

Патология микроструктурной коннективности головного мозга при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя

Д.А. Тарумов, А.Г. Труфанов, И.С. Железняк, В.К. Шамрей, В.Н. Малаховский

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление с помощью магнитно-резонансной трактографии микроструктурных изменений головного мозга у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и алкоголя.

Дизайн: сравнительное когортное исследование.

Материалы и методы. С применением магнитно-резонансной трактографии обследованы 246 человек: 76 пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, 170 — с синдромом зависимости от опиоидов. Группу контроля составили 150 здоровых людей без признаков зависимости.

Результаты. Методика магнитно-резонансной трактографии позволила выявить патологию коннективности в виде разобщения связей корковых и подкорковых отделов головного мозга. Так, у всех наркозависимых безотносительно к срокам 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.

Заключение. Выявленная с применением трактографии картина нарушения коннективности в белом веществе может служить определенным предиктором алкогольной и наркотической зависимости. Данный факт в перспективе возможно использовать и для прогноза риска возникновения аддитивных расстройств.

Ключевые слова: синдромом зависимости от алкоголя, синдром зависимости от опиоидов, матрицы коннективности, фракционная анизотропия, трактография.

Вклад авторов: Тарумов Д.А., Труфанов А.Г. — сбор материала и проведение исследований, обработка нейрофункциональных данных, общая интерпретация и анализ результатов, написание статьи; Железняк И.С., Шамрей В.К., Малаховский В.Н. — общая интерпретация и анализ результатов, написание статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Тарумов Д.А., Труфанов А.Г., Железняк И.С., Шамрей В.К., Малаховский В.Н. Патология микроструктурной коннективности головного мозга при синдроме зависимости от опиоидов и алкоголя. Доктор.Ру. 2020; 19(4): 35–42. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-35-42

Abnormalities in Microstructural Brain Connectivity in Patients with Opioid or Alcohol Dependence

D.A. Tarumov, A.G. Trufanov, I.S. Zheleznyak, V.K. Shamrey, V.N. Malakhovsky

S.M. Kirov Military Medical Academy (a Federal Government-funded Military Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Defense; 6 Academician Lebedev St., St. Petersburg, Russian Federation 194044

ABSTRACT

Objective of the Study: To identify microstructural brain abnormalities in patients with opioid or alcohol dependence using magnetic resonance imaging (MRI) tractography.

Study Design: This was a comparative, cohort study.

Materials and Methods: Two hundred and forty-six people underwent MRI tractography, including 76 patients with alcohol dependence and 170 patients with opioid dependence. The control group consisted of 150 healthy people without any symptoms of dependence.

Тарумов Дмитрий Андреевич (**автор для переписки**) — д. м. н., доцент, врач-психиатр, преподаватель кафедры и клиники рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7608-5045. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9874-5523>. E-mail: Tarumov@live.ru

Труфанов Артем Геннадьевич — д. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7335-6463. E-mail: TrufanovArt@gmail.com

Железняк Игорь Сергеевич — д. м. н., доцент, начальник кафедры и клиники рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1450-5053. E-mail: igzh@bk.ru

Шамрей Владислав Казимирович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой психиатрии ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1165-6465>. E-mail: ShamreyV.K@yandex.ru

Малаховский Владимир Николаевич — д. м. н., профессор, ассистент кафедры и клиники рентгенологии и радиологии с курсом ультразвуковой диагностики ФГБВОУ ВО «ВМА им. С.М. Кирова» Минобороны России. 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: MalakhovskyVova@gmail.com



Оригинальная
статья



Original
Paper

Study Results: MRI tractography revealed disruption of the cortico-subcortical connections, a characteristic sign of abnormal brain connectivity. In all patients with drug dependence, a number of neural network parameters (density, clustering coefficient, transitivity, and local efficiency) were significantly reduced compared with normal, regardless of the length of disease remission. In contrast, patients with alcohol dependence showed higher values for these network parameters.

Conclusion: Signs of white matter connectivity disruption identified by MRI tractography may be viewed as a predictor of alcohol or drug dependence. In the future these findings may be used to predict risk for addictive disorders.

Keywords: alcohol dependence, opioid dependence, connectivity matrices, fractional anisotropy, tractography.

Contributions: Tarumov, D.A. and Trufanov, A.G. — collected material; conducted the study; processed neurofunctional data; contributed to the general interpretation and analysis of results; writing the paper; Zheleznyak, I.S., Shamrey, V.K. and Malakhovsky, V.N. — contributed to the general interpretation and analysis of results; writing the paper.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tarumov D.A., Trufanov A.G., Zheleznyak I.S., Shamrey V.K., Malakhovsky V.N. Abnormalities in Microstructural Brain Connectivity in Patients with Opioid or Alcohol Dependence. Doctor.Ru. 2020; 19(4): 35–42. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-35-42

ВВЕДЕНИЕ

Существующие методы раннего выявления лиц, употребляющих, а также склонных к употреблению психоактивных веществ, недостаточно информативны, так как устанавливают лишь факт их употребления и не позволяют проводить объективную оценку психического здоровья и определить прогноз заболевания [1, 2]. До последнего времени психиатрическая диагностика в рамках клинико-психопатологического метода базировалась в основном на описательных подходах. Поэтому крайне актуальны поиск и внедрение в психиатрию и наркологию объективизирующих лучевых методов диагностики, включая современные методы структурной нейровизуализации, такие как трактография, позволяющая уточнить тончайшие изменения связности корковых и подкорковых структур головного мозга (ГМ), которые не выявляются при рутинной МРТ [3].

В большинстве своем исследования, посвященные трактографии ГМ, проведены на малом количестве обследованных и не дают четкого понимания лучевой семиотики и функционально-микроорганического субстрата зависимостей [4]. При этом вопросы трактографии ГМ при аддиктивной патологии в отечественных научных публикациях практически не освещены и носят весьма противоречивый характер.

Встречающиеся исследования по микроструктурной патологии ГМ при синдроме зависимости от опиоидов (СЗО) и алкоголя (СЗА) оторваны от клинической практики, не могут использоваться в диагностическом процессе в силу своей изолированности и отсутствия комплексного подхода к решению данной проблемы [5]. Таким образом, из-за отсутствия единых технологических и методологических подходов в реальной практике внедрение магнитно-резонансной трактографии в современную наркологию в значительной степени затруднено.

Цель исследования — выявление с помощью магнитно-резонансной трактографии микроструктурных изменений ГМ у пациентов с СЗО и СЗА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование отобраны 246 человек, из них 76 с СЗА (F10.2) и 170 с СЗО (F11.2), проходивших лечение в клиниках психиатрии и военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в период с 2012 по 2019 г.

Средний возраст больных с СЗО составил $33,2 \pm 6,24$ года (20–45 лет), среди них было 119 мужчин (70%) и 51 женщина (30%). Средняя продолжительность зависимости от опиоидов — $8,2 \pm 4,9$ года, количество предыдущих курсов стационарного лечения — $4,7 \pm 0,22$.

У 158 (92,9%) больных имелся сопутствующий диагноз гепатита С. Гепатит В выявлен у 17 (10%) пациентов. При этом у 83 (48,8%) больных диагностирован ВИЧ.

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 наблюдалось у всех пациентов. При этом диагноз СЗА не устанавливался в связи с отсутствием достаточных критериев, приведенных в МКБ-10 для данной патологии.

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

Всех участников осматривал психиатр-нарколог, который подтверждал наличие соответствующих критериев для включения в исследование.

В группу контроля вошли 150 здоровых людей без признаков зависимости от наркотических и психотропных веществ. Их средний возраст составил $28,2 \pm 7,24$ года.

Все обследуемые были проинформированы о проводимом исследовании и подписывали информированное добровольное согласие на участие. Критерии исключения: подтвержденное при МРТ наличие грубых морфологических изменений в ГМ и отказ от участия в исследовании, возраст (на момент обследования) менее 18 и более 45 лет, а также синдром зависимости от психоактивных веществ, не относящихся к классу опиоидов.

При проведении трактографических исследований все пациенты с синдромом зависимости вошли в две единые когорты по типу аддиктивной патологии. Такое распределение проведено исходя из необходимости подтверждения гипотезы об исходном присутствии микроструктурных изменений в сером и белом веществе ГМ при аддиктивной патологии разного типа.

Диффузионно-тензорная визуализация — методика МРТ, представляющая информацию о состоянии структур белого вещества ГМ и связях между этими структурами.

При выполнении исследования на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл использовалась импульсная последовательность DTI (Diffusion Tensor Imaging) — одноимпульсная эхо-планарная томография без подавления сигнала от свободной жидкости с измерением в 12 направлениях коэффициента диффузивности. В дальнейшем получаемые последовательности

использовались для преобразования и препроцессинга структурных данных с помощью трактографического модуля DSI Studio (<http://dsi-studio.labsolver.org>). DSI Studio является инструментом для анализа диффузионной МРТ с открытым исходным кодом, который отображает микроструктурные связи мозга и может сопоставлять результаты с нейропсихологическими данными.

Нами предпринята нестандартная попытка представить данные трактографии в аспекте понятия коннективности между структурами ГМ в норме и при патологии. Для анализа белого вещества мы создавали так называемые матрицы коннективности (МК). Для каждой исследуемой группы, исходя из современных представлений о составе аффективного круга Пейпеца, были составлены МК. Выбраны 28 регионов интереса, включающие зоны когнитивного контроля и возникновения аффективного заряда аддиктивной психопатологической симптоматики.

Получаемые данные накладывались на анатомический шаблон-маску, созданный в рамках проекта HCP (The Human Connectome Project) по данным трактографического обследования 1021 человека в возрасте от 25 до 35 лет без грубых органических изменений в ГМ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка морфофункционального состояния ГМ по данным фракционной анизотропии проводилась с использованием МК, представляющих собой графическое отображение показателей связности между регионами интереса на основе коэффициента общей фракционной анизотропии (generalized fractional anisotropy, GFA), что дает представление о состоянии белого вещества — проводящих путей между корковыми и подкорковыми структурами. При анализе МК удалось констатировать различные показатели коннективности между выделенными структурами ГМ у людей, зависимых от опиоидов, у пациентов с СЗА и в группе контроля. На *рисунке 1* представлены МК для групп пациентов с СЗА и здоровых людей при уровне порогового значения 0,1 ЕД GFA.

Для примера на перекресте линий обозначены коэффициенты коннективности между правой ободочной извилиной и предклинем слева. В случае патологии такая связь между указанными структурами просто отсутствует ($pFDR$ (False Discovery Rate) менее 0,05). Подобные зависимости хорошо

визуализируются при графическом отображении коннективности ГМ по данным анализа графов у наркозависимых.

Так, на *рисунке 2А* отмечается разобщение нижних и средних отделов орбитофронтальной коры. Единственным участком орбитофронтальной коры, непосредственно связанным с субкортикальными структурами, остается верхний ее отдел. Взаимосвязи между ее различными отделами отсутствуют. Это хорошо видно на аксиальной проекции ГМ даже при визуальном сравнении на *рисунке 2*.

В *таблице* представлены общие свойства сконструированной нейросети из 28 мозговых структур по обозначенным в ней характеристикам.

Плотность, демонстрирующая долю существующих соединений с возможными соединениями в спроектированной сети, в группе пациентов с СЗА была значительно снижена по сравнению с таковой в группе контроля и составляла 0,05 ЕД против 0,14 ЕД в норме.

Транзитивность — способность сети к пересечению связей ее узлов. Чем выше транзитивность, тем богаче и насыщеннее связность в ней. Этот показатель в группе наркозависимых также был значимо ниже по сравнению с нормой.

Рис. 2. Коннективность головного мозга при наркозависимости (А) и в норме (Б) на основе анализа графов ($p < 0,05$).

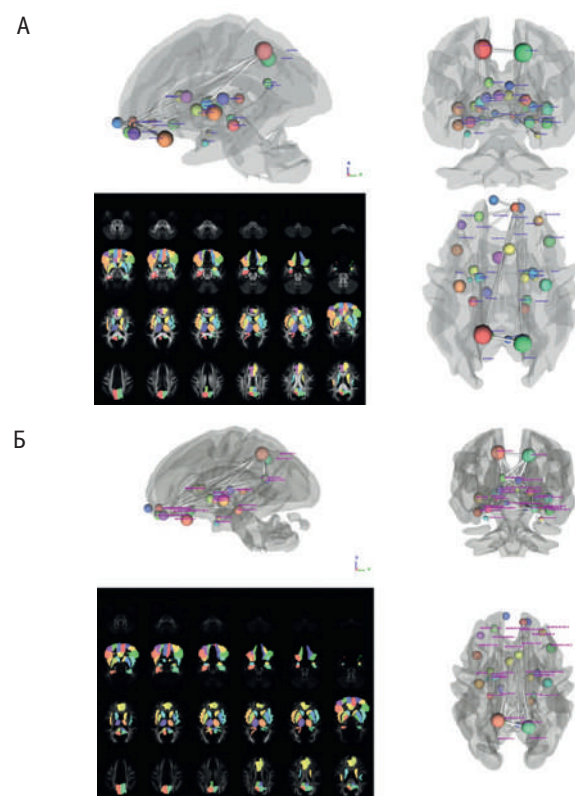
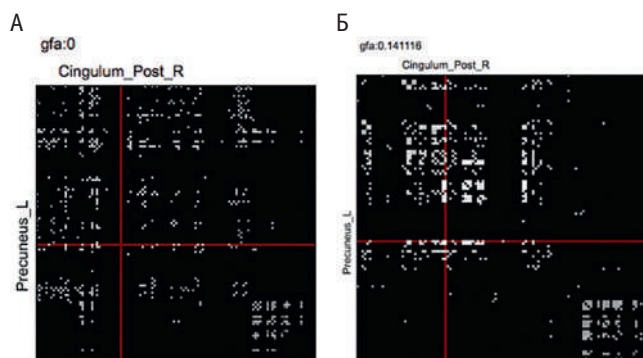
Примечание. Сферы символизируют корковые и подкорковые структуры, связи помечены линиями. Наблюдается значительное обеднение набора связей при наркозависимости

Fig. 2. Brain connectivity in patients with drug dependence (A) and healthy subjects (B) as evaluated by analysis of the graphs ($p < 0.05$).

Note: Spheres represent cortical and subcortical structures, and lines represent brain connections. There is a significant reduction in the number of connections in drug-dependent patients

Рис. 1. Общий вид матриц коннективности структур головного мозга при наркозависимости (А) и в норме (Б) по атласу AAL ($p < 0,05$)

Fig. 1. Overall structure of brain connectivity matrices generated by the AAL atlas for patients with drug dependence (A) and healthy subjects (B) ($p < 0.05$)



Коэффициент кластеризации — мера локальной связности внутри сети — обозначает количество связей, исходящих из одного узла, рассчитывается исходя из усредненных показателей без учета самого количества узлов. По нашему мнению, его уменьшение происходит при локальном обеднении функциональной значимости узлов сети, что должно коррелировать с данными функциональной МРТ (фМРТ). При анализе коэффициента кластеризации получены значимые различия с нормой, что свидетельствует об угнетении микроструктурной связности в сети.

Коэффициент ассортативности — коэффициент корреляции между всеми узлами сети на противоположных ее концах. Положительный коэффициент ассортативности показывает, что узлы имеют тенденцию связываться с другими узлами с такой же или сходной степенью. Отрицательный коэффициент свидетельствует о патологическом разобщении в сети и ее деградации, как в случае наркозависимости.

Сетевая характеристика по длине путей — характерная длина пути — это средняя кратчайшая длина пути в сети. Чем больше этот показатель, тем больше разобщенность в сети. Как видно из *таблицы*, у наркозависимых по сравнению с нормой этот показатель был выше.

Глобальная эффективность — средняя обратная длина кратчайшего пути в сети, она обратно пропорциональна характеристике длины пути. Локальная эффективность —

глобальная эффективность, вычисляемая в окрестности узла, имеет связь с коэффициентом кластеризации. Условно говоря, эти две эффективности показывают эффективность работы исследуемой сети как бы по скорости распространения возбуждения в ней. Данные показатели у наркозависимых были значимо снижены.

Сеть «малого мира» — тип графа, в котором может быть достигнуто большинство узлов от каждого другого узла по наименьшему количеству связей. На примере большой компьютерной социальной сети это значит, что, например, какое-либо сообщество в ней и является сетью «малого мира». Чем больше этот показатель, тем более она насыщена управляющими центрами, состоящими не обязательно из каких-то объединенных структур, а напротив, из важных в функциональном плане, пусть и разобщенных локаций. Значительное снижение данного показателя также свидетельствует о дегенерации сети на микроструктурном уровне у наркозависимых, по-видимому, под влиянием воздействия наркотических препаратов.

У пациентов, зависимых от алкоголя, сетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, глобальной и локальной эффективности были значительно выше нормы.

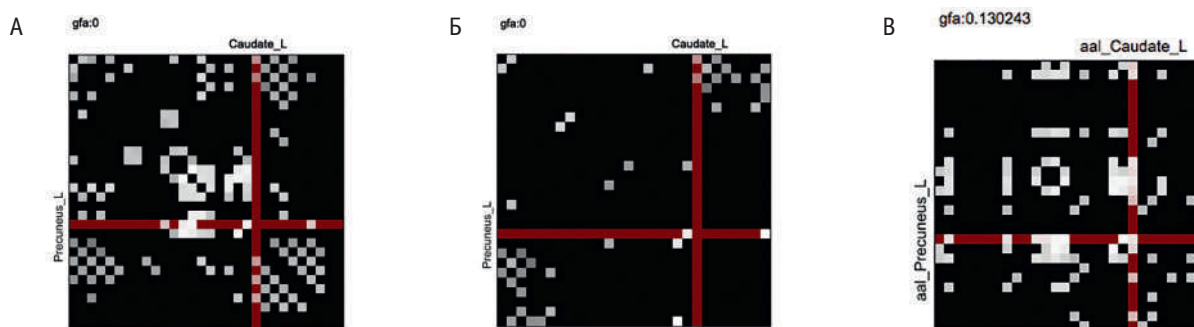
После анализа числовых характеристик сети проводился анализ коннективности между зонами интереса. Оценка связности структур осуществлялась по данным GFA в белом веществе. Из *рисунка 3* видно, что наибольшие отличия

Таблица / Table

Характеристики искусственной сети у пациентов с синдромом зависимости, усл. ед.
Characteristics of the artificial network in patients with dependence, conv. units

Характеристики сети / Network parameters	Норма / Normal	Синдром зависимости от опиоидов / Opioid dependence	Синдром зависимости от алкоголя / Alcohol dependence
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	-0,535627	0,03503

Рис. 3. Различия матриц коннективности у пациентов с алкоголизмом (А), наркоманией (Б) и у участников группы контроля (В), $p < 0,05$
Fig. 3. Differences between connectivity matrices in patients with alcohol dependence (A), drug dependence (B), and subjects from the control group (B) ($p < 0.05$)



выявлялись у наркозависимых пациентов. Наибольшее снижение коэффициентов GFA и, как следствие, связности между структурами отмечалось между подкорковыми и корковыми структурами при наркомании при относительной ее сохранности при алкоголизме.

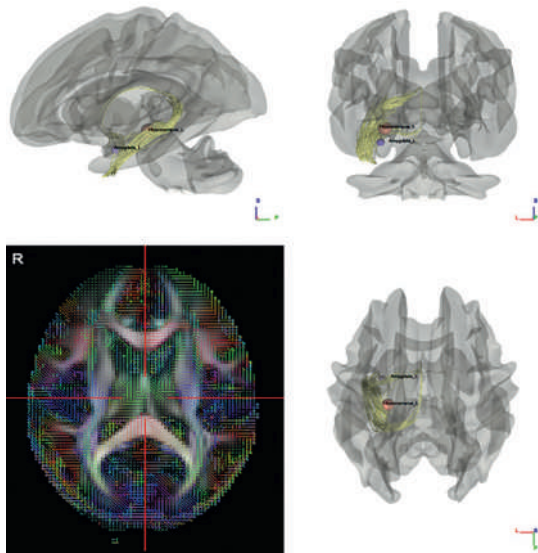
Из представленных на рисунке матриц связности хорошо видно, что у наркозависимых разобщена связность коры и подкорковых структур практически полностью, за исключением хвостатого ядра, таламуса и предклинья слева, а также уменьшен коэффициент GFA в этих структурных связях по сравнению с нормой. При этом у пациентов с алкоголизмом аналогичные связности не определялись вовсе.

По результатам сопоставления трактографических данных о ГМ в норме и у пациентов с алкоголизмом отмечается смещение связности в сторону подкорковых структур (рис. 4). Так, левый гиппокамп повышает связность с другими субкортикальными структурами (бледные шары, миндалина, хвостатые ядра и др.), образуя единый патологический конгломерат, а с медиальной орбитофронтальной корой связь утрачивается. Кроме того, при патологии миндалина выстраивает связи с обоими гиппокампами, создавая патологическое объединение хранилища эмоциональной памяти и тревоги у больных алкоголизмом.

С целью анализа выявленного патологического взаимодействия смоделированы тракты, исходящие из этих двух структур (рис. 5).

На рисунке 6 представлены соотношения длины трактов к коэффициенту GFA. Из рисунка 6 видно, что наибольшими показателями анизотропии обладали лишь короткие тракты с длиной не более 20 мм. По нашему мнению, состоятельность тракта определяется индексом GFA, а короткой длиной обладают либо молодые тракты, формирующиеся на основе текущей патологии, либо не сформировавшиеся в онтогенезе, что закладывает фундамент для расширения трактографических исследований в аспекте генетики и наследственности.

Рис. 5. Моделирование взаимодействия миндалины и гиппокампа головного мозга при зависимости от алкоголя с использованием инструмента «файбертрекинг» программы DSI Studio ($p < 0,05$)
Fig. 5. Modeling of connectivity between amygdala and hippocampus in patients with alcohol dependence using DSI Studio's fiber-tracking function ($p < 0.05$)



При СЗО, напротив, хвостатые ядра справа практически утрачивают свои связи (кроме связи с верхней орбитофронтальной корой), а доминировать по сравнению с нормой начинают левая скорлупа и таламусы (рис. 7), что является

Рис. 4. Матрицы микроструктурной связности. Патологический конгломерат связности подкорковых структур при алкоголизме (А) и норма (Б), по данным трактографии ($p < 0,05$)
Fig. 4. Matrices of microstructural connectivity. An abnormal conglomeration of subcortical connections in patients with alcohol dependence (A) and normal findings (B) (tractography data) ($p < 0.05$)

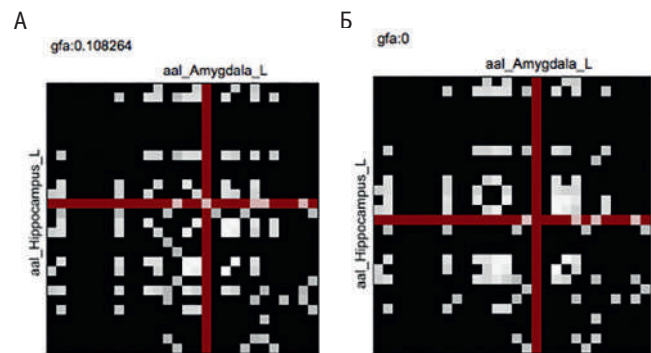


Рис. 6. График зависимости длины трактов амигдаллярно-гиппокампаляного пучка от коэффициента общей фракционной анизотропии (GFA), $p < 0,05$
Fig. 6. A plot of tract length in the amygdala and hippocampus complex versus global fractional anisotropy ($p < 0.05$)

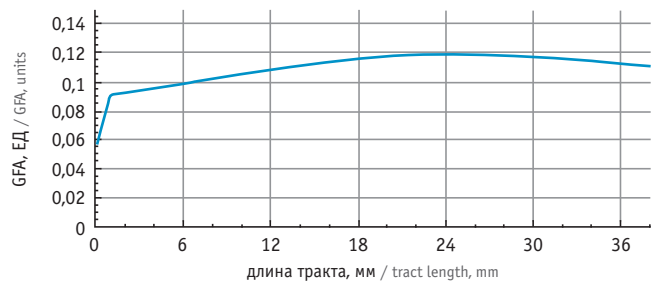
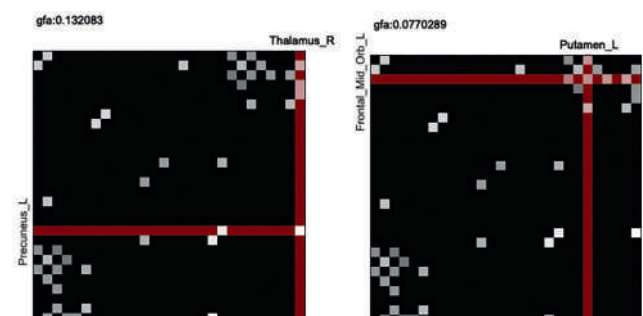


Рис. 7. Разобщение корково-подкорковой микроструктурной организации головного мозга при наркомании ($p < 0,05$)
Fig. 7. Disruption of cortical and subcortical brain microstructures in patients with drug dependence ($p < 0.05$)



интересной особенностью микроструктурной организации ГМ при зависимости от опиоидов. Следует упомянуть, что все обследуемые были правшами.

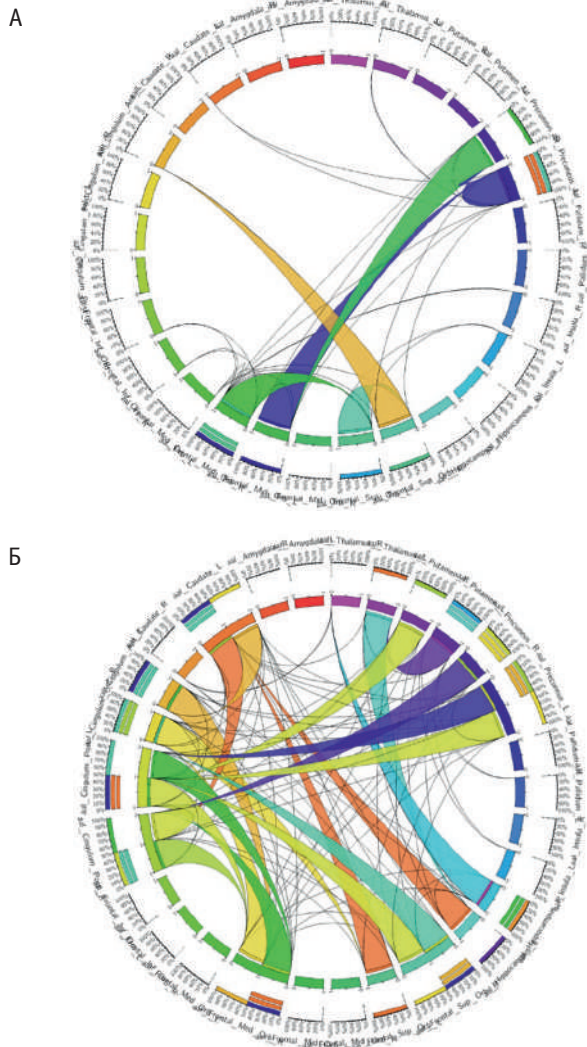
Самое наглядное визуальное сравнение проводится с помощью обработки полученных результатов по методике коннектометрии. На *рисунке 8* продемонстрированы полные карты коннективности структур ГМ при групповом анализе для наркозависимых и при норме.

Как и в случае с функциональными результатами, наблюдается значительное обеднение коннектома при героиновой наркомании в виде практически тотального разобщения связей между медиальными лобными областями коры и подкорковыми структурами.

Рис. 8. Карты коннективности головного мозга при групповом анализе для наркозависимых (А) и в норме (Б), по данным трактографии ($p < 0,05$). *Примечание.* При наркозависимости отмечается тотальное разобщение микроструктурных связей между медиальными лобными областями коры и подкорковыми структурами

Fig 8. Brain connectivity maps for patients with drug dependence (A) and healthy subjects (B), computed from tractography data (group analysis) ($p < 0.05$)

Note: There is a total loss of microstructural connections between the medial frontal cortex and subcortical structures in drug-dependent patients



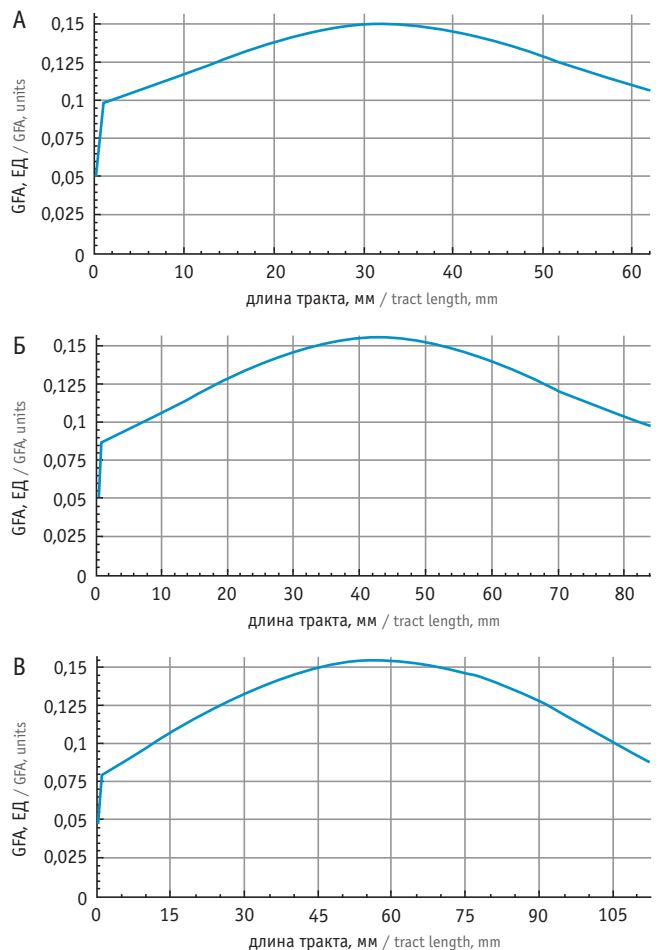
вых структур с орбитофронтальной корой и предклинем коррелирует с данными фМРТ. При этом следует отметить, что в группу обследованных наркозависимых входили пациенты как с длительными сроками ремиссии, так и находящиеся в активном употреблении.

Данные литературы [3, 6, 7] свидетельствуют о патологии поясной извилины при наркоманиях и алкоголизме. Стоит отметить, что последнее образование является составной частью эмоциональной системы мозга, одна из функций которой — обеспечение хранения, контроля и обработки данных архива эмоциональной памяти. При недостаточности контролирующей функции поясной извилины, по некоторым данным, и развивается патологическое возбуждение субкортикальных структур, провоцирующих поиск наркотика и зависимое поведение.

Для уточнения степени патологических изменений ободочной извилины оценивалось соотношение длины ее трактов и их характеристики по коэффициенту GFA. Как видно из графиков на *рисунке 9*, наибольшими длиной и показателем GFA

Рис. 9. Графики зависимости длины трактов в поясной извилине от коэффициента общей фракционной анизотропии (GFA) у наркозависимых (А), при алкоголизме (Б) и в норме (В) (при сравнении с нормой в обоих случаях $p < 0,05$)

Fig 9. Plots of tract length in the cingulate gyrus versus global fractional anisotropy in patients with drug dependence (A), alcohol dependence (B), and healthy subjects (B), ($p < 0.05$ for comparison with normal in both cases)



обладали тракты поясной извилины ГМ пациентов из группы контроля. Так, наибольшие показатели (выше 0,15 ЕД) отмечались у трактов длиной от 55 до 65 мм. При алкоголизме аналогичные показатели GFA были только у трактов длиной от 35 до 45 мм, а при наркомании наблюдалось пропорциональное снижение GFA в трактах от 28 до 36 мм.

Методика диффузионной магнитно-резонансной коннектометрии позволяет также выполнить межгрупповое сравнение состояния связности регионов интереса в общем у наркозависимых и в норме.

На *рисунке 10* продемонстрированы тракты со значительным снижением коэффициента GFA, исходящие из мозолистого тела к поясной извилине и к структурам мозжечка.

При аналогичном межгрупповом анализе пациентов с алкоголизмом и участников группы контроля выявлено уменьшение фракционной анизотропии в кортико-таламическом пучке справа и парадоксальное ее увеличение в мозолистом теле ($FDR = 0,0763443$), что говорит об особенностях микроструктурной организации между полушариями ГМ у больных с СЗА. Уменьшение коэффициента GFA в кортико-таламическом пучке, связывающем медиальную префронтальную кору с системой таламуса, свидетельствует о снижении контролирующего влияния коры на эмоциогенные структуры. Неоднозначным является повышение межполушарной коннективности при алкоголизме.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают важность изучения микроструктурного состояния ГМ при различной психической патологии. Вместе с тем методика трактографии в психиатрической практике в настоящее время практически не используется. В основном она ограниченно применяется в нейрохирургии (в частности, лишь для визуальной оценки структур ГМ при планировании стереотаксических операций). При этом традиционно используются карты анизотропии, характеризующие степень патологических изменений белого вещества ГМ [8].

В нашем исследовании предпринята попытка провести анализ коннективности между структурами ГМ в норме и при патологии, основываясь на трактографических данных. При анализе МК удалось констатировать различные показатели коннективности между структурами ГМ обследуемых. У нарко-

зависимых отмечалось разобщение нижних и средних отделов орбитофронтальной коры. Лишь верхний ее отдел оставался непосредственно связанным с подкорковыми структурами.

Полученные результаты сопоставимы с данными фМРТ [4, 9, 10], которые также свидетельствуют о разобщении корково-подкорковых структур у пациентов с синдромом зависимости от опиоидов. Вместе с тем в отличие от трактографии фМРТ показывала орбитофронтальную кору как единую статистически значимую область активности (исходя из атласа, заложенного в программу для обработки данных), тогда как трактография позволила определить специфические особенности связности конкретных отделов коры ГМ, задействованных в патогенезе зависимости от опиоидов.

Установлено, что коннективность коры и подкорковых структур у наркозависимых нарушена практически полностью, за исключением хвостатого ядра, таламуса и предклинья слева, что не совпадало с ранее полученными функциональными данными (фМРТ), где отмечалось снижение активности предклинья [11].

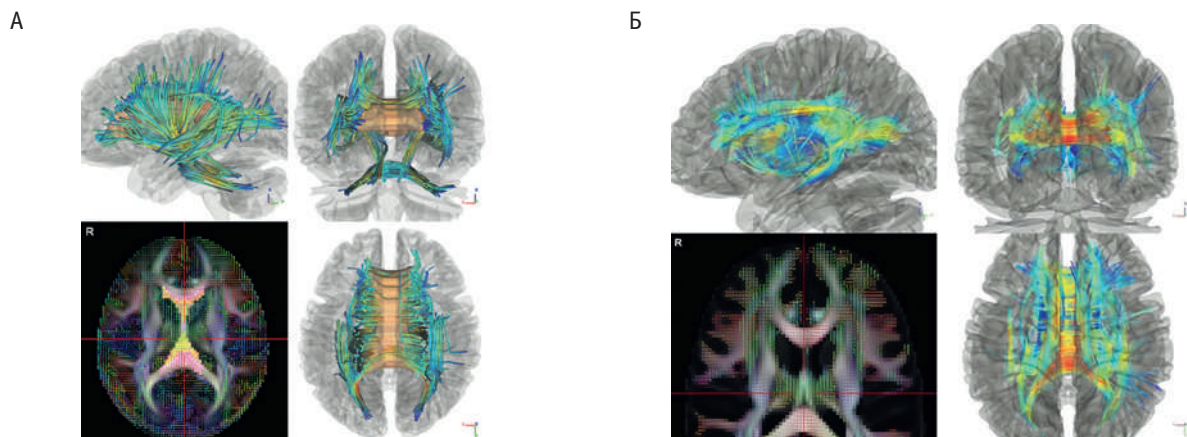
Достаточно информативными были трактографические данные и у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. В частности, наблюдалось отчетливое смещение коннективности в сторону подкорковых структур. При этом со стороны левого гиппокампа отмечено повышение связности с другими субкортикальными структурами (бледные шары, миндалина, хвостатые ядра и др.), образующими единый патологический конгломерат. Со стороны медиальной орбитофронтальной коры, напротив, связь утрачивалась.

В отличие от состояния у здоровых людей миндалина при данной патологии образовывала коннективность с обоими гиппокампами (появление «новой связности»), достигая своеобразного патологического объединения хранилища эмоциональной памяти и тревоги у больных алкоголизмом. Возможно, такое патологическое объединение в определенной степени может объяснять коморбидность алкоголизма с тревожными и депрессивными расстройствами, когда нередко алкоголь используется больным в качестве своеобразного анксиолитика [12], при этом алкогольная зависимость носит вторичный характер.

Согласно литературным данным, при недостаточности контролирующей функции поясной извилины развивается патологическое возбуждение подкорковых структур,

Рис. 10. Снижение коэффициента общей фракционной анизотропии (GFA) в поясной извилине и мозжечке при наркомании (А) и его повышение при алкоголизме (Б), $p < 0,05$

Fig 10. Reduced global fractional anisotropy (GFA) in the cingulate gyrus and cerebellum in drug-dependent patients (А) and increased GFA in patients with alcohol dependence (Б) ($p < 0.05$)



во многом обуславливающее зависимое поведение [13]. Уменьшение GFA в кортико-таламическом пучке, вероятно, связано со снижением контролирующего влияния коры на эмоциогенные структуры.


При анализе сетевых характеристик нами найдены 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 больных с СЗО. Значительное снижение этих показателей также говорит о дегенерации сети на микроструктурном уровне у наркозависимых (вероятно, под прямым токсическим воздействием наркотических препаратов или по механизмам нейропластичности).

У пациентов с СЗА сетевые характеристики по параметрам плотности, кластеризации, глобальной и локальной эффективности были значительно выше нормы, что остается пока недостаточно ясным и требует дальнейших исследований. Возможно, повышение этих показателей происходит за счет так называемого патологического конгломерата подкорковых структур ГМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленная с применением трактографии картина нарушения коннективности в белом веществе может служить определенным предиктором алкогольной и наркотической зависимости. Данный факт в перспективе возможно использовать и для прогноза риска возникновения аддиктивных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Труфанов Г.Е., Шамрей В.К., Одинак М.М., Фокин В.А., Абриталин Е.Ю., Литвинцев Б.С. и др. Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддиктивных расстройств. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013; 4(44): 61–6. [Trufanov G.E., Shamrey V.K., Odnak M.M., Fokin V.A., Abritalin E.Yu., Litvintsev B.S. et al. Usage of modern techniques of neuroimaging in diagnostics of addictive disorders. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2013; 4(44): 61–6. (in Russian)]
2. Шамрей В.К., Марченко А.А., Курасов Е.С., Лобачев А.В., Тарумов Д.А., Баурова Н.Н. Перспективы объективного мониторинга и прогноза психического здоровья военнослужащих. Доктор.Ру. 2018; 1(145): 27–33. [Shamrey V.K., Marchenko A.A., Kurasov E.S., Lobachev A.V., Tarumov D.A., Baurova N.N. Perspectives of objective monitoring and forecasting of mental health of military men. Doctor.Ru. 2018; 1(145): 27–33. (in Russian)]
3. Вальтер Х. Функциональная визуализация в психиатрии и психотерапии М.; 2010. 432 с. [Walter H. Functional visualization in psychiatry and psychotherapy. М.; 2010. 432 p. (in Russian)]
4. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9(2): 4–9. [Seliverstova E.V., Seliverstov Yu.A., Kononov R.N., Krotchenkova M.V., Illarioshkin S.N. Reorganization of the brain's default mode network in patients with Parkinson's disease: resting-state fMRI-based analysis of individual components. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2015; 9(2): 4–9. (in Russian)]
5. Железняк И.С. и др. Специальные методы нейровизуализации в психиатрической практике. СПб.: Издательство ВМедА; 2016. 64 с. [Zheleznyak I.S. et al. Specific methods of neurovisualization in psychiatric practice. SPb.: VMedA Publishing House; 2016. 64 p. (in Russian)]
6. Bush G., Vogt B.A., Holmes J., Dale A.M., Greve D., Jenike M.A. et al. Dorsal anterior cingulate cortex: a role in reward-based decision making. Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America. 2002; 99(1): 523–8. DOI: 10.1073/pnas.012470999
7. Denier N., Schmidt A., Gerber H., Vogel M., Huber C.G., Lang U.E. et al. Abnormal functional integration of thalamic low frequency oscillation in the BOLD signal after acute heroin treatment. Hum. Brain Mapp. 2015; 36(12): 5287–300. DOI: 10.1002/hbm.23011
8. Peters S.K., Dunlop K., Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the salience network: a central pathway in psychiatric disease and treatment. Front. Syst. Neurosci. 2016; 10(12): 104. DOI: 10.3389/fnsys.2016.00104
9. Тарумов Д.А., Литвинцев Б.С., Манчук А.А. Нейровизуализационная диагностика синдрома зависимости от опиоидов. Вопросы наркологии. 2017; 8(156): 154–5. [Tarumov D.A., Litvintsev B.S., Manchuk A.A. Neuroimaging diagnosis of opioid dependence syndrome. Journal of Addiction Problems. 2017; 8(156): 154–5. (in Russian)]
10. Purves D., LaBar K.S., Platt M.L., Woldorff M., Cabeza R., Huettel S.A. Principles of cognitive neuroscience. Sinauer Associates; 2013. 601 p.
11. Шамрей В.К., Одинак М.М., Труфанов Г.Е., Абриталин Е.Ю., Литвинцев Б.С., Гончаренко А.Ю. и др. Нейровизуализационная диагностика депрессивных и аддиктивных расстройств. Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2016; 1(12): 30–40. [Shamrey V.K., Odnak M.M., Trufanov G.E., Abritalin E.Yu., Litvintsev B.S., Goncharenko A.Yu. et al. Neuroimaging diagnosis of depressive and addictive disorders. Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology. 2016; 1(12): 30–40. (in Russian)]
12. Хритинин Д.Ф., Некрасов М.А. Медико-социальная характеристика внебольничного контингента психически больных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 3(116): 63–7. [Khritinin D.F., Nekrasov M.A. Comparative medical/social characteristics of psychiatric outpatients. S.S. Korsakov Journal of Neurology And Psychiatry. 2016; 3(116): 63–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/jnevro20161163163-67
13. Шамрей В.К., Железняк И.С., Тарумов Д.А., Абриталин Е.Ю., Литвинцев Б.С., Якуша Д.Н. и др. Нейровизуализация в диагностике депрессивных и аддиктивных расстройств. Психиатрия. 2017; 3(75): 31–8. [Shamrey V.K., Zheleznyak I.S., Tarumov D.A., Abritalin E.Yu., Litvintsev B.S., Yakusha D.N. et al. Neurovisualization in the diagnosis of depressive and addictive disorders. Psychiatry. 2017; 3(75): 31–8. (in Russian)] 

Поступила / Received: 06.02.2020

Принята к публикации / Accepted: 03.03.2020