

УДК 616.831:616.89-08

*И. К. Волошин-Гапонов, О. И. Серикова*  
**ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА И ИХ ЛЕЧЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ  
 С БОЛЕЗНЬЮ ВИЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА**

*И. К. Волошин-Гапонов, О. И. Серикова*  
**Психічні розлади і їх лікування у пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова**

*I. K. Voloshyn-Gaponov, O. I. Syerikova*  
**Mental disorders and their treatment of patients with Wilson's disease**

В предлагаемой статье рассматриваются различные психические нарушения и методы их коррекции у пациентов с болезнью Вильсона — Коновалова (БВК). Показано, что многие препараты, направленные на коррекцию психического статуса больных, могут еще больше индуцировать развитие патологического процесса, как в печени, так и в различных структурах головного мозга. Поэтому прием этих препаратов необходимо проводить очень осторожно и под постоянным клиническим и лабораторным контролем.

Если же у пациентов с БВК ведущей и выраженной является неврологическая экстрапирамидная патология, а психопатология является вторичной, своего рода реакцией на болезнь, то, с учетом токсичности антипсихотиков, а также с учетом того, что эти отклонения в психическом статусе являются вторичными и могут быть даже компенсаторно-защитными, в этом случае лучше использовать немедикаментозную коррекцию психического статуса.

**Ключевые слова:** болезнь Вильсона — Коновалова, психические расстройства, лечение

У запропонованій статті розглядаються різні психічні порушення і методи їх корекції у пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова (ХВК). Показано, що багато препаратів, які спрямовані на корекцію психічного статусу хворих, можуть ще більше індукувати розвиток патологічного процесу як в печінці, так і в різних структурах головного мозку. Тому прийом цих препаратів треба проводити дуже обережно і під постійним клінічним і лабораторним контролем.

Якщо ж у пацієнтів ХВК провідною і вираженою є неврологічна екстрапірамідна патологія, а психопатологія є вторинною, свого роду реакцією на хворобу, то, з урахуванням токсичності антипсихотиків, а також з урахуванням того, що ці відхилення в психічному статусі є вторинними і можуть бути навіть компенсаторно-захисними, в цьому разі краще використовувати немедикаментозну корекцію психічного статусу.

**Ключові слова:** хвороба Вільсона — Коновалова, психічні розлади, лікування

The proposed article discusses various mental disorders and methods for their correction in patients with Wilson's disease (WD). It has been shown that many drugs aimed at correcting the mental status of patients can even more induce the development of the pathological process both in the liver and in various structures of the brain. Therefore, the reception of these drugs should be carried out very carefully and under constant clinical and laboratory monitoring.

If neurological extrapyramidal pathology is the leading and pronounced in patients with WD, and psychopathology is secondary, a kind of response to the disease, then, taking into account the toxicity of antipsychotics, as well as the fact that these deviations in mental status are secondary and compensatory-protective, then, in this case, it is better to use non-drug correction of mental status.

**Key words:** Wilson's disease, mental disorders, treatment

Болезнь Вильсона — Коновалова (БВК) — редкое, генетически обусловленное заболевание, с аутосомно-рецессивным типом наследования и тяжелым прогрессирующим хроническим течением. В основе патогенеза болезни лежит мутация гена АТР7В, который расположен на длинном плече 13 хромосомы и кодирует трансмембранный белок АТФазу Р-типа. В результате мутации этого гена нарушается выведение меди с мочой из организма и происходит ее накопление, в основном, в печени и головном мозге [3, 6, 18].

В связи с большим разнообразием мутаций гена (около 800), отмечается выраженный клинический полиморфизм этого заболевания, проявляющийся как соматическими, так и психоневрологическими нарушениями. Такое многообразие симптоматики значительно затрудняет своевременную постановку диагноза [1, 5, 19].

В зависимости от характера симптоматики, БВК может протекать в трех клинических формах:

- 1) абдоминальная форма (преимущественно поражение печени);
- 2) церебральная форма (преимущественно поражена нервная система);
- 3) смешанная форма (симптомы поражения и печени, и мозга).

Поражение головного мозга при БВК характеризуется клиническим психоневрологическим полиморфизмом. Однако в литературе нет единого мнения как о частоте,

так и о характере психопатологической симптоматики у этих больных. Также нет единого мнения о том, как часто психические нарушения являются первыми симптомами этого заболевания [4, 8, 20].

На большой выборке в 195 случаев Pandey R. S (1981) отмечал у больных БВК эту патологию в 48 % случаев [17]. Почти аналогичный процент психопатологии (51 %) отмечают и Dening T. R. и Berrois (1989) [11]. Raj Kumar et al. (1996) выявили различные психопатологические особенности у 58 % этих больных, а Пономарев В. В. (2010) нашел эту патологию у 66,6 % больных с БВК [4, 15].

Dening T. R. (1985) психопатологические симптомы и синдромы, отмечаемые у больных БВК, делит на 4 группы: когнитивные, аффективные, поведенческие и личностные, а также выделяет шизофреноподобный психоз [10].

Shanmuqiah A. et al. (2008) исследовали психические нарушения у 50 человек с болезнью Вильсона. Автор выделяет 5 групп психических нарушений у своих больных: личностные изменения, аффективные расстройства, психозы, когнитивные нарушения и депрессии. Психические нарушения чаще сочетались с неврологическими, чем с печеночными. Депрессия наблюдалась у 30 % больных, у 4 % была глубокая депрессия. У 18 % больных были отмечены биполярные аффективные расстройства. Личностные нарушения проявлялись расторможенностью, импульсивностью, агрессией [21].

Raj Kumar et al. (1996) в течение 7 лет изучили 31 случай болезни Вильсона. У 12,9 % больных были больные и их родственники по первой линии. В обследуемой

группе больных наиболее часто отмечались когнитивные нарушения (42,5 %), неадекватное поведение было отмечено у 29,0 %, раздражительность была у 16,1 % больных, гиперактивность отмечена у 12,9 %, депрессия — у 19,9 % и агрессия была у 9,7 % больных. И лишь у одного больного был отмечен шизофреноподобный психоз [15].

О редкости шизофреноподобного психоза у этих больных говорят и данные Dening T. R. et al. [11].

Вялова Н. В. и др. (2013) анализируют два клинических наблюдения пациентов молодого возраста и показывают дифференциально-диагностические трудности при разграничении шизофреноподобных состояний при БВК от различных форм шизофрении. В обоих случаях шизофреноподобная психопатология была дебютом БВК [2].

T. Benhamla et al. (2007) отмечают, что психические нарушения могут быть первой манифестацией заболевания у 10 % пациентов с БВК [8]. По данным Raj Kumar et al. (1996), первыми симптомами психические нарушения были у 19,4 % больных БВК [15].

Hemang Shan, G. K. Vankar (2003) приводят данные о 20 % больных, у которых манифестация болезни началась психопатологией [14].

Депрессия является типичной психиатрической проблемой среди пациентов с БВК. Однако является ли депрессия психологической реакцией на болезнь или следствием структурных изменений головного мозга — неизвестно. Ситуационные аспекты жизни с изнурительной болезнью могут дать начало деморализации, безнадежности, потере самооценки и выраженному желанию умереть [7, 9, 12].

Garry Walter, Bill Lyndon (1997), описывая ход депрессии у пациентов с БВК, отмечают ее большую частоту и выраженность. Депрессия у них сопровождается выраженным нарушением сна, замедлением обработки информации, чувством бесполезности, никчемности и вины. Появляются трудности с концентрацией внимания и памяти. Также авторы отмечают малую эффективность антидепрессантов у этих больных [13].

В клинике нашего института за последние 20 лет наблюдалось 112 пациентов с БВК. Это самая большая выборка таких больных в Украине и одна из больших выборок, описанных в мировой литературе. В течение последних трех лет (2016—2018 гг.) 37 пациентов с БВК были под комплексным наблюдением как невропатолога, так и психиатра.

Средний возраст этих 37 больных составил  $27 \pm 7$  лет. Психические нарушения были определены у 30 больных (81 %).

В группу не включали пациентов, у которых психические нарушения могли быть обусловлены другой патологией, в частности, больных с наследственной отягощенностью по психическим заболеваниям.

Психические нарушения у больных обследуемой группы имели многообразный характер, выраженность психических нарушений зависела от возраста начала заболевания и тяжести течения заболевания.

Спектр психических нарушений в анализируемой группе больных БВК представлен в таблице 1. Более половины (60 %) пациентов этой группы имели органические аффективные нарушения, органические психозы были у 10 % больных, невротические нарушения — у 13,3 % пациентов.

В таблице 2 представлен характер органических аффективных нарушений (F06) у больных БВК: более половины (55,5 %) составляли больные с маниакальными расстройствами, 16,7 % — больные с депрессивными

расстройствами, такое же количество больных имели смешанное расстройство, а 11,1 % больных имели биполярные психические нарушения.

Обращает внимание тот факт, что почти все больные имели склонность к диссимуляции, они почти не замечали своих психических отклонений.

Таблица 1. Спектр психических нарушений у больных БВК

Нозологическая единица (МКБ-10)	Количество (n = 30)	
	абс.	%
Органические аффективные нарушения (F06.30, F06.31, F06.32, F06.33)	18	60,0
Органические психозы (F06.0, F06.2)	3	10
Другие органические нарушения (F06.4, F06.5, F07.8)	4	13,3
Монополярные депрессивные нарушения (F32.01, F32.1, F32.3, F33.1, F32.3, F34.0, F34.1, F38.00)	1	3,3
Невротические нарушения (F41.2, F43.2)	4	13,3

Таблица 2. Органические аффективные нарушения у больных БВК

Органические аффективные нарушения	Количество (n = 18)	
	абс.	%
Органическое маниакальное расстройство (F06.30)	10	55,5
Органическое биполярное расстройство (F06.31)	2	11,1
Органическое депрессивное расстройство (F06.32)	3	16,7
Органическое смешанное аффективное расстройство (F06.33)	3	16,7

Таким образом, необходимо отметить, что для пациентов с БВК характерны различные по структуре и степени выраженности нарушения психических функций. Отмечается широкий спектр аффективных нарушений, преобладают тревожные и депрессивные переживания, а также отмечается эйфория в сочетании с эмоциональной лабильностью, ригидностью аффекта, выраженной астенизацией и снижением критики. Следует особо отметить, что в структуре психопатологии нет ни единого симптома или синдрома, специфичного только для болезни Вильсона — Коновалова.

Наши данные анализа всей выборки в 112 больных совпадают с данными литературы о том, что психические нарушения могут быть первой манифестацией заболевания БВК в 10—20 % случаев. Однако нам представляется, что этот процент в действительности значительно выше. Ибо тревога, снижение фона настроения, сужение круга интересов, эмоциональная лабильность могут оставаться незамеченными не только больными, но и окружающими. Более того, эти проявления могут быть объяснены различными бытовыми или другими социальными факторами. Тем более что от появления первых симптомов до постановки диагноза БВК проходит несколько лет.

Наш практический опыт показывает, что психические проявления болезни Вильсона — Коновалова ставят перед врачом не только большие проблемы в плане диагностики, но и в плане лечения этой симптоматики.

Следует подчеркнуть, что для успешного лечения и адаптации больного чрезвычайно важно учитывать

именно их субъективную картину качества жизни, которая во многом отражает и компенсаторные ресурсы пациента [22].

Ведь качество жизни зависит не только от степени функционального дефицита, но и от субъективного восприятия этого дефицита, а следовательно, и личностной реакции больного [22, 23].

Для пациентов с БВК характерны определенные особенности: аутоперцепция своего заболевания, а также особенности общей картины жизни в ситуации хронической прогрессирующей болезни в молодом возрасте. Очевидно, именно поэтому уровень субъективного восприятия качества своей жизни они оценивают в целом довольно высоко [23]. Такое субъективное восприятие пациентами с БВК качества жизни и приводит к неоднозначному подходу к психопатологической симптоматике этих больных.

В литературе, при описании пациентов с БВК, почти не уделяется внимание лечению их психопатологии. Возможно, это связано с тем, что при БВК основными патологическими локусами являются структуры экстрапирамидной системы головного мозга и печени. В то же время, многие нейролептики и антидепрессанты также могут индуцировать в этих структурах патологические процессы. Следовательно, эти антипсихотики, наряду со смягчением психопатологической симптоматики, могут ускорять и усиливать основные неврологические и печеночные проявления БВК.

Поэтому применение нейролептиков у пациентов с БВК может быть оправдано в том случае, если эта психопатология является ведущей, резко выраженной и не поддается лечению хелаторами и препаратами цинка. Однако и ее необходимо проводить очень осторожно и под постоянным клиническим и лабораторным контролем.

Если же у пациентов с БВК ведущей и выраженной является неврологическая экстрапирамидная патология, а психопатология является вторичной, своего рода реакцией на болезнь, то, с учетом токсичности антипсихотиков, а также с учетом того, что эти отклонения в психическом статусе являются вторичными и могут быть компенсаторно-защитными, в этом случае лучше использовать немедикаментозную коррекцию психического статуса.

### Список литературы

1. Волошин-Гапонов И. К. Эпидемиологические и клинико-неврологические аспекты болезни Вильсона — Коновалова // Український медичний часопис. 2012. № 6 (92). С. 72—75.
2. Вялова Н. В., Просокова Т. Н., Хелимский А. М. Психические расстройства при гепатоцеребральной дегенерации // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 88—91.
3. Егорова, М. В. Ультразвуковые изменения при метаболических болезнях печени у детей : дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.00.09 — Педиатрия. М., 2005. 126 с.
4. Пономарев, В. В. Болезнь Вильсона — Коновалова: «великий хамелеон» // Міжнародний неврологічний журнал. 2010. Т. 3 (33). С. 10—15.
5. Значение аллельных вариантов генов системы свертывания крови и тромбоцитарных рецепторов в развитии болезни Вильсона — Коновалова / Розина Т. П., Фастовец С. В., Старостина Е. Е. [и др.] // Рос. журнал гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2018. 28(2). С. 50—55.
6. Поражения печени у больных с гепатоцеребральной дистрофией / Г. В. Сухарева, Т. М. Царегородцева, А. В. Петраков [и др.] // Терапевт. арх. 2006. № 2. С. 36—39.
7. Major depression caused by Wilson's disease / Araujo-de-Freitas L., Rocha M., Gondim V. [et al.] // Rev Bras Psiquiatr. 2014. Vol. 36(2). P. 184.
8. Benhamla T., Tirouche Y. D., Abaoub-Germain A., Theodore F. The onset of psychiatric disorders and Wilson's disease // Encephale. 2007. Vol. 33(6). P. 924—32. DOI: 10.1016/j.encep.2006.08.009.

9. Bipolar disorders and Wilson's disease / Carta M. G., Sorbello O., Moro M. F. [et al.] // BMC Psychiatry. 2012. Vol. 12(1). P. 52. URL : <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-52>.

10. Denning T. R. Psychiatric aspects of Wilson's disease // Br. J. Psychiatry. 1985. No. 147. P. 677—682.

11. Denning, T. R., Berrios G. E. Wilson's disease: psychiatric symptoms in 195 cases // Arch Gen Psychiatry. 1989. No. 46. P. 1126—1134.

12. Eggers B. The degree of depression in Hamilton rating scale is correlated with the density of presynaptic serotonin transporters in 23 patients with Wilson's disease // J Neurol. 2003. Vol. 50(5). P. 576—580. DOI: 10.1007/s00415-003-1039-7.

13. Garry Walter, Bill Lyndon. Depression in hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) // Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 1997. Vol. 31. P. 880—882. URL : <https://doi.org/10.3109/00048679709065517>.

14. Hemang Shan, G. K. Vankar. Wilson's disease: A case report // Indian Journal of Psychiatry. 2003. Vol. 45(4). P. 253—254.

15. Kumar R. The psychiatric aspects of Wilson's disease — a study from neurologic unit / R. Kumar, S. Datta, L. Jaysellan [et al.] // Ibid. 1996. Vol. 38(4). P. 208—211.

16. Psychiatric disturbances as a first clinical symptom of Wilson's disease — case report / Litwin T., Dzieżyc K., Karliński M. [et al.] // Psychiatr Pol. 2016; 50(2): 337—344. DOI: 10.12740/PP/45218. [Article in English, Polish].

17. Pandey, R. S., Swamy, H. S., Sreenivas, K. N., John, C. J. Depression in Wilson's Disease // Indian Journal of Psychiatry. 1981. Vol. 23. P. 82—85.

18. Roberts E. A., Schilsky M. L. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update // Hepatology. 2008. Vol. 47(6). P. 2089—2111. DOI: 10.1002/hep.22261.

19. Rodriguez-Castro K. I., Hevia-Urrutia F. J., Sturniolo G. C. Wilson's disease: A review of what we have learned // World J Hepatol. 2015. 7(29). P. 2859—70. DOI: 10.4254/wjh.v7.i29.2859.

20. Psychiatric manifestations of Wilson's disease and treatment with electroconvulsive therapy / Sahoo M. K., Avasthi A., Sahoo M. [et al.] // Indian Journal Psychiatry. 2010. Vol. 52. P. 66—8. DOI: 10.4103/0019-5545.58898.

21. Psychiatric manifestations in Wilson's disease: a cross-sectional analysis / Shanmugiah A., Sinha S., Taly A. B. [et al.] // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2008. N 20(1). P. 81—85. DOI: 10.1176/jnp.2008.20.1.81.

22. Критерий качества жизни в психиатрической практике : монография / Н. А. Марута, Т. В. Панько, И. А. Явдак [и др.] ; под общ. ред. Н. А. Маруты. Харьков : РИФ Арсис, ЛТД, 2004. 240 с.

23. Инновационные возможности объективизации качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона / И. Н. Карабань, Н. В. Карасевич, О. В. Крицкая [и др.] // Международный неврологический журнал. 2014. № 4(66). С. 7—15.

24. Шестопалова, Л. Ф., Волошин-Гапонов И. К., Бородавко О. А. Особенности нарушений когнитивных функций и эмоциональной сферы при гепатоцеребральной дегенерации // Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина. 2013. № 5. С. 52—57.

Надійшла до редакції 25.07.2018 р.

**ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Иван Константинович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейропсихологии Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины» (ГУ «ИНПН НАМН Украины»); профессор кафедры клинической неврологии, психиатрии и наркологии Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина, г. Харьков, Украина; e-mail: [voloshingaponov.ivan@gmail.com](mailto:voloshingaponov.ivan@gmail.com)

**СЕРИКОВА Ольга Ивановна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела клинической, социальной и детской психиатрии ГУ «ИНПН НАМН Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: [olserikova@yahoo.com](mailto:olserikova@yahoo.com)

**VOLOSHYN-GAPONOV Ivan**, Doctor of Medical Sciences, Leading research officer at the Department of neuropsychocypernetics of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI); Professor of the Department of clinical neurology, psychiatry and narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [voloshingaponov.ivan@gmail.com](mailto:voloshingaponov.ivan@gmail.com)

**SYERIKOVA Olga**, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of clinical, social and child psychiatry of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: [olserikova@yahoo.com](mailto:olserikova@yahoo.com)