

**И.В. Литвиненко<sup>1</sup>, И.В. Красаков<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Центр экстрапирамидных заболеваний, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

### **Расстройства сна как предиктор и симптом нейродегенеративных заболеваний**

Не вызывает сомнения, что толчком к изучению расстройств сна в структуре нейродегенеративных заболеваний послужило описание А. Morrison и соавт. (1981) нового вида парасомнии, который характеризовался утратой атонии и появлением движений в фазе быстрого сна (ФБС). Данная патология была включена в классификацию расстройств сна под названием «Rapid eye movement sleep behavior disorder» и при дословном переводе закрепилась в русифицированной версии международной классификации расстройств сна как «Расстройство поведения в быстром сне». Употребление слова «поведение» в отношении сна все чаще подвергается критике и, вероятно, требует пересмотра. Все чаще специалистами применяется термин «Расстройство фазы быстрого сна». Отдавая дань уважения Дж. Паркинсону, хотелось бы отметить, что в далеком 1817 году при описании симптоматики заболевания наблюдаемых им шести пациентов он обращал внимание на эпизоды двигательного возбуждения и агрессии во время сна, которые, вероятно, являлись проявлением клинической картины расстройства ФБС (Литвиненко И.В., 2010).

Ниже приведены критерии диагностики расстройства ФБС согласно международной классификации расстройств сна третьего пересмотра (ICSD 3<sup>rd</sup> ed., 2014):

1) повторные эпизоды вокализаций и/или серии движений, возникающие во время сна;

2) вышеописанные симптомы должны развиваться во время фазы быстрого сна, что должно быть зарегистрировано при помощи полисомнографического исследования, или, основываясь на клинической картине, предполагается, что данное расстройство развивается во время фазы быстрого сна;

3) полисомнограмма, регистрируемая во время вышеописанных расстройств, отражает фазу быстрого сна без атонии;

4) данные нарушения не могут быть объяснены ни одной другой патологией сна, психическим заболеванием или приемом препаратов.

Безусловно, полисомнографическое исследование (ПСГ) остается золотым стандартом диагностики расстройства ФБС, однако третий пересмотр классификации расстройств сна, в отличие от второго (ICSD 2<sup>nd</sup> ed., 2005), расширяет возможности диагностики данного расстройства, основываясь на клинической картине и результатах опросников, предложенных в большом количестве. Среди последних необходимо отдельно отметить опросник, включающий лишь один вопрос: «Вам когда-нибудь рассказывали или Вы сами подозреваете, что содержание Ваших сновидений проявляется в виде движений руками или ногами во время сна (например, удары, махи руками, имитация бега)?» (REM Sleep Behavior Disorder Single-Question Screen (RBD1Q)). Данный опросник показал 94 % чувствительность и 87 % специфичность (Postuma R.V. et al., 2012), его использование не отнимает времени в рутинной практике и, вероятно, должно активно внедряться в ежедневную работу специалистов, занимающихся проблемой нейродегенеративных заболеваний.

При подозрении на расстройство ФБС следует проводить дифференциальную диагностику с ночными приступами лобной эпилепсии, а также иными парасомниями, для клинической картины которых характерна следующая симптоматика:

1) взаимодействие с окружающей обстановкой, окружающими людьми (пациенты с расстройством ФБС могут лишь случайно схватить окружающие предметы, но не могут сделать это целенаправленно);

2) глаза в основном открыты (во время ФБС глаза закрыты);

3) снохождение (пациенты с расстройством ФБС никогда не ходят во время фазы быстрого сна);

4) постепенное возвращение к нормальному сознанию или постепенное пробуждение (пациенты с расстройством ФБС просыпаются внезапно).

Подавление двигательной активности во время физиологичной ФБС реализуется посредством нескольких путей, оканчивающихся на мотонейронах спинного мозга. В стволе головного мозга различают ядра, генерирующие ФБС (ядра окружения голубоватого пятна и сублатеродорзальное ядро), и блокирующие ФБС (периакведуктальное серое вещество и ядра латеральной части покрышки моста). Генез расстройства ФБС связан с патологией вышеописанных структур (Boeve V.F., 2010).

Встречаемость расстройства ФБС в популяции составляет 0,5 % (приблизительно 35 млн. человек). Приблизительно у 81-90 % данных пациентов в последующем диагностируется нейродегенеративное заболевание (Schenck C.H. et al., 2014; Iranzo A. et al., 2014). Даже у пациентов с длительным анамнезом условно «идиопатической» формы расстройства ФБС на аутопсии определяют наличие синуклеинопатии (Boeve V.F., 2010). Вероятно, объяснение причины развития расстройства ФБС приемом антидепрессантов также необоснованно. Существует мнение, что прием антидепрессантов приводит к манифестации клинической картины ранее латентной синуклеинопатии, и даже последующая отмена препарата в этом случае уже не приводит к исчезновению данной патологии (Postuma R.V. et al., 2014).

Действительно, расстройство ФБС чаще всего сопряжено с синуклеинопатией: при болезни Паркинсона (БП) данная патология встречается в 30-50 % случаев, при болезни диффузных телец Леви (БДТЛ) – в 50-80 % и от 80 до 95 % – при мультисистемной атрофии (МСА) (Boeve V.F., 2010; Schenck C.H. et al., 2011; Nihei Y. et al., 2012). Согласно теории Braak (Braak H. et al., 2008), вовлечение в патологический процесс ядер ствола, ответственных за генерацию ФБС, происходит еще до повреждения черной субстанции, в связи с чем данное расстройство может предшествовать развитию двигательной симптоматики. Вот почему расстройство ФБС включено в список биомаркеров, позволяющих проводить диагностику болезни Паркинсона на премоторной стадии с целью возможного в перспективе недопущения развития или замедления ее прогрессирования.

Если диагностика синуклеинопатии на ранней стадии является заманчивой перспективой, сегодня более важным для практикующего невролога остается вопрос ранней дифференциальной диагностики уже развившегося паркинсонизма. Приняв во внимание все вышеизложенные аргументы, не сложно определить, что в случае первичного обращения пациента с паркинсонизмом в сочетании с расстройством ФБС следует задуматься о синуклеинопатии и, вероятно, возможно, исключить таупатии (прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация), а также вторичный паркинсонизм. Согласно европейским рекомендациям по диагностике болезни Паркинсона, выявление у пациента расстройства ФБС указывает на наличие синуклеинопатии и позволяет считать эссенциальный и дистонический тремор маловероятными (Berardelli A. et al., 2013). На первый взгляд может показаться, что ценность диагностики данного расстройства не так высока, однако дифференциальная диагностика именно эссенциального и дистонического тремора, а также вторичного паркинсонизма вызывают больше всего проблем при первичном осмотре пациента (Иллариошкин С.Н. и др., 2011).

Выявление расстройства ФБС у пациента с болезнью Паркинсона позволяет предсказать дальнейшее течение заболевания. Считается, что у пациентов, страдающих

БП с расстройством ФБС, выраженность тремора незначительна, и он не является основным инвалидизирующим фактором. В то же время, у таких больных отмечается более быстрое прогрессирование двигательных расстройств (большая стадия заболевания по шкале Хен/Яра, высокий балл по шкале UPDRS, выраженные моторные флуктуации), чаще развиваются падения, застывания. Некоторыми авторами отмечается более низкая эффективность дофаминергической терапии у пациентов с БП с расстройством ФБС (Postuma R.V. et al., 2008). Учитывая вышеперечисленные особенности, высказано предположение, что нейродегенеративный процесс у пациентов с БП с расстройством ФБС во многом похож на мультисистемную атрофию. Если принять во внимание большую частоту встречаемости расстройства ФБС при МСА чем при БП (80-95 % и 30-50 %, соответственно), то выявление расстройства ФБС у пациента с ранее установленным диагнозом БП должно заставить врача задуматься о стриатонигральном типе МСА (Munhoz R.P. et al., 2014).

Отдельного внимания заслуживает взаимосвязь расстройства ФБС с когнитивными расстройствами. Показано, что у 73 % пациентов с БП с расстройством ФБС выявляются умеренные когнитивные нарушения, в то время как у пациентов с БП без ФБС – только у 11 % (Gagnon J.F. et al., 2009). При этом в одном из проспективных исследований (Postuma R.V. et al., 2012) было показано, что в течение 4 лет после дебюта БП у 48 % пациентов с расстройством ФБС развивается деменция, в группе пациентов с БП без расстройства ФБС когнитивные нарушения не достигали степени деменции ни у одного из обследуемых. В то же время, в случае выявления расстройства ФБС у пациента с изолированной деменцией вероятнее всего последняя является проявлением болезни диффузных телец Леви, а болезнь Альцгеймера и сосудистую деменцию в данном случае можно исключить (Voeve V.F., 2010).

Кроме взаимосвязи с когнитивными расстройствами показано, что расстройству ФБС при болезни Паркинсона часто сопутствуют повышенная дневная сонливость и галлюцинации (Fenelon G. et al., 2000). Данную связь может объяснять общность патогенеза этих нарушений, а именно, вовлечение ацетилхолинергической системы мозга в развитие вышеописанной симптоматики. В 2012 году опубликованы результаты исследования, доказывающего связь расстройства ФБС с наличием холинергической денервации неокортекса, таламических и лимбических структур при БП (Kotagal V. et al., 2012). Они были получены на основании проведенного ПЭТ-исследования с использованием [11С] метилпиперидилпропионата ацетилхолинэстеразы ([11С]PMP AChE). Ранее нами была показана прямая корреляция между степенью выраженности нарушений сна (расстройство ФБС и повышенная дневная сонливость), выраженностью когнитивных нарушений и наличием галлюцинаций в группе больных БП с деменцией (Литвиненко И.В. и др., 2011). Более того, в нашем исследовании были определены риски развития деменции в зависимости от наличия нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. Так, мы обнаружили, что риск деменции у пациентов с БП увеличивается в 12 раз при наличии расстройства ФБС и в 6 раз – при дневной гиперсомнии.

В связи с активным внедрением электростимуляции глубоких структур головного мозга в лечение БП, у исследователей появилось закономерное желание изучения влияния данного оперативного лечения на качество сна. Результаты исследований оказались противоречивыми. Так, существует достаточное количество работ, в которых показано, что электростимуляция субталамических ядер (СТЯ) у пациентов, страдающих БП, приводит к улучшению качества ночного сна (в основном за счет снижения ночной гипокинезии), а также снижению дневной сонливости (в связи с уменьшением дозы принимаемых дофаминергических препаратов) (Arnulf I. et al., 2000; Iranzo A. et al., 2002; Cicolin A. et al., 2004; Amara A.W. et al., 2011). С другой стороны, результаты наиболее крупного известного нам исследования, посвященного определению взаимосвязи электростимуляции СТЯ и расстройства ФБС, опубликованного в 2015 г. (Kim Y.E. et al., 2015), показали, что в течение года после операции у значимого количества пациентов

развивалось расстройство ФБС. При этом у данных больных отмечалось более существенное улучшение двигательных симптомов и достоверное снижение суточной дозы леводопы по сравнению с пациентами без расстройства ФБС. Ученые предположили, что более точная установка электрода в СТЯ является предрасполагающим фактором к развитию расстройства ФБС. Более того, имеется сообщение о развитии расстройства ФБС непосредственно после установки первого электрода в СТЯ (Piette T. et al., 2007). Наш собственный опыт также говорит об увеличении случаев расстройства ФБС после проведения электростимуляции СТЯ (Красаков И.В. и др., 2015).

Следует отметить, что расстройство ФБС крайне редко, но все же встречается и при других нейродегенеративных заболеваниях (не связанных с синуклеинопатией), однако важным отличием является тот факт, что расстройство ФБС в этих случаях развивается на продвинутых стадиях заболевания и ни в коем случае не предшествует основному заболеванию (Voeve V.F., 2010). Вероятно, это связано с неизбежным повреждением стволовых структур, участвующих в генерации ФБС во время прогрессирующего нейродегенеративного заболевания.

Купирование умеренно выраженных проявлений расстройства ФБС требуется не всегда, однако в любом случае необходимо обезопасить от травматизма как самого пациента, так и его близких. Терапия расстройства ФБС требует дифференцированного подхода в зависимости от наличия и выраженности у пациента когнитивных нарушений. Для терапии расстройства ФБС у пациентов без выраженных когнитивных нарушений предложено два основных препарата: клоназепам и мелатонин (Auroga R.N. et al., 2010). Клоназепам оказывает более выраженный симптоматический эффект, однако его применение связано с высоким риском развития побочных эффектов, таких как сонливость, падения, снижение концентрации внимания и другие когнитивные нарушения. В связи с этим, мелатонин является препаратом выбора у пациентов с высоким риском развития данных осложнений. Ранее нами было проведено сравнительное исследование по оценке эффективности терапии нарушений сна мелатонином и клоназепамом у пациентов с болезнью Паркинсона без деменции (Литвиненко И.В. и др., 2012). При сравнении показателей ПСГ-исследования на фоне терапии двумя препаратами было выявлено статистически значимое сокращение ФБС сна у пациентов, получавших клоназепам, в то время как при терапии мелатонином длительность этой фазы увеличивалась по сравнению с исходными значениями. Это показывает, что мелатонин является более физиологичным препаратом по сравнению с клоназепамом при терапии данной патологии. Отдельного внимания заслуживает вопрос терапии расстройства ФБС у больных с БП, осложненной деменцией. Нами был показан высокий терапевтический потенциал ингибиторов ацетилхолинэстеразы в коррекции нарушения поведения в ФБС, а также снижении выраженности дневной сонливости как по результатам опросников, так и полисомнографического исследования (Литвиненко И.В. и др., 2011; Литвиненко И.В., 2012).

Таким образом, нарушения сна являются важным симптомом нейродегенеративных заболеваний, которому зачастую уделяется неоправданно мало внимания практикующими неврологами. Диагностика расстройств сна и, в первую очередь, фазы быстрого сна должна проводиться как при первичном осмотре пациента, так и в процессе дальнейшего лечения и динамического наблюдения. Особенно это необходимо при обследовании пациентов с синуклеинопатией. В частности, выявление расстройства ФБС у пациентов с паркинсонизмом позволяет не только определиться с диагнозом, но и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания.

1. Иллариошкин С.Н., Федотова Е.Ю., Червяков А.В., Павлов Э.В., Тимербаева С.Л., Иванова-Смоленская И.А.. Проблемы диагностики дистонического тремора. *Нервные болезни*. 2011; (2): 40-43.
2. Красаков И.В., Литвиненко И.В., Тихомирова О.В. Нарушение фазы быстрого сна на фоне глубокой стимуляции головного мозга при болезни Паркинсона. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015; 4 (52): 47-51.
3. Литвиненко И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012; (2): 100-105.
4. Литвиненко И.В. Эссе о дрожательном параличе. Дж. Паркинсон. Перевод с английского Селиховой М.В. СПб.: ВМА; 2010.
5. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журн. неврол. и психиатр*. 2011; (9): 37-42.
6. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама. *Журн. неврол. и психиатр*. 2012; (12): 26-30.
7. Amara A.W., Watts R.L., Walker H.C. The effects of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; (4): 15–24.
8. Arnulf I., Bejjani B.P., Garma L., Bonnet A.M. Improvement of sleep architecture in PD with subthalamic nucleus stimulation. *Neurology*. 2000; (55): 1732 – 1734.
9. Aurora R.N., Zak R.S., Maganti R.K. Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD). *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010; (6).
10. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013; 20(1): 16-34.
11. Boeve B.F. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; (1184): 15-54.
12. Braak H., Del T.K. Nervous system pathology in sporadic Parkinson. *Neurology*. 2008; 70 (20): 1916–1925.
13. Cicolin A., Lopiano L., Zibetti M., Torre E., Tavella A. Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on sleep architecture in parkinsonian patients. *Sleep Med*. 2004; (5): 207-210.
14. Fenelon G., Mahieux F., Huon R. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain*. 2000; 123 ( Pt 4): 733-45.
15. Gagnon J.F., Vendette M., Postuma R.B. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2009; 66 (1): 39-47.
16. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
17. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
18. Iranzo A., Fernandez-Arcos A., Tolosa E. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*. 2014; 9(2): e 89741.
19. Iranzo A., Valldeoriola F., Santamaría J., Tolosa E., Rumià J. Sleep symptoms and polysomnographic architecture in advanced Parkinson's disease after chronic bilateral subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; (72): 661-664.
20. Kim Y.E., Jeon B.S., Paek S.H., Yun J.Y., Yang H.J. Rapid eye movement sleep behavior disorder after bilateral subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2015; (22): 315–319.

21. Kotagal V., Albin R.L., Mueller M.L.T.M. Symptoms of Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder are Associated with Cholinergic Denervation in Parkinson Disease. *Ann Neurol.* 2012; (71): 560-568.
22. Morrison A.R., Mann G.L., Hendricks J.C. The relationship of excessive exploratory behavior in wakefulness to paradoxical sleep without atonia. *Sleep* 1981; (4): 247-257.
23. Munhoz R.P., Teive H.A. REM sleep behaviour disorder: How useful is it for the differential diagnosis of parkinsonism? *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2014; (127) 71–74.
24. Nihei Y., Takahashi K., Koto A. REM sleep behavior disorder in Japanese patients with Parkinson's disease: a multicenter study using the REM sleep behavior disorder screening questionnaire. *J Neurol.* 2012; 259(8): 1606-1612.
25. Piette T., Mescola P., Uytendhoef P., Henriët M., Vanderkelen B. A unique episode of REM sleep behavior disorder triggered during surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2007; (253): 73 – 76.
26. Postuma R.B., Arnulf I., Hogl B., Iranzo A., Miyamoto T., Dauvilliers Y. A singlequestion screen for rapid eye movement sleep behavior disorder: A multicenter validation study. *Mov Disord* 2012; 27(7): 913– 916.
27. Postuma R.B. Prodromal Parkinson's disease – Using REM sleep behavior disorder as a window. *Parkinsonism and Related Disorders.* 2014; Jan; 20 Suppl 1: 1-4.
28. Postuma R.B., Gagnon J.F., Vendette M., Charland K., Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; (79): 1117 – 1121.
29. Postuma R.B., Bertrand J.A., Montplaisir J. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord.* 2012; 27(6): 720-726.
30. Schenck C.H., Boeve B.F., Mahowald M.W. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013; 14(8): 744-748.
31. Schenck C.H., Boeve B.F. The strong presence of REM sleep behavior disorder in PD: clinical and research implications. *Neurology.* 2011; 77(11): 1030-1032.