

УДК 616.89+616.89-008.43-447-07

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-60-70>

ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СПЕЦИАЛЬНЫХ МЕТОДИК МАГНИТНО- РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В СИСТЕМЕ МОНИТОРИНГА ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ

Д. А. Тарумов, А. А. Марченко, А. Г. Труфанов, Г. Г. Романов, А. В. Лобачев, Э. М. Мавренков,
Д. Н. Исхаков, И. С. Железняк, В. К. Шамрей, Г. Е. Труфанов, А. Я. Фисун
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2019 г.

Введение. Алкоголизм и опиоидная наркомания являются ведущими проблемами современной наркологии и вместе с расстройствами адаптации вносят значительный вклад в увольняемость из рядов Вооруженных Сил. Выявление латентных форм психических расстройств имеет особое значение в принятии экспертных решений при призыве. Специальные методики МРТ позволяют оценить функциональную и микроструктурную коннективность удаленных друг от друга отделов головного мозга. **Материалы и методы.** С применением функциональной МРТ и трактографии обследованы 405 человек из числа потенциального призывного контингента: 76 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, 170 — с синдромом зависимости от опиоидов и 9 — с расстройствами адаптации. У пациентов, страдающих расстройствами адаптации, опиоидной зависимостью и алкоголизмом, проводился анализ нейросети пассивного режима работы головного мозга. **Результаты.** Установлено, что по сравнению с контрольной группой, у всех пациентов, страдающих зависимостью, отмечалось ослабление функциональных связей всех структур головного мозга. По сравнению с группой контроля у пациентов с наркоманией и алкоголизмом отмечалась микроструктурная деформация между корковыми и подкорковыми структурами, особенно между миндалинами и гиппокампом. Ослабление функциональных и микроструктурных связей в сети пассивного режима работы мозга в группах наркозависимых свидетельствует о том, что у них нарушены процессы контроля, мышления и правильного принятия решения. При расстройствах адаптации интегральные двусторонние различия по показателю глобальной и локальной эффективности узлов между группами больных с расстройством адаптации и здоровых лиц показали более высокую значимость сети пассивного режима работы головного мозга в системе взаимной функциональной коннективности задней поясной коры и предклинья. Полученные данные могут лечь в основу создания карт биомаркеров для пациентов, страдающих психической патологией, которые могут использоваться для экспертизы, руководства и оценки лечения данной патологии. **Ключевые слова:** нейровизуализация, сеть пассивного режима работы головного мозга, зависимость, расстройство адаптации, коннективность, опиоиды, алкоголь, функциональная магнитно-резонансная томография покоя, трактография, коннектом

OBJECTIFICATION OF MENTAL DISORDERS USING SPECIAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING TECHNIQUES IN THE SYSTEM OF MONITORING THE MENTAL HEALTH OF SERVICEMEN

D. A. Tarumov, A. A. Marchenko, A. G. Trufanov, G. G. Romanov, A. V. Lobachev, E. M. Mavrenkov,
D. N. Iskhakov, I. S. Zheleznyak, V. K. Shamrey, G. E. Trufanov, A. Ya. Fisun
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Introduction. Alcoholism and opioid addiction are the leading problems of modern narcology and together with adaptation disorders create a significant contribution to dismissal from the ranks of the Armed Forces. Identifying the latent forms of mental disorders is of particular importance for making expert decisions at invoking. Special MRI techniques allow to evaluate the functional and microstructural connectivity of distant parts of the brain. **Materials and methods.** With the application of functional MRI and tractography, 405 patients were examined from the potential conscription pool: 76 patients with alcohol dependence syndrome, 170 with opioid dependence syndrome, and 9 with adaptation disorders. In patients suffering from adaptation disorders, opioid dependence and alcoholism, an analysis of the neural network of the passive mode of the brain was performed. **Results.** There was established, comparing to the control group, all the patients suffering from addiction demonstrated a weakening of the functional con-

nections of all brain structures. Compared with the control group, the patients with drug addiction and alcoholism had microstructural deformation between the cortical and subcortical structures, especially between the amygdala and the hippocampus. The weakening of functional and microstructural links in the network of the passive mode of the brain in groups of drug addicts indicates that they have violated the processes of control, thinking and the correct decision making. In case of adaptation disorders, integral bilateral differences in terms of global and local node efficiency between groups of patients with adaptation disorder and healthy individuals showed a higher significance of the network of passive mode of the brain in the system of mutual functional connectivity of the posterior cingulate cortex and preclinical. The data obtained create the basis for the creation of biomarkers for patients suffering from mental disorders, which can be used to examine, guide and evaluate the treatment of this pathology.

Key words: neuroimaging, brain default mode network, dependence, adaptation disorder, connectivity, opioids, alcohol, resting state fMRI, tractography, connectom

Для цитирования: Тарумов Д.А., Марченко А.А., Труфанов А.Г., Романов Г.Г., Лобачев А.В., Мавренков Э.М., Исхаков Д.Н., Железняк И.С., Шамрей В.К., Труфанов Г.Е., Фисун А.Я. Объективизация психических расстройств с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии в системе мониторинга психического здоровья военнослужащих // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. № 3. С. 60–70, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-3-60-70>.

Введение. Психическое здоровье военнослужащих рассматривается как ведущий компонент профессиональной надежности и один из основных факторов сохранения и повышения боеготовности и боеспособности Вооруженных Сил [1]. Именно поэтому повышение качества комплектования войск, совершенствование системы психопрофилактической работы относятся к числу важнейших общегосударственных задач, вследствие чего мероприятия в рамках систем отбора военнослужащих и мониторинга их психического здоровья приобретают ведущее значение.

Однако существующие методологические и организационные проблемы психодиагностической работы в Вооруженных Силах РФ свидетельствуют, что ситуацию в данной сфере сложно охарактеризовать в оптимистичных тонах. Так, доля лиц с III и IV группами нервно-психической устойчивости (НПУ) среди военнослужащих по призыву достигает 25–30%, тогда как заболеваемость психическими расстройствами варьирует в пределах 10–15%. Разница более чем в один порядок свидетельствует о низкой прогностической ценности концепции НПУ в современной интерпретации. Точный же расчет прогностической ценности результата при оценке риска развития психических расстройств для показателя нервно-психической неустойчивости составил всего 6,0%, что в совокупности с низкими показателями отношения правдоподобия (1,0) свидетельствует о невозможности разделить лиц с риском психического заболевания и без риска с помощью данного подхода [2].

Схожая картина наблюдается и в сфере профилактики болезней зависимости, несмотря на известную актуальность этой проблемы. Так, например, больше половины правонарушений, связанных с посягательством военнослужащих на жизнь, здоровье, честь и достоинство сослуживцев, а также около 19% самоубийств в ВС РФ, по данным психо-

логической аутопсии, ежегодно совершаются в состоянии алкогольной и/или наркотической интоксикации, причем нередко прием наркотических средств и психоактивных веществ (НСПВ) осуществляется непосредственно при исполнении служебных обязанностей, в том числе с оружием [3]. Однако сопоставление данных о распространенности случаев употребления наркотических средств и психотропных веществ среди военнослужащих по контракту (в среднем 25,6‰) со статистическими показателями заболеваемости аддиктивными расстройствами (0,89‰) свидетельствует о низкой эффективности системы мер по противодействию распространения НСПВ в ВС РФ, которые сейчас основаны на массовых скрининговых обследованиях с использованием тест-полосок, что позволяет выявить лишь свежие, как правило, не более 1–3 дней, случаи употребления НСПВ и вовсе не позволяет диагностировать наличие злоупотребления и синдрома зависимости [2].

Также отмечены значительные расхождения между частотой выявления склонности к девиантному поведению в ходе медицинского освидетельствования при призыве (0,96%) и по данным проспективных исследований (14,3%) [4]. В целом ретроспективная оценка использования различных личностных шкал, опросников и т. п. в рамках мероприятий профотбора продемонстрировала, что, несмотря на высокий процент «отсеивания», их результативность была неудовлетворительной, и только когнитивные тесты показали способность существенно повышать точность прогностической модели [5]. В этой связи авторы последней работы делают пессимистический вывод, что «...хотя мы рекомендуем продолжать анализировать и оценивать относительную ценность ТАРАС (Индивидуальная адаптивная система оценки личности) или других личностных опросников для прогнозирования успешности обучения или других важных

результатов (например, лидерства), любое повышение достоверности, полученное при использовании личностных показателей, вероятно, будет небольшим» [5].

Таким образом, основной диагностической проблемой мониторинга психических расстройств у военнослужащих можно считать отсутствие релевантных скрининговых методик для ранней диагностики (в идеале — прогноза) пограничных психических расстройств и склонности к девиантному поведению на основе объективных показателей. В качестве узлового пункта данной проблемы В. П. Самохвалов [6] выделяет отсутствие в системе описания психического состояния наглядных, иконических знаков, доступных объективной регистрации, т. е. соответствующих «золотому стандарту» диагностики. Отсюда очевидно, что разработка таких методов невозможна без привязки к нейрофизиологическому базису, что делает нейровизуализационные исследования ключевым аспектом в разработке новых психодиагностических методик. С учетом же структуры среднемноголетней психической заболеваемости военнослужащих, где преобладают невротические (прежде всего, адаптационные) и аддиктивные расстройства, приоритетным направлением исследований представляется определение с помощью специальных магнитно-резонансных методик нейробиологических маркеров — микроструктурных и функциональных изменений головного мозга, характерных для этой психической патологии [7].

Цель исследования: выявление микроструктурных и функциональных маркеров расстройств адаптации и синдрома зависимости от опиоидов и алкоголя для совершенствования представлений об их патогенезе.

Материалы и методы. В основу работы были положены результаты обследования на кафедрах психиатрии и рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова в период с 2012 по 2018 г. 405 человек из числа военнослужащих и потенциального воинского призывного контингента: 76 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2), 170 — с синдромом зависимости от опиоидов (F11.2) и 9 — с расстройствами адаптации (F43.2). Средний возраст больных в группе наркозависимых составил $24,2 \pm 2,24$ (диапазон 19–27) года. Все испытуемые — мужчины призывного возраста. Средняя продолжительность зависимости от опиоидов составляла $8,2 \pm 4,9$ года, количество предыдущих курсов стационарного лечения в среднем было $4,7 \pm 2,22$. Из числа других наркотических веществ, кроме опиоидов, пациенты эпизодически употребляли каннабиноиды (31%; $n=53$); несколько реже — амфетамины и кокаин (25%; $n=42$) и седативные препараты (преимущественно бензодиазепины) (10%; $n=17$). Сопутствующее злоупотребление алкоголем было выявлено у всех пациентов. При этом диагноз синдрома зависимости

от алкоголя не устанавливался в связи с отсутствием достаточных критериев, приведенных в МКБ-10 для данной патологии.

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

В группе больных с расстройствами адаптации средний возраст был $22,2 \pm 5,6$ года, длительность заболевания — $3,4 \pm 3,1$ месяца.

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

Совмещенные протоколы специальных методик МРТ головного мозга составлены и внедрены в научную практику на основе совместных исследований сотрудников кафедр рентгенологии и радиологии и психиатрии ВМедА. Функциональная МРТ покоя проводилась всем пациентам с синдромом зависимости от алкоголя и опиоидов. При этом последние были разделены на две подгруппы по срокам отказа от опиоидов. При проведении трактографических исследований 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 головного мозга при аддиктивной патологии разного типа. При проведении морфометрии пациенты были распределены исходя из особенностей полученных после обработки научных данных, на две подгруппы: с ремиссией от 1 до 6 месяцев и с ремиссией от двух лет и более.

При проведении МРТ-исследования укладка пациента осуществлялась в положении лежа на спине, область сканирования — голова с применением соответствующей катушки. При выполнении последовательности RS-фМРТ пациент лежал в состоянии полного покоя в течение 6 минут без предъявления каких-либо стимулов. Суть данной методики состоит в выявлении стойких функциональных связей между структурами головного мозга или же их отсутствия [8].

Далее выполняли постпроцессинговую обработку полученных данных, после чего следовал этап статистического анализа. На базе программного обеспечения MATLAB (Neural Network Toolbox) устанавливался и запускался пакет CONN (Functional Connectivity Toolbox 17b), который выполнял предобработку полученных данных отдельно для каждого исследования. В ходе этапа предобработки полученные изображения форматировались в стандартизированное анатомическое пространство Montreal Neurological Institute (MNI). Далее осуществлялся групповой анализ, целью которого было выявление характерных для каждой группы изменений BOLD-сигнала с созданием параметрических карт для каждой из них методом одновыборочного t -теста. Уровень статистической значимости не превышал порога $p=0,05$ (для p -FDR). Для каждой группы пациентов определялись локализация и количество участков активации в веществе головного мозга. На основе получаемых данных моделировалось графическое отображение функциональных связей между структурами головного мозга в виде коннектома с указанием доминантных структур и интенсивности их связности между собой.

Диффузионно-тензорная визуализация — методика МРТ, представляющая информацию о состоянии структур белого вещества головного мозга

тивности в формате Connectogram на интернет-ресурсе «Circos Table Viewer».

Импульсная последовательность T1ISOTROPIC являлась основной для морфометрического анализа, так как обеспечивала хорошую детализацию структур головного мозга и контрастность между белым и серым веществом. В дальнейшем полученные результаты использовали для постпроцессинговой обработки структурных данных с помощью приложения FreeSurfer, содержащего встроенный атлас структур серого и белого вещества головного мозга. FreeSurfer содержит полностью автоматический алгоритм для индивидуального, межгруппового и динамического анализа данных.

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

Все перечисленные этапы обработки нейрофункциональных данных предъявляли высокие требования к аппаратной составляющей. Анализ проводился с применением компьютера с процессором Intel Xeon 8 ядер, 32 потока и с объемом оперативной памяти не менее 32 Гб на основе операционной системы MacOS Sierra.

Результаты и их обсуждение. Интегральные двусторонние различия по показателю глобальной

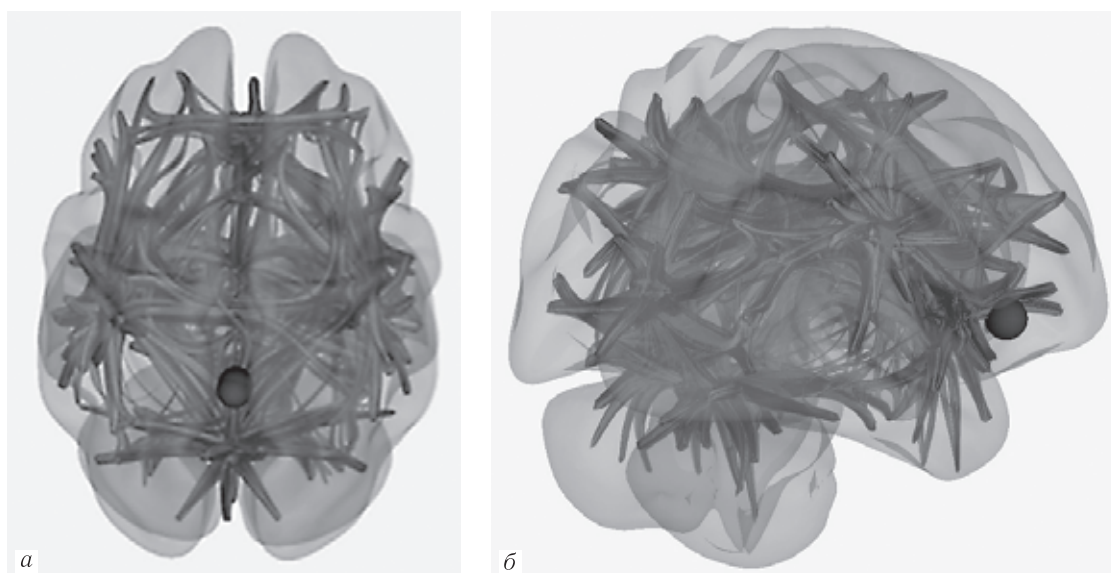


Рис. 1. Различия по показателю глобальной эффективности (а) и централитету (б) узлов между группами больных с расстройством адаптации и здоровых лиц

и связях между этими структурами. Использовалась импульсная последовательность DTI (Diffusion Tensor Imaging). Получаемые последовательности использовались для преобразования и препроцессинга структурных данных с помощью трактографического модуля DSISudio, предназначенного для реконструкции основных проводящих путей белого вещества головного мозга с применением алгоритма вероятностной трактографии. Карты коннективности строились с помощью загрузки матриц коннек-

эффективности узлов между группами больных с расстройством адаптации ($n=9$) и здоровых лиц ($n=20$) показали более высокую значимость сети пассивного режима работы головного мозга — DMN ($\beta = 0,05$, $T = 4,42$, $p\text{-unc} = 0,000090$, $p\text{-FDR} = 0,01$) в системе функциональной коннективности и, прежде всего, задней поясной коры (PCC $x, y, z = 1, -61, 38$ мм), а также предклинья (Precuneous Cortex $x, y, z = 1, -59, 38$ мм): $\beta = 0,04$, $T = 4,31$, $p\text{-unc} = 0,000125$, $p\text{-FDR} = 0,01$) (рис. 1, а).

По показателю централитета узлов большая значимость была установлена для правого передне-инсулярного отдела в составе нейросети выявления значимости Salience Network (Insula_R, x, y, z=47, 14, 0 мм): beta — 0,01, T — 4,48, p-unc — 0,000077, p-FDR — 0,012577 (рис. 1, б).

С этими данными частично согласуются и результаты анализа структурной коннективности. Так, если трактов с повышенной коннективностью у больных по сравнению со здоровыми выявлено не было (рис. 2, а), то сниженная связность отмечалась в мозолистом теле, обоих кортикоталамических и кортико-стриатумном путях, обоих мозжечках, коротких ассоциативных волокнах справа и, наконец, нижнем переднем затылочном пучке (рис. 2, б).

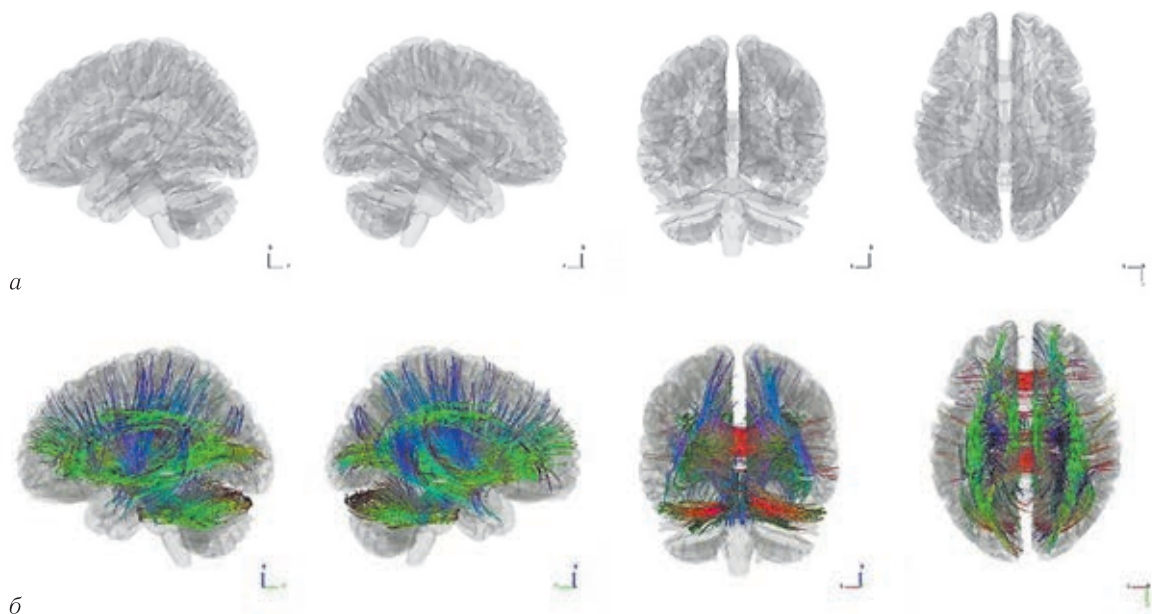


Рис. 2. Тракты, положительно (а) и отрицательно (б) коррелирующие с принадлежностью к группе больных с расстройством адаптации по данным коннектометрии

У всех пациентов с синдромом зависимости от опиоидов по сравнению с контрольной группой отмечалось ослабление функциональных связей всех элементов сети пассивного режима работы головного мозга (СПРР) ($pFDR < 0,05$). При этом изменения в медиальных лобных областях (МЛО) были более выражены у пациентов с ремиссией по сравнению с контрольной группой.

В норме медиальная префронтальная кора участвует в процессах принятия решения и регулирования эмоций. У контрольной группы она имела функциональные связи с медиальной фронтальной корой, левым и правым фронтальными полями, левой и правой орбитофронтальной корой, левым прилежащим ядром, правой и левой параингулярными извилинами.

Выявлено, что функциональная связь медиальной префронтальной коры с предклиньем достоверно увеличивалась у пациентов с ранней ремиссией. Достоверное увеличение связи МЛО с предклиньем в группе ранней ремиссии, возможно, связано с вос-

становлением их контроля над структурами эмоциональной эпизодической памяти и усилением функции осознанной обработки эмоциональной информации у наркозависимых в постабстинентном периоде, что связано с необходимостью воздержания от приема наркотиков [9].

При моделировании коннектомов отчетливо визуализируется обеднение функциональных связей медиальной префронтальной коры в составе СПРР по сравнению с нормой (рис. 3).

Данный факт следует соотносить с возможным восстановлением нормального функционального коннектома при более длительных сроках ремиссии у наркозависимых, что представляется необходимым установить в дальнейших исследованиях с целью

формирования объективных диагностических критериев для снятия диагноза наркомании в экспертной работе.

На рис. 4 представлено пространственное отображение коннективности искусственной нейросети пассивного режима работы головного мозга (связность МЛО) у пациентов в состоянии ремиссии (рис. 4, а) и в норме (рис. 4, б).

Анализ функциональных узлов нейросетей покоя и подкорковых структур головного мозга с уровнем достоверности $pFDR < 0,05$ при синдроме зависимости от алкоголя позволил дать оценку взаимодействию контролирующих и эмоциогенных структур головного мозга в норме ($n=150$) и при синдроме зависимости от алкоголя у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (F10.2), находящихся в состоянии ремиссии от 3 до 6 месяцев ($n=76$). Полученные данные свидетельствуют о значительной общей перестройке взаимоотношений коры и подкорковых структур мозга как между собой, так и внутри собственных сетевых образований и об общем угне-

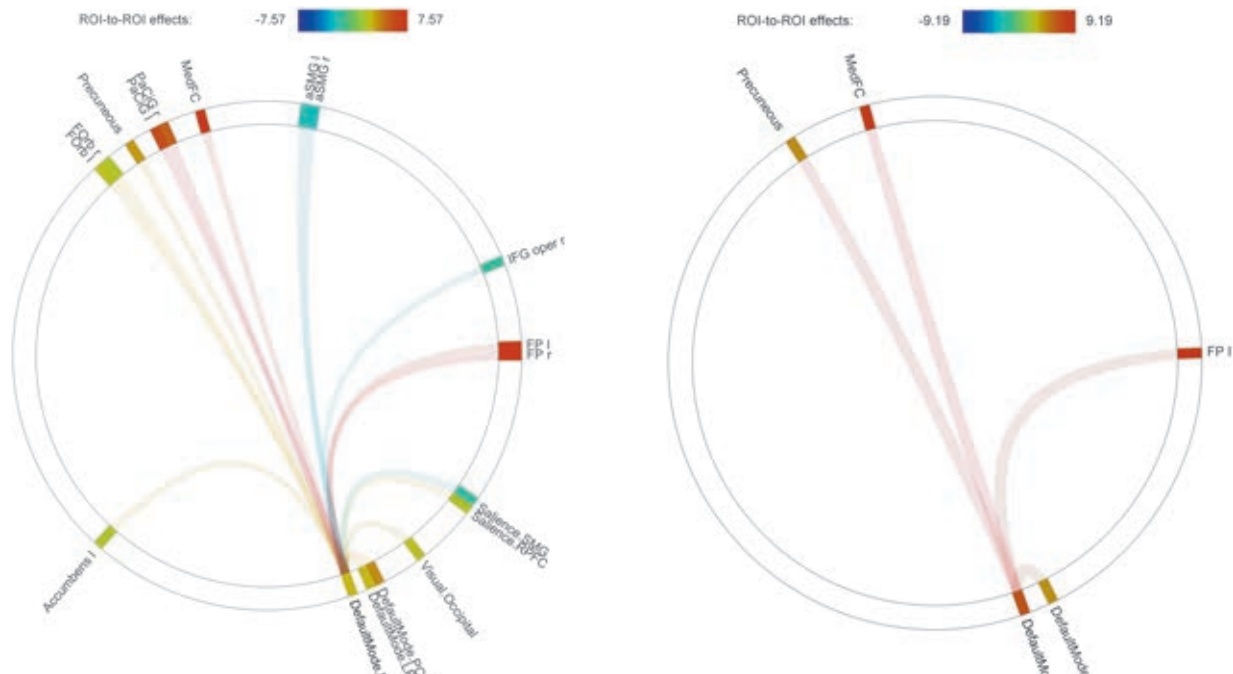


Рис. 3. Коннектом, представляющий функциональные связи медиальной префронтальной коры в СПРР ($p<0,05$): *a* — контрольная группа; *б* — ремиссия до 1 мес

тении функциональности целого ряда структур головного мозга при алкогольной патологии.

Более всего в сети пассивного режима работы головного мозга была снижена функциональная

жащее ядро. Наиболее страдающими структурами по сравнению с нормой в этой конфигурации сети являются хвостатые ядра, миндалины. Также значительно снижается функциональная ценность эле-

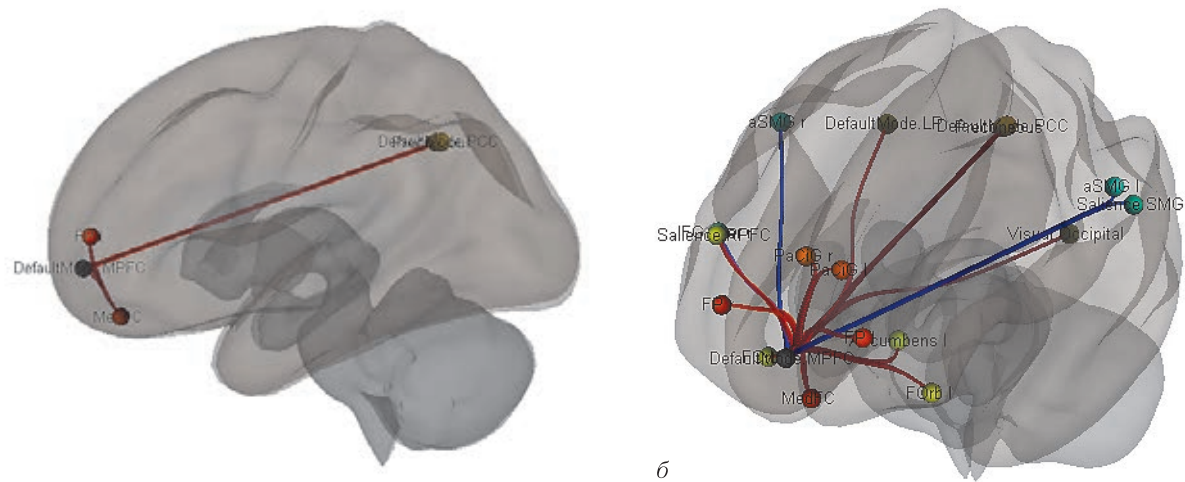


Рис. 4. Объемное отображение функциональных связей СПРР (МЛО) у пациентов в состоянии короткой ремиссии (*a*) и в норме (*б*)

ценность предклинья, а целый ряд структур, таких как МПФК, левая миндалина и передняя часть поясной извилины вообще выпадали из этих взаимодействий. Факт такого снижения пока остается не до конца понятным.

При этом целый ряд структур, наоборот, увеличивает свою активность по сравнению с нормой и наркоманией (рис. 5), а также, по данным анализа графов, начинает обладать большей, нежели в норме, функциональной ценностью. К таким структурам в первую очередь могут быть отнесены правый бледный шар, левая скорлупа, гиппокамп, левое приле-

ментов предклинья сети пассивного режима работы головного мозга.

При оценке коннектометрических показателей головного мозга при синдроме зависимости от алкоголя отмечается полное разобщение СПРР и подкорковых структур, а также обеднение связности в лимбической системе, выпадение элементов СПРР (рис. 6).

Трактографическая оценка микроструктурной патологии головного мозга выявила различные показатели связности по белому веществу между выделенными структурами головного мозга боль-

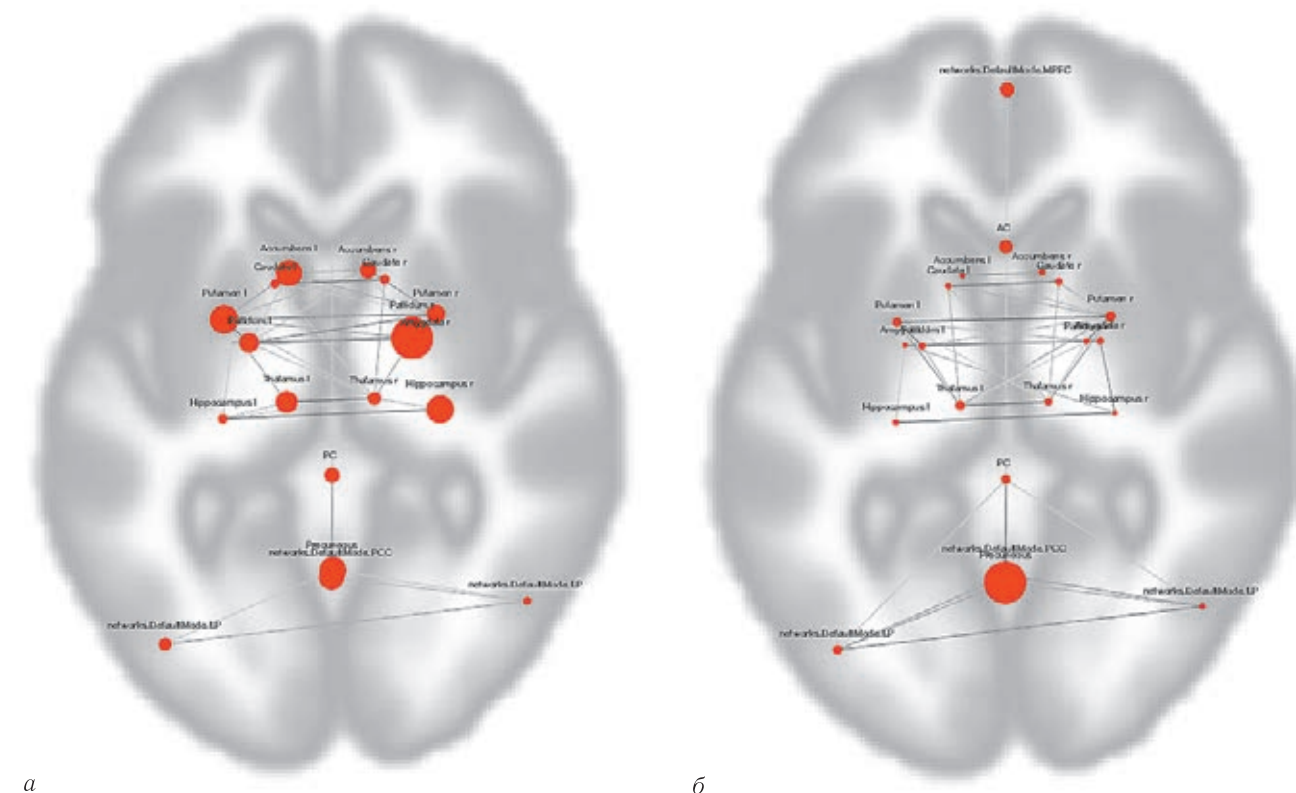


Рис. 5. Функциональная ценность подкорковых и контролирующих структур по результатам анализа на основе теории графов ($p < 0,05$): *а* — синдром зависимости от алкоголя; *б* — норма; размер сфер, обозначающих хабы нейросети, соответствует значениям их функциональной ценности; при патологии значительно страдает и прекращает достоверно определяться функциональная активность медиальной префронтальной коры, выполняющей функцию контроля

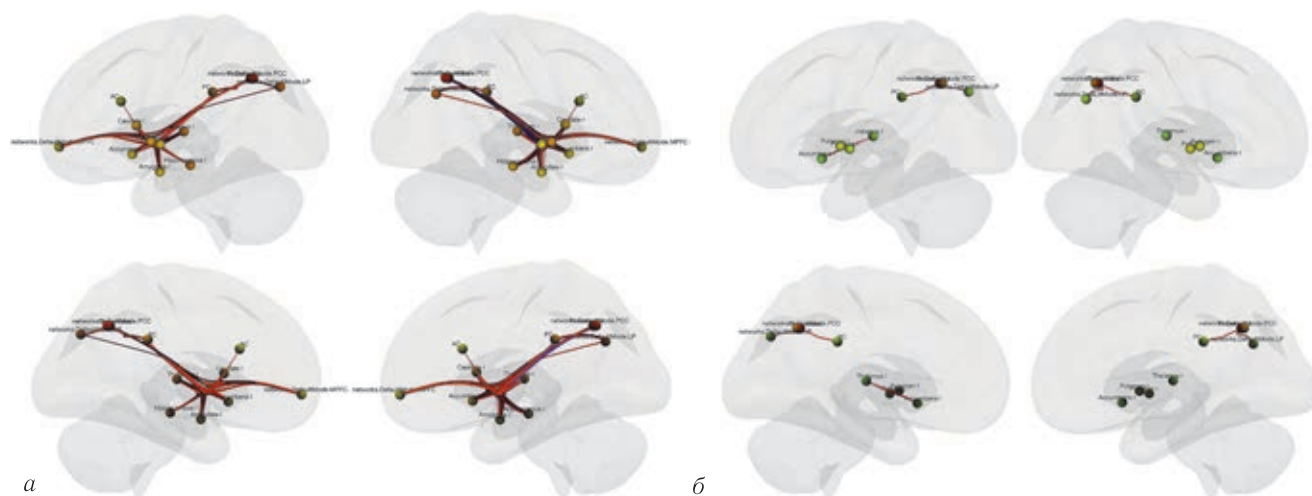


Рис. 6. Данные функциональной МРТ. Анализ коннективности сети пассивного режима работы и подкорковых структур головного мозга в норме (*а*) и при алкоголизме (*б*), $p < 0,05$. Визуализировано разобщение корковых и подкорковых структур, полностью редуцирована активность медиальной префронтальной коры

ных, зависимых от опиоидов и алкоголя по сравнению с нормой. Оценка связности структур проводилась по данным индекса общей фракционной анизотропии (GFA) в белом веществе. Из рис. 7 видно, что наибольшие отличия выявлялись у наркозависимых пациентов.

Наибольшее снижение индексов GFA и, как следствие, снижение связности между структурами отмечалось между подкорковыми и корковыми

структурами при наркомании при относительной ее сохранности при алкоголизме.

На рис. 8 продемонстрированы полные карты микроструктурной коннективности головного мозга при групповом анализе при синдроме зависимости от опиоидов и в норме. Как и в случае с функциональными результатами, наблюдается значительное «обеднение» коннектома при героиновой наркомании в виде практически тотального разобщения свя-

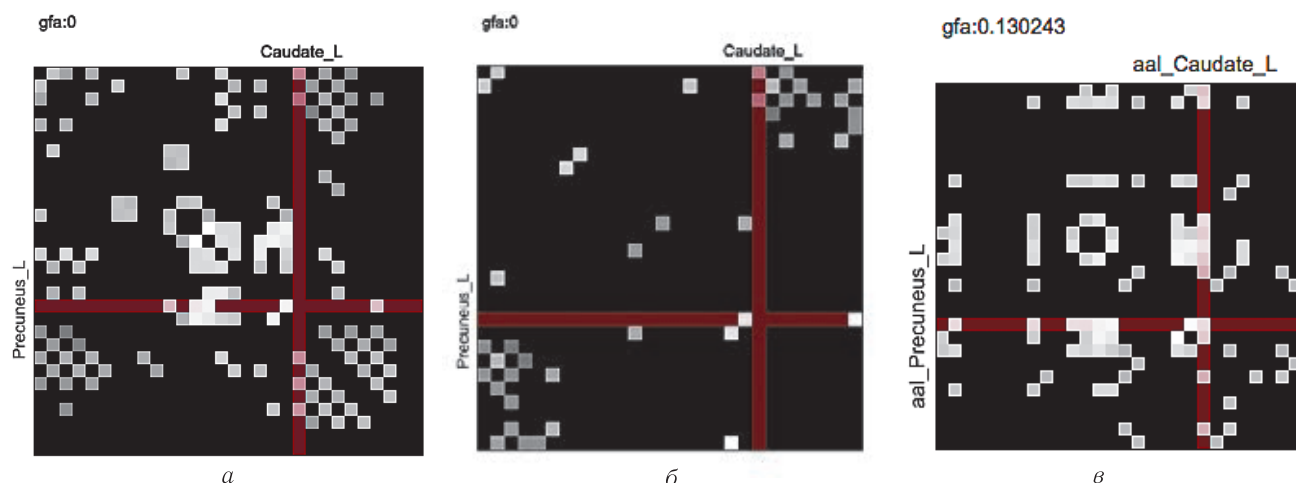


Рис. 7. Отличия матриц коннективности у пациентов с алкоголизмом (*а*) и наркоманией (*б*) по сравнению с нормой (*в*), $p < 0,05$

зей между медиальными лобными областями коры и подкорковыми структурами.

Результаты межгрупповой магнитно-резонансной коннектометрии у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов демонстрируют значительное снижение коэффициента GFA в трактах, исходящих

Снижение GFA в кортикоталамическом пучке, связывающем медиальную префронтальную кору с системой таламуса, еще раз подкрепляет наше предположение, сделанное на основе нейрофункциональных данных, о снижении контролирующего влияния коры над эмоциогенными структурами [10].

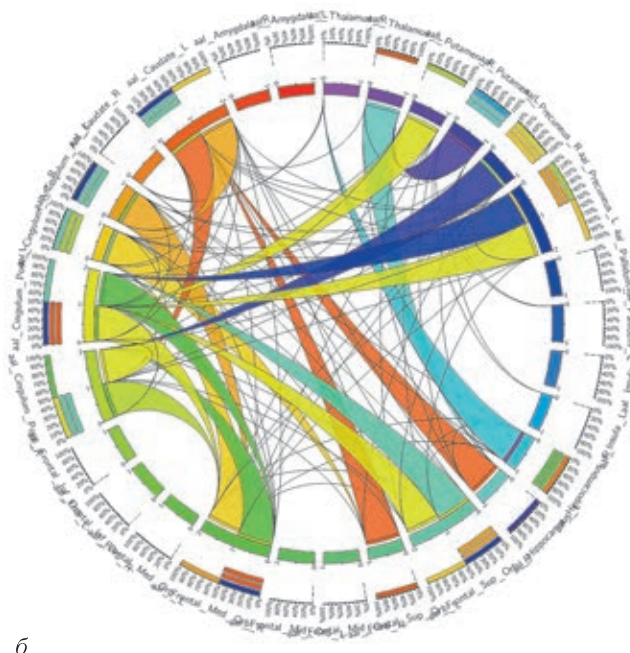
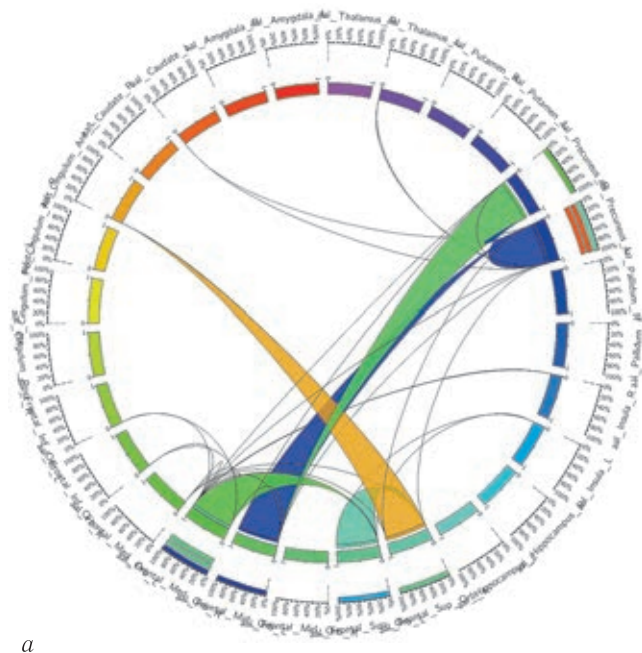


Рис. 8. Карты коннективности головного мозга при групповом анализе для наркозависимых (*а*) и нормы (*б*) по данным трактографии ($p < 0,05$). Отмечается тотальное разобщение микроструктурных связей между медиальными лобными областями коры и подкорковыми структурами

из мозолистого тела к поясной извилине и к структурам мозжечка (рис. 9). При межгрупповом анализе между пациентами с алкоголизмом и нормой было выявлено уменьшение фракционной анизотропии в кортикоталамическом пучке справа и парадоксальное ее увеличение в мозолистом теле ($FDR = 0.07$), что аналогично свидетельствует об особенностях микроструктурной организации между полушариями головного мозга у больных алкоголизмом.

При анализе сетевых характеристик 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 в случае наркозависимости. Значительное снижение этих показателей также свидетельствует о дегенерации сети на микроструктурном уровне

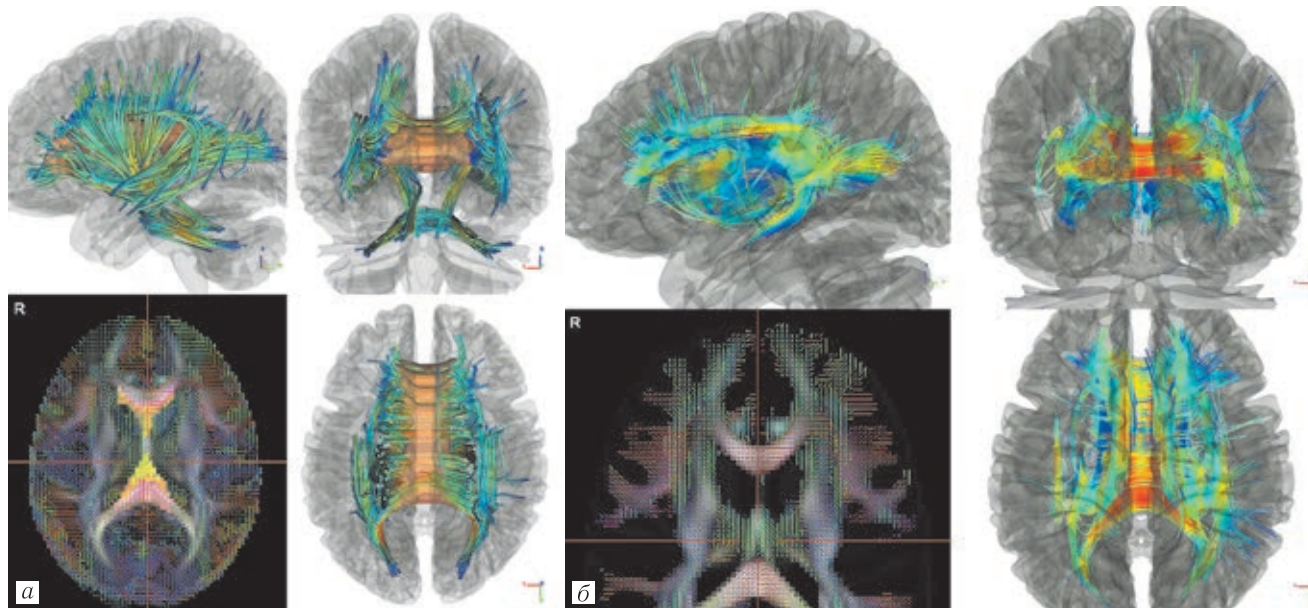


Рис. 9. Особенности микроструктурной организации между полушариями головного мозга у больных алкоголизмом (а) и пациентов с опиоидной зависимостью (б), $p < 0,05$. О снижении GFA свидетельствуют холодные цвета, о повышении — теплые

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

Следует отметить, что выявленные изменения обнаруживают очень близкое сходство с неспецифическими нарушениями, описанными S. K. Peters и соавт. [11] и рассматриваемыми как существенное звено при всей психической патологии, то есть прежде всего снижение коннективности в кортико-стриоталамической петле, связывающей функциональные узлы сети выявления значимости (Salience Network). Эти результаты, как представляется, целесообразно рассматривать в свете катamnестических данных о структуре диагностических заключений больных с расстройством адаптации при повторных госпитализациях, свидетельствующих, что прежние диагностические представления сохраняются только у половины больных, а у остальных диагностируется весь спектр прочих психических заболеваний [12].

В этой связи выглядит очевидным, что разработка нейропсихологических скрининговых тестов для ранней диагностики и прогноза у военнослужащих не только расстройств адаптации, но и иных психических расстройств предполагает определение прису-

щих данной сети функций: самосознание и телесную перцепцию, когнитивный контроль, дивергентное мышление, распознавание ошибок и выбор типа реакции. С их учетом перспективными подходами будут методики на основе следующих парадигм (заданий): подготовка к преодолению препотенции (Preparing to overcome prepotency task), фланговая задача (Flanker Task), задание Симона (Simontask), Висконсинский тест сортировки карточек (WCST), Струп-тест, задания Go/No-go и Шок-НеШок (Shock-NoShock odd-ball paradigm), задача «Урна-шар» («Urn-ball» task), задача интерференции (Inferencetask), последовательный слуховой аддитивный тест (Paced Auditory Serial Addition Test) [13].

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. 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. Однако это восстановление происходит со значительным смещением изначальных пропорций по интенсивности взаимной коннективности отдельных его элементов в направлении усиления связности медиальной префронтальной коры с предклинем и задней частью ободочной извилины. При алкоголизме нейровизуализационная картина проявляется в полном отсутствии активности коннективности орбитофронтальной коры с подкорковыми структурами головного мозга. У больных

с синдромом зависимости от алкоголя не происходит восстановления активности медиальной префронтальной коры как части сети пассивного режима работы головного мозга.

Методика магнитно-резонансной трактографии позволяет выявить патологию коннективности в виде разобщения связей корковых и подкорковых отделов головного мозга. Так, у всех наркозависимых вне зависимости от сроков ремиссии отмечались значительно сниженные нейросетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, транзитивности и локальной эффективности 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 зависимости. Данный факт, вероятно, может использоваться для прогноза риска возникновения зависимости в будущем [14]. Однако в настоящее время для использования на практике необходимы аналогичные трактографические исследования, например, с родственниками больных для выявления дополнительных корреляций.

Приведенные сведения позволяют определить перечень перспективных подходов для разработки методик ранней диагностики и прогноза у военнослужащих болезней зависимости: парадигма оперантного поиска острых ощущений (Operant 'sensation-seeking' paradigm), задание на конфликт приближение-избегание (Approach-avoidance conflict task), задание на ориентацию приближение-избегание (Approach-avoidance motivation al orientation task), задание на задержку денежно-кредитного стимулирования (Monetary Incentive Delay Task), веро-

ятностное задание по выбору стимула (Probabilistic Stimulus Selection Task), задание на задержку дисконтирования (Delay Discounting), задание на затрату усилий для достижения вознаграждения (Effort Expenditure for Reward Task).

Закключение. На сегодняшний день практически отсутствуют объективные нейровизуализационные критерии расстройств адаптации и аддиктивных расстройств. Применение специальных методик МРТ позволяет выявлять структуры головного мозга, непосредственно задействованные при психопатологии, определять между ними связность и создать карту патологической «деформации» нейросетей [15]. Использование МРТ имеет важное значение в изучении механизмов патогенеза, качественной и эффективной диагностике и в выборе тактики лечения аддиктивных и невротических расстройств, а также в решении сложных экспертных вопросов при подозрении на болезнь или освидетельствовании психической патологии. Полученные данные о функциональных и микроструктурных изменениях головного мозга пациентов, страдающих невротической патологией и опиоидной или алкогольной зависимостью, помогают не только уточнить патогенетические особенности данных расстройств, но и разработать основные объективные диагностические подходы для указанной патологии, играющей наиболее важную роль с точки зрения психического здоровья военнослужащих, а также внедрить в практику основные объективные критерии психической патологии для решения важной научной и экономической задачи отбора в элитные силовые подразделения полностью психически здоровых лиц из числа потенциального воинского контингента в мирное и военное время.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. О системе работы должностных лиц и органов военного управления по сохранению и укреплению психического здоровья военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации: Приказ Министра обороны Российской Федерации от 4 августа 2014 г. № 533. [On the system of work of officials and bodies of the military administration for the preservation and strengthening of mental health of servicemen of the Armed Forces of the Russian Federation: Order of the Minister of Defense of the Russian Federation of August 4, 2014, No. 533. (In Russ.)].
2. Шамрей В.К. и др. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих // *Доктор.Ру*. 2018. № 1 (145). С. 27–33. [Shamrey V.K. Prospects for objective monitoring and prediction of the mental health of servicemen. *Doctor.Ru*, 2018, No. 1 (145), pp. 27–33. (In Russ.)].
3. Алексеев В.В. и др. Мониторинг аддиктивного поведения военнослужащих: опыт использования методов химико-токсикологического исследования // *Воен.-мед. журн.* 2016. Т. 337, № 3. С. 14–21. [Alekseev V.V. et al. Monitoring addictive behavior of military personnel: experience of using methods of chemical-toxicological research. *Voen.-med. zhurn.*, 2016, Vol. 337, No. 3, pp. 14–21. (In Russ.)].
4. Кувшинов К.Э. и др. Прогнозирование отклоняющегося поведения у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву // *Воен.-мед. журн.* 2017. Т. 338, № 9. С. 4–10. [Kuvshinov K.E. et al. Prediction of deviating behavior among servicemen undergoing military service. *Voen.-med. zhurn.*, 2017, Vol. 338, No. 9, pp. 4–10. (In Russ.)].
5. Lytell M.C., Robson S., Schulker D. et al. *Training success for U.S. air force special operations and combat support specialties: An analysis of recruiting, screening, and development processes*. Santa Monica, Calif.: RAND Corporation, 2018. 116 p.
6. Самохвалов В.П. Эволюционная психиатрия. ИМИС: НПФ «Движение», 1993. 286 с. [Samokhvalov V.P. Evolutionary Psychiatry. IMIS: NPF «Dvizheniye», 1993, 286 p. (In Russ.)].
7. Вальтер Х. Функциональная визуализация в психиатрии и психотерапии. М.: Астрель, Полиграфиздат, 2010. 432 с. [Walter H. Functional visualization in psychiatry and psychotherapy. Moscow: Izdatel'stvo Astrel, Poligrafizdat, 2010, 432 p. (In Russ.)].

8. Селиверстова Е.В. и др. Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя // *Анналы неврологии*. 2015. Т. 9, № 2. С. 4–9. [Seliverstova E.V. et al. Reorganization of the network of passive mode of the brain in patients with Parkinson's disease: analysis of individual components according to fMRI data of rest. *Annali neurologii*, 2015, Vol. 9, No. 2, pp. 4–9. (In Russ.)].
9. Denier N. et al. Abnormal functional integration of thalamic low frequency oscillation in the BOLD signal after acute heroin treatment // *Hum. Brain Mapp*. 2015. Vol. 36. P. 5287–5300.
10. Haber S., Calzavara R. The cortico-basal ganglia integrative network. The role of the Thalamus // *Brain Res. Bull*. 2009. Vol. 78. P. 69–74.
11. Peters S.K., Dunlop K., Downar J. Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment // *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2016. Vol. 10, No. 12. P. 104.
12. Марченко А.А. и др. *Расстройства адаптации у военнослужащих: Проблемы диагностики и экспертизы* // 3-й Азиатско-тихоокеанский конгресс по военной медицине: сборник трудов. СПб., 2016. 216 с. [Marchenko A.A. et al. *Adaptation disorders in the military: Problems of diagnosis and examination*. 3rd Asia-Pacific Congress on Military Medicine. Collection of works. St. Petersburg, 2016. 216 c. (In Russ.)].
13. Purves D. Principles of Cognitive Neuroscience // *Sunderland: Sinauer Associates*. 2013. No. 601. P. 38–39.
14. Zhang Y. et al. Distinct resting-state brain activities in heroin-dependent individuals // *Brain Res*. 2011. Vol. 1402. P. 46–53.
15. Tekin S., Cummings J.L. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update // *J. Psychosom Res*. 2002. Vol. 53, No. 2. P. 647–654.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 09.07.2019 г.

Контакт: Тарумов Дмитрий Андреевич, Tarumov@live.ru

Сведения об авторах:

Тарумов Дмитрий Андреевич — кандидат медицинских наук, докторант кафедры рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: Tarumov@live.ru, SPIN-код: 7608-5045, AuthorID: 612747, <https://orcid.org/0000-0002-9874-5523>;

Марченко Андрей Александрович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: Andrew.Marchenko@mail.ru, SPIN-код: 1693-5580, AuthorID: 696734;

Труфанов Артём Геннадьевич — доктор медицинских наук, преподаватель кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: Trufanovart@gmail.com, SPIN-код: 7335-6463, AuthorID: 696646; <https://orcid.org/0000-0003-2905-9287>;

Романов Геннадий Геннадиевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; 89119791745, Romanov_Gennadiy@mail.ru, SPIN-код: 9298-4494, AuthorID: 644374, <https://orcid.org/0000-0001-5987-8158>;

Лобачев Александр Васильевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры организации и тактики медицинской службы ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: Lobachev_alexand@mail.ru, SPIN-код: 4915-8662, AuthorID: 804899;

Мавренков Эдуард Михайлович — кандидат медицинских наук, докторант кафедры патологической физиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: Ehd-Mavrenkov@yandex.ru, SPIN-код: 8574-8891, AuthorID: 909135;

Исхаков Дмитрий Надимович — аспирант кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ; 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; 8 e-mail: Iskhakovdn@gmail.com;

Железняк Игорь Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент, начальник кафедры рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: igzh@bk.ru, SPIN-код: 1450-5053, AuthorID: 653711, <https://orcid.org/0000-0001-7383-512X>;

Шамрей Владислав Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой психиатрии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: Shamreyv.k@yandex.ru, AuthorID: 123733, <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>;

Труфанов Геннадий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; e-mail: Trufanovge@mail.ru, SPIN-код: 3139-3581, AuthorID: 454721;

Фисун Александр Яковлевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, начальник ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ; 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; e-mail: aleksandrfsun@rambler.ru, AuthorID: 898263.