

КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ СОПОСТАВЛЕНИЕ ДИНАМИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ КОННЕКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ

Лепёхина А.С.¹, Пospelова М.Л.¹, Ефимцев А.Ю.¹, Воронин А.С.¹, Касумова А.А.¹, Чегина Д.С.¹, Штенцель Р.Э.¹, Алексеева Т.М.¹, Писковацков Д.В.², Прокофьев М.С.³

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;

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Псковский государственный университет», Псков

Цель исследования: клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики изменений болевого коннектома на фоне применения остеопатической коррекции у пациентов с хронической головной болью напряжения (ХГБН). Проведен анализ 24 пациентов с ХГБН в соответствии с МКГБ-3 (2018), в возрасте от 23 до 44 лет. Пациентам проводилась функциональная МРТ в покое перед, после одной остеопатической манипуляции и после курса остеопатической коррекции (3-5 сеансов краниосакральной терапии, длительностью 2,5 месяца). Оценивались жалобы, проводилось анкетирование больных для оценки интенсивности головной боли и ее влияния на разные сферы жизни, качество жизни, ситуативной и личностной тревожности до и после терапии. При применении как однократной остеопатической коррекции, так и после курса остеопатического лечения у пациентов с ХГБН наблюдалось различие функциональных связей медиальной префронтальной коры с другими областями головного мозга, улучшение состояния больных как при субъективной оценке жалоб, так и при объективной оценке их состояния по шкалам. Применение методов статистического анализа нейровизуализационных данных, в частности фМРТ в покое, позволило увидеть различия объективно с помощью картирования разными цветами с применением цветовых шкал, что значительно упрощает весь аналитический процесс. Клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики изменений болевого коннектома на фоне применения остеопатической коррекции у пациентов с ХГБН дает потенциально новые подходы диагностики и лечения болевого синдрома. Определены изменения функциональной связанности сети определения значимости и сети пассивного режима работы (СПРР) у больных хронической головной болью напряжения до и после лечения, включающего применение остеопатической техники, которые коррелировали с положительной клинической картиной.

Ключевые слова: хроническая головная боль напряжения, остеопатическая коррекция, функциональная МРТ в покое, коннектом.

CLINICAL AND NEUROIMAGING COMPARISON OF THE DYNAMICS OF FUNCTIONAL BRAIN CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC TENSION HEADACHE

Lepekhina A.S.¹, Pospelova M.L.¹, Efimtsev A.Y.¹, Voronin A.S.¹, Kasumova A.A.¹, Chagina D.S.¹, Stenzel R.E.¹, Alekseeva T.M.¹, Piskovatskov D.V.², Prokofiev M.S.³

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;

³Pskov State University, Pskov

Aims: clinical and neuroimaging comparison of the dynamics of alterations in the functional connectivity against the background of osteopathy in patients who suffered from chronic tension-type headaches. We examined 24 patients with chronic tension headaches in accordance with ICGB-3 (2018), aged 24 to 43 years. Patients underwent functional MRI at rest before, immediately after osteopathic manipulation and after a course of osteopathic correction (3-5 sessions of craniosacral therapy, lasting 2.5 months). Complaints were evaluated and patients were surveyed to assess the intensity of headache and its impact on different areas of life, quality of life, situational and personal anxiety before and after therapy. Alterations in the functional connections (FC) of the medial prefrontal cortex with different regions the brain were detected in patients with chronic tension headaches when using both a single osteopathic correction and after a course of osteopathic treatment. There was an improvement in the condition of patients both in the subjective assessment of complaints and in the objective assessment of their condition on scales. The use of methods for statistical analysis of neuroimaging data, in particular fMRI at rest, made it possible to see the differences objectively by mapping different colors using color scales, which greatly simplifies the entire analytical process. Clinical and neuroimaging comparison of the dynamics of changes in the pain connectome against the background of

osteopathic correction in patients with chronic tension headaches provides potentially new approaches to the diagnosis and therapy of chronic pain syndrome. Changes in the FC of the passive mode network and the brain significance network in patients with chronic headaches after osteopathy were found to correlate with a positive clinical picture.

Keyword: chronic tension-type headache, osteopathic correction, resting-state functional MRI, connectome.

Среди всех видов головной боли ведущая роль принадлежит головной боли напряжения (ГБН), распространенность которой среди населения составляет до 45-64%, при этом на хроническую ГБН приходится 1,7–4% [1-3]. Хроническая головная боль (ХГБН) напряжения является серьезной медико-социальной проблемой, приводящей к снижению трудоспособности и качества жизни пациентов. Доказано, что в этиопатогенезе ГБН участвуют обширные нейронные сети, которые могут выходить за пределы соматосенсорной системы (ее центральных отделов) [4]. Следует отметить, что лечение хронической ХГБН зачастую включает чрезмерное количество медикаментозных средств, поэтому тактика ведения пациентов с включением немедикаментозных методов лечения является перспективной.

На сегодняшний день представлены исследования, в которых отмечается уменьшение болевой чувствительности и интенсивности боли после лечения с применением остеопатических техник [5; 6]. Основными понятиями остеопатии являются краниосакральный ритм, нейромышечные рефлекторные механизмы, суставная биомеханика и натяжение мембран (мембран мозга и миофасциального аппарата) [7]. Остеопатическая коррекция направлена на определенные звенья патогенеза хронической ГБН: эмоционально-аффективные нарушения, респираторно-циркуляторные, биомеханические и невральные соматические дисфункции, функциональные состояния сегментарных и супрасегментарных структур ноцицептивной и антиноцицептивной систем, а также активные зоны ноцицептивной афферентации [8].

На данный момент теория «болевого матрицы», существовавшая ранее, подверглась изменениям по причине выделения так называемого динамического болевого коннектома – динамической совокупности нейронных сетей, участвующих в восприятии, обработке и трансформации болевого сигнала [9]. В частности, к таким сетям относится СПРР, сеть определения значимости, а также соматосенсорные сети и сети внимания, в состав которых входят множество взаимосвязанных между собой структур головного мозга [10; 11].

Существует ряд исследований по выделению динамического болевого коннектома, в которых благодаря применению фМРТ анализируются изменения субъективных характеристик хронической боли, происходящих одновременно с изменением функциональной связанности [12-15]. В исследовании Valiki M.N. в группах пациентов с хроническим болевым синдромом наблюдалось снижение коннективности медиальной префронтальной коры (МПФК) с задними составляющими СПРР и увеличение коннективности с островковой корой, причем данные изменения были пропорциональны интенсивности боли [16].

Одной из серьезных проблем современной альгологии, является объективизация

интенсивности боли и эффективности противоболевого лечения. Помимо субъективной оценки по шкалам боли, обладающим низкой валидностью, производятся попытки разработки методов объективного измерения интенсивности головной боли напряжения на фоне лечения – путем определения концентрации серотонина в плазме крови пациентов или изучением латентности P300, но данные подходы трудновоспроизводимы и также обладают низкой валидностью [17]. Наиболее объективный и валидный анализ связей между различными зонами головного мозга и оценка нейронных рабочих сетей возможен с помощью функциональной МРТ в покое, которая используется для оценки эффективности методов доказательной медицины (фармакологических, нейрохирургических).

В настоящее время вопрос, посвященный изучению нейропластичности у пациентов с ХГБН при применении остеопатической коррекции и объективно доказанной эффективности данного метода, остается малоизученным.

Цель исследования

Клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики изменений болевого коннектома на фоне применения остеопатической коррекции у пациентов с хронической головной болью напряжения.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 24 пациентки (средний возраст $32 \pm 0,7$ года), страдающие ХГБН в трех временных точках: до, сразу после первой остеопатической манипуляции и после полного курса лечения через 1,5–3 месяца. Открытое неконтролируемое одноцентровое клинико-нейровизуализационное исследование было проведено согласно принципам Хельсинкской декларации и одобрено этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (выписка из протокола № 17 от 14.01.19).

Диагноз ставился в соответствии с МКГБ – 3, средняя длительность заболевания $4,5 \pm 0,5$ г.

В анамнезе отмечались жалобы на головные боли, чаще двухсторонней локализации, умеренной интенсивности (35%) или слабой (23%), ноющего (42%) характера, длительностью от часа до нескольких суток. Боль определялась более 15 дней в месяц в течение последнего полугодия.

Пациентам проводился курс остеопатической коррекции (краниосакральной терапии) в количестве 3-5 сеансов в течение 2,5 месяцев.

Оценивалась интенсивность боли (визуальная аналоговая шкала (ВАШ)), тревожность (шкала ситуативной и личностной тревожности Спилбергера-Ханина), влияние головной боли на разные сферы жизни (индекс влияния головной боли), качество жизни (краткий опросник Всемирной организации здравоохранения) до и после курса остеопатической коррекции.

Выполнялась функциональная МРТ покоя (фМРТ) в 3 точках – перед, через 10 минут после одной остеопатической техники и через 2,5 месяца после полного курса лечения. T1-взвешенное градиентное эхо служило для сопоставления полученных данных фМРТ в покое. При выполнении больные лежали, не фиксируя взор, глаза были открыты, с одинаковыми условиями состояния покоя для уменьшения воздействия на другие рабочие сети (слуховая и зрительная).

Результаты статистического анализа оценивались с помощью непараметрического критерия Мак-Немара. Исследование нейровизуализационных данных пациентов, в частности функциональной МРТ, оценивали в групповом комплексе, используя программный пакет CONN v.18. Данный плагин позволяет определить связанность различных областей головного мозга и оценить структуру как сетей покоя, так и рабочих функциональных сетей с помощью статистического выделения активных областей. Применялся межгрупповой анализ roi-to-roi и seed-to-voxel на основе выбора области интереса. Далее выполнена постпроцессовая обработка и исследование полученных данных.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным шкалы визуальной оценки интенсивности боли (ВАШ) до остеопатического лечения у 17 человек (71%) наблюдалась слабая боль, у 5 (21%) - умеренная боль, у 2 (8%) - сильная боль. После курса остеопатической коррекции у 14 из 24 человек (59%) боль отсутствовала, у 8 (33%) была слабая боль, у 2 человек (8%) наблюдалась боль умеренной интенсивности, пациенток с сильной болью не было (рис. 1).

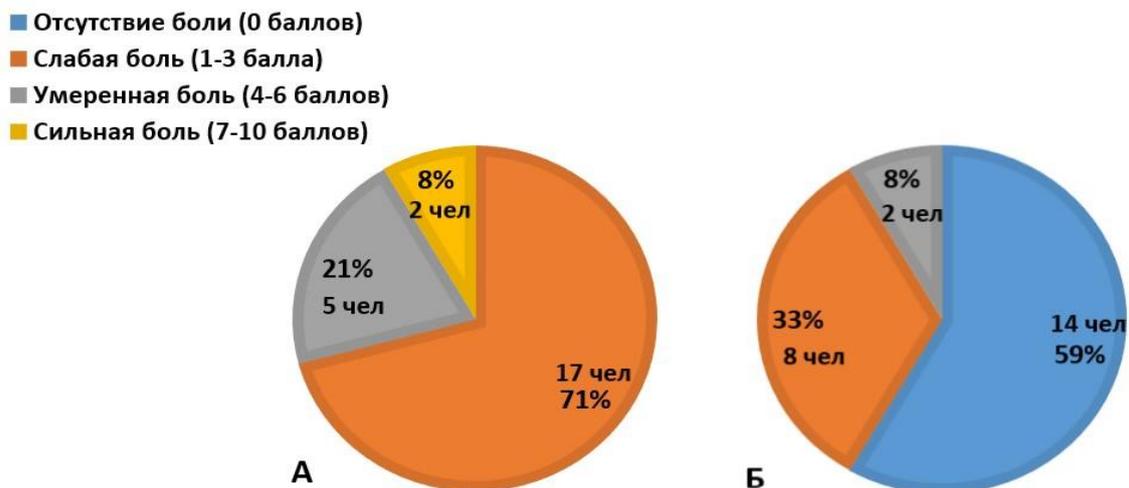


Рис. 1. Визуальная шкала определения интенсивности головной боли до (А) и после (Б) курса остеопатической коррекции

Известно, что болевые синдромы коморбидны тревоге и депрессии. Так, в нашей выборке пациентов исходно личностная тревожность была высокой у 13 человек, умеренной у 8, низкой у

3 человек. При этом при оценке ситуативной тревожности, вызванной испытанными эмоциями (чувство напряжения, беспокойство, наличие нервозности), наблюдалась обратная тенденция - низкая у 16 больных, умеренная у 8. После проведенного лечения наблюдались изменения как при оценке ситуативной тревожности (увеличилось количество человек с низким уровнем (20 пациентов), снизилось количество человек с умеренной тревожностью (4 пациента)), так и по шкале личностной тревожности (увеличилось количество больных с низкой тревожностью (19 человек), с умеренным уровнем (5 человек)) (рис. 2).

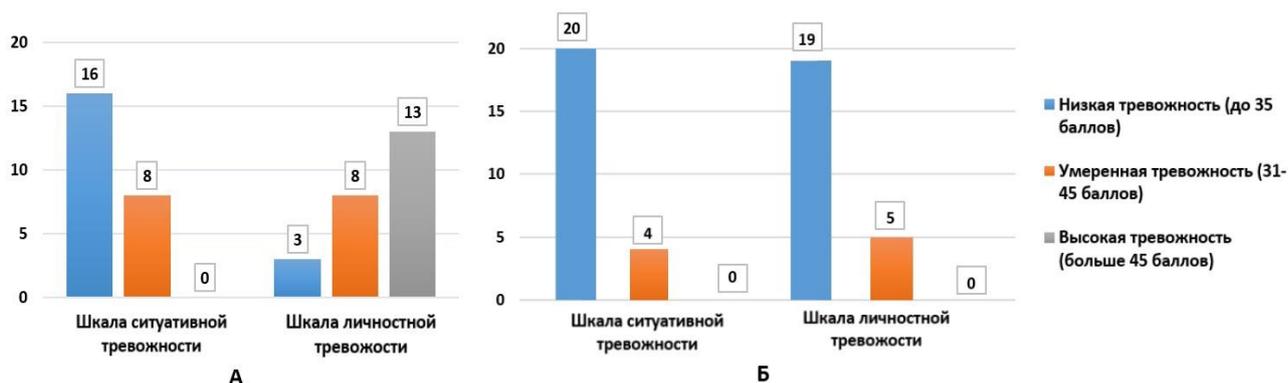


Рис. 2. Шкала тревожности Спилбергера-Ханина до (А) и после (Б) проведения остеопатической коррекции

Индекс влияния на качество жизни оценивает влияние головной боль на повседневную жизнь человека. Исходно у 5 человек (21%) наблюдалось незначительное влияние, у 10 (10%) - умеренное влияние и у 9 человек (37%) выраженное влияние головных болей на жизнь пациента. После проведения курса лечения у 8 человек (33%) отмечалось умеренное влияние головных болей, у 14 (58%) - незначительное влияние, при этом две пациентки отметили отсутствие воздействия болевого синдрома на жизнедеятельность (9%). После лечения пациенты не отмечали воздействие болевого синдрома (рис. 3).

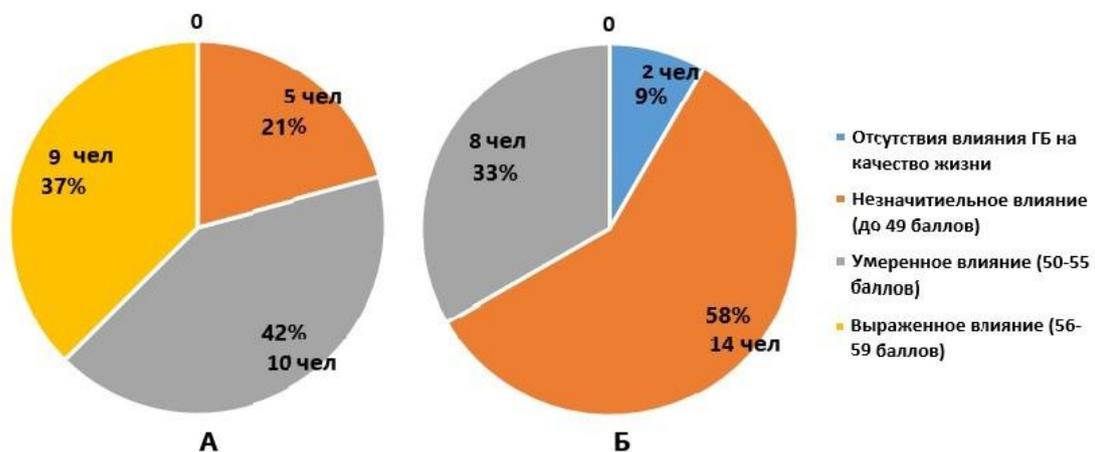


Рис. 3. Индекс влияния головной боли до (А) и после (Б) проведения остеопатической коррекции

По краткому опроснику ВОЗ в группе пациенток с ХГБН исходно наблюдалось преобладание пациентов с повышенным и средним качеством жизни, после остеопатической коррекции наблюдалось преобладание повышенного и высокого качества жизни пациентов (рис. 4).

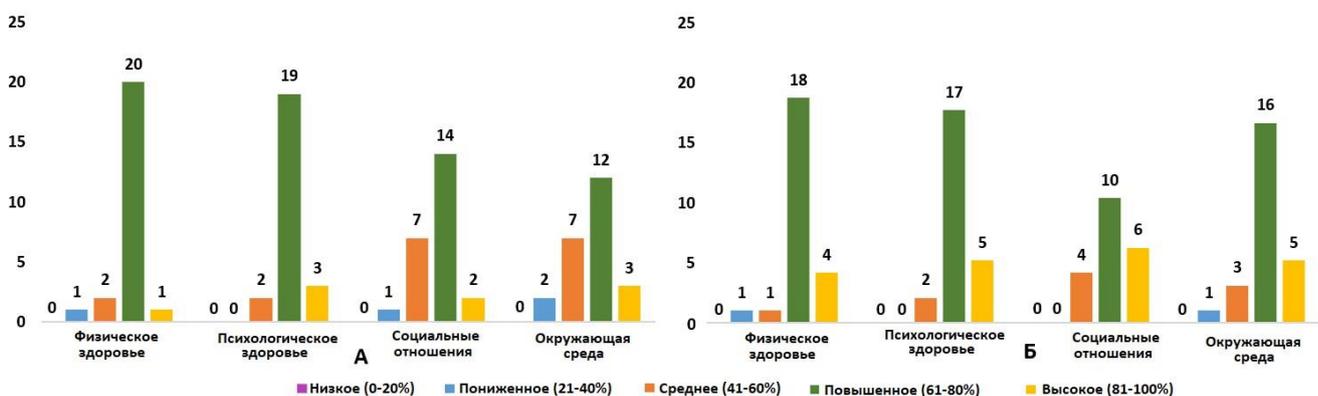


Рис. 4. Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни до (А) и после (Б) остеопатической коррекции

Таким образом, исходно пациенты испытывали ХГБН разной степени выраженности, которая влияла на качество жизни, в группе преобладали женщины с повышенной личностной тревогой. После проведенного остеопатического лечения 14 из 24 больных отметили исчезновение головной боли, остальные пациентки – снижение ее интенсивности, снизилась личностная тревожность, уменьшилось влияние головной боли на повседневную жизнь. При этом уменьшилось среднее число дней в месяц с болевым синдромом: с $17,2 \pm 1,6$ – до проведения терапии и до $2,3 \pm 0,8$ – после курса остеопатической коррекции ($p < 0,01$).

По данным функциональной МРТ в покое при выполнении межгруппового статистического сравнения ($p < 0,005$) до и сразу после первой манипуляции определена разность связанности между областями головного мозга (табл. 1).

Таблица 1

Данные межгруппового анализа функциональной МРТ в покое до и после первой остеопатической манипуляции

Медиальная префронтальная кора (МПФК)	
Зона исследования	Статистическое значение (Т)
Левая теменная область	-3,1

Правая парагиппокампальная извилина	2,4
Скорлупа	-2,2

Изображение данных статистического анализа roi-to-roi показывает МПФК и ее связь с областями головного мозга. Красным цветом картирована сильная активность, а синим – слабая в соответствующих областях (рис. 5).

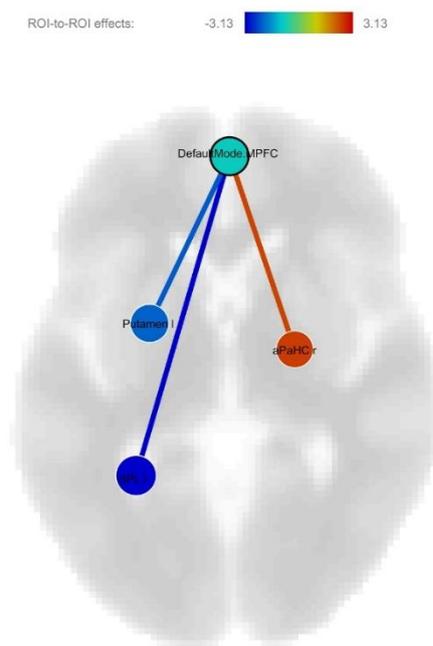


Рис. 5. Межгрупповой анализ данных фМРТ в покое на фоне первой остеопатической коррекции

Обработка данных фМРТ в покое на фоне полного курса остеопатического лечения (табл. 2) при выполнении межгруппового статистического сравнения ($p < 0,005$) демонстрировала более значимое и широкое изменение функциональной связанности между разными зонами головного мозга (табл. 2).

Таблица 2

Данные межгруппового анализа функциональной МРТ в покое до и после курса остеопатической коррекции

Медиальная префронтальная кора (МПФК)	
Зона исследования	Статистическое значение (Т)
Предклинье	-2,6

Мозжечок, левое полушарие	-2,5
Задняя часть поясной извилины	-2,5
Верхняя височная извилина, правая	2,5
Ствол головного мозга	-2,3

Данные межгруппового сравнения в виде схемы до и после курса лечения показывают более выраженную активность (красный цвет) в правой верхней височной извилине и снижение активности (синий цвет) в предклинье, левом полушарии мозжечка, задней части поясной извилины и стволе головного мозга (рис. 6).

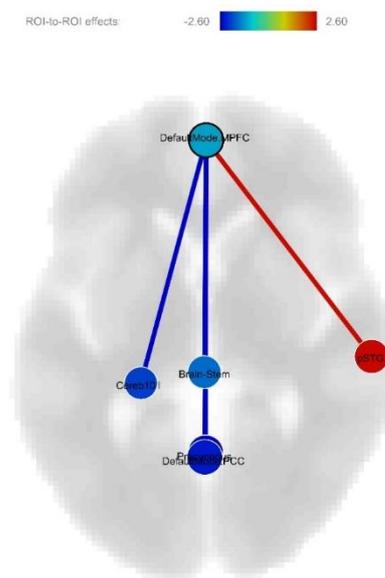


Рис. 6. Результаты межгруппового анализа функциональной МРТ в покое до и после курса остеопатической коррекции. Схематические данные

В исследовании впервые определены различия коннективности после применения однократной (первой) процедуры остеопатической коррекции у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, которые становились более распространенными, с вовлечением большего количества анатомических зон головного мозга после полного курса лечения. Применение методов статистического анализа нейровизуализационных данных, в частности фМРТ в покое, позволило увидеть различия объективно с помощью картирования разными цветами с применением цветовых шкал, что значительно упрощало весь аналитический процесс.

Эмпирически возможности остеопатических подходов в терапии головной боли

напряжения известны. В нашем исследовании пациентки отмечали уменьшение частоты и выраженности головной боли, более чем в половине случаев отмечено ее отсутствие после остеопатической коррекции, уменьшилась выраженность психоэмоциональных переживаний, улучшилось качество жизни больных. Значимо снизилось число дней с головной болью в месяц. В исследовании современные методы нейровизуализации позволили уточнить механизмы этого клинико-неврологического улучшения на фоне краниосакральной терапии и научно обосновать применение этих методов в схеме лечения пациентов с хроническим болевым синдромом.

Возможности современных методов визуализации расширяют понятия о патогенезе развития неврологических патологий с помощью исследования функциональной коннективности мозга. Применение фМРТ в покое позволяет объективно проанализировать нейрональную активность и изучить изменения при хронических головных болях напряжения.

По результатам исследования данных фМРТ в покое в 3 временных точках на фоне применения остеопатической коррекции выявлялись различия коннективности. На фоне остеопатического лечения отмечается изменение нейронных сетей, включающее сеть пассивной работы мозга (СППР). Выбор МПФК как зоны интереса основан на ее значении как центрального звена в СППР. МПФК связывает обширные зоны, такие как орбитофронтальная кора, гипоталамус, центральное серое вещество среднего мозга, миндалевидное тело, и определяет передачу соматосенсорной информации в структуры, которые отвечают за моторные и висцеральные реакции, участвуя в системе внутреннего «вознаграждения» (reward system) и отвечая за принятие решений.

Парагиппокампальная извилина (ПИ) соединяет МПФК с лимбической системой и вовлечена в процесс внутреннего вознаграждения и памяти [18; 19]. Нарастание активности МПФК с ПИ в правом полушарии на фоне остеопатического лечения может говорить об активности функционального пути СППР, который служит как положительный эмоциональный ответ в системе внутреннего вознаграждения.

Верхняя теменная кора определяет обработку сенсоромоторных сигналов и внимания. Скорлупа принадлежит к сети определения значимости, и усиление коннективности с МПФК может свидетельствовать об активации.

Таким образом, при применении как однократной остеопатической коррекции, так и после курса остеопатического лечения у пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом, определена реорганизация функциональной коннективности МПФК с другими областями мозга.

Заключение

Существует малое количество исследований коннектома у пациентов с ХГБН, что делает данное научное направление актуальным. Не встречаются работы, посвященные изучению эффективности влияния методов остеопатии на систему болевого коннектома (сеть головного

мозга, отвечающая на болевой сигнал) с помощью функциональной МРТ.

Клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики изменений болевого коннектома на фоне применения остеопатической коррекции дает потенциально новые подходы диагностики и лечения болевого синдрома. Различия функциональной связанности коррелировали с положительной клинической картиной. Сочетание остеопатических методик с современными методами нейровизуализации может служить для разработки нового подхода к терапии пациентов с ХГБН.

Список литературы

1. Mathew N.T. The prophylactic treatment of chronic daily headache. *Headache*. 2006. vol. 46 no. 10. P. 1552-1564. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2006.00621.x.
2. Документационный центр ВОЗ. Головные боли. Информационный бюллетень № 277, октябрь 2012 г.
3. Jensen R., Stovner L.J. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008. no. 7. P. 354–361.
4. Филатова Е.Г., Меркулова Д.М. Головная боль напряжения как самый часты и нередко ошибочный диагноз // *Медицинский алфавит*. 2020. Т. 1. № 11. С. 5-9. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-11-5-9.
5. Бредихин А.В., Бредихин К.А., Чеха О.А. Головная боль как дисфункция швов черепа // *Медицинские новости*. 2015. Т. 11. № 254. С. 23-27.
6. 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.
7. Лепёхина А.С., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю., Левчук А.Г., Труфанов Г.Е., Алексева 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.
8. Бредихин А.В., Бредихин К.А., Чеха О.А. Головная боль как дисфункция швов черепа. // *Медицинские новости*, 2015. Т. 11. № 254. С. 23-27.
9. Kucyi A., Davis K.D. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci*. 2015. vol. 38. no. 2. P. 86-95. DOI: 10.1016/j.tins.2014.11.006.
10. Legrain V., Iannetti G.D., Plaghki L., Mouraux A. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol*. 2011. vol. 93. no. 1. P. 111-24. DOI: 10.1016/j.pneurobio

11. Kucyi A., Salomons T.V., Davis K.D. Cognitive behavioral training reverses the effect of pain exposure on brain network activity. *Pain*. 2016. vol. 157. no. 9. P. 1895-904. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000592.
12. Lee M.J., Park B.Y., Cho S., Kim S.T., Park H., Chung C.S. Increased connectivity of pain matrix in chronic migraine: a resting-state functional MRI study. *J. Headache Pain*. 2019. vol. 20. no. 1. P. 29. DOI: 10.1186/s10194-019-0986-z.
13. Thorp S.L., Suchy T., Vadivelu N., Helander E.M., Urman R.D., Kaye A.D. Functional Connectivity Alterations: Novel Therapy and Future Implications in Chronic Pain Management. *Pain Physician*. 2018. vol. 21. no. 3. P. 207-214.
14. Patil U.D. Role of functional MRI in identifying network changes in chronic pain syndromes. *Neurol India*. 2017. vol. 65. no. 2. P. 255-256. DOI: 10.4103/0028-3886.201853.
15. Jutzeler C.R., Curt A., Kramer J.L. Relationship between chronic pain and brain reorganization after deafferentation: A systematic review of functional MRI findings. *Neuroimage Clin*. 2015. no. 9. P. 599-606. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.09.018.
16. Baliki M.N., Mansour A.R., Baria A.T., Apkarian A.V. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One*. 2014. vol. 9 no. 9. P. e106133. DOI: 10.1371/journal.pone.0106133.
17. Рачин А.П., Сергеев А.В., Юдельсон Я.Б. Способ определения интенсивности головной боли напряжения // Пат. RU 2311121 Рос. Федерация: МПК А61В 5/0484.
18. Лепёхина А.С., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю., Буккиева Т.А., Левчук А.Г., Писковацков Д.В., Ефимова М.Ю., Алексеева Т.М., Труфанов Г.Е. Возможности современных методов нейровизуализации в оценке эффективности остеопатической манипуляции у пациенток с хроническими болями напряжения // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29984>. DOI: 10.17513/spno.29984.
19. 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.