

На правах рукописи

Яковлева Ольга Викторовна

ДНЕВНАЯ СОНЛИВОСТЬ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

(14.01.11 – нервные болезни)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2019 г.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России **Левин Олег Семенович**

Научный консультант:

кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России **Полуэкттов Михаил Гурьевич**.

Официальные оппоненты:

Камчатнов Павел Рудольфович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, профессор.

Богданов Ринат Равилевич - доктор медицинских наук, доцент, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского» (МОНКИ), кафедра неврологии ФУВ, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии».

Защита диссертации состоится «27» июня 2019г. на заседании Диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России по адресу: г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1, стр.1.

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

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета
доктор медицинский наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности

Болезнь Паркинсона (БП) - прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, проявляющееся широким спектром моторных и немоторных симптомов, важное место среди которых занимают расстройства сна и бодрствования. Дневная сонливость (ДС) встречается в среднем у 30-55% больных с БП в зависимости от длительности заболевания (M. Gjerstad et al., 2006; D. Vreen et al., 2013). Изучение ДС при БП является актуальным в связи с тем, что она ограничивает повседневную жизнь пациента, заставляя отказаться от вождения автомобиля, выполнения работы, требующей концентрации внимания, приводит к снижению социальной активности и является фактором снижения качества жизни при БП.

ДС – это синдром, развитие которого может происходить по разным причинам (V. Knie et al., 2011). В настоящее время считается, что ДС при БП может быть связана с самим заболеванием и побочными эффектами его терапии. Однако выявление причины ДС затруднено и требует проведения специального исследования.

Остается не изученным вопрос клинической значимости ДС и ее соотношения с другими немоторными и моторными симптомами БП. По данным одних исследований, ДС связана с более выраженным нейродегенеративным процессом, что приводит к более ранним и тяжелым когнитивным нарушениям (S. Kato et al., 2012), другие исследования указывают на отсутствие связи ДС с другими симптомами БП (A. Hoglund et al., 2015).

Цель исследования

Выявить частоту дневной сонливости у больных с различными стадиями болезни Паркинсона, факторы, влияющие на ее развитие, и предложить пути ее коррекции.

Задачи исследования

1. Определить распространенность дневной сонливости на различных стадиях болезни Паркинсона.
2. Оценить взаимосвязь дневной сонливости с нарушениями сна у больных с болезнью Паркинсона.

3. Оценить взаимосвязь дневной сонливости с длительностью заболевания, дофаминергической терапией и степенью тяжести моторных симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона.
4. Оценить взаимосвязь дневной сонливости с когнитивными, аффективными, вегетативными нарушениями у больных болезнью Паркинсона.
5. Оценить влияние дневной сонливости на качество жизни больных с болезнью Паркинсона.
6. Предложить алгоритм диагностики и коррекции дневной сонливости при болезни Паркинсона.

Научная новизна

Впервые в России проведено комплексное исследование ДС при БП с использованием полисомнографии и множественного теста латентности сна (МТЛС). Определена гетерогенность феномена ДС при БП, выделены субъективные и объективные варианты ДС, связанные с приемом агонистов дофаминовых рецепторов (АДР), нарколептическим синдромом, синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). В отличие от проведенных ранее исследований, показано, что СОАС является одной из частых причин развития ДС. Впервые подробно охарактеризована субъективная ДС, причинами которой могут быть ортостатическая и постпрандиальная гипотензия, аффективные нарушения.

Определено, что ДС связана с вегетативными нарушениями, экстракампильным феноменом и галлюцинациями, более тяжелыми аксиальными нарушениями и нарушениями ходьбы. Однако в отличие от ранее опубликованных работ, показано, что наличие ДС не связано с более выраженными когнитивными нарушениями.

Впервые проведено сравнение диагностической ценности русскоязычной версии Эпвортской шкалы сонливости с результатами МТЛС, определена чувствительность и специфичность данной шкалы для диагностики ДС у пациентов с БП.

Теоретическая и практическая значимость

Показано, что более, чем у половины пациентов с БП возникает ДС, основными факторами развития которой могут быть: прием АДР, ортостатическая и постпрандиальная гипотензия, СОАС, аффективные нарушения и нарколептический синдром.

Показано, что мужской пол, высокий индекс массы тела, длительность заболевания, нарушения циркадных ритмов и

постпрандиальная гипотензия ассоциированы с ДС у пациентов с БП. Данная работа открывает перспективы для дальнейшего изучения механизмов влияния указанных факторов на развитие ДС.

Доказано, что прием АДР является независимым фактором риска ДС, что должно учитываться при ведении больных БП.

С учетом основных выявленных причин ДС разработан алгоритм диагностики ДС, включающий шкалу вегетативных нарушений при БП. Доказано, что данная шкала обладает высокой диагностической ценностью для дифференциальной диагностики пациентов с объективной и субъективной ДС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Дневная сонливость выявляется у 53,3% пациентов с болезнью Паркинсона и ассоциирована с вегетативными нарушениями, экстракампиальным феноменом и галлюцинациями, более тяжелыми аксиальными нарушениями и нарушениями ходьбы, что отражает более тяжелое течение заболевания.
2. Дневная сонливость может быть разделена на объективную и субъективную. При этом основными причинами объективной дневной сонливости являются само заболевание и побочные эффекты дофаминергических препаратов, синдром обструктивного апноэ сна, а субъективной – ортостатическая и постпрандиальная гипотензия, аффективные нарушения.
3. Алгоритм диагностики и коррекции дневной сонливости при болезни Паркинсона предполагает последовательное исключение и коррекцию вегетативных нарушений, синдрома обструктивного апноэ сна, противопаркинсонической терапии, аффективных нарушений.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены и используются в практической работе Центра экстрапирамидных заболеваний, кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, неврологических отделений №9 и №10 ГКБ им. С.П. Боткина.

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 ДС при БП. Выделены основные причины ДС: прием АДР, нарколептический синдром, СОАС, ортостатическая и/или постпрандиальная гипотензия, аффективные нарушения. Показано, что ДС ассоциирована с более тяжелым течением БП с ранним развитием аксиальных симптомов и психотических нарушений. Результаты, полученные в ходе исследования, позволяют разработать и внедрить алгоритм диагностики и коррекции ДС у пациентов с БП. Работа 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 расширенном заседании кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол №2 от 25.01.2019 г.

Тема диссертации утверждена на заседании Совета терапевтического факультета ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России 10 ноября 2016 г., протокол № 7.

Диссертационное исследование одобрено Комитетом по этике научных исследований ГБОУ ДПО РМАПО, протокол № 2 от 9 февраля 2016 г.

Публикации и участие в научных конференциях

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 3 - в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены на Всемирном Конгрессе по БП и расстройствам движения в Хошимине и Лионе (ноябрь 2017 г., август 2018 г.), Международном конгрессе БП и расстройств движений (июнь 2017 г.), IV Национальном конгрессе по БП и расстройствам движений с международным участием (сентябрь 2017 г.), на Конференции памяти профессора Штульмана Д.Р. «Неврология в клинических примерах» (декабрь 2017 г.).

Личный вклад автора

Личное вклад автора в получение содержащихся в диссертации научных результатов состоит в анализе научной литературы, формулировании проблемы и обосновании степени ее разработанности,

в соответствии с чем сформулированы цель и задачи диссертационного исследования, его дизайн; в выборе методов исследования, непосредственном участии соискателя в получении исходных данных (неврологический осмотр, нейропсихологическое тестирование, анализ сомнограммы), статистической обработке полученных данных, интерпретации полученных результатов, обосновании положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций, подготовке публикаций по выполненной работе и апробации результатов исследования.

Объём и структура диссертации

Работа изложена на 106 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов и материала исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературных источников, который включает 14 источников отечественных и 162 - иностранных авторов. Работа содержит 21 рисунок и 16 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

Предмет исследования – феномен ДС при БП.

Объект исследования – пациенты с БП, с клинически значимой ДС и без нее.

Для определения частоты ДС был проведен скрининг 90 пациентов с 1-3 стадиями БП, обратившихся на консультацию в Центр экстрапирамидных заболеваний при кафедре неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Диагноз БП устанавливался в соответствии с Критериями клинической диагностики БП Международного общества БП и расстройств движений (Postuma et al., 2015). Все пациенты ответили на вопросы разработанного опросника ДС при БП, состоящего из восьми вопросов. Клинически значимая ДС определялась при положительном ответе на 3 вопроса и более.

Критериями исключения являлись: наличие деменции, состояние после имплантации электродов в глубинные отделы мозга; психические заболевания; злоупотребление алкоголем; прием анксиолитиков, антидепрессантов с седативным эффектом; наличие тяжелых соматических заболеваний; наличие в анамнезе нарколепсии и других заболеваний, сопровождающихся синдромом гиперсомнии.

В дальнейшее исследование было включено 70 больных (30 женщин и 40 мужчин, средний возраст $65,0 \pm 8,4$ лет). Основную группу составили 48 пациентов с клинически значимой ДС. В группу сравнения были включены 22 пациента без клинически значимой ДС. Всем больным было проведено комплексное клиничко-неврологическое и нейропсихологическое исследование с оценкой различных функций при помощи специализированных шкал. Из основной группы случайным образом было отобрано 40 больных, которым были проведены полисомнография и МТЛС на базе отделения медицины сна УКБ №3 ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Оценка моторных симптомов БП проводилась при помощи Унифицированной рейтинговой шкалы БП Международного общества БП и расстройств движений (Goetz C. et al., 2003); шкалы Хен и Яра (Hoehn M.M., Yahr M.D., 1967).

ДС и нарушения сна оценивались с помощью Эпвортской шкалы сонливости (ESS, Murray W. Johns, 1991), шкалы нарушений сна у больных с БП (PDSS-2, Trenkwalder C., Chaundhuri K.R., 2010), теста из одного вопроса на выявление расстройства поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз (РПБДГ) (Postuma R.V. et al., 2012), дневника сна.

Оценка вегетативных нарушений проводилась при помощи клинической шкалы вегетативных нарушений при БП (О.С. Левин, 2003), ортостатической пробы и пробы с пищевой нагрузкой. Ортостатическая гипотензия (ОГ) и постпрандиальная гипотензия (ПГ) диагностировались при снижении систолического артериального давления (АД) на 20 мм рт.ст. и/или снижения диастолического АД на 10 мм рт.ст. (Freeman R, et al., 2011; Jansen, et al., 1995).

Нейропсихологическое исследование включало Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (MoCA) (Nasreddine Z.S. et al., 2005) и шкалу 3 - КТ (О.С. Левин, 2010). Аффективные нарушения оценивались при помощи Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A. S., Snaith R.P., 1983). Качество жизни и уровень повседневной активности оценивались при помощи шкалы качества жизни при БП (PDQ-39, Peto V. et al., 1995), шкалы Шваба и Ингланда (Schwab R.S., England A.C., 1969).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета Statistica 10.0, SPSS 17.0. Для сравнения количественных переменных использовался критерий Манна-Уитни, качественных переменных - критерий Хи квадрат Пирсона и точный критерий Фишера. Для оценки силы связи рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Для определения связи между переменными использовался однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса, линейный регрессионный анализ. Для определения чувствительности и специфичности диагностических шкал использовался ROC-анализ. Статистически достоверными считались различия при значении $p < 0,05$.

В соответствии с результатами обследования у пациентов определялась причина ДС с использованием следующих критериев:

Объективная ДС (средняя латентность сна ≤ 8 минут).

1. Нарколептический синдром:

- наличие приступов засыпаний;
- наличие 2 и более периодов раннего начала фазы сна с быстрыми движениями глаз (ФСБДГ).

2. ДС, связанная с приемом АДР:

- пациент принимает АДР;
- прием АДР в дневное время;
- развитие ДС вскоре после начала терапии АДР, либо после повышения дозы и/или уменьшение ДС после снижения дозы препарата, либо его отмены.

3. ДС, связанная с СОАС:

- индекс апноэ-гипопноэ > 15 эпизодов/час, сопровождающийся эпизодами десатурации крови;
- уменьшение ДС после коррекции СОАС (если производилась коррекция).

Субъективная ДС (средняя латентность сна > 10 минут).

4. ДС, связанная с ОГ и/или ПГ:

- наличие ОГ и/или ПГ по данным специальных проб.

5. ДС, связанная с аффективными нарушениями:

- наличие аффективных нарушений;
- отсутствие других причин развития субъективной ДС.

Результаты исследования и их обсуждение

Частота ДС и приступов засыпаний

Клинически значимая ДС была выявлена у 48 из 90 обследованных пациентов (53,3% пациентов). ДС развивалась у пациентов с БП в среднем спустя $3,1 \pm 2,7$ года после установки диагноза, у 75% пациентов ДС дебютировала в первые 5 лет заболевания. Приступы засыпания отмечались у 67% пациентов основной группы (32/48) и не встречались в группе сравнения ($p < 0,0001$).

Больные с ДС имели более высокий балл по шкале ESS ($11,7 \pm 4,3$ балла) в сравнении с пациентами без ДС ($4,7 \pm 2,6$ балла, $p < 0,0001$).

Основные клинические характеристики исследуемых групп

Среди пациентов с ДС преобладали мужчины (табл. 1). Кроме того, пациенты с ДС имели большую длительность болезни, однако не отличались между собой по возрасту, соответственно дебют болезни в основной группе наблюдался раньше, чем в группе сравнения.

Таблица № 1. Половозрастной состав и основные клинические характеристики исследуемых групп (M – среднее, σ – ст.откл.)

Параметр	БП с ДС, n=48	БП без ДС, n=22	Значение p
Пол, м:ж	32:16	8:14	0,017
Средний возраст, годы, M $\pm\sigma$	64,6 \pm 8,5	65,3 \pm 7,7	0,78
Длительность БП, годы, M $\pm\sigma$	5,0 \pm 2,9	3,7 \pm 3,1	0,047
Эквивалентная доза леводопы, мг, M $\pm\sigma$	600,5 \pm 324,4	415,4 \pm 273,1	0,044
Длительность терапии, годы, M $\pm\sigma$	3,7 \pm 3,0	2,4 \pm 1,2	0,023

Однако, группы не отличались между собой на момент исследования по стадиям БП по Хен-Яру, что видно из табл. 2. Из таб. 1 также видно, что пациенты основной группы дольше получали дофаминергическую терапию и на момент включения в исследование леводопа-эквивалентная доза дофаминергических препаратов (ЛЭД) у них была выше.

Таблица № 2. Сравнение групп по стадиям БП по Хен-Яру

Стадия по Хен-Яру	БП с ДС	БП без ДС	Значение p
1 стадия	11 больных (23%)	10 больных (45%)	0,07

2 стадия	25 больных (52%)	8 больных (37%)	0,80
3 стадия	12 больных (25%)	4 больных (18%)	0,17

В обеих группах преобладали пациенты со смешанной формой заболевания (71% и 77% пациентов, $p=0,39$). Акинетико-ригидная форма встречалась чаще в основной группе, но это не было статистически значимо (25% и 10% пациентов, $p=0,06$).

Двигательные функции

Как видно из табл. 3, у пациентов основной группы отмечались более выраженные немоторные симптомы болезни (часть I MDS UPDRS), наряду с субъективно оцениваемыми моторными нарушениями (части II MDS UPDRS). Однако, объективная оценка двигательных нарушений и выраженность моторных осложнений в двух группах не отличалась (части III и IV MDS UPDRS). Тем не менее, общий балл шкалы MDS UPDRS был выше в основной группе, что говорит о большей тяжести заболевания.

Таблица № 3. Оценка по шкале MDS UPDRS в исследуемых группах ($M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – ст.откл.)

Баллы по шкале	БП с ДС	БП без ДС	Значение p
Часть I	15,1 \pm 6,4	9,1 \pm 5,7	0,0007
Часть II	13,2 \pm 5,6	7,7 \pm 6,3	0,001
Часть III	28,1 \pm 14,4	24,9 \pm 15,9	0,26
Часть IV	1,4 \pm 1,1	0,4 \pm 0,2	0,13
Общий балл	57,8 \pm 22,5	42,1 \pm 23,0	0,015

При сравнении отдельных моторных симптомов БП по части III шкалы MDS UPDRS, у пациентов основной группы были выявлены более тяжелые аксиальные/постуральные нарушения и нарушения ходьбы (табл. 4).

Таблица №4. Оценка тяжести моторных симптомов в исследуемых группах ($M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – ст. откл.)

Показатель	БП с ДС	БП без ДС	Значение p
Аксиальные/постуральные нарушения и нарушения ходьбы, баллы	8,4 \pm 4,5	5,8 \pm 4,9	0,016
Тремор покоя, баллы	3,1 \pm 2,9	4,4 \pm 3,2	0,11
Постуральный и кинетический тремор, баллы	1,4 \pm 1,3	1,3 \pm 1,2	0,52
Ригидность, баллы	4,5 \pm 3,5	4,0 \pm 3,0	0,65
Гипокинезия, баллы	10,7 \pm 6,2	10,1 \pm 6,5	0,75

Нарушения сна

У больных основной группы отмечалось более низкое качество сна согласно шкале PDSS-2 ($15,8 \pm 7,9$ и $10,7 \pm 8,2$ балла, $p=0,004$); клинически значимые нарушения сна, диагностируемые при сумме баллов шкалы PDSS-2 в 18 и более, выявлялись у них чаще (35% и 9% пациентов, $p=0,02$).

У пациентов основной группы чаще встречались нарушения циркадных ритмов (21% и 0% пациентов, $p=0,02$).

Частота РПБДГ в основной группе была выше (55% пациентов), чем в группе сравнения (31,8% пациентов), однако это не было статистически значимо ($p=0,067$).

Когнитивные и психотические нарушения

Из табл. 5 видно, что большинство тестов пациенты основной группы выполняли хуже, однако, это разница не была статистически значима ($p>0,05$).

Таблица №5. Результаты нейропсихологического тестирования пациентов исследуемых групп ($M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – ст. откл.)

Показатель	БП с ДС	БП без ДС	Значение p
MoCa, балл	$25,4 \pm 2,6$	$25,7 \pm 1,4$	0,92
Тест рисования часов, балл	$4,7 \pm 0,8$	$4,9 \pm 0,3$	0,90
Воспроизведение картинок, балл	$5,5 \pm 1,9$	$5,0 \pm 1,9$	0,44
Узнавание картинок, балл	$11,2 \pm 1,2$	$11,4 \pm 0,8$	0,74
Ложные узнавания, балл	$0,6 \pm 0,3$	$0,4 \pm 0,2$	0,71
Фонетическая речевая активность, балл	$9,6 \pm 3,2$	$10,1 \pm 3,8$	0,81
Семантическая речевая активность, балл	$18,4 \pm 5,2$	$20,3 \pm 6,0$	0,14

Частота умеренных когнитивных нарушений среди пациентов с ДС составила 43%, а в группе сравнения - 33% пациентов ($p=0,87$).

В основной группе экстракампильный феномен встречался чаще, чем в группе сравнения (54% и 27% пациентов, $p=0,014$), наряду с галлюцинациями (21% и 4,5% пациентов, $p=0,04$).

Аффективные нарушения

Исследуемые группы по уровню тревоги и депрессии достоверно не отличались. Средний балл по субшкале тревоги шкалы HADS был выше в основной группе ($6,5 \pm 3,5$ и $5,2 \pm 2,8$, $p=0,14$), как и средний балл по субшкале депрессии ($6,8 \pm 3,9$ и $5,0 \pm 4,0$, $p=0,12$).

В исследуемых группах отмечались следующие варианты аффективных нарушений: депрессия (20% и 18% пациентов), тревога (9,5% и 9% пациентов), сочетание тревоги и депрессии (28,5% и 9% пациентов), $p > 0,05$.

Вегетативные нарушения

У пациентов с ДС отмечался более высокий общий балл по шкале вегетативных нарушений при БП ($7,9 \pm 4,1$ баллов) в сравнении с пациентами без ДС ($5,1 \pm 3,3$ баллов), $p = 0,01$.

Качество жизни и уровень функциональной активности

У пациентов с ДС в сравнении с пациентами без нее качество жизни было ниже в следующих сферах: двигательная активность, повседневная активность, когнитивные функции, качество общения ($p < 0,05$). Также, у пациентов основной группы был выше общий индекс БП ($27,2 \pm 11,6$ и $18,7 \pm 11,3$, $p = 0,003$), что говорит о более тяжелом течении заболевания.

У пациентов основной группы была более низкая оценка по шкале Шваба-Ингланда ($83,5 \pm 9,1\%$ и $89,5 \pm 8,4\%$, $p = 0,0128$), что говорит о более низком уровне функциональной активности.

Дофаминергическая терапия

Противопаркинсоническая терапия была представлена следующими группами препаратов: препараты леводопы, АДР, амантадины и ингибиторы моноаминоксидазы типа Б.

Как видно из табл. 6, у пациентов основной группы была более высокая ЛЭД, применялись более высокие дозы АДР. Кроме того, они чаще получали три дофаминергических препарата (37% и 15%, $p = 0,015$).

Таблица №6. Сравнение терапии в исследуемых группах (М – среднее, σ – ст. откл., n - количество)

Показатель	БП+ДС	БП	Значение p
ЛЭД, мг, М $\pm\sigma$	$643,1 \pm 312,7$	$442,7 \pm 249,9$	0,02
Доза АДР, мг, М $\pm\sigma$	$222,5 \pm 114,3$	$140,4 \pm 115,7$	0,014

Факторы, усиливающие ДС

Нарушения сна

ДС положительно коррелировала с выраженностью нарушений сна по шкале PDSS-2 ($r = 0,27$, $p < 0,05$), однако корреляций с объективными характеристиками сна получено не было.

Корреляционный анализ показал наличие связи между нарушениями циркадных ритмов и шкалой ESS ($r = 0,37$, $p < 0,05$). При

сравнении групп с нарушениями циркадных ритмов и без них, более выраженная ДС отмечалась в первой группе ($p=0,0006$).

Дофаминергическая терапия

По данным дисперсионного анализа ANOVA, число дофаминергических препаратов являлось фактором риска ДС. Наиболее выраженная ДС отмечалась при приеме трех препаратов в сравнении с одним препаратом ($p=0,017$).

Была выявлена корреляционная связь между дозой АДР и баллом по шкале ESS ($r=0,26$, $p<0,05$); дозой АДР и средней латентностью сна ($r=-0,43$, $p<0,05$). Таким образом, было обнаружено, что более высокая доза АДР способствует более тяжелой как субъективной, так и объективной ДС.

Пациенты в исследуемых группах принимали следующие АДР: пирибедил, прамипексол и ропинирол. Анализ ANOVA не выявил влияния конкретного АДР на риск развития ДС ($p=0,269$).

Регрессионный анализ

Для поиска факторов, влияющих на ДС был проведен регрессионный анализ, в который были включены следующие показатели: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), длительность и тяжесть заболевания, длительности терапии, группа и доза лекарственных препаратов, нарушения сна, вегетативные нарушения, аффективные нарушения, галлюцинации и экстракампильный феномен. Были выявлены три фактора, влияющих на субъективную ДС: ПГ ($p=0,03$), экстракампильный феномен ($p=0,015$), нарушения циркадных ритмов ($p=0,002$). Регрессионная модель с учетом данных факторов имела высокий уровень значимости влияния факторов ($p=0,00027$) и достаточный коэффициент детерминации ($R^2=0,38$).

Регрессионный анализ факторов, влияющих на объективную ДС (средняя латентность сна) выявил, что более высокий ИМТ приводит к усилению ДС ($p=0,0109$). Наличие депрессии при этом было связано с меньшей тяжестью объективной ДС ($p=0,00066$). Регрессионная модель, построенная с помощью данных факторов, имела высокий уровень значимости ($p=0,00029$) и коэффициент детерминации ($R^2=0,43$). Вероятно, депрессия приводила к субъективному ощущению сонливости, но не к истинной гиперсомнии и, таким образом, являлась фактором субъективной ДС.

При анализе дофаминергической терапии был выявлен один независимый фактор – прием АДР ($R^2=0,38$, $p=0,000056$), который приводил к повышению объективной, но не субъективной ДС.

Особенности ДС, связанной с приемом АДР

ДС, преимущественно связанная с приемом АДР, была обнаружена у 17 из 40 пациентов с ДС (42,5% пациентов). У 85% из них перманентная ДС сочеталась с приступами засыпания. Частота применения АДР у данных пациентов была выше в сравнении с другими пациентами с ДС (100% и 68% пациентов, $p=0,026$). Дебют заболевания у них происходил раньше (в $56,8\pm 8,3$ лет) в сравнении с пациентами, у которых ДС развилась по другим причинам (в $61,9\pm 7,1$ лет), $p=0,047$. Вероятно, более частое использование АДР было связано с ранним возрастом дебюта до 60 лет (77% пациентов).

У описываемых пациентов значительно реже встречалась ПГ (21% пациентов) в сравнении с другими пациентами с ДС (57% пациентов, $p=0,035$) и отсутствовала ОГ ($p=0,01$).

При исследовании сна у пациентов с ДС на фоне приема АДР была выявлена корреляция между средней латентностью сна и индексом пробуждений ($r=0,65$, $p<0,05$), а также с процентным содержанием стадии 1 сна ($r=0,56$, $p<0,05$). Таким образом, у данных пациентов более тяжелая ДС была связана с более «глубоким» и менее фрагментированным сном. Выявленная особенность ДС при БП была описана в других работах ранее (D.V. Rye et al., 2000).

Особенности ДС при нарколептическом синдроме

У 3 пациентов с ДС (7,5% пациентов) был выявлен нарколептический синдром. При проведении МСЛТ у них было зафиксировано два периода раннего начала ФСБДГ, средняя латентность сна составила $6,33\pm 0,6$ мин. Приступы засыпания отмечались у всех пациентов, у одного из них они происходили без предшествующей сонливости.

Особенности ДС при СОАС

СОАС средней и тяжелой степени тяжести стал причиной ДС у 7 пациентов с ДС (17,5%). Пациенты с СОАС имели более высокий ИМТ ($33,4\pm 6,1$ кг/м²) в сравнении с другими пациентами с ДС ($25,8\pm 4,12$ кг/м²), $p=0,0127$. Как известно, ИМТ выше 30 кг/м² является одним из факторов риска СОАС (G. Carneiro et al., 2011). У

них отмечался более высокий индекс апноэ-гипопноэ в сравнении с другими пациентами с ДС ($51,5 \pm 17,1$ эпиз/час и $6,9 \pm 5,8$ эпиз/час, $p=0,0004$); более низкая средняя ($93,1 \pm 1,2\%$ и $95,1 \pm 2,1\%$, $p<0,02$) и минимальная сатурация крови ($79,2 \pm 4,2\%$ и $87,4 \pm 4,9\%$, $p<0,02$).

Необходимо отметить, что корреляционный анализ не выявил связи между индексом апноэ-гипопноэ и тяжестью ДС у данных пациентов. Однако была выявлена положительная корреляционная связь между средней латентностью сна и продолжительностью N3-стадии сна ($r=0,82$, $p<0,05$) и ФСБДГ ($r=0,82$, $p<0,05$). Это говорит о том, что пациенты с СОАС с менее глубоким и эффективным сном имели более тяжелую ДС, в отличие от пациентов с ДС, связанной с приемом АДР.

Особенности ДС, связанной с ОГ и/или ПГ

ДС, связанная с ОГ и/или ПГ, была обнаружена у 20% (8 пациентов) с ДС. Средняя латентность сна у них была выше 10 минут, что свидетельствовало о субъективном характере ДС ($17,4 \pm 3,1$ мин). Помимо перманентной ДС, у 78% пациентов отмечались приступы засыпания, вероятно, связанные с развитием синкопе, субъективно воспринимаемого как приступ засыпания.

У данных пациентов отмечались наиболее тяжелые вегетативные нарушения по шкале вегетативных нарушений при БП ($12,37 \pm 2,4$ и $6,5 \pm 3,6$ балла, $p=0,0003$), по субшкале «Сердечно-сосудистая система» ($5,7 \pm 1,3$ и $1,3 \pm 1,1$ балла, $p=0,00004$). У них значительно чаще встречалась ОГ в сравнении с другими пациентами с ДС (80% и 3% пациентов, $p<0,0001$).

У пациентов с ДС на фоне ОГ/ПГ отмечались более тяжелые брадикардия, аксиальные/постуральные нарушения и нарушения ходьбы, в сравнении с другими пациентами с ДС ($p<0,05$); они чаще имели акинетико-ригидную форму заболевания (55% и 13% пациентов, $p=0,03$).

Особенности ДС, связанной с аффективными нарушениями

Субъективная ДС, связанная с аффективными нарушениями была выявлена у 5 из 40 пациентов с ДС (12,5% пациентов). Средняя латентность сна у данных больных составила $13,2 \pm 3,3$ мин, у них отсутствовали ОГ и ПГ, однако у всех пациентов были обнаружены аффективные нарушения. У троих пациентов была выявлена субклинически/клинически выраженная тревога, у двоих отмечалось

сочетание тревоги и субклинически выраженной депрессии. Средний балл по субшкале «Тревога» шкалы HADS у них был выше в сравнении с другими пациентами ($9,8 \pm 0,8$ и $6,3 \pm 3,4$ балла, $p=0,039$).

У пациентов с ДС, связанной с аффективными нарушениями, чаще отмечались трудности при засыпании ночью, однако общий балл по шкале PDSS-2 статистически значимо не отличался ($16,6 \pm 3,6$ против $14,0 \pm 7,7$, $p=0,27$).

Чувствительность и специфичность шкал для диагностики ДС *Опросник ДС при БП*

ROC-анализ разработанного опросника показал его высокую диагностическую способность (рис. 1).

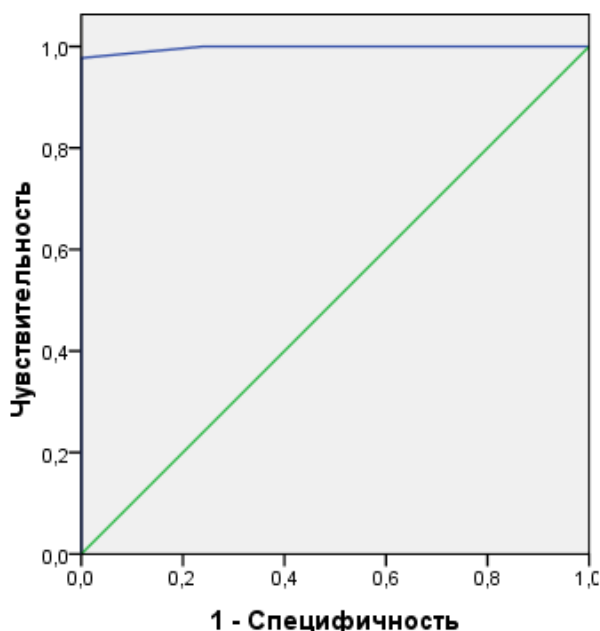


Рисунок 1. ROC – кривая опросника ДС при БП

Площадь под кривой (AUC) составила 0,997 и отличалась от 0,5 ($p<0,0001$). При выбранном пороговом значении 3 балла чувствительность опросника равнялась 97,7%, специфичность – 100%.

Эвортская шкала сонливости

Шкала ESS также обладала высокой диагностической способностью у пациентов с ДС. AUC составила 0,892 и отличалась от 0,5 ($p<0,0001$) (рис. 2).

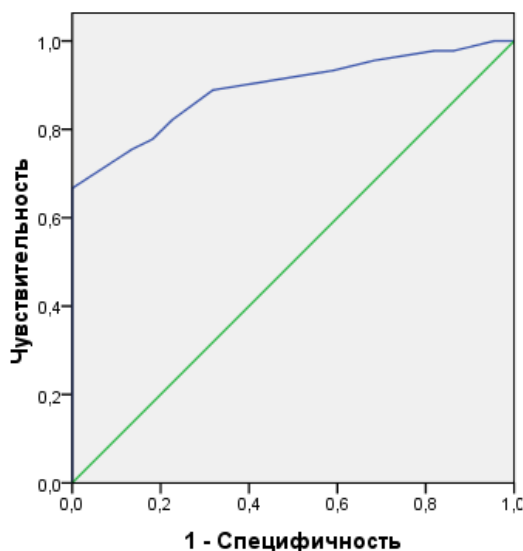


Рисунок 2. ROC-кривая шкалы ESS для диагностики ДС при БП

Однако шкала ESS не позволяла дифференцировать пациентов с БП с субъективной и объективной ДС. ROC-кривая находилась близко к референтной линии, AUC составила 0,632, значимо не отличаясь от 0,5 ($p=0,193$). Данные характеристики модели говорят о ее среднем качестве и не позволяют ее использовать.

Шкала вегетативных нарушений при БП

ROC-анализ шкалы вегетативных нарушений при БП показал, что общий балл шкалы и балл по субшкале «Сердечно-сосудистая система» позволяли дифференцировать субъективную и объективную ДС. AUC для данных моделей составила 0,796 ($p=0,004$) и 0,844 ($p=0,001$), что говорит об их хорошем и очень хорошем качестве, соответственно (рис. 3).

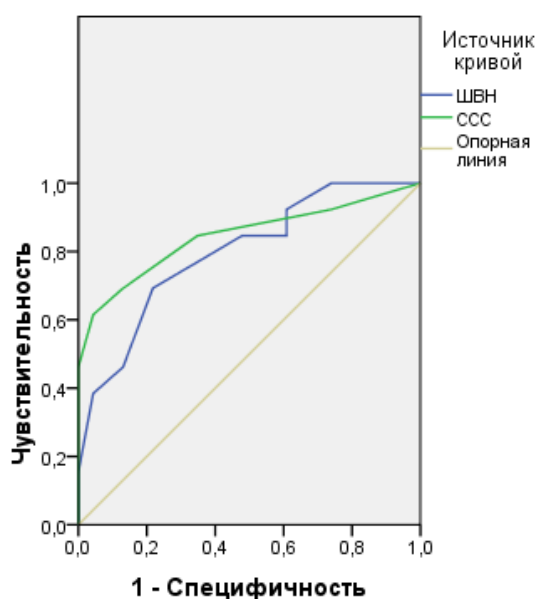


Рисунок 3. ROC-кривая шкалы вегетативных нарушений для диагностики пациентов с субъективной ДС при БП

Примечание. ШВН - шкала вегетативных нарушений, ССС – субшкала «Сердечно-сосудистая система».

Среди пороговых значений шкалы оптимальными были выбраны значения с чувствительностью не менее 80% для раннего выявления причин субъективной ДС: общий балл шкалы - 8 (чувствительность 84,6%, специфичность 52,2%), балл по субшкале «Сердечно-сосудистая система» – 2 (чувствительность 84,6%, специфичность 65,2%).

Для оптимизации диагностики ДС, поиска ее причин и их коррекции у пациентов с БП нами был разработан алгоритм (рис. 4).

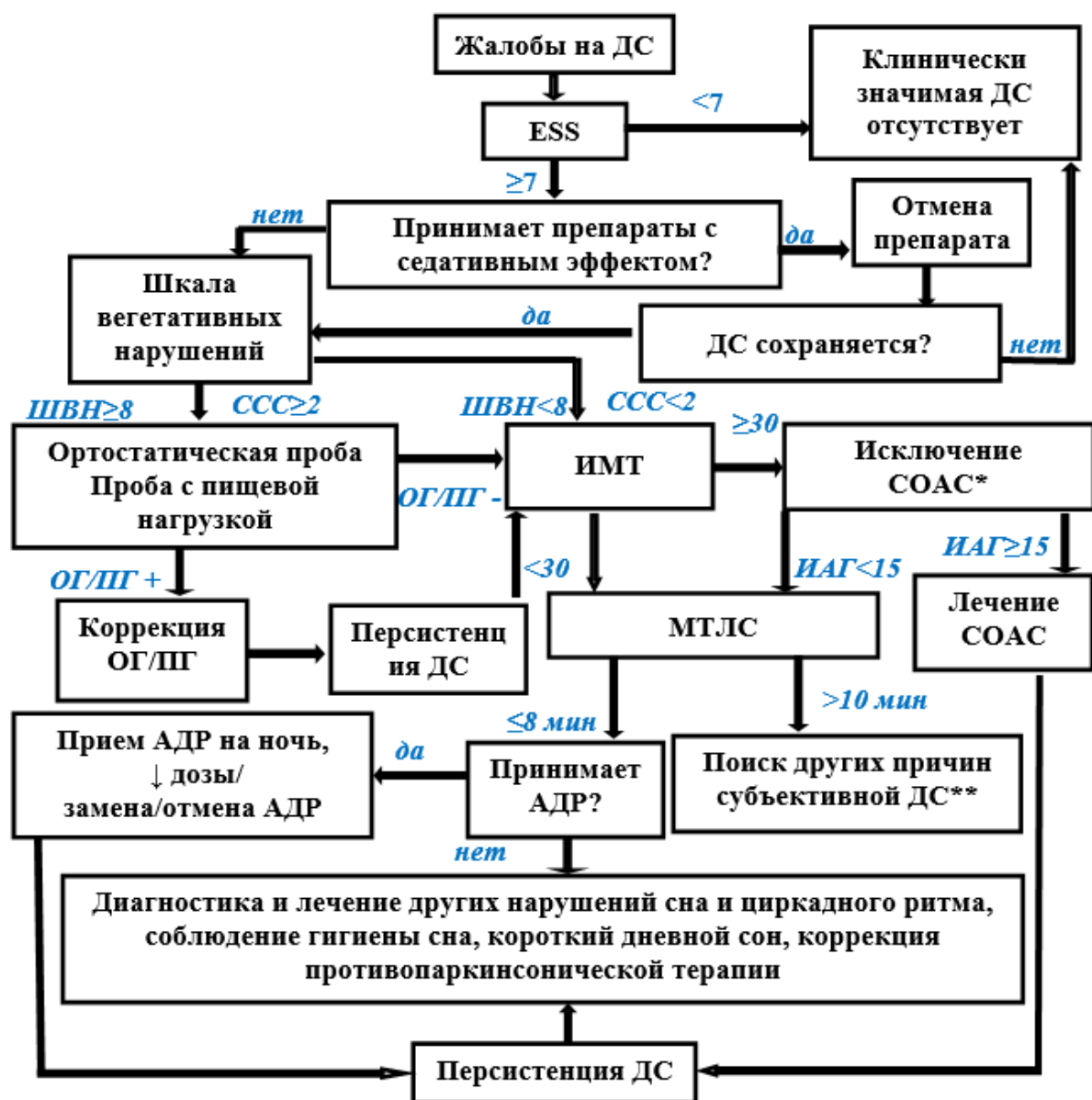


Рисунок 4. Алгоритм диагностики ДС у пациентов с БП

Примечание. * - полисомнография; ** - исключение аффективных нарушений, синдрома хронической усталости; АДР

агонист дофаминовых рецепторов, ДС – дневная сонливость, ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, МТЛС – множественный тест латентности сна, ОГ – ортостатическая гипотензия, ПГ – постпрандиальная гипотензия, СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, ССС – балл по субшкале «Сердечно-сосудистая система», ШВН – общий балл шкалы вегетативных нарушений при БП, ESS – Эпвортская шкала сонливости.

Коррекция ДС

Всем пациентам были даны рекомендации по соблюдению гигиены сна, дневной сон не более 20-40 минут; проводилась коррекция терапии у пациентов с моторными флуктуациями, приводящих к нарушениям сна.

У пациентов с ДС, связанной с АДР, прием препарата переносился на вечернее время с использованием пролонгированной формы; при сохранении ДС - снижалась доза, либо проводилась замена на другой препарат. Предпринятые меры позволили уменьшить ДС на $3,1 \pm 2,9$ баллов по шкале ESS ($p < 0,05$).

При выявлении СОАС пациентам рекомендовалось: снижение веса; СИПАП-терапия, прием пролонгированной формы леводопы перед сном (P. Gros et al., 2015). Данный комплекс мер позволял уменьшить ДС на $4,3 \pm 3,8$ баллов по шкале ESS ($p < 0,05$).

У пациентов с субъективной ДС проводилась коррекция аффективных нарушений с применением антидепрессантов; коррекция ОГ/ПГ, включая следующие немедикаментозные методы: прием жидкости не менее 2-3 л/сутки, соли – до 3-8 г/сутки; прием пищи частыми маленькими порциями (A. Pavelic et al., 2017). Методы медикаментозной коррекции - отмена препаратов с гипотензивным эффектом; у пациентов с ОГ - флудрокортизон (0,05 – 0,3 мг/сутки), венлафаксин (37,5 – 150 мг/сут); у пациентов с ПГ – пиридостигмин (30-180 мг/сут), домперидон (10-30 мг/сут). Выше описанные меры позволили снизить ДС на $3,9 \pm 2,7$ баллов ($p < 0,05$).

Пациентам с нарушениями циркадных ритмов были даны рекомендации по соблюдению режима труда и отдыха, режима сна, также применялись препараты мелатонина в дозе 1,5-6 мг/сут; регулярная физическая нагрузка для усиления циркадных ритмов.

Выводы

1. Дневная сонливость наблюдается у 53,3% пациентов с болезнью Паркинсона, при этом ее распространенность и тяжесть не зависят от стадии заболевания.
2. Дневная сонливость ассоциируется с мужским полом, более тяжелым течением заболевания с преобладанием аксиальных нарушений и нарушений ходьбы, более частыми психотическими нарушениями, нарушениями сна и вегетативными нарушениями, а также более высокой дозой дофаминергических препаратов.
3. Применение множественного теста латентности сна позволяет дифференцировать дневную сонливость на объективную и субъективную, при этом субъективная сонливость выявляется в 32,5% случаев.
4. У 42,5% пациентов с болезнью Паркинсона развитие дневной сонливости можно связать с приемом агонистов дофаминовых рецепторов, у 20% пациентов – с ортостатической и постпрандиальной гипотензией, у 17,5% пациентов – с синдромом обструктивного апноэ сна, у 12,5% пациентов – с аффективными нарушениями и у 7,5% пациентов – с нарколептическим синдромом.
5. Факторами, дополнительно способствующими усилению дневной сонливости, являются: высокий индекс массы тела ($p=0,0109$), нарушения циркадных ритмов ($r=0,37$, $p<0,05$), постпрандиальная гипотензия ($p=0,03$), прием трех и более дофаминергических препаратов ($p=0,017$).
6. Дневная сонливость является независимым фактором снижения качества жизни и повседневной активности у пациентов с болезнью Паркинсона.

Практические рекомендации

1. Обследование пациента с болезнью Паркинсона должно включать в себя диагностику дневной сонливости. Для этих целей может быть использована Эпвортская шкала сонливости и опросник дневной сонливости при болезни Паркинсона.
2. Для дифференциальной диагностики субъективной и объективной дневной сонливости может применяться шкала вегетативных нарушений при болезни Паркинсона. Суммарный балл шкалы от 8 и более и балл по субшкале «Сердечно-сосудистая система» равный 2 и более позволяет с высокой чувствительностью определить пациентов с субъективной дневной сонливостью.

3. У пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих факторы риска дневной сонливости (мужской пол, высокий индекс массы тела, нарушения циркадных ритмов и вегетативные нарушения), необходимо соблюдать осторожность при использовании агонистов дофаминовых рецепторов, применяя более низкие дозы, либо назначать препараты других групп. Пациенты должны быть проинформированы о возможности развития дневной сонливости и соблюдать меры безопасности при вождении автомобиля и при других занятиях, требующих концентрации внимания.
4. Для коррекции дневной сонливости должен применяться дифференцированный подход в зависимости от ее причины, в том числе необходимо проводить лечение синдрома обструктивного апноэ сна, ортостатической и постпрандиальной гипотензии, нарушений циркадных ритмов, других клинически значимых нарушений сна. Если дневная сонливость связана с приемом агонистов дофаминовых рецепторов, необходимо перенести прием препарата на вечер, либо снизить дозу препарата; при сохранении жалоб стоит заменить его на другой препарат.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Бабкина О.В.(Яковлева О.В.). Дневная сонливость при болезни Паркинсона // Сборник материалов VII-й Конференции молодых ученых РМАПО с международным участием «Шаг в завтра». - 2016. - Т. I.- С. 36-9.
2. **Бабкина О.В. (Яковлева О.В.), Полуэктов М. Г., Левин О. С. Гетерогенность дневной сонливости при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – №. 6. – С. 60-70. ИФ РИНЦ - 0,695.**
3. Бабкина О.В.(Яковлева О.В.), Полуэктов М.Г., Левин О.С. Дневная сонливость в клинической практике: возможности диагностики // Эффективная фармакотерапия. - 2016. - № 19. -С. 80-85. ИФ РИНЦ – 0,382.
4. Бабкина О.В. (Яковлева О.В.), Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А., Левин О.С. Особенности течения заболевания у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона // Сборник тезисов X Всероссийской научно-практической конференции Актуальные проблемы сомнологии. - 2016. - С. 12-13.
5. Babkina O. (Iakovleva O.), Poluektov M., Levin O. Excessive daytime sleepiness decreases the quality of life and daytime activity in

- Parkinson's disease // XXII World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders, Ho Chi Minh City, Vietnam. - 2017. – С. 160-161.
6. Бабкина О.В.(Яковлева О.В.), Левин О.С., Полуэктов М.Г., Ляшенко Е.А. Нарушения сна и бодрствования при болезни Паркинсона // Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). - 2017. - С. 133-135.
 7. Бабкина О.В.(Яковлева О.В.), Левин О.С. Гиперсомния при болезни Паркинсона: «орексиновый след» // Руководство для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). - 2017. - С. 140-142.
 8. Яковлева О.В. Клиническая гетерогенность повышенной дневной сонливости при болезни Паркинсона // Сборник тезисов IX-й Конференции молодых ученых РМАНПО с международным участием «Трансляционная медицина». - 2018. - Т. II. - С. 238.
 9. Babkina O.(Iakovleva O.), Levin O., Poluektov M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: risk factors and clinical associations // Movement Disorders. Supplement: Abstracts of the 21st International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. – 2017. С. 101.
 10. Бабкина О.В.(Яковлева О.В.), Полуэктов М.Г., Левин О.С. Дневная сонливость при болезни Паркинсона: факторы риска и соотношение с другими немоторными и моторными симптомами // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. - 2017. - Т. XLIX (3). - С. 104.
 11. Бабкина О.В.(Яковлева О.В.), Полуэктов М.Г., Левин О.С. Нарушение механизмов циркадианной регуляции при возрастзависимых нейродегенеративных заболеваниях // Эффективная фармакотерапия. - 2017. - № 35. - С. 114-122. ИФ РИНЦ – 0,382.
 12. Iakovleva O., Levin O., Poluektov M. Clinical subtypes of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease // XXIII World Congress on Parkinson's Disease, Lyon, France. - 2018. - С. 30.
 13. **Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С., Ляшенко Е.А. Нарушения сна и бодрствования при нейродегенеративных**

заболеваниях // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. - 118(4). - С. 83-91. ИФ РИНЦ - 0,695.

14. Яковлева О.В., Полуэктов М.Г., Левин О.С. Нарушения сна у пациентов с дневной сонливостью при болезни Паркинсона // Сборник тезисов IV-й Российской научно-практической конференции «Клиническая сомнология». - 2018. - С. 65.

15. Яковлева О.В., Ляшенко Е.А., Полуэктов М.Г. Нарушения функций орексинергической системы при болезни Паркинсона // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. - 118(6). - С. 82-89. ИФ РИНЦ - 0,695.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АДР – агонист/ы дофаминовых рецепторов

БП – болезнь Паркинсона

ДС – дневная сонливость

ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ

ИМТ – индекс массы тела

ЛЭД – леводопа-эквивалентная доза

МТЛС – множественный тест латентности сна

ОГ – ортостатическая гипотензия

ПГ – постпрандиальная гипотензия

РПБДГ – расстройство поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз

СЛС - средняя латентность сна

СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ССС – сердечно-сосудистая система

Ст. откл. – стандартное отклонение

ФСБДГ – фаза сна с быстрыми движениями глаз

ШВН – шкала вегетативных нарушений при болезни Паркинсона

ESS – Эпвортская шкала сонливости