

ВЫВОДЫ

1. Клинико-полиграфическое исследование нарколепсии показало ее неоднородность. Две формы заболевания, условно обозначаемые как "моносимптомная" и "полисимптомная" на основании наличия или отсутствия дополнительных симптомов нарколептической пентады (катаплексии, гипнагогических галлюцинаций, катаплексии засыпания и пробуждения), достаточно четко разделяются по клинической симптоматике и структуре ночного и дневного сна. Вместе с тем различия между этими формами нарколепсии не носят абсолютного характера, поскольку в отдельных звеньях патогенеза расстройств бодрствования и сна они имеют общие черты.
2. Полиграфические исследования ночного и дневного сна также, как и исследования суточного ритма бодрствования и сна, показали увеличение у больных нарколепсией общей длительности сна. Выявились существенные нарушения количественной представленности обеих фаз сна и их внутренней организации. Характерным для полисимптомной формы нарколепсии является феномен "начального" "быстрого" сна и тенденция средних показателей к увеличению относительного содержания этой фазы сна. Обеим формам заболевания оказались присущи изменения соотношений между отдельными стадиями фазы "медленного" сна и увеличение представленности дремотных стадий. У части больных с полисимптомной формой нарколепсии отмечен полифазический характер сна, для всех их было характерно увеличение числа движений и пробуждений в ночном сне, что подтверждает большую типичность для этих больных нарушений ночного сна.
3. Сравнение полиграфической структуры ночного и дневного сна больных нарколепсией показало односторонненность сдвигов в них, что говорит о первичном характере и перманентности расстройств организации сна и не позволяет рассматривать дневную сонливость при этом заболевании как компенсацию нарушений ночного сна.
4. Выявленные качественные особенности полиграфической картины обеих фаз сна также указывают на расстройство их организации и взаимодействия. Особое значение имеют диссоциации фазических и тонических компонентов сна. Гиперпродукция фазичес-

Нарушения бодрствования и сна являются одной из актуальных проблем неврологии. Большой распространенность этих расстройств определяет социальную значимость проблемы. Возможность использования диссомнических синдромов в качестве клинических моделей для изучения физиологических закономерностей обеспечения базисных состояний организма — бодрствования и сна привлекает к ним внимание теоретиков. Практическое отсутствие во многих случаях рациональных методов терапии, необходимость поиска этих методов делают изучаемый вопрос актуальным для практики.

В настоящее время наблюдается интенсификация исследований в этой области, что связано с значительным прогрессом знаний о физиологических механизмах сна. Как известно, сон представляет собой сложное, активное состояние, разделяющееся на две основных фазы — фазу "медленного" сна (ФМС) и фазу "быстрого" сна (ФБС), называемых так в связи с их электроэнцефалографическими характеристиками. Они значительно различаются также по своим поведенческим, вегетативным, психологическим, электрофизиологическим, биохимическим и другим особенностям. В их организации принимают участие различные мозговые системы.

ФМС разделяется на несколько стадий (А, В, С, Д, Е), также имеющих свои электрофизиологические и соматические особенности и отличающихся различной поведенческой глубиной сна.

Такой подход ко сну как к активному, сложному состоянию ор-

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР
ИНСТИТУТ НЕВРОЛОГИИ

Др 217
2307

На правах рукописи

Н.Н. Яхно

НАРУШЕНИЯ БОДРСТВОВАНИЯ И СНА ПРИ
НАРКОЛЕПСИИ И ПИКВИКСКОМ СИНДРОМЕ
(клинико-полиграфическое исследование)

(№ 14762 - нервные болезни)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Редакционно-издательский отдел ВЗЭИС

Москва 1970

следования больных сравнивались с данными, полученными при полиграфической записи ночного сна 10 здоровых испытуемых в нашей лаборатории.

Анализ полиграфических записей проводился визуально по классификации *Loomis et al.* (1937, 1938) с включением в нее показателей ЭОГ, ЭМГ и добавлением ФБС.

Статистическая обработка материала производилась параметрическими и непараметрическими методами (В.Д. Урбах, 1963, А.А. Генин, Е.В. Гублер, 1969).

Нарколепсия

В большом числе работ отечественных и зарубежных авторов (*Yeineau*, 1877, *Westphal*, 1880, *Wilder*, 1935, С.А. Вендерович, 1933, С.Н. Давиденков, 1937, 1946, Н.А. Крышова, 1935, Р.А. Ткачев, 1933, 1948, 1963, А.И. Ватулина, 1952, М.И. Сандомирский, 1954, *Dalya Joss*, 1957, *Roth*, 1962, Е.А. Карапетян, 1963, А.М. Вейн, 1966) была подробно описана клиника этого заболевания. С внедрением в клиническую практику метода электроэнцефалографии было показано, что по ЭЭГ картине нарколептические приступы соответствуют, в основном, дремотным стадиям сна здоровых людей (*Jansen a Behnser*, 1940, *Dyrega Finley*, 1941, *Pond*, 1952, Маренина, 1952, *Dalya Joss*, 1957, *Roth*, 1962, Л.П. Лагаш, 1963, А.М. Вейн, 1966, Д.Х. Афанасьев, 1968 и др.). Вместе с тем ряд особенностей, в частности, необычная реакция на внешние стимулы, давали основание предполагать наличие качественной специфики нарколептического приступа. Эта особенность получила свое объяснение после обнаружения в структуре дневного нарколептического приступа большой предствленности ФБС (*Vogel*, 1960, *Passavant et al.*, 1964, 1967, 1969, *Hishikawa et al.*, 1965, *Gastaut et al.*, 1966, *Dement et al.*, 1966, М.Л. Райт, 1970 и др.). Были выявлены также особенности организации у этих больных и ночного сна (*Rechtschaffen et al.*, 1963, *Gastaut et al.*, 1966, *Suzuki*, 1966, *Passavant et al.*, 1965, *Berti-Ceroni et al.*, 1968 и др.).

организма очень важен при оценке сути гиперсомнических состояний, которые могут быть отражением повышенной активности собственно сомногенных систем или носить пассивный характер, являясь результатом поражения активирующих систем мозга, либо быть следствием комбинации обоих указанных факторов.

Основными задачами нашего исследования были клинико-электрофизиологическое изучение характера ночного и дневного сна и бодрствования при двух гиперсомнических состояниях — нарколепсии и пиквическом синдроме, уточнение их клинических особенностей и патогенеза, а также разработка адекватных путей лечения указанных клинических форм.

М а т е р и а л и м е т о д ы и с с л е д о в а н и я

Под нашим наблюдением находилось 25 больных нарколепсией и 11 больных с пиквическим синдромом. Все больные обследованы клинически и у 34 пациентов проведены исследования ночного и (или) дневного сна. Полиграфическое исследование сна как ночью, так и днем включало непрерывную многочасовую регистрацию следующих физиологических показателей: ЭЭГ — затылочное, теменное, лобное и лобно-затылочное или лобно-теменное отведения, электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ) мышц диафрагмы рта, ЭМГ. У ряда больных нарколепсией записывались электродермограмма (КТР по методике Тарханова) и пневмограмма (актограмма дыхания), у пациентов с пиквическим синдромом проводилась параллельная регистрация пневмограммы и спирограммы. Исследования ночного сна проводились обычно по 2-3 ночи подряд до лечения и 1-2 раза после лечения. Записи дневных засыпаний осуществлялись в I и II половинах дня, также до и после лечения. Полиграфические исследования ночного сна начинались в привычное для больных время отхода ко сну, заканчивались после их окончательного пробуждения. Всего проанализировано 104 ночных исследования (83 у больных нарколепсией и 21 у пациентов с пиквическим синдромом) и 116 дневных (74 — у больных нарколепсией и 42 — у пациентов с пиквическим синдромом). У трех больных нарколепсией проведены круглосуточные полиграфические исследования. Результаты ис-

ных) и моносимптомной формой заболевания (7 больных). При полисимптомной форме приступы сонливости носили более выраженный императивный характер, преобладали в I половине дня. У больных второй группы сонливость была менее императивна, в большей степени зависела от внешних условий, степени общего утомления и преобладала чаще в послеобеденные часы. Пациентам с моносимптомной формой заболевания не были присущи частые яркие сновидения в ночном и дневном сне, длительные бессонные периоды среди ночи, характерные для больных с полисимптомной нарколепсией. Для первых более типичными оказались трудные утренние пробуждения. Не выявилось различия между двумя группами больных по длительности заболевания.

Н о ч н о й с о н . Как видно из таблицы № I, отмечено статистически достоверное увеличение длительности ночного сна больных нарколепсией по сравнению со здоровыми испытуемыми. Одновременно имеет место увеличение времени бодрствования среди ночи у больных. Увеличение времени бодрствования идет параллельно с учащением пробуждений среди ночи, число которых у больных с полисимптомной нарколепсией было достоверно больше ($p = 0,05$), чем у здоровых. У больных увеличена также представленность дремотных стадий, причем если у пациентов с полисимптомной формой заболевания повышено содержание стадий "B", то при моносимптомной форме такое увеличение больше касается стадий "A". У пациентов с полисимптомной нарколепсией наибольшей редукции подвержена стадия "C" и в меньшей степени снижено содержание "дельта-сна" (стадии "Д" и "Е"). У больных с моносимптомной формой главным образом оказывается редуцированной стадия "Е", хотя суммарная представленность "дельта-сна" остается нормальной, что происходит вследствие увеличения у них удельного веса стадий "Д".

При сравнении средних данных по всей группе больных со здоровыми испытуемыми достоверные различия в представленности ФБС не выявляются. В то же время различия между двумя группами больных нарколепсией достигают статистически достоверных значений. Выявилось укорочение средней длительности отдельных эпизодов ФБС у больных нарколепсией, при этом сохранение нормальной представленности этой фазы сна и в ряде случаев ее превышение достигалось увеличением их числа за ночь.

Д а н н ы е к л и н и ч е с к о г о и с с л е д о -
в а н и я . Основной и иногда единственной жалобой больных бы-
ла дневная сонливость. Она носила непреодолимый пароксизмальный
характер. Частота приступов засыпания была различной — от еди-
ничных до нескольких десятков в день. Длительность их также
не была одинаковой и зависела от внешних условий: в спокойной
обстановке дневные засыпания могли длиться несколько часов, в
ситуации неблагоприятной для сна — были непродолжительны, но
возникали чаще.

Следующим по частоте симптомом была катаплексия, беспоко-
ившая 17 больных. Катаплектические приступы возникали чаще все-
го при волнениях, положительных эмоциях. Длительность их обычно
составляла около 1 минуты, частота колебалась от единичных до
50-70 раз в день. Связи их со степенью сонливости не выявлено.

Гипнагогические галлюцинации беспокоили 13 пациентов. Они
выражались в появлении у больных при засыпании галлюцинаторных
переживаний тактильного, зрительного, реже слухового характера.
Нередким в эти периоды было также ощущение качки, иногда про-
хождения электрического тока по телу. Гипнагогические галлюци-
нации отмечены чаще при засыпаниях ночью, в дневном сне они
встречались гораздо реже.

Катаплексии пробуждения отмечались у шестерых больных. Ка-
таплексия засыпания выявлена в одном случае. Ощущение больными
чувства обездвиженности иногда входило в структуру гипнагогиче-
ских галлюцинаций.

Нарушения ночного сна беспокоили 16 больных. При этом у 14
пациентов отмечены частые пробуждения, сочетавшиеся с длитель-
ными периодами бодрствования среди ночи у 6 из них, устраиав-
шие сновидения беспокоили 9 человек и 5 пациентов жаловались на
трудные утренние пробуждения.

Неврологическое исследование выявило у 9 пациентов гипота-
ламическую дисфункцию, у 11 больных имело место нарушение глазо-
двигательной функции, у 8 пациентов отмечена недостаточность
лицевого нерва по центральному типу. У 4 пациентов обнаружена
асимметрия сухожильных рефлексов и вторичный корешковый синдром.

На основании наличия или отсутствия дополнительных (помимо
сонливости) симптомов нарколептической пентады больные были раз-
делены на 2 группы: пациентов с полисимптомной формой (18 боль-

Таблица № 1

Сравнение характеристик ночного сна здоровых испытуемых и больных нарколепсией

	Здоровые испытуемые	Б о л ь н ы е					Р (отли- чие от здоровых)	Р (попа- дание)	Множественная форма	Р (отли- чие от здоровых)
		Р	Группа в целом	Полисимп- томная форма	Р (отли- чие от здоровых)	Р (попа- дание)				
Длительность сна (в мин.)	418	+	466	468	+			459		
Длительность бодрствования (в мин.)	10	+	30	35	+			17		
ст. "А"	5,6		8,4	7,3				11,7		+
ст. "В"	6,5	++	15,3	16,3	++	++		14,6		
ст. "С"	38,1	+	31,2	28,7	++	++		34,5		
ст. "D"	14,2		13,6	12,5				14,1		
ст. "E"	12,1	+	8,5	8,5				12,1		
"дельта-сна"	26,3		21,6	21,1	+			22,4		
ФБС	23,5		21,1	24,7		+		22,4		
ст. "А" (в мин.)	3,2		1,5	1,4		+		2,2		
ст. "В"	6,1		3,5	2,5		++		4,9		
ст. "С"	12,6	+	7,2	6,2	+	+		9,6		
ст. "D"	21,5		17,0	17,1				17,9		
ст. "E"	29,6		23,0	24,0				24,1		
ФБС	88,6		90,0	98,2				86,6		
Средняя длительность цикла (в мин.)	92,0		92,0	92,5				90,0		
Средняя длительность эпизодов "быстрого" сна (в мин.)	22,7	+	19,4	20,2	+			17,4		++
Число эпизодов "быстрого" сна	4,4	+	5,6	5,7	++			5,5		
Число "малых" движений	3,4		4,8	5,6	++	++		5,2		
Число "больших" движений	15		19	19				16,1		
Число пробуждений	8	+	11,4	13	+	++		10,4		+

Примечание: + - $p \leq 0,05$, ++ - $p \leq 0,01$

нарколепсией превосходит первых по удельному весу стадий "Е" и ФБС. Не обнаруживается больших различий между ними в представленности стадий "Д". Сравнение латентных периодов отдельных стадий ФМС и ФБС показало их укорочение у всех стадий в группе больных с полисимптомной формой нарколепсии. Раздельный анализ содержания различных фаз и стадий сна в дневном сне в I и II половинах дня показал, что в "вечерних" записях увеличивается содержание "дельта-сна" и укорачивается его латентный период. Для больных с полисимптомной формой нарколепсии это различие статистически достоверно соответственно 13,2% и 22,9% ($p = 0,05$).

Полиграфическое исследование в течение суток показало у всех трех пациентов увеличение времени сна, что связано, главным образом, со сном в дневное время. Его наибольшая длительность и максимальная суммарная представленность ФМС в течение суток отмечена у больного с моносимптомной формой нарколепсии. У больных с полисимптомной формой выявился дефицит отдельных стадий ФМС, при этом характер дефекта сна был аналогичным в дневное и ночное время. Увеличение удельного веса ФБС по отношению к общей длительности сна было обнаружено у одного из пациентов с полисимптомной формой заболевания. При сравнении распределения ФБС в течение суток оказалось, что в I половине (от 0 до 12 часов) содержится соответственно 74,4%, 78,6% и 67% ее общей длительности. Это различие между I и II половинами суток было следствием укорочения латентного времени эпизодов ФБС и их удлинения в первой половине суток. Максимум представленности глубокого "медленного" сна приходится на вечернее и ночное время (от 18 до 6 часов) — соответственно 79%, 66% и 71,4%, что показывает более тесную привязанность его к световому ритму.

Сравнение характера ночного и дневного сна у больных с нарколепсией показало значительное сходство их структуры, что говорит об истинном, постоянном характере дефекта и практически исключает возможность объяснения дневной сонливости компенсацией дефекта ночного сна.

Были обнаружены и качественные особенности полиграфической картины сна у больных нарколепсией. Среди них следует отметить повышенную продукцию у ряда больных альфа-ритма, иногда хорошую представленность в ФБС тета-ритма. Нередки были

взаимные переходы "сонных" веретен и веретен альфа-ритма. Ряд пациентов отличались бедностью представленности важных феноменологических признаков ФМС — К-комплексов, "сонных" веретен, высокоамплитудных медленных дельта-волн и т.д. Характерными были диссоциации между отдельными показателями полиграфической картины сна, главными из которых являются появления движений глаз на фоне сохраняющегося мышечного тонуса и ЭЭГ — признаков "медленного" сна и, наоборот, исчезновение ЭМГ-активности в ФМС.

У пациентов с полисимптомной формой заболевания оказалось значительно увеличенным общее число БДГ, которое достоверно превосходит данные больных с моносимптомной формой и здоровых испытуемых. Это зависело в некоторой степени от увеличения общей продолжительности ФБС у первых. Данное обстоятельство указывает на возможное усиление интенсивности фазических компонентов ФБС при полисимптомной нарколепсии, что может играть определенную роль в ее патогенезе.

Анализ динамики пульса, проведенный у 10 больных нарколепсией с использованием методики вариационной пульсографии не показал достоверных различий его частоты между "начальными" и последующими эпизодами ФБС у пациентов с полисимптомной формой заболевания. Не обнаружено также различий по данному параметру между "начальными" эпизодами ФБС, сопровождавшимися и не сопровождавшимися гипнагогическими галлюцинациями.

Исследование характера психической активности во время сна у больных с полисимптомной нарколепсией выявило повышенную эмоциональную насыщенность отчетов о сновидениях при пробуждении из ФБС. При этом не обнаружилось прямых коррелятов между этими характеристиками психической активности во сне и выраженностью спонтанных кожногальванических реакций. Отчеты при пробуждении из отдельных стадий ФМС если имели место, то характеризовались отсутствием эмоциональности и сюжетной бедностью. Отмечена связь между появлением гипнагогических галлюцинаций и "начальными" эпизодами ФБС.

Эффекты фармакологического воздействия. Сравнивались результаты курсового лечения ингибитором моноаминоксидазы ипраридом и препаратом психотонического действия, анорексантом фепраном (производное фенамина). Оба препарата давались больным по отдельности или

Сравнение распределения отдельных фаз и стадий сна в I и II половинах ночи показало, что увеличение дремотных стадий у больных нарколепсией имеет место в обеих половинах ночи. Дефицит стадии "С" у больных с полисимптомной формой нарколепсии возникает из-за ее выраженной редукции во II половине ночи. "Дельта-сон", особенно стадия "Е", оказывается представленной во II половине у больных в большей степени, чем у здоровых испытуемых, в то время, как в начале ночного сна глубокие стадии ФМС у первых резко редуцированы. ФБС имеет аналогичную динамику у больных и здоровых испытуемых.

Анализ латентных периодов первого появления отдельных стадий ФМС показал их укорочение у больных нарколепсией с достоверным отличием от здоровых испытуемых в отношении стадии "С" ($p = 0,05$) х). У больных нарколепсией отмечается также укорочение времени засыпания. Преждевременное начало ФБС имело место у 13 больных с полисимптомной формой нарколепсии. В большинстве случаев (в 17 ночах) ФБС наступала в первые 5 минут ночного сна. Важной особенностью является то обстоятельство, что во всех 22 ночах, где этот феномен появлялся, за исключением одной, "быстрый" сон опережал стадию "С".

Д и е в н о й с о н . Характерным феноменом дневного сна больных с полисимптомной формой нарколепсии было начало дневного сна с ФБС или ее преждевременное появление. У всех 14 больных этой группы, у которых в дневном сне имело место эта фаза, она начиналась преждевременно, максимум через 10 минут после засыпания. У обоих больных с моносимптомной нарколепсией, у которых в дневном сне зарегистрирована ФБС, она начиналась с нормальным латентным периодом.

Не было существенных различий в длительности дневного сна больных с поли- и моносимптомной формами заболевания. У больных с моносимптомной нарколепсией в большей степени представлены дремотные стадии и стадия "С". Группа больных с полисимптомной

х) В тех случаях, когда имело место преждевременное начало ФБС, из латентного времени следовавших за ней стадий ФМС вычиталась длительность этого эпизода "быстрого" сна. При сравнении длительности латентного периода ФБС принималось в этих случаях в расчет время наступления следующего, очередного эпизода этой фазы, также с вычетом длительности первого, внеочередного ее эпизода.

прекращались катаплексии, проходили гипнагогические галлюцинации и устрашающие сновидения. Только несколько пациентов отметили учащение пробуждений во время ночного сна.

Полиграфические исследования ночного сна, проведенные у II больных, показали увеличение дремотных стадий и уменьшение содержания ФБС в среднем до 19,2% ($p = 0,05$). При этом более выраженная ее редукция имела место в I половине ночи. Практически неизменными остались длительность ночного сна и время бодрствования так же, как и удельный вес отдельных стадий ФМС. Отмечено статистически достоверное увеличение латентного периода "дельта-сна" и ФБС. Преждевременное начало последней зарегистрировано в 4 случаях. Не выявлено значимого увеличения числа движений во сне и пробуждений.

Длительность дневных засыпаний была значительно укорочена, особенно в I половине дня. Уменьшилась представленность ст. "А" параллельно с увеличением ст. "В". Наряду с повышением удельного веса ст. "С" имела место редукция "дельта-сна", особенно стадий "Д". Резко уменьшено содержание ФБС (с 17,1% до 8,3%). Отмечено, как и ночью, некоторое увеличение времени засыпания и увеличение латентного периода всех стадий и фаз сна.

Сравнение эффекта этих препаратов показало, что более предпочтительным является фепранон. Оказывая более мягкое воздействие на структуру сна, он существенно больше улучшал субъективное состояние больных.

Результаты исследования нарколепсии показывают, что при этой форме гиперсомнического синдрома отсутствуют грубые расстройства функции систем, непосредственно обеспечивающих протекание обеих фаз сна и бодрствования. Поэтому есть серьезные основания предположить большое значение в патогенезе нарколепсии расстройства деятельности интегративных аппаратов мозга. Их поражение (органическое или функциональное) ведет к нарушению функционирования и правильного взаимодействия механизмов бодрствования и сна. Конкретно это может выражаться в гипсфонкции системы, обеспечивающей необходимый уровень бодрствования и активации гипногенных систем с нарушением их специфической взаимосвязи. При этом расстраивается динамическое взаимодействие систем бодрствования и сна с достаточным доминированием первой или второй в соответствующих условиях. Это находит выражение в приступах засыпания в дневное время, возникающих либо

из-за первичного снижения (постоянного или эпизодического, связанного с его физиологическими колебаниями в течение дня) уровня бодрствования и (или) одновременного повышения активности гипнотических систем. При моносимптомной нарколепсии, видимо, ведущую роль играет ослабление функциональной активности системы бодрствования с расстройством организации "медленного" сна без нарушения нормальных взаимоотношений между обеими фазами сна. Полисимптомная форма нарколепсии отличается от предыдущей тем, что понижена активность системы бодрствования сочетается с нарушением как взаимосвязи между фазами "быстрого" и "медленного" сна с изменением порядка их включения при засыпании, так и их внутренней организации. Большое значение первичного снижения уровня бодрствования при нарколепсии подтверждается и результатами исследования воздействия фармакологических препаратов (ипразида и фепранона) на субъективное состояние больных и качество их сна.

Пиквикский синдром

Этот симптомокомплекс сравнительно недавно стал объектом пристального внимания неврологов. После описания его *Burwell et al.* (1956) последовал ряд работ, в которых основное внимание было уделено анализу дыхательных и сердечных расстройств, часто отмечающихся у этих больных (Б.Б. Коган и соавт., 1962, 1966, Л.М. Попова и соавт., 1968, Панченко, 1970, *Cherviak*, 1959, *Sarkaznetal*, 1961, *Justin-Besançon et al.*, 1962). Сонливость, которая наряду с ожирением и дыхательными нарушениями является ведущим симптомом пиквикского синдрома, объясняли гиперкапнией, иногда регистрировавшейся у этих больных. Этой гипотезе однако противоречил ряд факторов, главным из которых является активирующий эффект углекислоты на ЦНС в умеренных концентрациях (*Bonvallet et al.*, 1955, *Della Bonvallet*, 1966). Противоречит этому объяснению и то, что существуют больные с ожирением, сонливостью и нарушениями дыхания во сне без гиповентиляции и легочного сердца - "абортивные", или "компенсированные" формы пиквикского синдрома (*Duron a Tassinari*, 1966, *Gastaut et al.*, 1967).

Предполагались и другие пути патогенеза сонливости, которая рассматривается как следствие первичного поражения отделов ретикулярной формации, обеспечивающих регуляцию состояния бодрствования и сна (Л.М. Попова и соавт., 1968, *Kaemmerer & Dolls, 1967, Bertel-Ceroni et al, 1968* и др.).

Данные клинико-лабораторного исследования. Возраст больных колебался от 40 до 61 года. Среди них было 2 женщины и 9 мужчин.

Наиболее типичными были жалобы на дневную сонливость, ожирение, одышку при небольшой физической нагрузке или при разговоре. Нередко больных беспокоила головная боль с усилением ее при пробуждениях среди ночи или по утрам. Большинство пациентов отмечали повышенный аппетит, жажду и нарушение половой функции. Нескольких больных беспокоили своеобразные подергивания в руках, лице, дистальных отделах ног. Только двое пациентов предъявляли активную жалобу на плохую ночную сон.

Степень дневной сонливости была различной. По ее выраженности больные были разделены на 2 группы. Для первой группы (с более выраженными нарушениями) были характерны приступообразные засыпания в самой неадекватной обстановке: во время еды, при разговоре, во время работы и т.д. Больных второй группы сонливость беспокоила главным образом в спокойной обстановке: в транспорте, кино, за чтением и т.д. Общим для всех больных было то, что засыпания носили непроизвольный характер и были трудно преодолимы или непреодолимы вовсе. Анамнестически сонливость появлялась после прибавки в весе. Это обычно совпадало по времени с появлением или значительным усилением храпа во сне.

Обменно-эндокринные расстройства. Ожирение имело место у 10 больных, вес которых колебался от 90 до 154 кг. Различий между двумя группами больных по степени ожирения не было, хотя выявлялась тенденция к большей выраженности ожирения у пациентов с более сильной сонливостью. Форма ожирения была различной, но имелаась одна общая черта — в наибольшей степени жир откладывался на животе, который у многих больных свисал в виде фартука.

Исследование сердечно-сосудистой системы выявило у 8 больных проявления правожелудочковой недостаточности, у 2 пациен-

один после другого с перерывом между их курсами в дозах 0,075-0,1 г в сутки в первой половине дня в два приема. Постоянным клиническим эффектом ипрасида было прекращение гипнагогических галлюцинаций и уменьшение сновидений. На дневную сонливость и катаплексию он влиял незначительно, уменьшая лишь импративность дневных засыпаний и перемещая максимум ее во II половину дня. Лишь несколько больных предъявляли жалобы на ухудшение ночного сна, выражавшиеся в учащавшихся пробуждениях.

Полиграфические исследования ночного сна, проведенные на фоне приема ипрасида у 13 больных, показали резкую редукцию ФБС (до 6,8%). Одновременно увеличивалось содержание дремотных стадий. На ФМС ипрасид не оказывал существенного влияния. Отмечено также учащение пробуждений, что, вероятно, было причиной и увеличения времени бодрствования среди ночи.

Следствием резкой редукции ФБС было удлинение циклов сна, а в ряде случаев и полное нарушение его цикличности.

Аналогичные изменения наблюдались в дневном сне. Резко сократилась средняя представленность ФБС, которая была зафиксирована лишь у троих больных. Одновременно наблюдалось увеличение содержания дремотных стадий и отдельных стадий ФМС, статистически достоверное для стадии "С" в утренних исследованиях ($p = 0,05$) и для стадии "Е" - в вечерних ($p = 0,05$). Эти изменения проходили на фоне практически не изменившейся длительности дневных засыпаний.

Эффект фармакологического воздействия ипрасида (ингибция ФБС) находится в соответствии с данными экспериментов на животных и исследований на человеке об избирательном воздействии ингибиторов МАО на "быстрый" сон. Устранение на этом фоне гипнагогических галлюцинаций одновременно с прекращением появления "начальных" эпизодов ФБС и уменьшение сновидений подчеркивает особое отношение этого препарата к ФБС. Продолжение дневной сонливости при практическом отсутствии ФБС в дневных засыпаниях у большинства больных с полисимптомной нарколепсией на фоне приема ипрасида отвергает предполагающуюся исключительную роль избыточной продукции ФБС в генезе заболевания.

Фепранон у большинства больных заметно улучшал субъективное состояние - иногда полностью исчезала сонливость, а при ее возникновении больные могли с ним справиться, уменьшались или

но по сравнению со здоровыми испытуемыми, а латентный период всех стадий ФМС (там где они были) значительно увеличен. У 6 больных отмечено преждевременное (раньше 60 мин.) начало ФЭС, причем у одного из них она появилась сразу после засыпания. Характерным для ночного сна больных с пиквическим синдромом было нарушение его цикличности.

Д н е в н о й с о н . Длительность дневных засыпаний находилась в пределах от 25 мин. до 109 мин. "Дельта-сон" отмечен у 9 больных. При этом у 4 из них его абсолютная длительность была выше, чем в ночном сне. Представленность "дельта-сна" оказалась достоверно выше ($p = 0,05$), чем удельный вес стадии "С". При раздельном анализе по группам выясняется, что у больных I группы (с интенсивной дневной сонливостью) статистически достоверно больше представлен "дельта-сон", а у больных второй группы — стадия "С".

ФЭС зарегистрирована у 9 больных. При этом у ряда больных имела место ее большая представленность (до 63,5%). Типичным было укорочение ее латентного периода — в среднем до 15,5 минут.

Сравнение данных полиграфического исследования ночного и дневного сна показывает, что в дневном сне имеют большую выраженность те стадии, которые преимущественно редуцированы ночью.

Главной особенностью полиграфической картины сна больных с пиквическим синдромом, собственно, и обусловившей в первую очередь его грубый дефект ночью, является периодическое дыхание. Оно возникало практически сразу после засыпания и в максимальной степени было выражено в дремотных стадиях и стадии "С", при этом характер дыхания Чейн-Стокса или Бю. В периоды его возобновления после остановок различной длительности возникала активация ЭЭГ с переходом в самые поверхностные стадии или пробуждениями, что мешало достаточному углублению сна. Нерегулярное дыхание с апноэ наблюдалось и в ФЭС. Характерной для многих больных была необычная динамика ЭМГ в ФМС. Во время остановок дыхания часто регистрировалась "плоская" ЭМГ, ее активация возникала в период гиперпноэ. При переходе в ст. "Д" и "Е" нередко наблюдалось увеличение амплитуды ЭМГ.

Существенной особенностью полиграфической картины сна больных с пиквическим синдромом является резкая редукция числа и частоты БДГ в ФЭС (11,9 в мин.), что достоверно меньше ($p < 0,05$) нор-

Сравнение стрельбы сна болных с пикническим синдромом и здоровых испытуемых

Таблица № 2

Личность сна (в мин.)	% ст. "Ан-Вн"		% ст. "Сн"		% ст. "Ун"		% ст. "Ен"		% ФБС	
	ночь	день	ночь	день	ночь	день	ночь	день	ночь	день
Здоровые испи- туемые	418	-	12,1	-	38,1	-	14,2	-	12,1	-
	435	54,3х	55,0	39,0	17,1	15,3	6,9	8,8	3,4	13,0
Болные										
Р										

х - средняя длительность дневных засыпаний

тов имела место левосторонняя недостаточность. У 8 больных отмечена артериальная гипертензия и у 4 пациентов атеросклероз. Увеличение размеров сердца выявлено у 9 больных, из них гипертрофия мышц правого желудочка имела место у 2 пациентов.

Исследованиями системы дыхания обнаружилось у 4 пациентов наличие хронических легочных заболеваний (эмфизема, пневмосклероз). У всех пациентов при рентгенологическом исследовании выявлена приподнятость нижнего края легких и ограничение его экскурсии, связанные с высоким стоянием диафрагмы. Функциональное исследование органов дыхания, проведенное у 6 больных, обнаружило уменьшение жизненной емкости легких (минимально до 35% от должной), отсутствие нарушения бронхиальной проходимости. Исследование кислотно-щелочного равновесия, проведенное у 4 больных, выявило у 3-х из них респираторный ацидоз вместе с повышением PCO_2 , у одной пациентки PCO_2 находилось на нижней границе нормы.

Изменения красной крови в виде эритроцитоза, полиглобу-

лии и увеличения цветного показателя имели место у 3 пациентов. Неврологическое исследование выявляло чаще всего недостаточность глазодвигательной иннервации (6 больных), реже затронутость лицевого нерва по центральному типу (2 больных), у 2 пациентов имел место неврит слуховых нервов, у 2 больных отмечались явления ооохондроза с вторичным корешковым синдромом.

При выяснении возможных причин гипоталамо-стволовой недостаточности оказалось, что у 5 больных в анамнезе нейроинфекция, у 3-х — черепно-мозговая травма, у одного — родовая травма. У 8 пациентов выявлена конституциональная предрасположенность к ожирению.

Н о ч н о й с о н . Длительность ночного сна колебалась от 323 до 525 минут (в среднем 433 мин.) (см. таблицу № 2).

Большая его продолжительность отмечена у больных I группы.

Главным дефектом ночного сна больных с пиквическим синдромом оказалось уменьшение удельного веса стадий ФМС и в меньшей степени ФБС с замещением их дремотными стадиями. У больных с интенсивной дневной сонливостью в большей степени оказались редуцированными глубокие стадии ФМС (ст. "Д" и "Е"), у пациентов другой группы основные изменения коснулись представленных стадий "С".

Время засыпания у больных с пиквическим синдромом уменьше-

центральной регуляции, проявляющегося на фоне ожирения. Выявленная зависимость степени дневной сонливости от выраженности нарушений ночного сна говорит в свою очередь о вторичном характере дневной сонливости, в котором ведущую роль играет компенсаторный фактор. Нельзя исключить участие в генезе сонливости и центрального фактора, которым может быть относительное снижение уровня бодрствования, проявляющейся в условиях хронического качественного дефекта ночного сна. Ряд особенностей организации сна у этих больных — нарушение цикличности и суточной динамики фаз сна, диссоциация физических и тонических компонентов и др. также говорят о вовлечении центральных механизмов в патогенез его расстройств.

Следствием ожирения и легочной гиповентиляции у большой части больных является легочное сердце и возникающая легочно-сердечная недостаточность. Ухудшая с одной стороны регуляцию дыхания, они оказывают и прямое отрицательное влияние на качество ночного и дневного сна.

Таким образом, наше исследование показало, что при внешнем сходстве основного проявления нарколепсии и пиквического синдрома — дневной сонливости — сущность нарушения бодрствования при них различна. Данное обстоятельство является отражением большой сложности организации этих базисных состояний организма и их взаимодействия внутри цикла "бодрствование-сон".

На моделях нарколепсии и пиквического синдрома можно видеть различные механизмы поломки нормальной организации этого цикла. Если при нарколепсии эти нарушения обусловлены первичным повреждением соответствующих мозговых аппаратов с относительно стабильным характером изменения структуры ночного и дневного сна, то при пиквическом синдроме ведущую роль в патогенезе дневной сонливости играет компенсаторный механизм, восполняющий качественный дефект ночного сна. Нарушение последнего, хотя очевидно и связано с дефектностью центральных регулирующих механизмов, носит по преимуществу вторичный характер, обусловленный расстройством центральных регулирующих механизмов дыхания особенно во время сна.

При обеих этих формах гиперсомнического синдрома (как вероятно и при других подобных состояниях, в которых субъективная сонливость является отражением активности, собственно, сом-

ногенных аппаратов) имеет место нарушение динамических взаимоотношений между системами бодрствования и сна.

Исходя из того, что очень важную роль в организации состояния бодрствования и сна и их взаимодействия играют структуры лимбико-ретикулярного комплекса, представляющие собой часть неспецифической системы мозга, можно предположить, что в основе их нарушения лежит механизм общий для поломки функции неспецифических систем мозга - синдромы дезинтеграции (А.М. Вейн). В случае нарколепсии дезинтеграция касается в основном деятельности сомногенных и активирующих систем, при пиквическом синдроме ведущим является нарушение взаимосвязи между регуляцией вегетативных функций (внешнее дыхание) и аппаратов сна.

Изложенные представления о патогенезе нарушений бодрствования и сна при изученных формах гиперсомнического синдрома позволяют формировать и план рациональной терапии. При нарколепсии наиболее адекватными представляются воздействия, направленные на повышение активности систем бодрствования с одновременным мягким ингибиторным воздействием на противоположные системы в первую очередь - при полисимптомной форме - на систему ФБС. Нужно подчеркнуть однако, что пока наши возможности в этом плане ограничены имеющимся набором фармакологических препаратов, не обладающих в достаточной степени избирательностью влияния на отдельные фазы цикла бодрствование-сон. При пиквическом синдроме основные терапевтические мероприятия следует направлять на снижение веса больных, чем достигается улучшение дыхания во время сна, ведущее к нормализации его качества ночью и прекращению сонливости днем.

Проведенное исследование нарушений бодрствования и сна при нарколепсии и пиквическом синдроме, таким образом, подтверждает целесообразность и необходимость изучения этих расстройств. Наряду с получением ряда фактов, полезных для понимания нормальной организации базисного цикла организма "бодрствование-сон", добыты и материалы, проясняющие патогенез изучавшихся патологических состояний, что естественно, необходимо для их более адекватной терапии.

мы (21,2 в мин.). Вместе с этим мы наблюдали обилие более медленных колебаний на ЭОГ в ФМС, что, возможно является своеобразной компенсацией редукции БДГ в "быстром" сне. Эти и ряд других особенностей полиграфической картины сна были в большей степени выражены у больных I группы.

Мы, как и другие исследователи (*Yastant et al.*, 1969, *Berti-Ceroni et al.*, 1967, 1968 и др.), наблюдали 3 типа апноэ. Первый обусловлен истинной остановкой деятельности дыхательной мускулатуры ("центральные" апноэ), второй характеризуется прекращением внешнего дыхания при продолжении деятельности дыхательной мускулатуры ("периферические" апноэ), при третьем типе участвуют оба фактора ("смешанные" апноэ).

Лечение носило симптоматический характер — снижение веса больных, терапия соматических нарушений. Снижение веса на 8-17 кг, которое удавалось достигнуть за 30-40 дней, сопровождалось уменьшением дневной сонливости вплоть до полного ее устранения. Нормализовывался ночной сон, ослабевал храп во время сна, дыхательные становились более регулярными. В значительной степени удавалось компенсировать имевшиеся легочную и сердечно-сосудистую недостаточность.

Полиграфические исследования дневного и ночного сна также показали заметную динамику. Увеличилась длительность ночного сна, повысилась представленность "дельта-сна", которая в большей степени была выражена у больных I группы. Увеличилось содержание стадии "С", что было основным изменением, наблюдавшимся у больных второй группы. Отмечено достоверное уменьшение латентного периода стадии "С" и "Д". Ни у кого из повторно обследовавшихся больных не было преждевременного начала ФБС.

В дневном сне уменьшалась представленность "дельта-сна" и увеличилось содержание стадии "С". Снизились и удельный вес ФБС, которая во всех случаях появлялась с нормальным латентным периодом. Определилась тенденция к увеличению времени засыпания. Описанные изменения качества сна, особенно ночного, проходили на фоне более упорядоченного дыхания.

Таким образом, выявлен нестабильный характер нарушений бодрствования и сна при пиквикском синдроме. Оказалось, что степень этих нарушений зависит от выраженности периодического характера дыхания, являющегося следствием недостаточности его

ческих компонентов "быстрого" сна, проявляющаяся в увеличении числа быстрых движений глаз у больных с полисимптомной формой заболевания, оказывается в определенной связи с клиникой и течением заболевания и, вероятно, отражает некоторые черты его патогенеза.

5. Клинико-полиграфическое исследование больных после проведенных курсов фармакологической терапии блокаторм моноаминооксидазы ипрэзидом и психотоническим препаратом (анорексантом) фебраном показало их различный эффект на субъективное состояние больных и объективную картину сна. Ипрэзид, резко подавляя "быстрый" сон и устраняя гипнагогические галлюцинации и устрашающие сновидения, в остальном сравнительно слабо улучшал состояние пациентов. Напротив, фебранон, оказывая умеренное воздействие на структуру сна, выражающееся в небольшом, но статистически достоверном уменьшении представленности фазы "быстрого" сна, часто избавлял больных от сонливости и сопутствующих симптомов нарколептической пентады. Полученные данные свидетельствуют о неправомерности отведения ведущей роли в генезе сонливости при нарколепсии гиперактивности системы "быстрого" сна. Одновременно подтверждается большое значение в патогенезе нарколепсии снижения активности системы бодрствования. Избирательное воздействие ипрэзида на "быстрый" сон показывает участие моноаминоэргических механизмов в его реализации. Выявленная диссоциация между степенью воздействия обоих препаратов на тонические и фазические компоненты "быстрого" сна, возможно, говорит об их неоднородном биохимическом генезе.

6. Выявлена зависимость возникновения гипнагогических галлюцинаций от "начального" появления фаз "быстрого" сна. Не обнаружено при этом каких-либо существенных различий в полиграфической картине, вегетативном сопровождении (динамике пульса) "начальных" эпизодов "быстрого" сна, сопровождающихся и не сопровождающихся гипнагогическими галлюцинациями.

7. В основе патогенеза нарколепсии лежит нарушение взаимодействия между системами бодрствования; "медленного" сна и "быстрого" сна. Имеющиеся в норме динамические взаимоотношения между ними с доминированием бодрствования или сна в соответствующие периоды суточного цикла, сказываются нарушениями вследствие как первичных расстройств в каждой из этих систем,

так и, главным образом, полом координарующих аппаратов, регулирующих соотношения внутри цикла "бодрствование-сон". Степень указанных нарушений находит свое проявление в форме заболевания и тяжести клинической картины.

8. Клинико-полиграфический анализ нарушений бодрствования и сна при пиквическом синдроме показал их сложный характер с особыми соотношениями в их генезе между центральными и периферическими факторами. Ночной сон, главными дефектами которого являются дефицит фазы "медленного" сна и в выраженных случаях — фазы "быстрого" сна, страдает в значительной степени вследствие нарушения регуляции дыхания во сне, проявляющегося его периодическим характером.

9. Сравнение полиграфической структуры ночного и дневного сна больных с пиквическим синдромом до и после лечения показало противоположные тенденции в представленности отдельных стадий и фаз сна. При выраженной редукции "дельта-сна" в ночном сне у больных с более интенсивной дневной сонливостью обнаружилась его большая представленность в дневных засыпаниях. После лечения, на фоне восстановления содержания глубоких стадий "медленного" сна ночью, резко сократилась их представленность в дневном сне. В группе больных с менее выраженной дневной сонливостью аналогичные корреляции выявились относительно стадий "С". Эти данные показывают компенсаторный генез дневной сонливости у больных с пиквическим синдромом. В то же время наличие качественных особенностей картины сна, как и клинической симптоматики, свидетельствующей о частой заинтересованности мезэнцефально — гипоталамических отделов, указывают на вовлечение центральных структур в патогенез заболевания.

10. Сопоставление степени ожирения и нарушения легочной вентилиции с выраженностью сонливости не всегда обнаруживало прямую зависимость между ними, хотя во многих случаях такая тенденция имела место. Отмечена четкая положительная корреляция между выраженностью нарушений ночного сна и дневной сонливости. Субъективное улучшение состояния больных после лечения, направленного, исходя из отмеченных путей патогенеза расстройств бодрствования и сна при пиквическом синдроме, на максимальное снижение веса больных и терапию сопутствующих соматических нарушений, сопровождалось значительным улучшением качества ночного сна, зависящим от нормализации дыхания.

II. Клинико-полиграфическое исследование патогенеза нарушений бодрствования и сна при пиквическом синдроме показало большую важность нормального вегетативного сопровождения сна. При дезинтеграции между активностью систем, организующих сон и его адекватное вегетативное обеспечение, возникают глубокие качественные расстройства первого.

12. Сравнение клиники и патогенеза расстройств бодрствования и сна при нарколепсии и пиквическом синдроме показывает их существенно различный генез. Многообразие клинических синдромов нарушения бодрствования и сна демонстрирует большую сложность регуляции этих базисных состояний организма. Вместе с выявляющейся относительной независимостью в организации отдельных фаз и стадий сна и бодрствования отмечается и их взаимосвязь, основанная на общности мозговых аппаратов, участвующих в обеспечении согласованного функционирования систем бодрствования и сна.