

На правах рукописи

ТАРУМОВ
Дмитрий Андреевич

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ДИАГНОСТИКА
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ ПСИХИЧЕСКИХ И ПОВЕДЕНЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ,
ВЫЗВАННЫХ УПОТРЕБЛЕНИЕМ ОПИОИДОВ И АЛКОГОЛЯ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.06 – психиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург
2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научные консультанты:

Железняк Игорь Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент;

Шамрей Владислав Казимирович – доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Савелло Виктор Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой рентгенодиагностики факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Себелев Константин Иванович – доктор медицинских наук заведующий рентгенологическим отделением с ангиографическим кабинетом и кабинетом ультразвуковой диагностики, главный научный сотрудник Российского научно-исследовательского нейрохирургического института имени профессора А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Иванов Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор руководитель отделения биологической терапии психически больных ФГБУ «Национальный медицинский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «11» октября 2019 года в 10 часов на заседании совета по защите кандидатских и докторских диссертаций Д 215.002.11 в ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат диссертации разослан «___» июля 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук доцент



Язенко Аркадий Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Известно, что существующие методы раннего выявления лиц, употребляющих, а также склонных к употреблению психоактивных веществ не вполне информативны (Фисун А.Я., Шамрей В.К., Гончаренко А.Ю., 2017), так как устанавливают лишь сам факт их употребления, не позволяя проводить объективную оценку психического здоровья, а также определить его прогноз (Тихенко В.В., Пастушенков А.В., 2014; Иванов М.В., 2018). До последнего времени психиатрическая диагностика в рамках клинико-психопатологического метода базировалась, в основном, на описательных подходах. Поэтому, крайне актуальной является необходимость поиска и внедрения в психиатрию и наркологию комплексных методов диагностики, включая современные методы функциональной и структурной нейровизуализации (Труфанов Г.Е., 2015; Савелло В.Е., Железняк И.С., 2018).

Синдром зависимости от опиоидов относится к числу наиболее часто встречающихся видов аддиктивной патологии, уступающих по распространенности лишь алкоголизму (Менделевич В.Д., 2016; Софронов А.Г., 2018). Однако, взгляды на их феноменологию, этиологию и патогенез зачастую не совпадают (Volkow N.D., 2011; Шамрей В.К., 2015; Крупицкий Е.М., 2019), что во многом обусловлено большим количеством противоречивых данных при изучении этого вида патологии. Не менее противоречивы сведения и по результатам нейровизуализационных исследований по данной проблеме, которые ограничиваются, в большинстве своем, работами, проведенными на малом количестве обследованных, и, соответственно, не дающими четкого понимания о лучевой семиотике и функционально-микроорганическом «субстрате» изучаемой патологии (Абриталин Е.Ю., 2013; Suckling, J., Станжевский А.А., 2016). При этом вопросы нейровизуализационной диагностики аддиктивной патологии в отечественных научных публикациях практически не освещены, также носят весьма противоречивый характер, либо выполнены на небольшой группе больных (Литвинцев Б.С., 2015). В значительной степени это обусловлено различными подходами к технологической составляющей, используемым алгоритмам сканирования, пре- и постпроцессинговым методикам обработки нейрофункциональных и структурных данных головного мозга, сложностью и разнообразием программного обеспечения (Себелев К.И., Труфанов А.Г., 2017).

Степень разработанности темы.

В современной научной литературе все больший акцент делается на поиске диагностических маркеров, нейробиологических и генетических предикторов аддиктивных расстройств. Несмотря на перспективность таких

междисциплинарных подходов, результаты их эффективности в диагностике психопатологии в настоящее время носят дискуссионный характер. Встречаются исследования по структурной или функциональной коннективности при отдельных видах аддиктивной патологии, последние нередко оторваны от клинической практики, а потому не могут использоваться в диагностическом процессе в силу своей изолированности и отсутствия комплексного подхода к решению данной проблемы. Таким образом, внедрение методов нейровизуализации в современную наркологию в значительной степени затруднено из-за отсутствия единых технологических и методологических подходов к их применению в реальной практике.

Цель исследования - выявление с помощью специальных магнитно-резонансных методик структурных и функциональных изменений головного мозга пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя.

Задачи исследования:

1. Изучить диагностические возможности специальных методик магнитно-резонансной томографии (функциональная МРТ, воксельная морфометрия, диффузионно-тензорная МРТ и трактография) в выявлении функциональных и микроструктурных изменений головного мозга больных с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя.

2. Провести сопоставительный анализ верификационных особенностей различных методик МРТ для анализа патогенеза синдрома зависимости от опиоидов и алкоголя.

3. Проанализировать феноменологические особенности психических нарушений при синдроме зависимости и оценить уровневые характеристики этих расстройств в сопоставлении с нейровизуализационными изменениями.

4. Выявить функциональные и структурные соотношения на различных этапах течения синдрома зависимости от опиоидов и алкоголя (ранняя и длительная ремиссия, состояние острой интоксикации).

5. Оценить перспективы применения магнитно-резонансных исследований в диагностике психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением опиоидов и алкоголя и возможности их внедрения в психиатрическую практику.

Научная новизна. Впервые изучены и сопоставлены верификационные особенности методик МРТ при исследовании нейрофункциональных и микроструктурных изменений головного мозга пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя с последующей разработкой комплексного алгоритма их применения в психиатрической и наркологической практике. В результате проведенной работы получены объективные нейровизуализационные характеристики аддиктивных расстройств, изучены функциональные и

микроструктурные особенности синдрома зависимости от опиоидов и алкоголя в аспекте нейросетевой коннективности. Установлены конкретные структуры, задействованные в патогенезе зависимости, изучены связи факторов длительности ремиссии опиоидной и алкогольной зависимости с нейровизуализационной картиной заболевания в аспекте модели «зависимого мозга».

Теоретическая и практическая значимость. Впервые в психиатрическую практику на исследовательском уровне внедрены лучевые методики для объективной диагностики аддиктивных расстройств. Разработан и используется оригинальный алгоритм магнитно-резонансного сканирования, сочетающий три методики для оценки серого и белого вещества головного мозга в сочетании с анализом функциональной коннективности. Освоены и внедрены способы описания нейровизуализационной картины головного мозга на основе построения нейросетей, оценки показателей коннективности и анализа функциональной ценности отдельных узлов в их составе. Использован расширенный нейровизуализационный подход, повышающий эффективность диагностики длительности ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Уточнены патогенетические механизмы развития аддиктивных расстройств и определены пути дальнейшей разработки сочетанных клинических и нейровизуализационных критериев их диагностики. Результаты работы способствуют повышению качества диагностической помощи больным с аддиктивной патологией.

Методология и методы исследования. Методология проведенного исследования основывалась на комплексном микроструктурно-функциональном и междисциплинарном принципах инструментальной диагностики психических расстройств и включала в себя анализ научной литературы по теме исследования, построение гипотезы, постановку цели и формулирование задач работы, создание дизайна исследования, сбор и обработку научного материала, разработку алгоритмов сканирования и системы обработки данных лучевой диагностики аддиктивной патологии.

На первом этапе исследования проводился отбор пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя, проводилось сканирование головного мозга различными методиками магнитно-резонансной томографии, определялись клинические характеристики их состояния. На втором этапе, на основании клинических данных, оптимизировался объем полученных обследований и определялись приоритетные когорты для групповой обработки полученных научных данных. На третьем этапе разрабатывались программные алгоритмы обработки нейрофункциональных данных с использованием различных видов математико-статистического анализа для моделирования

нейросетей, в сочетании с анализом психометрических данных. На четвертом этапе, в соответствии с полученными результатами на предыдущих этапах, моделировались нейросети, проводились построения трактов белого вещества и оценивались данные объема и толщины структур и коры головного мозга при сопоставлении с клиническими данными, а также планировались перспективные направления дальнейших исследований.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Применение специальных методик магнитно-резонансной томографии (фМРТ, морфометрия, трактография) позволяет визуализировать и определить характеристики функциональных и структурных изменений в корковых и подкорковых центрах и проводящих путях головного мозга больных при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя.

2. Выявляемые микроструктурные и функциональные изменения в виде нарушений конфигурации нейросетей и параметров коннективности головного мозга у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя специфичны для изучаемой патологии.

3. Микроструктурные и функциональные изменения головного мозга пациентов существенно зависят от этапов течения синдрома зависимости от опиоидов и алкоголя (ранняя и длительная ремиссия, состояние острой интоксикации). В частности, нарушенная структурная организация коры и подкорковых структур головного мозга больных, страдающих синдромом зависимости от опиоидов, имеет тенденцию к восстановлению, но не достигает нормальных показателей даже при длительных сроках отказа от психоактивных веществ.

4. Выявляемые микроструктурные и функциональные изменения головного мозга отражают степень выраженности патологического процесса и могут быть использованы для клинического мониторинга течения и контроля лечения исследуемой патологии, способствуют развитию аффективной патологии.

5. Развитие депрессивных и тревожных расстройств, нарушения аттензивной сферы являются неотъемлемыми последствиями синдрома зависимости от опиоидов даже после длительного отказа от их употребления и имеют свои нейровизуализационные проявления в общем структурно-функциональном состоянии головного мозга.

6. В основе комплекса изменений в структурном и микроорганическом статусе головного мозга при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя лежит функциональное и структурное разобщение корковых и субкортикальных его областей, что при МР-исследованиях проявляется в виде

снижения коннективности соответствующих центров (систем удовольствия, эмоционального и когнитивного контроля и побуждения к действию).

Степень достоверности и апробация работы. Результаты диссертационного исследования являются достоверными и обоснованными, что обеспечивается репрезентативными выборками, использованием комплекса валидных методов исследования, соответствующих поставленной цели и задачам исследования, корректным применением современных математико-статистических методов обработки данных. Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Комитетом по вопросам этики при ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ 21.05.2019 г., протокол № 222.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на Всероссийской научно-практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы» (г. Санкт-Петербург, 2018), научной конференции с международным участием «Инновационные технологии и мультидисциплинарные подходы в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний» (г. Санкт-Петербург, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций» (г. Санкт-Петербург, 2018), III Съезд национального общества нейрорадиологов (г. Санкт-Петербург, 2016), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы современной неврологии и психиатрии» (г. Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской научно-практической конференции «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (г. Санкт-Петербург, 2014), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии» (г. Санкт-Петербург, 2013).

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном совещании кафедр рентгенологии и радиологии, психиатрии, нервных болезней и военной психофизиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ 19 апреля 2019 г., протокол № 24.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 85 научных работ, в том числе 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Диссертационное исследование выполнялось в рамках двух плановых научно-исследовательских работ: НИР-2 VMA.02.12.08.1315/0012 и НИР-3 VMA.03.12.02.1618/0032.

Внедрение результатов исследования. Результаты работы внедрены в диагностическую работу клиники психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-

медицинская академия им. С.М. Кирова». Основные практические рекомендации и научные положения диссертации используются в научном и педагогическом процессах кафедр рентгенологии и радиологии, психиатрии, нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Материалы исследования нашли отражение в планах научно-исследовательской работы ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, в виде методических рекомендаций Главного военно-медицинского управления МО РФ «Применение методов нейровизуализации в диагностике наркоманий у потенциального призывного контингента ВС РФ» (2015), отчета по НИР «Комплексная диагностика злоупотребления психоактивными веществами у потенциального воинского контингента» (шифр «Аддикция», 2015), отчета по НИР «Совершенствование диагностики синдрома зависимости от алкоголя с применением современных методов нейровизуализации» (шифр «Аддикция-2», 2018), практикума по клинической психиатрии (2017), учебных пособий «Применение методов нейровизуализации в диагностике наркоманий» (2016), «Специальные методы нейровизуализации в психиатрической практике» (2016), «Функциональная магнитно-резонансная томография в диагностике героиновой наркомании и алкоголизма» (2018).

Личный вклад автора в проведенное исследование. Тема диссертации определена автором самостоятельно и согласована с научными консультантами, ее план, основные идеи и содержание разработаны автором лично на основании анализа литературных данных и результатов собственных исследований. Автором лично проводился отбор пациентов, выполнялся сбор клинических и отчетных материалов, формировались базы данных, разрабатывались основные принципы, методология и алгоритмы обработки данных сканирования. Автор принимал непосредственное участие в проведении клинических и инструментальных обследований пациентов с аддиктивными расстройствами, в т.ч. с помощью магнитно-резонансной томографии. Автору принадлежит формулирование общей цели и задач работы, а также анализ полученных данных. Подбор статистических методов и обработка результатов проведенных исследований выполнены лично диссертантом. Результаты междисциплинарного исследования составили содержание работы и легли в основу положений, выносимых на защиту. Суммарно личный вклад автора в проведенное исследование составляет более 95%. В период работы автором было организовано и практически реализовано научное сотрудничество с центром нейрокогнитивных исследований НИЦ «Курчатовский институт» (г. Москва) и ГБУЗ «Межрайонный наркологический диспансер №1» (г. Санкт-Петербург).

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 222 страницах машинописного текста (из них аналитического текста – 194 страницы), состоит

из введения, 6 глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 89 отечественных и 162 иностранных источника. Работа содержит 30 таблиц и 79 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал исследования. В основу работы были положены результаты обследования 396 человек. С целью проведения исследования были отобраны 246 человек, обследованные на кафедре рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (ВМА) в период с 2012 г. по 2018 г. Из них 76 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (СЗА, F 10.2) и 170 пациентов с синдромом зависимости от опиоидов (СЗО, F 11.2), проходивших лечение в клинике психиатрии ВМА, а также в Межрайонном наркологическом диспансере №2.

Средний возраст больных в группе пациентов с синдромом зависимости от опиоидов составил $33,2 \pm 6,24$ (диапазон 20–45) лет. Основную категорию обследованных составляли 119 мужчин (70%) и 51 женщина (30%). 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 (92,9%) больных имелся сопутствующий диагноз гепатита С. Гепатит В был выявлен у 17 (10%) пациентов. При этом у 83 (48,8%) больных был диагностирован вирус иммунодефицита человека. Из числа других наркотических веществ, кроме опиоидов, 53 (31,2%) пациента эпизодически употребляли каннабиноиды; 42 (24,7%) – амфетамины и кокаин и 17 (10%) – седативные препараты (преимущественно бензодиазепины). Сопутствующее злоупотребление алкоголем было выявлено у всех пациентов. При этом, диагноз СЗА не устанавливался, в связи с отсутствием достаточных критериев, приведенных в Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) для данной патологии. Обобщенные данные по исследуемым группам приведены в таблице 1.

В исследование также были включены 76 пациентов с СЗА (F 10.2), средний возраст которых составил $35,1 \pm 3,2$ года, стаж алкоголизации – $6,3 \pm 2,9$ года. При этом все пациенты с СЗА находились в состоянии ремиссии ($0,7 \pm 0,5$ месяца). Среднее количество ранее потребляемого алкоголя в пересчете на чистый этанол составляло $79,6 \pm 8,96$ г/день.

Все пациенты проходили осмотр психиатром-наркологом, который подтверждал наличие соответствующих критериев для включения в исследование. В контрольную группу (КГ) вошли 150 здоровых лиц без

признаков зависимости от наркотических и психотропных веществ. Средний возраст пациентов в КГ составил 28,2±7,24 года.

Таблица 1 — Общая характеристика обследованных пациентов

Показатели (в т.ч. анамнестически)	Группы			
	F 11.2 в состоянии ранней ремиссии до 1 мес.	F 11.2 в состоянии короткой ремиссии от 1 до 6 мес.	F 11.2 в состоянии длительной ремиссии от 24 мес. и более	F 10.2
Количество пациентов	78	40	52	76
Возраст (лет) (M±SE)	33,2 ± 6,24			35,1±3,2
Пол	мужской n (%)	119 (70,0)		76 (100,0)
	женский n (%)	51 (30,0)		-
Длительность употребления опиоидов и алкоголя (в годах) (M±SE)	5,8±0,38	7,9±0,41	9,9±0,38	8,3±0,39
Средняя суточная доза опиоидов (г), алкоголя (мл) (M±SE)	1,1±0,07	0,9±0,08	1,2±0,06	79,6±8,96
Количество предыдущих курсов лечения от наркотической зависимости (M±SE)	4,9±0,41	4,3±0,37	6,3±0,45	2,3±0,42
Сопутствующее употребление кокаина и амфетаминов n (%)	42 (24,7)			-
Сопутствующее употребление марихуаны N (%)	53 (31,2)			7 (9,2)
Сопутствующее употребление бензодиазепинов n (%)	17 (10,0)			-
Сопутствующее употребление алкоголя (г этанола/день) (M±SE)	9,0±1,72	10,2±1,69	-	79,6±8,96
Сопутствующая ВИЧ-инфекция N (%)	83 (48,8)			-
Сопутствующий гепатит В n (%)	17 (10)			-
Сопутствующий гепатит С n (%)	158 (92,9)			2 (2,6)

Все обследованные были проинформированы о проводимом исследовании и подписывали информированное добровольное согласие. Критерием исключения из исследования было подтвержденное при МРТ наличие грубых морфологических изменений в ГМ и отказ от проведения исследования, возраст (на момент обследования) моложе 18 лет и старше 45 лет, а также синдром зависимости от психоактивных веществ, не относящихся к классу опиоидов.

Исходя из полученных после групповой обработки данных, для более объективного отображения результатов исследования все пациенты с СЗО были разделены на группы по сроку прекращения приема наркотических препаратов. В эти группы вошли пациенты с ранней ремиссией (от 10 дней до 1 месяца)

короткой ремиссией (от 1 до 6 месяцев) и с длительной ремиссией от 2 лет и более. Пациенты, которые имели сроки прекращения употребления опиоидов от 1 до 10 дней, считались активными потребителями и в исследование не включались.

Для проведения функциональной МРТ (фМРТ) с выполнением нагрузочного когнитивного теста (Task-фМРТ) и в состоянии покоя (RS-фМРТ) были сформированы соответствующие подгруппы. С целью оптимального распределения для последующей обработки нейрофункциональных данных при проведении фМРТ с выполнением провокации симптомов путем просмотра эмоционально значимого стимульного материала (Task-фМРТ), все пациенты с СЗО (n=170) были разделены на четыре подгруппы (по срокам прекращения употребления опиоидов): 1-я группа – 58 наблюдений в состоянии интоксикации опиоидами, 2-я группа – 78 пациентов (45,8%), находящихся в состоянии ранней ремиссии от 10 дней до 1 месяца, 3 группа – 40 пациентов (23,5%) пациентов с короткой ремиссией от 1 до 6 месяцев и 4-я группа – 52 пациента (30,5%) с длительной ремиссией более 24 месяцев (5,3±2,2 года). Для проведения фМРТ в состоянии покоя (RS-фМРТ) все пациенты с СЗО (136 наблюдений при n=78) были разделены на две группы: 1-я группа – 58 пациентов (42,6% от общего числа наблюдений) в состоянии интоксикации опиоидами, 2-я группа – 78 пациентов (57,4% от общего числа наблюдений), находящихся в состоянии ремиссии от 10 дней до 1 месяца. Разница между включенным количеством обследованных двумя методиками фМРТ обусловлена особенностями обработки получаемых нейрофункциональных данных.

Всем пациентам с СЗА фМРТ проводилась только в состоянии покоя. В связи с этическими особенностями проведения исследования пациентам с СЗА с короткими сроками ремиссии, времени его выполнения и технической составляющей, сканирование с провокацией болезненной симптоматики не осуществлялось.

При проведении трактографии (DTI) все пациенты с 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 ГМ при аддиктивной патологии разного типа.

Для проведения морфометрии (VBM) пациенты были распределены на две подгруппы: с ремиссией до 6 месяцев и с ремиссией от двух лет и более. Распределение пациентов по характеру проведенных исследований представлено в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение пациентов по характеру проведенных исследований (абс.)

Тип подгруппы	Task-фМРТ	RS-фМРТ	DTI	VBM
F 11.2, находящиеся в состоянии интоксикации опиоидами	58	58	170	118
F 11.2, находящиеся в состоянии ранней ремиссии от 10 дней до 1 мес.	78	78		
F 11.2, находящиеся в состоянии короткой ремиссии от 1 до 6 мес.	40	-		
F 11.2 в состоянии длительной ремиссии от 6 месяцев и более	52	-	76	52
F 10.2 в состоянии ремиссии до 2 месяцев	-	76	76	76
Контрольная группа	150			

Методы исследования. В процессе исследования все пациенты были обследованы с применением трех методик МРТ: фМРТ, DTI и VBM. Для проведения сканирования был составлен специальный алгоритм магнитно-резонансного исследования пациентов с аддиктивной патологией. Усовершенствованный способ проведения фМРТ ГМ разработан и внедрен в научную практику на основе совместных исследований сотрудников кафедр рентгенологии и радиологии и психиатрии ВМА.

При проведении фМРТ укладка пациента осуществлялась в положении лежа на спине, областью сканирования – голова с применением соответствующей катушки. Во время выполнения Task-фМРТ с целью создания фрустрирующих условий пациенту демонстрировался зрительный стимульный материал в виде эмоционально значимых стимулов – изображений со сценами введения наркотических препаратов. Презентация демонстрировалась с помощью проектора и экрана, которые исследуемый видел через систему зеркал, закрепленных на головной катушке. При предъявлении стимулов, пациенту давались указания ни о чем не думать и не совершать движений. При выполнении RS-фМРТ пациент лежал в состоянии полного покоя в течении без предъявления каких-либо стимулов.

Далее выполняли постпроцессинговую обработку полученных данных, после чего следовал этап статистического анализа. На базе программного обеспечения MATLAB (Neural Network Toolbox), инсталлировался 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). Результаты представлялись в графическом виде с наличием зон активации и деактиваций в проекции ГМ в трех анатомических плоскостях при совмещении с его структурами, а также с проекцией на трехмерную реконструкцию коры и подкорковых структур ГМ. Кроме того, определялись количество, локализация и интенсивность участков активации в проекции структур ГМ. При RS-фМРТ оценивались корреляции регионов интереса, имеющих синхронную активность (ROI-to-ROI анализ). Также на основе получаемых данных, моделировалось графическое отображение функциональных связей между структурами ГМ в виде коннектома с указанием доминантных структур и интенсивности из связности между собой. Уровень статистической значимости не превышал порога $p=0,05$ (для p -FDR).

Диффузионно-тензорная визуализация (DTI) – методика МРТ, представляющая информацию о состоянии белого вещества ГМ и его связях. Использовалась импульсная последовательность DTI (Diffusion Tensor Imaging) – одноимпульсная эхо-планарная томография без подавления сигнала от свободной жидкости с измерением в 12 направлениях коэффициента диффузивности. Получаемые последовательности проходили препроцессинг структурных данных с помощью трактографического модуля DSISudio, предназначенного для реконструкции основных проводящих путей белого вещества ГМ с применением алгоритма 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. Максимальное количество источников («seeds») для построения трактов фиксировалось в объеме 100000 единиц. Матрицы коннективности строились исходя из регионов интереса Анализ графов проводился с помощью загрузки матрицы коннективности в формате MAT-файла. Карты коннективности строились автоматически при загрузке матриц коннективности в формате Connectogram на интернет-ресурс «CircosTableViewer» (<http://mkweb.bcgsc.ca/tableviewer/samples/>).

Импульсная последовательность T1 ISOTROPIC являлась основной для морфометрического анализа (DTI), так как обеспечивала хорошую контрастность между белым и серым веществом ГМ. В дальнейшем полученные данные использовали для постпроцессинговой обработки структурных данных с помощью приложения FreeSurfer, содержащего встроенный атлас структур серого и белого вещества ГМ. FreeSurfer – это набор программных модулей и вспомогательных скриптов, встроенных в единый программный пакет, выполняемый в среде Linux, предназначенный для автоматического анализа и визуализации структурных и функциональных данных МРТ. Он содержит

полностью автоматический алгоритм для индивидуального, межгруппового и динамического анализа данных. Результаты могут иметь количественное и графическое отображение и представляют данные по толщине коры и объему структур ГМ. Все использованные программные пакеты находятся в свободном распространении с доступом к ключевым кодам для возможности редактирования и настройки.

Клинико-психопатологическим методом были обследованы все больные. На основании клинического обследования выносились диагностические заключения о психических и поведенческих расстройствах, вызванных употреблением опиоидов или алкоголя (по критериям МКБ-10). Диагностическое заключение было многомерным и включало синдромологическую характеристику состояния. При этом, синдромом зависимости от опиоидов считалось хроническое психическое заболевание, характеризующееся патологическим влечением к наркотическим препаратам опиоидного ряда и связанные с этим последствия (Рохлина М.Л., 2012). Синдромом зависимости от алкоголя являлось хроническое психическое заболевание, вызванное злоупотреблением спиртными напитками, характеризующееся патологическим влечением к алкоголю и связанными с ним разнообразными последствиями алкогольной интоксикации нарастающей тяжести (Альтшулер В.Б., 2012).

Клинико-психопатологический метод являлся определяющим при установлении разновидности синдрома зависимости. На основании данных анамнеза, беседы с больным, определялись стаж употребления опиатов, продолжительность абстиненции, количество передозировок, запоев, стационарных лечений, наличие психотических расстройств и т.д. Оценка психического состояния исследуемых пациентов проводилась посредством клинико-психопатологического обследования, включающего в себя установление отличий, выяснение закономерностей сформированной симптоматики, особенностей течения у различных пациентов из разных групп и на разных этапах болезни (Крылов В.И., 2002). В ряде случаев дополнительно использовался структурно-симptomологический метод (Смирнов В.К., 1973), содержащий в своей основе представление о многомерной структуре психических расстройств. При анализе психического состояния больных с аддиктивными расстройствами, проводилось выявление психических нарушений или констатация их отсутствия. В каждом случае учитывались особенности и взаимные сочетанные варианты симптомокомплексов, определяющих клиническую структуру психической патологии на момент осмотра.

Для уточнения диагностических заключений использовался также структурированный диагностический опросник «Индекс тяжести зависимости»

(ИТЗ) - комплексный инструмент оценки медицинского, психологического и социального состояния как составляющих аддиктивного потенциала лиц, страдающих наркотической зависимостью в виде стандартизированного интервью.

Для достижения поставленной цели требовалось сочетание клинико-психологических, экспериментальных и нейрофизиологических методов исследования. Данные клинико-психопатологического анализа психического состояния (нозологический и синдромальный диагнозы) сопоставляли с результатами уровневой диагностики психических нарушений. При этом, за основу последней была принята экспертная оценка выраженности депрессивной и тревожной симптоматики. Оценка аффективной сферы осуществлялась с помощью шкал депрессии Бека, Спилбергера-Ханина, шкал ангедонии Фергюсона и Чапмана. Выраженность расстройств по этим шкалам оценивалась однократно. При обработке результатов исследования учитывались показатели, зафиксированные перед проведением сканирования. Кроме этих методик в работе использованы шкалы SOCRATES-8D (готовности и стремления к лечению), SDS (шкала тяжести зависимости), диагностический скрининговый опросник PDSQ, методика оценки аттентивной сферы на основе теста Струпа и автоматизированный психофизиологический комплекс «Аддикт».

Для проведения статистического анализа и моделирования использовали персональный компьютер с четырехядерным процессором Intel Core i7 2600 с тактовой частотой каждого ядра 3,5 ГГц, объемом ОЗУ 16384 Мб. В исследовании использовали пакеты прикладных программ: MS Office 2010 Professional Edition – для формирования базы данных, Statistica for Windows 10.0 – для статистического анализа, WinPeri – для определения отношения шансов. Все данные, полученные в ходе исследования в виде числовых значений заносили в специально разработанную базу данных, с помощью программ Microsoft Access и Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 2010. При анализе данных решали такие задачи, как описание изучаемых параметров в группах (Юнкеров В.И., 2000), проверка эмпирического распределения переменных на согласие с законом нормального распределения. В работе была использована медиана, так как количество пациентов в подгруппах не достигало 120 человек. Несмотря на это, большинство исследуемых переменных удовлетворяли закону нормального распределения. У больных с СЗО и СЗА проводился анализ нейросети пассивного режима работы ГМ Default Mode Network (СПРП), при этом статистическая достоверность изменения функциональных связей структур СПРП оценена с использованием критерия False Discovery Rate (предел ложного обнаружения – вероятность ложноположительной связности между вокселями), $pFDR < 0,05$. При межгрупповом сравнении применялся параметр

Family-Wise (global) Error Probability (поправка на множественные сравнения достоверности «артефактных» активаций), $pFWE < 0,05$. При коннектометрии, кроме того, осуществлялся статистический пермутационный тест перестановок.

Результаты функциональной МРТ головного мозга.

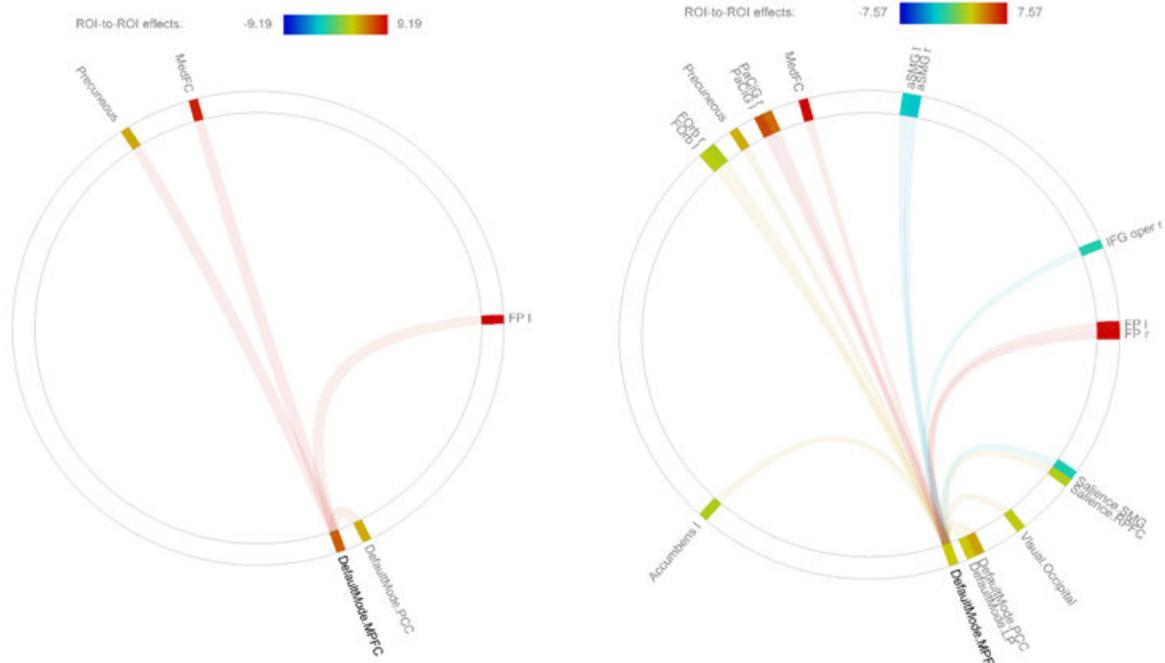
Установлено, что у всех пациентов, с СЗО, по сравнению с КГ, отмечалось ослабление функциональных связей всех структур нейросети пассивного режима работы ГМ (СПРР) ($pFDR < 0,05$). При этом, изменения СПРР в медиальной префронтальной коре (МПФК), предклинье (ПКл) и нижних теменных и височных отделов (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. Выявлено, что функциональная связь МПФК с ПКл достоверно увеличивалась у пациентов, находящихся в состоянии ранней ремиссии (табл. 3).

Таблица 3 — Функциональные связи медиальных лобных областей с другими структурами ГМ

Подгруппа пациентов, находящихся в состоянии короткой ремиссии		КГ	
Структура ГМ	Интенсивность связности, у. е.	Структура ГМ	Интенсивность связности, у. е.
Мед. фронтальная кора	9,19	Мед. фронтальная кора	10,12
Предклинье	8,48*	Предклинье	3,81
Лев. фронтальное поле	7,52	Лев. фронтальное поле	7,24
—	—	Пр. фронтальное поле	8,55
—	—	Лев. прилежащее ядро	3,45
—	—	Пр. орбитофронтальная кора	3,81
—	—	Лев. орбитофронтальная кора	4,06
—	—	Лев. параингулярная изв.	8,37
—	—	Пр. параингулярная изв.	8,09

Примечания: * - значимость отличий между нормой и пациентами с ранней ремиссией $p < 0,05$

На рисунке 1 представлено коннектометрическое отображение функциональных связей МПФК в СПРР в исследуемых группах. Можно отчетливо констатировать исчезновение ее связности с надкраевой извилиной, прилежащими ядрами, а также снижение коннективности в медиальных лобных областях в целом.

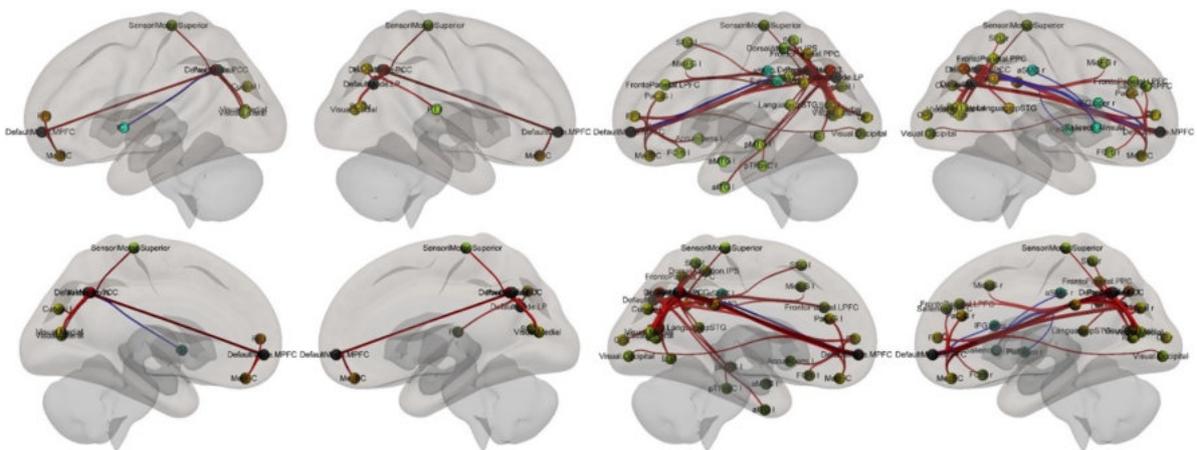


а

б

Рис. 1. Коннектомы, представляющие функциональные связи МПФК в СПРР: а – пациенты, находящиеся в состоянии ремиссии до 1 мес.; б – КГ, $p < 0,05$

Достоверное увеличение связи медиальных лобных областей (МЛО) с ПКл в группе пациентов с СЗО, находящихся в состоянии ранней ремиссии, связано с восстановлением их контроля над структурами эмоциональной эпизодической памяти и усилением функции осознанной обработки эмоциональной информации у наркозависимых в постабстинентном периоде, что обусловлено, в значительной степени, с необходимостью воздержания от приема наркотических препаратов. При моделировании объемного коннектометрического изображения отчетливо визуализируется обеднение функциональных связей СПРР по сравнению с нормой (рис. 2).



а

б

Рис. 2. Функциональные связи СПРР: а – в группе пациентов, находящихся в состоянии ранней ремиссии; б – картина нормальной коннективности, $p < 0,05$

Помимо этого, в процессе работы была оценена взаимосвязь структур коры ГМ, отвечающих за систему «контроля поведения» и принятия решения (орбитофронтальная кора (ОФК), префронтальная кора) с подкорковыми структурами, отвечающими за эмоциональную сферу 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 ранней ремиссии (по сравнению с КГ) связь «левая орбитофронтальная кора – левая скорлупа» достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась (табл. 4).

Таблица 4 — Функциональная связь ОФК с подкорковыми структурами

Подгруппа пациентов, находящихся в состоянии ранней ремиссии		КГ	
Структуры ГМ	Интенсивность связности, у. е.	Структуры ГМ	Интенсивность связности, 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

Примечания: * - значимость отличий между нормой и пациентами с ранней ремиссией $p < 0,05$

У пациентов в состоянии интоксикации функциональных связей между ОФК и иными подкорковыми структурами достоверно не выявлено. 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 опиоидов на ранних сроках.

На рисунке 3 представлены данные Task-фМРТ с выполнением нагрузочного теста при межгрупповом сравнении данных при состоянии интоксикации у пациентов с СЗО по сравнению с нормой.

Наблюдалось усиление активаций верхней лобной извилины, и их отчетливое угнетение в паратерминальной извилине, средней и нижней лобной извилине, верхней теменной извилине, средней и нижней височной извилине, средней затылочной извилине, полях Бродмана 25, 7, 37, 11.

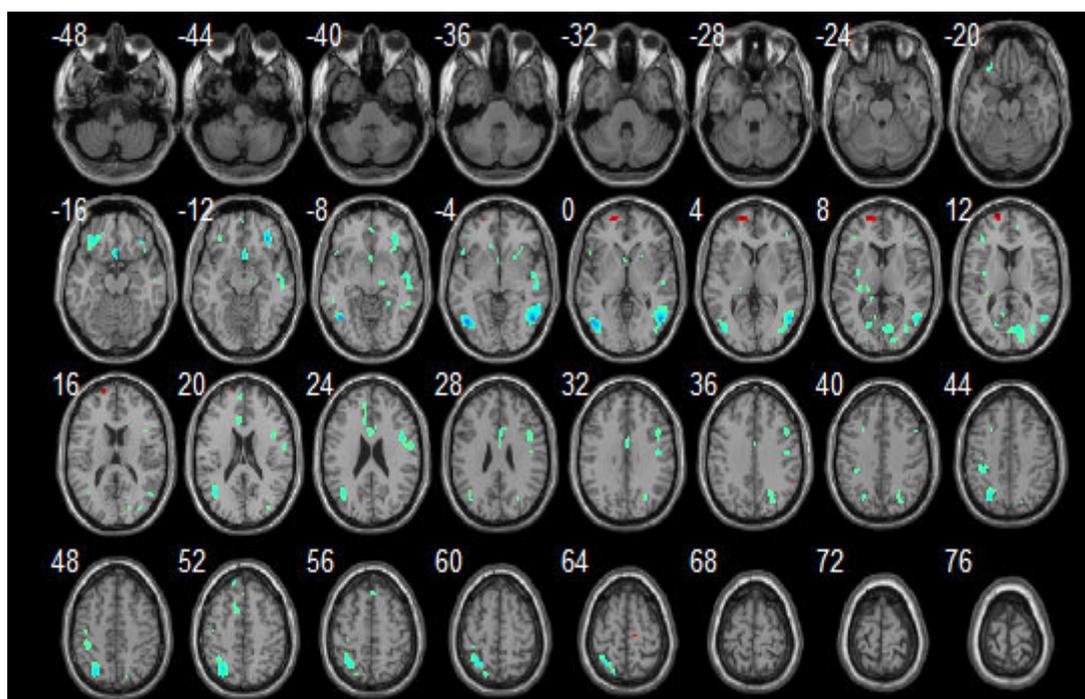


Рис. 3. Результаты межгруппового сравнения данных Task-фМРТ (состояние интоксикации по сравнению с КГ): теплым цветом помечено усиление интенсивности активаций, холодным-угнетение, $p < 0,05$

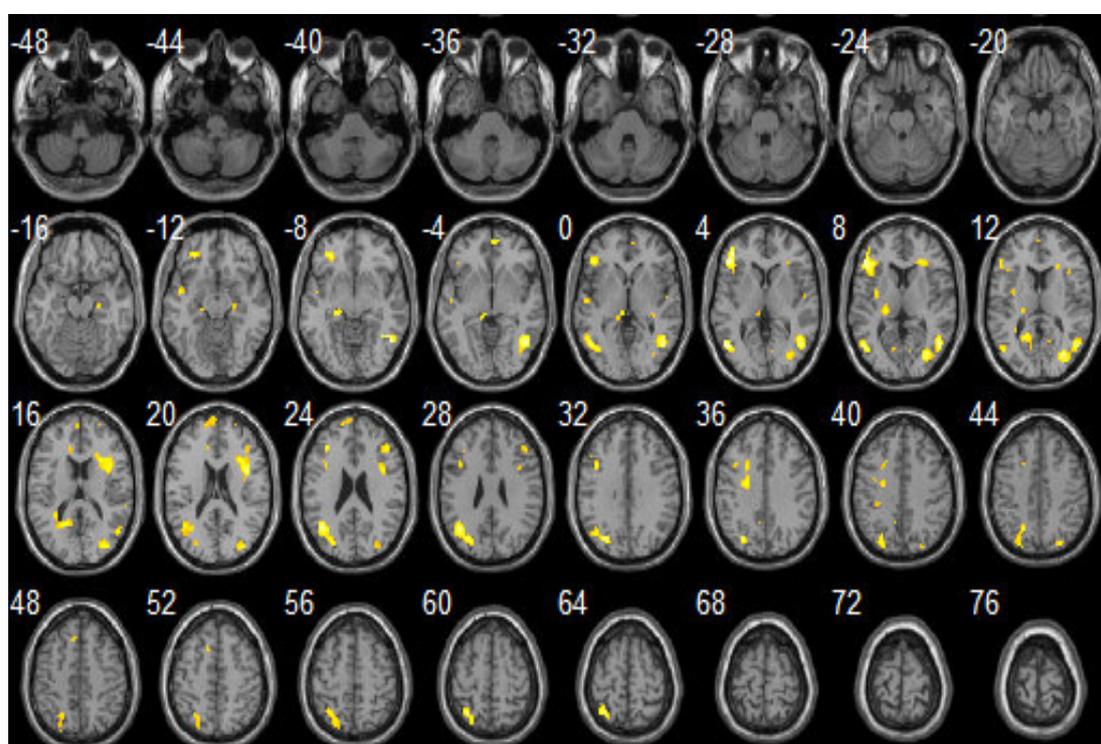


Рис. 4. Результаты межгруппового сравнения данных Task-фМРТ (состояние ремиссии до 1 месяца по сравнению с КГ): теплым цветом помечено угнетение интенсивности активаций по сравнению с нормой; усиления интенсивности сигнала не отмечается, $p < 0,05$

У пациентов с ранней ремиссией до 1 месяца, по сравнению с КГ (рис. 4), отмечалось снижение интенсивности активаций в средней и нижней лобной извилине, верхней теменной извилине, средней и нижней височной извилине, средней затылочной извилине, предклинье, полях Бродмана 7, 37, 11, 19, 39.

Усиления активации по сравнению с КГ не определялось. У пациентов с ремиссией от 1 до 6 месяцев (по сравнению с нормой) наблюдалась активация верхней и средней лобной извилины, и угнетение в мозолистом теле, предклинье, верхней и средней лобной извилине, полях Бродмана 7, 8. У больных с СЗА со сроком ремиссии более 6 месяцев наблюдалась активация средней лобной извилины, и угнетение в средней височной извилине, средней затылочной извилине, предклинья полях Бродмана 19, 39.

Анализ функциональных узлов нейросетей покоя и подкорковых структур ГМ по данным RS-фМРТ с уровнем достоверности $pFDR < 0,05$ при СЗА позволил дать оценку взаимодействиям контролирующих и эмоциогенных структур ГМ в норме и у пациентов с СЗА, находящихся в состоянии коротких сроков ремиссии (табл. 5).

Таблица 5 — Функциональная ценность отдельных элементов сети СПРР и подкорковых структур при СЗА по данным анализа графов ($p < 0,05$)

ROI	F10.2, n=76			КГ, 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 в у.е.); Roi-to-Roi – эффект взаимодействия регионов интереса (эффективность или «сила» связности одного узла сети с другим в у.е.); FDR – предел ложного обнаружения (вероятность ложноположительной связности между вокселями, False Discovery Rate)

Полученные данные свидетельствуют о значительной общей перестройке взаимоотношений коры и подкорковых структур ГМ, как между собой, так и

внутри собственных сетевых образований, а также об общем угнетении функциональности целого ряда структур при СЗА.

Более всего в СПРР ГМ при СЗА снижалась 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, увеличивали свою активность по сравнению с нормой, а также, по данным анализа графов, начинали обладать большей, чем в норме, функциональной ценностью. К таким структурам в первую очередь могут быть отнесены левый бледный шар, левая скорлупа, правый гиппокамп, левое прилежащее ядро. Наиболее "страдающими" подкорковыми структурами (по сравнению с нормой) в этой конфигурации сети являются: хвостатые ядра, миндалины. При этом значительно снижалась и функциональная ценность элементов ПКл в СПРР (рис.5).

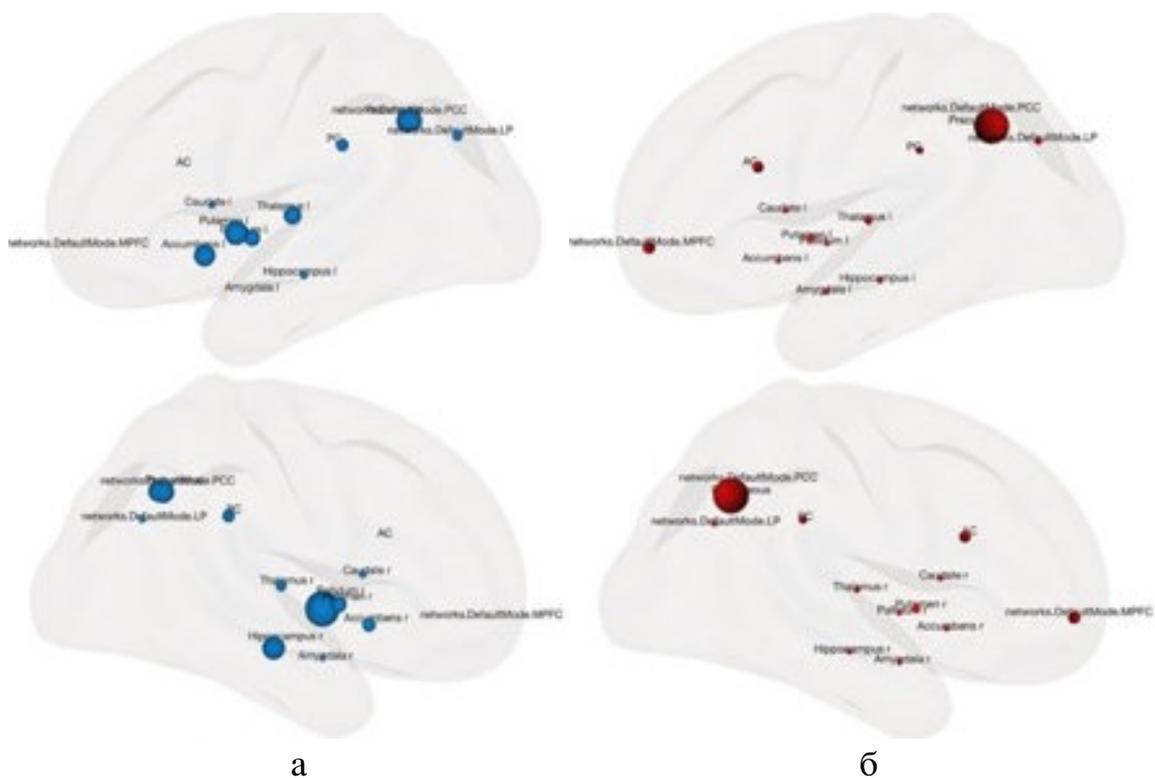


Рис. 5. Функциональная ценность подкорковых и контролирующих структур по результатам анализа на основе теории графов ($p < 0,05$): а – при СЗА; б – в норме

Размер сфер, обозначающих хабы нейросети на рисунке 5, соответствует значениям их функциональной ценности; при патологии значительно страдает и прекращает достоверно определяться функциональная активность МПФК, выполняющей функцию когнитивного контроля.

При оценке коннектометрических показателей ГМ при СЗА отмечается полное разобщение СПРР и подкорковых структур, а также обеднение связности в лимбической системе, выпадение элементов СПРР (рис. 6).

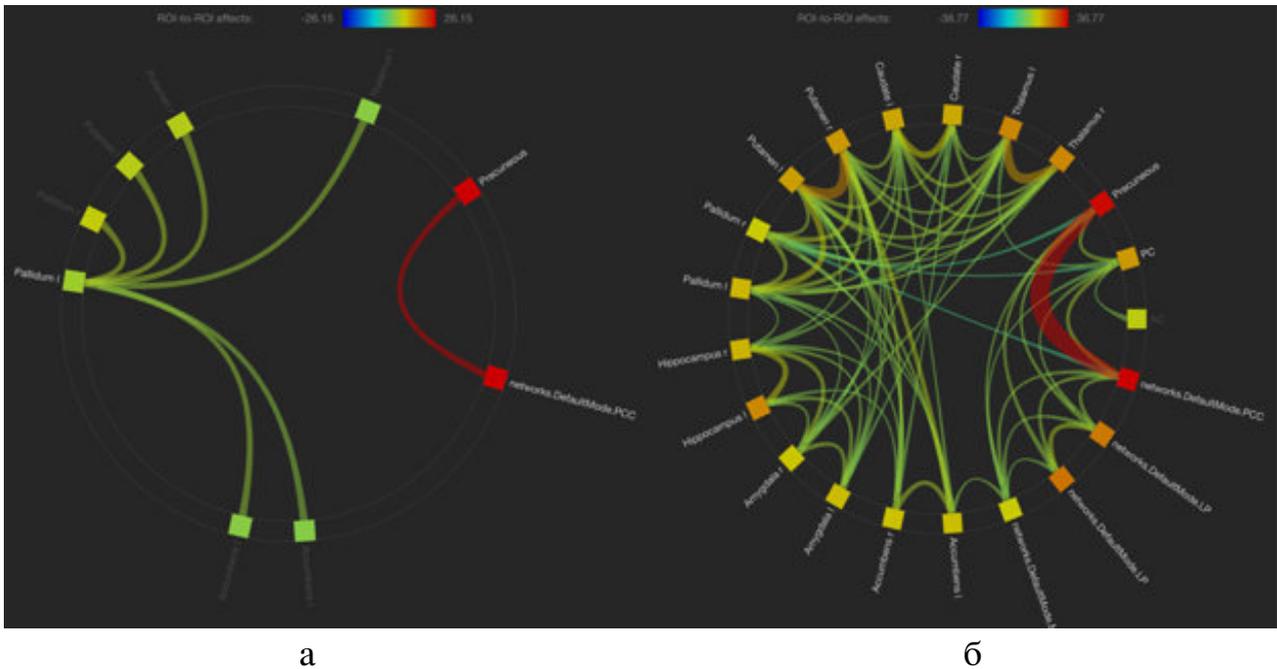


Рис. 6. Функциональные коннектомы: а – при СЗА; б – в норме, $p < 0,05$

Отдельно следует указать на то, что левый бледный шар «забирает» на себя всю активность подкорковых структур, «подчиняя» их себе (рис. 7).

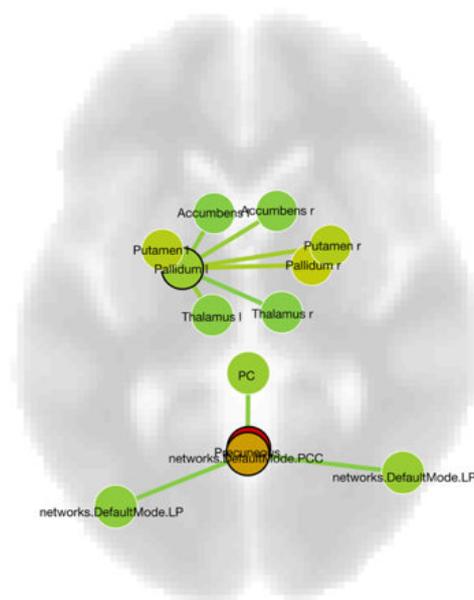


Рис. 7. Данные фМРТ пациентов с СЗА: функциональное выключение МПФК и патологическая деформация связей подкорковых структур, $p < 0,05$

При этом статистическая достоверность связности структур СПРР с подкорковыми была снижена, что говорит о полном разобщении их взаимодействий. Также снижалась интенсивность связи предклинья с СПРР.

С целью полноты определения характеристик ГМ при СЗА была проведена нейрофункциональная оценка состояния алкогольного опьянения у здоровых лиц. На рисунке 8 представлены результаты анализа графов по определению функциональной ценности узловых структур нейросети. Отмечалось ослабление функциональной ценности СПРР и обогащение ею в разной степени подкорковых структур. Общая состоятельность сетей как во время интоксикации, так и при фоновом исследовании была приблизительно равна по своему значению. Однако, во время алкогольного опьянения у обследованных значительно увеличивалась функциональная ценность правого и левого бледного шара, скорлупы, гиппокампальных структур, таламусов, правого хвостатого ядра и левой миндалины.

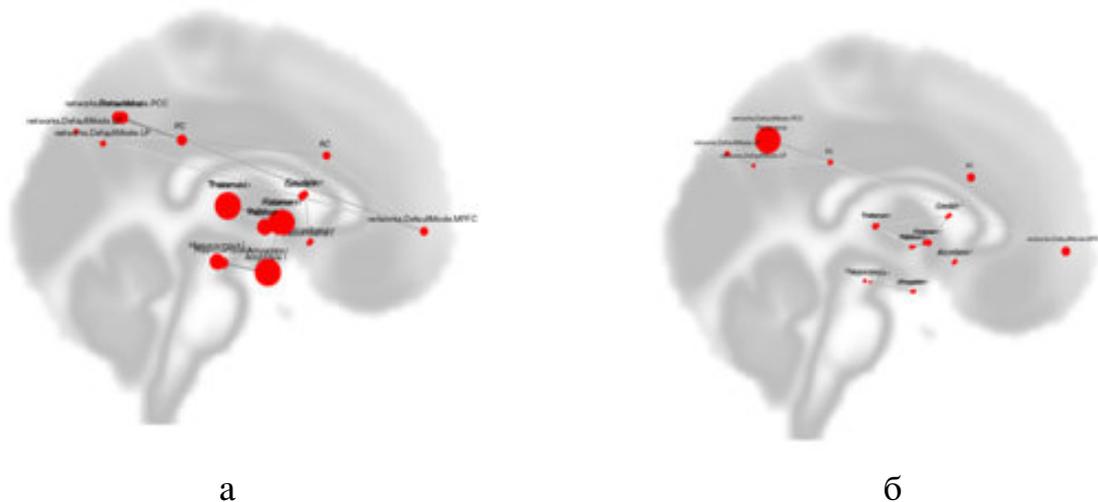


Рисунок 7 — Данные фМРТ, функциональная ценность узлов подкорковых структур и СПРР: а — при интоксикации алкоголем у здоровых людей; б — перед приемом алкоголя, $p < 0,05$

Примечание: размер структур соответствует их функциональной ценности; в состоянии алкогольного опьянения угнетается ценность медиальной префронтальной коры и возрастает активность подкорковых структур, при этом, по сравнению с пациентами с СЗА, активность медиальных лобных областей полностью не исчезает

Следует отметить, что функциональная ценность правого хвостатого ядра повышается лишь за счет направления связности от других структур. Напротив, функциональная редукция наступает у таких структур, как ПКл, передняя часть поясной извилины и других составляющих СПРР, в особенности в МЛО и в ПКл.

Состояние опьянения легкой степени у здоровых лиц значимо отражалось на функциональном состоянии ГМ обследуемых. Сохранение приблизительной конфигурации нейросети сопровождалось образованием видоизмененных связей между различными элементами этой сети.

Результаты трактографии головного мозга.

Трактографическая оценка микроструктурной патологии ГМ по данным фракционной анизотропии проводилась с использованием матриц коннективности, которые позволяли выявить различные показатели связности по белому веществу между выделенными структурами ГМ 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 СЗО и относительной ее сохранности при СЗА.

У пациентов, зависимых от опиоидов, разобщение связности коры и подкорковых структур отмечалось тотально практически полностью, за исключением хвостатого ядра, таламуса и ПКл слева. При этом, у пациентов с СЗА аналогичные связности не определялись вовсе. Однако у них отмечено смещение коннективности в сторону подкорковых структур (рис. 8).

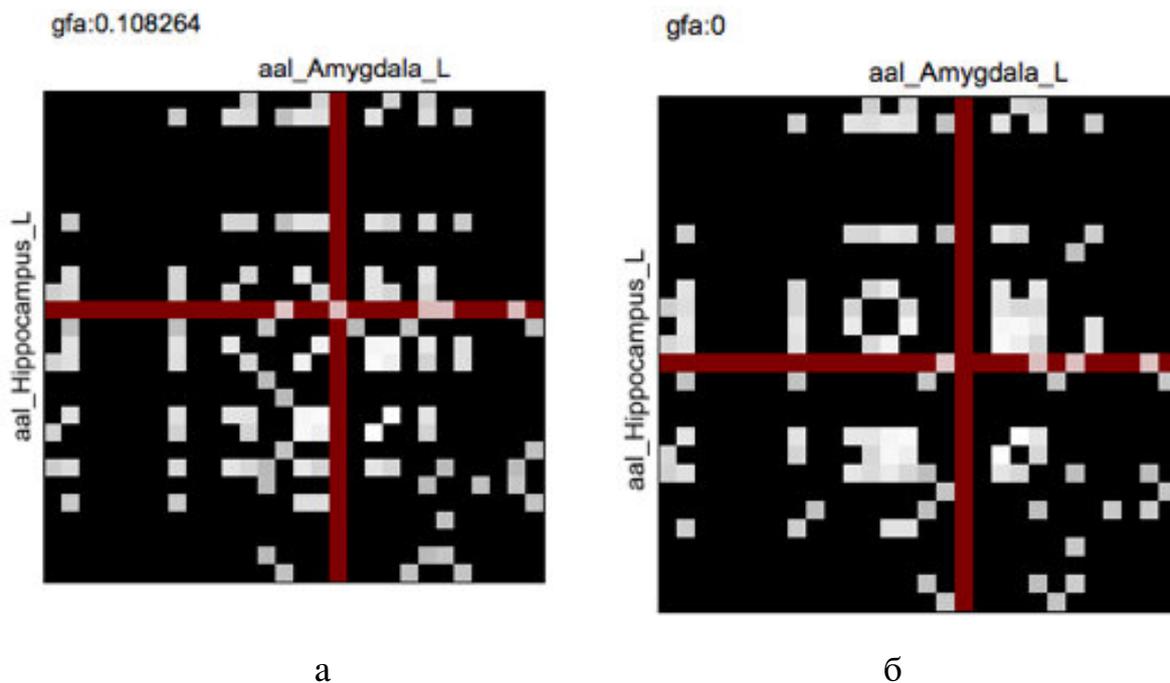


Рис. 8. Матрицы микроструктурной коннективности по данным трактографии: а – патологический конгломерат связности подкорковых структур при СЗА; б – в норме, $p < 0,05$

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. Так же, в отличие от нормы, миндалина выстраивает связи с обоими гиппокампами, достигая таким образом, патологического объединения «хранилищ» эмоциональной памяти и тревоги у больных с СЗА. У больных с СЗО, 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. 9), что является особенностью микроструктурной организации ГМ при данной патологии.

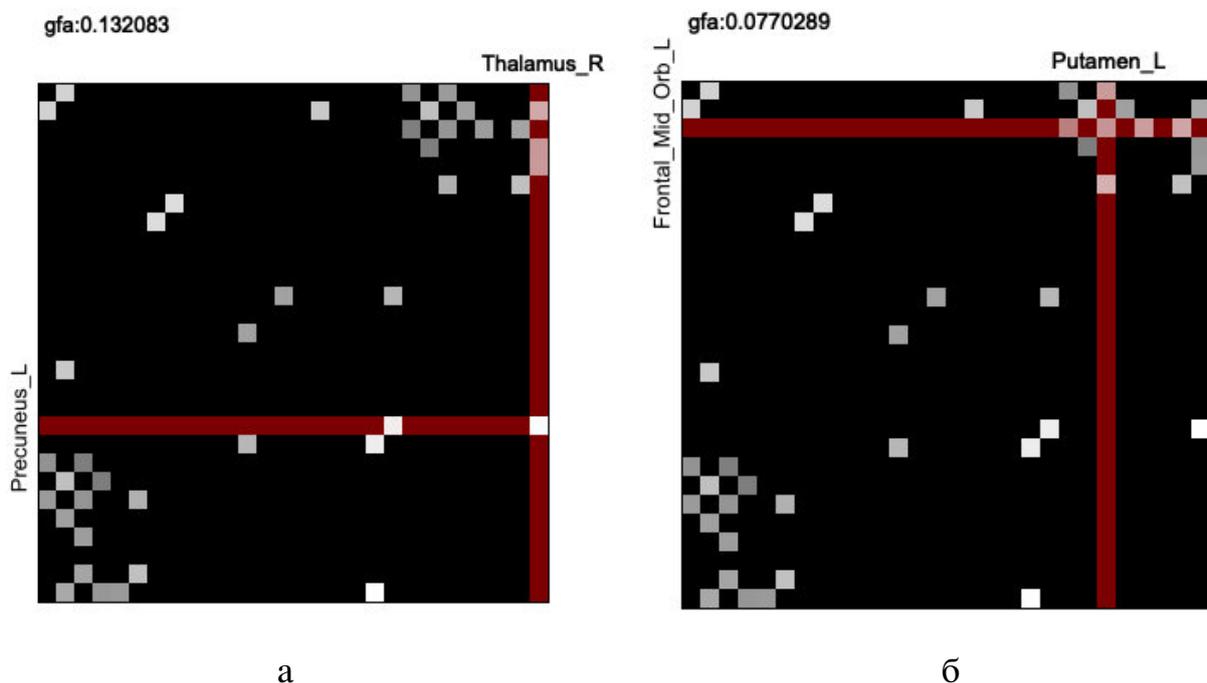


Рис. 9. Деформация корково-подкорковой микроструктурной организации ГМ при СЗА: а – патологическая связность правого таламуса с ПКл; б – патологическая связность левой скорлупы с ОФК, $p < 0,05$

На рисунке 10 продемонстрированы полные карты коннективности структур ГМ при групповом анализе при СЗО и в норме. Как и в случае с функциональными результатами, наблюдается значительное «обеднение» коннектома при СЗО в виде практически тотального разобщения связей между медиальными лобными областями коры и подкорковыми структурами.

На рисунке 11 продемонстрированы объемные модели коннективности структур ГМ при групповом анализе при СЗО и в норме. Отмечается разобщение нижних и средних отделов орбитофронтальной коры. Единственным участком ОФК, непосредственно связанным с субкортикальными структурами,

остается верхний ее отдел. Отсутствуют взаимосвязи между различными отделами МЛО.

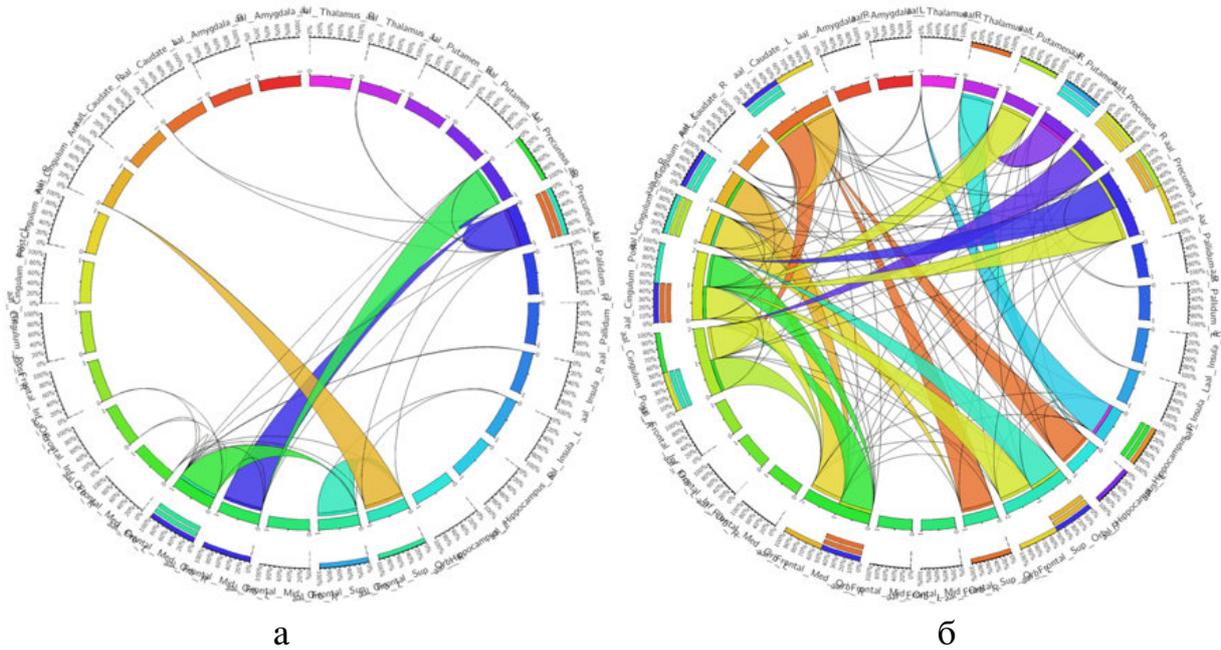


Рис. 10. Карты микроструктурной коннективности ГМ при групповом анализе по данным трактографии: а – при СЗО; б – в норме, $p < 0,05$

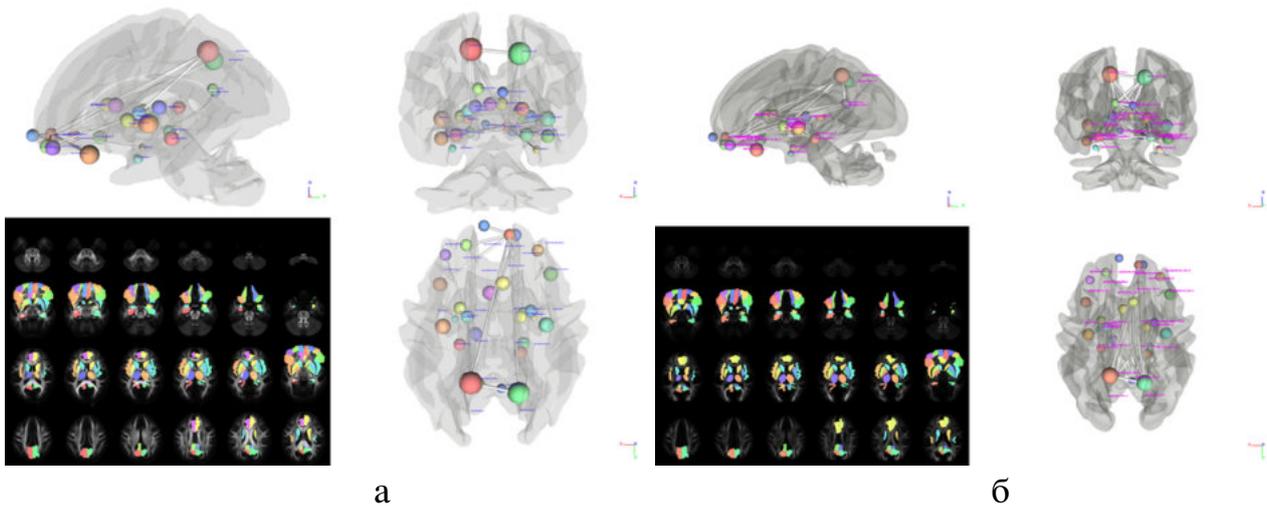


Рис. 11. Коннективность ГМ на основе анализа графов: а – при СЗО; б – в норме, $p < 0,05$. Сферы символизируют корковые и подкорковые структуры, связи помечены линиями. Отмечается значительное обеднение набора связей при СЗО

Результаты межгрупповой магнитно-резонансной коннектометрии у пациентов с СЗО демонстрировали значительное снижение коэффициента GFA

в трактах, исходящих из мозолистого тела к поясной извилине и к структурам мозжечка (рис. 12).

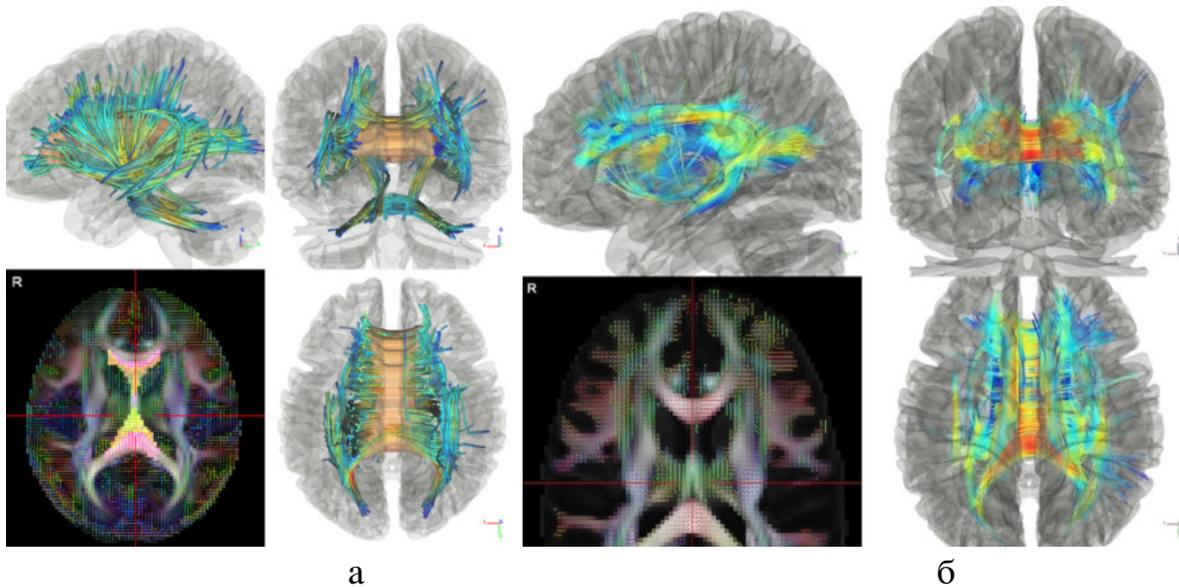


Рис. 12. Особенности микроструктурной организации между полушариями ГМ: а – у больных с СЗО; б – у больных с СЗА, $p < 0,05$. О снижении GFA свидетельствуют холодные цвета, о повышении – теплые

При межгрупповом анализе между пациентами с СЗА и КГ 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 ГМ у больных с СЗА.

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. 6) были выявлены изменения по параметрам плотности, 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 у пациентов с СЗО.

Значительное снижение этих показателей свидетельствует о дегенерации сети на микроструктурном уровне у пациентов с СЗО, 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, можно на структурном уровне объяснить снижение коэффициента анизотропии при синдроме зависимости.

Таблица 6 – Характеристики искусственной сети у пациентов с СЗО и СЗА по сравнению с нормой

Характеристика сети	КГ	F 11.2	F 10.2
Плотность сети (density)	0,142857	0,047619	0,67
Коэффициент кластеризации (clustering coefficient average)	0,446789	0,082398	0,769
Транзитивность (transitivity)	0,596295	0,192073	0,5857
Сетевая характеристика по длине путей (network characteristic 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

У пациентов с СЗА 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 так называемого «патологического конгломерата» подкорковых структур ГМ.

Микроструктурная патология головного мозга по данным магнитно-резонансной морфометрии.

Оценка микроструктурной патологии ГМ при аддиктивных расстройствах также проводилась по данным магнитно-резонансной морфометрии. Достоверные различия в толщине коры были выявлены у пациентов с СЗО при короткой ремиссии в обоих полушариях ГМ. Наличие преимущественно изменений в коре ГМ при минимальных изменениях в подкорковых структурах у пациентов с СЗО 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. 13).

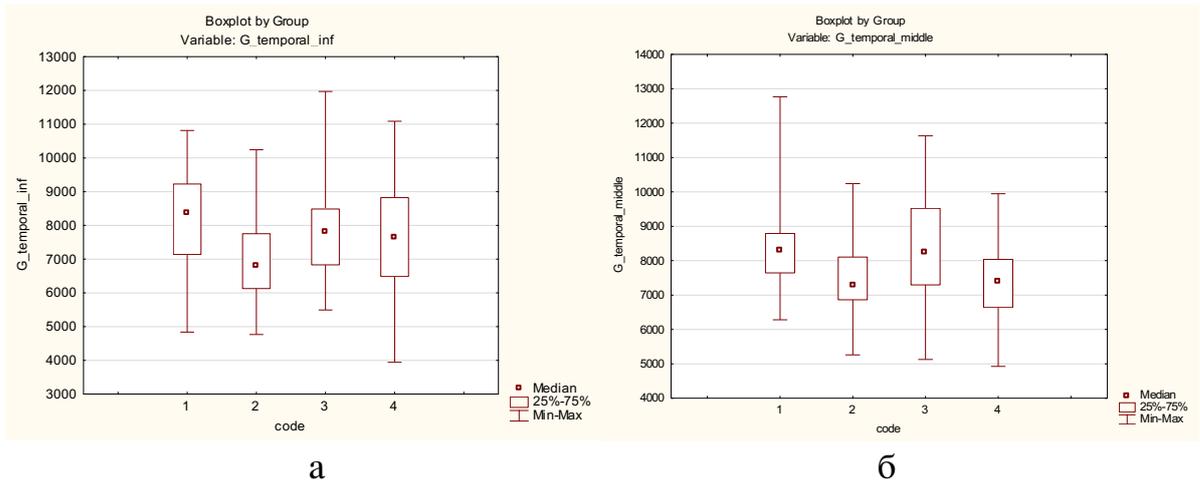


Рис. 13. Особенности изменения толщины коры по данным морфометрии: а – в нижней височной извилине; б – в средней височной борозде. 1 – здоровые, 2 – пациенты с СЗО, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – пациенты с СЗО, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты с СЗА.

Анатомическая и физиологическая патология этих областей, предположительно, может быть первым этапом в каскаде нейрональной дисфункции, лежащей в основе расстройств аутистического спектра и утраты социализации, типичных для наркозависимых.

Значительные изменения в виде истончения коры веретенообразной извилины менее 2,45 мм (рис. 14), активность которой принимает участие в дофаминэргическом «каскаде», вероятно связаны с его значительной дисфункцией у наркозависимых пациентов как части нарушений в мезолимбической системе. О снижении толщины коры следует судить по цветовой шкале.

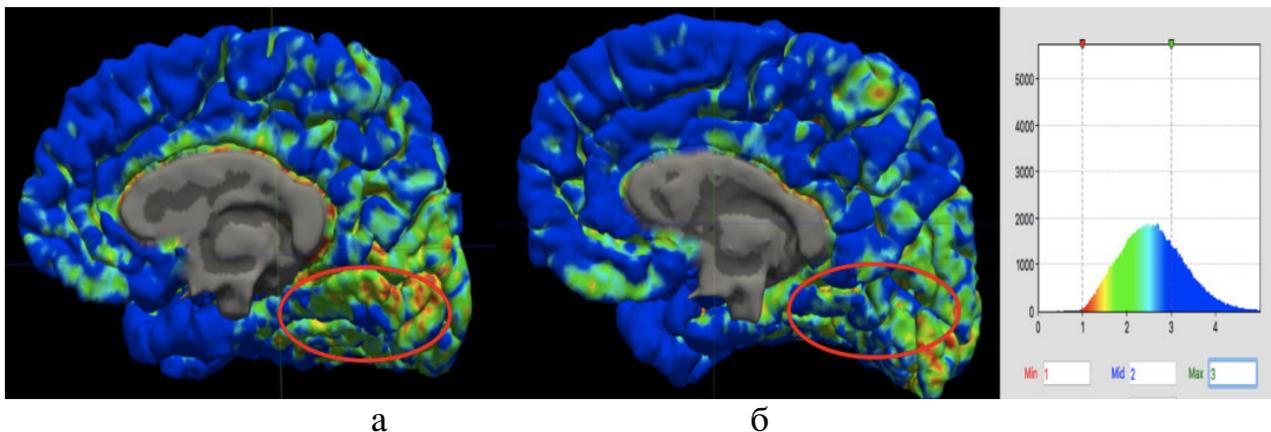


Рис. 14. Особенности изменения толщины коры ГМ в веретенообразной извилине справа по данным морфометрии: а – СЗО, б – норма

Комплексные изменения в виде истончения коры происходят так же в энторинальной менее 3,35 мм и периринальной коре с обеих сторон (рис. 15). Эти отделы получают вход от других областей коры, особенно от ассоциативных, околоназальных и парагиппокампальных участков, а также префронтальной коры ГМ. Таким образом, данный комплекс вносит свой вклад, связанный с нарушением когнитивных процессов и памяти у пациентов с СЗО.

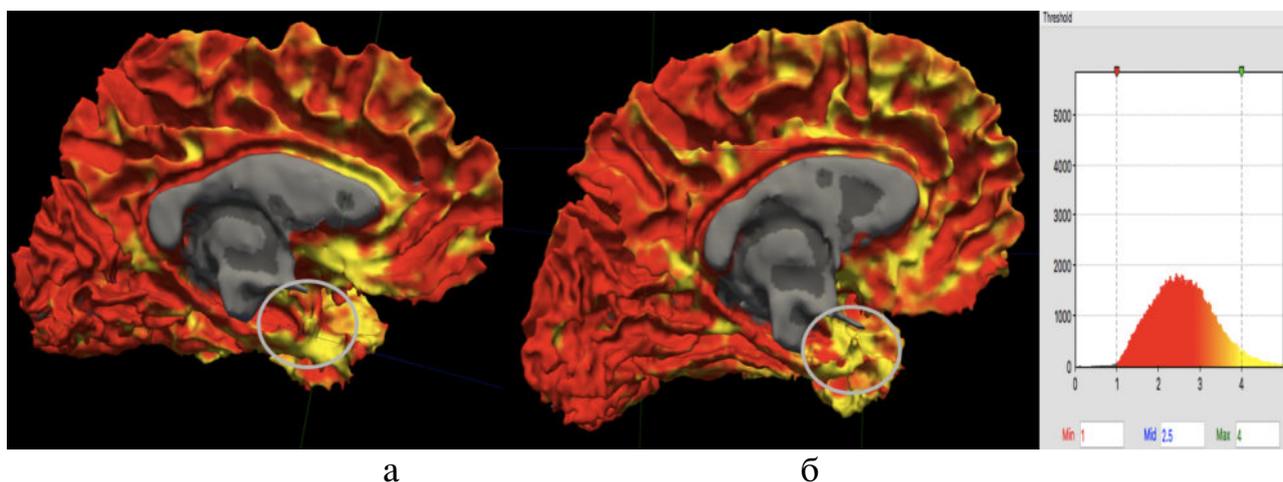


Рис. 15. Особенности изменения толщины коры ГМ в энторинальной области слева по данным морфометрии: а – СЗО, б – норма

В процессе анализа данных морфометрии отмечены две противоположные тенденции: помимо уменьшения объема и толщины корковых структур, присутствовал и ряд областей ГМ, проявляющих микроструктурные изменения парадоксальным увеличением (рис. 16).

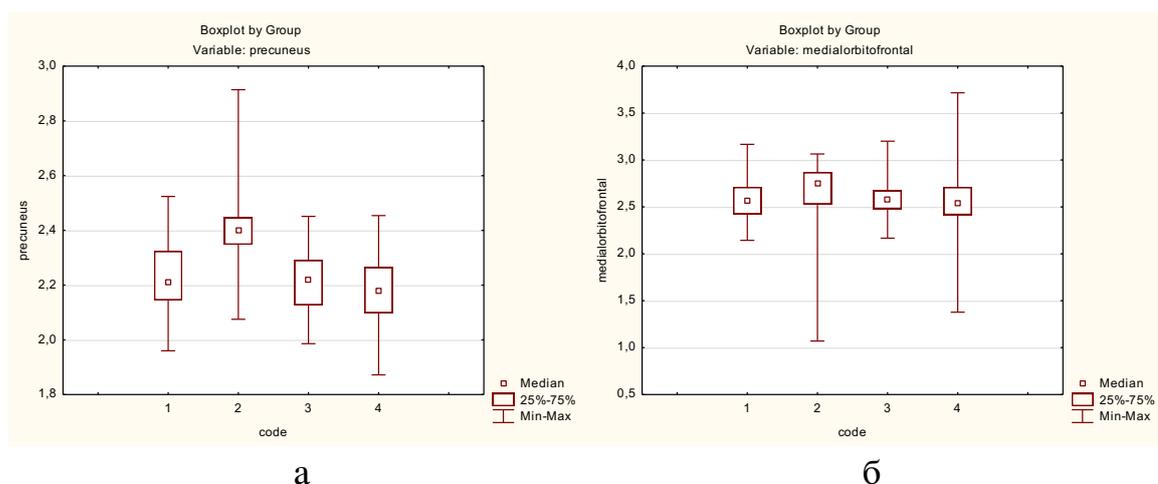


Рис. 16. Особенности изменения толщины коры по данным морфометрии: а – в ПКл; б – в медиальной ОФК. 1 – здоровые, 2 – пациенты с СЗО, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – пациенты с СЗО, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты с СЗА.

Так, значимое повышение толщины коры в ПКл и ОФК в ГМ у пациентов с СЗО, находящихся в состоянии коротких сроков ремиссии по сравнению с КГ отмечалось у всех больных с СЗО. По нашему мнению, это может быть связано с гиперфункцией этих отделов, вследствие необходимости избыточного контроля этих зон при отказе от опиоидов.

Особое значение имело увеличение толщины коры в поясной извилине у пациентов с СЗО, находящихся в состоянии короткой ремиссии, что согласуется с данными фМРТ (рис. 17). Функциональные данные демонстрировали увеличение связности медиальных лобных областей с задней частью поясной извилины, отвечающей за когнитивную обработку эмоциональных нарушений наркозависимых при их отказе от наркотических препаратов (см. табл. 3).

В группе больных с СЗО, находящихся в состоянии ремиссии более двух лет, отмечались существенные изменения преимущественно в подкорковых структурах. Изменения в коре ГМ, при этом, локализовались в медиальных лобных областях, структурах ПКл и клина, фузиформной извилине, подмозолистой коре.

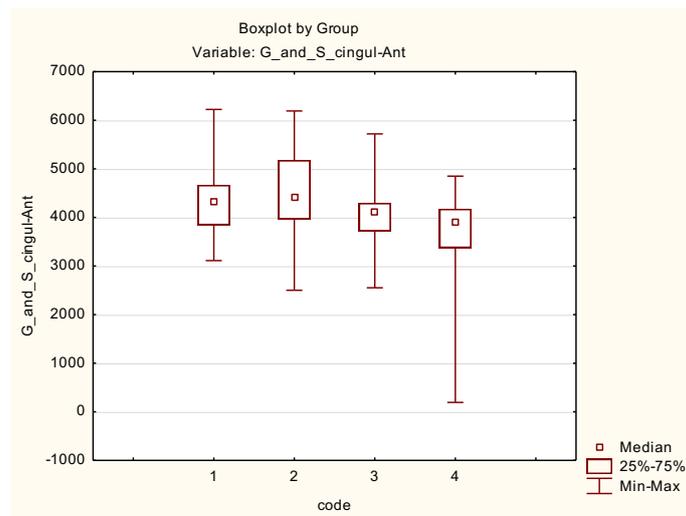


Рис. 17. Динамика изменений толщины коры переднего отдела поясной извилины в группах сравнения: 1 – здоровые, 2 – пациенты с СЗО с короткой ремиссией, 3 – пациенты с СЗО с ремиссией более двух лет, 4 – пациенты с СЗА

Основным отличием от изменений в коре ГМ у больных с СЗО 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. 18). Данный факт свидетельствует о том, что опиоиды запускают в ГМ больных с СЗО целый каскад реакций, трансформирующий его даже

спустя несколько лет после прекращения употребления наркотических препаратов.

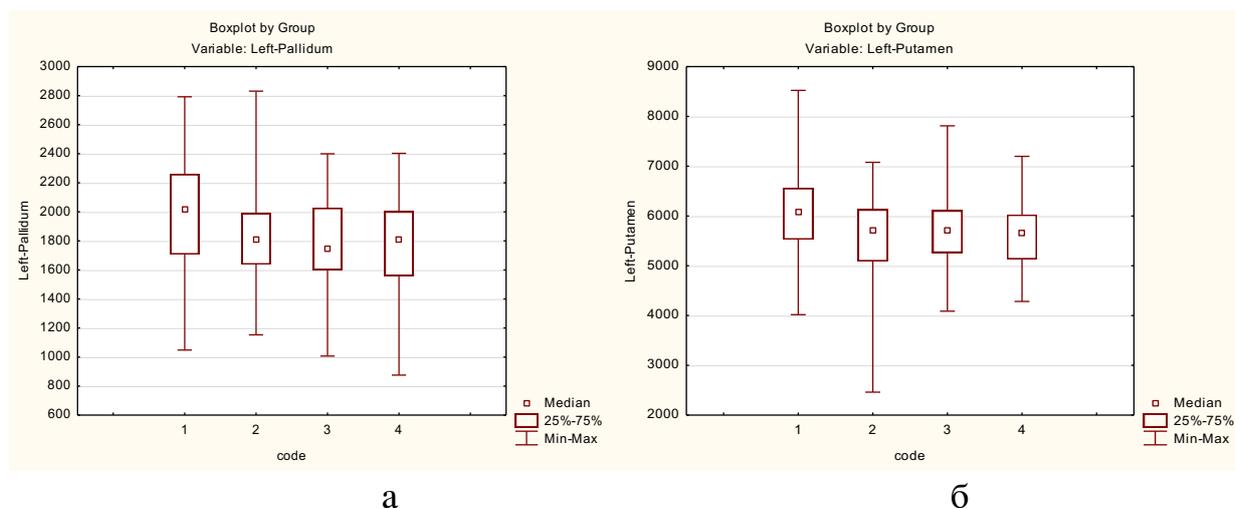


Рис. 18. Патологические изменения подкорковых структур в группах сравнения: а – бледного шара; б – скорлупы. 1 – здоровые, 2 – пациенты с СЗО, находящиеся в состоянии короткой ремиссии, 3 – пациенты с СЗО, находящиеся в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты с СЗА

По данным литературы (Tekin S., 2002; Абриталин Е.Ю., Корзенев А.В., 2015; Thorsen, A.L., 2018) все эти структуры задействованы в формировании аффективного компонента психопатологических проявлений клинической картины при наркоманиях, при этом, особую роль в развитии депрессивной и тревожной симптоматики играют миндалина и гиппокамп. Так, у больных с СЗО увеличивался объем миндалины, которая является по своей нейрофункциональной сущности «хранилищем тревоги», что и объясняет нарастание тревожной симптоматики и необходимость постоянного ее купирования приемом наркотических препаратов.

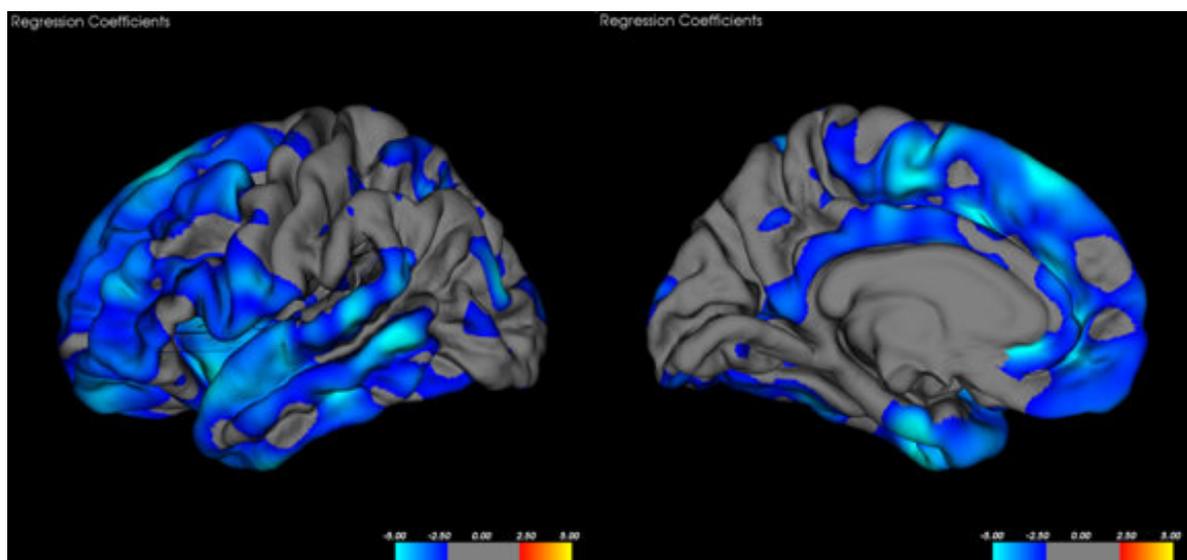
Корреляционный анализ позволил выявить сильные отрицательные связи длительности стажа наркотизации без учета сроков ремиссии с толщиной коры в проекции левой и правой задней части поясной извилины, орбитофронтальной коре, структурах клина, фузиформной извилине с двух сторон (табл. 7).

Полученные данные подтверждают морфологическую связь длительности активной фазы опиоидной наркомании и каскадом нейробиологических последствий, запущенных опиоидами.

Использование коэффициента регрессии позволило сформировать графическое представление толщины коры ГМ и ее зависимость от длительности наркотического стажа (рис.19).

Таблица 7 – Корреляционные связи толщины коры с длительностью наркотического стажа ($p < 0,05$)

Локализация в ГМ	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



а

б

Рис. 19. Графическое представление толщины коры от длительности стажа употребления опиоидов в левом полушарии ГМ: а – наружная поверхность ГМ; б – медиальная поверхность ГМ. Синим цветом обозначено уменьшение толщины коры в описываемых структурах.

Из рисунка 19 следует, 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 ГМ у больных с СЗО происходят стремительно быстро в последующие два года употребления и локализуются преимущественно в коре, а именно, в структурах, ответственных за когнитивный контроль («осознанных действий») при приеме опиоидов. При ремиссии от 2 лет и более некоторые области коры ГМ восстанавливаются, однако 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 ГМ, ответственных за волевые аспекты психики (ободочная извилина, медиальные лобные области). Причем, у этих пациентов, наряду с описанной патологией коры ГМ, 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 ГМ наступали и у пациентов с СЗА. При этом, отмечалась некоторая общность структурных изменений как при СЗА, так и при СЗО. Патологический процесс на микроструктурном уровне затрагивает все образования височной, лобной и затылочной долей, а также парагиппокампулярную область и лингвальную часть средней височно-затылочной борозды. Так, в лингвальном отделе височно-затылочной борозды (рис. 20) 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 ГМ вовлечение в патологический процесс височных структур выражено более ярко при меньшем участии лобной доли. В результате работы получены количественные характеристики и видимые проявления системного нейродегенеративного процесса ГМ, связанные с прямым токсическим действием алкоголя, представленные, в частности, явлениями заместительной гидроцефалии, расширениями желудочков и увеличением объема цереброспинальной жидкости. Причем, подобной симптоматики не отмечалось у пациентов с СЗО даже при «внушительном наркологическом стаже».

Результаты психометрического обследования больных.

Статистически значимых корреляций с показателями стажа употребления, степенью тяжести зависимости, выраженностью нарушений в аффективной сфере не было обнаружено. Вместе с тем, были выявлены определенные особенности. Так, у всех обследованных, при включении в исследование, отмечались разные показатели тревоги, депрессии и ангедонии относительно нормативных значений.

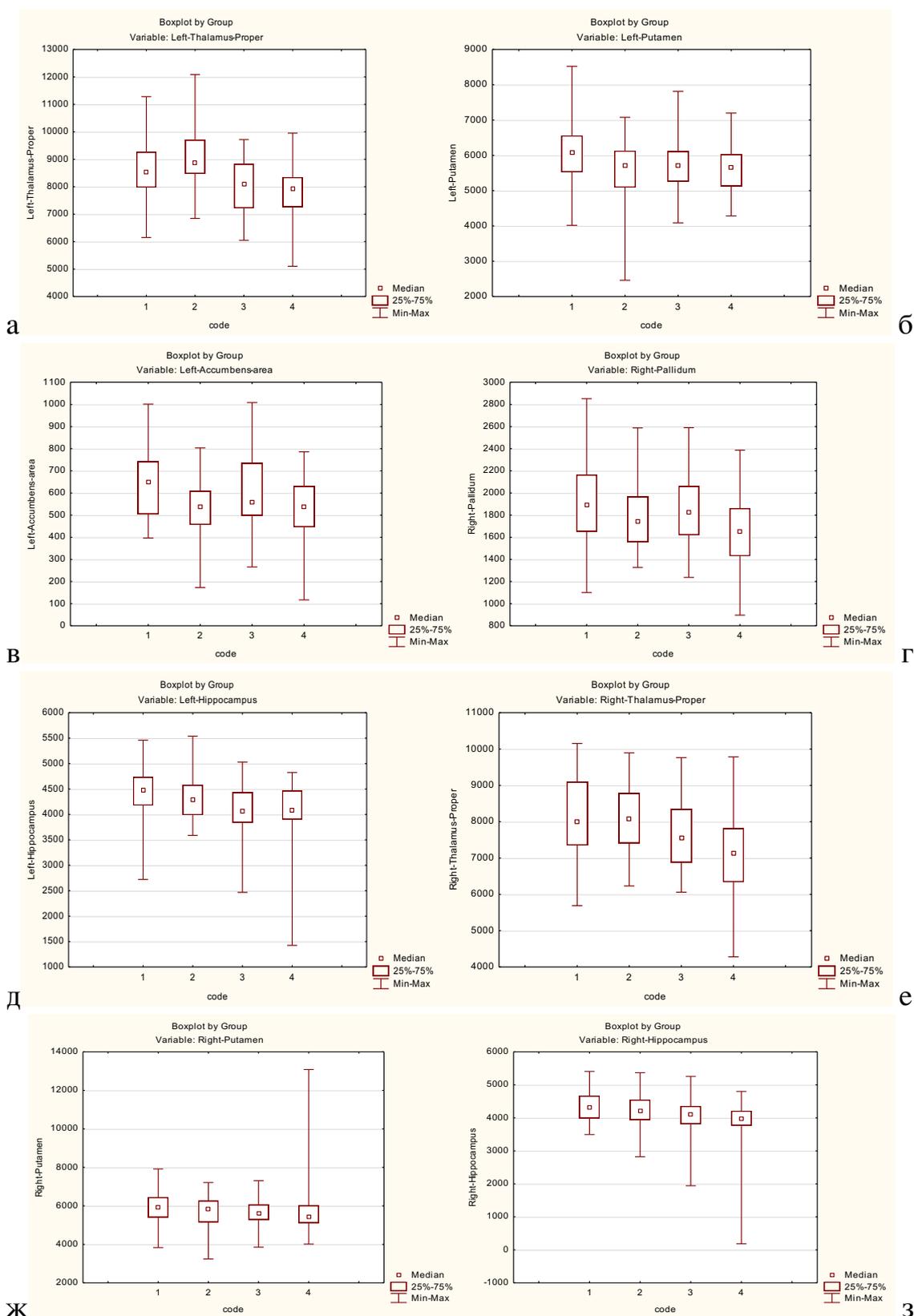


Рис. 20. Микроструктурная деформация объема подкорковых структур при СЗА: а – левый таламус; б – левая скорлупа; в – левое прилежащее ядро; г – правый бледный шар; д – левый гиппокамп; е – правый таламус; ж – правая скорлупа; з – правый гиппокамп. 1 – норма, 2 – пациенты с СЗО в состоянии короткой ремиссии, 3 – пациенты с СЗО в состоянии ремиссии более двух лет, 4 – пациенты с СЗА

При этом, четких статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было, за исключением показателей пациентов с СЗО в состоянии длительной (более 2 лет) ремиссии (табл. 8).

Таблица 8 — Показатели депрессии, тревоги, ангедонии в описываемых группах

Оценочные шкалы	Значения показателей по шкалам (M±SE)			
	F 11.2 в состоянии ранней ремиссии до 1 мес.	F 11.2 в состоянии короткой ремиссии от 1 до 6 мес.	F 11.2 в состоянии длительной ремиссии от 24 мес. и более	F 10.2
Количество пациентов	78	40	52	76
Шкала депрессии Бека	17,62±1,459	16,11±2,002	31,76±0,836*	12,38±1,332
Шкала тревоги Спилбергера (реактивная тревога)	37,4±1,43	33,6±3,82	48,6±1,50*	23,2±1,54
Шкала тревоги Спилбергера (личностная тревожность)	41,4±1,52	35,2±2,27	49,3±1,87*	25,5±2,28
Способность получать удовольствие (шкала ангедонии Фергюсона)	0,33±0,081	0,07±0,045	1,12±0,103*	0,06±0,056
Интерес к жизни (шкала ангедонии Фергюсона)	0,26±0,113	0,06±0,041	0,43±0,117*	0,1±0,055
Физическая ангедония (шкала Чапмана)	28,9±1,39*	23,3±2,92	19,6±1,96	14,6±2,96
Социальная ангедония (шкала Чапмана)	18,6±1,15	16,1±1,79	20,4±0,90*	14,3±2,44

Примечание: * – $p < 0.05$ статистическая значимость различий между психометрическими показателями в группах пациентов с СЗО с ранней и короткой ремиссией

Такие характеристики психометрических показателей свидетельствует о парадоксальном влиянии длительности ремиссии на начальных ее сроках (до 6 месяцев) на фон настроения и тревоги, а также на способность больных «получать удовольствие» от нормальных жизненных стимулов (ангедонию). Так, например, у пациентов с СЗО, находящихся в состоянии длительной ремиссии, показатели по шкале депрессии были значимо выше по сравнению с пациентами с СЗО на ранних сроках ремиссии. Отмечено, что наибольшие показатели ангедонии по шкале Фергюсона отмечались у пациентов с длительными сроками ремиссии. По данным шкалы Чапмана наибольшая степень физической ангедонии была присуща пациентам, зависимым от опиоидов с короткими

сроками ремиссии. Социальная ангедония же, напротив, отмечалась у больных с длительной ремиссией. У больных с СЗА вышеописанные показатели тревоги, депрессии и ангедонии не были значимо высоки, что может быть объяснено исключительно состоянием пациентов на момент включения в исследование.

Из таблицы 8 следует, что на момент включения в исследование наибольшими показателями по выраженности депрессивной симптоматики отличались пациенты с СЗО в состоянии длительной ремиссии, а наименьшие показатели (относительно близкие к норме) отмечались у пациентов с СЗА. Реактивная и личностная тревога была повышенной во всех группах исследуемой когорты по сравнению с нормальными показателями.

Аналогичные данные получены и по результатам диагностического скринингового опросника PDSQ у пациентов с СЗО, находящихся в состоянии длительной ремиссии. Так, у этой группы пациентов были выявлены высокие показатели по признакам критериев преимущественно большого депрессивного расстройства (82,5%), генерализованного тревожного (52,5%) и панического (45,0%) расстройств, а также соматизированных расстройств (47,5%), социальных фобий (65,0%) и обсессивно-компульсивных расстройств (17,5%). Эти показатели свидетельствуют о развитии у больных симптоматики тревожных и депрессивных расстройств именно на длительных сроках ремиссии. Большинство из них отмечали проявления панических эпизодов, беспокойство о будущих неудачах, ощущение волнения, трудности в сосредоточении, моторное напряжение, потливость, тахикардию.

У больных с СЗО выявлены нарушения произвольного внимания, выраженность которых была связана с длительностью ремиссии. У больных с длительной ремиссией произвольное внимание характеризовалось устойчивостью к окружающим помехам, плохой переключаемостью и распределением внимания, но, при этом, относительно небольшим количеством ошибок, более быстрым выполнением Струп-теста по сравнению с пациентами с короткими сроками ремиссии: чем длительнее ремиссия, тем менее выражены нарушения произвольного внимания. При этом, следует отметить, что у пациентов с длительными сроками ремиссии отмечались более выраженные признаки тревоги, депрессии и некоторых компонентов ангедонии, чем у больных с СЗО в ранней и короткой ремиссии или у лиц, активно употребляющих наркотические вещества.

Заключение. При анализе нейрофункциональных данных был сделан акцент на нейросетевой активности в головном мозге. В результате проведенной работы определена диагностическая ценность различных типов функциональной магнитно-резонансной томографии. Показано, что отличия в коннективности

сети СПРР в группе пациентов с СЗО могут являться предиктором рецидива употребления опиоидов после прекращения ремиссии. У всех пациентов с СЗА и СЗО, при анализе нейросетей покоя, отмечается «угнетение» функциональных связей по сравнению с нормой. Эти изменения отмечаются как в нейросети пассивного режима работы головного мозга, так и в корковых и подкорковых структурах, что свидетельствует о нарушении функций контроля принятия правильного решения, мышления, когнитивных и эмоциональных компонентов. Данные фМРТ при СЗО выявляют прямую корреляцию между сроками ремиссии и кластерами активаций, функциональной коннективностью нейросетей, что свидетельствует о восстановлении функции структур головного мозга, после прекращения употребления наркотических веществ. Вместе с тем, в настоящее время не представляется возможным точно определить степень восстановления коннективности в нейросетях.

Полное разобщение сети СПРР и подкорковых структур, а также обеднение функциональной связности в лимбической системе, выпадение элементов СПРР наблюдается у больных с СЗА. У таких пациентов в функциональном коннекте отсутствовала статистически значимая активность медиальной префронтальной коры как «контролирующего органа». Данное обстоятельство может свидетельствовать о том, что алкоголь, в отличие от опиоидов, оказывает прямое токсическое действие на лобные области головного мозга, что и приводит к более выраженной дисфункциональности этих участков коры.

Во время интоксикации алкоголем у здоровых людей значительно увеличивается функциональная ценность правого и левого бледного шара, скорлупы, гиппокампаальных структур, таламусов, правого хвостатого ядра и левой миндалины. При этом, функциональная ценность правого хвостатого ядра повышается лишь за счет направления связности от других структур. Напротив, функциональная редукция наступает в ПКл, переднем отделе поясной извилины и во всех составляющих СПРР, в МЛЮ. Вероятно, в связи с ослаблением контролирующей функции коры в состоянии алкогольного опьянения у здоровых людей начинают доминировать стимулы из архаических подкорковых структур, связанных с необходимостью "удовлетворения первичных потребностей", что и обуславливает особенности поведения при интоксикации алкоголем у пациентов с СЗА.

Изменения в связях между корково-подкорковыми структурами также можно использовать в качестве определенного маркера наркомании и алкоголизма. В будущем, вероятно, эти данные можно будет использовать и для анализа эффективности лечения. Одной из возможных перспектив проведенного исследования является поиск структур-мишеней для стереотаксического

воздействия на них в комплексном лечении малокурабельных пациентов с тяжелыми формами наркотической и алкогольной зависимости.

Важное место в оценке микроструктурного состояния головного мозга при психической патологии занимает методика трактографии. У больных с СЗО отмечалось разобщение нижних и средних отделов МЛЮ. Лишь верхние отделы оставались непосредственно связанными с подкорковыми структурами. Этот факт сопоставим с данными функциональной МРТ, которая также продемонстрировала разобщение этих структур у данной категории больных. Трактография позволила выявить связность конкретных отделов коры головного мозга, задействованных в патогенезе зависимости от опиоидов. Микроструктурная коннективность коры и подкорковых структур у больных с СЗО нарушена практически полностью, за исключением хвостатого ядра, таламуса и предклинья слева. Достаточно информативны трактографические данные у пациентов с СЗА. При этом, отчетливо определяется смещение коннективности в сторону подкорковых структур при СЗА.

Наиболее важные результаты, имеющие корреляции с клиникой аддиктивных расстройств, были получены с использованием морфометрических исследований. Выявлена стадийность изменений, которые происходят в головном мозге пациентов с СЗО в зависимости от длительности ремиссии. Так, при коротких сроках ремиссии им были свойственны микроструктурные преобразования преимущественно в коре головного мозга, тогда как у пациентов с длительной ремиссией, в основном отмечены изменения в подкорковых структурах. При этом, в клинической картине преобладали нарушения в аффективной сфере (тревога и депрессия). В целом, полученные данные свидетельствуют о возможности восстановления нейровизуализационных изменений головного мозга на длительных сроках ремиссии при СЗО. В свою очередь, у пациентов с СЗА наблюдалась микроструктурная перестройка всего головного мозга в масштабах оцениваемых структур.

По результатам морфометрии больных с СЗА первые нарушения происходят в структурах, отвечающих за когнитивную обработку и контроль осознанных действий при употреблении психоактивных веществ в коре ГМ. Отмечено, что при ремиссии от четырех лет и более большинство областей коры ГМ восстанавливается. При этом степень восстановления не достигает начальных показателей. Изменения в виде уменьшения толщины коры и объема структур ГМ сохраняются в зонах, отвечающих за волевые аспекты психики (ободочная извилина, медиальные лобные области). Однако, у пациентов с СЗО при длительной ремиссии, наряду с описанной патологией коры ГМ, возникали изменения в структурах эмоциональной сферы (бледные шары, миндалевидные тела, таламусы), что коррелировало с выявленными психометрическими

показателями тревоги и депрессии. Установлено, что наибольшее значение в формировании тревоги и депрессии имеют миндалины и гиппокамп. Их изменения объясняют возникновение депрессивной и тревожной симптоматики при длительных сроках ремиссии у пациентов с СЗО.

Результаты проведенного регрессионного анализа при морфометрии, свидетельствуют, что возникновение депрессии при СЗО определялось также остающимися нарушениями в лобных и височных долях головного мозга. Наиболее важные из этих структур имели достоверные различия с группой контроля и отрицательные корреляционные связи со шкалой депрессии Бека.

Одним из наиболее важных результатов морфометрического исследования было выявление возможных маркеров прогнозирования возникновения депрессии у пациентов с СЗО. Установлены три наиболее значимые зоны – правая и левая парагиппокампальные области и средняя затылочно-височная борозда, среди которых наибольшее значение имеет левая парагиппокампальная область.

В процессе работы было показано, что при исследуемой аддиктивной патологии в патологический процесс вовлекается практически вся кора ГМ и подкорковые структуры, что позволяет считать аддиктивную патологию практически системным процессом, при котором страдает весь головной мозг. Данное положение соответствует патоморфологическому обоснованию на функциональном и микроорганическом уровнях концепций «Единой системы награды головного мозга» (Э.Э. Звартау, 1988) и «Болезненной почвы» (Ю.А. Александровский, 1998).

Использование современных методов постпроцессинговой обработки, таких как CONN, Matlab, DSISudio, FreeSurfer, являющихся на данный момент наиболее достоверными инструментами в своей программной категории, позволяет проводить оценку структур как серого, так и белого вещества головного мозга у пациентов с психической патологией. При этом, стоит отметить то, что не всегда точность статистических расчётов и измерений, проведенных в нашем исследовании, приближена к пусть даже единичным аналогичным работам в этой области других ученых. Особенно это относится к функциональным исследованиям, которые часто не обладают даже повторяемостью. Следует подчеркнуть, что прогресс нейронаук в этом направлении напрямую зависит не столько от аппаратной составляющей томографов, сколько от эволюции программного обеспечения.

По нашему мнению, уже в ближайшем времени с помощью современного программного обеспечения станет возможным проведение индивидуального динамического наблюдения за пациентами с разными видами аддиктивной

патологии, выявление "групп риска", с возможностью максимально раннего проведения профилактических мероприятий.

В целом, проведенное исследование показывает, что выявление нейровизуализационных признаков аддиктивных расстройств – это технически сложный многостадийный процесс, в который должен быть вовлечен целый ряд специалистов от рентгенолога и психиатра до нейрофизиолога и программиста. При этом, стоит отметить, что при более детальном уточнении алгоритмов подобных исследований ресурсы, затраченные на их проведение, будут существенно минимизированы.

ВЫВОДЫ

1. Основным общим нейровизуализационным признаком при синдроме зависимости от алкоголя и опиоидов является снижение функциональной коннективности медиальных лобных областей головного мозга с утратой ими своей «контролирующей» функции над другими структурами мозга. При этом общая сила функциональной связности возрастает до исходных величин при наступлении ремиссии с первых ее месяцев (9,19 условных единиц при патологии и 10,12 - в норме). По данным функциональной МРТ, синдром зависимости от опиоидов, также характеризуется функциональным разобщением медиальной орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами. При этом, с первого месяца прекращения употребления опиоидов сила связности ее с отдельными субкортикальными элементами увеличивается в 2,5 раза. При алкоголизме нейровизуализационная картина проявляется в полном отсутствии активности коннективности орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами головного мозга.

2. При интоксикации опиоидами происходит функциональное «разрушение» сети пассивного режима работы головного мозга в виде угнетения активности и исчезновения связности медиальной префронтальной коры с другими ее элементами, при этом функциональный коннектом уже на ранних сроках ремиссии имеет тенденцию к восстановлению, во время которого возвращаются утраченные ранее связи. 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. У больных с синдромом зависимости от алкоголя не происходит восстановления активности медиальной префронтальной коры как части сети пассивного режима работы головного мозга. При интоксикации алкоголем у здоровых людей происходит образование новых функциональных связей в коннектоме головного мозга с сохранением активности контролирующей функции медиальных лобных областей.

3. По данным методики морфометрии на фоне длительной (более 2-х лет) ремиссии происходит восстановление объемов структур и толщины коры при синдроме зависимости от опиоидов, что может свидетельствовать о роли нейрогенеза в восстановительных процессах головного мозга. Наибольшему восстановлению подвержены энторинальная, веретенообразная, нижняя височная извилина и парагиппокампальная извилины, прилежащие ядра. В наименьшей степени восстановление характерно для верхней лобной извилины, а также субкортикальных структур (гиппокампы, миндалины, таламусы, бледные шары, прилежащие ядра и скорлупа). При этом, именно правая миндалина (OR=12) и гиппокампы (OR=9) продемонстрировали наибольшие отношения шансов риска тяжелой депрессии у больных в состоянии длительной ремиссии. Чем больше стаж употребления опиоидов, тем более выраженными были нарушения в медиальной орбитофронтальной коре, задней части поясной и веретенообразной извилин и структурах клина головного мозга у наркозависимых в исследуемой группе.

4. У пациентов, зависимых от опиоидов с ранней ремиссией, отмечались высокие показатели степени тяжести зависимости по данным шкалы SDS, личностной тревожности (41,4±1,52) по шкале Спилбергера и физической ангедонии по шкале Чапмана (28,9±1,39). При этом, у пациентов с длительными (более двух лет) сроками ремиссии после прекращения приема опиоидов отмечались высокие показатели ангедонии по шкалам Чапмана (20,4±0,90) и Фергюсона, а также депрессии по шкале Бека (31,76±0,836) личностной (49,3±1,87) и реактивной (48,6±1,50) тревожности по шкале Спилбергера-Ханина. По данным скринингового опросника PDSQ среди пациентов с синдромом зависимости от опиоидов в длительной ремиссии были выявлены высокие показатели по признакам критериев большого депрессивного расстройства (83%), генерализованного тревожного (53%) и панического (45%) расстройств. Таким образом, мы подтверждаем факт усугубления нарушений в аффективной сфере у наркозависимых вне зависимости от продолжительности ремиссии. Степень выраженности нарушений внимания у больных с синдромом зависимости от опиоидов связана с продолжительностью ремиссии: чем длительнее ремиссия, тем менее выражены нарушения произвольного внимания.

5. 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 отмечались значительно сниженные нейросетевые характеристики по параметрам плотности в 3 раза, кластеризации в 6 раз, транзитивности в 3 раза и локальной эффективности в 6 раз по сравнению с нормой. При этом, указанные сетевые характеристики у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя отличались повышенными показателями. Таким образом, наблюдаемая картина

нарушения коннективности в белом веществе, может служить предиктором наркомании. 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.

6. 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 шести месяцев и от двух лет и больше длительности ремиссии. Так, снижение толщины коры в фузиформной извилине ниже 2,55 мм, парагиппокампальных областях ниже 2,3 мм, в энторинальной коре менее 3,35 мм, уменьшению объема в нижней височной извилине (менее 7000 мм³) справа и в средней височной борозде (менее 7500 мм³) с двух сторон в сочетании с увеличением толщины коры предклинья слева выше 2,35 мм, в основном, свидетельствует о короткой ремиссии сроком до 6 месяцев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая установленную функциональную и структурную общность, для объективизации синдрома зависимости целесообразно применение трех методик магнитно-резонансной томографии – функциональной МРТ, воксельной морфометрии и диффузионно-тензорной трактографии. Функциональная МРТ может способствовать прямому диагностическому подтверждению наличия специфической зависимости. Методика функциональной МРТ с выполнением нагрузочного теста в практической деятельности для диагностики синдрома зависимости может применяться для непосредственного определения и анализа зон активности головного мозга в ответ на демонстрацию специфического стимульного материала, провоцирующего симптоматику исследуемой патологии.

2. Функциональная МРТ покоя применима для количественного описания параметров коннективности зон, задействованных в патогенезе зависимости. При этом, фМРТ покоя на основе сравнения параметров неспецифической коннективности между нормой и патологией позволяет избежать субъективизма самого стимульного материала.

3. При индивидуальном динамическом наблюдении за пациентами с героиновой наркоманией и алкоголизмом целесообразно использовать

воксельную морфометрию задействованных в патогенезе зависимости зон головного мозга для определения временного промежутка после отказа от употребления опиоидов.

4. По результатам анализа микроструктурного восстановления корковых структур головного мозга представляется возможным судить о длительности ремиссии при опиоидной наркомании, что предоставляет критерии для клинического подтверждения возможности снятия диагноза зависимости как такового.

5. Для выявления возможных маркеров зависимости от опиоидов, а также для оценки микроструктурной предрасположенности к зависимостям можно использовать трактографию головного мозга.

6. Учитывая наличие усугубления выраженности аффективных нарушений у пациентов с большими сроками ремиссии, назначение противотревожных препаратов и антидепрессантов целесообразно с самого начала курации наркотической зависимости на ранних сроках отказа от психоактивных веществ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Выполненное диссертационное исследование не исчерпывает всех проблем нейровизуализационной диагностики в психиатрии и наркологии. Перспективы дальнейших исследований в данной области определяются необходимостью: изучения нейровизуализационных коррелятов при других видах аддиктивной и психической патологии; уточнения характера восстановления корковых и подкорковых структур ГМ у пациентов в процессе проводимого лечения; разработки нейровизуализационных критериев экспертной оценки и прогноза психического заболевания; расширения спектра применяемых методов нейровизуализации и дальнейшего развития программного обеспечения для обработки получаемых данных; проведения междисциплинарных (нейровизуализационных, нейрогенетических, нейрофизиологических и др.) исследований при изучении психической патологии.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тарумов, Д.А. Объективизация латентной наркологической патологии у потенциального воинского контингента с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии / Д.А. Тарумов, А.Я. Фисун, В.К. Шамрей [и

- др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – № 3(67). – С. 13-26. (в перечне ВАК № 495)
2. Тарумов, Д.А. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в оценке функционального состояния головного мозга у пациентов, страдающих опиоидной наркоманией / Д.А. Тарумов, Ш.К. Абдулаев, А.Г. Труфанов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. – № 3(63). – С. 72-79. (в перечне ВАК № 495)
3. Тарумов, Д.А. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в оценке функциональных изменений головного мозга пациентов с опиоидной зависимостью / Д.А. Тарумов, В.К. Шамрей, И.С. Железняк // Вопросы наркологии. – 2018. – № 5(165). – С. 44-46. (в перечне ВАК № 683)
4. Абдулаев, Ш.К. Возможности функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в диагностике функциональных изменений головного мозга у пациентов с опиоидной зависимостью / Ш.К. Абдулаев, Д.А. Тарумов, И.С. Железняк [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2018. – № 1(9). – С. 41-42. (в перечне ВАК № 1190)
5. Шамрей, В.К. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих / В.К. Шамрей, А.А. Марченко, Д.А. Тарумов [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 1(145). – С. 27-33. (в перечне ВАК № 817)
6. Тарумов, Д.А. Аналитический обзор специальных методов нейровизуализации в психиатрической практике / Д.А. Тарумов, И.С. Железняк, А.А. Манчук [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – № 2. – С. 104-113. (в перечне ВАК № 412)
7. Тарумов, Д.А. Нейровизуализационные аспекты некоторых психических нарушений / Д.А. Тарумов, А.Н. Ятманов, П.А. Мананцев // Вестник новых медицинских технологий. – 2017. – Т. 24, № 4. – С. 56-65. (в перечне ВАК № 412)
8. Шамрей, В.К. Нейровизуализация в диагностике депрессивных и аддиктивных расстройств / В.К. Шамрей, И.С. Железняк, Д.А. Тарумов [и др.] // Психиатрия. – 2017. – № 3(75). – С. 31-38. (в перечне ВАК № 1692)
9. Тарумов, Д.А. Нейровизуализационная диагностика синдрома зависимости от опиоидов / Д.А. Тарумов, Б.С. Литвинцев, А.А. Манчук // Вопросы наркологии. – 2017. – № 8 (156). – С. 154-155. (в перечне ВАК № 683)
10. Павлов, Р.А. Перспектива применения функциональной магнитно-резонансной томографии в комплексной диагностике опиоидной зависимости у потенциального призывного контингента / Р.А. Павлов, Д.А. Тарумов //

- Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2015. – Т. 47, № 1. – С. 104-107. (в перечне ВАК № 1454)
11. Литвинцев, Б.С. Нейрофункциональные изменения у пациентов с опиоидной зависимостью: данные функциональной магнитно-резонансной томографии / Б.С. Литвинцев, А.Ю. Ефимцев, Д.А. Тарумов [и др.] // Биомедицинский журнал Медлайн. – 2015. – Т. 16, № 50. – С. 542-559. (в перечне ВАК № 1237)
12. Литвинцев, Б.С. Патология нервной системы у военнообязанных лиц с наркоманией в анамнезе: симптоматика, методы диагностики / Б.С. Литвинцев, М.М. Одинак, Д.А. Тарумов [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т. 335, № 8. – С. 32-37. (в перечне ВАК № 607)
13. Труфанов, Г.Е. Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддиктивных расстройств / Г.Е. Труфанов, В.К. Шамрей, Д.А. Тарумов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2013. – № 4 (44). – С. 61-66. (в перечне ВАК № 495)
14. Абриталин, Е.Ю. Применение методов функциональной нейровизуализации у больных с резистентными формами тревожно-обсессивных и депрессивных расстройств / Е.Ю. Абриталин, А.В. Корзнев, А.А. Станжевский, Д.А. Тарумов [и др.] // Медицинская визуализация. – 2010. – № 5. – С. 83-89. (в перечне ВАК № 1219)
15. Шамрей, В.К. Современные методы нейровизуализации в диагностике депрессивных расстройств / В.К. Шамрей, Г.Е. Труфанов, Д.А. Тарумов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2010. – № 1(29). – С. 37-45. (в перечне ВАК № 495)
16. Абриталин, Е.Ю. Применение функциональной магнитно-резонансной томографии у больных с тревожно-депрессивными расстройствами / Е.Ю. Абриталин, А.А. Марченко, Д.А. Тарумов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2009. – № 5. – С. 32-35. (в перечне ВАК № 1212)
17. Шамрей, В.К. Функциональная магнитно-резонансная томография для объективизации состояния больных с аффективной патологией / В.К. Шамрей, Г.Е. Труфанов, Д.А. Тарумов [и др.] // Доктор.Ру. – 2009. – № 4(48). – С. 82-87. (в перечне ВАК № 817)
18. Труфанов, А.Г. Магнитно-резонансная спектроскопия: учебное пособие / А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, Д.А. Тарумов [и др.]. – Казань: Изд-во Бук, 2018. – 150 с.
19. Тарумов, Д.А. Функциональная магнитно-резонансная томография в диагностике героиновой наркомании и алкоголизма / Д.А. Тарумов, А.Г. Труфанов, Ш.К. Абдулаев. – Казань: Изд-во Бук, 2018. – 92 с.

20. Шамрей, В.К. Применение методов нейровизуализации в диагностике наркоманий: учебное пособие / В.К. Шамрей, Б.С. Литвинцев, Д.А. Тарумов [и др.]. – СПб.: Изд-во Политехн. ун-та, 2017. – 72 с.
21. Железняк, И.С. Специальные методы нейровизуализации в психиатрической практике: учебное пособие / И.С. Железняк, В.К. Шамрей, Д.А. Тарумов [и др.]. – СПб.: Изд-во ВМедА, 2016. – 64 с.
22. Труфанов, Г.Е. Нейровизуализация депрессивных расстройств / Г.Е. Труфанов, В.К. Шамрей, Д.А. Тарумов [и др.]. – СПб.: Изд-во Элби-СПб, 2015. – 128 с.
23. Шамрей, В.К. Нейровизуализационная диагностика депрессивных расстройств / В.К. Шамрей, Е.Ю. Абриталин, Д.А. Тарумов, А.В. Корзенев. – СПб.: Первая Академическая типография "Наука", 2013. – 114 с.

Примечание: порядковый номер в Перечне рецензируемых научных изданий (Перечень ВАК) указан по состоянию на 30.11.2018 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМА – Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

ГМ – головной мозг

МЛО – медиальные лобные области головного мозга

МПФК – медиальная префронтальная кора головного мозга

МРТ – магнитно-резонансная томография

НТВО – нижние теменные и височные области головного мозга

ОФК – орбитофронтальная кора головного мозга

ПКл – предклинье головного мозга

СЗА – синдром зависимости от алкоголя

СЗО – синдром зависимости от опиоидов

СПРР – сеть пассивного режима работы головного мозга

DTI – диффузионно-тензорная визуализация

GFA – индекс общей фракционной анизотропии

RS-фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография покоя

Task-фМРТ – функциональная МРТ с выполнением нагрузочного теста