

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

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители: кандидат медицинских наук, доцент  
Ефимцев Александр Юрьевич

доктор медицинских наук  
Поспелова Мария Львовна

Официальные оппоненты: Тулупов Андрей Александрович  
чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук,  
профессор РАН, заведующий лабораторией «МРТ  
технологии» ФГБУН Институт «Международный  
томографический центр» СО РАН

Амелин Александр Витальевич  
доктор медицинских наук, профессор кафедры  
неврологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-  
Петербургский государственный медицинский  
университет имени академика И.П. Павлова»  
Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия  
имени С.М. Кирова» Минобороны России

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_\_ час на заседании  
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-  
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского  
научно-исследовательского нейрохирургического института имени А.Л. Поленова  
и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 (ГБН) широко распространена и составляет до 70% в возрасте 35-60 лет (Асташина Н.Б., 2021). По данным проекта «Глобальное бремя болезней», ГБН 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). Психоэмоциональные расстройства являются одним из основополагающих факторов, приводящих к хроническому течению головной боли, которые способствуют поддержанию мышечного напряжения, что впоследствии 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). В настоящее время отсутствуют валидные критерии оценки интенсивности и эффективности лечения головных болей. Поэтому клиничко-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

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., Танашян 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, в том числе в оценке эффективности разных подходов к лечению (Chong C.D., et al., 2019; Demichelis G., et al., 2022; Ferraro S., et al., 2022).

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 комплексного консервативного лечения.

### Научная новизна исследования

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 исследования

Разработаны рекомендации по алгоритму применения специальных методик МРТ (фМРТп 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 при автоматическом постпроцессинге 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 клинико-нейропсихологическими данными на основании оценки шкал и опросников при применении медикаментозного и его сочетания с немедикаментозным (osteопатическая коррекция) лечением. 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, НИТ-6).
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.

### 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 антиноцицептивной и мультисенсорной интеграции (сеть пассивного режима работы головного мозга, сеть определения значимости, дорзальная сеть внимания, корково-лимби-



ческая 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 заседании Проблемной комиссии «Нейронауки» 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 работы

Результаты исследования подтверждены полученным патентом (патент РФ №2740331, 2021) по оценке эффективности остеопатии путем применения функциональной МРТ в покое при лечении пациентов с ХГБН.

Результаты работы внедрены в работу отделений магнитно-резонансной томографии и неврологических отделений клиники, 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 проводила диагностические процедуры – сбор данных структурной, функциональной и диффузионно-тензорной МРТ с последующим анализом полученных данных. Личный вклад автора в анализ литературных источни-

ков, сбор данных и обобщение результатов, выводов, оформление и написание тезисов и научных статей, оформление и написание диссертационного исследования – 100%.

### Структура и объем 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.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Общая характеристика обследованных пациентов

Средний возраст пациенток основной группы и группы сравнения (n=90) составил  $33,9 \pm 6,4$  и  $34,7 \pm 6,2$  лет, соответственно. Средний возраст контрольной группы (n=30) –  $31,6 \pm 5,7$  лет.

Формирование групп определялось в зависимости от метода лечения, на основании персонифицированного подхода и тщательного анализа данных неврологических опросников и анамнеза заболевания: частота головных болей и стаж, купируемость медикаментозными препаратами (Таблица 1). Остеопатическое лечение включало в среднем 4-5 процедур, частота составляла 1-2 раза в неделю.

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов исследуемых групп с ХГБН  
( $p > 0,05$ )

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

Из таблицы 1 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  $5,2 \pm 1,0$  лет, а в группе сравнения –  $4,2 \pm 0,8$  лет, что соответствует диагнозу ХГБН.

Число дней с приемом анальгетиков пациентами соответствовало критериям включения в исследование и исключало наличие лекарственно-индуцированной головной боли.

С целью наглядной оценки интенсивности цефалгии применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Диапазон баллов у пациентов основной группы ( $5 \pm 1,5$ ) и группы сравнения ( $4,4 \pm 1,6$ ) составил от 3 до 7, что соответствовало умеренной интенсивности болевого синдрома, клинически характерного для ХГБН. Шкала оценки тревожности Спилбергера-Ханина использовалась для оценки психоэмоционального статуса. Также выполнялась оценка депрессии по шкале Бека, что совместно с оценкой уровня тревожности давало более точную оценку эмоционально-аффективного статуса пациентов с ХГБН. Влияние головной боли на повседневную жизнь определяли с помощью Headache Impact Test (HIT-6). Проводилась оценка качества жизни пациенток с ХГБН с помощью краткого опросника ВОЗ.

После первичного неврологического обследования пациенты основной группы получали комбинированное лечение на протяжении 3 месяцев: 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) и включала мягкие мануальные техники по собственному патенту РФ № 2740331 от 13.01.2021. Пациентам группы сравнения назначалось только стандартное медикаментозное лечение на протяжении 3 месяцев в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по лечению и диагностике ГБН (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.

Всем исследуемым проводилась структурная МРТ на томографе 1.5 Тесла. Режимы и параметры структурной МРТ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Параметры применяемых импульсных последовательностей при выполнении структурной МРТ

Тип последовательности, плоскость	Толщина среза, мм	Поле обзора	TR, мс	pTE, 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

Для выполнения фМРТп пациенты с ХГБН (n=90) были разделены на две группы. Основная группа – 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).

Для выявления функциональных изменений головного мозга выполняли функциональную МРТ в покое с применением импульсной последовательности

BOLD. Оценку состояния белого вещества головного мозга и визуализацию изменений проводящих путей проводили посредством диффузионной МРТ с применением импульсной последовательности DWI. Основными инструментами статистического анализа были пакеты специализированного программного обеспечения CONN-TOOLBOX на основе Matlab и DSI Studio.

Результаты клинико-нейропсихологического исследования и оценки качества жизни

Клинико-неврологические характеристики исследуемых клинических групп пациентов с ХГБН до лечения не имели статистически значимой разницы – данные выборки однородны (Таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика клинических данных основной группы и группы сравнения до начала лечения ( $p > 0,05$ )

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

Все пациенты основной группы и группы сравнения предъявляли жалобы, характерные для ХГБН. 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.

В результате проведенного лечения у пациентов обеих групп наблюдалось статистически значимое снижение ( $p < 0,05$ ) числа дней с головной болью и ее влияния на повседневную жизнь. Отмечалось значимое снижение ( $p < 0,05$ ) числа дней с применением анальгетиков пациентами (Рисунок 1). В основной группе количество дней с применением анальгетиков после лечения в среднем составило  $3,5 \pm 1$ , а в группе сравнения –  $4,0 \pm 1,3$ .

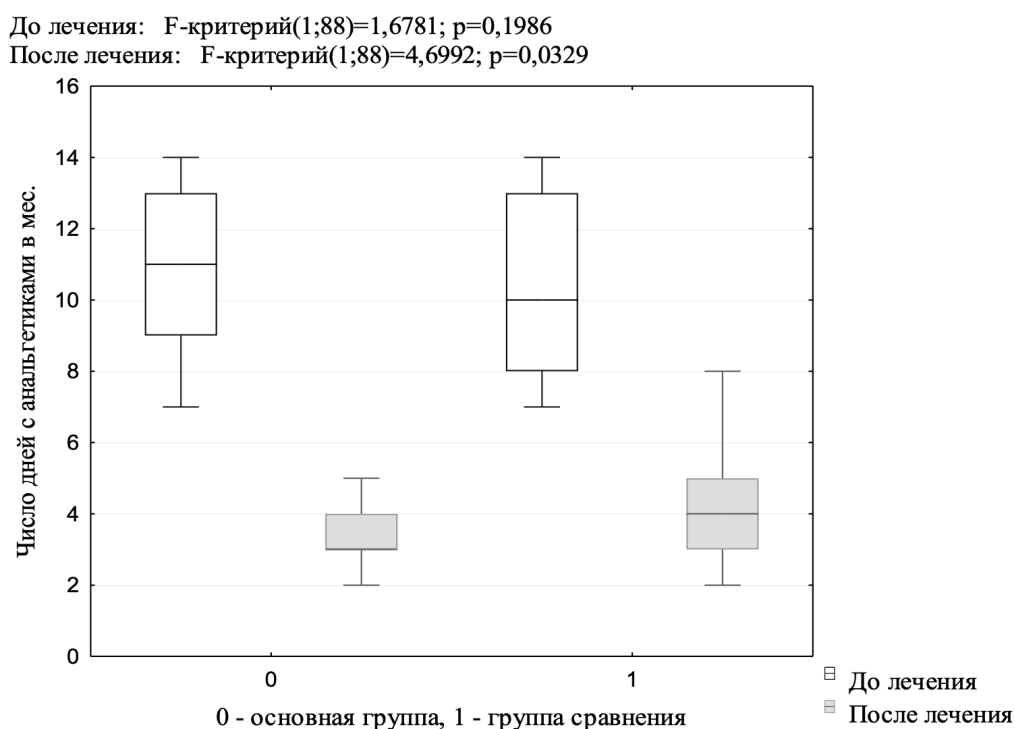


Рисунок 1 – Динамика числа дней с применением анальгетиков в месяц в основной группе и группе сравнения до и после курса лечения ( $p < 0,05$ )

После курса лечения при оценке интенсивности цефалгии по ВАШ в исследуемых группах отмечалось статистически значимое ее снижение ( $p < 0,05$ ). 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 –  $1,3 \pm 1,2$ . По данным клинико-нейропсихологического исследования отмечалось значимое улучшение ( $p < 0,05$ ) показателей психоэмоциональной составляющей и качества жизни пациентов с ХГБН (шкала Спилберга-Ханина; краткий опросник ВОЗ), что может рассматриваться как положительная динамика лечения в обеих клинических группах.

В нашем исследовании при сопоставлении неврологических данных основной группы и группы сравнения до и после лечения отмечались значимые различия ( $p \leq 0,05$ ) в снижении числа дней с применением анальгетиков в месяц и более высоких показателях качества жизни в сфере психического и физического благополучия и самовосприятия, что может обуславливать снижение общего количества применяемых лекарственных средств и редукцию риска развития лекарственно-индуцированной головной боли на фоне сочетания стандартного лечения с остеопатией и улучшать его эффективность у пациентов с ХГБН.

Результаты сравнительного анализа данных МРТ между пациентами с хронической головной болью напряжения и контрольной группой

Групповое сопоставление данных фМРТп с оценкой изменений глобальной коннективности пациентов с ХГБН и контрольной группой показали статистически значимое снижение коннективности ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 2).

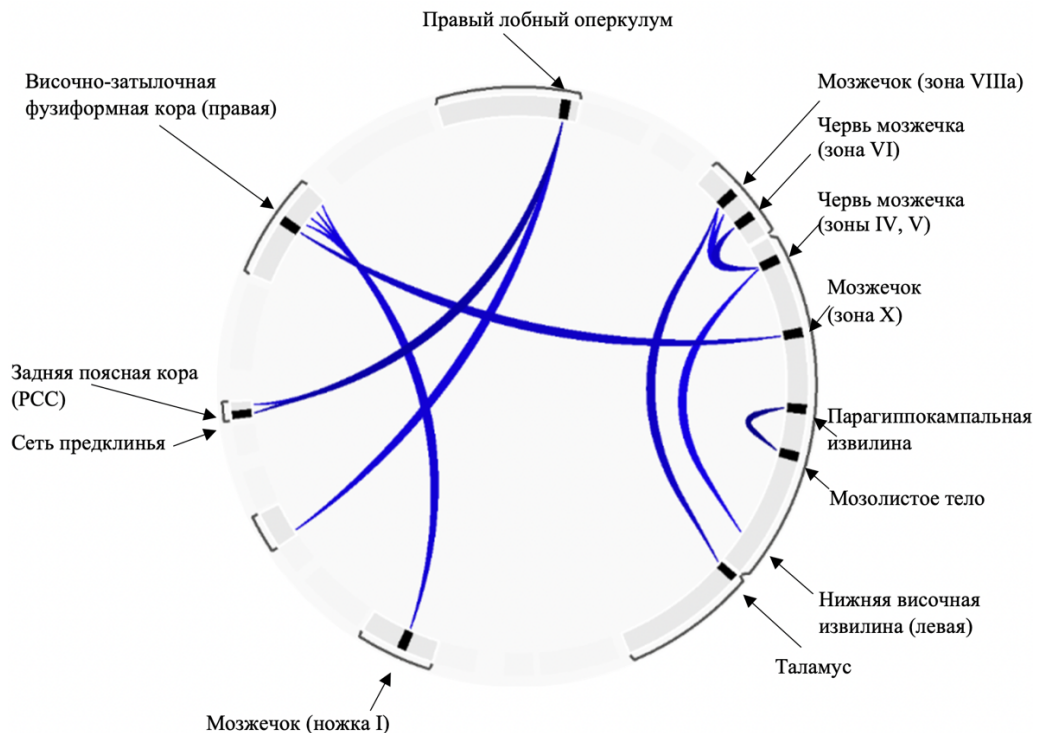


Рисунок 2 – Коннектограмма снижения функциональной активности между структурами головного мозга у пациентов с ХГБН в сравнении с контрольной группой. Синим картированы отрицательные функциональные связи ( $p < 0,001$ )

Таким образом, 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 коннективности отражают реорганизацию коннектома у пациентов с ХГБН в сравнении с контрольной группой.

При сравнительном анализе данных ДТ-МРТ пациентов с ХГБН и группы контроля получены данные анализа коннектометрии (Рисунок 3).

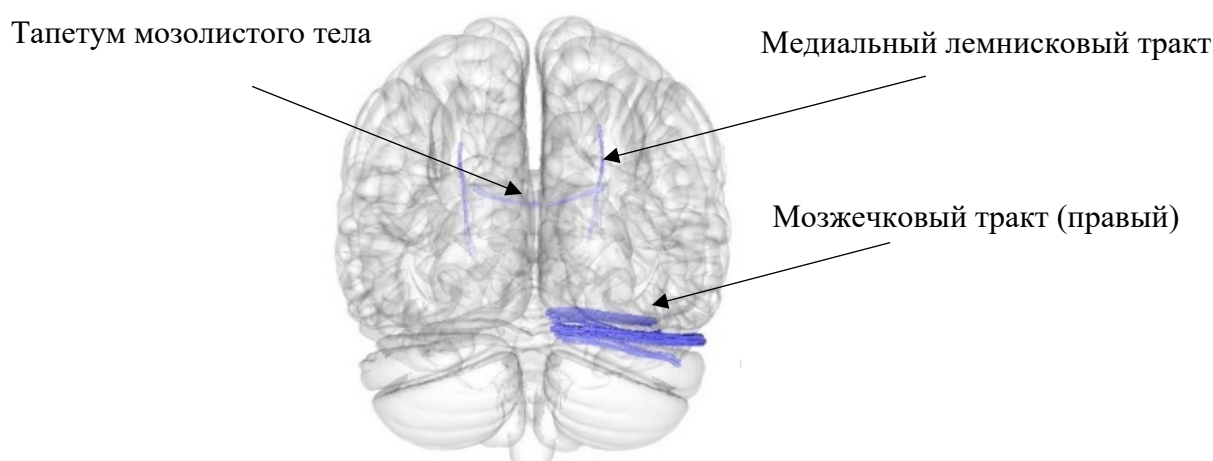


Рисунок 3 – 3D-реконструкция локализации трактов белого вещества головного мозга у пациентов с ХГБН, которые отрицательно коррелировали (синий цвет,  $FDR \leq 0,05$ ) с контрольной группой

Как видно из рисунка 3, 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 (TA) – образован перекрестными волокнами в валике мозолистого тела, которые продолжают вдоль боковой стенки височного и затылочного рогов бокового желудочка. Снижение показателя фракционной (FA) анизотропии было определено в

проводящих путях белого вещества головного мозга с отрицательной корреляцией ( $FDR \leq 0,05$ ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Показатели анизотропии у исследуемых пациентов ( $FDR \leq 0,05$ )

Проводящий путь	FA (M±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 4 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.

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

При сопоставлении данных группы сравнения, получающей только стандартное медикаментозное лечение в двух временных точках (до и через 3 месяца после курса лечения) было определено усиление функциональной активности между правыми отделами коры лобного оперкулула и левым верхним отделом латеральной затылочной коры и снижение активности между различными структурами головного мозга, которые в большей степени задействуют СППР и кортико-лимбические структуры (Таблица 5).

Таблица 5 – 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

Продолжение таблицы 5

1	2	3
Дорзальная сеть внимания – средняя височная извилина (левая) *	-3.74	0.000678
Затылочная фузиформная извилина (правая) – прилежащее ядро *	-4.78	0.000033
Кора лобного оперкулума (правое полушарие) – латеральная затылочная кора (левое полушарие)	4.26	0.000154
Фронтальная орбитальная кора (левая) – мозжечок (зона VIIa, левое полушарие) *	-4.10	0.000244

Примечание: \* - снижение активности между зонами головного мозга

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) ( $p < 0,001$ ) (Рисунок 4).

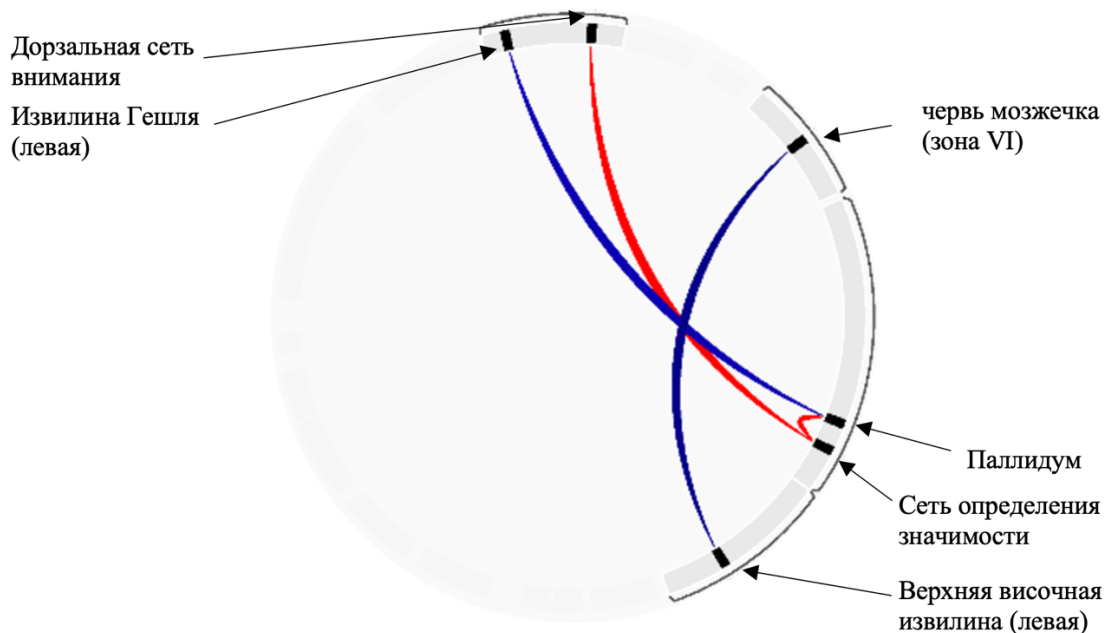


Рисунок 4 – Коннектограмма изменения функциональной связанности между структурами головного мозга у пациентов основной группы при применении стандартной медикаментозной терапии в сочетании с остеопатической коррекцией до и после курса лечения ( $p < 0,001$ )

На фоне комплексного лечения с остеопатической коррекцией определялось формирование стойких положительных функциональных связей между паллидумом и левой дорзальной сетью внимания, сетью определения значимости и левой дорзальной

сетью внимания, что коррелировало с положительной динамикой нейропсихологической неврологической оценки и может отражать нормализацию механизмов антиноцицептивной и мультисенсорной обработки, которые реорганизованы у пациентов с ХГБН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 (Yang Q., et al., 2017; Sexton C.E., et al., 2019). 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.

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 клиничко-нейропсихологической динамикой в виде более выраженного снижения числа дней с приемом анальгетиков за месяц и

более высоких показателях нейропсихологических шкал у пациентов основной группы.

Таким образом, применение комплексного подхода к лечению ХГБН с включением остеопатической коррекции повышало эффективность терапии и способствовало активации функциональных нейросетей за счет процессов нейромодуляции, 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 стволом 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 клиничко-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 приемом 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 способно необходимо для раннего выявления маркеров хронического течения головной боли напряжения и оценить эффективность проводимого лечения.

### ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие возможности развития темы диссертационной работы направлены на разработку информационных технологий Big data и внедрением машинного обучения. Рациональным подходом является также расширение научного

исследования с применением ультравысокопольных МР-томографов, обладающих индукцией магнитного поля более 3 Тесла.

Актуальным является изучение возможностей МР-перфузии, МР-морфометрии и 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лепёхина, А.С. Применение магнитно-резонансной томографии в изучении коннектома головного мозга у пациентов с хронической головной болью напряжения / А.С. Лепёхина, М.Л. Поспелова, А.Г. Левчук и соавт. // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – Т. 11, № 1 (s). – С. 27.

2. Лепёхина, А.С. Магнитно-резонансная томография в оценке функциональных связей головного мозга при применении разных методов лечения у пациентов с хронической головной болью напряжения / А.С. Лепёхина // Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – Т. 11. – № 1 (s). – С. 26.

3. Лепёхина, А.С. Изучение «болевого коннектома» у пациентов с хроническими головными болями напряжения на фоне остеопатической коррекции / А.С. Лепёхина, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Вестник Военно-медицинской академии. – 2020. – Приложение 3 (71). – С. 74-76.

4. Лепёхина, А.С. Возможности современных методов нейровизуализации в оценке эффективности остеопатической манипуляции у пациенток с хроническими головными болями напряжения / А.С. Лепёхина, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2020. – № 4. – С. 104-112.

5. Lepekina, A. Functional Connectivity Assessment in Patients with Chronic-type Tension Headaches after Applying Osteopathic Correction / A.V. Fokin, M.L Pospelova, A. Lepekina et al. // In Proceedings of the 14th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies. – 2021 – Vol. 1. – P. 249-254.

6. Лепёхина, А.С. Клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики функциональной коннективности головного мозга у пациентов с хронической

головной болью напряжения / А.С. Лепёхина, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. – № 3. – С. 144-154.

7. Лепёхина, А.С. Клинико-нейропсихологическая оценка эффективности остеопатической коррекции пациентов с хронической головной болью напряжения / А.А. Касумова, М.Л. Поспелова, А.С. Лепёхина и соавт. // **Современные проблемы науки и образования.** – 2021. – № 4. – С. 32-42.

8. Лепёхина, А.С. Головная боль напряжения. Состояние проблемы, новые аспекты этиопатогенеза, возможности нейровизуализации, немедикаментозные методы лечения (обзор литературы) / А.С. Лепёхина, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Трансляционная медицина.** – 2020. – Т.7, № 2. – С. 6-11.

9. Лепёхина, А.С. Перспективы развития в нейровизуализации хронической головной боли напряжения / А.С. Лепёхина // **Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов.** – СПб, 2021. – С. 124.

10. Лепёхина, А.С. Роль функциональной магнитно-резонансной томографии в изучении коннектома у пациентов хронической головной боли напряжения / А.С. Лепёхина, М.Л. Поспелова, А.Г. Левчук и соавт. // **Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов.** – СПб, 2021. – С. 125.

11. Лепёхина, А.С. Особенности коннективности головного мозга при применении остеопатической техники на фоне стандартной медикаментозной терапии у пациентов с хронической головной болью напряжения / А.С. Лепёхина // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2022. – Т. 13, № 1 (s). – С. 27.

12. Лепёхина, А.С. Оценка изменений функциональной коннективности головного мозга у пациентов с хронической головной болью напряжения / А.С. Лепёхина, М.Л. Поспелова, А.Г. Левчук и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2022. – Т. 13, № 1 (s). – С. 27.

13. Лепёхина, А.С. Определение реорганизации рабочих сетей покоя на фоне лечения у пациентов с хронической головной болью напряжения / А.С. Лепёхина, М.Л. Поспелова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Трансляционная медицина.** – 2022. – Приложение 1. – С. 193.

14. Лепёхина, А.С. Нейровизуализационная оценка функциональных связей головного мозга на фоне лечения хронической головной боли напряжения с



применением остеопатической коррекции / А.С. Лепёхина, М.Л. Пospelова, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Материалы XVI Всероссийского национального конгресса Лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022» – 2022. – С. 13.

15. Лепёхина, А.С. Способ оценки эффективности остеопатической манипуляции при лечении больных с хронической головной болью напряжения: Патент **2740331** / М.Л. Пospelова, Д.В. Писковацков, А.С. Лепёхина и соавт. // Бюллетень **Изобретения. Полезные модели.** – 2021. – № 2. – С. 1-12.

16. Лепёхина, А.С. Коннектом. Взгляд невролога и врача лучевой диагностики: учебное пособие / М.Л. Пospelова, А.Ю. Ефимцев, А.С. Лепёхина и соавт. – СПб: ООО «Андрей Буровский». – 2021. – 38 с.

17. Лепёхина, А.С. Нейросети – основа таргетной терапии неврологических заболеваний / М.Л. Пospelова, Т.М. Алексеева, А.С. Лепёхина и соавт. – СПб: ООО «Инфо-ра». – 2020. – С.729-749.

## 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