

НАРУШЕНИЕ ФАЗЫ БЫСТРОГО СНА НА ФОНЕ ГЛУБОКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

Красаков И.В., Литвиненко И.В.

ВмедА им. С.М. Кирова, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

Внедрение электростимуляции глубоких структур головного мозга (deep brain stimulation (DBS)) произвело революцию в терапии болезни Паркинсона (БП). В настоящий момент данный вид лечения признан как эффективный и безопасный, существенно улучшающий качество жизни пациентов. Основной хирургической мишенью при БП является субталамическое ядро (СТЯ), постоянная электростимуляция которого улучшает как моторные, так и немоторные проявления БП [1].

Существует достаточное количество работ, в которых показано, что электростимуляция СТЯ у пациентов, страдающих БП, приводит к улучшению качества ночного сна (в основном за счет снижения ночной гипоксинемии), а также снижению дневной сонливости (в связи с уменьшением дозы принимаемых дофаминергических препаратов). Однако число наблюдений в данных работах не превышало 10-11 больных, что не позволяет считать полученные результаты достоверными.

Среди нарушений сна, встречающихся при БП, особое место занимает нарушение фазы быстрого сна (ФБС), которое встречается у 60% пациентов. Диагностика и коррекция данного расстройства важны в связи с наличием прямой корреляции степени выраженности нарушения ФБС, когнитивных нарушений и галлюцинаций у пациентов, страдающих БП [2].

Учитывая анатомическое расположение субталамических ядер, можно предположить, что их стимуляция теоретически не способна привести к развитию нарушения ФБС или ухудшить течение данного расстройства. Однако повседневная практика, с учетом увеличения числа прооперированных пациентов, доказывает обратное. Все чаще мы сталкиваемся с появлением жалоб у пациентов и их родственников на развитие двигательного возбуждения и криков по ночам после проведения электростимуляции СТЯ. При этом коррекция дофаминергической терапии и очередная настройка стимулятора не дают положительного результата. Предложенные меры медикаментозной коррекции (мелатонин, клоназепам) также не приводят к купированию симптоматики.

Патогенез развития нарушения ФБС связан с патологией ядер ствола головного мозга. В 2007 г. В.Ф. Воеве предположил, что существует две группы нейронов, ответственных за контроль фазы быстрого сна у человека: генерирующие (REM-on) и блокирующие (REM-off).

К REM-on нейронам относятся, в том числе, холинергические педункулопонтинные и латеродорзальные ядра покрышки, снижение активности которых может приводить к нарушению генерации фазы быстрого сна. Это предположение подтверждается работой R.L. Albin et al., в которой с помощью позитронно-эмиссионной томографии обнаружено снижение активности педункулопонтинных ядер у больных с нарушением ФБС.

В 2007 г. проведено исследование, в котором при помощи трактографии было показано, что субталамическое ядро имеет реципрокное взаимодействие с педункулопонтинным ядром, регулирующим ФБС. При этом субталамическое ядро имеет подобные педункулопонтинному ядру связи с корой больших полушарий, базальными ганглиями, мозжечком и спинным мозгом.

Более того, в 1995 г. были доказаны связи субталамического ядра с холинергическими латеродорзальными ядрами покрышки и ядрами шва. Таким образом, доказано наличие непосредственной связи СТЯ с ядрами, вовлеченными в генерацию ФБС, что подтверждает возможность развития нарушения ФБС при их глубокой стимуляции.

T.A. Piette et al. указывают на возникновение нарушения ФБС непосредственно после установки первого электрода в СТЯ. Так, 56-летний пациент с акинетико-ригидной формой БП моментально заснул сразу после установки электрода в левое субталамическое ядро, и его сон сопровождался двигательным возбуждением. Электроэнцефалограмма, полученная в течение часа после развития данного расстройства, соответствовала критериям ФБС, однако, на электромиограмме, полученной с подбородочной мышцы, отсутствовала характерная для этой стадии сна атония. Эпилептической активности выявлено не было. Пациент продолжал спать в течение двенадцати часов и после пробуждения предъявлял жалобы на кошмары, в которых он якобы избил до смерти своего внука. Выполненные компьютерная и магнитно-резонансная томографии исключили возможные геморрагическое или ишемическое внутриоперационные повреждения. Полисомнография, проведенная спустя 7 суток, не выявила признаков нарушения ФБС. Через две недели пациенту была проведена установка второго электрода в правое субталамическое ядро, прошедшая без особенностей. Авторы предположили, что в процессе установки электрода происходит повреждение волокон, отвечающих за генерацию ФБС, находящихся в непосредственной близости с СТЯ.

Результаты наиболее крупного известного нам исследования, посвященного определению взаимосвязи электростимуляции СТЯ и нарушением ФБС, были опубликованы в 2015 г. учеными Кореи. В исследование было включено 90 пациентов, страдающих болезнью Паркинсона (40 мужчин и 50 женщин). Проведено интервьюирование пациентов и ухаживающих за ними лиц. Среди обследованных пациентов нарушение ФБС выявлено у 47 пациентов (52,2%) еще до проведения электростимуляции. Через год после проведенной операции отмечалось достоверное увеличение числа пациентов с нарушением ФБС среди обследованных ($p < 0,001$), данное расстройства

было выявлено у 69 (76,6%) пациентов. В течение года после операции нарушение ФБС впервые развилось у 16 пациентов, при этом у 4 пациентов – незамедлительно после операции. Из 47 пациентов, имевших данную патологию до операции, расстройство сохранялось у 46 пациентов, у одного пациента произошел регресс симптоматики. Однако у 13 пациентов из 46 выраженность симптоматики значительно снизилась. Среди 16 пациентов с заново развившимся нарушением ФБС четверо получали препараты, потенциально способные приводить к данным расстройствам (трициклические антидепрессанты, бензодиазепиновые анксиолитики). У пациентов с вновь возникшим нарушением ФБС отмечалось более значимое улучшение двигательных симптомов и достоверное снижение суточной дозы леводопы по сравнению с пациентами без данного расстройства.

Таким образом, можно предположить, что более точная установка электрода в СТЯ является предрасполагающим фактором к развитию нарушения ФБС. Данная гипотеза в очередной раз заставляет задуматься о наличии связей субталамического ядра с центрами регуляции ФБС, а, следовательно, и о том, что в патологический процесс при нарушении ФБС вовлечены не только структуры нижней части ствола головного мозга.

Несмотря на наличие данных об отрицательном влиянии глубокой электростимуляции на ФБС, N. Nishida et al. представили результаты собственного исследования по оценке влияния данной операции на качество сна у пациентов, страдающих БП, которые говорят об обратном. При помощи шкалы оценки качества сна при БП и полисомнографического исследования они показали субъективное улучшение эффективности качества сна, а также восстановление нормальной архитектуры сна и процентного содержания ФБС. Кроме того, ими было показано достоверное увеличение содержания ФБС с физиологической атонией.

Авторы предполагают, что улучшение качества сна у прооперированных пациентов происходило за счет трех механизмов: снижения выраженности ночной акинезии, снижения дозы дофаминергических препаратов, а также за счет непосредственной стимуляции субталамического ядра.

Безусловно, вклад электростимуляции СТЯ в развитие нарушения ФБС требует дальнейшего изучения. Что же касается терапии данного расстройства сна у пациентов, страдающих БП, перенесших операцию, к сожалению, рекомендованные способы терапии [3] показывают малую эффективность. Так, у наблюдаемых нами пациентов, страдающих БП, не отмечалось снижение выраженности симптоматики при назначении мелатонина. Даже при увеличении дозы мелатонина до 6 мг перед сном, прием препарата в течение месяца не приводил к снижению выраженности симптоматики ни у одного пациента. Прием клоназепама приводил к купированию данной патологии, однако применяемая доза была значительно выше, чем в сопоставимой группе пациентов без перенесенного оперативного вмешательства и максимально достигала 4 мг перед сном, что было сопряжено с развитием побочных эффектов.

Отсутствие эффекта от проводимой «классической» терапии нарушения ФБС также позволяет предположить возможность наличия иного механизма развития данной патологии на фоне электростимуляции СТЯ, который может заключаться в снижении активации холинергических REM-оп нейронов ствола мозга.

Ранее нами [2, 4] были опубликованы результаты исследования, в котором была доказана эффективность коррекции нарушения ФБС ингибиторами ацетилхолинэстеразы у пациентов, страдающих БП, осложненной деменцией. По нашему мнению, данный подход может рассматриваться в качестве альтернативного при развитии нарушения ФБС после проведения электростимуляции вне зависимости от наличия или отсутствия нарушений когнитивных функций у пациентов, страдающих БП. В настоящее время нами начато исследование в данном направлении.

Таким образом, проведение глубокой стимуляции субталамического ядра может влиять на архитектуру сна у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона. Недостаточное количество исследований в этой области и их противоречивость не позволяют нам однозначно трактовать это влияние. На практике мы отмечаем увеличение частоты встречаемости нарушения ФБС у пациентов с выполненной глубокой стимуляцией СТЯ. Подход к терапии нарушения ФБС на фоне глубокой стимуляции у пациентов, страдающих БП должен отличаться от стандартного в связи с низкой эффективностью клоназепама и мелатонина. Наличие данных о взаимосвязи СТЯ с холинергическими ядрами, вовлеченными в генерацию ФБС, позволяет рассматривать ингибиторы ацетилхолинэстеразы как перспективный метод терапии.

Литература

1. Гамалея, А.А. Электростимуляция глубоких структур головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях. Принципы программирования / А.А. Гамалея [и др.] // Нервные болезни. – 2012. – №4. – С. 55-62.
2. Литвиненко, И.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111, №9. – С. 37-42.
3. Литвиненко, И.В. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсона: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепама / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, №12. – С. 26-30.
4. Литвиненко, И.В. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина / И.В. Литвиненко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 2. – С. 100-105.