

На правах рукописи

Ляшенко Елена Александровна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАССТРОЙСТВА
ПОВЕДЕНИЯ В ФАЗЕ СНА С БЫСТРЫМИ ДВИЖЕНИЯМИ
ГЛАЗ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА.**

14.01.11 – Нервные болезни. Медицинские науки.

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2016

Диссертация выполнена в ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор медицинский наук, профессор

Левин Олег Семенович

Научный консультант:

кандидат медицинский наук, доцент

Полуэктов Михаил Гурьевич

Официальные оппоненты:

Камчатнов Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор.

Смоленцева Ирина Геннадьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ.

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «24» марта 2016 года в 10.00 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Баррикадная, д .2/1, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Беломорская, д.19 и на сайте www.gmaro.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2016 года.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

**Доктор медицинский наук,
профессор**

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Болезнь Паркинсона (БП) – хроническое прогрессирующее заболевание головного мозга, которое проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) (Левин О.С., Федорова Н.В., 2013; Roewe W., 2006). Одним из частых проявлений болезни Паркинсона является расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ). РПБДГ – это вариант парасомнии, который проявляется яркими, устрашающими сновидениями, сопровождающимися нарушением поведения во время фазы сна с быстрыми движениями глаз (БДГ). Нарушение поведения проявляется простыми или сложными моторными феноменами и вокализацией в соответствии с фабулой сна, что нередко приводит к травматизации самого больного или супруга/супруги. Это происходит вследствие нарушения механизма генерации мышечной атонии (которая должна развиваться у здорового человека в фазе сна с БДГ), в результате чего движения, совершаемые во сне, становятся движениями наяву.

Почти у 2/3 всех больных с нарушением поведения в фазе сна с БДГ это расстройство ассоциировано с нейродегенеративным заболеванием (Schenck С.Н., et al., 1993; Sforza E., et al., 1997; Olson E.J., et al., 2000). Оставшаяся треть больных имеет высокий риск развития нейродегенерации в будущем. В одном из последних исследований было показано, что риск развития нейродегенеративного заболевания, в том числе и болезни Паркинсона, у пациентов с т.н. идиопатическим РПБДГ составляет 33% в течение 5 лет, 76% в течение 10 лет и 91% в течение 14 лет (Iranzo A., et al., 2014).

По разным источникам, частота РПБДГ у больных с БП варьирует от 18 до 47%. Этот разброс в существенной степени зависит от использованных диагностических инструментов, однако вопрос об оптимальной диагностике РПБДГ у данной категории больных остается открытым. Нерешенным остается и вопрос о клинической, в том числе прогностической значимости РПБДГ у больных БП (Massironi G., et al., 2003; Marion M.H., et al., 2008).

Степень разработанности проблемы

В работах таких авторов как С. Schenck (2005), R. Postuma (2013), А. Iranzo (2014), В. Voeve (2013) и др. ученых из международной группы по изучению РПБДГ изучается роль данного синдрома как прогностического фактора развития нейродегенеративного заболевания. Работы, посвященные

клинической значимости РПБДГ при БП малочисленны, выполнены на небольших группах больных или без использования полисомнографии (Sixel-Döring F., et al., 2011; Romenets S.R., et al., 2012; Ratti P.L. et al., 2012 и др.). В них получены противоречивые данные, требующие уточнения. На сегодняшний день не проводились исследования РПБДГ при БП с использованием русифицированных скрининговых опросников и полисомнографии. Также не оценивалась взаимосвязь РПБДГ с широким спектром других клинических характеристик БП. Таким образом, изучение особенностей клинической картины БП у больных с РПБДГ представляется актуальным вопросом, решение которого поможет уточнить подходы к диагностике и лечению данного расстройства.

Цель исследования. Определить клиническую значимость расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона и разработать подходы к его клинической диагностике и лечению.

Задачи исследования

1. Оценить взаимосвязь РПБДГ с выраженностью моторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона.
2. Оценить взаимосвязь РПБДГ с аффективными, когнитивными, вегетативными нарушениями у больных БП.
3. Определить клиническую значимость времени дебюта РПБДГ при БП.
4. Разработать клинический подход к диагностике расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз.
5. Определить эффективность и безопасность применения мелатонина для коррекции РПБДГ при БП.

Научная новизна

Проведено комплексное исследование особенностей клинической картины и течения болезни Паркинсона у больных с РПБДГ с использованием полисомнографии. Показано различие по наличию застываний при ходьбе у пациентов с РПБДГ несмотря на отсутствие достоверных различий по степени выраженности моторного дефекта.

Выделены две формы РПБДГ в зависимости от времени дебюта и показано, что больные БП с ранним дебютом РПБДГ имеют больший риск развития и тяжесть аффективных нарушений, чем больные с поздним дебютом РПБДГ.

Проведено сравнение диагностической ценности русскоязычных версий специализированных шкал для оценки РПБДГ с данными полисомнографии.

Проанализирован эффект мелатонина на РПБДГ при БП. В предыдущих исследованиях (Kunz D., et al., 2010; McCarter S.J., et al., 2013; Nomura T., et al., 2013) участвовали больные с различными неврологическими патологиями, сопровождающимися РПБДГ, исследования проводились на маленьких выборках пациентов ($N < 30$) или без использования полисомнографии.

Теоретическая и практическая значимость

Показанная в исследовании высокая диагностическая ценность скрининговых опросников для диагностики РПБДГ позволяет внедрить в практику более простой и доступный способ диагностики РПБДГ.

Определение клинических особенностей течения БП у больных с РПБДГ позволило оценить значимость РПБДГ как предиктора развития нарушений ходьбы, аффективных и когнитивных нарушений, что позволяет выработать соответствующую тактику ведения таких больных и индивидуализировать терапию. Коррекция данного расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона уменьшает риск получения травм, улучшает качество сна и снижает выраженность аффективных нарушений и дневной сонливости.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертационного исследования, научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику неврологических отделений ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ и могут быть использованы в других учреждениях практического здравоохранения. Основные положения, выводы и практические рекомендации, содержащиеся в диссертации внедрены в учебный процесс кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, что подтверждается соответствующими актами.

Личный вклад автора

Автором лично обследовано 90 пациентов с болезнью Паркинсона с использованием нейропсихологического исследования, оценки неврологического статуса, анализа данных полисомнографии, включая расшифровку ночной записи; составлена база пациентов в соответствии с протоколом исследования, проведен статистический анализ результатов исследования с использованием программного пакета Statistica 10.0, подготовлены публикации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наличие расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз у пациента с болезнью Паркинсона ассоциировано с более частым развитием застываний при ходьбе, галлюцинаций, когнитивных и аффективных нарушений, а также повышенной дневной сонливости.

2. Применение специализированных скрининговых шкал для выявления расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона позволяет с высокой точностью диагностировать это расстройство без использования полисомнографии.

3. Применение мелатонина в дозе 3-6 мг в течение 4-х недель у больных БП с расстройством поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз уменьшает выраженность клинических проявлений данного расстройства у 84% больных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.11 – «Нервные болезни. Медицинские науки», охватывающей проблемы изучения этиологии и патогенеза, разработки и применения методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний нервной системы, в диссертационном исследовании доказана высокая частота встречаемости и клиническая значимость расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. Данное расстройство при болезни Паркинсона ассоциировано с развитием когнитивных, аффективных, психотических и определенных двигательных нарушений. Наличие данного расстройства влияет на тактику ведения пациентов с болезнью Паркинсона, имеет прогностическую ценность. Таким образом, область диссертационного исследования соответствует областям исследования: п.1 - Нейрогенетика, наследственные и дегенеративные заболевания нервной системы и п.12 - Неврология нарушений сна и бодрствования паспорта специальности 14.01.11 – «Нервные болезни. Медицинские науки».

Апробация диссертации

Материалы диссертации доложены и обсуждены на совместной научной конференции кафедр неврологии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, кафедры нервных болезней и нейрохирургии и кафедры нервных болезней института профессионального образования ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России 16 сентября 2015 года, протокол №1. Диссертация выполнена на базе кафедры неврологии ГБОУ ДПО РМАПО.

Диссертационное исследование одобрено комитетом по этике научных исследований 16 июня 2014 года, протокол №5.

Публикации и участие в научных конференциях, посвященных теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 5 публикаций в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК. Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Всемирном Конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движения в Женеве (декабрь 2013), Европейском неврологическом конгрессе в Стамбуле (июнь 2014), на 22ом Конгрессе Европейского Общества по изучению сна в Таллине (сентябрь 2014), а также на V Конференции молодых ученых РМАПО «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (2014), на VI-м международном Конгрессе "Нейрореабилитация - 2014", на III Национальном конгрессе по болезни Паркинсона и расстройствам движений (2014), на Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии» (2014), на Научно-практической конференции «Экстрапирамидные расстройства: алгоритмы диагностики и лечения» (2014).

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 106 страницах; состоит из введения, 4 глав собственного материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 19 рисунками и 11 таблицами. Библиографический указатель включает 23 отечественных и 141 иностранных источника.

Материал и методы исследования

Предмет исследования – клиническая значимость расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона.

Объект исследования – пациенты с болезнью Паркинсона, с расстройством поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз и без него.

В исследовании использован комплекс взаимодополняющих *методов* исследования: клинико-неврологический, нейропсихологический, инструментальный (полисомнография) и статистический.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Было обследовано 90 пациентов с 1-3 стадиями болезни Паркинсона (42 женщины и 48 мужчин, средний возраст 66,5±85 лет). Диагноз болезни Паркинсона устанавливался на основании критериев Банка мозга Общества БП

Великобритании (Hughes A.J., et al., 1992). Стадия болезни определялась по шкале Хен и Яра (1967).

Всем больным было проведено комплексное неврологическое и нейропсихологическое исследование с оценкой различных функций при помощи специализированных шкал. В основную группу (БП+РПБДГ) вошли пациенты, набравшие 4 балла и более по шкале RBDSQ и ответившие положительно на вопрос RBD1Q (n=60). В группу сравнения были включены пациенты, набравшие 4 балла и менее по шкале RBDSQ и давшие отрицательный ответ на RBD1Q (n=30). Из основной группы случайным образом отобрано 30 больных, которым было проведено полисомнографическое исследование на базе Московского городского сомнологического центра с целью подтверждения наличия РПБДГ согласно критериям МКРС-2. Больным из основной группы был назначен мелатонин в дозе от 3 до 6 мг для улучшения ночного сна и проведено повторное обследование через 4 недели.

У 6 больных из основной группы по результатам проведения полисомнографии было выявлено обструктивное апноэ сна тяжелой степени, что являлось критерием исключения. Таким образом, в исследование было включено 54 больных с РПБДГ и 30 больных без него (группа сравнения). В основной группе у 24 пациентов диагноз РПБДГ был подтвержден при помощи полисомнографии.

Оценка моторных симптомов БП проводилась при помощи унифицированной шкалы для оценки тяжести болезни Паркинсона (UPDRS) (Fahn S., Elton R.L. et al., 1987), шкала Хен и Яра (Hoehn MM, Yahr MD., 1967).

Оценка наличия расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз проводилась при помощи скрининговой шкалы для оценки расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (RBDSQ) (Stiasny-Kolster K, et al., 2007) и теста из одного вопроса на выявление РПБДГ (RBD1Q) (Postuma R. Et al., 2012). Кроме того, у части больных диагноз РПБДГ был подтвержден при помощи полисомнографии.

Оценка когнитивных нарушений осуществлялась при помощи Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) (Nasreddine Z., 2003) и шкалы 3-КТ (Левин О.С., 2010), включающего в себя: тест рисования часов (Sunderland T., et al., 1989), оценку семантической и фонетической речевой активности (Лурия А.Р., 1996) и тест на зрительную и вербальную память (Lehfeld H., Erzigkeit H., 1997). Оценка других немоторных симптомов

БП проводилась с использованием шкалы депрессии Бека (Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., et al., 1961), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Snaithe R.P., Zigmond A.S., 2000), шкалы оценки качества сна для больных с БП (PDSS) (Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A., et al., 2002), Эпвортской шкалы дневной сонливости (Johns M.W., 1991) и шкалы оценки немоторных симптомов болезни Паркинсона (NMSS) (Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Scharira AH, et al. 2006).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 10.0. Для определения достоверности различий групп с ненормальным распределением признака применялся критерий Манна-Уитни. Для сравнения частоты проявления качественных признаков в группах использовался критерий Хи квадрат Пирсона, при наличии в матрице значений менее или равных 5, использовался угловой критерий Фишера. Для оценки достоверности различий двух связанных совокупностей количественных признаков использовался непараметрический анализ Вилкоксона. Для оценки силы связи между показателями с ненормальным распределением применялся ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования. Половозрастной состав исследуемых групп и основные клинические характеристики представлены в табл. 1.

Табл. 1.

Половозрастной состав и основные клинические характеристики исследуемых групп (M – среднее, σ – стандартное отклонение).

	БП+РПБДГ	БП	P
Количество больных	54	30	
Распределение по полу	33 мужчины (61%) 21 женщина (39%)	12 мужчин (40%) 18 женщин (60%)	0,06
Средний возраст, (M $\pm\sigma$)	67,5 \pm 9,2 года	65,4 \pm 7,2 года	0,19
Длительность БП, (M $\pm\sigma$)	5,0 \pm 4,0 лет	4,2 \pm 2,5 лет	0,54
Тяжесть БП по UPDRS, (M $\pm\sigma$)	46,7 \pm 17,0 баллов	43,6 \pm 17,8 баллов	0,66
Эквивалентная доза леводопы, (M $\pm\sigma$)	484,4 \pm 338,8 мг	353,3 \pm 250,1 мг	0,08

Как видно из табл. 1 исследуемые группы не отличались между собой по возрасту, полу, продолжительности, тяжести болезни и по принимаемой эквивалентной дозе леводопы (ЛЭД). Отличие наблюдалось лишь в стороне начала болезни – в группе РПБДГ БП чаще начиналось с правой стороны, а в группе сравнения – с левой. Группы также не отличались между собой по стадиям БП, что видно из табл. 2.

Табл. 2.**Сравнение групп по стадиям БП по Хен-Яр**

Стадия по Хен и Яра	БП+РПБДГ	БП	p
1 стадия	5 больных (9%)	3 больных (10%)	0,60
2 стадия	23 больных (43%)	10 больных (33%)	0,40
3 стадия	26 больных (48%)	17 больных (57%)	0,45

Распределение больных по клинической форме в различных группах представлено в таблице 3.

Табл. 3.**Сравнение групп по формам БП**

Форма БП	БП+РПБДГ	БП	p
Дрожательная	3 больных (6%)	3 больных (10%)	0,36
Акинетико-ригидная	11 больных (20%)	8 больных (27%)	0,51
Смешанная	40 больных (74%)	19 больных (63%)	0,30

Из таблицы видно, что исследуемые группы не отличались между собой по клиническим формам БП и в обеих группах преобладали больные со смешанной формой БП.

Противопаркинсоническая терапия была представлена следующими группами препаратов: препараты леводопы, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), амантадин и ингибиторы МАО. Терапия в исследуемых группах представлена в табл. 4.

Табл. 4.**Противопаркинсоническая терапия в исследуемых группах**

	БП+РПБДГ	БП
Препараты леводопы	44 больных (81%)	22 больных (73%)
АДР	30 больных (56%)	13 больных (43%)
Амантадин	33 больных (61%)	18 больных (60%)
Ингибиторы МАО	2 больных (4%)	1 больной (3%)

Более 60% больных получали более одного препарата. На монотерапии находились 26% больных в группе РПБДГ и 10% в группе сравнения. В группе РПБДГ было 7% пациентов (4 человека), еще не получающих противопаркинсоническую терапию, в группе сравнения 17% (5 человек), $p > 0,05$.

Двигательные функции

Основные двигательные симптомы болезни Паркинсона оценивались при помощи Унифицированной шкалы для оценки тяжести БП (UPDRS). Результаты данной оценки представлены в табл. 5.

Табл. 5.

Оценка по шкале UPDRS пациентов в исследуемых группах (в баллах, $M \pm \sigma$).

	БП+РПБДГ	БП	P
UPDRS_I	4,1±1,4	2,7±1,7	0,00003
UPDRS_II	13,2±5,5	11,9±7,4	0,24
UPDRS_III	27,5±11,3	27,0±10,3	0,97
UPDRS_IV	1,9±2,0	2,1±2,5	0,78
UPDRS_total	46,7±17,0	43,6±17,8	0,66

(M – среднее, σ – стандартное отклонение)

Как видно из приведенной таблицы, тяжесть двигательных симптомов, оценивавшихся по подшкалам UPDRS II, III и IV в основной группе и группе сравнения не отличались. Значимые различия наблюдались лишь в оценке по подшкале UPDRS I. UPDRS I состоит из четырех вопросов, касающихся памяти, мышления и настроения. В группе больных с расстройством поведения в фазе сна с БДГ балл по UPDRS I был значимо выше, чем в группе сравнения, что согласуется с данными, полученными при исследовании этих функций с использованием других специализированных шкал.

По данным других исследований показано, что больные с РПБДГ чаще страдают от падений и застываний при ходьбе. Наличие этих феноменов оценивалось, исходя из соответствующих вопросов шкалы UPDRS. В группе РПБДГ 13 больных (24%) утвердительно ответили на вопрос о падении, в группе сравнения – 8 больных (27%). Различия не были статистически значимы. От застываний при ходьбе страдали 21 больной (39%) в группе РПБДГ и 5 больных (17%) в группе контроля, $p=0,03$. Таким образом, наши данные свидетельствуют, что больные БП с РПБДГ чаще страдают от застываний при ходьбе, чем больные БП, не имеющие РПБДГ.

Когнитивные нарушения

Результаты оценки когнитивных функций представлены в таб. 6.

Табл. 6.

Результаты нейропсихологического тестирования когнитивных функций в исследуемых группах (в баллах, $M \pm \sigma$).

	БП+РПБДГ	БП	P
MoCa	24,6±2,9	26,2±2,8	0,007
Тест рисования часов	3,8±1,1	4,4±0,5	0,04
Воспроизведение картинок	6,9±1,9	6,3±2,4	0,15
Узнавание картинок	11,3±1,3	11,1±1,4	0,65
Ложные узнавания	0,6±1,2	0,2±0,5	0,24
Фонетическая р.а.	11,0±4,3	12,9±2,8	0,03
Семантическая р.а.	16,2±6,3	21,8±5,0	0,0003

(M – среднее, σ – стандартное отклонение)

Из данной таблицы видно, что больные БП без РПБДГ набирают по шкале МоСА в среднем на 1,6 балла больше, чем больные с РПБДГ ($p < 0,05$). В основной группе меньше 26 баллов по шкале МоСА имели 57% пациентов (31 человек). В группе сравнения лишь 27% пациентов (8 человек) набрали менее 26 баллов (рис. 1).

Относительный риск RR (relative risk) составил 2,15 ($p = 0,0182$) с 95% ДИ от 1,1 до 4,1. Полученные данные свидетельствуют о повышении риска развития когнитивных нарушений у пациентов с РПБДГ в 2,15 раз.

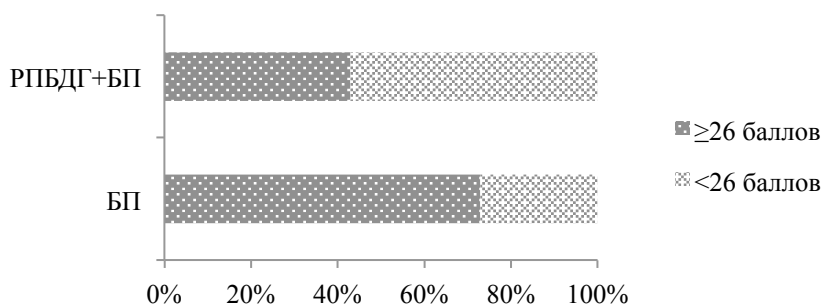
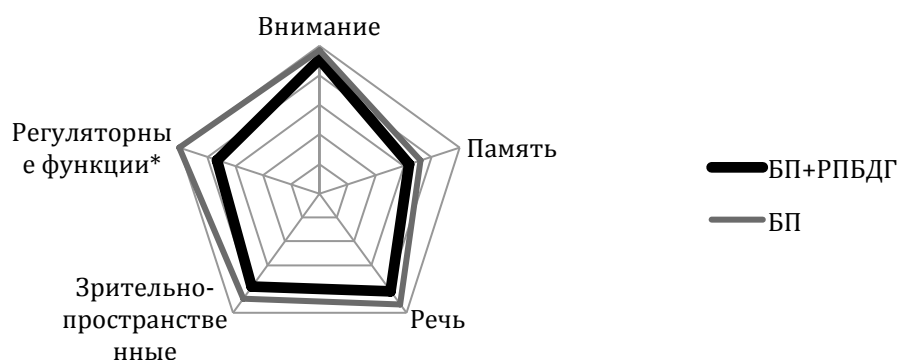


Рис. 1. Соотношение больных с когнитивными нарушениями и без них по данным шкалы МоСА в исследуемых группах.

При оценке различных сфер когнитивной деятельности по данным шкалы МоСА были выявлены достоверные различия в выраженности регуляторных нарушений (рис. 2). Из рис.2 видно, что в группе больных РПБДГ имеется тенденция к более низким оценкам в каждой когнитивной сфере, однако статистической достоверности эти различия достигают только в случае с регуляторными функциями.



* $p < 0,05$

Рис. 2. Когнитивный профиль по данным шкалы МоСА в исследуемых группах.

Наиболее выраженные статистически значимые различия при выполнении 3-КТ наблюдались в тесте рисования часов и тесте на речевую активность. В тесте на зрительную память в обеих группах сильнее всего страдало отсроченное воспроизведение при сохранном узнавании и низком количестве ложных узнаваний, что может свидетельствовать о вторичной дисфункции лобной коры. В тесте на речевую активность больные из группы сравнения показали невысокое количество фонетически опосредованных ассоциаций при нормальном количестве семантически опосредованных ассоциаций. В основной группе показатели по обоим видам речевой активности были снижены (рис. 3). Наиболее существенные различия наблюдались при выполнении теста на семантическую речевую активность, что свидетельствует о преимущественно регуляторном характере нарушения когнитивных функций. Больные с РПБДГ называли в среднем на 5 семантически опосредованных ассоциаций меньше, чем больные без РПБДГ ($p < 0,05$).

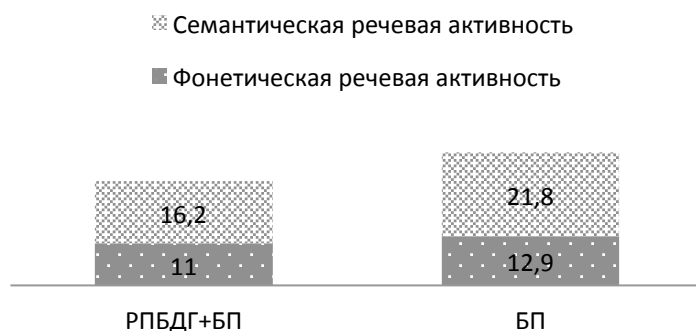


Рис. 3. Речевая активность в исследуемых группах

В целом, профиль когнитивных нарушений у больных с РПБДГ может свидетельствовать о наличии вторичной дисфункции лобной коры, обусловленной поражением фронтостриарных связей.

Галлюцинации

В группе больных с РПБДГ от галлюцинаций различной тяжести страдали 25 человек (46%), а в группе контроля лишь 2 человека (7%) ($OR=12,1$). Различие между группами имело высокую статистическую значимость ($p=0,0002$). Относительный риск RR (relative risk) составил 6,94 ($p=0,0055$) с 95% ДИ от 1,8 до 27,3. Полученные данные свидетельствуют о повышении риска развития галлюцинаций у пациентов с РПБДГ в 6,94 раза.

Среди больных с галлюцинациями в основной группе 16 больных(64%) имели доброкачественные галлюцинации, у 8 больных (32%) критика отсутствовала и у 1 больного (4%) галлюцинации нарушали самообслуживание (рис. 4).

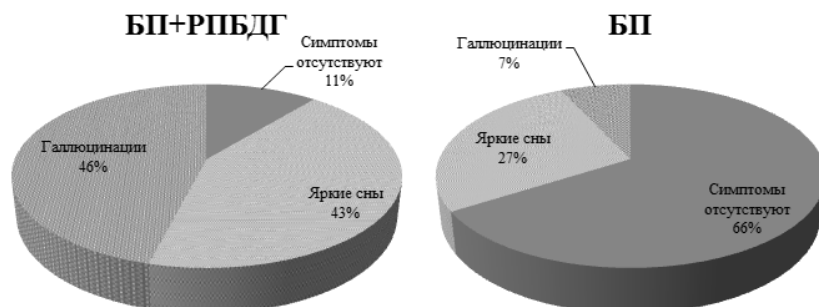


Рис. 4. Тяжесть психотической симптоматики в группах.

Аффективные нарушения

Сравнение значений в группах больных по нейропсихологическим шкалам представлено в табл. 3.3.

Табл. 7

Оценка аффективных нарушений в исследуемых группах (в баллах, $M \pm \sigma$).

	БП+РПБДГ	БП	P
Шкала Бека	14,9±7,4	11,8±6,3	0,03
Шкала тревоги	7,0±3,7	5,0±2,5	0,01

(M – среднее, σ – стандартное отклонение)

Как видно из табл. 7, исследуемые группы достоверно отличались по уровню тревоги и депрессии. В основной группе средняя оценка по шкале депрессии Бека была выше на 3 балла, а по госпитальной шкале тревоги на 2 балла ($p < 0,05$).

Распространенность депрессии различной степени тяжести в основной группе составила 72% по сравнению с 60% среди пациентов с БП без РПБДГ. При этом симптомы требовали психофармакотерапии (умеренная, выраженная, тяжелая депрессия) у 69% пациентов с депрессией в основной группе и лишь у 39% пациентов с депрессией в группе сравнения.

Наличие более выраженных аффективных нарушений у больных с РПБДГ может быть объяснено более распространенным поражением фронтостриарных кругов, являющихся основным способом взаимодействия лобной коры и подкорковых структур при регуляции психических функций.

По данным рангового корреляционного анализа по Спирмену не было выявлено статистически значимых корреляций баллов по шкале Бека с баллами

по шкалам МоСА и 3-КТ, что позволяет исключить вклад депрессии в тяжесть когнитивных нарушений у данной группы пациентов с БП.

Нарушения сна

Исследуемые группы статистически значимо отличались по выраженности нарушений сна и бодрствования. Больные с РПБДГ имели более низкое качество сна и более высокий уровень дневной сонливости ($p < 0,05$). Результаты представлены в табл. 8.

Табл. 8.

Оценка нарушений сна в исследуемых группах (в баллах, $M \pm \sigma$).

	БП+РПБДГ	БП	P
PDSS	97,3±19,0	107,5±27,4	0,008
Эпвортская шкала	10,6±3,9	5,6±2,9	0,0000003

(M – среднее, σ – стандартное отклонение)

Пациенты с РПБДГ имели существенно более выраженную дневную сонливость, что может быть обусловлено более низким качеством сна, а также дегенерацией структур, ответственных за организацию цикла сон-бодрствование.

Представленность БДГ-фазы сна (ее доля в общем времени сна) у больных с РПБДГ в среднем составила $15,3 \pm 9,1\%$ (от 3,8 до 34,6%) и положительно коррелировала с тяжестью депрессии по шкале Бека ($r = 0,44$, $p < 0,05$), что согласуется с общепринятыми представлениями о связи БДГ-сна и депрессии. Кроме того, наблюдалась отрицательная корреляция между представленностью БДГ-сна и выраженностью когнитивных нарушений по данным шкалы МоСА ($r = -0,50$, $p < 0,05$), причем наиболее значимой оказалась связь с результатами тестов на зрительно-пространственные функции ($r = -0,44$, $p < 0,05$) и фонетическую речевую активность ($r = -0,43$, $p < 0,05$). Таким образом, можно заключить, что у пациентов с РПБДГ увеличение представленности БДГ-фазы сна ассоциировано с более выраженными нарушениями настроения и когнитивных функций.

Вегетативные нарушения

Из табл. 9 видно, что среди вегетативных расстройств в обеих исследуемых группах преобладают нарушение функций ЖКТ и мочеиспускания. При этом достоверных различий в тяжести вегетативных нарушений между исследуемыми группами выявлено не было.

Табл. 9.

Оценка вегетативных нарушений в исследуемых группах (в баллах, $M \pm \sigma$).

	БП+РПБДГ	БП	Р
NMSS 1-4	24,2±15,4	19,4±9,9	0,6
NMSS 1 ЖКТ	9,2±7,9	6,6±2,6	0,9
NMSS 2 Боль	1,8±3,2	0,8±1,2	0,2
NMSS 3 МПС	11,4±7,6	9,6±7,9	0,7
NMSS 4 CCC	2,0±2,9	3,2±3,1	0,2

(M – среднее, σ – стандартное отклонение)

Выраженность дисфункции сердечно-сосудистой системы у больных БП с РПБДГ положительно коррелирует с индексом обструктивного апноэ сна по данным полисомнографии ($r=0.71$, $p<0,05$). Кроме того, выраженность вегетативных нарушений отрицательно коррелирует с величиной ИЭС ($r=-0.47$, $p<0,05$), что может свидетельствовать о влиянии качества сна на вегетативное обеспечение.

Клиническая значимость РПБДГ в зависимости от времени манифестации синдрома

В группе больных с РПБДГ ($N=54$) большая часть - 30 больных (56%) отмечали признаки РПБДГ задолго до появления первых симптомов БП, а у 24 больных (44%) РПБДГ развилось одновременно или после манифестации двигательных расстройств (рис. 5).

Средний возраст манифестации РПБДГ составил $55,7 \pm 14,7$ лет. Среди пациентов с дебютом РПБДГ до БП (ранний дебют) длительность течения РПБДГ составила $18,2 \pm 15,0$ лет при длительности течения БП $4,2 \pm 3,3$ года. В группе РПБДГ после БП (поздний дебют) средняя продолжительность РПБДГ составила $3,4 \pm 2,8$ лет при средней длительности БП $6,8 \pm 5,5$ лет. При этом различие по длительности течения БП между группами было недостоверно ($p=0,07$). Кроме того, группы не отличались между собой по полу, возрасту и стадии БП.

Из таб. 10 видно, что исследуемые группы статистически значимо отличаются между собой только по тяжести депрессии и тревоги. В группе, в которой развитие РПБДГ предшествует развитию БП выраженность депрессии и тревоги больше, чем в группе сравнения. Причем, нужно отметить, что тяжесть депрессии была выше в основном за счет когнитивно-аффективных проявлений, таких как тоскливый аффект, разочарование в себе и самокритика ($p<0,05$).

Табл. 10.

Сравнение клинических и нейропсихологических характеристик исследуемых групп (в баллах, $M \pm \sigma$).

	РПБДГ до БП (N=30)	РПБДГ после БП (N=24)	P
UPDRS_total	48,5±20,5	45,8±19,1	0,68
NMSS_total	62,5±31,2	50,6±26,2	0,24
шкала MoCa	25,2±2,9	25,1±3,0	0,92
Тест рисования часов	3,6±1,3	4,2±0,9	0,13
Тест на зрительную память			
вспомнил	6,8±1,6	7,0±1,8	0,87
узнал	11,2±1,2	11,7±0,6	0,21
ложных	0,5±1,1	0,2±0,4	0,53
Тест на речевую активность			
фонетическая	11,5±3,8	10,7±4,9	0,71
семантическая	17,9±6,7	16,5±6,5	0,97
шкала Бека	18,9±7,2	11,8±6,8	0,003
Шкала тревоги	8,3±4,7	5,5±2,6	0,02
PDSS	95,4±25,2	102,1±10,2	0,76
Эпвортская шкала	10,4±3,6	10,9±4,3	0,60

(M – среднее, σ – стандартное отклонение)

При проведении корреляционного анализа по Спирмену было выявлено, что более поздняя манифестация РПБДГ ассоциирована с более выраженными зрительно-пространственными нарушениями и снижением как фонетической, так и семантической речевой активности.

Эффективность мелатонина в коррекции РПБДГ при БП

В исследование эффективности мелатонина было включено 60 больных БП с РПБДГ. Одним из условий включения пациентов в исследование был отказ от приема бензодиазепинов и других снотворных препаратов за неделю до проведения полисомнографии и на все время исследования. Завершили исследование 48 пациентов.

Мелатонин назначался в дозе 3-6 мг сроком на 4 недели после проведения полисомнографии или нейропсихологического тестирования. Через 4 недели приема препарата всем пациентам проводилось повторное нейропсихологическое обследование.

Оценка клинической выраженности РПБДГ до и после лечения

Мы использовали модификацию скринингового опросника для оценки РПБДГ – RBDSQ, поскольку он предназначен только для диагностики РПБДГ, для оценки эффективности лечения пациенты должны были ответить на вопрос: «Изменилась ли частота эпизодов РПБДГ за последний месяц?» Результаты этого опроса отражены на рис. 5.

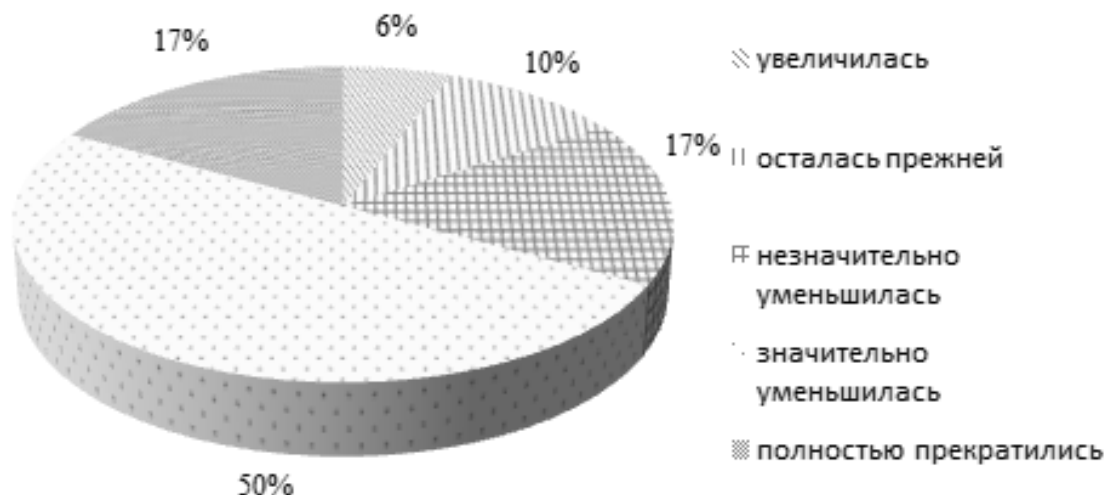


Рис. 5. Изменение частоты эпизодов РПБДГ после лечения мелатонином.

Более 80% пациентов отмечали уменьшение симптомов РПБДГ на фоне лечения мелатонином.

Оценка клинических данных до и после лечения мелатонином.

Результаты нейропсихологических тестов до и после лечения мелатонином представлены в таб. 11.

Табл. 11.

Динамика состояния больных до и после лечения мелатонином (в баллах, $M \pm \sigma$).

	До лечения	После лечения	P
PDSS	97,9±19,7	100,3±19,8	0,31
Эпвортская шкала	10,6±3,9	9,5±4,1	0,017
MoCA	24,8±2,9	25,0±2,9	0,17
Шкала Бека	15,7±7,5	12,9±7,2	0,000008
Шкала тревоги	7,0±3,9	6,3±3,8	0,02
UPDRS часть I	4,1±1,4	3,9±1,6	0,04
UPDRS часть II	13,4±5,8	13,1±5,8	0,03
UPDRS часть III	28,0±11,8	27,5±12,2	0,58
UPDRS часть IV	2,0±2,0	1,9±1,9	1,0
UPDRS total	47,4±17,8	46,5±18,5	0,15

(M – среднее, σ – стандартное отклонение)

Качество сна и выраженность дневной сонливости.

При оценке данных по шкале PDSS не было выявлено достоверных изменений, что, вероятно, связано с особенностями шкалы, которая учитывает, прежде всего, двигательные симптомы БП, нарушающие сон.

Было выявлено достоверное снижение дневной сонливости при ее оценке по Эпвортской шкале ($p < 0,05$).

Несмотря на отсутствие достоверного улучшения качества сна по шкале PDSS, мы наблюдали небольшое увеличение повседневной активности, оцененной по шкале UPDRS часть II ($p < 0,05$).

Когнитивные и аффективные нарушения.

При оценке когнитивных функций пациентов по шкале MoCA до и после лечения мелатонином достоверных изменений выявлено не было.

После проведенного лечения отмечалось достоверное уменьшение баллов по шкале депрессии Бека, незначительное уменьшение баллов по шкале тревоги ($p < 0,05$), а также уменьшение баллов по шкале UPDRS часть I (мышление, память, настроение).

В среднем оценка депрессии по шкале Бека после лечения снизилась на 3 балла, что соответствовало субъективным ощущениям пациентов.

Безопасность применения мелатонина у больных БП с РПБДГ

Частота нежелательных побочных явлений при приеме мелатонина составила 5,6% (3 из 54 больных). При этом только в одном случае (1,9%) была прослежена четкая связь с приемом препарата.

Таким образом, можно сделать заключение, что применение мелатонина в дозе 3-6 мг в течение 4 недель у больных с болезнью Паркинсона сопровождается низкой частотой развития побочных эффектов, что подтверждает высокий профиль безопасности данного препарата.

Чувствительность опросников RBDSQ и RBD1Q в диагностике РПБДГ при БП

В группу РПБДГ вошли пациенты, набравшие 4 балла и более и положительно ответившие на вопрос RBD1Q. Данные полисомнографии подтвердили наличие РПБДГ у этих больных. По имеющимся данным, при диагностике РПБДГ по RBDSQ (РПБДГ диагностируется при оценке 5 и более баллов) получено 2 ложноотрицательных результата. Повысить чувствительность диагностики можно при помощи дополнительного вопроса RBD1Q. При диагностике РПБДГ при помощи только RBD1Q, было получено 4 ложноотрицательных результата, однако все пациенты из основной группы, давшие отрицательный ответ на вопрос RBD1Q, набрали 5 и более баллов по шкале RBDSQ.

Таким образом, можно сделать вывод, что совместное использование этих тестов позволяет повысить чувствительность диагностики. На основе полученных данных разработан алгоритм диагностики РПБДГ у больных БП.

Выводы

1. При одинаковой выраженности моторных нарушений и отсутствии различий в принимаемой эквивалентной дозе леводопы, в группе больных с расстройством поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз застывания при ходьбе развивались в 2,3 раза чаще, чем у больных из группы сравнения.

2. У больных с расстройством поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз когнитивные нарушения более выражены, в основном, за счет дефекта регуляторных функций и развиваются в 2,15 раза чаще, чем у больных из группы сравнения.

3. Расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона ассоциировано с более выраженными тревожно-депрессивными расстройствами, а также повышением риска развития галлюцинаций в 6,94 раза.

4. Пациенты с расстройством поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз имели существенно более выраженную дневную сонливость, обусловленную более низким качеством сна, что подтверждается данными полисомнографии.

5. Лечение расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона мелатонином показало свою эффективность и безопасность. У 84% пациентов отмечено клиническое улучшение симптомов РПБДГ на фоне приема препарата, что сопровождалось также уменьшением дневной сонливости и тревожно-депрессивной симптоматики.

6. У больных с ранним дебютом (56% больных с РПБДГ) расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз наблюдаются более выраженные тревожно-депрессивные расстройства, чем у больных с поздним дебютом (44% больных с РПБДГ).

Практические рекомендации

1. Обследование пациента с болезнью Паркинсона должно включать в себя диагностику расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз. Для этих целей целесообразно использовать скрининговые опросники RBD1Q и RBDSQ.

2. В сомнительных случаях, для дифференциальной диагностики РПБДГ и других парасомний, а также синдрома обструктивного апноэ сна, целесообразно применение полисомнографии.

3. При наличии РПБДГ у пациента с БП, целесообразно регулярное проведение когнитивного тестирования для оценки динамики когнитивного снижения и его своевременной коррекции.

4. При диагностике РПБДГ у пациента с БП, необходимо проведение нейропсихологического исследования аффективных функций с использованием специализированных шкал или консультация пациента у психиатра для выявления и коррекции аффективных нарушений.

5. При диагностике РПБДГ у пациента без других неврологических расстройств, целесообразно регулярно проводить неврологический осмотр и когнитивное тестирование с целью выявления нейродегенеративного процесса на ранней стадии.

6. Для коррекции РПБДГ при БП в качестве терапии первого ряда следует использовать мелатонин в дозе 3-6 мг. При неудовлетворительном эффекте назначается препарат второго ряда – клоназепам как в качестве монотерапии так и в комбинации с мелатонином (по данным анализа литературы).

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Ляшенко Е.А., Датиева В.К., Левин О.С. Применение трансдермальной формы нового агониста дофаминовых рецепторов ротиготина при болезни Паркинсона // Современная терапия в психиатрии и неврологии, 2012. - №4. - С. 5-8.

2. Ляшенко Е.А., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Расстройства сна и бодрствования при болезни Паркинсона // Эффективная фармакотерапия, 2013. - №12. – С.72-80.

3. Ляшенко Е.А., Скрипкина Н.А., Левин О.С. Влияние препаратов леводопа и сталево на дискинезии при болезни Паркинсона: исследование STRIDE-PD // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2013. - №7. – С.62-68.

4. Lyashenko E.A. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease // Abstract Book. 20th World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, (Geneva, Switzerland, December 8-11), 2013. P. 22.

5. Ляшенко Е.А. Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона // V Конференция молодых ученых РМАПО «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины»:

- сборник статей молодых ученых РМАПО. М.: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. С. 151-153.
6. Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А. Возможности коррекции инсомнии у пожилых // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства-2», 2014. - Т. 22 - №2. - С. 44-48.
7. Ляшенко Е.А., Полуэктов М.Г. Расстройства сна при депрессии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия, 2014. – Т. 31. - №3. - С. 20-26.
8. Ляшенко Е.А., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства-2», 2014. - Т. 22. - №2. - С.58-63.
- 9. Ляшенко Е.А., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2014. - №6, вып.2. – С.73-79.**
10. Lyashenko E.A. REM sleep behavior disorder and autonomic dysfunction in Parkinson's disease // Abstracts of the Joint Congress of European Neurology. (Istanbul, Turkey) // European Journal of Neurology, 2014. V.21, Suppl. 1, P. 449.
11. Lyashenko E.A., Poluektov M.G., Levin O.S. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease as a predictor of cognitive decline // Journal of Sleep Research (Abstracts of the 22nd Congress of the European Sleep Research Society. Tallinn, Estonia), 2014. JSR 23 (Suppl. 1). P. 228-229.
12. Ляшенко Е.А., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Нарушение поведения во сне с быстрыми движениями глаз у пациентов с болезнью Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. По материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений. – М:2014 г.: с. 114-115.
- 13. Левин О.С., Ляшенко Е.А. Нарушения сна при болезни Паркинсона // Фарматека, 2014. – Т. 283. - № 10. - С. 12-18.**
- 14. Ляшенко Е.А., Ганькина О.А., Иванова Л.Г., Левин О.С. Предикторы когнитивных и аффективных нарушений при болезни Паркинсона // Земский врач, 2014. – Т. 24. - №3-4. – С. 9-12.**
15. Ляшенко Е.А., Иванова Л.Г., Дикевич Е.П., Фастовец С.В. Предикторы аффективных нарушений при болезни Паркинсона // Сб. ст. по

материалам XXXVII междунар. науч.-практ. конф. №11(36). Новосибирск: Изд. «СибАК», 2014. С. 41-46.

16. Ляшенко Е.А., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Расстройство поведения в фазу сна с быстрыми движениями глаз и немоторные симптомы у пациентов с болезнью Паркинсона // Сборник тезисов по материалам IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии», 2014. – с. 64-66.

17. Датиева В.К., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Применение мелатонина при нарушении сна // Современная терапия в психиатрии и неврологии, 2015. - №1. - С. 36-40.

18. Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Расстройства сна у пожилых пациентов // Современная терапия в психиатрии и неврологии, 2015. - №2. - С. 4-9.

19. Ляшенко Е.А., Левин О.С., Полуэктов М.Г. Применение мелатонина для коррекции расстройств поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. - №6, вып.2 – С.40-43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДР – агонист/ы дофаминовых рецепторов

БДГ – быстрые движения глаз

БП – болезнь Паркинсона

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИЭС – индекс эффективности сна

ЛЭД – леводопа-эквивалентная доза

МПС – мочеполовая система

ПСГ - полисомнография

РПБДГ – расстройство поведения с быстрыми движениями глаз

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ССС – сердечно-сосудистая система

Подписано в печать 21.01.2016 г.
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 экз.
Типография ООО «МДМпринт»
119146, г. Москва,
Комсомольский пр-г, д. 28
Тел. +7 (495) 256-10-00
<http://mdmprint.ru/>

