

Нарушения сна при нейродегенеративных заболеваниях

Нодель М.Р.

ПМГМУ им. И.И. Сеченова,

Российский научно-клинический геронтологический центр, Москва

Нарушения сна и бодрствования являются характерными проявлениями большинства нейродегенеративных заболеваний, встречаясь в среднем в 1.5-3.5 раза чаще, чем в аналогичной возрастной популяции или при других хронических заболеваниях [1-2].

Клиническая значимость этих нарушений во многом определяется негативным влиянием на качество жизни больных, а также близких и/или ухаживающего персонала [3-5]. Так, по нашим данным, ухудшение ночного сна – один из ведущих симптомов болезни Паркинсона (БП), в большей степени снижающий качество жизни больных с ранними и развернутыми стадиями заболевания, чем двигательные симптомы [6].

Роль дневной сонливости при нейродегенеративных заболеваниях нередко недооценивается. Между тем, у пациентов с сонливостью определена большая степень нарушений повседневной активности, иммобилизации [7]. В нашей работе показана связь данного симптома с ухудшением социальных аспектов качества жизни (ослаблением социальных контактов, коммуникативных возможностей) у пациентов с БП [6]. Сонливость представляет собой потенциальную опасность для жизни в ситуациях, требующих повышенного внимания. В частности, показано, что у большинства пациентов с постоянной выраженной дневной сонливостью отмечаются эпизоды засыпаний у водителей [8].

Своевременное выявление нарушений сна и бодрствования, оценка их характера может способствовать ранней диагностике нейродегенеративных заболеваний, прогнозированию особенностей их дальнейшего течения, более эффективной терапии.

Основной спектр нарушений сна и бодрствования при нейродегенеративных заболеваниях включает инсомнию, парасомнии, дневную сонливость. Ухудшение качества ночного сна и дневного бодрствования может быть обусловлено циркадианными расстройствами, нарушениями дыхания (апноэ) во сне, синдромом «беспокойных ног». Наиболее значимое влияние на повседневную активность пациентов оказывает инсомния. В большинстве случаев она представлена фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). При этом значительно снижается общая продолжительность и эффективность сна (отношение времени сна ко времени нахождения в постели). Снижению длительности сна приводят частые ночные и ранние утренние пробуждения. Постсомнические расстройства характеризуются утренней сонливостью, недостаточной удовлетворенностью качеством ночного сна [1-2, 4, 9].

Характерной парасомнией для нейродегенеративных заболеваний-синуклеинопатий (БП, деменции с тельцами Леви-ДТЛ, мультисистемной атрофии) является синдром нарушения поведения (СНП) во сне с быстрыми движениями глаз (СБДГ) – СНП-СБДГ. Этот синдром проявляется двигательной и речевой активностью, связанной с содержанием сновидений, вследствие отсутствия физиологического торможения мышечного тонуса в фазу СБДГ. При СНП-СБДГ обычно отмечаются ищущие, хватательные движения, крики, удары кулаками или ногами, падения с кровати [10].

При циркадианных расстройствах наблюдаются ранние утренние пробуждения, повышенная сонливость ранним вечером, нерегулярность цикла сон-бодрствование, отсутствие продолжительного ночного сна с частыми короткими засыпаниями в течение дня [11]. Апноэ во сне при нейродегенеративной патологии, в отличие от соответствующей возрастной популяции, может не сопровождаться изменением индекса массы тела [11].

Проявления дневной сонливости при нейродегенеративных заболеваниях неоднородны. Так, она может быть постоянной в течение дня (перманентная сонливость), усиливаясь в ситуациях, не требующих высокой психической и физической активности (после приема пищи, во время отдыха, при поездках в транспорте), облегчается после дневного сна. Другим ее проявлением являются непродолжительные («непредвиденные, внезапные») засыпания во время повседневной активности (пароксизмальная сонливость), возникающие без ощущения предшествующей сонливости или на фоне ее кратковременного появления. Такие короткие засыпания нередко возникают в ситуациях, требующих поддержки активного внимания – во время приема пищи, чтения, беседы, вождения автомобиля.

Патофизиология нарушений сна при нейродегенеративных заболеваниях многофакторна. Полагают, что результатом нейродегенерации является дисфункция структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования. Ключевыми структурами, поддерживающими сон, являются ГАМК-ергические нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса, которые ингибируются во время бодрствования активностью гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса. К компонентам восходящей активирующей системы относят серотонинергические нейроны дорзального ядра шва и норадренергические нейроны голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педункулопонтинного ядра и латеродорзального ядра покрышки ствола мозга, а также дофаминергические нейроны черной субстанции и покрышки мозга. Полагают, что нарушения сна и бодрствования обусловлены, в частности, дисфункцией множественных нейромедиаторных систем вследствие дегенерации ядер ствола мозга и структурно-функциональными нарушениями в

системе нисходящих связей нейронов гипоталамуса с дофаминергическими нейронами вентральной покрышки, а также нарушением восходящих стволово-таламо-кортикальных проекций [13].

Значимыми вторичными факторами, нарушающими сон, могут являться другие симптомы заболеваний – двигательные, сенсорные, нейропсихиатрические, нейроурологические; фармакотерапия. Так, у пациентов с БП частые ночные пробуждения могут быть обусловлены ночной и утренней гипокинезией, ригидностью, тремором, крампи, дистонией, а также недвигательными проявлениями – сенсорными (боль/парестезии) расстройствами, галлюцинациями, никтурией [4, 9, 14-15]. В качестве факторов риска инсомнии у пациентов с нейродегенеративной патологией рассматриваются сопутствующие депрессия и тревога. По нашим данным, у пациентов с БП прослеживается связь между депрессией и большей выраженностью не только ранних пробуждений, но и трудностей при засыпании [9]. Коморбидность депрессии и инсомнии может быть обусловлена общими нейротрансмиттерными нарушениями при нейродегенеративной патологии. Так, в частности, с дисфункцией серотонинергической системы в стволе мозга связывают сокращение длительности медленноволнового сна [16].

Выраженность и частота нарушений сна и сонливости, как правило, нарастают по мере увеличения продолжительности заболеваний и нарастания тяжести симптомов. В то же время эти нарушения могут проявиться уже на начальных стадиях БП или предшествовать другим клиническим симптомам нейродегенеративных заболеваний. СНП-СБДГ считается наиболее чувствительным и специфичным ранним предиктором БП и других синуклеинпатий. В ряде случаев эта парасомния опережает двигательные проявления БП на несколько лет (а иногда и десятилетий). У 50-80% с «идиопатическим» СНП-СБДГ в течение 10-12 лет развивается БП или другая синуклеинопатия (деменция с тельцами Леви или мультисистемная атрофия). Такая связь и очередность манифестации СНП-СБДГ и нейродегенераций могут быть объяснены более ранним поражением некоторых ядер ствола мозга (locus subcoeruleus, педункулопонтинного ядра, гигантоклеточного ретикулярного ядра) и нарушением их связей с лимбической системой, лобной корой, базальными ганглиями [17].

Однако, не только СНП-СБДГ, но и сонливость, инсомния также могут являться ранними предикторами последующего проявления нейродегенеративных заболеваний. В недавнем исследовании S. Sohail и соавт. [18] при клинико-морфологическом сопоставлении показана связь между фрагментацией сна у пожилых людей в общей популяции и обнаружением признаков нейродегенерации, патологии с тельцами Леви дофаминергических нейронов черной субстанции (по данным посмертной аутопсии). Согласно масштабному популяционному проспективному исследованию, наличие дневной сонливости у мужчин старше 40 лет повышает вероятность развития болезни Паркинсона в 3 раза через 7 лет [19].

Нарушения сна рассматриваются в настоящее время как один из факторов риска развития или ускорения прогрессирования болезни Альцгеймера (БА). Показано, что инсомния и апноэ во сне повышают риск развития умеренных когнитивных нарушений (УКН) и БА. Отмечено, что больных с апноэ во сне БА развивается в более молодом возрасте [20]. Субъективные и объективные показатели нарушений ночного сна при БА коррелируют со степенью накопления в коре головного мозга β -амилоида и уровня тау – протеина, β -амилоида в ликворе [21]. Патофизиологическая связь между нарушением сна и БА объясняется ролью медленной фазы сна в клиренсе внеклеточного β – амилоида, который накапливается во время бодрствования. Таким образом, снижение продолжительности сна способствует накоплению β -амилоида и прогрессированию БА. Связь между нарушением ночного сна и прогрессированием БА может также объясняться усугублением десинхронизации гиппокампаально-кортикального взаимодействия при сокращении медленной фазы сна. У здоровых пожилых людей именно во время медленной фазы сна осуществляется консолидация эпизодической памяти [2].

Диагностика нарушений сна и дневной сонливости имеет значение с позиции уточнения особенностей течения нейродегенеративных заболеваний, что может способствовать своевременной профилактике развития ряда симптомов и их возможных осложнений. В частности, отмечена ассоциация дневной сонливости, СНП-СБДГ с более быстрым присоединением постуральной неустойчивости и падений [22], прогрессированием когнитивных расстройств, развитием деменции [4], присоединением зрительных галлюцинаций при БП [12, 23-24]. По нашим данным парасомния-СНП-СБДГ ассоциирована с более быстрым прогрессированием сонливости, депрессии, никтурии [25-26]. При этом уточнено, что прогрессирование никтурии и дневной сонливости в виде приступообразных засыпаний днем характерно прежде всего для больных с ранним началом СНП-СБДГ до манифестации двигательных симптомов БП [26].

Оценка расстройств сна осуществляется качественными и количественными методами. Количественная клиническая оценка выраженности нарушений сна и потенциальных факторов, способствующих их развитию, проводится с помощью специализированных опросников и шкал. Объективизировать нарушения сна можно с помощью ПСГ – оценкой общей продолжительности и эффективности сна, латенции начала сна, архитектуры (представленности стадий), фрагментации сна, нарушений дыхания, СНП-СБДГ. Наиболее характерными нарушениями ночного сна при нейродегенеративных заболеваниях являются снижение его эффективности, а также фрагментация сна. Изменения длительности медленного сна и фазы сна с БДГ варьируют в разных исследованиях. Объективизация особенностей сна у пациентов с тяжелыми когнитивными нарушениями может быть перспективна с позиции оценки степени тяжести заболевания [27].

Программа лечения нарушений сна при разных нейродегенеративных заболеваниях разрабатывается индивидуально. Прием гипнотиков у пациентов в целом крайне нежелателен вследствие хронического характе-

ра нарушений сна, а также высокого риска усугубления когнитивных, постуральных нарушений. Альтернативой гипнотикам при хронической инсомнии у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями являются антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина с седативным эффектом (например, тразодон, миансерин). Терапия антидепрессантами может способствовать коррекции нарушений глубокого сна у пациентов с инсомнией. Однако следует учитывать возможность усугубления на фоне такой терапии синдрома «беспокойных ног», СНП-СБДГ.

пациентов с БП и ДТЛ в первую очередь должна анализироваться степень коррекции ночной гипокинезии. В случае ее недостаточности целесообразно повысить вечернюю дозу стандартного препарата, содержащего леводопу, а у пациентов с БП назначить препараты, усиливающие дофаминергический эффект терапии (энтакапон, ингибитор МАО-В). Коррекции ночных симптомов БП и улучшению сна способствуют АДР-прамипексол, ропинирол, ротиготин. Однако на фоне приема АДР дневная сонливость может усиливаться, в связи с чем препараты этой группы могут рекомендоваться пациентам с БП преимущественно для вечернего приема в виде стандартной лекарственной формы [28-31].

Улучшению сна вследствие уменьшения ночного возбуждения, галлюцинаций у пациентов с БП и ДТЛ могут способствовать ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) – донепизил, ривастигмин, галантамин. Показан эффект препаратов этой группы и при СНП-БДГ. Однако на фоне терапии АХЭ возможно сокращение медленной удлинение быстрой фаз сна, что может проявляться, наоборот, нарушением сна и кошмарными сновидениями [32-33]. При недостаточной эффективности АХЭ при ночной психотической симптоматике могут использоваться минимальные дозы атипичных нейролептиков (азалептина, кветиапина) на ночь, с особой осторожностью при ДТЛ.

Для коррекции нарушений сна и сонливости при нейродегенеративных заболеваниях может использоваться мелатонин. Показано положительное влияние мелатонина на нарушения сна и когнитивные функции у пациентов с начальной стадией болезни Альцгеймера [34]. Эффективность мелатонина при инсомнии у пациентов с БП и умеренно выраженными нарушениями ночного сна была подтверждена ранее в ходе небольших плацебо-контролируемых и открытых исследований [35-37]. Клинически значимый эффект терапии проявлялся в улучшении субъективного ощущения качества сна, снижении частоты и тяжести эпизодов нарушения засыпания, сокращении ночных пробуждений. Эффективность мелатонина при СНП-БДГ обосновывает его назначение при нейродегенеративных заболеваниях с парасомнией [36].

Нормализации цикла сон-бодрствование способствует реализация подходов поведенческой терапии: соблюдение правил гигиены сна, релаксационная терапия, фототерапия ограничение дневных засыпаний (особенно во второй половине дня) [38-39]. Доказана связь нарушений сна и дневной сонливости с иммобилизацией пациентов, поэтому усиление двигательной активности в течение дня является обязательной составляющей лечебной программы.

Литература

1. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1998 Nov;13(6):895-92.
- В. Guarnieri a F. Adorni b M. Musicco b I. Appollonio c E. Bonanni d P. Caffarra, et.al. Prevalence of Sleep Disturbances in Mild Cognitive Impairment and Dementing Disorders: A Multicenter Italian Clinical Cross-Sectional Study on 431 Patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33:50–58.
- Gallanger D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov Disord.* 2010 Nov 15;25(15):2493-500.
- Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2011;111(9):37-42.
- М.Р. Нодель. Утомляемость и инсомния при болезни Паркинсона: общие механизмы и пути коррекции. *Нервные болезни* 2015, N1; С.12-16.
- Нодель МР. Влияние нервно-психических нарушений на качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015;(1):20-5.
- Kotschet K., Johnson W., Mc Gregor S., Kettlewell J., Kyoong A., O'Driscoll D. M., Turton A. R., Griffiths R. I., Horne M.K. Daytime sleep in Parkinson's disease measured by episodes of immobility. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2014 Jun;20(6):578-83.
- Suzuki K, Miyamoto T, Miyamoto M, et.al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2008 ; 15;271(1-2):47-52.
- М.Р. Нодель, Н.Н. Яхно, Ю.В. Украинцева, В.Б. Дорохов. Инсомния при болезни Паркинсона и ее влияние на качество жизни пациентов. *Неврологический журнал.* 2014;4:19-27.
- Arnulf I. REM sleep behavior disorder: motor manifestations and pathophysiology. *Mov Disord.* 2012 May;27(6):677-89.
11. Comella C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview. *Mov Disord.* 2007 Sep;22 Suppl 17:S367-73. doi: 10.1002/mds.21682.
- Нодель М.Р., Шевцова К.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии. *Неврологический Журнал.* 2017;2:57-63.
- Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла сон-бодрствование – сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия.* 2013;3:193-206.
- М.Р.Нодель, И.М.Русакова, Н.Н.Яхно. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2010. N 2:19-25.

Кулуа Т.К., Фёдорова Н.В. Ночные нарушения при болезни Паркинсона и подходы к их коррекции. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;(12):63-6.

Ковальзон В.М. Системные механизмы «бодрствования-сна». В кн. Основы сомнологии. Москва: Бином; 2011. С. 69-88.

Iranzo A., Molinuevo JL, Santamagna J, Serradell M, Martin MJ, Valldeoriola Fet.al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5:572-577.

Sohail S., Yu L, Schneider JA, Bennett DA, Buchman AS, Lim ASP.et.al. Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2017 Dec;32(12):1729-1737.

Ross GW, Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18 Suppl 1:S199-202.

Suh SW.Sleep and cognitive decline: A prospective nondemented elderly cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Apr 1;197(7):855-856.

Vanderheyden WM., Vanderheyden WM, Lim MM, Musiek ES, Gerstner JJ *Neurosci. Alzheimer's Disease and Sleep-Wake Disturbances: Amyloid, Astrocytes, and Animal Models.*2018 Mar 21;38(12):2901-2910.

Spindler M., Gooneratne N.S., Siderowf A., et.al. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinsons disease. *Park. Dis.*2013;3:387-391.

Postuma R.B., Bertrand J-A., Montplaisir J., et.al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinsons Disease. *Mov Disord.* 2012; 6:720-726.

Pacchetti, C., Manni, R., Zangaglia, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et.al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1439-1448.

М.Р. Нодель, Ю.В.Украинцева, Н.Н.Яхно. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2015; 6:28-34.

Нодель М.Р., Украинцева Ю.В., Яхно Н.Н. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз и никтурия при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2017;9:15-27. Ковров Г.В.

Методы диагностики расстройств сна. В кн. Краткое руководство по клинической сомнологии М.2018:272(43-49).

Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013 Jan;20(1):5-15.

Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: treatment for the non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011 Oct;26 Suppl 3:S42-80.

Videnovic A. Management of Sleep Disorders in Parkinsons Disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2017 May;32(5):659-668.

Нодель М.Р., Ковров Г.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона: подходы к лечению и профилактике. *Неврология. Нейропсихиатрия.Психосоматика.* 2017; 4:88-94.

И.В.Литвиненко. Нарушения сна и памяти, ацетилхолин при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, применение пролонгированной формы галантамина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2012;4(2):100-105.

И. В. Литвиненко, И. В. Красаков, Г. Н. Бисага, Д. И. Скулябин, И. Д. Полтавский. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* Спецвыпуски. 2017;117(6): 3-7.

34.Wade AG, Farmer M, Harari G. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Clinical Interventions in Aging.* 2014;9:947-61.

Medeiros C.A., Carvalhede de Bruin P.F., Lopes L.A., et.al. Effect of exogenous melatonin on sleep and motor dysfunction in PD. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J.Neurol.* 2007;254(4):459-469.

И. В. Литвиненко, И. В. Красаков, О. В. Тихомирова. Расстройства сна при неосложненной деменцией болезни Паркинсо-

на: результаты контролируемого сравнительного исследования применения мелатонина и клоназепам. *Журнал неврологии и*

психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012;112(12): 26-30.

М.Р. Нодель. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона: комплексный подход к терапии. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.* 2012.; 1:43-48.

Yang H, Petrini M. Effect of cognitive behavior therapy on sleep disorder in Parkinson's disease in China: a pilot study. *Nurs Health Sci.* 2012 Dec;14(4):458-63. doi: 10.1111/j.1442-2018.2012.00711.x.

Nascimento CM, Ayan C, Cancela JM, et al. Effect of a multimodal exercise program on sleep disturbances and instrumental activities of daily living performance on Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int.* 2014 Apr;14(2):259-66. doi: 10.1111/ggi.12082. Epub 2013 May 6.