

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТЕОПАТИЧЕСКОЙ МАНИПУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМИ ГОЛОВНЫМИ БОЛЯМИ НАПРЯЖЕНИЯ

Лепёхина А.С.¹, Пospelова М.Л.¹, Ефимцев А.Ю.¹, Буккиева Т.А.¹, Левчук А.Г.¹, Писковацков Д.В.², Ефимова М.Ю.¹, Алексеева Т.М.¹, Труфанов Г.Е.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, e-mail: anna20.04.1994@yandex.ru;

²Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

Исследование механизмов нейропластичности и выявление изменения коннектома у пациентов с головными болями напряжения актуальны для изучения этиопатогенеза данного вида болей, диагностики развития когнитивных и психоневрологических нарушений, оценки эффективности лечения. На данный момент для лечения головных болей напряжения используют медикаментозные и немедикаментозные методы. Не изучены эффекты остеопатической манипуляции (краниосакральной терапии) при головных болях напряжения с точки зрения парадигмы болевого коннектома. Целью работы являлось изучение изменений коннектома у пациентов с головными болями напряжения при проведении остеопатической манипуляции. Обследованы 24 женщины (в возрасте от 24 до 43 лет, средний возраст $33 \pm 0,5$ года) с головными болями напряжения. Пациентам проводилась остеопатическая манипуляция и в дальнейшем назначался курс лечения с применением остеопатической коррекции, состоящий из 3–5 сеансов краниосакральной терапии по индивидуальным показаниям. Одним из методов нейровизуализации, который применяется для оценки функционирования головного мозга, является функциональная МРТ. До начала остеопатической манипуляции оценивались жалобы, проводилось анкетирование пациентов. Всем больным была выполнена фМРТ покоя до первой остеопатической манипуляции и сразу после ее проведения. При применении однократной остеопатической коррекции у пациентов с головными болями напряжения были выявлены изменения функциональных связей медиальной префронтальной коры с другими зонами головного мозга. Изучение функциональных связей определяет потенциально новые подходы для исследования интегративного функционирования головного мозга в норме и при головных болях напряжения, для изучения звеньев патогенеза этой патологии. Остеопатическая манипуляция меняла функциональные связи в головном мозге пациентов с головными болями напряжения, т.е. влияла на состояние болевого коннектома.

Ключевые слова: головная боль напряжения, остеопатия, функциональная МРТ, коннектом, функциональные связи.

POSSIBILITIES OF NEUROIMAGING WHEN USING NON-DRUG THERAPIES IN PATIENTS WITH TENSION HEADACHES

Lepekhina A.S.¹, Efimtsev A.Y.¹, Pospelova M.L.¹, Bukkieva T.A.¹, Levchuk A.G.¹, Piscovatskov D.V.², Efimova M.Yu.¹, Alekseeva T.M.¹, Trufanov G.E.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, e-mail: anna20.04.1994@yandex.ru;

²Research Institute of obstetrics, gynecology and reproduction. D. O. Otta, St. Petersburg

The study of neuroplasticity mechanisms and detection of connectome changes in patients with tension headaches is relevant for studying the etiopathogenesis of this type of pain, diagnosing the development of cognitive and psychoneurological disorders, and evaluating the effectiveness of treatment. Currently, medication and non-medication methods are used to treat tension headaches. The effects of osteopathic manipulation (craniosacral therapy) in tension headaches have not been studied from the point of view of the pain connectome paradigm. The aim of the work was to study changes in the connectome in patients with tension headaches during osteopathic manipulation. We examined 24 female patients (aged 24–43 years, average age 33 ± 0.5 years) with tension headaches. Patients were subjected to osteopathic manipulation and further prescribed a course of treatment with the use of osteopathic correction, consisting of 3–5 sessions of craniosacral therapy for individual indications. One of the methods of neuroimaging that is used to assess the functioning of the brain is functional MRI. Before the beginning of osteopathic manipulation, complaints were evaluated and patients were surveyed. All patients underwent rest fMRI before and immediately after the first osteopathic manipulation. When applying a single osteopathic correction in patients with tension headaches, changes in the functional connections of the medial prefrontal cortex with other areas of the brain were detected. The study of functional connections provides potentially new approaches for investigating the integrative functioning of the brain in normal and

tension headaches, and for studying the links in the pathogenesis of this pathology. Osteopathic manipulation changed the functional connections in the brain of patients with tension headaches, i.e. it affected the States of the pain connectome.

Keywords: tension headache, osteopathy, functional MRI, connectome, functional connectivity.

В настоящее время в терапии головной боли напряжения имеет место чрезмерное употребление медикаментозных препаратов, поэтому актуален мультимодальный подход, основанный на разумном сочетании фармакотерапевтических и немедикаментозных методов воздействия.

Одна из наиболее перспективных методик немедикаментозной коррекции головных болей напряжения – мануальная. Мануальная терапия – система методов, направленных на устранение патобиомеханических нарушений ручными воздействиями на структуры черепа, позвоночного столба, мышечно-суставной аппарат. Остеопатия – разновидность мануальных методик, основанная на теории краниосакрального ритма. Краниосакральный ритм складывается из движений массы головного мозга, колебаний ликвора, подвижности костей черепа, реципрокных мембран и крестца [1]. Краниальная остеопатия основана на понимании совместного функционирования цереброваскулярной и ликвородинамической систем. При данной методике учитываются взаимодействие позвоночника, крестца, костей черепной коробки, оболочек спинного и головного мозга и циркуляция спинномозговой жидкости как первичного дыхательного механизма или краниосакрального ритма. Благодаря воздействию на этот механизм устраняется натяжение мозговых оболочек, улучшается ликвородинамика [2].

В отечественной и зарубежной литературе встречаются работы, посвященные эффективному применению краниосакральной терапии в лечении хронической ГБН, но методы оценки результата лечения достаточно субъективные. Так, в работе Д.В. Мирошниченко и соавт. [3] 108 пациентам с хронической головной болью напряжения проводили 4–8 остеопатических манипуляций с частотой 1–2 раза в неделю, оценивая эффективность метода только с помощью шкалы ВАШ, что является субъективным методом валидизации. В исследовании Н.А. Чуговой и соавт. [4] у 63 больных с хронической ГБН, разделенных на 2 группы (медикаментозная терапия в сочетании с остеопатической коррекцией – 7–10 ежедневных сеансов и только медикаментозная терапия), исследовали эффективность лечения с помощью шкалы ВАШ и по снижению выраженности тревожно-депрессивного синдрома, что в настоящее время является низковалидным подходом.

В медицинской науке XXI в. расширяется представление о механизмах неврологических заболеваний благодаря изучению функциональных связей (коннектома) головного мозга. Внедрение новых методов нейровизуализации, в частности

функциональной МРТ, позволяющих объективно оценивать нейрональную активность, дает возможность выявлять изменения на уровне коннектома при различных неврологических и психиатрических заболеваниях.

При изучении патогенеза хронических болевых синдромов центрального генеза большое внимание уделяется функциональным связям и топологическому принципу, который лежит в основе функционирования коннектома: скорость передачи информации, согласно этому принципу, определяется не столько анатомией церебральных структур, сколько местом расположения ключевых точек и структурой коннектома. Общие изменения при хронических болевых синдромах были выявлены в префронтальных областях, передней инсулярной коре, коре поясной извилины, базальных ганглиях, таламусе, периакведуктальном сером веществе, пост- и прецентральных извилинах и нижней теменной доле. Данные зоны головного мозга являются ключевыми точками «динамического болевого коннектома», входящими в состав сети определения значимости и ряда соматосенсорных сетей, являясь универсальными при различных видах хронической боли [5].

В настоящее время отсутствуют полноценные работы, посвященные исследованию динамики функциональных связей, нейропластичности на фоне применения остеопатической манипуляции у пациентов с хронической головной болью напряжения. Выявление изменений коннектома на фоне остеопатического лечения представляется актуальным в формировании современного взгляда на этиологию и патогенез ГБН и дает возможность для разработки максимально эффективного алгоритма помощи пациентам [6, 7].

Целью работы явилось нейровизуализационное изучение применения однократной остеопатической манипуляции у пациентов с хроническими головными болями напряжения.

Материалы и методы исследования

Было проведено открытое одноцентровое неконтролируемое исследование состояния коннектома (рабочих сетей покоя) у пациентов с головными болями напряжения на фоне курса лечения остеопатическими методиками. Исследование было осуществлено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации.

Под нашим наблюдением были 24 пациентки (в возрасте от 24 до 43 лет, средний возраст – $33 \pm 0,5$ года) с хроническими головными болями напряжения, длительностью заболевания от 1 года до 18 лет (средняя длительность – $4,4 \pm 0,7$ года). Другие причины головной боли были исключены.

Диагноз головной боли напряжения был поставлен на основании анамнеза и жалоб. Все пациенты жаловались на приступообразные и/или постоянные головные боли одно- или двухсторонней локализации ноющего (41%), пульсирующего характера слабой (23%) и умеренной (36%) интенсивности. Головные боли чаще были двухсторонней локализации,

носили давящий / сжимающий / не пульсирующий характер, длительностью от 60 мин до нескольких суток, легкой или умеренной интенсивности, которая не усиливалась при обычной физической активности, боли не сопровождалась тошнотой и рвотой. Пациентки отмечали головную боль более 15 дней в месяц в течение последних 6 месяцев. Проводилось анкетирование с использованием визуальной шкалы оценки интенсивности головной боли (рис. 1).



Рис. 1. Визуальная шкала оценки интенсивности боли

Всем пациентам выполнялась структурная МРТ с получением T1- и T2-взвешенных изображений для исключения новообразований головного мозга, инсультов и других выраженных патологических морфологических изменений. Все пациенты подписывали информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка из протокола № 17 от 14.01.2019). Критериями исключения пациентов из исследования были: 1) наличие в анамнезе психоорганической патологии, эпилепсии, опухолей головного мозга, травм головного и спинного мозга; 2) наличие тяжелой сопутствующей патологии (обострение ревматизма, острые инфекции, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, кардиомиопатии с тромбоэмболией в артерии головного мозга, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность 3–4-й степени тяжести, болезни крови); 3) одновременный прием пациентами препаратов, способных исказить результаты лечения (анксиолитиков, антидепрессантов, барбитуратов, препаратов лития, наркотических анальгетиков, резерпина).

Всем пациенткам была выполнена функциональная МРТ покоя в 2 временных точках – до и через 10 мин после применения первой остеопатической техники. Были собраны данные импульсной последовательности T1-взвешенного градиентного эха (MPRAGE – Magnetization Prepared Rapid Acquired Gradient Echoes – градиентное эхо с подготовкой магнетизации и быстрым сбором) для совмещения данных фМРТ с анатомическими

структурами головного мозга, толщина среза – 4,5 мм, количество срезов – 29, количество повторений – 120, время сканирования – 6 мин. Основными особенностями этой последовательности являются ее высокая разрешающая способность и изотропный воксель объемом 0,8 мм³. Пациенты были проинструктированы лежать с открытыми глазами, без фиксации взора. Таким образом, для всех были одинаковые условия состояния покоя, и это оказывало минимальное влияние на зрительную и слуховую рабочие сети головного мозга.

Пациентам проводили остеопатическую манипуляцию, далее проводился курс лечения с помощью остеопатической коррекции, состоящий из 3–5 сеансов краниосакральной терапии по индивидуальным показаниям.

Для статистического анализа использовался непараметрический критерий Мак-Немара для зависимых бинарных показателей. Статистическая обработка и оценка результатов данных фМРТ в покое осуществлялись с использованием программного пакета CONN v.18 (Functional connectivity toolbox), который позволяет определить взаимосвязи между различными отделами головного мозга, провести статистическое картирование зон активации, определить структуры различных сетей покоя и рабочих функциональных сетей головного мозга. Плагин CONN v.18, работающий на базе программы MATLAB, позволяет провести индивидуальный и межгрупповой анализ сети пассивного режима работы головного мозга. Использовали анализ roi-to-roi и seed-to-voxel на основе выбора зоны интереса. В дальнейшем проводились постпроцессинг и анализ полученных данных.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам исследования после применения остеопатических манипуляций по данным фМРТ в покое отмечались значимые изменения функциональной коннективности головного мозга. При выполнении остеопатической коррекции происходит функциональная реорганизация нейронных сетей с вовлечением в первую очередь сети пассивного режима работы мозга (СПРР). Выбор МПФК в качестве ключевой точки в исследовании обусловлен ее значением как одного из центральных звеньев в СПРР.

При выборе медиальной префронтальной коры (МПФК) в качестве зоны интереса в правом полушарии определено усиление положительной функциональной связи с правой парагиппокампальной извилиной. В левом полушарии отмечались усиление положительной функциональной связи со скорлупой и ослабление отрицательной функциональной связи с верхней левой теменной областью.

Получены данные функциональной МРТ при сравнении состояния в покое до и сразу после остеопатической манипуляции: при выполнении межгруппового статистического анализа ($p < 0,005$) (two-sample t-test, seed-to-voxel) представлен результат межгруппового сравнения, который демонстрирует изменения активности (таблица).

Результаты фМРТ в покое до и сразу после остеопатической манипуляции.

Межгрупповой анализ

Рабочая сеть покоя: медиальная префронтальная кора	
Область исследования	Статистический показатель, T
Верхняя теменная область, левая	-3,13
Парагиппокампальная извилина, правая	2,43
Скорлупа	-2,16

На рисунке 2 приведено схематическое изображение данных межгруппового анализа: демонстрируется, как связана МПФК с другими областями исследования, где отмечаются более выраженная активность в парагиппокампальной извилине и снижение активности в верхней теменной области и скорлупе.

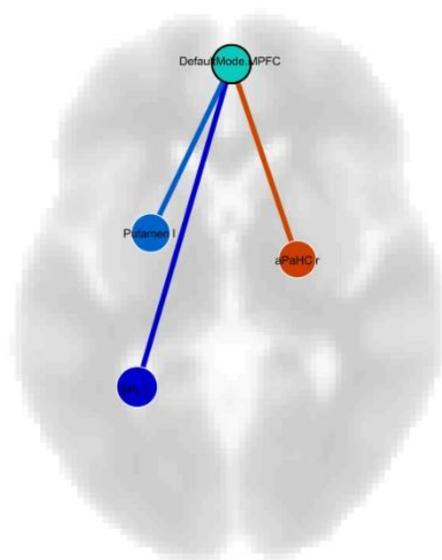


Рис. 2. Результаты фМРТ в покое до и сразу после остеопатической манипуляции.

Межгрупповой анализ. Схематические данные

По последним данным парагиппокампальная извилина является промежуточным звеном СПРР, связывающим МПФК с лимбической системой и участвующим в процессах памяти и системы внутреннего вознаграждения [8]. Усиление положительной функциональной связи МПФК с парагиппокампальной извилиной в правом полушарии у пациентов с ГБН после выполнения остеопатической манипуляции, выявленное в нашем исследовании, может свидетельствовать об активации функционального пути СПРР, связанного с положительным эмоциональным ответом в системе вознаграждения.

В левом полушарии отмечались усиление положительной функциональной связи со скорлупой и ослабление отрицательной функциональной связи с верхней левой теменной областью. Верхняя теменная кора является частью обширной зоны предклинья, которая наряду с МПФК служит одним из важных звеньев СПРР, вовлеченных в процессы внимания, обработки сенсоромоторных сигналов. Изменение функциональных связей между МПФК 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 МПФК с этой областью может свидетельствовать об активации данной сети.

Ухудшения состояния пациентов, побочных реакций на фоне применения остеопатических техник у пациентов с хроническими головными болями напряжения в ходе лечения не было.

Данные наблюдения требуют дальнейшего более подробного изучения на больших выборках пациентов с ГБН с целью определения общего паттерна изменений функциональной активности нейронных сетей головного мозга, происходящих после выполнения остеопатических методик.

Заключение

На сегодняшний день количество полноценных исследований по изменению функциональных связей головного мозга у пациентов с ГБН ограничено, что делает данное направление еще более актуальным.

В текущем исследовании была показана важность оценки функциональных связей, обеспечивающих взаимодействие структур головного мозга, для изучения звеньев патогенеза ГБН. Были выявлены изменения функциональной коннективности сети пассивного режима работы мозга у пациентов с головными болями напряжения после применения остеопатической манипуляции, которые требуют дальнейшего изучения. Результаты исследования функциональных сетей головного мозга у пациентов с ГБН позволят расширить представление о патогенезе данного вида головных болей и усовершенствовать применяемые схемы лечения пациентов.

Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГБН – головная боль напряжения

ХГБН – хроническая головная боль напряжения

МПФК – медиальная префронтальная кора

СПРР – сеть пассивного режима работы мозга

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

Список литературы

1. Остеопатия. Методические рекомендации утв. Минздравом РФ от 27.10.2003, № 2003/74.
2. Бредихин А.В., Бредихин К.А., Чеха О.А. Краниосакральная система, ее компоненты и признаки дисфункции // Медицинские новости. 2014. Т. 11. № 242. С. 43-49.
3. Мирошниченко Д.Б., Рачин А.П., Мохов Д.Е. Остеопатический алгоритм лечения хронической головной боли напряжения // Практическая медицина. 2017. Т. 1. № 102. С. 114-118.
4. Чугунова Н.А., Воронцова Е.В., Толмачева Г.В. Хроническая головная боль напряжения: пути решения проблемы // Трудный пациент. 2018. Т. 16. № 10. С. 38-42. DOI: 10.24411/2074-1995-2018-10019.
5. Cauda F., Palermo S., Costa T., Torta R., Duca S., Vercelli U., Geminiani G., Torta D. Gray matter alterations in chronic pain. A network-oriented meta-analytic approach. *Neuroimage Clin.* 2014. no. 4. P. 676• 686. DOI:10.1016/j.nicl.2014.04.007.
6. Лепёхина А.С., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю., Левчук А.Г., Труфанов Г.Е., Алексеева Т.М., Писковацков Д.В. Головная боль напряжения. Состояние проблемы, новые аспекты этиопатогенеза, возможности нейровизуализации, немедикаментозные методы лечения (обзор литературы) // Трансляционная медицина. 2020. Т.7. № 2. С. 6-11. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-6-11.
7. Лебедева Н.Н., Майорова Л.А., Каримова Е.Д., Казимирова Е.А. Коннектомика: нейрофизиология, достижения и перспективы // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 3. С. 17–45.
8. Ward A.M., Schultz A.P., Huijbers W., Van Dijk K.R., Hedden T., Sperling R.A. The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system. *Hum Brain Mapp.* 2014. vol. 35. no.3. P. 1061• 1073. DOI: 10.1002/hbm.22234.