

М.Г. Полуэктов

Кафедра нервных болезней ФППО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, Москва

Нарушения сна в практике невролога

Нарушения сна тесно связаны как с болезнями нервной системы, так и с психическими расстройствами, однако пациенты с такими расстройствами предпочитают обращаться за помощью именно к неврологам. В повседневной клинической практике чаще всего встречается синдром инсомнии, характеризующийся различными нарушениями сна и последующего дневного бодрствования. Менее распространенным, но имеющим важное клиническое значение вследствие серьезного воздействия на сердечно-сосудистую, нервную системы является синдром обструктивного апноэ сна. Характерными неврологическими заболеваниями являются синдром беспокойных ног и расстройство поведения в быстром сне, а также нарколепсия, главными проявлениями которой служат нарушения ночного сна и дневного бодрствования.

Ключевые слова: сон, нарушения сна, инсомния, апноэ во сне, нарколепсия.

Контакты: Полуэктов Михаил Гурьевич polouekt@sleepmed.ru

Sleep disorders in neurological practice

M.G. Poluektov

Department of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Sleep disorders are closely associated with both nervous system diseases and mental disorders; however, such patients prefer to seek just neurological advice. Insomnia is the most common complaint in routine clinical practice. It is characterized by different impairments in sleep and daytime awakening. Obstructive sleep apnea syndrome is less common, but more clinically important because of its negative impact on the cardiovascular and nervous systems. The common neurological disorders are restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder, as well as narcolepsy, the major manifestations of which are impaired nocturnal sleep and daytime awakening.

Key words: sleep, sleep disorders, insomnia, sleep apnea, narcolepsy

Contact: Poluektov Mikhail Guryevich polouekt@sleepmed.ru

Наиболее часто пациентов с нарушениями сна наблюдают неврологи и психиатры. Это связано с тем, что процесс сна является одновременно функцией ЦНС и особой формой психической деятельности. Неудивительно, что болезни ЦНС и психические расстройства часто сопровождаются развитием различных расстройств сна. Так, в госпитальной неврологической популяции частота выявления нарушений сна варьирует от 40 до 83% в зависимости от формы основной патологии [1].

Нарушения сна входят в клиническую картину практически любого психического расстройства, однако в повседневной клинической практике пациенты с жалобами на нарушения сна чаще обращаются к неврологу. С одной стороны, это может быть обусловлено недоверием к психиатрической специальности вообще, так как постановка диагноза психического расстройства ассоциируется в массовом сознании с поражением в правах и социальной изоляцией, с другой — у некоторых больных с психическими расстройствами складывается особое представление о каузальной роли нарушения сна в развитии всех проявлений их заболевания, соответственно, они заинтересованы лишь в нормализации сна и считают достаточным обратиться к неврологу.

Наиболее распространенной формой расстройства сна является **инсомния** — синдром, проявляющийся нарушением инициации, поддержания, консолидации или качества сна, несмотря на достаточные время и условия для сна, и сопровождающийся различными нарушениями дневной де-

ятельности. Последствия плохого ночного сна при инсомнии могут выражаться в виде усталости, нарушения внимания, сосредоточения или запоминания информации, социальной дисфункции, расстройства настроения, раздражительности, дневной сонливости, снижения мотивации и инициативности, склонности к ошибкам за рулем и на работе, мышечного напряжения, головной боли, нарушений деятельности желудочно-кишечного тракта, обеспокоенности состоянием своего сна [2, 3].

Источником нарушения сна при инсомнии считается преобладание активирующих мозговых влияний (гиперактивация) в течение суток. У таких больных повышены симпатическая активность, уровень секреции адренокортикотропного гормона и кортизола, потребление кислорода организмом и глюкозы мозгом. Причиной развития этих изменений являются либо когнитивные и эмоциональные факторы (постоянное беспокойство о своем сне, дисфункциональные убеждения в отношении своего сна, неумение «переключаться» с дневных забот), либо биологические (нарушение обмена моноаминов, профиля суточной секреции мелатонина) [4].

Инсомния в 1,5 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и в 2 раза чаще у пожилых людей старше 75 лет по сравнению с лицами среднего возраста. Нарушения сна наблюдаются в большинстве случаев у лиц с низким социально-экономическим статусом и уровнем образования, у неработающих или работающих по сменному графику. При психиче-

ских заболеваниях или хронических болевых синдромах сон нарушается у 50–75% пациентов. Обсуждается наличие генетической предрасположенности к развитию инсомнии, которая, по данным популяционных исследований [5], отмечается в 37,2% случаев при расстройствах сна, связанных со стрессом, после исключения влияния таких факторов, как возраст, пол, рабочее расписание и психические нарушения.

В общей популяции чаще всего встречается *адаптационная инсомния* — нарушение сна на фоне острого стресса, конфликта или изменения окружения. В этих случаях можно выделить конкретный фактор, начало воздействия или усиление которого вызвало развитие нарушения сна. Среднегодовая распространенность адаптационной инсомнии среди взрослых оценивается в 15–20%, однако к врачу такие пациенты обращаются редко, предпочитая справляться «своими силами».

Чаще всего адаптационная инсомния разрешается самопроизвольно, после окончания действия стрессовых факторов. При длительном стрессе больные, как правило, не обращаются к врачу, а самостоятельно применяют безрецептурные лекарственные средства. Показано, что назначение снотворных во время действия стрессового фактора позволяет минимизировать его влияние на структуру сна и ускорить нормализацию вегетативных функций [6]. Применяют как неселективные бензодиазепиновые снотворные препараты (феназепам, диазепам, алпразолам), так и более современные небензодиазепиновые лиганды ГАМКА-хлоридного рецепторного комплекса (зопиклон, золпидем, залеплон). Также на 3–5 дней можно назначить блокатор центральных гистаминовых H_1 -рецепторов — доксиламин.

Психофизиологическая инсомния — расстройство соматизированного напряжения и приобретенных нарушающих сон ассоциаций, приводящих к ухудшению ночного сна и снижению эффективности дневного бодрствования. Ключевым свойством этой формы инсомнии является формирование «боязни сна», точнее, «боязни не заснуть» в определенных ситуациях, чаще в привычном спальном месте. Соматизированное напряжение нарастает в вечерние часы, когда пациент пытается «заставить» себя спать, что приводит к усугублению нарушения сна и усилению беспокойства на следующий вечер. Это наиболее распространенная первичная форма инсомнии, она диагностируется у 12–15% пациентов сомнологических центров.

В лечении психофизиологической инсомнии ведущая роль отводится когнитивно-поведенческой терапии, включающей разъяснение пациенту правил гигиены сна и причин его нарушения (когнитивная терапия), и модификации режима сна (поведенческая терапия), например, ограничение пребывания в постели в течение ночи с последующим нарастанием «давления сна» и более успешным сном в следующие ночи.

Инсомния при нарушении гигиены сна обычно развивается у подростков или пожилых людей. У первых нарушения сна возникают на фоне избыточной вечерней активности, препятствующей засыпанию. Наиболее частыми нарушениями являются игра на компьютере перед сном, просмотр возбуждающих телепередач, разговоры по телефону. Вследствие этого время засыпания значительно увеличивается, а утром возникают трудности с пробуждением. У людей старших возрастных групп наиболее распространенным нарушением гигиены сна являются дневные засыпания, частично удовлетворяющие точную потребность в сне и «отнимающие» соответствующее время у ночного сна. Распространенность этой формы инсом-

нии оценивается в 1–2% среди подростков и молодых взрослых людей. Лечение сводится к установлению четкого распорядка дня и соблюдению правил гигиены сна.

Парадоксальная инсомния — расстройство, при котором имеются жалобы на значительные нарушения сна, не соответствующие объективной картине сна и степени дневной дисфункции. Чаще всего больные рассказывают, что «совсем не спят» десятки лет. Тем не менее, несмотря на жалобы, обычно они успешно продолжают выполнять свои производственные и социальные функции. Частота этой формы инсомнии у пациентов сомнологических центров составляет 5%.

Для диагностики и успешного лечения парадоксальной инсомнии обязательно проведение ночного полисомнографического исследования, объективизирующего картину сна. Обычно величина истинных показателей ночного сна отличается от предъявляемой больным в 1,5 раза. Для коррекции этой формы первичной инсомнии необходимы изменение дисфункциональных (мешающих пониманию истинной природы расстройства) убеждений в отношении своего сна и соблюдение режима и гигиены сна.

Инсомния при болезнях внутренних органов и нервной системы наиболее часто возникает при остеоартрозе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, холестиците. Доказательством вторичного характера инсомнии при этих расстройствах является возникновение нарушения сна после развития основного заболевания или одновременно с ним, изменение выраженности нарушений сна при флуктуации клинической картины заболевания. При хронической сосудистой мозговой патологии расстройства сна обычно носят комплексный характер и обусловлены возрастом больных, изменением окружения, психологическим состоянием, местом поражения нервной системы, наличием коморбидных расстройств, применяемыми препаратами.

При нарушениях сна, остро развивающихся на фоне ухудшения основного заболевания, оправдано курсовое (1–4 нед) назначение снотворных средств (зопиклон, золпидем, залеплон). Показана эффективность препаратов мелатонина при нарушениях сна у больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью (дисциркуляторной энцефалопатией). В 2011 г. проведено открытое несравнительное мультицентровое исследование терапевтической эффективности и переносимости мелаксена (Юнифарм Инк.) при нарушениях сна по типу инсомнии у таких пациентов. В исследовании участвовало 22 российских центра, под наблюдением находилось 2062 пациента. Мелаксен назначали в дозе 3 мг на ночь в течение 24 дней. Уже через 2 нед лечения средняя субъективная оценка сна увеличилась с патологического до пограничного уровня. Пациенты отмечали значительное уменьшение числа ночных пробуждений, времени засыпания, увеличение общей продолжительности сна и качества утреннего пробуждения. В течение следующих 10 дней лечения наблюдалось дальнейшее улучшение субъективно оцениваемых показателей сна, достигших нормальных значений. Сделан вывод о высокой эффективности и безопасности мелаксена при лечении больных хронической церебральной сосудистой недостаточностью с инсомнией [7].

Инсомния при приеме лекарственных и других препаратов (форма лекарственной зависимости) связана с длительным приемом снотворных препаратов при нарушениях сна. К этой группе относятся и разнообразные нарушения сна при алкоголизме. Чаще всего феномены привыкания и за-

висимости развиваются при длительном приеме бензодиазепиновых препаратов (феназепам, алпразолам, диазепам) и средств, содержащих производные барбитуровой кислоты (валокордин, реладорм).

Главной проблемой лечения этой формы инсомнии является немедленное развитие синдрома отмены при попытке «убрать» снотворный препарат или заменить его на более слабый. При этом наблюдаются резкое усиление нарушений сна, тревога, раздражительность, сенсорная гиперчувствительность и разнообразные вегетативные нарушения: сердцебиение, потливость, одышка. Для преодоления синдрома отмены снотворные препараты, вызвавшие зависимость, отменяют очень медленно, заменяя их либо препаратом другой химической группы (например, Z-препаратами), либо седативными антидепрессантами. Важную помощь в преодолении зависимости оказывают визиты к врачу, который проводит рациональную психотерапию и контролирует соблюдение правил гигиены сна.

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС, пиквикский синдром) — патологическое состояние, при котором во время сна возникают множественные остановки дыхания обструктивного характера, сопровождающиеся эпизодами снижения уровня насыщения крови кислородом (десатурация). Клиническими проявлениями данного состояния являются: громкий храп; замечаемые посторонними остановки дыхания во время сна; жалобы пациента на ночные пробуждения с ощущением нехватки воздуха, утреннюю головную боль, ощущение «невыспанности» по утрам, дневную сонливость. Диагноз подтверждается, когда при полисомнографическом исследовании определяется 5 и более апноэ обструктивного характера за 1 ч сна.

Причиной развития синдрома является сужение просвета верхних дыхательных путей (ВДП) или снижение их сопротивления, вызываемое различными факторами. Наиболее часто (в 2/3 случаев) при СОАС у взрослых отмечается ожирение. При этом жировая ткань откладывается в латеральных парафарингеальных клетчаточных пространствах, инфильтрирует подслизистую основу стенок глотки, изменяет поперечное сечение просвета ВДП. Другие факторы, способствующие развитию СОАС, — патология носо- или ротоглотки (искривление носовой перегородки, увеличение язычка и мягкого нёба, глоточных миндалин), вызванное эндокринопатиями сужение дыхательных путей при акромегалии и гипотиреозе. Множественные обструктивные апноэ во сне могут развиваться на фоне приема алкоголя, барбитуратов, бензодиазепиновых снотворных препаратов, поэтому лицам с подозрением на наличие СОАС следует с осторожностью назначать седативные и снотворные средства [8].

Часто множественные обструктивные апноэ сна выявляются у больных инсультом. В госпитальной популяции 36% больных инсультом имели диагноз СОАС по сравнению с 18% лиц группы сравнения без сосудистой мозговой патологии [9]. По данным зарубежных авторов, распространенность СОАС у больных инсультом составляет от 50 до 70% [7]. Развитие апноэ при этой форме патологии связывают как с непосредственным повреждением мотонейронов, участвующих в поддержании просвета ВДП (при поражении ствола мозга), так и с нарушением их координированной деятельности при полушарных поражениях. Кроме того, большую роль играют возрастные изменения ВДП и сопутствующая патология.

Другие заболевания нервной системы, сопровождающиеся поражением мотонейронов, участвующих в процессах поддержания просвета ВДП во время сна, также могут сопровождаться эпизодами обструкции. Часто выявляется СОАС у больных бульбоспинальной амиотрофией Кеннеди, болезнью Паркинсона, Шая — Дрейджера, дистрофической миотонией. При этих формах патологии важная роль отводится нарушению координированной сократительной активности мышц-дилататоров ВДП в цикле вдоха — выдоха. Описаны случаи обструктивных апноэ во сне при таких заболеваниях, как рассеянный склероз, западный конский энцефалит, сирингомиелия, опухолевые и паранеопластические поражения ЦНС, болезнь Альцгеймера, некоторых формах миопатий и миастении [8].

Для лечения СОАС применяют этиотропный и патогенетические подходы. Рекомендуется по возможности устранить причину СОАС, если ее удастся выявить или предположить. Получены превосходные результаты в отношении уменьшения числа обструктивных апноэ во сне на фоне снижения избыточной массы тела с помощью диеты или иных методов. По данным одного из метаанализов [10], при снижении массы тела на 9—18% удавалось добиться уменьшения индекса апноэ — гипопноэ на 30—75%. Главным недостатком различных диет, используемых для снижения массы тела, является ее восстановление после окончания курса лечения и, соответственно, возврат к тому же уровню дыхательных нарушений. Этиотропная терапия неврологической патологии (насколько это возможно) нередко сопровождается улучшением показателей дыхания во сне при восстановлении после инсульта [11], назначении препаратов для лечения миастении.

Основным методом терапии СОАС является создание постоянного положительного давления в дыхательных путях во время сна через носовую (чаще всего) маску (СИПАП-терапия). При правильном подборе давления воздуха эффективность этого метода крайне высока — пациент практически сразу же ощущает исчезновение симптомов сонливости, утренней головной боли, перестает задыхаться и вставать в туалет ночью. С течением времени отмечаются положительные сдвиги лабораторных (уровень соматотропного гормона, инсулина, катехоламинов и глюкокортикоидов) и инструментальных (уровень артериального давления) показателей. Недостатком такой терапии является ее «поддерживающий», а не излечивающий характер — через несколько дней после прекращения использования прибора все симптомы и проявления СОАС возобновляются. Поэтому пациенты должны использовать прибор в течение всей жизни, 5—7 раз в неделю. Приверженность к данному виду лечения составляет 75—80% [8].

Альтернативным вариантом лечения СОАС является проведение операции, направленной на уменьшение количества мягких тканей в области носо- и ротоглотки. Наиболее распространенным вариантом такой операции является увулопалатофарингопластика, при которой удаляют язычок, часть мягкого нёба и нёбные миндалины. Однако это лечение малоэффективно при выраженном ожирении и тяжелой форме СОАС. По данным М.А. Сohn [12], 50% снижения числа апноэ — гипопноэ удалось достичь лишь у 40—75% оперированных пациентов.

Более редкий метод лечения СОАС — использование специальных приспособлений (репозиционеры), которые вставляют в рот перед сном. Эти приспособления либо удерживают

живают нижнюю челюсть в слегка выдвинутом положении (мандибулярные репозиционеры), либо позволяют языку высовываться вперед при неплотно сомкнутых зубах (удерживатели языка), обеспечивая увеличение язычного дыхательного пространства. Подбор вида ротовых приспособлений требует квалифицированной ортодонтической помощи и нескольких полисомнографических исследований. Лекарственное лечение СОАС в настоящее время не применяется за исключением возможности добавления психостимулянтов (модафинила) для коррекции остаточной сонливости на фоне СИПАП-терапии или использования репозиционеров. При легких формах СОАС, вызванных сезонным аллергическим ринитом, эффективны назальные глюкокортикоиды.

Синдром беспокойных ног (СБН) — сенсомоторное расстройство, характеризующееся сильными неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое (чаще в вечернее и ночное время) и вынуждают больного совершать облегчающие их движения, что приводит к нарушению сна [3, 13].

СБН впервые описал Т. Виллис в 1672 г. Шведский невролог К. Экбом представил подробную клиническую картину и диагностические критерии этого состояния и дал ему наименование «синдром беспокойных ног».

По данным популяционных исследований, распространенность СБН среди взрослого населения составляет 5–10%, в азиатских странах — 0,1–0,7%, однако только в трети случаев симптомы возникают чаще, чем 2 раза в неделю. Большинство пациентов обращаются за медицинской помощью в связи с проявлениями этого расстройства в возрасте после 40 лет. Женщины страдают данным заболеванием в 1,5 раза чаще.

Различают первичный (идиопатический) и вторичный СБН. Первичный СБН возникает в отсутствие какого-либо другого неврологического или соматического заболевания. На его долю приходится более половины всех случаев синдрома. Как правило, он характеризуется более ранним началом (проявляется в первые три десятилетия жизни), может иметь наследственный характер. Риск проявления СБН у родственников первой линии в 3–6 раз выше, чем в общей популяции.

Причина развития большинства вторичных форм СБН — дефицит железа в головном мозге. Симптомы СБН могут появиться или утяжелиться и на фоне применения различных медикаментов, таких как нейролептики, трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, препараты лития, метоклопрамид, блокаторы кальциевых каналов, кофеин.

По мнению ряда исследователей, ведущую роль в патогенезе идиопатических и части приобретенных форм СБН играет дисфункция нисходящих диэнцефально-спинальных дофаминергических путей, источником которых служит группа нейронов, расположенных в каудальном отделе таламуса и перивентрикулярном сером веществе среднего мозга. Эта система регулирует прохождение сенсорной импульсации через спинной мозг и, возможно, сегментарные механизмы двигательного контроля. Другая дофаминовая проекция направлена в супрахиазмальные ядра и гипоталамус, отвечающие за циркадные ритмы. Эта же система имеет проекции в задние рога спинного мозга, промежуточно-латеральные тракты, модулирующие сенсорное восприятие. Максимальное проявление симптомов СБН совпадает по времени с суточным снижением уровня дофамина.

Появление симптомов СБН при наличии дефицита железа объясняют важной ролью, которую играет железо в качестве основного кофактора синтеза дофамина в ЦНС.

Клиническая картина СБН характеризуется избыточной двигательной активностью (навязчивые побуждения к движению) и субъективными патологическими ощущениями, которые тесно связаны между собой. Эти симптомы могут локализоваться в любой части ног: бедрах, голених, стопах, но чаще отмечаются в дистальных отделах. В тяжелых случаях беспокойство охватывает и руки.

Сенсорные симптомы чаще не имеют болезненного характера, хотя всегда бывают крайне тягостными и неприятными, описываются больными как покалывание, жжение, подергивание, действие разряда электрического тока, шевеление под кожей, ползание мурашек, дрожь и т.д., треть пациентов характеризуют эти ощущения как болевые. Парестезии обычно возникают с обеих сторон, но могут быть и асимметричными. Специфическим проявлением СБН является зависимость возникновения неприятных ощущений и побуждений к движению от двигательной активности. Симптомы возникают и усиливаются в состоянии покоя. Больные обычно отмечают ухудшение в положении сидя или лежа, особенно при засыпании. Возникает ограничительное поведение — избегание посещения кинотеатров, концертов, длительных поездок.

Особенность СБН — очевидные циркадные изменения выраженности симптомов. Симптомы нарастают или усиливаются к вечеру или в ночные часы (максимально с полуночи до 4 ч утра) и уменьшаются или исчезают полностью в утреннее время. С развитием заболевания характерный суточный ритм может сглаживаться, и симптомы могут возникать перманентно.

При проведении полисомнографического исследования у больных СБН выявляется увеличение числа характерных двигательных паттернов — так называемых периодических движений конечностей. Эти движения сопровождаются эпизодами электроэнцефалографических активаций и пробуждениями, что нарушает естественное течение сна и является одной из причин неудовлетворенности ночным сном и дневной сонливости.

Первичная форма СБН наблюдается в течение всей жизни, со временем выраженность симптомов нарастает. Могут отмечаться ремиссии длительностью от нескольких дней до нескольких лет, во время которых симптомы значительно ослабевают или исчезают, однако через некоторое время они появляются вновь и усиливаются с течением времени. Ухудшение состояния может наступить при интенсивных физических нагрузках, стрессовых ситуациях, приеме различных лекарственных средств, кофеин-содержащих продуктов. Отмечено, что СБН, возникший в возрасте до 45 лет, характеризуется медленным прогрессированием, незначительной выраженностью симптомов, при появлении его в более позднем и пожилом возрасте отмечаются быстрое прогрессирование и более тяжелое течение.

Лечебная тактика зависит от причин заболевания (идиопатический или вторичный синдром) и выраженности клинических проявлений. При вторичном СБН терапия направлена в первую очередь на коррекцию первичного заболевания, однако и при симптоматических формах синдрома также наблюдается эффект дофаминимитической терапии. Необходимо исключить препараты, которые могут

быть причиной развития СБН, ограничить прием кофеин-содержащих продуктов, алкоголя, уменьшить курение.

Основой лечения СБН являются неэрготиновые агонисты дофаминовых рецепторов — прамипексол (0,125–0,75 мг/сут) и ропинирол (0,25–1,5 мг/сут). При недостаточном эффекте назначают препараты леводопы 50–500 мг/сут.

При неэффективности дофаминергических препаратов, возникновении эффекта «аугментации» (усиление симптомов) применяют габапентин 300–2400 мг/сут. Как препарат первого выбора это противосудорожное средство используют при болевых и невропатических формах СБН.

В тяжелых случаях, при неэффективности других способов лечения, оправдано назначение опиоидов (кодеин 15–60 мг, трамадол 50–400 мг, оксикодон 5 мг на ночь), однако их использование значительно ограничено из-за риска развития зависимости. Клоназепам (0,5–2,0 мг) ранее применялся при СБН легкой и средней степени тяжести, однако и его использование ограничено риском развития привыкания и дневной сонливости.

При выявлении дефицита железа (уровень ферритина <45 мг/л) эффективным оказывается заместительное лечение препаратами железа (325 мг сульфата железа с 100–200 мг/сут витамина С) дважды в день натощак.

Расстройство поведения в быстром сне (РПБС) — редкая форма парасомнии, интересна для невролога тем, что исключительно тесно связана с такими заболеваниями, как синуклеинопатия (болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, множественная системная атрофия). Определяется это расстройство как необычное поведение, возникающее в фазе быстрого сна, которое может приводить к травмам или нарушению сна [3].

Сами пациенты отмечают яркие, необычной живости сновидения, полные движения, насилия, из-за которых они внезапно пробуждаются, причем могут оказаться при этом в неудобном положении, вдали от своей постели и даже получить травму. Окружающие во время такого эпизода могут наблюдать упорядоченную активность: говорение, гримасничанье, удары руками и ногами, попытки встать и т. д. Глаза спящего в это время остаются закрытыми, во время эпизода не бывает хождения во сне, что отличает РПБС от снохождения.

РПБС страдают преимущественно мужчины старше 50 лет. Распространенность заболевания в общей популяции составляет 0,38%, среди лиц старших возрастных групп — 0,5%. РПБС выявляется у трети больных с впервые диагностированной болезнью Паркинсона и у 90% больных множественной системной атрофией. В 2005 г. было предложено внести РПБС в диагностические критерии деменции с тельцами Леви. Также это нарушение сна может проявляться при инсульте, нарколепсии, приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Течение заболевания неуклонно прогрессирующее, причем РПБС может проявляться за десятилетия до появления клинической симптоматики неврологического заболевания — у 2/3 больных с диагнозом РПБС в среднем через 13 лет развивалась клиническая картина болезни Паркинсона.

Диагноз РПБС устанавливают на основании следующих клинических данных: 1) наличие необычных форм поведения, вероятно связанных с содержанием сновидений; 2) наличие периодов повышения тонуса поперечнополосатых мышц во время фазы быстрого сна, документированно-

го полисомнографией; 3) отсутствие эпилептиформной активности на ЭЭГ во время быстрого сна.

Лечение РПБС — благодарное занятие, так как у 90% пациентов отмечается положительный эффект небольшой дозы клоназепама (0,5–2,0 мг), принимаемой за 30 мин до сна. В резистентных случаях применяют прамипексол, леводопу, мелатонин, имипрамин. Вызванные приемом лекарств эпизоды РПБС прекращаются после отмены соответствующего средства. РПБС, ассоциированное с дегенеративными заболеваниями нервной системы, может произвольно завершиться в ходе прогрессирования основной болезни.

Нарколепсия с катаплексией — классическая модель неврологического заболевания, основным клиническим проявлением которого является нарушение процессов сна и бодрствования. Это заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся избыточной сонливостью, обычно сопровождающейся катаплексией и другими феноменами, связанными с быстрым сном (паралич сна и гипнагогические галлюцинации) [3, 14].

В 1877 г. К. Вестфаль описал семейную форму нарколепсии, а в 1880 Ж.Б. Желино предложил первую концепцию возникновения нарколепсии, рассматривая ее как форму невроза.

Наиболее выраженным и инвалидизирующим проявлением заболевания являются приступы императивной дневной сонливости. Пациенты чувствуют нарастание сонливости, которой не могут противостоять, и засыпают. Проснувшись через несколько десятков минут, они чувствуют себя «освежившимися», однако через 1–2 ч сонливость вновь нарастает. Она проявляется во время монотонной или неинтересной деятельности, в состоянии покоя.

Возможно возникновение «атак сна», когда развитие приступа и засыпание происходят в течение нескольких секунд во время деятельности, не способствующей этому (разговор, прием пищи, вождение автомобиля). Если сонливость значительно выражена, но пациент сопротивляется засыпанию, возможно возникновение «автоматического поведения», когда больной выполняет привычную деятельность, но не осознает этого и после окончания приступа сонливости не помнит об этом.

Другим уникальным проявлением нарколепсии являются приступы внезапной потери мышечного тонуса — катаплексии, — возникающие при переживании сильных эмоций, чаще почему-то положительных. Возможны приступы как генерализованной мышечной слабости, из-за которой пациент «валится как подкошенный», так и парциальной, когда, например, нарушается речь, или опускается нижняя челюсть, или голова «падает» на грудь. Приступы длятся от нескольких секунд до нескольких минут и проходят самостоятельно. В редких случаях переживание сильных эмоций может приводить к развитию катаплектического статуса — приступа мышечной слабости, длящегося несколько минут. Дыхательная мускулатура при этом не затрагивается.

Другими характерными симптомами нарколепсии являются паралич сна, гипнагогические и гипнапомпические галлюцинации и нарушения ночного сна. Гипнагогические галлюцинации — яркие ощущения, возникающие при засыпании, которые проявляются реалистичными образами присутствия в комнате другого человека, прикосновений, звуков и т. д. Длится это состояние несколько секунд или минут. Гипнапомпические галлюцинации — такого же рода, но воз-

никают сразу после пробуждения. Повторяющиеся эпизоды гипнапомпических или гипнагогических галлюцинаций наблюдаются у 40–80% больных нарколепсией с катаплексией.

Паралич сна – преходящее ощущение невозможности двигаться или говорить, также возникающее при засыпании или пробуждении пациента с нарколепсией. Длится это состояние несколько минут и часто сочетается с галлюцинаторными переживаниями. Эпизоды паралича сна отмечаются также у 40–80% больных.

Около половины больных нарколепсией указывают на нарушение ночного сна в виде частых ночных пробуждений и трудностей засыпания после них.

Распространенность нарколепсии с катаплексией составляет 0,03–0,16% в общей популяции и колеблется в зависимости от региона и этнического состава населения. Низкая распространенность этого заболевания отмечается в Израиле, высокая – в Японии. Мужчины и женщины страдают одинаково часто. Обычно заболевание начинается во второй декаде жизни, хотя возраст его дебюта может варьировать от 4 до 70 лет.

Предполагается, что в развитии заболевания играют роль наследственные (генетические) и ненаследственные факторы. Так, у одного или более близких родственников больного нарколепсией такие же нарушения были выявлены в 1,5–20,8% случаев. Часто у больных нарколепсией с катаплексией находят определенный тип антигенов гистосовместимости (HLA) – DR2/DRB1*1501 и DQB1*0602.

В настоящее время возникновение большинства случаев нарколепсии с катаплексией объясняют аутоиммунным поражением орексиновых (гипокретиновых) нейронов гипоталамуса. Подтверждением аутоиммунного характера заболевания может служить ассоциация с определенными антигенами гистосовместимости, связь с предшествующим инфекционным заболеванием или иммунизацией, наличие повышенного уровня СРБ в плазме крови. Гибель гипокретиновых нейронов сопровождается снижением уровня гипокретина-1 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) у большинства (90%) больных нарколепсией с катаплексией.

Несмотря на яркую клиническую картину, для подтверждения диагноза требуется ночное полисомнографическое исследование с последующим множественным тестом латенции сна. Во время ночного исследования у пациентов с нарколепсией обнаруживаются очень быстрое засыпание (менее 10 мин) и раннее начало фазы быстрого сна (менее чем через 20 мин после засыпания). Дневной тест также позволяет зарегистрировать значительное уменьшение среднего времени засыпания (8 мин и менее) и несколько (не менее 2) эпизодов раннего начала быстрого сна.

В некоторых случаях для подтверждения диагноза нарколепсии с катаплексией требуется определение уровня гипокретина-1 в ЦСЖ (≤ 110 пкг/мл).

Выделяют еще две клинические формы нарколепсии – нарколепсию без катаплексии и вторичную нарколепсию. **Нарколепсия без катаплексии** составляет около 10% всех форм нарколепсии. У таких пациентов снижение уровня гипокретина-1 в ЦСЖ находят значительно реже (в 10–20% случаев), что подразумевает сохранность основного числа гипокретин-продуцирующих нейронов. При **вторичной нарколепсии** с катаплексией характерные клинические симптомы появляются на фоне очевидного основного заболевания: опухоли или саркоидоза гипоталамуса, рассеянного склероза, инсульта, паранеопластического синдрома, болезни Нимана – Пика. Вторичная нарколепсия без катаплексии описана при черепно-мозговой травме, рассеянном склерозе, миотонической дистрофии, синдроме Прадера – Вилли, болезни Паркинсона и множественной системной атрофии.

При лечении нарколепсии используют поведенческий и фармакологический подход. Поведенческий подход включает соблюдение правил гигиены сна, установление строгого режима для обеспечения его максимального качества. Важным немедикаментозным средством уменьшения сонливости являются «запланированные засыпания»: обычно пациент знает, когда у него возникает наиболее выраженная сонливость, и планирует свою деятельность так, чтобы иметь возможность в это время поспать 20–30 мин, после чего он может сохранять достаточный уровень бодрости в течение 1,5–3 ч. Противодействовать нарастающей дневной сонливости можно также с помощью физических упражнений.

Отмечена высокая эффективность в предотвращении приступов катаплексии имипрамина (75 мг/сут), в меньшей степени – венлафаксина (75–50 мг/сут) и флуоксетина (10–40 мг/сут). Препараты, эффективно снижающие уровень дневной сонливости, в нашей стране недоступны. К ним относятся модафинил и оксидат натрия (натрия гидроксидбутират). Ограниченной эффективностью при сонливости и катаплексии при нарколепсии обладают селегилин (20–40 мг/сут) и атомоксетин (1,2 мг/кг в сутки).

Спектр нарушений сна значительно шире упомянутых пяти клинических состояний – в Международной классификации представлено около 90 различных расстройств. Однако в реальной клинической практике неврологу чаще всего приходится сталкиваться именно с описанными формами расстройств сна, в связи с чем ему необходимо иметь четкое представление об их диагностике и лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полуэктов М.Г., Русакова И.М., Левин Я.И. Оценка распространенности нарушений сна среди больных неврологического стационара. Журн неврол и психиатр 2009;109(4):59–62.
2. Левин Я.И., Ковров Г.В., Полуэктов М.Г. и др. Инсомния, современные диагностические и лечебные подходы. М.: Медпрактика-М, 2005;115 с.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill.: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
4. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. J Clin Sleep Med 2007;3(Suppl 5):S7–10.
5. Lichstein K.L., Daniel T.J., McCrae C.S. et al. Insomnia: Epidemiology and Risk Factors. In: Principles and practice of sleep medicine. M.H. Kryger, T.Roth, W.C. Dement (eds). 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.
6. Стрыгин К.Н. Влияние стрессов разной модальности на цикл сон–бодрствование здорового человека. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
7. Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Бойко А.Н. и др. Результаты российского мультицентрового исследования эффективности и безопасности мелаксена (мелатонин) для лечения нарушений сна у пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточ-

ностью. Журн неврол и психиатр 2012;112(9):26–31.

8. Вейн А.М., Елигулашвили Т.С., Полуэктов М.Г. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение. М.: Эйдос Медиа, 2002;310 с.

9. Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелёв И.Ю. и др. Расстройства дыхания во сне при мозговом инсульте. Инсульт 2002;5:22–6.

10. Strobel R.J., Rosen R.C. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. Sleep 1996;19(2):104–15.

11. Parra O., Arboix A., Bechich S. et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. Am J Crit Care Med 2000;161:375–80.

12. Cohn M.A. Surgical treatment in sleep apnea syndrome. In: Abnormalities of Respiration During Sleep. E.C. Fletcher (ed.). Orlando: Grune and Stratton, 1986;117–40.

13. Montplaisir J., Allen R.P., Walters A. et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Principles and practice of sleep medicine. M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (eds). 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.

14. Mignot E. Narcolepsy: Pathophysiology and genetic predisposition In: Principles and practice of sleep medicine. M.H. Kryger, T. Roth, W.C. Dement (eds). 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders, 2011.

Д.С. Данилов

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» Минздрава России, Москва

60 лет антипсихотическим средствам (к вопросу об их классификации)

Описаны наиболее важные периоды истории создания антипсихотических средств. Проанализирована правомерность современных принципов классификации нейролептиков. Обосновано значение различных классификаций для индивидуального выбора терапии психических расстройств.

Ключевые слова: антипсихотические средства, история создания, классификация, психические расстройства, шизофрения.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Данилов clinica2001@inbox.ru

60th anniversary of the design of antipsychotics (on their classification)

D.S. Danilov

S.S. Korsakov Psychiatry Clinic, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

The paper describes the most important periods in the history of the design of antipsychotics. It analyses whether the current principles in the classification of neuroleptics are appropriate. There is evidence that different classifications are of importance for the individual choice of a therapy option for mental disorders.

Key words: antipsychotics; history of design, classification, mental disorders, schizophrenia.

Contact: Dmitry Sergeevich Danilov clinica2001@inbox.ru

Среди значимых для психиатрии XX в. событий революционным стало активное развитие психофармакотерапии. Последовательное введение в практику с конца 40 – 50-х гг. различных классов психотропных средств кардинально изменило судьбу большинства больных и их семей. Если не принимать во внимание появление в 1903 г. барбитуратов, применение которых теперь носит лишь симптоматический характер, и в 1949 г. солей лития, использующихся у ограниченного числа пациентов, первенство психофармакологического подхода принадлежит антипсихотическим средствам¹. Синтез хлорпромазина и первые описания его терапевтических эффектов в 1950–1952 гг. положили начало «нейролептической эре» с чередой событий, значение кото-

рых трудно переоценить (табл. 1). Психиатры получили возможность эффективного патогенетического (особенно при шизофрении) и симптоматического (при органических психозах, психопатиях, болезнях зависимости, неврозах и др.) воздействия на проявления психических расстройств. Это привело к резкому сокращению объема стационарной и расширению возможности оказания амбулаторной помощи. Создание нейролептиков способствовало появлению других классов психотропных средств (трициклические антидепрессанты²) и прогрессу в области изучения этиологии и патогенеза психических заболеваний (открытие нейромедиаторов, создание нейротрансмиттерных гипотез патогенеза шизофрении, изучение генов, ответственных за функциони-

¹Другие классы психотропных средств (антидепрессанты, транквилизаторы, ноотропы и т.д.) были введены в клиническую практику позже.

²Выявление у хлорпромазина антипсихотического эффекта привело к активному изучению в середине XX в. психофармакологических свойств соединений, структурно сходных с фенотиазинами. Одним из них был имипрамин. Однако клинические испытания показали, что он обладает не антипсихотической, а антидепрессивной активностью. Позже подобный путь прошел нейролептик клозапин. Первоначально предполагалось, что он будет обладать антидепрессивной активностью из-за схожести его строения с трициклическими антидепрессантами. Однако исследования показали наличие у него не антидепрессивного, а антипсихотического эффекта.