

Д.А. Тарумов¹, А.А. Марченко¹, В.Н. Малаховский¹,
В.Л. Ушаков², А.Ю. Гончаренко¹, Э.М. Мавренков¹,
А.Г. Труфанов¹, Б.С. Литвинцев³, А.В. Лобачев¹,
Д.Н. Исхаков⁴, И.С. Железняк¹, В.К. Шамрей¹, А.Я. Фисун¹

Объективизация латентной наркологической патологии у потенциального воинского контингента с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

³Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

Резюме. Рассматриваются возможности специальных методик магнитно-резонансной томографии в диагностике синдрома зависимости от опиоидов и алкоголя у лиц призывного возраста с целью решения экспертных вопросов, связанных с прохождением военной службы. Известно, что алкоголизм и опиоидная наркомания являются ведущими проблемами современной наркологии. Несмотря на то, что исследования в области нейробиологических эффектов психоактивных веществ увеличиваются с каждым годом, патогенетические аспекты зависимости все еще остаются не до конца ясными, а критерии постановки и снятия наркологического диагноза размыты и обусловлены множественностью классификаций и подходов. Особое значение это имеет в принятии экспертных решений при призыве в специальные подразделения. Специальные методики магнитно-резонансной томографии позволяют оценить функциональную и микроструктурную коннективность удаленных друг от друга отделов головного мозга и вносят понимание в механизмы развития аддиктивных расстройств в целом. У пациентов, страдающих опиоидной зависимостью и алкоголизмом, проводился анализ нейросети пассивного режима работы головного мозга. Установлено, что, по сравнению с контрольной группой, у всех пациентов, страдающих зависимостью, отмечалось ослабление функциональных связей всех структур сети пассивного режима работы головного мозга ($p < 0,05$). По сравнению с группой контроля, у пациентов, страдающих наркоманией и алкоголизмом, отмечалась микроструктурная деформация между корковыми и подкорковыми структурами, особенно между миндалинами и гиппокампом. Ослабление функциональных и микроструктурных связей в сети пассивного режима работы мозга в группах наркозависимых свидетельствует о том, что у них нарушены процессы контроля, мышления и правильного принятия решения. Полученные данные могут лечь в основу создания карт биомаркеров для пациентов, страдающих зависимостью от опиоидов и алкоголя, которые могут использоваться для экспертизы, руководства и оценки лечения данной патологии.

Ключевые слова: нейровизуализация, сеть пассивного режима работы головного мозга, зависимость, коннективность, опиоиды, алкоголь, функциональная магнитно-резонансная томография покоя, трактография, морфометрия, коннектом.

Введение. О случаях злоупотребления психоактивными веществами среди военнослужащих было известно еще в дореволюционной армии со времен Первой мировой войны [10]. Состояние наркотического или алкогольного опьянения военнослужащего во время исполнения служебных обязанностей могут иметь самые неблагоприятные медико-социальные последствия и нередко являются причиной совершения дорожно-транспортных происшествий, преступлений, связанных с нарушением требований безопасности, уставных правил взаимоотношений между военнослужащими, правонарушений в отношении гражданских лиц, несчастных случаев и самоубийств [7]. Военнослужащий, страдающий зависимостью и находящийся в состоянии абстиненции, за возможность получения наркотика может стать причиной террористической угрозы или разглашения военной

тайны, тем самым представляя потенциальную опасность для страны [4]. Иногда прием психоактивных веществ происходит непосредственно на службе, в том числе военнослужащими по призыву, причем количество лиц, употребляющих наркотические препараты в условиях боевых конфликтов, может увеличиваться в разы [6].

Масштабы распространения наркомании среди молодых лиц допризывного, призывного и военнообязанного возрастов угрожают физическому и моральному здоровью населения и, как следствие, национальной безопасности страны [1].

Диагностика аддиктивной патологии крайне затруднительна, так как многие потребители психоактивных веществ склонны скрывать зависимость, а лабораторные методики наиболее применительны для широкомасштабных скрининговых обследований.

Субъективизм психиатра-нарколога существенно ограничивает возможность объективизации скрытых форм зависимости [3]. Симптомы начальных форм аддиктивных расстройств в большинстве случаев незначительно выражены даже в постабстинентном периоде [8], а их обнаружение у лиц, призываемых на военную службу, может вызвать определенные трудности в работе специалистов военно-врачебных комиссий. Поэтому существует риск призыва на военную службу граждан, имеющих в анамнезе зависимость от употребления психоактивных веществ, прошедших курсы анонимного лечения и не состоящих на учете в психоневрологическом диспансере [2]. Этим обуславливается целесообразность поиска дополнительных (к существующим клинико-психопатологическому и лабораторному), комплексных подходов к диагностике аддиктивных расстройств (прежде всего опиоидной наркомании и алкоголизма), включающих психологические, лабораторные и объективизирующие инструментальные методики, в том числе функциональную и структурную нейровизуализацию. Внедрение в клиническую практику лучевых методик нейровизуализации также может помочь в изучении патофизиологических механизмов формирования аддикций, а также оценки эффективности ее лечения [9].

В последние годы в изучении эмоциональных и когнитивных процессов при психической патологии все активнее начинают применяться специальные методики магнитно-резонансной томографии (МРТ) – функциональная МРТ (фМРТ) покоя, трактография, морфометрия головного мозга. Они позволяют оценить функциональную и микроструктурную связность, которая характеризует нейросетевую патологию, что в свою очередь помогает понять организацию и иерархию головного мозга при наркомании и алкоголизме.

Функциональная и микроструктурная связность в аспекте анализа нейросетей уже в ближайшие годы может стать основой для разработки объективных биомаркеров многих психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний, а также для оценки эффективности проводимой терапии решения экспертных вопросов [11]. Подобные исследования эндогенной, невротической патологии уже проводятся совместными усилиями кафедр рентгенологии и радиологии, психиатрии и нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА).

Нейросеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР) связана с процессами контроля и мышления, включая эмоциональные и когнитивные его компоненты, и состоит из медиальных лобных областей (МЛО) – медиальной префронтальной (МПФК) и орбитофронтальной коры (ОФК), задних отделов поясной извилины, предклинья (ПКл), нижних теменных и височных отделов (НТВО) [13]. При хронической наркотической или алкогольной интоксикации передние отделы мозга оказываются в едином сложном замкнутом состоянии возбуждения с уча-

стием систем «награды», «побуждения к действию», «эмоциональной памяти», «когнитивного контроля» [5]. Локально система «награды» расположена в прилежащем ядре и бледном шаре; система «побуждения к действию» – в орбитофронтальной и подмозолистой коре; система «эмоциональной памяти» – в миндалине и гипокампе; система «когнитивного контроля» – в префронтальном и орбитофронтальном кортексе и передней ободочной извилине. Предполагается, что снижение чувствительности системы «награды» к естественным стимулам, нарушение деятельности и ослабление системы «когнитивного контроля», или, напротив, увеличение активности систем «эмоциональной памяти», «побуждения к действию» приводит к «замыканию аддиктивного круга» и развитию зависимости. Функция принятия решения осуществляется в нескольких областях мозга [12] и может требовать обмена информацией через двигательные, эмоциональные и когнитивные зоны его коры. Два отдельных, но взаимосвязанных функциональных пути вносят свой вклад и способствуют принятию «здорового» для зависимого пациента решения. Первый – это путь «сверху вниз», исходящий из лобной коры, которая осуществляет исполнительный контроль над импульсивными импульсами подкорковых структур (например, из полосатого тела). Вторым – это путь «снизу-вверх», происходящий из подкорковых структур, которые пытаются преодолеть торможение коры [14]. Таким образом, функциональная целостность корковых и подкорковых схем взаимодействия является ключевым компонентом в способности осуществлять действия, соответствующие конкретной ситуации, в частности, связанной с воздержанием от приема наркотиков.

Цель исследования. Выявление с помощью специальных магнитно-резонансных методик микроструктурных и функциональных изменений головного мозга, которые могут являться нейробиологическими маркерами патологии у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования 396 человек из числа потенциального призывного контингента. Для исследования были отобраны 246 человек, обследованные на кафедре рентгенологии и радиологии ВМА в период с 2012 по 2018 г. Из них 76 пациентов, страдающих синдромом зависимости от алкоголя (F 10.2), 170 пациентов, страдающих синдромом зависимости от опиоидов (F 11.2), проходивших лечение в клинике психиатрии ВМА, а также в Межрайонном наркологическом диспансере № 2. Средний возраст больных в группе наркозависимых составил $24,2 \pm 2,24$ года. Все испытуемые – мужчины призывного возраста. Средняя продолжительность зависимости от опиоидов составляла $8,2 \pm 4,9$ лет, количество предыдущих курсов стационарного лечения в среднем было $4,7 \pm 0,22$. У 158 (93%) больных имелся сопутствующий диагноз гепатита С. Гепатит В был выявлен у 17 (10%) участников. При этом у 83 (49%) больных был диагностирован

вирус иммунодефицита человека. Из числа других наркотических веществ, кроме опиоидов, 53 (31%) пациента эпизодически употребляли каннабиноиды; 42 (25%) – амфетамины и кокаин и 17 (10%) – седативные препараты (преимущественно бензодиазепины). Сопутствующее злоупотребление алкоголем было выявлено у всех пациентов. При этом диагноз синдрома зависимости от алкоголя не устанавливался в связи с отсутствием достаточных критериев, приведенных в Международной классификации болезней 10 пересмотра, для данной патологии.

В группе пациентов, зависимых от алкоголя, средний возраст составил $35,1 \pm 3,2$ года, стаж алкоголизации – $6,3 \pm 2,9$ года. При этом все пациенты, страдающие алкоголизмом, находились в состоянии ремиссии сроком $0,7 \pm 0,5$ месяца, что было обусловлено состоянием при выписке после проведенного в психиатрическом отделении лечения. Среднее количество потребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол составляло $79,6 \pm 8,96$ г/день.

Все пациенты проходили осмотр психиатром-наркологом, который подтверждал наличие критериев для включения в исследование. В контрольную группу (КГ) вошли 150 здоровых испытуемых без признаков зависимости от наркотических и психотропных веществ. Средний возраст группы контроля составил $25,2 \pm 2,24$ года. Все испытуемые были проинформированы о проводимом исследовании и подписывали информированное добровольное согласие. Критерием исключения из исследования было подтвержденное при МРТ наличие грубых морфологических изменений в головном мозге и отказ от проведения исследования.

Совмещенные протоколы специальных методик МРТ головного мозга составлены и внедрены в научную практику на основе совместных исследований сотрудников кафедр рентгенологии и радиологии и психиатрии ВМА. Функциональная МРТ покоя проводилась всем пациентам, страдающим синдромом зависимости от алкоголя и опиоидов. При этом последние были разделены на две подгруппы по срокам отказа от опиоидов. В подгруппу пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии, вошли 78 человек, зависимых от опиоидов со сроками отказа от приема наркотических препаратов от 1 до 6 месяцев. Длительная ремиссия от 24 месяцев и более (до 8 лет) отмечалась у 98 пациентов. При проведении трактографических исследований все пациенты, страдающие синдромом зависимости, вошли в две единые когорты по типу аддиктивной патологии. Такое распределение было проведено исходя из необходимости подтверждения гипотезы об исходном присутствии микроструктурных изменений в сером и белом веществе головного мозга при аддиктивной патологии разного типа. При проведении морфометрии пациенты были распределены исходя из особенностей полученных после обработки данных на две подгруппы: с ремиссией от 1 до 6 месяцев ($n=78$) и с ремиссией от двух лет и более ($n=92$).

При проведении МРТ-исследования укладка пациента осуществлялась в положении лежа на спине, область сканирования – голова с применением соответствующей катушки. При выполнении фМРТ пациент лежал в состоянии полного покоя в течение 6 минут. Суть данной методики состоит в выявлении стойких функциональных связей между структурами головного мозга или же их отсутствие.

Далее выполняли постпроцессинговую обработку полученных данных, после чего следовал этап статистического анализа. На базе программного обеспечения MATLAB (Neural Network Toolbox), устанавливался и запускался пакет CONN (Functional Connectivity Toolbox 17b), который выполнял предобработку полученных данных, отдельно для каждого исследования. В ходе этапа предобработки полученные изображения переформатировались в стандартизированное анатомическое пространство Montreal Neurological Institute (MNI). На основе получаемых данных, моделировалось графическое отображение функциональных связей между структурами головного мозга в виде коннектома с указанием доминантных структур и интенсивности из связности между собой.

Диффузионно-тензорная визуализация – методика МРТ, представляющая информацию о состоянии белого вещества головного мозга. Использовалась импульсная последовательность (Diffusion Tensor Imaging – DTI). Получаемые последовательности использовались для преобразования и преобращенного структурных данных с помощью трактографического модуля DSISudio, предназначенного для реконструкции основных проводящих путей белого вещества головного мозга с применением алгоритма вероятностной, пробабилистической трактографии. Построение трактов проводилось для каждой группы с помощью загрузки файла-шаблона группы и сравнивалась со встроенным атласом, включающим данные трактографического обследования более, чем одной тысячи здоровых людей. Анализ графов проводился с помощью загрузки матрицы коннективности в формате MAT-файла. Карты коннективности строились с помощью загрузки матриц коннективности в формате Connectogram на интернет-ресурсе «Circos Table Viewer».

Импульсная последовательность T1 ISOTROPIC являлась основной для морфометрического анализа. В дальнейшем полученные данные использовали для постпроцессинговой обработки структурных данных с помощью приложения FreeSurfer. Пакет содержит полностью автоматический алгоритм для индивидуального, межгруппового и динамического анализа данных. Результаты могут иметь количественное и графическое представление.

Все использованные программные пакеты находятся в свободном распространении с доступом к ключевым кодам для возможности редактирования и настройки.

Перечисленные этапы обработки нейрофункциональных данных предъявляли высокие требования

к аппаратной составляющей. Анализ проводился с применением компьютера с процессором Intel Xeon 8 ядер, 32 потока и с объемом оперативной памяти не менее 32 Гб на основе операционной системы MacOS Sierra.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у всех пациентов, страдающих синдромом зависимости от опиоидов, по сравнению с КГ, отмечалось ослабление функциональных связей всех структур СПРР ($pFDR < 0,05$). При этом изменения СПРР в МПФК, ПКл и НТВО билатерально были более выражены у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии по сравнению с КГ. В норме МПФК участвует в процессах принятия решения и регулирования эмоций. У обследованных из КГ МПФК имела функциональные связи с медиальной фронтальной корой, левым и правым фронтальными полями, левой и правой ОФК, левым прилежащим ядром, правой и левой парацингулярными извилинами. Выявлено, что функциональная связь МПФК с ПКл достоверно увеличивалась у пациентов, находящихся в состоянии ранней ремиссии (табл. 1).

Достоверное увеличение связи МЛО с ПКл в группе ранней ремиссии, возможно, связано с восстановлением их контроля над структурами эмоциональной эпизодической памяти и усилением функции осознанной обработки эмоциональной информации у наркозависимых в постабстинентном периоде, что

связано с необходимостью воздержания от приема наркотиков.

При моделировании объемного коннектометрического изображения отчетливо визуализируется объединение функциональных связей СПРР по сравнению с нормой (рис. 1).

С целью формирования объективных диагностических критериев для снятия диагноза наркомании в экспертной работе, в дальнейших наших исследованиях представится возможным подтвердить восстановление нормального функционального коннектома при более длительных сроках ремиссии у наркозависимых.

Интересны результаты оценки взаимосвязности структур коры головного мозга, отвечающих за систему «контроля поведения» и принятия решения (орбитофронтальная кора, префронтальная кора) с подкорковыми структурами, отвечающими за эмоции в лимбической системе. Показано, что у пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии, отмечается ослабление функциональных связей между корковыми структурами и левым прилежащим ядром, миндалевидным телом с двух сторон. У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, по сравнению с контрольной группой, связь «левая орбитофронтальная кора – левая скорлупа» достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась (табл. 2).

Полученные данные можно трактовать с позиций того, что скорлупа отвечает за моторное поведение, подкрепление эмоционального запоминания, и играет роль в восприятии презрения и отвращения, что является особенно важным в личностных установках при отказе от наркотиков на ранних сроках.

Таблица 1
Функциональные связи МЛО с другими структурами мозга

Подгруппа пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии		КГ	
Структура ГМ	Интенсивность связи, у. е.	Структура ГМ	Интенсивность связи, у. е.
Медиальная фронтальная кора	9,19	Медиальная фронтальная кора	10,12
Предклинье	8,48*	Предклинье	3,81
Левое фронтальное поле	7,52	Левое фронтальное поле	7,24
–	–	Правое фронтальное поле	8,55
–	–	Левое прилежащее ядро	3,45
–	–	Правая орбитофронтальная кора	3,81
–	–	Левая орбитофронтальная кора	4,06
–	–	Левая парацингулярная изв.	8,37
–	–	Правая парацингулярная изв.	8,09

Примечание: * – отличия между нормой и пациентами, находящимися в состоянии короткой ремиссии, $p < 0,05$.

Таблица 2
Функциональная связь орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами

Подгруппа пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии		КГ	
Структуры ГМ	Интенсивность связи, у. е.	Структуры ГМ	Интенсивность связи, у. е.
Левая ОФК – Левая скорлупа	6,68*	Левая ОФК – Левая скорлупа	2,65
–	–	Левая ОФК – Левое миндалевидное тело	5,82
–	–	Левая ОФК – Правое миндалевидное тело	6,37
–	–	Правая ОФК – Левое миндалевидное тело	5,16
–	–	Правая ОФК – Правое миндалевидное тело	4,83

Примечание: * – отличия между нормой и пациентами, находящимися в состоянии короткой ремиссии, $p < 0,05$.

Анализ функциональных узлов нейросетей покоя и подкорковых структур головного мозга с уровнем достоверности $pFDR < 0,05$ при синдроме зависимости от алкоголя позволил дать оценку взаимодействию контролирующих и эмоциогенных структур головного мозга в норме и при синдроме зависимости от алкоголя у пациентов, находящихся в состоянии ремиссии от одного месяца.

Полученные данные свидетельствуют о значительной общей перестройке взаимоотношений коры и подкорковых структур мозга, как между собой, так и внутри собственных сетевых образований, а также об общем угнетении функциональности целого ряда структур головного мозга при алкогольной патологии (табл. 3).

Более всего в СПРР головного мозга была снижена функциональная ценность ПКл, а целый ряд структур, таких как МПФК, левая миндалина и передняя часть поясной извилины, вообще выпадали из этих взаимодействий. Факт такого снижения пока остается не до конца понятным. При этом целый ряд структур наоборот, увеличивает свою активность по сравнению с нормой и наркоманией (рис. 2), а также, по данным анализа графов, начинает обладать большей, нежели чем в норме, функциональной ценностью. К таким структурам в первую очередь могут быть отнесены правый бледный шар, левая скорлупа, гиппокамп, левое прилежащее ядро. Наиболее страдающими структурами, по сравнению с нормой, в этой конфигурации сети являются хвостатые ядра, миндалины. Значительно снижается функциональная ценность элементов ПКл в СПРР. На рисунке 2 размер сфер, обозначающих хабы нейросети, соответствует значениям их функциональной ценности; при патологии значительно страдает и прекращает достоверно определяться функциональная активность МПФК, выполняющей функцию контроля.

При оценке коннектометрических показателей головного мозга при синдроме зависимости от алкоголя

отмечается полное разобщение СПРР и подкорковых структур, а также обеднение связности в лимбической системе, выпадение элементов СПРР (рис. 3).

Трактографическая оценка микроструктурной патологии головного мозга, по данным фракционной анизотропии, проводилась с использованием матриц коннективности, которые позволяли выявить различные показатели связности по белому веществу между выделенными структурами головного мозга больных, зависимых от опиоидов и алкоголя, по сравнению с нормой. Оценка связности структур проводилась по данным индекса общей фракционной анизотропии (GFA) в белом веществе. Наибольшее снижение индексов GFA и, как следствие, снижение связности между структурами, отмечалось между подкорковыми и корковыми структурами при наркомании и относительной ее сохранности при алкоголизме.

У наркозависимых разобщение связности коры и подкорковых структур отмечалось тотально практически полностью, за исключением хвостатого ядра, таламуса и ПКл слева. При этом у пациентов, страдающих алкоголизмом, аналогичные связности не определялись вовсе. Однако у них отчетливо видно смещение коннективности в сторону подкорковых структур (рис. 4).

Так, левый гиппокамп повышает связность с другими субкортикальными структурами (бледные шары, миндалина, хвостатые ядра и др.), образуя единый «патологический» конгломерат, а с медиальной ОФК, напротив, по сравнению с нормой, связь утрачивается. Также, в отличие от нормы, миндалина выстраивает связи с обоими гиппокампами, достигая таким образом, патологического «объединения» «хранилища» эмоциональной памяти и тревоги у больных алкоголизмом. При наркомании, напротив, хвостатые ядра справа практически утрачивают свои связи (кроме связи с верхней ОФК), а доминировать, по сравнению с нормой, начинает левая скорлупа и таламусы (рис. 5), что является интересной особенно-

Таблица 3

Функциональная ценность отдельных элементов сети СПРР и подкорковых структур по данным анализа графов ($p < 0,05$)

ROI	F10.2, n=76			Норма, n=150		
	beta	Roi-to-Roi	p-FDR	beta	Roi-to-Roi	p-FDR
Pallidum r	0,73	9,35	0,000083	0,67	7,12	0,000010
Pallidum l	0,87	19,91	0,000004	0,59	6,18	0,000029
Putamen l	0,66	13,56	0,000008	0,62	9,52	0,000000
Hippocampus r	0,87	13,01	0,000057	0,49	4,91	0,000164
Hippocampus l	0,66	4,49	0,006406	0,61	6,67	0,000020
Precuneous	0,88	12,64	0,000057	0,81	15,66	0,000000
Accumbens l	0,85	12,38	0,000057	0,69	6,35	0,000030
Caudate r	0,74	4,55	0,008115	0,72	7,44	0,000007
Amygdala r	0,51	3,41	0,022405	0,73	7,21	0,000011

Примечание: beta – значение удельной коннективности (суммарной связности анализируемого узла с другими элементами сети); Roi-to-Roi – эффект взаимодействия регионов интереса (эффективность или «сила» связности одного узла сети с другим); FDR – предел ложного обнаружения (вероятность ложноположительной связности между вокселями, False Discovery Rate).

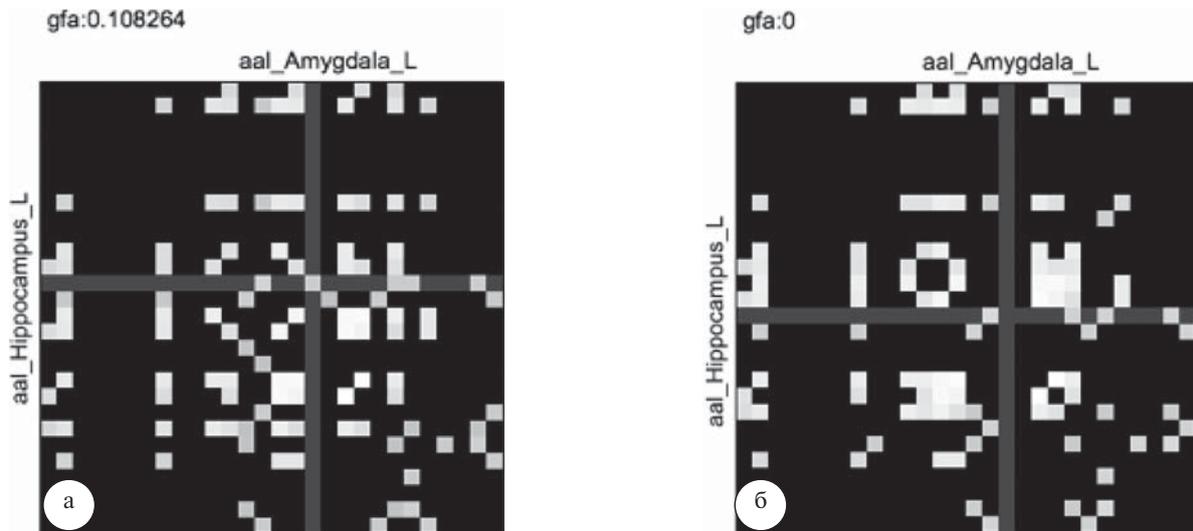


Рис. 4. Матрицы микроструктурной коннективности по данным трактографии: а – патологический конгломерат связности подкорковых структур при синдроме зависимости от алкоголя; б – в норме, $p < 0,05$

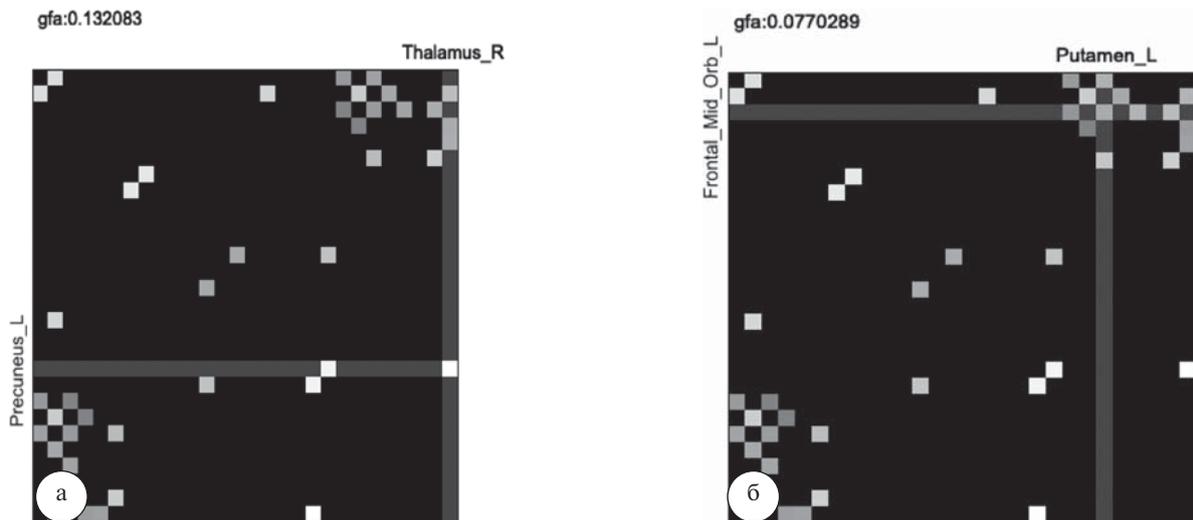


Рис. 5. Деформация корково-подкорковой микроструктурной организации головного мозга при синдроме зависимости от алкоголя: а – патологическая связность правого таламуса с ПКл; б – патологическая связность левой скорлупы с ОФК, $p < 0,05$

стью микроструктурной организации головного мозга при зависимости от опиоидов.

На рисунке 6 продемонстрированы объемные модели коннективности структур головного мозга при групповом анализе при синдроме зависимости от опиоидов и в норме. Отмечается разобщение нижних и средних отделов орбитофронтальной коры. Единственным участком орбитофронтальной коры, непосредственно связанным с субкортикальными структурами, остается верхний ее отдел. Отсутствуют взаимосвязи между различными отделами МЛО.

Результаты межгрупповой магнитно-резонансной коннектометрии у пациентов, страдающих зависимостью от опиоидов, демонстрируют значительное снижение коэффициента GFA в трактах, исходящих из мозолистого тела к поясной извилине и к структурам мозжечка (рис. 7).

При межгрупповом анализе между пациентами, страдающими синдромом зависимости от алкоголя и нормой, было выявлено уменьшение фракционной анизотропии в кортикоталамическом пучке справа, и парадоксальное ее увеличение в мозолистом теле ($pFDR < 0,07$), что свидетельствует об особенностях микроструктурной организации между полушариями головного мозга у больных, страдающих синдромом зависимости от алкоголя.

Снижение GFA в кортикоталамическом пучке, связывающем МПФК с системой таламуса, еще раз подкрепляет наше предположение, сделанное на основе нейрофункциональных данных, о снижении контролирующего влияния коры над эмоциогенными структурами.

При анализе сетевых характеристик (табл. 4) выявлены изменения по параметрам плотности,

Таблица 4

Характеристики искусственной сети у пациентов, страдающих наркозависимостью и алкоголизмом, по сравнению с нормой

Характеристика сети	Норма	F 11.2	F 10.2
Плотность сети (density)	0,142857	0,047619	0,67
Коэффициент кластеризации (clustering coeff. average)	0,446789	0,082398	0,769
Транзитивность (transitivity)	0,596295	0,192073	0,5857
Сетевая характеристика по длине путей (networkcharacteristic_path_length)	2,03324	2,18367	1,36224
Коэффициент «Малый мир» (Small-worldness)	0,150375	0,0257659	0,35032
Глобальная эффективность (global_efficiency)	0,502856	0,43459	0,80272
Локальная эффективность (local_efficiency)	13,5422	2,30714	20,526
Коэффициент ассортативности (assortativity_coefficient)	0,154469	-0,53562	0,03503

Примечание: F 11.2 – синдром зависимости от опиоидов; F 10.2 – синдром зависимости от алкоголя.

коэффициентам ассортативности и кластеризации, транзитивности, длине путей, локальной и глобальной эффективности по сравнению с нормой, что свидетельствует о патологическом разобщении в нейросети и ее деградации в случае наркозависимости.

Значительное снижение этих показателей так же свидетельствует о дегенерации сети на микро-структурном уровне у наркозависимых, вероятно, под прямым токсическим влиянием воздействия наркотических препаратов или по механизмам нейропластичности. Возвращаясь к описанным ранее нейрофункциональным изменениям в виде разобщения корковых и подкорковых элементов, имеется возможность на структурном уровне объяснить снижение коэффициента анизотропии при синдроме зависимости. У пациентов с синдромом зависимости от алкоголя сетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, глобальной и локальной эффективности были значительно выше нормы, что остается пока недостаточно ясным. Возможно повышение этих показателей происходит за счет того самого «патологического конгломерата» из подкорковых структур головного мозга.

Оценка микроструктурной патологии головного мозга при аддитивных расстройствах проводилась по данным магнитно-резонансной морфометрии. Достоверные различия в толщине коры были выявлены у пациентов, страдающих синдромом зависимости от опиоидов, при короткой ремиссии в обоих полушариях головного мозга. Наличие преимущественно изменений в коре головного мозга при минимальных изменениях в подкорковых структурах у наркозависимых в состоянии коротких сроков ремиссии является важной особенностью нейровизуализационной картины при данной патологии. Наиболее достоверное уменьшение толщины коры отмечено в области височных отделов. Также значительное снижение площади указанных областей выявлено в нижней височной извилине справа и в средней височной борозде с двух сторон (рис. 8).

Анатомическая и физиологическая патология этих областей, предположительно, может быть первым этапом в каскаде нейрональной дисфункции, лежа-

щей в основе расстройств аутистического спектра и утраты социализации, происходящей в жизни наркозависимых.

Значительные изменения в виде истончения коры веретенообразной извилины менее 2,45 мм (рис. 9), активность которой принимает участие в дофамин-нэргическом «каскаде», вероятно связаны с его значительной дисфункцией у наркозависимых как части нарушений в мезолимбической системе.

Комплексные изменения в виде истончения коры происходят так же в энторинальной менее 3,35 мм и периринальной коре с обеих сторон (рис. 10). Эти отделы получают вход от других областей коры, особенно от ассоциативных, околоназальных и парагиппокампальных участков, а также префронтальной коры головного мозга. Таким образом, данный комплекс вносит свой вклад, связанный с нарушением когнитивных процессов и памяти у наркозависимых.

В процессе анализа данных морфометрии складывается впечатление, что головной мозг наркозависимых пребывает в дегенеративном состоянии. Однако присутствует и ряд структур, демонстрирующих микроструктурные изменения с положительным знаком. Значимое повышение толщины коры в ПКл и ОФК у наркозависимых, находящихся в состоянии коротких сроков ремиссии, по сравнению с КГ, отмечалось у всех испытуемых (рис. 11). По нашему мнению, это может быть связано с гиперфункцией этих отделов, вследствие необходимости избыточного контроля этих зон при отказе от наркотиков.

Одной из главных находок можно назвать увеличение толщины коры в поясной извилине у наркозависимых, находящихся в состоянии короткой ремиссии, что согласуется с данными фМРТ, при которой было обнаружено достоверное увеличение связности медиальных лобных областей с задней частью поясной извилины, отвечающей за когнитивную обработку эмоциональных посылов в меняющемся мире наркозависимого при отказе от наркотиков (рис. 12).

В группе наркозависимых, находящихся в состоянии ремиссии более двух лет, отмечаются радикально отличные изменения преимущественно в подкорковых структурах. Изменения в коре локализуются в ме-

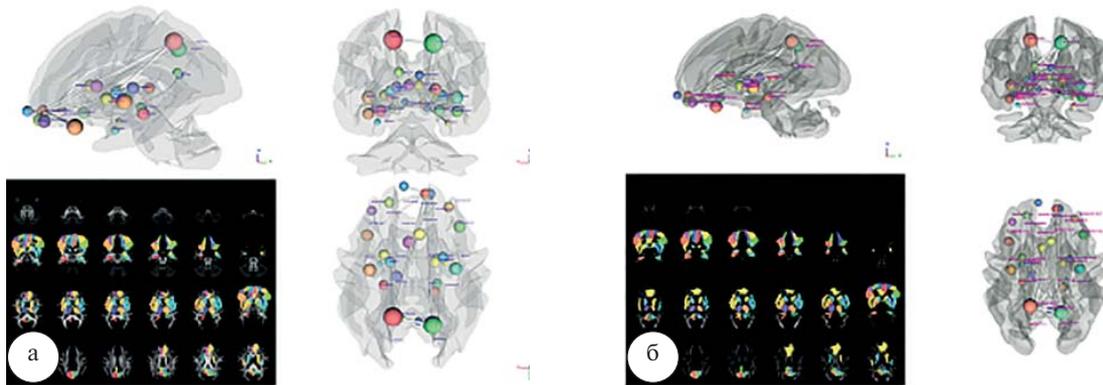


Рис. 6. Коннективность головного мозга на основе анализа графов: а – при опиоидной наркомании; б – в норме, $p < 0,05$. Сферы символизируют корковые и подкорковые структуры, связи помечены линиями. Отмечается значительное обеднение набора связей при наркозависимости

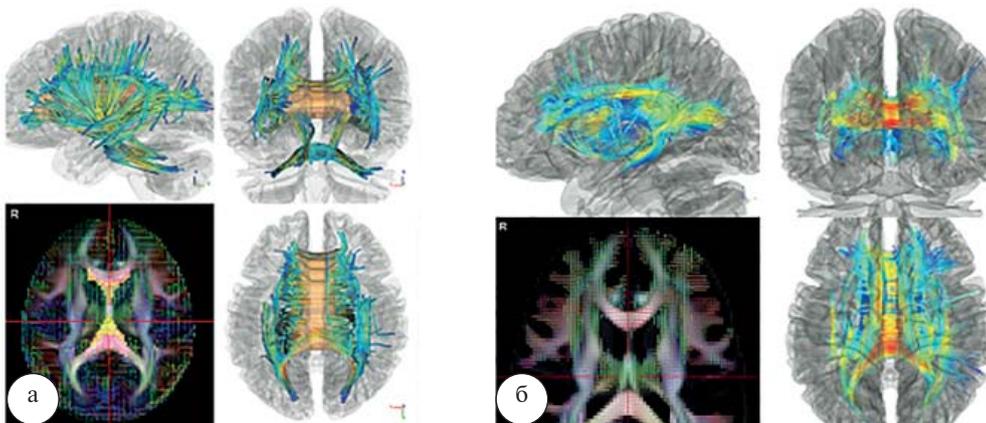


Рис. 7. Особенности микроструктурной организации между полушариями головного мозга: а – при синдроме зависимости от опиоидов; б – у больных, страдающих алкоголизмом, $p < 0,05$. О снижении GFA свидетельствуют холодные цвета, о повышении – теплые

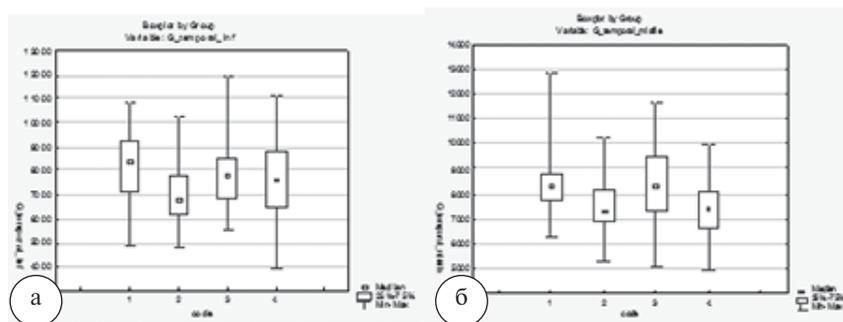


Рис. 8. Особенности изменения толщины коры по данным морфометрии: а – в нижней височной извилине; б – в средней височной борозде. 1 – здоровые, 2 – наркозависимые, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – наркозависимые, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя

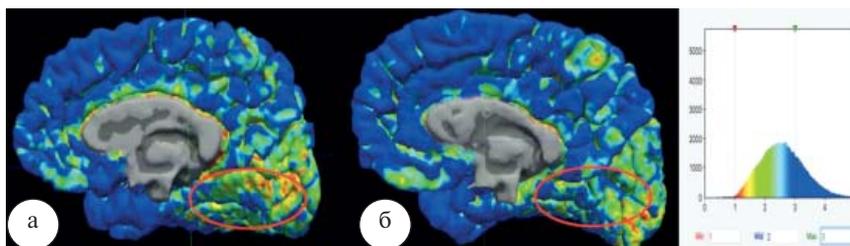


Рис. 9. Особенности изменения толщины коры в веретенообразной извилине справа по данным морфометрии: а – наркозависимые, б – норма

диальных лобных областях, структурах ПКл и клина, фузиформной извилине, подмозолистой коре. Основным отличием от изменений в коре у наркозависимых из первой группы стала серьезная трансформация поясной извилины в виде вовлечения в патологический процесс ее задней части, чего не отмечалось на ранних сроках ремиссии в сочетании с уменьшениями объема некоторых подкорковых структур (рис. 13). Этот факт наводит на предположения о том, что наркотики (опиоиды) запускают в мозге зависимых каскад реакций, трансформирующий его даже спустя несколько лет после прекращения употребления.

По данным литературы, все эти структуры задействованы в формировании аффективного компонента психопатологических проявлений клинической картины при наркомании. Особенную роль в развитии депрессивной и тревожной симптоматики играют миндалины и гиппокамп. У наркозависимых с малыми сроками ремиссии увеличивается объем миндалин, которая по своей нейрофункциональной сущности является «хранилищем тревоги», что и объясняет нарастание тревожной симптоматики и необходимость постоянного ее купирования приемом наркотических препаратов.

Корреляционный анализ (табл. 5) позволил выявить сильные отрицательные связи длительности стажа наркотизации без учета сроков ремиссии с толщиной коры в проекции левой и правой задней части поясной извилины, орбитофронтальной коре, структурах клина, фузиформной извилине с двух сторон. Эти данные в очередной раз подтверждают морфологическую связь длительности активной фазы опиоидной наркомании и каскадом нейробиологических последствий, запущенных наркотиком.

Использование коэффициента регрессии позволило сформировать графическое представление толщины коры головного мозга и ее зависимость от длительности наркотического стажа (рис. 14).

Из рисунка 14 видно, что зависимость толщины коры от опиоидного стажа представлена преимущественно лобной локализацией и частичным участием затылочной доли. Кроме того, определяется вовлечение в патологический процесс поясной извилины.

Таким образом, все изменения в коре головного мозга у наркозависимых происходят стремительно быстро в последующие два года употребления и лока-

лизуются преимущественно в коре головного мозга, а именно, в структурах, ответственных за когнитивный контроль осознанных действий при приеме наркотиков. При ремиссии от 2 лет и более некоторые области коры мозга восстанавливаются, но нормальных значений не достигают. Учитывая, что в нашей выборке были пациенты, находящиеся в состоянии ремиссии 8 лет и более, подтверждается факт сохранения выраженных изменений в виде уменьшения толщины коры и объема структур мозга, ответственных за волевые аспекты психики (ободочная извилина, медиальные лобные области). При этом у пациентов наряду с описанной патологией коры, наступали глубокие двусторонние изменения в структурах, ответственных за эмоциональные нарушения (бледные шары, миндалевидные тела, таламусы), что коррелировало с показателями клинических шкал тревоги и депрессии.

Достаточно разрозненные и трудно описываемые микроструктурные патологические изменения в головном мозге наступали и у пациентов, страдающих синдромом зависимости от алкоголя. Вместе с тем имеет место некоторая общность структурных изменений как при алкоголизме, так и при наркомании.

Патологический процесс на микроструктурном уровне затрагивает все образования височной, лобной и затылочной долей, а также парагиппокампальную область и лингвальную часть средней височно-затылочной борозды. Так, в лингвальном отделе височно-затылочной борозды наблюдается уменьшение объема с двух сторон, а также практически всех подкорковых структурах: миндалинах, гиппокампах, хвостатых ядрах, таламусах, бледных шарах.

Кроме того, отмечается уменьшение толщины коры в проекции прямой извилины, которая участвует в формировании психических процессов и поведенческих реакций. В правом полушарии головного мозга вовлечение в патологический процесс височных структур выражено более ярко при меньшем участии лобной доли.

Получены также количественные характеристики и видимые проявления системного нейродегенеративного процесса головного мозга, связанные с прямым токсическим действием алкоголя. Они представлены явлениями заместительной гидроцефалии, расширения желудочков мозга и увеличением объема цереброспинальной жидкости. При этом подобной симптоматики не было выявлено у наркозависимых даже при внушительном наркологическом стаже.

Заключение. Установлено, что основным общим нейровизуализационным признаком при алкогольной и опиоидной зависимостях является снижение функциональной коннективности медиальных лобных областей головного мозга с утратой ими своей «контролирующей» функции над другими структурами мозга. По данным фМРТ, синдром зависимости от опиоидов, также характеризуется функциональным разобщением медиальной орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами. При этом с первого месяца прекращения

Таблица 5

Корреляционные связи толщины коры с длительностью наркотического стажа (p<0,05)

Локализация	r
Задняя поясная извилина справа	-0,70
Клин слева (толщина коры)	-0,68
Медиальная орбитофронтальная кора слева	-0,65
Медиальная орбитофронтальная кора справа	-0,77
Веретенообразная извилина	-0,67

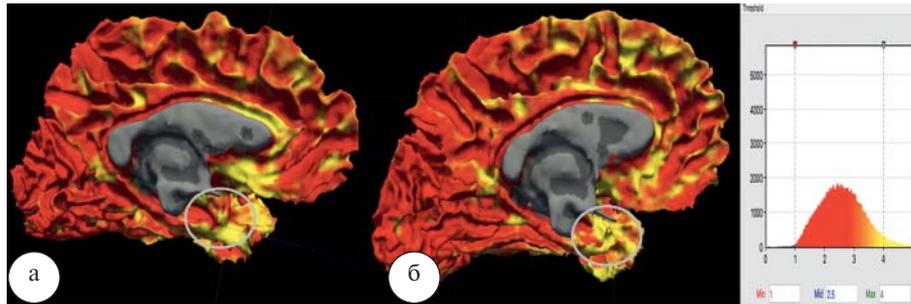


Рис. 10. Особенности изменения толщины коры в энторинальной области слева по данным морфометрии: а – наркозависимые, б – норма

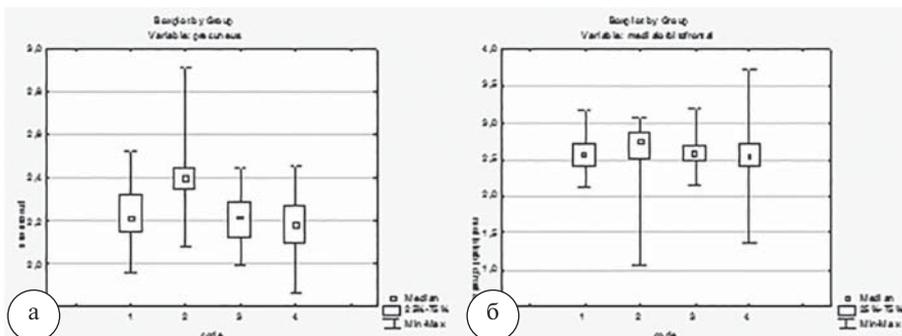


Рис. 11. Особенности изменения толщины коры по данным морфометрии: а – в ПКл; б – в медиальной ОФК. 1 – здоровые, 2 – наркозависимые, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – наркозависимые, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя

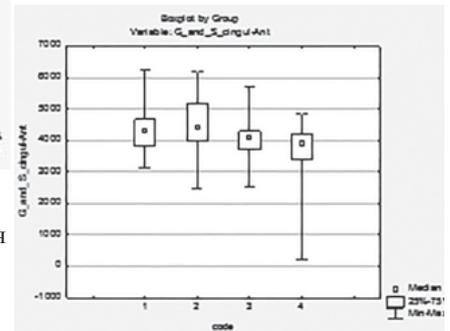


Рис. 12. Динамика изменений толщины коры переднего отдела поясной извилины в группах сравнения: 1 – здоровые, 2 – наркозависимые, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – наркозависимые, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя

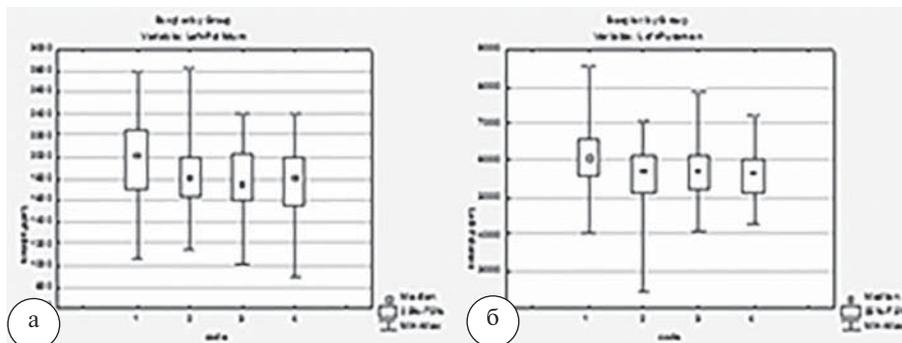


Рис. 13. Патологические изменения подкорковых структур в группах сравнения: а – бледного шара; б – скорлупы. 1 – здоровые, 2 – наркозависимые, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – наркозависимые, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты, страдающие синдромом зависимости от алкоголя

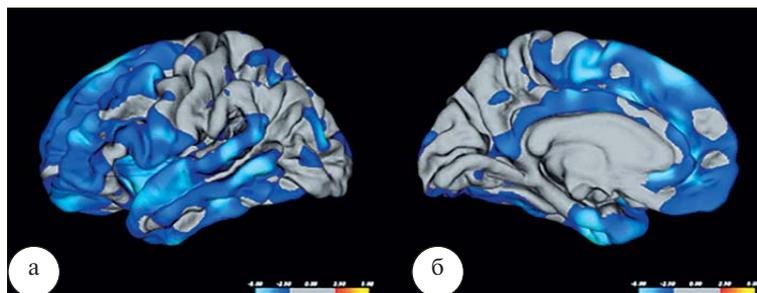


Рис. 14. Графическое представление толщины коры от длительности стажа употребления опиоидов в левом полушарии головного мозга: а – наружная поверхность головного мозга; б – медиальная поверхность. Синим цветом обозначено уменьшение толщины коры в описываемых структурах

употребления опиоидов сила связности ее с отдельными субкортикальными элементами увеличивается. Однако это восстановление происходит со значительным смещением изначальных пропорций по интенсивности взаимной коннективности отдельных его элементов в направлении усиления связности медиальной префронтальной коры с предклинем и задней частью ободочной извилины. При алкоголизме нейровизуализационная картина проявляется в полном отсутствии активности коннективности орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами головного мозга. У больных, страдающих синдромом зависимости от алкоголя, не происходит восстановления активности МПФК как части СПРР головного мозга.

Методика магнитно-резонансной трактографии позволяет выявить патологию коннективности в виде разобщения связей корковых и подкорковых отделов головного мозга. Так, у всех наркозависимых вне зависимости от сроков ремиссии отмечаются значительно сниженные нейросетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, транзитивности и локальной эффективности по сравнению с нормой. При этом указанные сетевые характеристики у пациентов, страдающих синдромом зависимости от алкоголя, отличаются аналогичными повышенными показателями. Таким образом, наблюдаемая картина нарушения коннективности в белом веществе, может служить предиктором зависимости. Данный факт, вероятно, может использоваться для прогноза риска возникновения зависимости в будущем. Однако в настоящее время для использования на практике необходимы аналогичные трактографические исследования, например, с родственниками больных для выявления дополнительных корреляций.

Диагностические возможности методики морфометрии предоставляют возможность дифференцировать длительность ремиссии и выявлять сам факт наличия наркомании и алкоголизма в анамнезе. По данным изменения толщины коры и объема подкорковых структур можно судить об активности проявлений синдрома зависимости в момент проведения исследования в пределах временных границ до 6 месяцев и от 2 лет и больше длительности ремиссии. По данным морфометрии при синдроме зависимости от опиоидов на фоне длительной (более 2 лет) ремиссии происходит восстановление объемов структур и толщины коры, что может свидетельствовать о роли нейrogenеза в восстановительных процессах головного мозга. Наибольшему восстановлению подвержены энторинальная, веретенообразная, нижняя височная извилина и парагиппокампальная извилины, а также прилежащие ядра. В наименьшей степени восстанавливаются верхняя лобная извилина, а также субкортикальные структуры (гиппокамп, миндалина, таламусы, бледные шары, прилежащие ядра и скорлупа). Чем больше стаж употребления опиоидов, тем более выражены нарушения в медиальной ОФК, задней части поясной и веретенообразной извилин и структурах клина головного мозга.

На сегодняшний день практически отсутствуют объективные нейровизуализационные критерии аддиктивных расстройств. Применение специальных методик МРТ позволяет выявлять структуры головного мозга, непосредственно задействованные при аддикциях, определять между ними связи и создать карту нейросетей «зависимого» мозга. Использование МРТ имеет важное значение в изучении механизмов патогенеза, качественной и эффективной диагностике и в выборе тактики лечения аддиктивных расстройств, а также в решении сложных экспертных вопросов при подозрении или освидетельствовании наркологической патологии. Полученные данные о функциональных и микроструктурных изменениях головного мозга пациентов, страдающих опиоидной и алкогольной зависимостью, помогут не только уточнить патогенетические особенности данной патологии, но и разработать основные объективные диагностические критерии для отбора в элитные силовые подразделения полностью психически здоровых лиц из числа потенциального воинского контингента в мирное и военное время. По нашему мнению, в ближайшей перспективе следует расширить применение тонких специальных методик МРТ для изучения и создания объективных нейровизуализационных критериев посттравматических стрессовых расстройств, а также для определения уровня нервно-психической устойчивости потенциальных призывников и действующих военнослужащих.

Литература

1. Алексеев, В.К. Мониторинг аддиктивного поведения военнослужащих: опыт использования методов химико-токсикологического исследования / В.В. Алексеев [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2016. – Т. 337, № 3. – С. 14–21.
2. Бахтин, И.С. Личностные детерминанты аддиктивного поведения у курсантов военно-морских вузов / И.С. Бахтин, А.Ю. Егоров // Обзор психиатрии и медицинской психологии. – 2014. – № 1. – С. 34–40.
3. Головкин, А.И. Токсикологические проблемы современной наркологии / А.И. Головкин [и др.] // Наркология. – 2010. – № 9. – С. 52–62.
4. Гончаренко, А.Ю. Система мониторинга психического здоровья военнослужащих, проходящих военную службу по контракту: дис. ... д-ра. мед. Наук / А.Ю. Гончаренко. – СПб.: ВМА, 2017. – 350 с.
5. Звартау, Э.Э. Функционирование «системы награды» у больных с зависимостью от психоактивных веществ / Э.Э. Звартау [и др.] // Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2009. – № 1. – С. 83–88.
6. Кувшинов, К.Э. Прогнозирование отклоняющегося поведения у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву / К.Э. Кувшинов [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2017. – Т. 338, № 9. – С. 4–10.
7. Литвинцев, С.В. Наркологическая ситуация в Вооруженных силах Российской Федерации / С.В. Литвинцев // Воен.-мед. журн. – 2002. – Т. 332, № 6. – С. 4–10.
8. Сиволап, Ю.П. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков. – М.: Медицина, 2005. – 304 с.
9. Фисун, А.Я. Профилактика наркоманий в Вооруженных силах: организация и проведение скрининговых обследований / А.Я. Фисун [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2014. – Т. 335, № 3. – С. 4–12.

10. Харабет, К.В. Аддиктивное поведение в дореволюционной русской армии / К.В. Харабет // Наркология. – 2007. – № 9. – С. 52–57.
11. Шамрей, В.К. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих / В.К. Шамрей [и др.] // Доктор.Ру – 2018. – № 1 (145). – С. 27–33.
12. Fareed, A. Effect of heroin use on changes of brain functions as measured by functional magnetic resonance imaging, a systematic review / A. Fareed [et al.] // Journal of Addictive Diseases – 2017. – Vol. 36, № 2. – P. 105–116.
13. Pessoa, L. Dynamic Networks in the Emotional Brain / L. Pessoa, B. McMenamin // Neuroscientist – 2016. – Vol. 23, № 4. – P. 383–396.
14. Zhai, T. Nature of functional links in valuation networks differentiates impulsive behaviors between abstinent heroin-dependent subjects and nondrug-using subjects / T. Zhai [et al.] // NeuroImage – 2015. – Vol. 115. – P. 76–84.

D.A. Tarumov, A.A. Marchenko, V.N. Malahovskiy, V.L. Ushakov, A.Yu. Goncharenko, E.M. Mavrenkov, A.G. Trufanov, B.S. Litvintsev, A.V. Lobachev, D.N. Ishakov, I.S. Zheleznyak, V.K. Shamrey, A.Ya. Fisun

Objectification of latent narcological pathology in a potential military contingent using special magnetic resonance imaging techniques

Abstract. *The possibilities of special magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of opioid and alcohol dependence syndrome in people of military age are considered with a view to solving expert issues related to military service. It is known that alcoholism and opioid addiction are the leading problems of modern narcology. Despite the fact that research on the neurobiological effects of psychoactive substances is increasing every year, the pathogenetic aspects of addiction are still not completely clear, and the criteria for setting and withdrawing a narcological diagnosis are blurred and caused by the multiplicity of classifications and approaches. Of particular importance is the adoption of expert decisions when calling in special units. Special techniques of magnetic resonance imaging allow us to evaluate the functional and microstructural connectivity of distant parts of the brain and bring insight into the mechanisms of the development of addictive disorders in general. In patients suffering from opioid dependence and alcoholism, the neural default mode network was analyzed. It was established that, compared with the control group, all patients suffering from addiction showed a weakening of the functional connections of all network structures of brain default mode network ($p < 0,05$). Compared with the control group, patients suffering from drug addiction and alcoholism, there was a microstructural deformation between the cortical and subcortical structures, especially between the amygdala and the hippocampus. The weakening of functional and microstructural links in the network of the passive mode of the brain in groups of drug addicts indicates that they have violated the processes of control, thinking and the right decision making. The data obtained can form the basis for creating biomarkers for patients suffering from opioid and alcohol dependence, which can be used to examine, guide and evaluate the treatment of this pathology.*

Key words: *neuroimaging, brain default mode network, dependence, connectivity, opioids, alcohol, resting state functional magnetic resonance imaging, tractography, morphometry, connectom.*

Контактный телефон: 8-911-213-15-45; e-mail: vmeda-nio@mil.ru