

Деменция, аффективные расстройства и полиморфизм психопатологической симптоматики при болезни Гентингтона

А.Г.Карпетян, Э.М.Геворкян

Кафедра нервных болезней ЕРГМУ им. М.Гераци,

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: болезнь Гентингтона, деменция, депрессия, психопатологическая симптоматика, клинический полиморфизм

На прошедшем в 2005 году в Сан-Диего 19-ом симпозиуме, посвященном различным аспектам нарушений двигательной сферы, были определены приоритетные направления в изучении патогенеза, ранней диагностики, прогнозирования течения и терапии болезни Гентингтона (Huntington's Disease, HD). В рамках указанной проблемы акцентируется, что высокий уровень цитоплазматического мутантного белка (гентингтина) в стриатуме – мишени поражения при HD, играющем интегрирующую роль в полисинаптической организации базальных ганглиев, является определяющим фактором различных проявлений клинического полиморфизма HD [11,13,16].

Переименование первоначального названия заболевания: хорея Гентингтона в болезнь Гентингтона, было продиктовано тем, что хотя двигательные расстройства составляют ядро клинической картины HD, в настоящее время она рассматривается как прогрессирующее наследственно-нейродегенеративное заболевание, клинически характеризующееся нарастающей деменцией, преимущественно подкорково-лобного типа. В МКБ-10 деменция при HD включена в Класс V – психические расстройства и расстройства поведения. "Органические, включая симптоматические психические расстройства (F00-F09)", под рубрикой "F02.2* Деменция при болезни Гентингтона (G10+)".

Предлагается рассматривать HD скорее в качестве психического заболевания, с выдвинутым на первый план проблемы коррекции деменции, аффективных расстройств и психопатологической симптоматики [4]. Так, у больных HD выявлена высокая степень ассоциирования деменции и депрессии [20]. Данные многоцентровой программы "PHAROS" и других клинико-эпидемиологических исследований указывают на актуальность проблемы изучения у больных HD депрессии и суицидальности [10]. Введено понятие критического периода риска суицида при HD, который находится в промежутке между сообщением

больному о диагнозе и первыми двумя годами заболевания [15].

Цель работы – изучение деменции, аффективных расстройств и полиморфной психопатологической симптоматики при болезни Гентингтона.

Материал и методы

Обследовано 45 больных HD, из них мужчин – 29, женщин – 16, распределенных по следующим возрастным группам: до 30 лет – 48,8%, 31-40 лет – 33,5%, свыше 41 года – 17,7% случаев. По данным клико-генеалогического анализа, преобладали больные с доминантным типом наследования – 93,3%. По клиническим признакам больные с двигательными расстройствами (гиперкинетическими признаками) составляли 72,3% с немоторными проявлениями – 27,7%. Для изучения состояния двигательной функции, наряду с общепринятым неврологическим обследованием, использовали унифицированную шкалу "Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS). Motor Section". Состояние когнитивной функции изучали по тесту "Mini Mental State Examination" (MMSE). Депрессию выявляли по "Zung Self-Rating Depression Scale". Поведенческие изменения и психопатологическую симптоматику изучали с помощью Миннесотского многофакторного личностного опросника – MMPI (версия Mini-Mult). Уровень агрессии и враждебности определяли по Buss & Durkee. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 13 с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Установлено, что у больных HD исследуемых возрастных групп течение заболевания, имея прогресси-

ентный характер, постепенно начинает приобретать бинарную структуру – сочетание гиперкинезов с деменцией и психопатологической симптоматикой. Более быстрое прогрессирование заболевания отмечено у больных HD в возрастной группе до 30 лет, причем дебютирование HD, особенно в юношеском возрасте так называемыми немоторными признаками (интеллектуально-мнестической дефицитарности, постепенно трансформирующейся в дементный синдром), по мнению ряда авторов, часто маскирует нарастающие двигательные нарушения [8]. Манифестация заболевания локомоторными расстройствами, присущая больным возрастной группы свыше 30 лет, характеризовалась появлением насильственных движений и лишь позднее к ним присоединялась деменция. Как свидетельствуют представленные данные, по мере прогрессирования заболевания у больных HD, нарастают как частота выявления деменции, так и степень ее выраженности (рис.1). Следует отметить, что в проведенных наблюдениях прослежена связь между длительностью заболевания и выраженностью деменции, при этом, выявлено лишь несколько случаев быстрого прогрессирования заболевания с летальным исходом в сравнительно молодом возрасте, когда у больных HD в клинической картине заболевания доминирующим признаком являлась глубокая деменция.

Анализ полученных данных, в плане оценки степени тяжести когнитивных расстройств у больных HD различных возрастных групп, свидетельствует, что у 11,1% пациентов нарушений со стороны познавательной функции не выявлено. В 20% случаев у больных HD отмечена определенная степень недостаточности познавательной функции, в 37,7% – легкая стадия деменции, у 22,3% – средняя и лишь у 8,9% – глубо-

кая деменция.

Частота деменции (преимущественно подкорково-лобного типа) у больных HD составляет, согласно данным различных авторов, 45–65%, в зависимости от формы и характера прогрессирования заболевания, возраста пациентов (вероятность развития деменции с возрастом резко возрастает), сроков от начала дебюта, характера клинических проявлений и др. [3]. Существенно, что эти цифры достаточно разнятся в группах лиц с выявленными положительными и негативными результатами генетического теста и у пациентов, не подвергнутых генетическому тестированию [18].

В патогенезе развития деменции у больных HD существенная роль придается механизмам эксайтотоксичности, поскольку примерно 70% возбуждающих нейронов ЦНС имеют глутаматергическую природу, а глутамат является медиатором афферентных систем striatum от коры головного мозга и зрительного бугра. Считают, что основой развития деменции является прогрессирующее разрушение и уменьшение плотности глутаматных рецепторов в структурах мозга, играющих ведущую роль в процессах обучения (определенные зоны коры, гиппокамп). Выявлено, что интенсивная и длительная стимуляция NMDA-рецепторов глутамата, локализованных преимущественно в постсинаптических образованиях коры, стриатуме, септуме и гиппокампе, запускает Ca^{2+} -глутаматный каскад, приводящий к эксайтотоксической гибели нейронов [5]. Установлено, что антагонист NMDA-глутаматных рецепторов – мемантин, замедляет прогрессирование HD [2]. Имеются данные, указывающие, что гипофункция NMDA-глутаматных рецепторов сопровождается активацией дофамин- и серотонинергической нейротрансмиссии в мезолимбической системе, с развитием когнитивных, аффективных расстройств и психопатологической симптоматики [14]. Установлено, что сопрягающим фактором ассоциирования деменции и депрессии при нейродегенеративных поражениях мозга являются расстройства со стороны дофаминовых и серотониновых образований стриатума, коры и других лимбико-стволовых структур. Взаимосвязь деменции и депрессии у пациентов с HD приобретает новое толкование с учетом данных нейровизуализации методами МРТ и ПЭТ, указывающих, что депрессия обнаруживается чаще поражениями левого гиппокампа, левой лобной доли, стриатума и бледного шара [17].

Согласно результатам проведенных исследований, из числа больных HD с когнитивными расстройствами в 28,8% случаев выявлена истинная депрессия, у 57,9% пациентов – депрессивное состояние и лишь в 13,3% – отсутствие депрессии. Одновременно среди больных с клиническими проявлениями депрессии наличие суицидальных мыслей и тенденций, без суицидальных попыток, наблюдалось в 42,2% случаев, незавершенная суицидальная попытка была зарегистри-

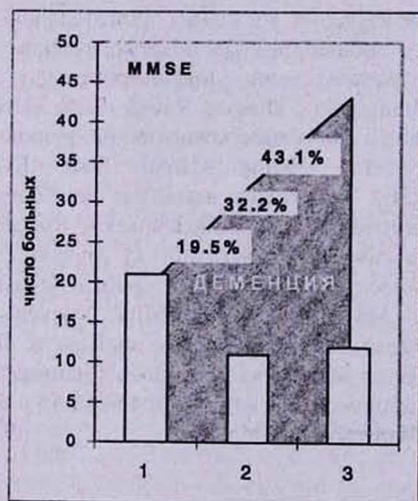


Рис.1. Частота выявления деменции у больных HD различных возрастных групп:

1 – до 30 лет, 2 – 31-40 лет, 3 – свыше 41 года

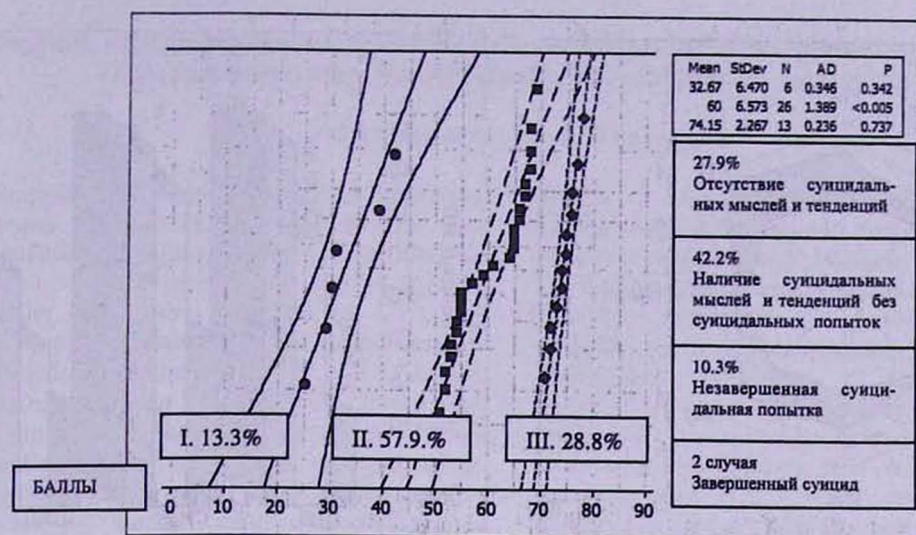


Рис.2. Частота выявления депрессии по данным Zung Self – Rating Depression Scale и суицидального поведения у больных HD (n=45):

I – состояние без депрессии (20–50 баллов), II – депрессивное состояние (50–69 баллов), III – истинная депрессия (70–80 баллов)

рирована у 10,3% больных и завершенный суицид в двух случаях (рис.2).

Результаты ретроспективного анализа случаев совершенного суицида и попыток к суициду у пациентов с HD свидетельствуют, что частота суицида возрастает с продолжительностью заболевания, находясь в зависимости от скорости прогрессирования аффективных расстройств, при этом считают, что медико-генетическая консультация является фактором риска суицидальных тенденций [1,6]. В то же время некоторые авторы считают, что вопреки популярному мнению, извещение больного о наличии у него фатального заболевания существенно не отражается на риске суицида [8,19]. Данные исследований, проведенных с помощью многофакторного личностного опросника (MMPI) показали, что у больных HD различных возрастных групп характер проявлений депрессии значительно варьирует. Так, синдром тревожной депрессии (СТД) чаще встречается у больных HD возрастной группы 31–40 лет (32,2%) и, особенно, свыше 41 года (43,5%), чем у пациентов в возрасте до 30 лет (11,8%). Аналогичная картина наблюдается в отношении частоты синдромов ипохондрической (20,4, 37,1 и 42% соответственно) и апатической (12,7, 19,2 и 28,3%) депрессии. Одновременно при анализе результатов тестирования по MMPI по большинству ее клинических шкал были выявлены изменения, свидетельствующие о клиническом полиморфизме личностных (поведенческих изменений) и психопатологической симптоматики у больных HD, как и их ассоциирования с деменцией и депрессией. Так, наиболее выра-

женный рост у больных HD выявлен по шкалам Нс-ипохондри (с «соматизация» тревоги) – на 44,2%, D-депрессии (тревога и депрессивные тенденции) – на 51,8%, затем Pd-психопатии (реализация «скрытой тревоги» в поведении) – на 39,6%, Ра-паранойальности (ригидность аффекта) – на 38,1% и Sch-шизоидности (аутизация) – на 36,8%. (рис.3).

По данным иммуногистохимических и ПЭТ исследований, в патогенезе аффективных расстройств важная роль принадлежит нарушению обмена серотонина в ЦНС. Так, изучение генов, кодирующих аминокислотные последовательности ключевого фермента биосинтеза серотонина – триптофангидроксилазы, его переносчиков и рецепторов [9], позволило установить, что специфические виды полиморфизма гена данного фермента ассоциированы с суицидальными намерениями и агрессией [7,12]. Согласно результатам тестирования с помощью опросника Buss & Durkee, у больных HD, вне зависимости от возрастных групп, уровень враждебных и агрессивных реакций почти по всем шкалам значительно выше, чем у практически здоровых лиц. Так, в наибольшей степени повышен уровень косвенной агрессии (на 91,1% по шкале В), затем по шкале D – негативизм (на 78,3%), далее по шкалам F-подозрительность (на 48,6%), С – раздражение (на 47,3%) и, наконец, на 23,6% по шкале Е – обиды (рис.4).

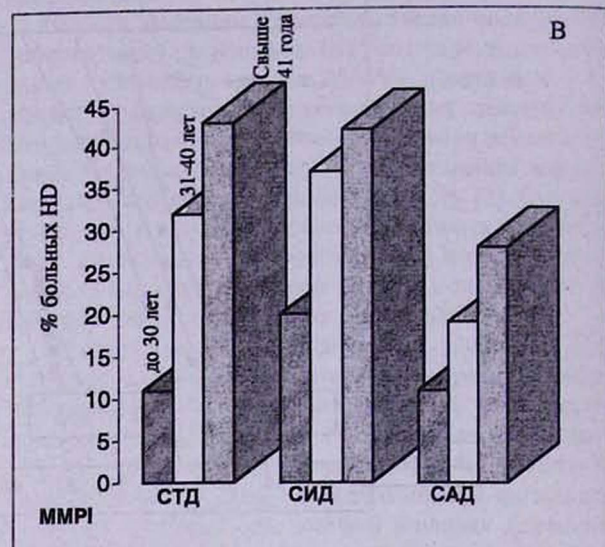
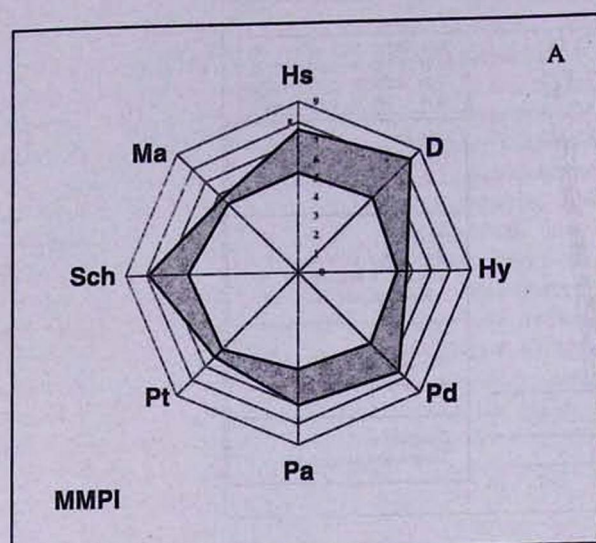


Рис.3. Результаты психотестирования больных HD с помощью опросника MMPI:

А. Hs – ипохондрия, D – депрессия, Hy – истерия, Pd – психопатия, Pa – паранойяльность, Pt – психастения, Sch – шизоидность, Ma – гипомания. В – процентное распределение больных HD по частоте выявления синдромов тревожной (СТД), ипохондрической (СИД) и апатической (САД) депрессии. Белое поле – контроль (практически здоровые лица), темное поле – больные HD

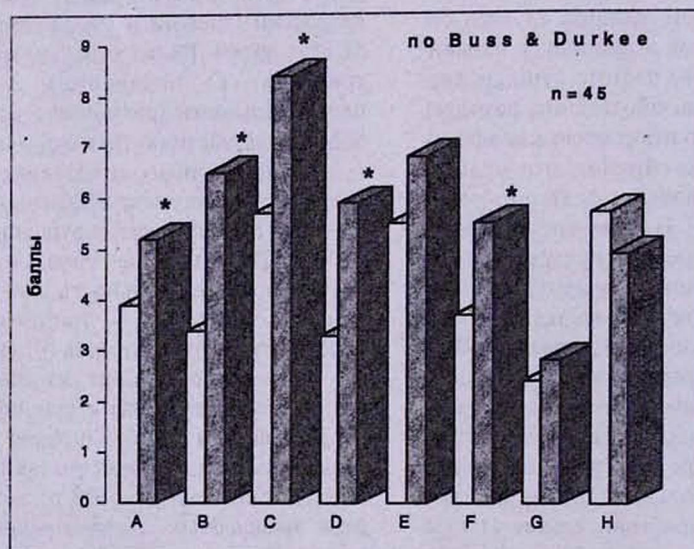


Рис.4. Сравнительная характеристика уровня враждебных и агрессивных реакций у практически здоровых лиц (белые столбцы) и больных HD (темные столбцы): А – физическая агрессия, В – косвенная агрессия, С – раздражение, D – негативизм, Е – обида, F – подозрительность, G – вербальная агрессия, Н – чувство вины; * $p < 0,05$

Таким образом, результаты проведенных исследований позволили выявить и охарактеризовать особенности немоторных проявлений у больных HD – жителей Армении. Изучены частота развития и степень тяжести деменции у больных HD различных возраст-

ных групп, ее ассоциирования с депрессией, представлены данные о характере клинического полиморфизма поведенческих изменений и психопатологической симптоматики.

Поступила 03.07.06

Դեմենցիան, աֆեկտիվ խանգարումները եւ հոգեախառնակական ախտաբանական բազմաձեւությունը Հենտինգտոնի հիվանդության ժամանակ

Ա.Գ. Կարապետյան, Է.Մ. Գևորգյան

Ուսումնասիրվել է Հենտինգտոնի հիվանդությամբ (ՀՀ) տառապող 45 հիվանդ: Գերակշռում էին ժառանգման դոմինանտ տիպով հիվանդները՝ 93,3%: Ծարձողական խանգարումներով հիվանդները (հիպերկինետիկ նշաններով) կազմում էին 72,3, «ոչ տնտեսողային» դրսևորումներով՝ 27,7%: Ծարձողական ֆունկցիայի վիճակը հետազոտվել է ըստ «Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Motor Section»-ի, կոգնիտիվ ֆունկցիան ուսումնասիրվել է «Mini Mental State Examination» (MMSE)-ի միջոցով, դեպրեսիան ի հայտ է բերվել ըստ «Zung Self-Rating Depression Scale»-ի, վարքի փոփոխությունները և սոցիալաբարոյագիկ ախտաբանությունն ուսումնա-

սիրվել է անձի MMPI հարցաշարի միջոցով, ագրեսիայի և թշնամության մակարդակը՝ ըստ Buss & Durkee-ի: Հիվանդների 11,1%-ի մոտ ճանաչողական ֆունկցիայի խանգարումներ չեն դիտվել, 20%-ի մոտ դիտվել է ճանաչողական ֆունկցիայի անբավարարության որոշակի մակարդակ, 37,7% դեպքերում՝ դեմենցիայի թեթև փուլ, 22,3% հիվանդների մոտ՝ դեմենցիայի միջին փուլ և միայն 8,9%-ի մոտ՝ խորը դեմենցիա: Կոգնիտիվ խանգարումներ ունեցող ՀՀ-ով տառապող հիվանդների 28,8%-ի մոտ ի հայտ է բերվել իրական դեպրեսիա, 57,9%-ի մոտ՝ դեպրեսիվ վիճակ և միայն 13,3%-ի մոտ՝ դեպրեսիայի բացակայություն:

Dementia, affective disorders and polymorphism of psychopathological symptomatology in Huntington's disease

A.G. Karapetyan, E.M. Gevorgyan

43 patients with Huntington's disease (HD) were examined. Patients with dominant type of inheritance prevailed – 93.3 %. Patients with locomotor disorders (hyperkinetic attributes) made 72.3 % of cases, those with "non-locomotor" manifestations – 27.7 %. The state of locomotor function was investigated by "Unified Huntington's Disease Rating Scale (UHDRS) Motor Section", cognitive function with the help of "Mini Mental State Examination" (MMSE), depression was revealed by "Zung Self-Rating Depression Scale", the behavioural changes and psychopathological semiology were studied

with the help of MMPI personal questionnaire, the level of aggression and hostility was examined by Buss & Durkee. 11.1 % of patients didn't manifest disorders of cognitive function, in 20 % of patients there was a certain degree of cognitive function insufficiency, in 37.7 % – light stage of dementia, in 22.3 % of patients – moderate stage of dementia and only in 8.9 % – deep dementia. Among patients with HD and cognitive disorders in 28.8% of cases there was revealed true depression, in 57.9 % – depression, and only in 13.3 % – absence of depression.

Литература

1. Baliko L. Csala B., Czopf J. Suicide in Hungarian Huntington's disease patients, *Neuroepidemiology*, 2004, 23, p.258–260.
2. Beister A., Kraus P., Kuhn W., Dose M., Weindl A., Gerlach M. The N-methyl-D-aspartate antagonist memantine retards progression of Huntington's disease, *J. Neural. Transm., Suppl.* 2004, 68, p.117–122.
3. Bertram L., Tanzi R.E. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease, *J. Clin. Invest.*, 2005, 115, p.1449–1457.
4. Bonelli R.M., Wenning G.K., Kapfhammer H.P. Huntington's disease: present treatments and future therapeutic modalities. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2004, 19, p. 51–62.
5. Chen N., Luo T., Wellington C. et al. Subtype-specific enhancement of NMDA receptor currents by mutant huntingtin, *J.Neurochem.*, 1999, 72, p.1890–1898.
6. Codori A.M., Slavney P.R., Rosenblatt A., Brandt J. Prevalence of major depression one year after predictive testing for Huntington's disease, *Genet. Test.*, 2004, Summer, 8, p.114–119.
7. Du L., Bakish D., Ravindran A.V. et al. An association of 5HT R2A receptor, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in major depression, *Am. J. Med. Gen.*, 1998, 81, p. 552–554.
8. Elger B.S., Harding T.W. Should a suicidal patient with Huntington's disease be hospitalized against her will? Attitudes among future physicians and lawyers and discussion of ethical issues, *Gen. Hosp. Psychiatry*,

2004. 26. p.136-144.
9. *Evans J., Battersby S., Ogilvie A.D. et al.* Association of short alleles of a VNTR of the serotonin transporter gene with anxiety symptoms in patients presenting after deliberate self-harm, *Neuropharmacology*, 1997, v.36, p. 439-443.
10. *Kayson E., Darnell M., Weber J., Biglan K., Shoulson I., and the Huntington Study Group PHAROS Investigators.* Depression and Suicidality at Baseline in the Prospective Huntington at Risk Observational Study (PHAROS). *Mov. Dis.*, 2004, 9, p.1128.
11. *Kipps C.M., Duggins A.J., Mahant N., Gomes L., Ashburner J., McCusker E.A.* Progression of structural neuropathology in preclinical Huntington's disease: a tensor based morphometry study, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2005, 76, p.650-655.
12. *Manuck S.B., Flory J.D., Ferrell R.E. et al.* Aggression ananger-related traits associated with polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene, *Biol. Psychiat.*, 1998, 45, p. 603-614.
13. *Marshall F.J. et al.* The frequency and severity of disruptive behavior and irritability in Huntington's disease, *Mov. Disord.*, 2001, 16, S45.
14. *Miyamoto Y., Yamada K., Noda Y. et al.* Hyperfunction of dopaminergic and serotonergic neuronal systems in mice lacking the NMDA receptor subunit, *J.Neurosci.*, 2001, 21, p.750-757.
15. *Paulsen J.S., Hoth K.F., Nehl C., Stierman L.* Critical periods of suicide risk in Huntington's disease, *Am. J. Psychiatry*, 2005, 162, p.725-731.
16. *Rangone H., Humbert S., Saudou F.* Huntington's disease: how does huntingtin, an anti-apoptotic protein, become toxic? *Pathol. Biol (Paris)*, 2004, 52, p.338-342.
17. *Steffens D.C., Payne M.E., Greenberg D.L. et al.* Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression, *Am. J.Geriatri. Psychiatry*, 2000, 10, p.62-71.
18. *Thomas M., Ashizawa T., Jankovic J.* Minocycline in Huntington's disease: a pilot study, *Mov. Disord.*, 2004, 19, p.692-695.
19. *Tuzner D.R., Willoghby J.O.W.* Ethical issues in Huntington's disease presymptomatic testing, *Auct.N.Z.S.Med.*, 1990, 20, p. 545-547.
20. *Wheelock V., Tempkin T., Marder K., Nance M., Myers R., Zhao H. and the Huntington Study Group* Do Motor, Behavioral, or Psychiatric Correlates Predict the Need for Institutional Care in Patients with Huntington's Disease? *Ann. Neurol.*, 2000, 48, p.467-471.