

Н. В. Вялова, Т. Н. Проскокова, А. М. Хелимский

ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ ГЕПАТОЛЕНТИКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

В статье раскрываются дифференциально-диагностические трудности при разграничении шизофреноподобных состояний при гепатолентикулярной дегенерации (болезни Вильсона – Коновалова) от различных форм шизофрении. Анализируются два клинических наблюдения пациентов молодого возраста, которые наглядно демонстрируют дебют болезни Вильсона – Коновалова в виде психических расстройств. В обоих случаях на фоне шизофреноподобной симптоматики не были вовремя распознаны печёночные и неврологические проявления заболевания. Авторы подчёркивают необходимость дополнительного обследования лиц молодого возраста и детей с психической симптоматикой, сочетающейся с неврологическими симптомами и нарушениями функции печени, для исключения гепатолентикулярной дегенерации.

Ключевые слова: гепатолентикулярная дегенерация, психические расстройства.

N. V. Vialova, T. N. Proskokova, A. M. Helimskiy

PSYCHIATRIC DISORDERS IN HEPATOLENTICULAR DEGENERATION

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The article reveals difficulties of differential diagnosis between related schizophreniform condition (Wilson - Konovalov disease) and various types of schizophrenia. Two clinical cases of young patients that have been analyzed illustrated a psychiatric onset of Wilson-Konovalov disease. In the presence of schizophreniform symptoms, hepatic and neurological manifestations of the disease in both cases were not timely diagnosed. The authors emphasize that young people and children with mental disorders combined with neurological deficit and hepatic dysfunction should be examined for hepatolenticular degeneration.

Key words: hepatolenticular degeneration, psychiatric disorders.

Гепатолентикулярная дегенерация (ГЛД), болезнь Вильсона – Коновалова – наследственное прогрессирующее заболевание, характеризующееся сочетанным поражением внутренних органов и мозга, связанное с избыточным накоплением меди [2]. Патогенетической основой являются мутации гена, приводящие к нарушению функции медь-транспортующей АТФ Р-типа, расположенной на 13-й хромосоме (локус 13q14). Указанные мутации приводят к нарушению элиминации меди из организма, вследствие чего происходит её токсическое депонирование в органах-мишенях – печени, головном мозге, почках, роговице и других органах [6, 10, 13].

Клиническая картина болезни Вильсона характеризуется большим разнообразием неврологических и соматических проявлений [9, 11]. Без лечения заболевание имеет неуклонно прогрессирующее течение с летальным исходом, однако в настоящее время современные методы терапии позволяют полностью купировать или в значительной мере уменьшить проявление клинических признаков при своевременном начале лечения [12].

Одним из вариантов клинической манифестации заболевания является наличие психической симптоматики [1]. При наличии психических отклонений своевременная диагностика болезни Вильсона не проста [3, 5]. Психические проявления болезни разнообразны, характер и выраженность психических расстройств за-

висят от возраста к началу заболевания и прогрессивности болезненного процесса [11]. При манифестации процесса в детском возрасте происходит задержка или остановка психического развития. При более позднем начале заболевания развивается слабоумие — общее обеднение психики с утратой приобретённых знаний. Своеобразие деменции при болезни Вильсона было отмечено рядом авторов: начальное развитие сходно с брадифренией, подкорковой деменцией [4, 5, 7, 8, 12]. Особенностью слабоумия в этих случаях является резкое нарушение активного внимания с невозможностью сосредоточения для усвоения нового материала, плохой сообразительностью, оскудением представлений и словарного запаса, сужением кругозора, интересов, т.е. общим обеднением содержания психической деятельности [12]. Наблюдаются замедленность психических процессов, снижение психической активности, слабость побуждений, при этом, память на прошлые события и способность к запоминанию остаются относительно сохранными [7, 8]. В стадии деменции раздражительность и конфликтность, свойственные более ранним этапам развития заболевания, уступают место беспечной эйфории, а затем эмоциональной тупости. В это же время выявляются такие характерные для гепатолентикулярной дегенерации симптомы, как насильственный плач и смех, оральные и хватательные автоматизмы [3, 7, 8]. Все авторы отмечают выраженность психопатоподобных изменений: это кон-

фликтность, упрямство, гневливость, взрывчатость, расторможенность низших влечений, лживость, хвастливое фантазирование, импульсивность, склонность к антисоциальным поступкам [3, 7, 8, 11]. Аффективные изменения наблюдаются преимущественно на начальных стадиях развития болезни. К. Wilson (1912) описал у наблюдавшихся им больных сниженное настроение, плаксивость и выраженные депрессивные состояния, иногда реактивно окрашенные, другие авторы обращали внимание на возможность обусловленных депрессией суицидов [3, 10]. По мере развития болезни постепенно начинает преобладать тупая эйфория, но встречаются случаи с выраженной аффективной лабильностью, фазными расстройством настроения, которые могут быть проявлением маниакального или депрессивного симптомокомплекса [7, 8].

При ГЛД описываются также психотические формы: параноидные психозы, как транзиторные, так и подострые, галлюцинации, парафрения, бредовые и депрессивно-параноидные состояния, длительные шизофреноподобные состояния, имитирующие шизофрению. Нередко таким больным в психиатрических клиниках ставится диагноз шизофрении, что влечёт за собой длительные курсы терапии психотропными препаратами, которые являются потенциально токсичными, не действуют на основную причину развития заболевания и вызывают нарастание симптоматики [3, 7, 12].

Представляем два случая ГЛД, в клинической картине которых значительное место занимала шизофреноподобная симптоматика.

Больная М., 28 лет, в детстве росла замкнутым ребёнком, отмечались сложности в контакте со сверстниками, одноклассники «часто издевались, обижали, однажды была сильно избита». Впервые заболела в 1999 году, в возрасте 16 лет после поступления в лингвистический институт. Отмечались беспокойство, тревожность, нелепость в поведении. Получала курс терапии в психиатрической больнице, затем наблюдалась амбулаторно, принимала ноотропы, микроциркулянт, поддерживающую терапию – клопиксол-депо. Состояние длительное время оставалось стабильным. В сентябре 2007 года, в возрасте 24 лет, у больной впервые появилась неврологическая симптоматика в виде насильственного поворота головы в сторону с напряжением мышц шеи, выраженным болевым синдромом, слюнотечением. В этот же период обострилась психическая симптоматика. Стала вялой, безынициативной, капризной, испытывала чувство беспокойства, страх, особенно перед выходом из дома, страх смерти, слышала голоса в голове, заставляющие что-либо делать: «подойди к маме и ударь её чем-нибудь», если подходила к окну, слышала приказ – «выбросись из окна», в голове звучала музыка – «победный марш». Появились жалобы на частые запоры до 9-10 дней, нарушение менструального цикла в виде задержки менструаций на 5-7 дней. Клопиксол-депо был заменён на солиан, но эффекта не было. В сентябре 2008 года резко усилился мышечный спазм в шее, появились колебания артериального давления. Солиан был заменён на зипрекс, получала курсы терапии миорелаксантами амбулаторно без положительной дина-

мики. В феврале 2009 года находилась на стационарном лечении в психиатрической клинике. Получала лечение: реланиум, циклодол, мидокалм. На фоне проводимой терапии несколько улучшилось психическое состояние.

В неврологическом статусе: больная ориентирована в месте и времени, собственной личности. Общезлобовых и менингеальных симптомов нет. Движение глазных яблок в полном объёме, диплопии, нистагма нет. Хоботковый рефлекс грубый постоянный. Голова наклонена вправо, с поворотом влево, произвольно повернуть голову прямо не может. Ограничен наклон влево, поворот вправо. Корректирующих жестов нет. Дизартрия при скороговорках. Парезов в конечностях нет, мышечный тонус повышен по пластическому типу в мышцах шеи, левой руки; в мышцах ног, туловища не изменён. Сухожильные и надкостничные рефлексы оживлены, без асимметрии. Рефлекс Якобсона-Ласка с двух сторон. Неустойчива в усложнённой позе Ромберга. Дисметрия, больше выраженная в правой руке. Непостоянный тремор кистей. Затруднена ходьба по прямой линии. Почерк неровный.

В общем анализе крови, мочи без патологии. Увеличение активности ГГТП до 41 МЕ/Л (норма до 32 МЕ/Л), показатели АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, билирубина, тимоловой пробы в пределах нормы. УЗИ органов брюшной полости – увеличение размеров печени, контуры ровные, эхогенность диффузно повышена, структура однородная; селезенка не увеличена. Медь сыворотки крови – 18,2 мкмоль/л (норма – 12-24 мкмоль/л), церулоплазмин – 0,453 г/л (норма – 0,2-0,6 г/л), суточная медь мочи – 2,4 ммоль/л (норма – 0,03-1,26 ммоль/л).

Учитывая наличие спастической кривошеи, дизартрии, пластического гипертонуса, психических нарушений, дисменореи, патологии печени, выявленных нарушений метаболизма меди поставлен диагноз: Гепатолентикулярная дегенерация, дрожательно-ригидная форма.

Назначена медегонная терапия (цинктераль, купренил с постепенным титрованием дозы) и соответствующая симптоматическая терапия. На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика в неврологическом статусе пациентки: несколько уменьшились проявления спастической кривошеи, появилась возможность поворачивать голову вправо к средней линии, но психические проявления заболевания не были купированы полностью. В последующем, больная самовольно прекратила прием купренила и цинктерала.

Больной Х., 33 года, наследственность в отношении психических заболеваний не отягощена. В детстве страдал логоневрозом. В подростковом возрасте имели место дисморфоманические идеи, непродолжительные повторяющиеся депрессивные эпизоды. С 16 лет гинекомастия, из-за чего плавал в бассейне в футболке, стеснялся переодеваться на уроках физкультуры. Успешно окончил педагогический институт. Впервые психическая симптоматика появилась в возрасте 22 лет (в 2002 году), когда проходил военную службу. Считал, что в части, в которой он служил, существует особая группировка, которая воздействует на него био-

полю с целью подавления его воли. При обследовании в военном госпитале выявлены расстройства ассоциативного процесса, эмоционально-волевого снижения. Комиссован из рядов армии с диагнозом: шизофреноподобное психотическое расстройство. Периодически беспокоили изжога, боли в правом подреберье. В дальнейшем наблюдался амбулаторно с диагнозом: шизофрения параноидная, непрерывный тип течения, получал rispoleпт. Периодически курсы стационарного лечения в связи с ухудшением состояния на фоне отказа от приёма нейролептиков (развивался бред преследования, убежал из дома, отмечались слуховые галлюцинации). Неврологическая симптоматика присоединилась в 2007 году в виде тяжёлых окулогирных кризов, гиперкинезов (пожимание плечами, открывание рта), дрожания проксимального отдела правой руки, головы. Со слов матери пациента, периодически отмечались эпизоды тошноты и рвоты при попытке попросить что-то сделать против желания больного (поднять телефонную трубку, взять с собой паспорт).

В неврологическом статусе: в течение дня до нескольких десятков раз без видимой причины возникают быстрые гиперкинезы в виде клонического подёргивания проксимального отдела правой руки, клонического подёргивания мышц шеи по типу «нет-нет», окулогирные кризы длительностью до 40-50 мин. Ориентирован в месте и времени. Движения глазных яблок в полном объёме, диплопии, нистагма нет. Парезов в конечностях нет, мышечный тонус несколько снижен. Сухожильные и надкостничные рефлексы средней живости, D=S. Патологических рефлексов нет. В позе Ромберга устойчив, походка не нарушена. Координаторные пробы в норме. Дисметрия в левой руке. Почерк неровный.

Общий анализ крови – тромбоцитопения до $150 \times 10^9/\text{л}$. Увеличение уровня билирубина до 29 мкмоль/л, активности щелочной фосфатазы до 320 Ед./л (норма до 290 Ед./л). УЗИ печени – умеренное увеличение размеров и диффузные изменения ткани в виде повышения эхогенности; селезёнка не увеличена. МРТ головного мозга – расширение субарахноидального пространства, желудочков мозга, лёгкая атрофия полушарий.

Диагноз: ГЛД, дрожательная форма. Диагноз подтверждён данными исследования медного обменного

на: медь сыворотки крови – 8,6 мкмоль/л (норма – 12-24 мкмоль/л), суточная медь мочи – 2,0 ммоль/л (норма – 0,03-1,26 ммоль/л). Назначена медегонная терапия – купренил и цинктераль. Продолжал принимать нейролептики. На фоне длительного специфического лечения в течение нескольких лет состояние больного значительно улучшилось, исчезли гиперкинезы мышц шеи, правой руки, окулогирные кризы, стабилизировался психический статус, трудоустроился.

Итак, в представленных клинических случаях первые проявления болезни выразились истероформными и шизофреноподобными синдромами. Это часто приводит к дифференциально-диагностическим трудностям при разграничении шизофреноподобных состояний при ГЛД от различных форм шизофрении [3]. Оба пациента длительное время наблюдались психиатрами и получали соответствующую терапию психотропными препаратами. При этом клиника заболевания не укладывалась в классическое течение шизофрении. Неврологическая симптоматика в виде дистонии, ригидности мышц, тремора, спастической кривошеи проявила себя гораздо позже и была сразу недооценена на фоне психических симптомов. В обоих случаях в преневрологической стадии болезни не было обращено внимание на имевшиеся у больных симптомы поражения печени, проявлявшиеся увеличением её размеров, тошнотой, изжогой, болями в правом подреберье. Не были учтены такие важные признаки заболевания, как дисменорея у женщины и гинекомастия у мужчины.

В практическом отношении два представленных случая позволяют дать следующие рекомендации.

Если у лиц молодого возраста и детей шизофреноподобная симптоматика сочетается с симптомами поражения печени, необходимо проводить дополнительное обследование для исключения гепатолентикулярной дегенерации.

Такие пациенты нуждаются в исследовании обмена меди, уровня церулоплазмينا сыворотки крови, оценки состояния печёночных функций. Раннее выявление гепатолентикулярной дегенерации и вовремя назначенная специфическая медегонная терапия улучшит качество жизни больных и будет способствовать их соматической и социальной реабилитации.

Литература

1. Багаева М. Э., Каганов Б. С., Готье С. В. Клиническая картина и течение болезни Вильсона у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 5. – С. 13-18.
2. Белоусова Е. Д. Гепатолентикулярная дегенерация (болезнь Вильсона – Коновалова) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – Т. 54, № 3. – С. 34-37.
3. Бронин С. Я. Два диагностически сложных психиатрических случая гепатоцеребральной дистрофии // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1991. – Т. 91, № 10. – С. 100-102.
4. Галант И. Б. Гепатоцеребральные заболевания в психиатрическом освещении. – Хабаровск, 1946.

5. Иванова-Смоленская И. А. Болезнь Вильсона – Коновалова // Нервы. – 2006, № 4. – С. 12-16.
6. Иллариошкин С. Н., Овчинников И. В., Иванова-Смоленская И. А. и др. Молекулярно-генетический анализ наследственных нейродегенеративных заболеваний // Генетика. – 2004. – Т. 40, № 6. – С. 816-826.
7. Коновалов Н. В. Гепатоцеребральная дистрофия. – Л.: Медицина, 1960.
8. Лекарь П. Г., Макарова В. А. Гепатоцеребральная дистрофия. – Л.: Медицина, 1984.
9. Щербакова М. Ю., Строкова Т. В., Поталов А. С. и др. Болезнь Вильсона у детей: варианты дебюта и трудности диагностики // Педиатрия. – 2008. – Т. 87, № 5. – С. 59-65.

10. Ferenci P. Wilson's disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 726-733.
11. Kitzberger R., Madi C., Ferenci P. Wilson's disease // Metab. Brain Dis. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 295-302.
12. Mdicci V., Mirante V.G., Fassati L.R. Liver transplantation for Wilson's disease: The burden of neurological and psychiatric disorders // Liver Transpl. – 2005. – Vol. 11, № 9. – P. 1056-1063.
13. Pears J.M. Wilson's disease. Historical note // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. – 1997. – Vol. 63, № 2. – P. 174-175.

Координаты для связи с авторами: Вялова Надежда Викторовна – ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, тел. +7-962-584-58-96, e-mail: nvjalova@gmail.com; Проскокова Татьяна Николаевна – профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-98-02-29; Хелимский Александр Маркович – профессор, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-98-02-29.

