

Г.Е. Труфанов, В.К. Шамрей, М.М. Одинак, В.А. Фокин,  
Е.Ю. Абриталин, Б.С. Литвинцев, А.Ю. Ефимцев,  
Д.А. Тарумов, А.В. Пастушенков

## Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддиктивных расстройств

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

**Резюме.** Представлены результаты диагностики аддиктивных расстройств у наркозависимых пациентов с помощью клинических и лабораторно-инструментальных методик. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии обнаружено, что у больных опиоидной наркоманией по сравнению со здоровыми лицами имеются статистически значимые функциональные изменения в стволовых структурах, префронтальных корковых отделах и структурах гиппокампа. При этом признаки органических поражений указанных участков мозга при структурной магнитно-резонансной томографии не выявляются. У всех обследованных обнаружены высокие показатели реактивной тревоги, суицидального риска, депрессии и синдрома ангедонии. Выявленные неврологические симптомы свидетельствуют о диффузном характере поражения нервной системы. Показано, что у лиц, страдающих наркотической зависимостью, результаты биохимических показателей оксидативного стресса, перекисного окисления липидов (системы цитохрома P-450) позволяют уточнить длительность ремиссии при опиоидной наркомании. Отражен этап экспериментального поиска специфических нейрофункциональных и биохимических изменений, характерных для аддиктивной патологии, которые позволят выявлять лиц со склонностью к аддикции еще на доклиническом этапе, определяют наиболее сложную в диагностическом отношении «потенциальную группу риска».

**Ключевые слова:** аддиктивные расстройства, опиоидная наркомания, функциональная магнитно-резонансная томография, лабораторная диагностика, цитохром P-450, ангедонии, реактивная тревога, суицидальный риск, депрессия.

**Введение.** Согласно официальным данным Федеральной службы государственной статистики, на сегодняшний день в России насчитывается около двух миллионов больных наркоманией [1]. В связи с проводимыми профилактическими мероприятиями уровень аддиктивной патологии в Вооруженных силах России существенно ниже, но, тем не менее, остается достаточно высоким [2]. Употребление наркотических средств и психотропных веществ (НПВ) приводит к серьезным негативным последствиям, в том числе к гибели военнослужащих, получению ими различных травм, противоправных действий. Так, в частности, почти половина преступлений, связанных с посягательством военнослужащих на жизнь, здоровье, честь и достоинство сослуживцев, а также около 16% самоубийств ежегодно совершаются военнослужащими, находящимися в состоянии алкогольного и наркотического опьянения, причем нередко прием НПВ осуществляется непосредственно на службе, в том числе и военнослужащими по призыву [3].

Существующие в настоящее время методики раннего выявления лиц, употребляющих и, в особенности, склонных к употреблению НПВ, остаются недостаточно информативными. Это обуславливает необходимость комплексной диагностики аддиктивных расстройств с применением (в дополнение к клиническому) психологических, лабораторных и инструментальных методик

диагностики, включая функциональную и структурную нейровизуализацию [4, 5].

Современные нейрофункциональные исследования показывают, что под влиянием интоксикации НПВ в дофаминовой системе головного мозга достаточно быстро наступают изменения, влияющие на функциональную активность мозговых структур, которые можно выявить с помощью нейровизуализационных методик [7, 8]. Так, у пациентов с аддиктивной патологией определяются изменения в п. Assumbens, вентральном pallidum [9], в орбитофронтальной коре, в миндалине, гиппокампе и в префронтальной коре [10]. Вместе с тем, работ по изменению в дофаминовой системе под влиянием НПВ мало, а в отечественной литературе они практически отсутствуют [11].

**Цель исследования.** Определить возможности современных нейровизуализационных и лабораторных методов в системе диагностики аддиктивных расстройств.

**Материалы и методы.** Обследовано 40 мужчин призывного возраста с синдромом зависимости от опиоидов (F 11.2). Средний возраст в группе составил  $25,9 \pm 2,6$  лет, стаж наркотизации –  $9,1 \pm 3,4$  лет. С целью оптимального подбора критериев статистического анализа пациенты были разделены на две группы по срокам ремиссии: 1-я группа – 24 пациента (60,4%) с

ранней ремиссией – менее 12 мес. ( $0,5 \pm 0,2$  года) и 2-я группа – 16 человек (39,6%) с длительной ремиссией более года ( $2,3 \pm 1,2$  года).

Исследование выполняли на фоне традиционной лекарственной терапии, одинаковой в анализируемых группах. Полученные результаты сопоставляли с данными обследования группы контроля из 25 человек (средний возраст  $23,4 \pm 1,2$  лет) без признаков зависимости от НПВ и патологических изменений в структурах головного мозга, выявляемых при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Клиническая оценка психического состояния больных проводилась с использованием психометрических шкал для количественной верификации тяжести состояния: анкеты для оценки выраженности синдрома ангедонии, шкалы тяжести зависимости (скрининг-(SDS-S) и динамика-(SDS-D), шкалы «этапа изменения в готовности и стремлении к лечению» (stage of change readiness and treatment eagerness scale – SOCRATES), диагностической скрининговой шкалы obsessions (psychiatric diagnostic screening questionnaire – PDSQ).

Функциональная магнитно-резонансная томография выполнялась на магнитно-резонансном томографе «Toshiba Vantage Titan» с силой индукции магнитного поля 1,5 Тл, с использованием импульсной последовательности (ИП) изменения уровня оксигенации крови (blood oxygenation level dependent – BOLD), таблица 1.

Таблица 1

**Параметры ИП BOLD**

Количество срезов	25
FoV, мм	250
Толщина среза, мм	4,0
TR, мс	3000
TE, мс	45
Разрешение матрицы, пиксель	64 64

**Примечание:** FoV – поле обзора, TR – time repetition (время повторения), TE – (time echo) время эхо.

С целью исследования влияния эмоционально значимых стимулов на когнитивные процессы пациентов с аддикциями при проведении функциональной МРТ использовался модифицированный Струп-тест. Эффектом Струпа называют временную задержку, имеющую место при предъявлении неконгруэнтных стимулов. Данная нейропсихологическая методика позволяет исследовать такие «исполнительные» функции мозга, как внимание, гибкость и скорость когнитивных процессов. Суть модификации состояла в том, что испытуемому давалось задание определять цвет надписи, игнорируя ее смысловое содержание. При этом ему предъявлялись т.н. «инконгруэнтные» стимулы (например, слово «красный» написано зеленым цветом) на фоне нейтральных (предметы быта, одежда, мебель и пр. – Baseline) и эмоционально

значимых (вид наркотического препарата, сцены его введения – Active) стимулов (рис. 1). Для ответа отводилось непродолжительное время (2,7 с). Данная методика представляет собой модель интенсификации деятельности в стрессовых условиях, поскольку в процессе исследования у пациентов формировалось состояние фрустрации. Для демонстрации стимульного материала использовалось программное обеспечение «Psychory».

Всем больным также выполнялась структурная МРТ с получением T1- и T2-взвешенных изображений и FLAIR (fluid attenuated inversion-recovery – инверсия-восстановление с подавлением сигнала от «свободной» жидкости) для исключения новообразований головного мозга и других патологических морфологических изменений. Кроме этого, использовалась импульсная последовательность T1-взвешенного градиентного эхо (GRE) для совмещения изображений фМРТ с анатомическими структурами головного мозга. Основной особенностью этой последовательности является её высокая разрешающая способность: объем одного вокселя равен  $1,2 \text{ мм}^3$ .

Параметры импульсной последовательности GRE: время повторения (TR) – 2000 мс, время эхо (TE) – 4,38 мс, FOV – 250 мм, матрица –  $256 \times 256$ , толщина среза – 1,2 мм, количество срезов – 160, количество повторений – 1, время сканирования – 8 мин 12 с.

В рамках лабораторной диагностики в сыворотке крови больных определялись показатели оксидативного стресса и системы цитохрома P-450, а именно: активности супероксиддисмутазы, малонового диальдегида, SH-групп в плазме крови и концентрации восстановленного глутатиона.

Статистическая обработка и оценка результатов нейровизуализационных исследований осуществлялась с помощью программного пакета «BrainMagix», в котором совмещены программы для обчета данных функциональной МРТ, диффузионной тензорной МРТ, перфузионных карт и т.д. Обработка данных функциональной МРТ каждого пациента выполнялась отдельно с использованием встроенного в программу статистического алгоритма картирования зон активации SPM (statistical parametric mapping – статистическое параметрическое планирование), в результате которого получались цветные изображения участков активации, совмещенных с анатомическими изображениями головного мозга. Уровень статистической значимости устанавливался «вручную» и не превышал порог  $p=0,05$ . Для каждого пациента определялись количество и локализация участков активации в проекции вещества головного мозга.

Статистическая обработка результатов клинических исследований выполнена с использованием пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007» и «Statistica 7.0 for Windows». Достоверность различий между показателями различных групп оценивалась для параметрических данных на основании t-критерия Стьюдента, для непараметрических – по

t-критерию Уилкоксона. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что на момент включения в исследование у больных всех групп регистрировались высокие показатели реактивной тревоги, суицидального риска, депрессии, высокие показатели выраженности всех трех компонентов синдрома ангедонии, а также интенсивное влечение к героину. Тяжелая степень наркотической зависимости выявлена у 62,7% больных, средняя и умеренная – у 37,3% пациентов. Достоверных различий между двумя группами больных по большинству исследуемых показателей зарегистрировано не было, что свидетельствовало о медленной динамике улучшения психического состояния. Однако динамика постабстинентного состояния по показателям шкалы ангедонии имела наибольшую выраженность. Поскольку включение больных в исследование осуществлялось после купирования физиологических компонентов синдрома отмены, выявленная у пациентов симптоматика не являлась проявлением абстинентных расстройств. В группе больных с длительной ремиссией выраженность аффективного, поведенческого и идеаторного компонентов синдрома ангедонии была значимо ( $p < 0,05$ ) ниже. Все пациенты показали достаточно высокую готовность и стремление к лечению, при этом по параметрам «осознания» и «принятых усилий» статистически значимые отличия выявлялись между группами с длительной и ранней ремиссиями (табл. 2).

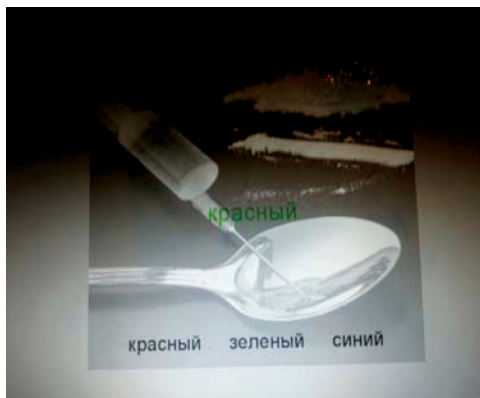


Рис. 1. Стимульный материал эксперимента и порядок его предъявления

У лиц с тяжелой степенью зависимости выявлялись признаки тяжелого депрессивного эпизода с высоким суицидальным риском, у лиц со средней и умеренной тяжестью зависимости от опиоидов психическое состояние соответствовало критериям генерализованного тревожного расстройства с соматическим компонентом и ипохондрическими включениями (табл. 3).

У всех больных имеются проявления дисфункции вегетативной нервной системы в виде слабости зрачковых реакций, дистального гипергидроза, сальности кожных покровов, стойкого разлитого красного или белого дермографизма, существенных колебаний пульса и артериального давления при выполнении орто- и клиностатических проб. Кроме того, выявля-

Таблица 2

**Выраженность ангедонии и готовность к лечению обследованных пациентов**

Субтест шкал	Группы	
	1	2
Ангедонии:		
– аффективный	17,4±1,5*	5,5±1,0
– идеаторный	6,9±0,5*	2,3±0,5
– поведенческий	4,3±5,1*	1,7±0,3
Socrates:		
– осознание	31,7±0,5*	36,4±2,1
– амбивалентность	15,4±1,5	19,1±1,5
– принятые усилия	30,3±4,7*	37,1±2,2

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Показатели опросника PDSQ обследованных пациентов**

Диагностический категорий	Частота встречаемости, %
Большое депрессивное расстройство	82,5
Генерализованное тревожное расстройство	52,5
Паническое расстройство	45
ПТСР	27,5
Злоупотребление/зависимость от алкоголя	67,5
Злоупотребление/зависимость от ПАВ	100
Психотическое расстройство	25
Булимия/переедание	22,5
Соматизированное расстройство	47,5
Обсессивно-компульсивное расстройство	17,5
Социальная фобия	65
Ипохондрическое расстройство	30
Агорафобия	37,5

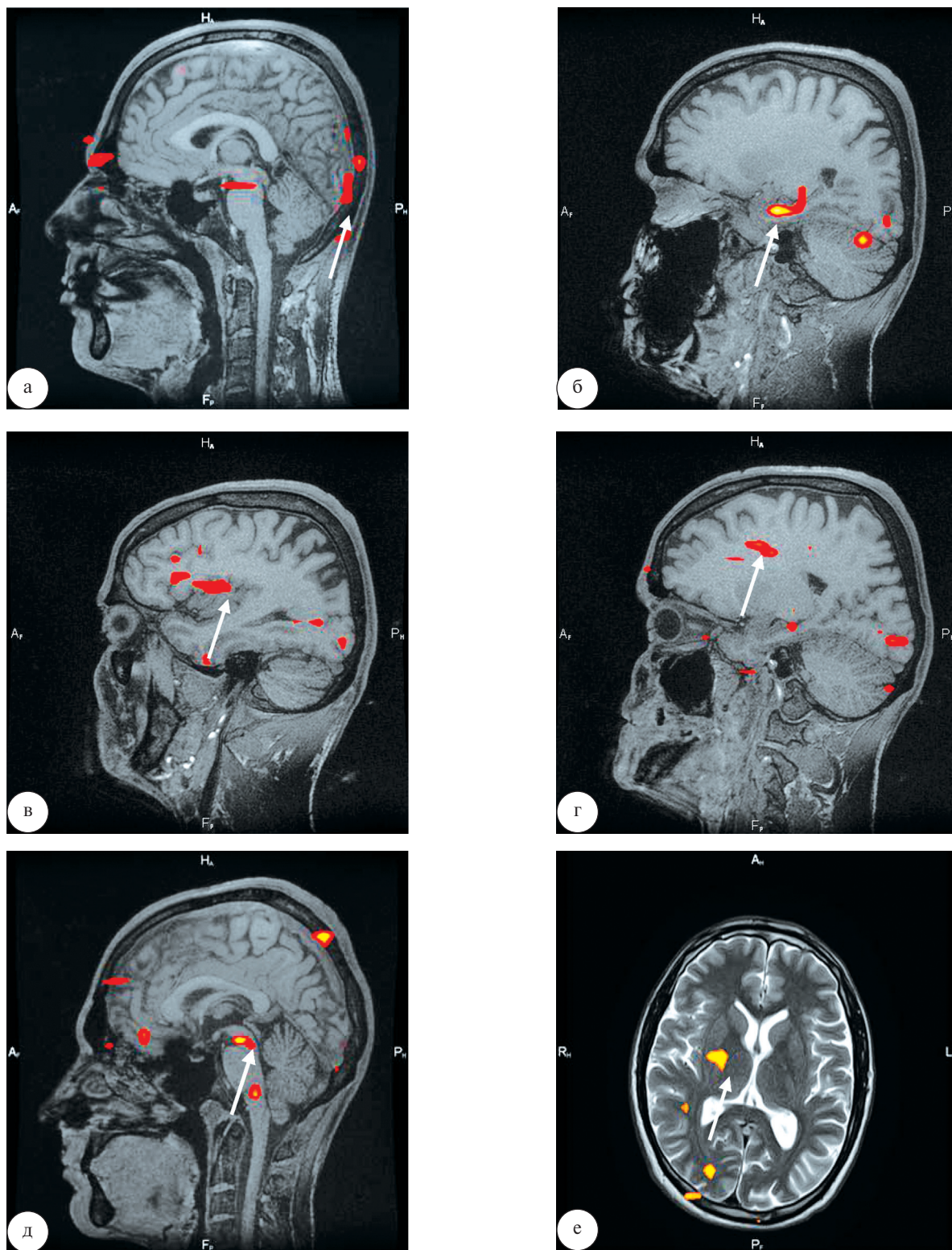


Рис. 2. Функциональная МРТ. Активации различных участков головного мозга у больного с синдромом зависимости от опиоидов

лись и другие неврологические симптомы, свидетельствующие о диффузном характере поражения нервной системы (табл. 4).

У пациентов основной группы, по сравнению с контрольной, были выявлены различия в длительности

латентного периода ответов: между блоками «Active» ( $0,6 \pm 0,2$  с против  $0,3 \pm 0,1$  с) и «Baseline» ( $0,4 \pm 0,3$  с против  $0,2 \pm 0,1$  с) Струп-теста. Наименьшая задержка ответов была характерна для здоровых испытуемых, задержка ответа пациентов с длительной ремиссией

достигала максимума после ошибочных ответов. Наконец, пациенты, находящиеся в состоянии ранней ремиссии (менее 6 месяцев) показывали максимальную задержку ответов, их реакции были наименее интенсивны (табл. 5).

Все наркозависимые (по сравнению со здоровыми испытуемыми) на функциональной МРТ показывали усиленный ответ островковой доли и дорсолатеральных префронтальных корковых отделов слева, структур гиппокампа (преимущественно справа,  $p < 0,05$ ), у 35,2% пациентов отмечались зоны активации в проекции передних отделов моста и базальных ядер. В качестве иллюстрации представлены данные функциональной МРТ пациента с зависимостью от опиоидов (рис. 2), у которого определялись зоны активации в ответ на демонстрацию провокационных стимулов в структурах моста (а), гиппокампа справа (б), инсулярной области (в), лобной коры (г), моста (д), правого таламуса, putamen и бледного шара (е).

Для лиц, страдающих опиоидной наркоманией с ранней ремиссией (до 12 месяцев) характерно повышение показателей оксидативного стресса, тогда как у лиц с более длительной ремиссией (более 12 месяцев) выраженность ферментативной активности была ниже. Так, концентрация малонового диальдегида достоверно ( $p < 0,05$ ) изменялась в зависимости от сроков ремиссии ( $2,2 \pm 0,5$  ЕД – при ранней ремиссии против  $1,0 \pm 0,5$  ЕД – при длительной).

Результаты современных исследований свидетельствуют об изменениях в дофаминовой системе головного мозга вследствие интоксикаций НПВ, под влиянием которых у больных аддиктивной патологией формируются функциональные системы, закрепляющие аддиктивное поведение: система «наград» – в прилежащем ядре и вентральной области паллидума, система «побуждения/действия» – в орбитофронтальной коре и под мозолистым телом, система «памяти и запоминания» – в миндалине и гиппокампе, система «контроля» – в префронтальной коре и передней поясной извилине [12–15]. Данные результаты неоднозначны и носят противоречивый характер, в том числе, и из-за небольшого количества наблюдений, на основе которых они были выполнены. Вместе с тем, примечательным для подобных исследований является факт выявления определенных нейрофункциональных изменений при аддиктивных расстройствах ряд из которых, возможно, может быть «специфичным» для данной патологии [16].

Проведенное исследование позволило определить зоны мозга со статистически значимыми активациями в областях систем «памяти» (миндалины и гиппокамп), «когнитивного контроля» (лобная и префронтальная кора), «мотиваций и эмоций» (лобная кора). При этом структуры головного мозга, ответственные за систему «вознаграждения», оставались незадействованными. Не исключено, что данный факт позволяет уточнить состояние пациента: находится ли он в состоянии интоксикации в конкретный момент времени. Наличие активаций в зоне «ког-

Таблица 4

Результаты неврологического обследования пациентов

Симптом	Частота встречаемости, %
Хвостека	87,5
Асимметрия глубоких рефлексов	25
Повышенный общий рефлекторный фон	70
Расширение рефлексогенных зон	57,5
Снижение поверхностных и глубоких брюшных рефлексов	67,5
Патологические кистевые и стопные рефлексы	77,5
Мозжечковые нарушения (интенционный тремор, неуверенность при проведении координаторных проб)	47,5
Адиадохокинез	52,5
Покачивание в позе Ромберга	47,5
Эссенциальный тремор	5
Мозаичные расстройства чувствительности	10
Гипестезия или гиперестезия на кистях и стопах (по типу «перчаток» и «носков»)	87,5
Феномены орального автоматизма (симптом Маринеску – Радовичи и хоботковый рефлекс)	12,5

Таблица 5

Временные показатели и количество ошибок при проведении Струп-теста

Показатель	Группа		
	1	2	Здоровые
Общее время, мин. (8 предъявлений)	$3,7 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,8$	$1,9 \pm 0,5^*$
Количество ошибок (из 120 заданий)	$85,1 \pm 0,9$	$72,2 \pm 4,3$	$13,9 \pm 3,5^*$

Примечание: \* – различия между здоровыми лицами и наркозависимыми пациентами,  $p < 0,05$ .

нитивного контроля» соотносится с результатами шкалы Sokrates, что свидетельствует о готовности пациента к лечению и изменению жизненных позиций. Интересными и неоднозначными являются полученные кластеры активаций в стволовых структурах головного мозга. Эти результаты, вероятно, объясняются наличием в данных зонах большого количества опиатных рецепторов. Невыясненной при этом остается и выявленная разнородная патологическая неврологическая симптоматика, не имеющая в большинстве случаев отчетливой органической основы. В связи с этим полученные предварительные результаты требуют более детального изучения в дальнейшем с помощью других методик нейровизуализации, таких как диффузионно-тензорная МРТ, многовоксельная морфометрия, спектроскопия и позитронно-эмиссионной томография головного мозга.

**Заключение.** Сочетание клинических и лабораторно-инструментальных методик, включая функциональную нейровизуализацию, предоставляет возможность более комплексно и объективно рассмотреть проблему аддиктивной патологии для поиска дополнительных (к клиническим) критериев формирования аддиктивных нарушений, в том числе и у лиц, склонных к зависимому поведению. Обнаружено, что у больных с аддиктивными расстройствами имеются статистически значимые функциональные изменения в стволовых структурах, префронтальных корковых отделах и структурах гиппокампа (по сравнению со здоровыми лицами) при отсутствии признаков макроорганических поражений указанных участков мозга. Выявленные неврологические проявления свидетельствуют о диффузном характере поражения нервной системы у лиц, страдающих наркотической зависимостью, а активность цитохрома P-450 может являться одним из показателей стойкости и длительности ремиссии (либо подтверждением сведений об отсутствии употребления НПВ ранее). Полученные результаты, безусловно, являются предварительными и нуждаются в дальнейшем подтверждении. Данное исследование отражает лишь первый этап экспериментального поиска специфических нейрофункциональных и биохимических изменений, характерных для аддиктивной патологии, которые, помимо объективизации ранней диагностики, позволят выявлять лиц со склонностью к аддикции еще на доклиническом этапе, определяют, тем самым, наиболее сложную в диагностическом отношении «потенциальную группу риска». В конечном итоге полученные «маркеры» аддиктивных расстройств будут способствовать объективизации принятия экспертных решений, в том числе при комплектовании Вооруженных сил Российской Федерации.

### Литература

- Абриталин, Е.Ю. Перспективы применения методов нейровизуализации в психиатрии / Е.Ю. Абриталин, А.В. Корзнев, Д.А. Тарумов // Всеросс. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы клинической, социальной и военной психиатрии», СПб, 22–23 октября 2009. – СПб, 2009. – С. 96.
- Литвинцев, Б.С. Клинико-морфологическая характеристика неврологических проявлений наркомании / Б.С. Литвинцев [и др.] // Профил. и клин. мед., 2011, № 2. – Т. I (39). – С. 99–104.
- Никитин, А.Э. Состояние психического здоровья лиц призывного возраста / А.Э. Никитин [и др.] // Воен.-мед. жур. – 2010. – № 6. – С. 17–20.
- Морфологическая диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине / под ред. Ю.И. Пиголкина. – М.: Медицина, 2004. – 304 с.
- Фокин, В.А. Возможности количественной диффузной тензорной магнитно-резонансной трактографии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга / В.А. Фокин [и др.] // Вест. Росс. воен.-мед. акад. – 2009. – № 3 (27). – С. 145–150.
- Шамрей, В.К. Функциональная магнитно-резонансная томография для объективизации состояния больных с аффективной патологией / В.К. Шамрей [и др.] // Доктор.Ру. – 2009. – № 4 (47). – С. 82–87.
- Шамрей, В.К. Современные методы нейровизуализации в диагностике депрессивных расстройств / В.К. Шамрей [и др.] // Вест. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. – № 1 (29). – С. 37–45.
- Smoski, M.J. Functional imaging of emotion reactivity in opiate-dependent borderline personality disorder / M. Smoski [et al.] // Pers. Dis. – 2011. – Vol. 2 (3). – P. 41–230.
- Gupta, P.K. Hippocampal involvement due to heroin inhalation – «chasing the dragon» / P.K. Gupta, P.R. Krishnan, P.J. Sudhakar // Clin. neur. and neurosur. – 2009. – Vol. 111 (3). – P. 81–278.
- Becerra, L. Functional magnetic resonance imaging measures of the effects of morphine on central nervous system circuitry in opioid-naive healthy volunteers / L. Becerra [et al.] // Anesth. and analg. – 2006. – Vol. 103 (1). – P. 208–216.
- Liu, H. Disrupted white matter integrity in heroin dependence: a controlled study utilizing diffusion tensor imaging / H. Liu [et al.] // The Amer. jour. of dr. and alc. ab. – 2008. – Vol. 34 (5). – P. 75–562.
- Guyer, S. Pattern of regional cerebral blood-flow changes induced by acute heroin administration-a perfusion MRI study / S. Guyer [et al.] // Jour. of neurorad. – 2007. – Vol. 34 (5). – P. 9–332.
- Neimman, J. Neurological complications of drug abuse: pathophysiological mechanisms. / J. Neimman, H.M. Haapaniemi, M. Hillbom // Eur. jour. of neur. – 2000. – Vol. 7, № 6. – P. 595–606.
- Langleben, D. Acute effect of methadone maintenance dose on brain fMRI response to heroin-related cues / D. Langleben [et al.] // The Amer. jour. of psych. – 2008. – Vol. 165 (3). – P. 4–390.
- Shih, Y. Endogenous opioid-dopamine neurotransmission underlie negative CBV fMRI signals / Y. Shih [et al.] // Exp. neur. – 2012. – Vol. 234 (2). – P. 8–382.
- Wrighton, G. Cytochrome P-450 enzyme regulation by induction and inhibition / G. Wrigton, P. Stevens, T. Gonzalez // Fran. Berthou. – 2000. – P. 2–34.

G.E. Trufanov, V.K. Shamrey, M.M. Odinak, V.A. Fokin, E.Yu. Abritalin, B.S. Litvintsev, A.Yu. Efimtsev, D.A. Tarumov, A.V. Pastushenkov

### Usage of modern techniques of neuroimaging in diagnostics of addictive disorders

**Abstract.** The results of the diagnostic potential of addictive disorders among troops with clinical and laboratory and instrumental methods are presented. Using functional magnetic resonance tomography it was found that in patients with opioid addiction, compared with healthy individuals, there are statistically significant functional changes in stem structures, prefrontal cortical areas and structures of the hippocampus. In this case, evidence of organic lesions of these brain regions in structural magnetic resonance imaging was revealed. In all the examinees there were found high levels of state anxiety, suicide risk, depression and anhedonia syndrome. Identified neurological symptoms indicate the diffuse nature of the nervous system in patients suffering from drug addiction. According to the research of biochemical indices of oxidative stress, cytochrome P-450 specifies the duration of remission for opioid addiction. This research reflects the stage of experimental point of specific neurofunctional and biochemical changes of addiction pathology, which can detect inclined to addictions, defines a «group of risk».

**Key words:** addictive disorders, opioid addiction, functional magnetic resonance tomography, laboratory diagnostics, cytochrome P-450, anhedonia, reactive anxiety, suicide risk, depression.

Контактный телефон: 8-911-910-53-07; e-mail: alexp87@mail.ru