставлении данных группы сравнения, получающей стандартное медикаментозное лечение в двух временных точках (до и через 3 месяца после курса лечения) были определены изменения функциональной активности (Таблица 15, Рисунок 28).

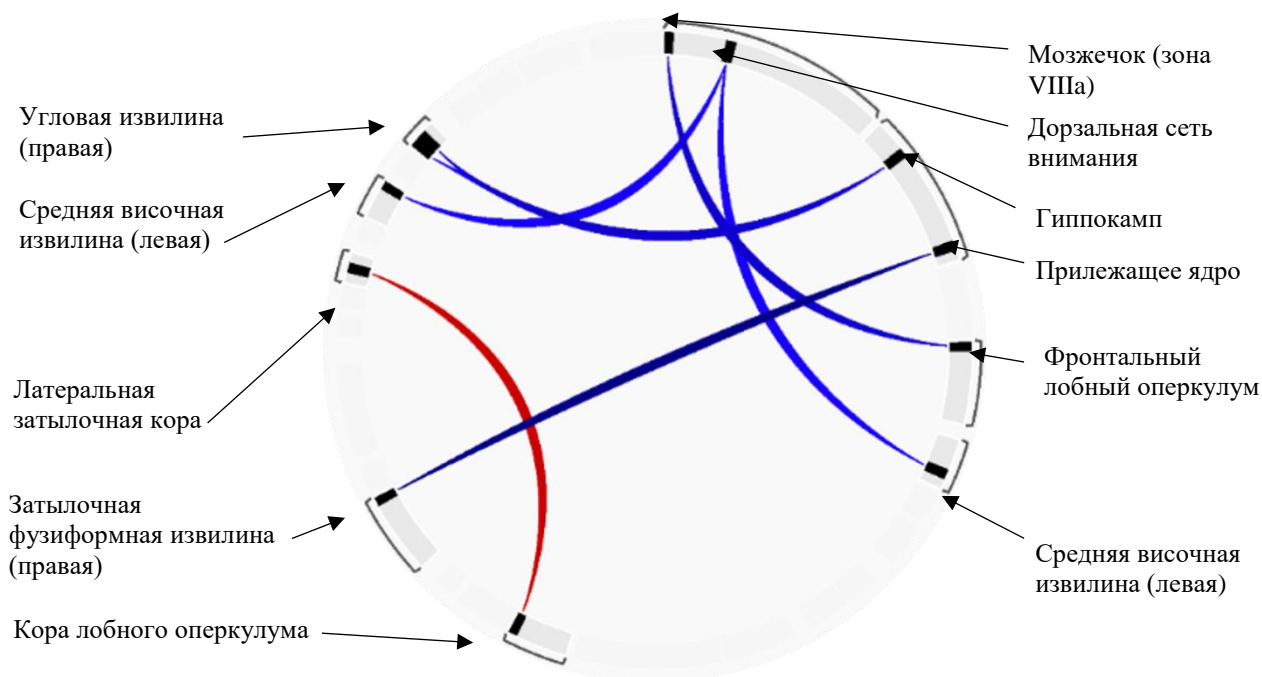


Рисунок 28 – Графическое представление данных изменения функциональной связанности между структурами головного мозга у пациентов группы сравнения, получающих стандартную медикаментозную терапию до и после курса лечения ($p < 0,001$)

Примечание: градация синий-красный отображает значение p FDR-corr; красным картировано усиление активности, синим – снижение

Таблица 15 – Изменения функциональной связанности между различными зонами головного мозга у пациентов группы сравнения до и после курса лечения

Области головного мозга	T	P-значение
1	2	3
Гиппокамп – угловая извилина (правая) *	-4.12	0.000228
Дорзальная сеть внимания (DAN) – гиппокамп *	-3.75	0.000657
Дорзальная сеть внимания – средняя височная извилина (левая) *	-3.74	0.000678
Затылочная фузиформная извилина (правая) – прилежащее ядро *	-4.78	0.000033
Кора лобного оперкулома (правое полушарие) – латеральная затылочная кора (левое полушарие)	4.26	0.000154

1	2	3
Фронтальная орбитальная кора (левая) – мозжечок (зона VIIa, левое полушарие) *	-4.10	0.000244

Примечание: * - снижение активности между зонами головного мозга

Из представленной таблицы 15 и рисунка 28 видно, что на фоне лечения по стандартному протоколу с применением трициклических антидепрессантов отмечалось нарастание ФК между правыми отделами коры лобного оперкулула и левым верхним отделом латеральной затылочной коры, что может отражать положительную динамику лечения в виде нарастания активности связанности между данными областями головного мозга. Однако, следует отметить сохранение снижения активности ФК между различными структурами головного мозга (Рисунок 29).

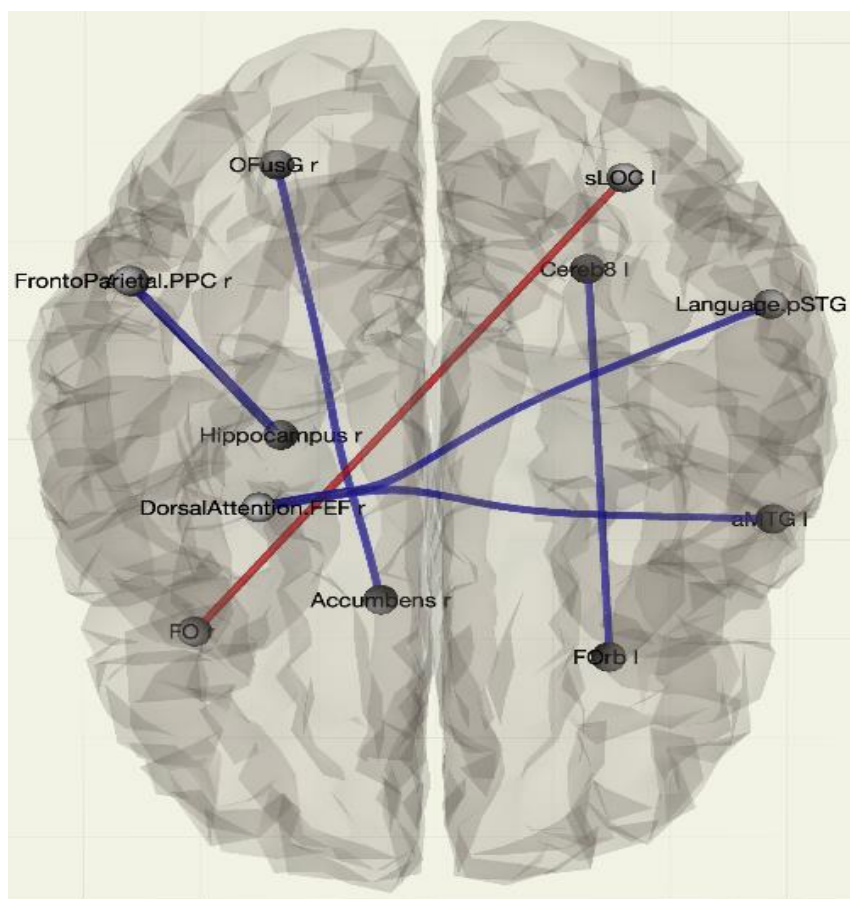


Рисунок 29 – 3D-реконструкция сравнительного анализа общей коннективности в аксиальной плоскости пациентов группы сравнения до и после курса лечения ($p < 0,001$)

Примечание: Красным цветом картировано усиление активности, синим – снижение

Как видно из рисунка 29, на фоне стандартного фармакологического лечения также определялось стойкое нарастание функциональной связанности в СППР, что может служить показателем положительной динамики лечения. Однако изменения коннектома в виде отрицательной ФК в большей степени задействуют СППР и кортико-лимбические структуры, что может быть обусловлено недостаточной эффективностью терапии и определять снижение показателей нейропсихологического анкетирования пациентов с ХГБН в сфере физического и психического благополучия, самовосприятия и более высокого уровня тревожности.

Для наглядного сравнения глобальной коннективности основной группы и группы сравнения была применен анализ теории графов, который показал более выраженную положительную динамику изменения узлов коннективности при применении стратегии лечения с сочетанием остеопатической коррекции в отличие от стандартного подхода к лечению при сопоставлении данных с исходным коннектомом, что коррелировало с улучшением психоэмоционального состояния пациентов (Рисунок 30).

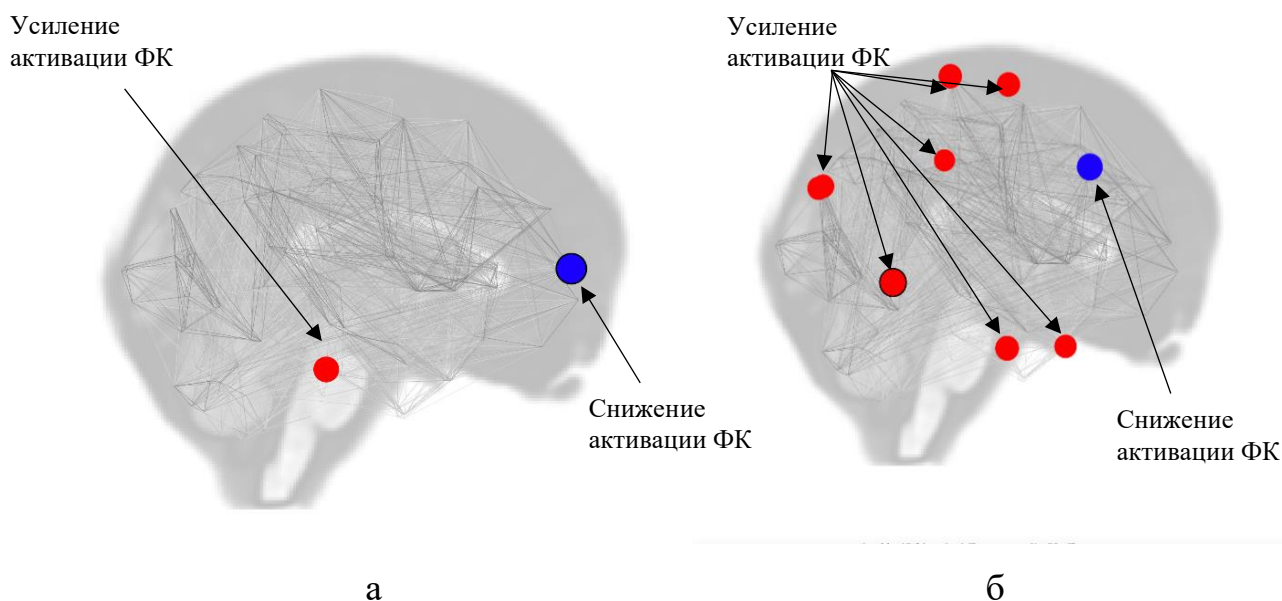


Рисунок 30 – Картированные данные сравнительного анализа теории графов при сопоставлении с коннектомом после курса лечения основной группы и группы сравнения (а – глобальная эффективность после курса стандартного медикаментозного лечения, б – глобальная эффективность после курса стандартной медикаментозной терапии с остеопатией)

Как видно из рисунка 30, при сопоставлении клинических групп до и после лечения анализ графов наглядно демонстрирует активацию ФК регионов СППР, дорзальной сети внимания, кластеров сети определения значимости в основной группе в отличие от группы сравнения, что может быть отражением нарушения интеграции мультисенсорной информации и недостаточной активацией антиноцицептивных механизмов пациентов группы сравнения, получающих терапию только по стандартному протоколу.

Анализ данных фМРТп группы сравнения показал восстановление ФК только между правой корой лобного оперкулула (СППР) и левой латеральной затылочной корой (визуальная сеть), что соответствует частичной положительной динамике коннектомной перестройки с сохранением большего числа отрицательно связанных структур головного мозга в сравнении с основной группой. Также в отличие от основной группы отмечалась отрицательная функциональная связанность дорзальной сети внимания, кластера сети определения значимости, что может быть отражением трудностей интеграции мультисенсорной информации и недостаточной активацией антиноцицептивных механизмов.

Сравнительная оценка полного курса остеопатической коррекции в сочетании со стандартной медикаментозной терапией показала значимое уменьшение количества анатомических зон головного мозга со сниженной активностью и формирование стойких положительных функциональных связей между левой дорзальной сетью внимания и паллидумом, дорзальной сетью внимания и сетью определения значимости. Коннектомная перестройка функциональной связанности паллидума в составе СППР может также способствовать вовлечению кортико-стриарно-паллидоталамической петли в обработке информации, участвующей в формировании эмоций, тревожности и депрессии в лимбических структурах и обуславливать положительный ответ на лечение в виде улучшения показателей шкал Бека и Спилберга-Ханина. Изменение активаций ФК сети значимости может приводить к снижению интеграции болевых стимулов, а также способствовать переключению между

сетями в состоянии покоя, что может рассматриваться как общий паттерн изменения коннективности в структуре первичных головных болей. Положительная динамика ФК между этими сетями может быть нейрональной патогенетической основой внутреннего внимания к болевым импульсам пациентов и самооценке восприятия боли.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты диссертационной работы не противоречат опубликованным ранее мировым исследованиям и позволяют обобщить структурно-функциональные данные изменений коннектома головного мозга у пациентов с ХГБН на фоне разных методов лечения, а также показывают эффективность сочетания остеопатической коррекции и стандартной медикаментозной терапии.

В современной литературе приводится небольшое число исследований по изучению центральных механизмов патогенеза головной боли напряжения с использованием современных методов нейровизуализации. В настоящее время эти методы только внедряются для исследования когнитивных (внимания, скорости психических процессов и психомоторных функций) и психических расстройств (депрессивных нарушений, расстройств сна и др.), а также для уточнения звеньев этиопатогенеза головной боли. Результаты нашего исследования направлены на изучение основных структур головного мозга, участвующих в механизмах формирования хронической головной боли напряжения, и подтверждают их нейробиологическую природу. Реорганизация центральных ноцицептивных механизмов приводит к сенситизации тригеминальных нейронов, снижению болевых порогов активности антиноцицептивной системы, что согласуется с проведенными ранее исследованиями (Cauzzo S., Singh K., 2022; Li L., et al., 2022).

Применение функциональной МРТ в покое в нашем исследовании позволило определить изменения коннектома у пациентов с ХГБН в виде снижения коннективности в компонентах рабочих сетей покоя головного мозга, участвующих в антиноцицептивной и мультисенсорной интеграции (сеть пассивного режима работы головного мозга, сеть определения значимости, дорзальная сеть внимания, корково-лимбическая сеть).

В ходе исследования выявлены нейровизуализационные маркеры хронической головной боли напряжения, которые соответствуют передовым исследованиям болевого коннектома и могут применяться в диагностике и прогнози-

ровании функциональных перестроек головного мозга в зависимости от выбранной тактики лечения.

Межгрупповой анализ функциональной связанности пациентов с ХГБН и контрольной группы показал статистически значимые снижения активации между различными зонами головного мозга:

1. Правым лобным оперкулумом и правой угловой извилиной, медиальной префронтальной корой и корой предклинья.
2. Парагиппокампальной извилиной и стволом мозолистого тела.
3. Мозжечком (зоны VIIa, X, ножка I) и таламусом, правой височно-затылочной фузиформной корой, правой латеральной затылочной корой, правой и левой латеральной визуальной сетью; червем мозжечка (IV, V) и левой нижней височной извилиной, мозжечком (VIIa зона) и зонами червя мозжечка (VI, VIIb зоны).

Результаты исследования не противоречат данным, описанным ранее об отклонении активности СПРР при многих хронических болевых расстройствах (Marques D.R., et al., 2018; Jiang B., He D., et al., 2019; Sexton C.E., et al., 2019) и перекликаются с результатами исследования Valiki M.N. (2014), в котором во всех группах пациентов с хроническим болевым синдромом наблюдалось снижение коннективности медиальной префронтальной коры с задними составляющими СПРР. Изменения активности при хронической боли, описанные ранее в литературе, совпадали с выявленными зонами в нашем исследовании, где ведущая роль индукции болевого синдрома отводится СПРР, что указывает на ее участие в обработке боли и центральной сенситизации (Chen B., He Y., et al., 2016; Yang Q., Yang L., et al., 2017).

Выявленные изменения функциональной активности между медиальной префронтальной и задней поясной корой, которые являются функциональными центрами СПРР согласуются с описанными изменениями коннективности при хроническом болевом синдроме (Jiang B., He D., et al., 2019).

По результатам исследования у пациентов с ХГБН впервые определена отрицательная функциональная связанность задней поясной извилины с

предклиньем, которая играет ключевую роль в антиноцицептивной и мультисенсорной интеграции. Снижение ФК между этими структурами может быть причиной поддержания хронического болевого синдрома. Следует отметить, что по различия коннективности сопоставимы с данными K. Markin, A. Trufanov (2022), полученными при исследовании коннектома пациентов с мигренью.

Снижение функциональной активности, выявленное в задней поясной коре коррелировало с клиничко-нейропсихологическими данными, что отражалось в виде наличия легкой и умеренной депрессии, умеренных и высоких показателей реактивной и личностной тревожности у большинства пациентов с ХГБН и подтверждается исследованием, где функциональным изменениям задней поясной коры отводят роль в поддержании многих психических расстройств, в т.ч. тревожно-депрессивных (G.G. Starr, J.L.Stahl, 2019).

Сеть предклинья играет важную роль в работе СПРР, поскольку она принимает участие в различных поведенческих функциях. Многие исследования определяют роль предклинья в таких задачах, как обработка эмоциональных стимулов, вознаграждения и нашло отражение в нашем исследовании (Chong S.D., et al., 2019; Demichelis G., et al., 2022). Участие предклинья в манипулировании ментальными образами и управляемом внимании обуславливает ментальное представление внутреннего «я» и может найти свое отражение в оценке самовосприятия пациентов с ХГБН в нашем исследовании.

Выявленное снижение ФК в зоне парагиппокампальной извилины, которая является частью лимбической системы и вовлекает кортико-лимбическую сеть может также обуславливать тревожность, избыток контроля, эмоциональную нестабильность, что приводит к хронизации болевого синдрома и коррелирует с полученным данными, где в индукции боли были задействованы подкорковые области лимбической сети (M.C. Bushnell, M. Seke, L.A.Low, 2013).

В отличие от исследования Yang Q., (2017) определялось снижение коннективности между угловой извилиной и правым лобным оперкулумом в составе СПРР. Угловая извилина вовлечена в обработку различных форм коммуникации, а правый лобный оперкулум связан с префронтальной

ассоциативной корой и играет роль в мышлении, познании и планировании поведения – определенная в нашем исследовании отрицательная ФК в данных зонах головного мозга может приводить к снижению социальной адаптации пациентов и как следствие вызывать ограничение их повседневной деятельности.

По данным нашего исследования мозжечок связан несколькими крупномасштабными корковыми сетями и может играть важную роль в обработке информации, связанной с мультимодальными высшими когнитивными функциями в этих сетях, что подтверждается исследованием С. Nabas (2021), где неocerebellum включает зоны VII–VIII, ножки 1-2, которые задействованы в сенсомоторном планировании, контроле, автоматизации, а также в когнитивной и эмоциональной обработке, что нашло отражение в клинико-нейропсихологическом аспекте исследуемых пациентов с ХГБН. Также полученные данные подтверждаются исследованием К. Kawabata, E. Bagarinao, et al. (2022), в котором кластеры активации СППР имеются в зоне I ножки мозжечка, а сеть значимости имеет кластеры активации в зонах с VI по VIIa. Области, связанные с дорзальной сетью внимания были определены в IV-VI и VIIb зонах мозжечка и участвуют в отборе сенсорных стимулов на основе внутренних целей или ожиданий. Кроме того, небольшие кластеры дорзальной сети внимания определялись в зонах IX и X, прилегающих к IV желудочку, что согласуется с полученными нами данными.

Выявленные нами нейровизуализационные паттерны снижения функциональной коннективности отражают реорганизацию коннектома в большей степени на уровне СППР и в меньшей степени, на уровне кластеров кортико-лимбической сети, сети определения значимости, дорзальной сети внимания, что дает новое представление о нейропатогенезе изучаемой патологии.

Полученные результаты ДТ-МРТ в нашем исследовании показали отрицательную корреляцию у пациентов с ХГБН в правом медиальном лемнисковом проводящем пути (DCML), правом мозжечковом пути – ассоциативные волокна в пределах одного полушария (Cerebellum r), тапетуме

мозолистого тела (ТА) и снижение коэффициента фракционной анизотропии (ФА) в данных проводящих путях.

Заднеколонно-медиальный лемнисковый путь (DCML), также известный как заднестолбовой медиальный лемнисковый путь (PCML), представляет собой сенсорный путь центральной нервной системы, который отвечает за передачу проприоцепции с кожи и мышц к первичной соматосенсорной коре в постцентральной извилине теменной доли головного мозга. Сенсорная информация передается трактами дорсального столба спинного мозга к продолговатому мозгу, далее через медиальную петлю к таламусу и через внутреннюю капсулу достигает соматосенсорной коры. Снижение показателей ФА в заднестолбовом медиальном лемнисковом тракте, выявленное впервые при ХГБН, может отображать развитие центральной сенситизации, лежащей в основе патогенеза хронизации головной боли.

Тапетум составляет основную часть волокон, которые проходят с обеих сторон в височную долю и покрывают боковые желудочки. Волокна тапетума, наряду с волокнами вилкообразного пучка и малых щипцов составляют тонкие аксоны колена мозолистого тела и соединяют префронтальную кору с другими зонами головного мозга. Выявленные нами впервые изменения в данной области могут обуславливать поведенческие аспекты у пациентов с ХГБН, проявляющиеся в виде трудности концентрации внимания и чрезмерной раздражительности, что согласуется с результатами Chen L., Hu X. (2016), где снижению ФА в тапетуме мозолистого тела отводится решающая роль в развитии психических поведенческих расстройств у пациентов с синдромом дефицита внимания.

Определенное в нашем исследовании снижение коэффициента ФА в правой гемисфере мозжечка может отражать замедление проведения нервных импульсов по соответствующему тракту, отражающееся на когнитивной и эмоциональной обработке и соответствует мозжечковому «когнитивно-аффективному синдрому» (Nabas C., 2021).

Выявленные структурные и функциональные изменения также могут быть причиной некоторых клинических симптомов депрессии пациентов с ХГБН: нарушение концентрации внимания, памяти, сна и др., что требует дальнейшего изучения и анализа клинико-нейровизуализационных корреляций.

В нашем исследовании полученные данные диффузионной и функциональной МРТ в покое показали снижение активности ФК и редукцию коэффициента ФА в сходных анатомических областях головного мозга, что может являться причиной снижения скорости проведения нервных импульсов по аксонам данных трактов и уточнять как патогенетические аспекты хронического болевого синдрома, так и обуславливать клинико-нейропсихологические особенности пациентов ХГБН. К таким особенностям в проведенном исследовании относились высокие и умеренные показатели личностной тревожности, а также в основном умеренные показатели реактивной тревожности у пациентов обеих клинических групп по шкале Спилберга-Ханина, а также наличие легкой депрессии у трети пациентов, а умеренной депрессии по шкале Бека у четверти пациентов исследуемых групп соответственно, что может способствовать усугублению течения хронического болевого синдрома и находить свое отражение реорганизации коннектома.

В отличие от других работ определены функциональные изменения головного мозга у пациентов с хронической головной болью напряжения после остеопатической коррекции, которые свидетельствуют о восстановлении ранее утраченных связей и активации нейропластичности (King H.H., 2017; Eronzo V., Cinnera A.M 2018; Tramontano M., Cerritelli F., 2020). Установлено, что нарастание функциональной связанности между дорзальной сетью внимания и паллидумом, дорзальной сетью внимания и сетью определения значимости у пациентов с ХГБН после курса стандартного лечения с остеопатической коррекцией оценивается как более эффективный ответ на лечение в сравнении со стандартным протоколом.

При изучении данных фМРТп в оценке изменений коннектома при применении разных методов лечения наблюдалась тенденция к восстановлению ранее сниженных функциональных связей. Так, было определено усиление ФК

как после одной остеопатической манипуляции, так и после полного курса лечения стандартной терапии и ее сочетании с остеопатией. В зависимости от примененной тактики лечения отмечались различия коннектомных перестроек, что описывалось в исследованиях ранее (Chen B., et al., 2016; Tamburella F., et al., 2019).

Впервые определено усиление функциональной связанности между ранее отрицательно связанными структурами головного мозга сразу после проведения единичной остеопатической модуляции: левой гемисферой мозжечка (VII зона) и правой латеральной затылочной корой, правой гемисферой мозжечка (X зона) и правой визуальной латеральной сетью, левой гемисферой мозжечка (VIII зона) и височно-затылочной фузиформной корой, червем мозжечка (VII зона) и правой нижней височной извилиной. Вовлечение основных нейрокогнитивных сетей, включая СПРР, мозжечковые кластеры сети определения значимости (VI-VIII зоны), дорзальную сеть внимания и визуальную латеральную сеть может обуславливать синаптическую пластичность, увеличивая число функциональных связей между структурами головного мозга, которые принимают участие в индукции хронического болевого синдрома, эмоциональной нестабильности, тревожности и других когнитивных функций.

В нашем исследовании СПРР рассматривается как важный узел центральной вегетативной сети, который контролирует преганглионарные симпатические и парасимпатические мотонейроны, играя важную роль в контроле парасимпатического функционирования и антиноцицептивной интеграции, что не противоречит литературным данным (Beissner F., 2013; Kumral D., Schaare H., 2018; Smallwood J., Bernhardt B.C., et al., 2021). Таким образом, остеопатическое воздействие вызывает возможную модуляцию вегетативной системы, о чем также сообщалось в предыдущих исследованиях (Ruffini N., 2015; D'Alessandro G., 2016; Wang Z., 2021).

Следует отметить нормализацию ФК в левой латеральной визуальной сети, что может отражать внутреннее внимание к внешним и внутренним раздражителям (Niddam D.M., Lai K.L., 2016; Tu Y., Li X., 2022).

Восстановление реорганизации коннектома предположительно может быть обусловлено воздействием на механизмы центральной сенситизации, улучшением циркуляции ликвора в желудочковой системе и нормализацией перфузии в зонах коррекции, что коррелировало с субъективной положительной оценкой пациентами клинического эффекта манипуляции. Однако области со сниженной коннективностью между структурами головного мозга оставались обширными и сохранялись в большей степени в СПРР (центральная лобная покрывка), сети определения значимости (островковая кора, зона мозжечка VII), визуальной сети (правая латеральная затылочная кора), что требует дальнейшего изучения и отражает недостаточность единичного остеопатического воздействия в модулировании болевого синдрома.

Изменения ФК после остеопатической коррекции наблюдалось в миндалевидном теле и зоне мозжечка III, что согласуется с выявленными изменениями ранее проведенных исследований эффективности остеопатии (Tramontano M., Cerritelli F., 2020).

Результаты исследования D.J. Le (2007) сопоставимы с полученными нами данными снижения коннективности в зоне миндалевидного тела, в которых изменения функциональной связанности рассматривается как обратный паттерн и может объяснять первоначальное преобладание симпатической нервной системы, за которым следует относительно большее преобладание парасимпатической. Миндалевидное тело также играет роль в обработке вознаграждения и в использовании вознаграждения для подкрепления и мотивации поведения.

В соответствии с данными J.P. Aggleton, N.F. Wright (2015), миндалевидное тело играет роль в выявлении и эффективном изучении важных событий в окружающей среде, которые имеют эмоциональное и мотивационное значение и нашли свое отражение в нашем исследовании у пациентов, которым выполнялась остеопатическая модуляция. Вполне возможно, что пациенты воспринимали стимулы как эмоционально и мотивационно значимые сразу после остеопатической манипуляции, что согласуется с проведенными ранее исследованиями

(Tamburella F., Piras F., 2019) и показывает вовлечение антиноцицептивной, вегетативной систем.

При проведении оценки полного курса остеопатической коррекции в сочетании со стандартной терапией отмечалось значимое уменьшение количества анатомических зон головного мозга со сниженной активностью и впервые определена положительная функциональная связанность между левой дорзальной сетью внимания и паллидумом, дорзальной сетью внимания и сетью определения значимости.

Коннектомная перестройка функциональной связанности паллидума в составе СППР может также способствовать вовлечению кортико-стриарно-паллидоталамической петли в обработке информации, участвующей в формировании эмоций, тревожности и депрессии в лимбических структурах и обуславливать положительный ответ на лечение в виде улучшения показателей шкал Бека и Спилберга-Ханина, что было также показано ранее проведенными исследованиями (Волель Б.А., Ахапкин Р.В., 2017).

В отличие от проведенного ранее исследования в структуре первичных головных болей Ke J., Yu Y., Zhang X. (2020) наблюдалось снижение функциональной связанности между паллидумом и левой извилиной Гешля; левой верхней височной извилиной и червем мозжечка (VI), что требует дальнейшего изучения и возможной оптимизации протокола лечения.

Изменение активаций ФК сети значимости, выявленное нами при ХГБН, возможно приводит к снижению интеграции болевых стимулов, а также способствует переключению между сетями в состоянии покоя, что согласуется с ранее описанными изменениями в структуре мигрени (Androulakis X.M., Rorden S., 2018). Усиление ФК в области сети значимости определялось также в других исследованиях мигрени, что может рассматриваться как общий паттерн ФК изменений в структуре первичных головных болей (Сорокина Н.Д., 2018; Ke J., Yu Y., Zhang X., 2020). Положительная динамика ФК между этими сетями может быть нейрональной патогенетической основой внутреннего внимания к болевым

импульсам пациентов и самооценке восприятия боли, что также было показано в исследовании ранее (Galambos A., 2019).

Результаты изменения динамики коннектомной перестройки позволяют предположить, что эффект сочетания остеопатии со стандартным лечением обуславливает нормализацию механизмов антиноцицептивной и мультисенсорной обработки, которые реорганизованы у пациентов с ХГБН и клинически отражается положительной клинико-нейропсихологической динамикой в виде значимого ($p < 0,05$) снижения числа дней с принимаемыми анальгетиками в месяц и более высоких показателей качества жизни в сфере психического и физического благополучия и самовосприятия у пациентов основной группы при проведении клинического сопоставления. В результате применения кранио-сакральной остеопатической терапии пациенты помимо клинико-неврологического улучшения субъективно отмечали расслабление перикраниальных мышц, что позволило получить положительный клинический ответ на лечение, который также был идентифицирован в исследованиях остеопатии при головной боли (Мирошниченко Д.Б., 2017; Moraska A., 2008; King H.H., 2017; Whalen J., 2018).

Анализ данных фМРТп группы сравнения, получающей стандартное медикаментозное лечение показал восстановление ФК только между правой корой лобного оперекулума (СПРР) и левой латеральной затылочной корой (визуальная сеть), что соответствует частичной положительной динамике коннектомной перестройки с сохранением большего числа отрицательно связанных структур головного мозга в сравнении с основной группой. Также в отличие от основной группы отмечалась отрицательная функциональная связанность дорзальной сети внимания, кластера сети определения значимости, что может быть отражением трудностей интеграции мультисенсорной информации и недостаточной активацией антиноцицептивных механизмов, что могло найти свое клиническое отражение в статистически значимом при сопоставлении с основной группой большем числе дней с приемом анальгетиков для купирования приступов цефалгии пациентами.

В клиническом аспекте в обеих клинических группах отмечалось значимое ($p \leq 0,05$) снижение дней с цефалгией и ее интенсивности, числе дней с приемом анальгетиков, а также улучшение показателей нейропсихологических шкал. Положительная клиничко-нейропсихологическая динамика на фоне применения медикаментозных методов лечения ХГБН наблюдалась в исследованиях, проведенных ранее (Белимова Л.Н., 2018; Begasse D.O., Robbins M.S., 2022).

В ходе исследования при сопоставлении полученных данных неврологических шкал основной и группы сравнения определялись статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) показателей физического и психического благополучия и снижения числа дней с применением анальгетиков в месяц, что может обуславливать снижение общей комедикации пациентов с ХГБН и снижать риск развития лекарственно-индуцированной головной боли на фоне сочетания стандартного лечения с остеопатией. Статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) также определялись в сфере самовосприятия, что отражалось в виде более высокой оценки основной группы, чем группы сравнения и позволяет предположить, что сочетание остеопатии со стандартной терапией может повышать мотивацию пациентов и вызывать положительный психоэмоциональный ответ на лечение. Показатели микросоциальной поддержки и социального благополучия не показали статистически значимых изменений ($p \geq 0,05$) на фоне проводимой терапии у обеих групп, что отражает незначимое влияние головной боли на другие сферы жизнедеятельности и соответствует данным, описанным в литературе (Ваганова Ю.С. и соавт., 2019; Марьенко И.П., 2021).

Оценка эффективности сочетания профилактического медикаментозного и остеопатического лечения у пациентов с ХГБН, проведенная в процессе нашего исследования, показала, что на фоне комплексного лечения имеет место выраженный положительный клинический ответ. Эти результаты позволяют утверждать, что сочетание медикаментозной терапии с остеопатией оказывает более эффективное влияние на интенсивность болевого синдрома, динамику коморбидных ХГБН тревожно-депрессивных расстройств, частоту приступов цефалгий и частоту употребления анальгетиков пациентами с данным диагнозом.

Таким образом, комплексная терапия, сочетающая медикаментозные и немедикаментозные методы лечения ХГБН дает возможность воздействовать на функциональные сети, вовлеченные в антиноцицептивную интеграцию и центральную сенситизацию, лежащие в основе патогенеза хронизации головной боли, что подтверждается в нашем исследовании полученными данными диффузионной и функциональной МРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы нейровизуализации позволяют оценить не только структурные, но и функциональные нарушения головного мозга. Функциональная МРТ в покое позволяет определить активацию различных зон головного мозга на основании гемодинамических изменений. Постпроцессинговая обработка данных фМРТ позволяет выявить зоны активации головного мозга на основе определения статистических различий МР-сигнала в период активации по сравнению с периодом покоя.

Большинство современных исследований посвященных медикаментозному лечению ХГБН отражает увеличение частоты нежелательных эффектов и риск развития лекарственно-индуцированной головной боли. В связи с этим актуален поиск эффективного сочетания медикаментозного и немедикаментозного подходов при ведении пациентов с головными болями напряжения и отработка новых стратегий диагностики заболевания и эффективности лечения.

Полученные данные диссертационного исследования позволили улучшить диагностику и результаты лечения хронической головной боли напряжения с учетом структурных и функциональных изменений головного мозга, разработать МР-признаки изменений коннектома головного мозга у пациентов с ХГБН по данным диффузионной и функциональной МРТ, что может уточнить звенья патогенеза данного заболевания и определить эффективность применения остеопатии для разработки лечебно-профилактической тактики и реабилитационных мероприятий пациентов с ХГБН.

По результатам анализа полученных данных фМРТп определено достоверное снижение функциональной коннективности в СПРР, которая участвует в антиноцицептивной и мультисенсорной интеграции, что может приводить к поддержанию хронического болевого синдрома у пациентов с ХГБН.

Снижение функциональной коннективности в кластерах корково-лимбической сети, сети определения значимости и дорзальной сети внимания дает новое представление о нейропатогенезе изучаемой патологии и отражает общие

процессы снижения активации нейронных сетей покоя, которые могут обуславливать клиничко-нейропсихологические особенности течения заболевания.

Нейровизуализационными маркерами ХГБН по полученным данным ДТ-МРТ являются микроструктурные изменения в трактах, которые отражаются в отрицательной корреляции у пациентов с ХГБН в правом медиальном лемнисковом и правом мозжечковом пути, тапетуме мозолистого тела и снижении коэффициента фракционной анизотропии в данных проводящих путях.

Полученные данные коннектометрии могут обуславливать развитие центральной сенситизации, лежащей в основе патогенеза ХГБН и отражаться на когнитивном, эмоциональном и нейропсихологическом статусе пациентов, что требует дальнейшего изучения и анализа клиничко-нейровизуализационных корреляций.

Существующие данные о применении немедикаментозных методик в лечении ХГБН, в частности остеопатической коррекции представляют особый интерес в изучении изменений функциональных связей головного мозга у пациентов с ХГБН на фоне проводимого комплексного лечения.

Применение единичной краниосакральной остеопатической коррекции вызывало восстановление ранее отрицательных функциональных связей между структурами головного мозга: левой гемисферой мозжечка (VII) и правой латеральной затылочной корой, правой гемисферой мозжечка (X) и правой визуальной латеральной сетью, левой гемисферой мозжечка (VIII) и височно-затылочной фузиформной корой, червем мозжечка (VII) и правой нижней височной извилиной. Данные структуры в составе СПРР, мозжечковых кластеров сети определения значимости, дорзальной сети внимания и визуальной латеральной сети играют ключевую роль в антиноцицептивной интеграции, что подтверждает положительное воздействие остеопатии на функциональную связанность и вызывает частичное восстановление коннектомной реорганизации.

Положительная динамика коннективности вследствие краниосакральной остеопатической терапии предположительно может быть обусловлена улучше-

нием циркуляции ликвора в желудочковой системе, ускорением кровотока в зонах коррекции и активации вегетативной нервной системы. Однако, сохранение обширных областей головного мозга со сниженной функциональной связанностью в СПРР предполагает низкую активацию антиноцицептивных механизмов, что предполагает недостаточную эффективность только единичного остеопатического вмешательства и требует дальнейшего изучения.

При проведении полной комплексной стандартной терапии с остеопатической коррекцией в сравнении с курсом лечения без таковой отмечалось значимое уменьшение количества функциональных связей со сниженной активностью и формирование стойких положительных функциональных связей между дорзальной сетью внимания и паллидумом; дорзальной сетью внимания и сетью определения значимости, что свидетельствует о нормализации механизмов антиноцицептивной и мультисенсорной обработки, которые реорганизованы у пациентов с ХГБН и клинически отражалось положительной клинико-нейропсихологической динамикой в виде более выраженного снижения количества принимаемых анальгетиков за месяц и более высоких показателях нейропсихологических шкал у пациентов основной группы, что позволяет определить сочетание остеопатии со стандартным лечением как эффективное.

Следует отметить, что в группе сравнения определялась сниженная активность ФК дорзальной сети внимания и СПРР, кластерах сети определения значимости, что может быть отражением трудностей интеграции мультисенсорной информации и недостаточной активации антиноцицептивных механизмов СПРР и выражалось клинически в статистически значимом при сопоставлении с основной группой большем количестве дней с приемом анальгетиков для купирования приступов головной боли пациентами.

Клинические данные неврологической оценки проведенного курса лечения в обеих клинических группах показали статистически значимое ($p \leq 0,05$) снижение дней с головной болью и ее интенсивности, числа дней с применяемыми анальгетиками в месяц, а также улучшение показателей нейропсихологических шкал.

Статистически значимое улучшение после курса лечения в обеих исследуемых группах ($p \leq 0,05$) показала подшкала оценки физического и психического благополучия, которая может отражать положительную динамику субъективной оценки пациентом влияния цефалгии на качество жизни. Показатели самовопрятия, микросоциальной поддержки и социального благополучия не показали статистически значимых изменений ($p \geq 0,05$) на фоне проводимой терапии у обеих групп, что отражает незначимое влияние головной боли на другие сферы жизнедеятельности.

Таким образом, применение немедикаментозных подходов к лечению ХГБН, в частности остеопатической коррекции повышало эффективность терапии и способствовало активации функциональных нейросетей за счет процессов нейромодуляции. Включение остеопатической коррекции в стандартный протокол лечения клиническом контексте оказывало положительное влияние на интенсивность боли, ее частоту, качество жизни, адаптацию к повседневной деятельности, нейропсихологический статус и приводило к снижению количества дней с применением анальгетиков пациентами. Комбинация различных методов, а именно медикаментозной терапии с остеопатией представляется наиболее эффективным подходом, что позволяет применять остеопатию в схеме лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий при ведении пациентов с ХГБН.

ВЫВОДЫ

1. Применение усовершенствованной комбинированной магнитно-резонансной томографии, включающей традиционные и специальные методики МРТ (функциональная и диффузионная МРТ) является высокоэффективным и достоверным методом выявления изменений головного мозга при ХГБН до и после консервативного лечения. Использование специального программного обеспечения (CONN-TOOLBOX, DSI Studio) позволяет проводить количественную и качественную оценку изменений и представлять их наглядно в графических моделях головного мозга.

2. Основными нейровизуализационными маркерами при ХГБН по данным функциональной МРТ в покое является статистически достоверное снижение коннективности ($p < 0,001$) между правым лобным оперкулумом и правой угловой извилиной; медиальной префронтальной корой и корой предклинья; парагиппокампальной извилиной и стволем мозолистого тела; зонами VIIa, X, ножкой I мозжечка и таламусом; правой височно-затылочной фузиформной корой, правой латеральной затылочной корой, правой и левой латеральной визуальной сетью; зонами IV, V червя мозжечка и левой нижней височной извилиной; зоной VIIa мозжечка и зонами VI, VIIb червя мозжечка, которые являются компонентами рабочих сетей покоя головного мозга, участвующих в антиноцицептивной интеграции, что позволяет уточнить патогенез заболевания.

3. Микроструктурные изменения по данным диффузионной МРТ характеризуются отрицательной корреляцией и снижением коэффициента фракционной анизотропии ($FDR < 0,05$) у пациентов с ХГБН в правом медиальном лемнисковом пути, правом мозжечковом пути, тапетуме мозолистого тела, что обосновывает развитие центральной сенситизации.

4. Применение остеопатической коррекции в составе комплексного лечения усиливает эффективность терапии, что проявляется достоверным усилением коннективности ($p < 0,001$) регионов сети пассивного режима работы головного мозга, дорзальной сети внимания, сети определения значимости, что служит

дополнительным компонентом снижения интеграции болевых стимулов в сравнении с протоколом стандартного медикаментозного лечения.

5. Данные, полученные путем выполнения функциональной и диффузионной МРТ, характеризуются сильной корреляционной связью ($p < 0,05$) с клинико-неврологическими данными пациентов с ХГБН. Результаты оценки сопоставления эффективности комплексного лечения с остеопатической коррекцией в сравнении без таковой отражались в значимом ($p < 0,05$) уменьшении числа дней с применением анальгетиков в месяц и улучшении показателей качества жизни в сфере психического, физического благополучия и самовосприятия, что может позволить оптимизировать тактику ведения пациентов с ХГБН в составе комплексного лечебно-профилактического подхода.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для достоверного специализированного анализа данных функциональной МРТ целесообразно применять пакет программ CONN-TOOLBOX, работающий на базе MatLab, для диффузионно-тензорной МРТ – DSI Studio.
2. Применение остеопатической коррекции в дополнение к стандартному протоколу медикаментозного лечения рекомендовано для снижения общего количества применяемых лекарственных средств у пациентов с ХГБН.
3. Внедрение в клиническую практику функциональной магнитно-резонансной томографии необходимо для раннего выявления маркеров хронического течения головной боли напряжения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие возможности развития темы диссертационной работы направлены на разработку инфотехнологий Big data и внедрением машинного обучения. Рациональным подходом является также расширение научного исследования с применением ультравысокопольных МР-томографов, обладающих напряженностью магнитного поля более 3 Тесла.

Целесообразным является клинико-нейровизуализационное исследование пациентов с ХГБН в отдаленном периоде после проведенного лечения (через 6 месяцев и более), а также изучение влияния других немедикаментозных методов, применяемых в профилактическом лечении ХГБН (электромиографическая биологическая обратная связь, когнитивно-поведенческая терапия, физиотерапия, акупунктура, транскраниальная магнитная стимуляция), что позволит дополнить нейровизуализационные маркеры и расширить вклад структурно-функциональных изменений, возникающих в ответ на лечение.

Актуальным является изучение возможностей МР-перфузии, МР-морфометрии, МР-спектроскопии в оценке изменения объемных характеристик коры, метаболизма головного мозга у пациентов с ХГБН и выявление динамики изменений при применении разных методов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акарачкова, Е.С. К вопросу диагностики и лечения психовегетативных расстройств в общесоматической практике / Е.С. Акарачкова // Лечащий врач. – 2010. – № 10. – С. 60-64.
2. Анализ качества диагностики и лечения первичной головной боли в разных социальных группах Уральского региона / Е. Р. Лебедева, Н. Р. Кобзева, Д. В. Гилев [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – Т. 2015. – № 1. – С. 19-26.
3. Ананьева, Н. И. Неврология: клиника, диагностика / Н. И. Ананьева, В. А. Михайлов, Н. Ю. Сафонова, Т. А. Саломатина. – Санкт-Петербург: Общество с ограниченной ответственностью "Издательство "СпецЛит", 2022. – 174 с.
4. Ананьева, Н. И. Функциональная магнитно-резонансная томография в неврологии и психиатрии / Н. И. Ананьева, Т. А. Саломатина, Е. В. Андреев, Л. Р. Ахмерова // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. – Санкт-Петербург: КОСТА, 2019. – С. 212-229.
5. Асташина, Н.Б. Современный взгляд на проблему сплент-терапии при лечении хронической головной боли напряжения / Н.Б. Асташина, Н.Л. Старикова, К.Р. Валиахметова // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38. – № 3. – С. 61-67.
6. Белимова, Л. Н. Способ лечения пациентов с головной болью напряжения: Патент № 2680894 / Л. Н. Белимова // Бюл. – 2018. - № 7.
7. Беляев, А.Ф. Способ оценки эффективности выполнения техники миофасциального релиза: Патент № 2684757 / А.Ф. Беляев, Г. Е. Пискунова // Бюл. – 2017. – № 11.
8. Бредихин, А. В. Головная боль как дисфункция швов черепа / А. В. Бредихин, К. А. Бредихин, О. А. Чеха // Медицинские новости. – 2015. – № 11. – С. 23-27.

9. Ваганова, Ю. С. Аффективные расстройства у пациентов с ЛИГБ / Ю. С. Ваганова, А. Ю. Соколов, А. В. Амелин // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17. – № S1. – С. 40-41.
10. Герасимов, А.А. К патогенезу головной боли. Безмедикаментозное лечение. Проблемы медицины в современных условиях / А. А. Герасимов // Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции: тезисы докл. конф. – Казань, 2014. – 362 с.
11. Головачева, В. А. Когнитивные жалобы и нарушения у пациентов с хронической ежедневной головной болью / В. А. Головачева, В. А. Парфенов, А. А. Головачева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2017. – Т. 9. – № 4. – С. 55-59.
12. Головачева, В.А. Когнитивные нарушения у пациентов с мигренью: причины, принципы эффективного предупреждения и лечения / В.А. Головачева, К.А. Пожидаев, А.А. Головачева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 3. – С. 141–149.
13. Диагностика головных болей в России и странах постсоветского пространства: состояние проблемы и пути ее решения / В. В Осипова, Ю. Э. Азимова, Г.Р. Табеева [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. –Т. 6. – № 2. – С. 16-21.
14. Диагностика и лечение лекарственно-индуцированной головной боли: рекомендации российских экспертов / Г. Р. Табеева, В. В. Осипова, Е. Г. Филатова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – № 1. – С. 4-13.
15. Дифференцированный подход к лечению пациентов с хронической мигренью и хронической головной болью напряжения / И. П. Марьенко, С. А. Лихачев, Т. Н. Чернуха [и др.] // Российский журнал боли. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 18-24.
16. Диффузионно-тензорная МРТ при тригеминальной невралгии, вызванной вазоневральным конфликтом / Д. А. Рзаев, М. Е. Амелин, Г. И. Мойсак [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 19-25.

17. Евстигнеев, В. В. Опыт применения диффузионной тензорной МРТ в морфологической диагностике эпилепсии / В. В. Евстигнеев, О. В. Кистень, И. В. Булаев, Р. А. Сакович // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2012. – Т. 16. – № 4. – С. 97-102.
18. Екушева, Е. В. Изучение патогенетических механизмов формирования хронической головной боли напряжения / Е. В. Екушева // Российский журнал боли. – 2016. – Т. 50. – № 2. – С. 16-17.
19. Изучение функциональной коннективности головного мозга у пациентов с асимптомным каротидным стенозом / М. Л. Пospelова, А. Ю. Ефимцев, А. С. Лепехина [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2022. – Т. 67. – № 2. – С. 59-63.
20. Как можно улучшить информационность неврологического статуса (коморбидное левшество) / А. А. Скоромец, С. К. Евтушенко, А. В. Амелин [и др.] // Международный неврологический журнал. – 2020. – Т. 16. – № 6. – С. 5-14.
21. Калинина, С.М. Оценка эффективности метода внутритканевой электростимуляции (ВТЭС) в лечении болевых синдромов позвоночника и суставов [Электронный ресурс] / С. М. Калинина // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. – 2015. – №1. – Режим доступа: URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-metoda-vnutritkanevoy-elektrostimulyatsii-vtes-v-lechenii-bolevyih-sindromov-pozvonochnika-i-sustavov>
22. Качетова, Е. Н. Инсомнические расстройства и депрессия у пациентов с хронической головной болью напряжения / Е. Н. Качетова, Т. А. Слюсарь // Тверской медицинский журнал. – 2019. – № 1. – С. 10-15.
23. Клинико-психологические и нейровизуализационные характеристики хронической головной боли напряжения у лиц пожилого возраста / Л. В. Чичановская, Т. А. Слюсарь, Т. М. Некрасова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2022. – № 1. – С. 54-59.

24. Клинические особенности пациентов с лекарственно-индуцированной головной болью / Ю. С. Ваганова, А. В. Амелин, А. А. Готовчиков [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17. – № 3. – С. 22-28.
25. Колоскова, А. А. Влияние гиповитаминоза D на характеристики хронической головной боли напряжения у женщин / А. А. Колоскова, О. В. Воробьева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – № 2. – С. 43-48
26. Колоскова, А. А. Качество сна у женщин, страдающих хронической головной болью напряжения: обсервационное исследование / А. А. Колоскова, О. В. Воробьева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120. – № 8. – С. 7-13.
27. Комплексная диагностика эндогенных депрессий с использованием нейровизуализационных и когнитивных показателей / Л. И. Вассерман, Н. И. Ананьева, М. В. Иванов [и др.] // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2014. – № 2. – С. 39-44.
28. Кондратьев, А. В. Эпидемиология головных болей / А. В. Кондратьев, Н. А. Шнайдер, А. В. Шульмин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 89-93.
29. Копчак, О. О. Головная боль напряжения и цервикогенная головная боль: особенности клинической картины, диагностики и лечебной тактики / О. О. Копчак // Международный неврологический журнал. – 2019. – № 3(105). – С. 52-57.
30. Корешкина, М. И. Тревожные расстройства как фактор риска развития нарушений сна и головных болей / М. И. Корешкина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 2. – С. 131-135.
31. Коржавина, В.Б. Головная боль напряжения: клинико-психо-нейрофизиологический анализ: дис. ... канд. мед. наук / Коржавина В.Б. — М., 2008. — 136 с.

32. Котова, О. В. Головная боль напряжения: клиника, диагностика, лечение / О. В. Котова, А. А. Беляев, Е. С. Акарачкова // *Consilium Medicum*. – 2020. – Т. 22. – № 9. – С. 68-70.
33. Критерии диагностики основных видов первичных головных болей согласно новым изменениям в международной классификации головных болей (МКГБ), версия 3 бета / Е. Р. Лебедева, В. В. Осипова, Г. Р. Табеева [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 3. – № 117. – С. 5-8.
34. Левашкина, И. М. Диффузионно-тензорная МРТ – современный метод оценки микроструктурных изменений вещества головного мозга (обзор литературы) / И. М. Левашкина, С. В. Серебрякова, А. Ю. Ефимцев // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. – 2016. – № 4. – С. 39-54.
35. Лисачев, П. Д. Генетические аспекты фМРТ исследований головного мозга / П. Д. Лисачев, М. Е. Мельников, М. Б. Штарк // *Успехи физиологических наук*. – 2020. – Т. 51. – № 1. – С. 58-71.
36. Магнитно-резонансная морфометрия головного мозга при различных вариантах мультисистемной атрофии / Э. В. Исхакова, А. Г. Труфанов, А. А. Юрин [и др.] // *Лучевая диагностика и терапия*. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 33-37.
37. Максимова, М. Ю. Абузусная головная боль / М. Ю. Максимова, Т. Ю. Хохлова, Л. А. Мота // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2017. – Т. 4. – № 1. – С. 2-6.
38. Мирошниченко, Д. Б. Остеопатический алгоритм лечения хронической головной боли напряжения / Д. Б. Мирошниченко, А. П. Рачин, Д. Е. Мохов // *Практическая медицина*. – 2017. – Т. 1. – № 102. – С. 114-118.
39. Мирошниченко, Д. Б. Остеопатическое лечение хронической головной боли напряжения в рамках медицинской реабилитации / Д. Б. Мирошниченко, Д. Е. Мохов // *Мануальная терапия*. – 2017. – Т. 65. – № 1. – С. 84-85.

40. Мирошниченко, Д. Б. Патогенетическое действие остеопатии при хронической головной боли напряжения / Д. Б. Мирошниченко, Д. Е. Мохов, А. П. Рачин // РМЖ. – 2017. – Т. 25. – № 21. – С. 1533-1536.
41. МР-морфометрия и диффузионно-тензорная МРТ в оценке изменений мозолистого тела у детей со спастической диплегией / В. С. Львов, А. В. Поздняков, Д. О. Иванов [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2019. – Т. 10. – № 2. – С. 66-71.
42. Нейровизуализационные методы в диагностике и терапии депрессивных расстройств / Б. А. Волель, Р. В. Ахапкин, Д. В. Устюжанин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 2. – С. 163-168.
43. Нейромодуляция в лечении первичных форм головной боли: механизмы эффективности, обзор методов и показания к применению / Э. Д. Исагулян, Е. В. Екушева, А. Р. Артёменко [и др.] // Российский журнал боли. – 2018. – Т. 57 – №3. – С. 5-15.
44. Нейропсихология и нейровизуализация: перспективы и клинические модели использования в нейропсихиатрии / Т. А. Саломатина, Л. И. Вассерман, Н. И. Ананьева [и др.] // Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению. Сборник тезисов. – 2021. – С. 779-780.
45. Оптимизация ведения пациентов с хронической ежедневной головной болью / В. А. Головачева, В. А. Парфенов, Г. Р. Табеева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 2. – С. 4-9.
46. Осипова, В.В. Мигрень и головная боль напряжения // Клинические рекомендации. Неврология и нейрохирургия / В.В. Осипова; под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 424 с.

47. Передовые технологии нейровизуализации / М. А. Пирадов, М. М. Танашян, Коротенкова М.В. [и др.] // Клиническая неврология. – 2015. – Т. 9. – № 4. – С. 11-18.
48. Платов, М. П. Головная боль у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: диагностика и лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе / М. П. Платов, О. В. Косивцова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10. – № 1. – С. 102-106.
49. Показатели диффузии трактов головного мозга, функциональная связанность во фронто-париетальной сети и параметры управляющих функций у молодых здоровых испытуемых / И. В. Ключкова, Я. Р. Паникратова, М. В. Алфимова [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности. – 2019. – Т. 69. – № 5. – С. 549-560.
50. Поспелова, М. Л. Изучение функциональной коннективности головного мозга у пациентов с асимптомными каротидными стенозами / М. Л. Поспелова, А. С. Лепёхина, А. Ю. Ефимцев / Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № S3. – С. 220-221.
51. Проблема головной боли напряжения в клинике нервных болезней (обзор) / П. В. Москалева, Н. А. Шнайдер, М. М. Петрова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2021. – № 3(129). – С. 5-14.
52. Профилактическое лечение хронической головной боли напряжения и хронической мигрени / Ю. И. Романенко, И. А. Григорова, И. В. Романенко [и др.] // Рецепт. – 2018. – Т. 21. – № 6. – С. 807-815.
53. Роль эмоциональных и поведенческих расстройств в формировании лекарственной зависимости у пациентов с медикаментозно-индуцированной головной болью (обзор) / А. Э. Шагбазян, А. В. Сергеев, Е. М. Евдокимова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8. – № 3. – С. 76-81.
54. Сергеев, А. В. Лекарственно-индуцированная головная боль. Практические рекомендации / А. В. Сергеев, В. А. Парфенов // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 26-32.

55. Современные технологии нейровизуализации / М. В. Кротенкова, В. В. Брюхов, С. Н. Морозова [и др.] // Радиология-практика. – 2017. – Т. 2. – № 62. – С. 47-63.
56. Сорокина, Н. Д. Нейробиологические механизмы головной боли напряжения и мигрени: сходства и различия / Н. Д. Сорокина, С. С. Перцов, Г. В. Селицкий // Российский журнал боли. – 2018. – Т. 57. – № 3. – С. 96-108.
57. Способ оценки эффективности остеопатической манипуляции при лечении больных с хронической головной болью напряжения: Патент № 2740331 / М. Л. Поспелова, Д. В. Писковацков, Т. М. Алексеева [и др.]. / Бюл. – 2021. – № 2.
58. Сравнительный клинико-психофизиологический анализ пациентов с психогенной головной болью, хронической головной болью напряжения и здоровых испытуемых / Н. А. Горбачев, Г. М. Дюкова, Г. И. Гаврилейко [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17. – № S1. – С. 7-8.
59. Старикова, Н. Л. Роль личностных факторов в развитии лекарственно-индуцированной головной боли у пациентов с первичными цефалгиями / Н. Л. Старикова, К. Н. Скворцова // Российский журнал боли. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 25-30.
60. Табеева, Г. Р. Головная боль: руководство для врачей / Г. Р. Табеева. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014. – 288 с.
61. Тянь, К. В. Значение мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе хронической головной боли напряжения / К.В. Тянь, П.П. Калинин // Российский журнал боли. – 2020. – Т.18. – № 2. – С. 5-8.
62. Функциональная МРТ в неврологии: Учебно-методическое пособие / Е. И. Кремнева, Э. А. Змейкина, С. Н. Морозова [и др.]. – Москва: Научный центр неврологии, 2016. – 90 с.
63. Функциональные изменения рабочих сетей покоя головного мозга у пациентов со спастической диплегией после транслингвальной нейростимуляции / Д. С. Чегина, Т. С. Игнатова, А. Ю. Ефимцев [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № 3(12). – С. 26-34.

64. Чечет, Е. А. Лекарственно-индуцированная головная боль: эпидемиология, диагностика и лечение / Е. А. Чечет, Г. Р. Табеева // Медицинский совет. – 2015. – № 17. – С. 62-67.
65. Чугунова, Н. А. Хроническая головная боль напряжения пути решения проблемы / Н.А.Чугунова, Е. В. Воронцова, Г. В. Толмачева // Трудный пациент. – 2018. – Т. 10. – №16. – С. 38-42.
66. Якубенко, Ю. В. Динамика гемодинамических показателей у пациентов с хронической головной болью напряжения / Ю. В. Якубенко // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 201. – № 4. – С. 27-31.
67. Якупов, Э. З. Эффективность применения методов мануальной терапии в лечении пациентов с хронической головной болью напряжения / Э. З. Якупов, Ф. Ф. Аглиуллина // Неврологический вестник. – 2022. – Т. 54. – № 1. – С. 54-62.
68. A retrospective record-based study in secondary health-care facility in Saudi Arabia / A.A. Ali, S. Al-Ghamdi, M. Karrar [et al.] // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2018. – Vol. 7. – № 2. – P. 357-361.
69. A seed-based cross-modal comparison of brain connectivity measures / A.T. Reid, F. Hoffstaedter, G. Gong [et al.] // Brain Structure and Function. – 2017. – Vol. 222. – № 3. – P. 1131-1151.
70. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder / L. Chen, X. Hu, L Ouyang [et al.] // Neurosci Biobehav Rev. – 2016. – Vol. 68. – P. 838-847.
71. A systematic review of MRI neuroimaging for education research / C.L. Wu, T.J. Lin, G.L. Chiou [et al.] // Frontiers in Psychology. – 2021. – Vol. 12. – № 617599. – P. 1-11.
72. A systematic review of structural and functional MRI studies on pain catastrophizing / A. Galambos, E. Szabó, Z. Nagy [et al.] // J Pain Res. – 2019. – Vol. 12. – P. 1155-1178.

73. Abnormal cross-network functional connectivity in chronic pain and its association with clinical symptoms / K.S. Hemington, Q. Wu, A. Kucyi [et al.] // *Brain Structure and Function*. – 2016. – Vol. 221. – № 8. – P. 4203-4219.
74. Aggleton, J.P. Complementary Patterns of Direct Amygdala and Hippocampal Projections to the Macaque Prefrontal Cortex / J.P. Aggleton, N.F. Wright, D.L. Rosene, R.C. Saunders // *Cereb. Cortex*. – 2015. – Vol. 25. – P. 4351-4373.
75. Amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) alterations in adults with subthreshold depression after physical exercise: A resting-state fMRI study / L. Huang, G. Huang, Q. Ding [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2021. – Vol. 295. – P. 1057-1065.
76. Amplitude of Low-Frequency Fluctuation in Multiple Frequency Bands in Tension-Type Headache Patients: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study / M.T. Li, S.X. Zhang, X. Li, C.O. Antwi [et al.] // *Front Neurosci*. – 2021. – Vol. 25. – № 5. – P. 742973.
77. An fMRI-based neural marker for migraine without aura / Y. Tu, F. Zeng, L. Lan [et al.] // *Neurology*. – 2020. – Vol. 94. – № 7. – P. 741-751.
78. Androulakis, X.M. Modulation of salience network intranetwork resting state functional connectivity in women with chronic migraine / X.M. Androulakis, C. Rorden, B.L. Peterlin, K. Krebs // *Cephalalgia*. – 2018. – Vol. 38. – P. 1731–1741.
79. Antidepressant treatment, not depression, leads to reductions in behavioral and neural responses to pain empathy / M. Rütgen, C. Pletti, M. Tik [et al.] // *Translational Psychiatry*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-13.
80. Arendt-Nielsen, L. Optimizing the early phase development of new analgesics by human pain biomarkers / L. Arendt-Nielsen, H. C. Hoeck // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – Vol. 11. – № 11. – 2011. – P. 1631-1651.
81. Azeez, A.K. A Review of Resting-State Analysis Methods / A.K. Azeez, B.B. Biswal // *Neuroimaging Clinics of North America*. – 2017. – Vol. 27. – P. 581-592.

82. Baliki, M.N. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions / M.N. Baliki, A.R. Mansour, A.T. Baria, A.V. Apkarian // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9. – № 9. – P. 106133-106146.
83. Baseline reward circuitry activity and trait reward responsiveness predict expression of opioid analgesia in healthy subjects / V. Wanigasekera, M.C. Lee, R. Rogers [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2012. – Vol. 109. – № 43. – P. 17705-17710.
84. Begasse, D.O. Cognitive Impairment in Primary and Secondary Headache Disorders / D.O. Begasse, M.S. Robbins // Curr Pain Headache Rep. – 2022. – Vol. 26. – № 5. – P. 391-404.
85. Bendtsen, L. Combination of low-dose mirtazapine and ibuprofen for prophylaxis of chronic tension-type headache / L. Bendtsen, L. Buchgreitz, S. Ashina, R. Jensen // European Journal of Neurology. – 2007. – Vol. 14. – № 2. – P. 187-193.
86. Biswal, B. B. Resting state fMRI: A personal history / B. B. Biswal // NeuroImage – 2012. – Vol. 62. – P. 938-944.
87. Brain connectivity changes after osteopathic manipulative treatment: A randomized manual placebo-controlled trial / M. Tramontano, F. Cerritelli, F. Piras [et al.] // Brain Sciences. – 2020. – Vol. 10. – № 12. – P. 1-15.
88. Brain Connectivity Predicts Placebo Response across Chronic Pain Clinical Trials / P. Tétreault, A. Mansour, E. Vachon-Presseau [et al.] // PLoS Biology. – 2016. – Vol. 14. – № 10. – P. 1-3.
89. Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. / F.F. Zhang, W. Peng, J.A. Sweeney [et al.] // Neuroscience and Therapeutics. – 2018. – Vol. 24. – P. 994-1003.
90. Bushnell, M.C. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain / M.C. Bushnell, M. Ceko, L.A. Low // Nat Rev Neurosci. – 2013. – Vol. 14. – P. 502-511.
91. Cai, R.L. Brain functional connectivity network studies of acupuncture: a systematic review on resting-state fMRI. Vol. 16 / R.L. Cai, G.M. Shen, H. Wang, Y.Y. Guan // Journal of Integrative Medicine. – 2018. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-3.

92. Central nervous pathways mediating angina pectoris / Rosen SD, Paulesu E, Frith CD [et al.] // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 147-150
93. Cerebral perfusion changes after osteopathic manipulative treatment: A randomized manual placebo-controlled trial / F. Piras, F. Piras [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-10.
94. Characterization of whole-brain task-modulated functional connectivity in response to nociceptive pain: A multisensory comparison study / L. Li, X. Di, H. Zhang [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2022. – Vol. 43. – № 3. – P. 1061-1075.
95. Cheng, J. Director Field Analysis (DFA): Exploring Local White Matter Geometric Structure in Diffusion MRI / J. Cheng, P.J. Basser // *Medical Image Analysis*. – 2018. – Vol. 43. – P. 112-128.
96. Chong, C.D. Brain functional connectivity in headache disorders: A narrative review of MRI investigations / C.D. Chong, T.J. Schwedt, A. Hougaard // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2019. – Vol. 39. – № 4. – P. 650-669.
97. Chong, C.D. Migraine affects white-matter tract integrity: A diffusion-tensor imaging study / C.D. Chong, T.J. Schwedt // *Cephalalgia*. – 2015. – Vol. 35. – № 13. – P. 1162-1171.
98. Chronic cluster headache: A study of the telencephalic and cerebellar cortical thickness / G. Demichelis, C. Pinardi, L. Giani [et al.] // *Cephalalgia*. – 2022. – Vol. 42. – № 6. – P. 444-454.
99. Classification of Schizophrenia by Seed-based Functional Connectivity using Prefronto-Temporal Functional Near Infrared Spectroscopy / X. Ji, W. Quan, L. Yang [et al.] // *Journal of Neuroscience Methods*. – 2020. – Vol. 344. – P. 1-7.
100. Connections Between Insomnia and Cognitive Aging. / C.E. Sexton, K. Sykara, E. Karageorgiou [et al.] // *Neuroscience Bulletin*. – 2020. – Vol. 36. – P. 77-84.
101. Connectivity of the human insula: A cortico-cortical evoked potential (CCEP) study / S. Dionisio, L. Mayoglou, S.M. Cho [et al.] // *Cortex*. – 2019. – Vol. 120. – P. 419-442.
102. Consistency of independent component analysis for fMRI / W. Zhao, H. Li, G. Hu, Y. Hao [et al.] // *J Neurosci Methods*. – 2021. – Vol. 351. – P. 109013.

103. Contrast-Enhanced T1-Weighted Head and Neck MRI: Prospective Intraindividual Image Quality Comparison of Spiral GRE, Cartesian GRE, and Cartesian TSE Sequences / E. Sartoretti, S. Sartoretti-Schefer, L. Smoorenburg, C.A. Binkert [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* – 2022. – Vol. 218. – № 1. – P. 132-139.
104. Cortical plasticity between the pain and pain-free phases in patients with episodic tension-type headache / B. Chen, Y. He, L. Xia [et al.] // *Journal of Headache and Pain.* – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 105-111.
105. Cortical thickness and functional connectivity abnormality in chronic headache and low back pain patients / Q. Yang, Z. Wang, L. Yang [et al.] // *Human Brain Mapping.* – 2017. – Vol. 38. – № 4. – P. 1815-1832.
106. Cumplido-Trasmonte, C. Manual therapy in adults with tension-type headache: A systematic review / C. Cumplido-Trasmonte, P. Fernández-González, I. M. Alguacil-Diego, F. Molina-Rueda // *Neurologia (Engl Ed).* – 2021. – Vol. 36. – № 7. – P. 537-547.
107. D'Alessandro, G. Sensitization and Interoception as Key Neurological Concepts in Osteopathy and Other Manual Medicines / G. D'Alessandro, F. Cerritelli, P. Cortelli // *Front. Neurosci.* – 2016. – Vol.10. – P. 100.
108. Davis, K.D. Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI / K.D. Davis, M. Moayed // *Journal of Neuroimmune Pharmacology.* – 2013. – Vol. 8. – № 3. – P. 518-534.
109. Default mode network abnormalities in posttraumatic stress disorder: A novel network-restricted topology approach / L. Christopher, K.M. Wrocklage, J.C. Scott [et al.] // *NeuroImage.* – 2018. – Vol. 176. – P. 489-498.
110. Default mode network connectivity encodes clinical pain: An arterial spin labeling study / M.L. Loggia, J. Kim, R.L. Gollub [et al.] // *Pain.* – 2013. – Vol. 154. – № 1. – P. 24-33.
111. Diffusion tensor imaging in episodic cluster headache / M. Teepker, K. Menzler, M. Belke [et al.] // *Headache.* – 2012. – Vol. 52. – № 2. – P. 274-282.
112. Diffusion tensor imaging in middle-aged headache sufferers in the general population: a cross-sectional population-based imaging study in the Nord-

- Trøndelag health study (HUNT-MRI) / H.A. Kattum, L. Eikenes, A.K. Haberg [et al.] // *J Headache Pain*. – 2019. – Vol. 20. – №1. – P. 78-93.
113. Diffusion tensor tractography of brainstem fibers and its application in pain / Y. Zhang, A.A. Vakhtin, J.S. Jennings [et al.] // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15. – № 2. – P. e0213952.
114. Disambiguating pharmacodynamic efficacy from behavior with neuroimaging / V. Wanigasekera, M. Mezue, J. Andersson [et al.] // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124. – № 1. – P. 159-168.
115. Disambiguating pharmacological mechanisms from placebo in neuropathic pain using functional neuroimaging / V. Wanigasekera, K. Wartolowska, J. P. Huggins [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 120. – № 2. – P. 299-307.
116. Effectiveness of suboccipital muscle inhibition combined with interferential current in patients with chronic tension-type headache: a randomised controlled clinical trial / R. Perez-Llanes, J.D. Ruiz-Cardenas, A.J. Meroño-Gallut [et al.] // *Neurologia (Engl Ed)*. – 2021. – Vol. 25. – P. S2173-5808(21)00143-7.
117. Effectiveness of trigger point manual treatment on the frequency, intensity, and duration of attacks in primary headaches: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. / L. F. Maistrello, T. Geri, S. Gianola [et al.] // *Front Neurol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1-18.
118. European headache federation consensus on technical investigation for primary headache disorders / D. D. Mitsikostas, M. Ashina, A. Craven [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2015. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-8.
119. Extraction and Analysis of Dynamic Functional Connectome Patterns in Migraine Sufferers: A Resting-State fMRI Study / W. Nie, W. Zeng, J. Yang [et al.] // *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. – 2021. – Vol. 2021.
120. Farahani, F.V. Application of graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: A systematic review / F.V. Farahani, W. Karwowski, N.R. Lighthall // *Frontiers in Neuroscience* – 2019. – Vol. 13. – P. 1-27.
121. Filippi, M. Diffusion tensor imaging and functional MRI / M. Filippi, F. Agosta // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2016. – Vol. 136. – P. 1065-1087.

122. fMRI brain activation in patients with insomnia disorder during a working memory task / Y.D. Son, J.M. Kang, S.J. Cho [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2018. – Vol. 22. – № 2. – P. 487-493.
123. FMRI Findings in Cortical Brain Networks Interactions in Migraine Following Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation [Electronic resource] / K. Markin, A. Trufanov, D. Frunza [et al.] // *Frontiers in Neurology* /– 2022. – Vol. 13. – Режим доступа:
124. Functional alterations in the posterior insula and cerebellum in migraine without aura: a resting-state MRI study / J. Ke, Y. Yu, X. Zhang [et al.] // *Front Behav Neurosci*. – 2020. – Vol. 14. – P. 567588.
125. Functional connectome of brainstem nuclei involved in autonomic, limbic, pain and sensory processing in living humans from 7 Tesla resting state fMRI / S. Cauzzo, K. Singh, M. Stauder [et al.] // *NeuroImage*. – 2022. – Vol. 250. – P. 118925-118976.
126. Functional connector hubs in the cerebellum / K. Kawabata, E. Bagarinao, H. Watanabe [et al.] // *NeuroImage*. – 2022. – Vol. 257. – P. 119263-119273.
127. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / V.L. Feigin, R.V. Krishnamurthi, A.M. Theadom [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2017. – Vol. 16. – № 11. – P. 30299-30305.
128. Goadsby, P.J. Neural Processing of Craniovascular Pain: A Synthesis of the Central Structures Involved in Migraine / P.J. Goadsby, A.S. Zagami, G.A. Lambert // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 1991. – Vol. 31. – № 6. – 1526-4610.
129. Green, M.W. The neuropsychiatry of headache / M.W. Green, P.R. Muskin. – 2010. – 181 p.
130. Habas, Ch. Functional Connectivity of the Cognitive Cerebellum [Electronic resource] / Ch. Habas // *Frontiers in Systems Neuroscience* – 2021. – Vol. 15. – Режим доступа:
URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2021.642225>.

131. Han, K.M. Differentiating between bipolar and unipolar depression in functional and structural MRI studies. / K.M. Han, D.D. Berardis, M. Fornaro, Y.K. Kim // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2019. – Vol. 91. – P. 20-27.
132. Health-related quality of life in tension-type headache: a population-based study/ S. Ashina, D.C. Buse, J.B. Bjorner [et al.] // Scand J Pain. – 2021. Vol. 21. – №4. – P. 778-787.
133. Hlis, R. Diffusion tensor imaging of diabetic amyotrophy / R. Hlis, F. Poh, Y. Xi, A. Chhabra // Skeletal Radiology. – 2019. – Vol. 48. – № 11. – P. 1705-1713.
134. Increased ALFF and functional connectivity of the right striatum in bipolar disorder patients / Z. Zhang, Q. Bo, F. Li [et al.] // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2021. – Vol. 111. – P. 110140-110174.
135. Inferior frontal gyrus seed-based resting-state functional connectivity and sustained attention across manic/hypomanic, euthymic and depressive phases of bipolar disorder / H. Yu, M.L. Li, Y. Meng [et al.] // Journal of Affective Disorders. – 2021. – Vol. 282. – P. 930-938.
136. Ingold, C.J. Ratay S. Osteopathic Manipulative Treatment: HVLA Procedure - Inhaled Ribs [Electronic source] / C.J. Ingold, S. Ratay // StatPearls. – 2022. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32965970/>
137. Integration of resting state functional MRI into clinical practice – a large single institution experience [Electronic resource] / E.C. Leuthardt, G. Guzman, S.K. Bandt [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13. – № 6. – P. e0198349. – Режим доступа: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0198349>
138. Jiang, B. Effect-size seed-based d mapping of resting-state fMRI for persistent insomnia disorder / D. He, Z. Guo, Z. Gao // Sleep and Breathing. – 2020. – Vol. 24. – № 2. – P. 653-659.

139. Juhász, J. MRI-findings in idiopathic intracranial hypertension (Pseudotumor cerebri) / J. Juhász, J. Hensler, O. Jansen // *Rofo.* – 2021. – Vol. 193. – № 11. – P. 1269-1276.
140. King, H.H. Manual Craniosacral Therapy May Reduce Symptoms of Migraine Headache. / H.H. King // *Am Osteopath Assoc.* – 2017. – Vol. 117. – № 1. – P. 59-60.
141. Kucyi, A. Cognitive behavioral training reverses the effect of pain exposure on brain network activity / A. Kucyi, T. V. Salomons, K. D. Davis // *Pain.* – 2016. – Vol. 157. – № 9. – P. 1895-1904.
142. Kucyi, A. Dynamic functional connectivity of the default mode network tracks daydreaming / A. Kucyi, K.D. Davis // *NeuroImage.* – 2014. – Vol. 100. – P. 471-480.
143. Kucyi, A. The dynamic pain connectome / A. Kucyi, K.D. Davis // *Trends Neurosci.* – 2015. – Vol. 38. – № 2. – P. 86-95
144. LeDoux J. The amygdala / J. LeDoux // *Curr. Biol.* – 2007. – Vol. 17. – P.868-874.
145. Lee, E. Osteopathic manipulative treatment considerations in tension-type headache / E. Lee, S. Moloney, J. Talsma, S. Pierce-Talsma // *J Am Osteopath Assoc.* – 2019. – Vol. 119. – № 10. – P. 40-41.
146. Legrain, V. The pain matrix reloaded: A salience detection system for the body / V. Legrain, G.D. Iannetti, L. Plaghki, A. Mouraux // *Prog Neurobiol.* – 2011. – Vol. 93. – № 1. – P. 111-124.
147. Lope-Piedrafita, S. Diffusion tensor imaging (DTI) / S. Lope-Piedrafita // *Methods in Molecular Biology.* – 2018. – Vol. 1718. – P. 103-116.
148. Ma, F. Medication-overuse Headache NCBI Bookshelf / F. Ma, A. Jan. – 2022. – 12 p.
149. Macro- and microstructural alterations of the subcortical structures in episodic cluster headache / A. Király, N. Szabó, Á. Párdutz, [et al.] // *Cephalalgia.* – 2018. – Vol. 38. – № 4. – P. 662-673.

150. Magnetic resonance diffusion tensor imaging in psychiatry: a narrative review of its potential role in diagnosis / P. Podwalski, K. Szczygieł, E. Tyburski [et al.]. – 2021. – Vol. 73. – P. 43-56.
151. Mahammedi, A. Imaging Appearance of Migraine and Tension Type Headache / A. Mahammedi, L.L. Wang, A.S. Vagal // *Neurol Clin.* – 2022. – Vol. 40. – № 3. – P. 491-505.
152. Manual therapy as a prophylactic treatment for migraine: Design of a randomized controlled trial / A.L. Amons, R.F. Castien, J.C. Wouden [et al.] // *Trials.* – 2019. – Vol. 20. – P. 785-794.
153. Marques, D.R. Insomnia Disorder and Brain's Default-Mode Network / D.R. Marques, A.A. Gomes, G. Caetano, M. Castelo-Branco // – 2017. – Vol. 18. – P.45-49.
154. McConn, J.L. Optimal dimensionality selection for independent component analysis of transcriptomic data / J.L. McConn, C.R. Lamoureux, S. Poudel // *BMC Bioinformatics.* – 2021. – 8. – Vol. 22. – № 1. – P. 584.
155. Meoded, A. Diffusion Tensor Imaging of Brain Malformations / A. Meoded, T. A. G. M. Huisman // *Neuroimaging Clinics of North America.* – 2019. – Vol. 29. – № 3. – P. 423-434.
156. Mesocorticolimbic system abnormalities in chronic cluster headache patients: A neural signature? [Electronic resource] / S. Ferraro, J.P. Medina, A. Nigri [et. al.] // *Cephalalgia.* – 2022. – Режим доступа: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/03331024221092416>
157. Mohamadi, M. Can the Positional Release Technique Affect Central Sensitization in Patients With Chronic Tension-Type Headache? A Randomized Clinical Trial / M. Mohamadi, Z. Rojhani-Shirazi, R. Assadsangabi, A. Rahimi-Jaberi // *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* – 2020. – Vol. 101. – № 10. – P. 1696-1703.
158. Moraska, A. Changes in clinical parameters in patients with tension-type headache following massage therapy: A pilot study / A. Moraska, C. Chandler // *Journal of Manual and Manipulative Therapy.* – 2008. – Vol. 16. – № 2. – P. 106-112.

159. Multi-organ auto-delineation in head-and-neck MRI for radiation therapy using regional convolutional neural network / X. Dai, Y. Lei, T. Wang [et al.] // *Phys Med Biol.* – 2022. – Vol. 67. – № 2. – P.10.1088/1361-6560/ac3b34.
160. Nelson, C.J. *Neuronal Graphs: A Graph Theory Primer for Microscopic, Functional Networks of Neurons Recorded by Calcium Imaging* / C.J. Nelson, S. Bonner // *Front Neural Circuits.* – 2021. – Vol. 15. – P. 662882-662897.
161. Neural correlates of depression in women across the reproductive lifespan – An fMRI review / S. Stickel, L. Wagels, O. Wudarczyk [et al.] // *J Affect Disord.* – 2019. – Vol. 246. – P. 556-570.
162. Non-pharmacological self-management for people living with migraine or tension-type headache: A systematic review including analysis of intervention components adversarial networks [Electronic resource] / H. Zhang, T. Xu, H. Li [et al.] // In *ICCV*/ K. Probyn, H. Bowers, D. Mistry [et al.] // *BMJ Open.* – 2017. Vol. 7. – № 8. – P. e016670. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016670
163. O’Callaghan, G. Reward processing in adolescent depression across neuroimaging modalities: A review / G. O’Callaghan, A. Stringaris // *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* – 2019. – Vol. 47. – P. 535-541.
164. Olesen, J. International Classification of Headache Disorders / J. Olesen // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17. – № 5. – P. 396-397.
165. Osteopathic manipulative therapy in patients with chronic tension-type headache: A pilot study [Electronic resource] / M. Deodato, F. Guolo, A. Monticco [et al.] // *Journal of the American Osteopathic Association.* – 2019. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404469/>
166. Osteopathic Manipulative Therapy Potentiates Motor Cortical Plasticity / V. Eponzo, A.M. Cinnera, F. Mommo [et al.] // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 2018. – Vol. 118. – P. 396-402.
167. Pain modulation is affected differently in medication-overuse headache and chronic myofascial pain – a multimodal MRI study / L. Michels, F. Christidi, V. R. Steiger [et al.] // *Cephalalgia.* – 2017. – Vol. 37. – № 8. – P. 764-769.

168. Partial recovery of abnormal insula and dorsolateral prefrontal connectivity to cognitive networks in chronic low back pain after treatment / M. Ceko, Y. Shir, J. A. Ouellet [et al.] // *Human Brain Mapping*. – 2015. – Vol. 36. – № 6. – P. 2075-2092.
169. Perfusion Changes after Osteopathic Manipulative Treatment: A Randomized Manual Placebo-Controlled Trial / F.Tamburella, F.Piras, B. Spanò [et al.] // *Front. Physiol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 403-411.
170. Pericranial Total Tenderness Score in Patients with Tension-type Headache and Migraine/ R. Castien, M. Duineveld, J. Maaskant [et al.] // *A Systematic Review and Meta-analysis. Pain Physician.* – 2021. – Vol. 8. – P. E1177-E1189.
171. Point-of-Care Brain MRI: Preliminary Results from a Single-Center Retrospective Study / E. Kuoy, J. Glavis-Bloom, G. Hovis, B. Yep [et al.] // *Radiology*. – 2022. – Vol. 2. – P. 211721.
172. Psychophysical testing in chronic migraine and chronic tension type headache: An observational study / I. Elizagaray-García, G.F. Carvalho, T.M. Szikszay [et al.] // *Cephalalgia*. – 2022. – Vol. 42. – № 7. – P. 618-630.
173. Reduced functional connectivity between salience and visual networks in migraine with aura / D. M. Niddam, K. L. Lai, J. L. Fuh [et al.] // *Cephalalgia*. – 2016. – Vol. 36. – P. 53-66.
174. Regional homogeneity abnormalities in patients with tensiontype headache: a resting-state fMRI study / P. Wang, H. Du, N. Chen [et al.] // *Neuroscience Bulletin*. – 2014. – Vol. 30. – № 6. – P. 949-955.
175. Regional homogeneity alterations in multi-frequency bands in tension-type headache: a resting-state fMRI study / S. Zhang, H. Li, Q. Xu, C. Wang [et al.] // *J Headache Pain*. – 2021. – Vol. 22. – №1. – P. 129.
176. Ren, J. Comparing different CT, PET and MRI multi-modality image combinations for deep learning-based head and neck tumor segmentation / J. Ren, J.G. Eriksen, J. Nijkamp, S.S. Korreman // *Acta Oncol.* – 2021. – Vol. 60. – № 11. – P. 1399-1406.

177. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks / K.A. Smitha, K. Akhil Raja, K.M. Arun [et al.] // *Neuroradiol J.* – 2017. – Vol. 30. – P. 305-317.
178. Resting-state functional MRI: Everything that nonexperts have always wanted to know / H. Lv, Z. Wang, E. Tong [et al.] // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2018. – Vol. 39. – № 8. – P. 1390-1399.
179. Ruffini, N. Variations of high frequency parameter of heart rate variability following osteopathic manipulative treatment in healthy subjects compared to control group and sham therapy: Randomized controlled trial / N. Ruffini, G. D'Alessandro, N. Mariani // *Front. Neurosci.* – 2015. – Vol. 9. – P. 272.
180. Scripter, C. Headache: Tension-Type Headache/ C. Scripter // *FP Essent.* – 2018. – Vol. 473. – P. 17-20.
181. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults [Electronic resource] / R. Banzi, C. Cusi, C. Randazzo [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015. – № 5. – P. CD011681. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931277/>
182. Shao, Q. Healthcare utilization and costs among patients with chronic migraine, episodic migraine, and tension-type headache enrolled in commercial insurance plans / Q. Shao, K.L. Rascati, J.C. Barner *Headache.* – 2022. – Vol. 6. – № 2. – P. 141-158.
183. Shields, G. Remedial Massage Therapy Interventions Including and Excluding Sternocleidomastoid, Scalene, Temporalis, and Masseter Muscles for Chronic Tension Type Headaches: a Case Series / G. Shields, J.M. Smith // *Int J Ther Massage Bodywork.* – 2020. – Vol. 13. – № 1. – P. 22-31.
184. Short review of the treatment of headaches using osteopathic manipulative treatment [Electronic resource] / J. Whalen, S. Yao, A. Leder // – 2018. – Vol. 22. – № 12. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30291550/>
185. Spectral graph theory of brain oscillations / A. Raj, C. Cai, X. Xie [et al.] // *Human Brain Mapping.* – 2020. – Vol. 41. – № 11. – P. 2980-2998.

186. Stephens, G. Paracetamol (acetaminophen) for acute treatment of episodic tension-type headache in adults [Electronic resource] / G. Stephens, S. Derry, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 2016. – P. CD011889.– Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306653/>
187. Structural connectivity alterations in chronic and episodic migraine: A diffusion magnetic resonance imaging connectomics study / Á. Planchuelo-Gómez, D. García-Azorín, Á.L. Guerrero [et al.] // *Cephalalgia.* – 2020. – Vol. 40. – № 4. – P. 367-383.
188. Structural connectivity-based segmentation of the human entorhinal cortex [Electronic resource] / I.F. Syversen, M.P. Witter, A. Kobre-Flatmoen [et al.] // *NeuroImage.* – 2021. – Vol. 245. – P. 118723. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34780919/>
189. Tension-type headache [Electronic resource] / S. Ashina, D.D. Mitsikostas, M.J. Lee [et. al.] // *Nat Rev Dis Primers.* – 2021. – Vol. 7. – №1. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33767185/>
190. Texture features of periaqueductal gray in the patients with medication-overuse headache [Electronic resource] / Z. Chen, X. Chen, M. Liu [et al.] // *Journal of Headache and Pain.* – 2017. – Vol. 18. – № 1. – Режим доступа: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-017-0727-0>
191. The age-dependent relationship between resting heart rate variability and functional brain connectivity / D. Kumral, H. Schaare, F. Beyer [et al.] // *Neuroimage.* – 2018. – Vol. 185. – P. 521-533.
192. The autonomic brain: An activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function / F. Beissner, K. Meissner, K.J. Bar [et al.] // *J. Neurosci.* – 2013. – Vol. 33. – P. 10503-10511.
193. The default mode network in cognition: a topographical perspective / J. Smallwood, B.C. Bernhardt, R. Leech [et al.] // *Nat Rev Neurosci.* – 2021. – Vol. 22. – № 8. – P. 503-513.

194. The default-mode network represents aesthetic appeal that generalizes across visual domains / G.G. Starr, J.L. Stahl, A.M. Belfi [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – Vol. 116. – № 38. – P. 19155-19164.
195. The fornix sign: A potential sign for alzheimer's disease based on diffusion tensor imaging / K. Oishi, M.M. Mielke, M. Albert [et al.] // *Journal of Neuroimaging*. – 2012. – Vol. 22. – № 4. – P. 365-374.
196. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey / I. Ayzenberg, Z. Katsarava, A. Sborowski [et al.] // *Cephalalgia*. – 2012. – Vol. 32. – № 5. – P. 373-381.
197. Tose, K. FMRI Neurofeedback and its Application to Psychiatric Disorders / K. Tose, Y. Yoshihara, H. Takahashi // *Brain Nerve*. – 2018. – Vol. 70. – № 11. – P. 1209-1216.
198. Translating state-of-the-art spinal cord MRI techniques to clinical use: A systematic review of clinical studies utilizing DTI, MT, MWF, MRS, and fMRI. / A.R. Martin, I. Aleksanderek, J. Cohen-Adad [et al.] // – 2016. – Vol. 10. – P. 192-238.
199. Tu, Y. Protocol for topology-preserving smoothing of BOLD fMRI retinotopic maps of the human visual cortex / Y. Tu, X. Li, Z.L. Lu, Y. Wang // *STAR Protoc*. – 2022. – Vol. 3. – № 3. – P. 101614.
URL=<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.915346>.
200. Voigt, A.W. Chronic Daily Headache: Mechanisms and Principles of Management [Electronic resource] / A.W. Voigt, H.J. Gould // *Curr Pain Headache Rep*. – 2016. – Vol. 20. – № 2. – Режим доступа: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11916-016-0542-3>
201. Volume gain of periaqueductal gray in medication-overuse headache [Electronic resource] / Z. Chen, X. Chen, M. Liu [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2017. – Vol. 18. – № 1 / Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144808/>

202. Wang, L. DTI of great occipital nerve neuropathy: an initial study in patients with cervicogenic headache / L. Wang, S. Das, H. Yang // *Clinical Radiology*. – 2019. – Vol. 74. – № 11. – P. 899-905.
203. Wang, Z. The neurocognitive correlates of brain entropy estimated by resting state fMRI / Z. Wang // *Neuroimage*. – 2021. – Vol. 15. – № 232. – P. 117893.
204. White matter changes in chronic and episodic migraine: A diffusion tensor imaging study / Á. Planchuelo-Gómez, D. García-Azorín, Á.L. Guerrero [et al.] // *Journal of Headache and Pain*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-15.
205. Wu, B. Distributional independent component analysis for diverse neuroimaging modalities / B. Wu, S. Pal, J. Kang, Y. Guo // *Biometrics*. – 2021. – Vol. 25. – P. 10.1111/biom.13594.

СПИСОК ПАЦИЕНТОВ

№ п/п	ФИО	№ и/б	год	№ п/п	ФИО	№ и/б	год
1	Ф-ко О.Д.	амб	2019	61	Д-ая А.М.	амб	2021
2	М-ко М.В.	амб	2019	62	Г-ва В.Д.	амб	2021
3	Р-ва В.С.	амб	2019	63	Л-ва Т.А.	амб	2021
4	Ш-ва К.К.	амб	2019	64	ЛГ-фа Т.А.	амб	2021
5	Ан-ва К.С.	амб	2019	65	Т-ва М.И.	амб	2021
6	Б-ва Н.К.	амб	2019	66	К-ва А.А.	амб	2021
7	Кл-ва Н.С.	амб	2019	67	П-ич В.В.	амб	2021
8	Пл-ва А.А.	амб	2019	68	Г-ва Е.Н.	амб	2021
9	Дм-ва М.Н.	амб	2019	69	П-ва М.А.	амб	2021
10	П-ва Е.Ю.	амб	2019	70	Ав-ва Е.К.	амб	2021
11	Б-ва О.Ю.	амб	2019	71	П-ко А.А.	амб	2021
12	В-ая Т.В.	амб	2019	72	Б-ва П.А.	амб	2021
13	М-на И.В.	амб	2019	73	К-ва А.М.	амб	2021
14	Кр-ва А.А.	амб	2019	74	Шв-ва В.А.	амб	2021
15	Г-ва Н.Б.	амб	2019	75	К-ва Т.С.	амб	2021
16	Ив-ва А.В.	амб	2019	76	Ч-ва А.В.	амб	2021
17	О-ва Л.М.	амб	2019	77	Т-ва М.В.	амб	2021
18	С-на А.В.	амб	2019	78	А-на Н.А.	амб	2021
19	Ч-к С.С.	амб	2019	79	Х-ва А.С.	амб	2021
20	В-ва Н.М.	амб	2019	80	З-ва Е.К.	амб	2021
21	Вл-ва С.В.	амб	2019	81	Л-на К.Н.	амб	2021
22	Я-ва М.А.	амб	2019	82	К-ва Ю.В.	амб	2021
23	Л-на А.С.	амб	2019	83	С-ва И.О.	амб	2021
24	М-на А.М.	амб	2020	84	Ш-ко С.Д.	амб	2021
25	К-ко Е.А.	амб	2020	85	М-ва Н.Ю.	амб	2020

26	Ст-ва А.А.	амб	2020	86	К-на А.Ю.	амб	2021
27	П-ва О.С.	амб	2020	87	М-ва А.В.	амб	2021
28	Г-ва Е.А.	амб	2020	88	К-ва М.В.	амб	2021
29	Р-ая А.Г.	амб	2020	89	Ар-ва О.Л.	амб	2021
30	Д-ва К.В.	амб	2020	90	Ев-ва Е.А.	амб	2021
31	К-ва Е.М.	амб	2020	91	Л-ко А.А.	амб	2021
32	С-ая О.С.	амб	2020	92	Н-ва Ш.З.	амб	2022
33	Ла-ко Е.А.	амб	2020	93	Т-на Д.С.	амб	2022
34	Л-на А.В.	амб	2020	94	Г-ва М.И.	амб	2022
35	В-на О.М.	амб	2020	95	П-ва С.С.	амб	2022
36	Г-ва Н.Р.	амб	2020	96	Л-на М.А.	амб	2022
37	См-ва	амб	2020	97	Тк-ч С.М.	амб	2022
38	Л-ко Е.П.	амб	2020	98	П-ва И.С.	амб	2022
39	Ев-ва А.С.	амб	2020	99	Ил-на И.И.	амб	2022
40	Ф-ва Н.И.	амб	2020	100	Ан-ва А.А.	амб	2022
41	Н-ва К.И.	амб	2020	101	Ч-ая А.Д.	амб	2022
42	Б-ва А.М.	амб	2020	102	М-ва Н.С.	амб	2022
43	П-ва П.Д.	амб	2020	103	А-ва А.С.	амб	2022
44	Г-ва А.И.	амб	2020	104	М-ва Н.А.	амб	2022
45	Б-ва Е.В.	амб	2020	105	Ш-на А.П.	амб	2022
46	Л-ко В.О.	амб	2020	106	Ч-ва Т.В.	амб	2022
47	Ш-ва А.В.	амб	2021	107	В-на Я.Д.	амб	2022
48	Л-ва Е.В.	амб	2021	108	Г-ва Т.	амб	2022
49	О-ич С.В.	амб	2021	109	Н-чук Д.А.	амб	2022
50	К-ва Д.С.	амб	2021	110	Р-ва Ю.В.	амб	2022
51	Ч-шу А.С.	амб	2021	111	С-нян А.А.	амб	2022
52	Б-ва М.А.	амб	2021	112	Х-ва Т.В.	амб	2022
53	З-рг К.К.	амб	2021	113	Г-дт Л.Г.	амб	2022
54	Хв-н В.И.	амб	2021	114	Х-на А.В.	амб	2022

55	А-ва П.Н.	амб	2021	115	Д-н Д.В.	амб	2022
56	СП-ва А.С.	амб	2021	116	М-ай А.	амб	2022
57	СК-ва Е.В.	амб	2021	117	Ч-ая Г.И.	амб	2022
58	Н-ва О.С.	амб	2021	118	Ал-ва Д.Ш.	амб	2022
59	К-ва А.А.	амб	2021	119	Г-ли А.С.	амб	2022
60	М-ва А.М.	амб	2021	120	Ш-ис М.М.	амб	2022

Акт о внедрении результатов научно-квалификационной работы

Заместитель Генерального директора по научной работе
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Академик РАН Конради А.О.

« 14 » 10 * 2022 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

№ 21

1. Наименование предложения: разработка методики комплексной магнитно-резонансной томографии для выявления изменений рабочих сетей и проводящих путей головного мозга у пациентов с хронической головной болью напряжения.

2. Краткая аннотация: предоставление оптимизированной методики МРТ-протокола с применением различных импульсных последовательностей и современного программного обеспечения при обследовании пациентов с хронической головной болью напряжения на фоне разных методов лечения.

3. Эффект от внедрения: данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют выработать алгоритм повышения точности диагностики структурных и функциональных изменений головного мозга у пациентов с хронической головной болью напряжения до и после комплексного лечения.

4. Место и время использования предложения: отделение магнитно-резонансной томографии главного клинического комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

5. Форма внедрения: разработан алгоритм обследования пациентов с хронической головной болью напряжения до и после комплексного лечения с применением функциональной и диффузионно-тензорной МРТ и современного программного обеспечения.

6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): «Магнитно-резонансная томография в оценке коннектома головного мозга и методов лечения пациентов с хронической головной болью напряжения».

Автор: Лепёхина А.С. – очный аспирант
кафедры лучевой диагностики и медицинской
визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением магнитно-резонансной
томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России
Врач-рентгенолог

 Рыжков А.В.