

Расстройства сна инсомнического характера у больных боковым амиотрофическим склерозом

Г.Н. Левицкий^{1,2}, М.Г. Полуэктов³

¹Благотворительный фонд помощи больным боковым амиотрофическим склерозом; Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, 30/1/2, стр. 2;

²ООО Клинико-диагностический центр «Реал Хэлс»; Россия, 127556 Москва, Юрловский проезд, 14, корп. 2;

³кафедра нервных болезней ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Глеб Николаевич Левицкий alsrus@gmail.com

Цель исследования — оценка распространенности расстройств сна инсомнического характера среди больных боковым амиотрофическим склерозом (БАС), изучение связи этих нарушений с особенностями клинической картины болезни.

Материалы и методы. В исследование вошли 101 пациент (50 мужчин и 51 женщина) с достоверным диагнозом БАС; средний возраст составил $58,9 \pm 9,6$ года. Данные всех больных оценивали по шкале прогрессирования БАС ALSFRS-R, шкале депрессии Гамильтона и шкале качества жизни при БАС.

Результаты. Расстройства сна обнаружены у 77 (76,3 %) больных БАС, у которых преобладало медленное прогрессирование (критерий $\chi^2 3,2$; $p = 0,048$), показатель качества жизни был достоверно ниже ($t = -2,043$; $p = 0,044$), а сумма баллов по шкале депрессии Гамильтона — достоверно выше ($t = -3,98$; $p = 0,0001$). Больные были разделены на 3 группы: 1-я — с преобладанием двигательных расстройств, 2-я — с выраженными эмоциональными депрессивными нарушениями без тяжелых двигательных расстройств и 3-я — с сочетанием этих факторов, причем давность болезни была достоверно выше, чем во 2-й группе. Постсомническое расстройство достоверно чаще встречалось во 2-й группе, чем в 1-й ($p = 0,022$), а комбинация пресомнических, интрасомнических и постсомнических расстройств — достоверно чаще в 3-й группе, чем в 1-й ($p = 0,007$).

Выводы. Расстройства сна при БАС проявляются различными жалобами (пресомническими, интрасомническими, постсомническими или их сочетанием) в зависимости от выраженности двигательных или эмоциональных нарушений у этих больных.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, расстройства сна инсомнического характера, качество жизни, эмоциональные нарушения

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-43-46

Sleep disorders of insomnia type in patients with amyotrophic lateral sclerosis

G.N. Levitskiy^{1,2}, M.G. Poluektov³

¹Russian Amyotrophic Lateral Sclerosis Charity Foundation; Build. 2, 30/1/2 Myasnitskaya St., Moscow 101000, Russia;

²Clinical Diagnostic Center "Real Health"; Build. 2, 14 Yurlovskiy Proezd, Moscow 127556, Russia;

³Department of Neurological Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

Objective: to evaluate the rate of sleep disorders of insomnia type among patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and to study the connection between these disorders and clinical characteristics of the disease.

Materials and methods. The study included 101 patients (50 men and 51 women) with confirmed ALS diagnosis; mean age was 58.9 ± 9.6 years. The patient data was evaluated using the ALS Functional Rating Scale Respiratory (ALSFRS-R), Hamilton Depression Rating Scale, and ALS-specific Quality of Life Scale.

Results. Sleep disorders were observed in 77 (76.3 %) ALS patients, among whom slow progression was more common (χ^2 criterion 3.2; $p = 0.048$), quality of life was significantly lower ($t = -2.043$; $p = 0.044$), and total score per the Hamilton Depression Rating Scale was significantly higher ($t = -3.98$; $p = 0.0001$). Patients were divided into 3 groups: The 1st group included patients with primarily motor disorders, the 2nd group included patients with pronounced emotional depressive disorders without severe motor disorders, and the 3rd group included patients with both factors but duration of the disease was longer than in the 2nd group. The rate of postsomniac disorders was significantly higher in the 2nd group than in the 1st group ($p = 0.022$), and combination of presomniac, intrasomniac, and postsomniac disorders was significantly higher in the 3rd group than in the 1st ($p = 0.007$).

Conclusions. Sleep disorders associated with ALS are accompanied by various complaints (presomniac, intrasomniac, postsomniac, or their combinations) depending on the severity of motor or emotional disorders in these patients.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, sleep disorders of insomnia type, quality of life, emotional disorders

Проблема расстройств сна при церебральных нейродегенеративных болезнях в последнее время приобрела особое звучание в связи с появлением новой гипотезы о роли сна в жизни человека. Согласно этой гипотезе во сне ускоряется очистка нейронов от катаболитов (растворимых протеинов, небольших липофильных молекул и др.) с помощью специального ликворного пути выведения продуктов метаболизма центральной нервной системы млекопитающих за счет расширения межклеточных интерстициальных пространств так называемой глимфатической системы (glymphatic system) [1]. Выведение отработанного материала облегчается с помощью формирования астроглиальных муфт на венулах, которые состоят из кассетно расположенных каналов AQP4. В экспериментах на крысах показано, что клиренс бета-амилоида во время сна увеличивается на 65 %, что, например, объясняет механизмы развития болезни Альцгеймера при нарушении сна у пожилых людей [2].

В отношении других церебральных нейродегенеративных заболеваний, в частности бокового амиотрофического склероза (БАС), влияние нарушений сна на их развитие не столь очевидно. Показано, что раннее присоединение дыхательной недостаточности и апноэ во время сна сопровождается снижением продолжительности жизни пациентов и наоборот, своевременно начатая вентиляторная поддержка во время сна увеличивает показатели выживаемости [3, 4]. Данное обстоятельство в литературе объясняется влиянием гипоксического фактора на процессы апоптоза, что было показано в экспериментах на животных [5].

В отношении связи течения БАС с другими нарушениями сна ситуация остается неясной, в то время как сон является одним из важнейших показателей, определяющих качество жизни пациентов, наряду с парезом и феноменом усталости [6]. Частота инсомнических жалоб (трудности засыпания, поддержания сна или ощущение недостаточного его качества согласно критериям инсомнии Международной классификации расстройств сна 3-го пересмотра) у больных БАС оценивается в 57 %, а возникновение нарушений сна связывается, с одной стороны, с ситуационной депрессивной реакцией на заболевание, а с другой — с дискомфортом в результате действия соматических и неврологических факторов, приводящих к затруднению дыхания [7].

Цель исследования — оценить распространенность расстройств сна инсомнического характера среди больных БАС и изучить связь этих нарушений с особенностями клинической картины болезни.

Материалы и методы

В исследование вошли 101 (50 мужчин и 51 женщина) пациент с достоверным диагнозом БАС; средний возраст составил $58,9 \pm 9,6$ года. Диагноз устанавливали на основании пересмотренных критериев

El Escorial (1998), данных нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии) в проекции первичного уровня поражения и более роstralного отдела головного мозга. Данные всех больных анализировали по шкале прогрессирования ALSFRS-R, шкале депрессии Гамильтона (в том числе с оценкой пресомнических, интрасомнических и постсомнических жалоб с размерностью 0–2 балла) и шкале качества жизни при БАС (ALSAQ40, в баллах (максимальный — 0, минимальный — 500)), по которой оценивали двигательную активность (состояние нижних конечностей), повседневную деятельность (состояние верхних конечностей), способность общаться, пить и есть (бульбарные функции), эмоциональное состояние. У 32 пациентов болезнь развилась с бульбарных нарушений, у 69 — с вовлечения мотонейронов спинного мозга; 65 больных имели относительно медленное (<12 баллов в год по шкале ALSFRS-R) и 36 — быстрое (>12 баллов в год по шкале ALSFRS-R) прогрессирование болезни [8–11]. Статистическую обработку данных проводили в программе Bio Stat (1998, Венгрия). Непрерывные переменные с нормальным распределением анализировали с использованием *t*-критерия Стьюдента. При сравнении переменных более чем в 2 группах применяли дисперсионный анализ ANOVA. Средние значения описывали как среднее и среднее квадратическое ($M \pm \sigma$) отклонение. Переменные с распределением, отличавшимся от нормального, описывали медианой и квартилями, их достоверность различий оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни. Для сравнения числа качественных переменных использовали метод χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера.

Результаты

Расстройства сна инсомнического характера обнаружены у 77 (76,3 %) больных БАС. У них, по сравнению с 24 (24,7 %) пациентами, не имеющими жалоб на расстройства сна, показатель общего качества жизни был достоверно ниже — 153 (сырая оценка (СО) 82) и 200 (СО 103) соответственно ($t = -2,043$; $p = 0,044$), средняя сумма баллов по шкале депрессии Гамильтона также была выше — 12 (СО 6,7), 8 и 7 (СО 4,9) ($t = -3,98$; $p = 0,0001$), и среди них было больше больных с медленным прогрессированием — 83 и 58 % соответственно (критерий $\chi^2 3,2$; $p = 0,048$). При анализе по шкале качества жизни было установлено, что для пациентов без признаков инсомнии по сравнению с больными, имеющими нарушения сна, характерны более высокая двигательная активность — 31 (СО 25) и 45 (СО 27) баллов при функции нижних конечностей соответственно ($t = -2,149$; $p = 0,034$) и лучшие показатели эмоционального состояния — 28 (СО 19) и 38 (СО 20) баллов ($t = -2,167$; $p = 0,034$).

Все больные с жалобами на нарушения сна были подразделены на 3 группы на основании суммы баллов по шкале депрессии Гамильтона, подшкалы двигательной

активности и эмоционального состояния шкалы качества жизни. В 1-ю группу вошли 15 пациентов (12 мужчин и 3 женщины) со значительным нарушением двигательной функции в ногах (>39 баллов по подшкале двигательной активности, что соответствует нижнему парापарезу <3 баллов). Во 2-й группе 36 пациентов (16 мужчин и 20 женщин) имели выраженные эмоциональные нарушения (>39 баллов по подшкале эмоционального состояния, сумма баллов по шкале депрессии Гамильтона >14 , что в совокупности соответствует проявлениям умеренной и тяжелой депрессии). В 3-ю группу вошли 18 больных (6 мужчин и 12 женщин) с >39 баллами по подшкале двигательной активности и эмоционального состояния, с суммой баллов по шкале депрессии Гамильтона >14 .

В 1, 2 и 3-й группах бульбарный дебют БАС имели 4, 14 и 3, спинальный дебют — 11, 22 и 15 больных, медленное прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 9, 21 и 8, быстрое — у 6, 15 и 10 пациентов соответственно. По перечисленным признакам все 3 группы достоверно не различались (использовали точный критерий Фишера с поправкой на множественные сравнения). В 3-й группе (при сочетании 2 факторов нарушений сна) давность болезни оказалась 32,8 (СО 26) мес, во 2-й группе (инсомнические нарушения на фоне депрессивных проявлений без тяжелых двигательных расстройств) — 18 (СО 17) мес, что определило достоверность различий рассматриваемых групп ($t = -2,35$; $p = 0,023$).

В таблице представлена частота феноменологических типов инсомнии в группах в зависимости от причины нарушения сна. Постсомническое расстройство отмечали чаще во 2-й группе, чем в 1-й — 30 и 0 %

соответственно ($p = 0,022$; сравнение при использовании точного критерия Фишера), а инсомния с комбинацией всех 3 симптомов встречалась достоверно чаще в 3-й группе, чем в 1-й — 22,2 и 61,1 % ($p = 0,007$; сравнение при использовании точного критерия Фишера).

Обсуждение

Полученные нами данные о высокой (76,3 %) распространенности расстройств сна в форме инсомнии у больных БАС подтверждают результаты исследований других авторов, обсуждающих нарушения ночного сна как один из главных факторов, определяющих качество жизни пациентов этим тяжелым нейродегенеративным заболеванием [6, 12]. В нашем исследовании у больных, не имевших инсомнии, качество жизни по опроснику ALSAQ40 было выше. Поскольку встречаемость расстройств сна с возрастом увеличивается, при рассмотрении проблем сна при БАС это следует учитывать с поправкой на возраст пациента. Однако даже в этом случае частота нарушений сна при БАС более чем в 2 раза превышает встречаемость расстройств сна в российской популяции, которая у пожилых людей составляет 32,9 % [13]. Это позволяет обсуждать роль неврологического заболевания в генезе упомянутых расстройств сна. Проведенный нами анализ подтвердил роль обездвиженности и эмоциональных расстройств в генезе расстройств сна при БАС — больные без нарушений сна оказались более активными и имели лучшие показатели эмоционального состояния. Разделение больных на 3 группы в зависимости от выраженности эмоциональных, двигательных расстройств или тех и других сразу

Распределение жалоб пациентов на нарушение ночного сна в зависимости от выраженности двигательных, эмоциональных расстройств или их сочетания ($n = 77$)

Distribution of patients' complaints about disturbed night sleep depending on severity of motor and emotional disorders or their combination ($n = 77$)

Характер жалоб Complaint type	Число пациентов, n Number of patients, n		
	1-я группа ($n = 15$) 1 st group ($n = 15$)	2-я группа ($n = 36$) 2 nd group ($n = 36$)	3-я группа ($n = 18$) 3 rd group ($n = 18$)
Наличие всех жалоб одновременно Simultaneous presence of all complaints	5	8	11*
Пресомнический Presomniac	5	2	2
Интрасомнический Intrasomniac	1	6	0
Пресомнический и постсомнический Presomniac and postsomniac	1	3	1
Интрасомнический и постсомнический Intrasomniac and postsomniac	1	6	2
Постсомнический Postsomniac	0	11*	1

* $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой.

* $p < 0.05$ compared to the 1st group.

позволило получить несколько новых фактов, подтверждающих данную точку зрения. Небольшие достоверные различия числа пациентов с теми или иными жалобами на нарушения сна в 3 группах объясняется малым числом наблюдений (многие ячейки содержали 1 или 0 наблюдений). Это позволяет обсуждать только статистически достоверные различия, которые даже при малой выборке вписываются в существующие представления о связи эмоциональных нарушений с расстройствами сна. Так, в группе больных БАС с нарушениями сна и депрессивными проявлениями чаще встречались нарушения постсомнического характера: показано, что ранние ночные пробуждения являются маркером наличия депрессивного расстройства [14]. Нарушения сна с наличием жалоб всех 3 типов

(пресомнических, интрасомнических и постсомнических) достоверно чаще отмечали у пациентов 3-й группы с максимальным числом возможных причин нарушения сна (эмоциональные нарушения и обездвиженность).

Выводы

Таким образом, расстройства сна в форме инсомнии часто встречаются у больных БАС. Они являются одним из факторов, влияющих на качество жизни при данном заболевании. Эти расстройства проявляются жалобами различного характера (пресомническими, интрасомническими, постсомническими или их сочетанием) в зависимости от выраженности двигательных или эмоциональных нарушений у таких больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в ООО «Клинико-диагностический центр «Реал Хэлс».

Financing. The study was performed at the "Real Health" diagnostic center.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Louveau A., Plog B.A., Antila S. et al. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest* 2017;127(9):3210–19. DOI: 10.1172/JCI90603. PMID: 28862640.
- Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342(6156):373–7. DOI: 10.1126/science.1241224. PMID: 24136970.
- Radunovic A., Annane D., Jewitt K., Mustafa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD004427. DOI: 10.1002/14651858.CD004427.pub2. PMID: 19821325.
- Полуэктов М.Г., Левин Я.И., Левицкий Г.Н. и др. Расстройства дыхания во сне при болезни двигательного нейрона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2005;105(10):4–9. [Poluektov M.G., Levin Ya.I., Levitskiy G.N. et al. Sleep-related breathing disturbances in motor neuron disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2005;105(10):4–9. (In Russ.)]. PMID:16281372.
- Gozal E., Sachleben L.R. Jr, Rane M.J. et al. Mild sustained and intermittent hypoxia induce apoptosis in PC-12 cells via different mechanisms. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288(3):535–42. DOI: 10.1152/ajpcell.00270.2004. PMID: 15537711.
- Xu J., Nolan M.T., Heinze K. et al. Symptom frequency, severity, and quality of life among persons with three disease trajectories: cancer, ALS, and CHF. *Appl Nurs Res* 2015;28(4):311–5. DOI: 10.1016/j.apnr.2015.03.005. PMID: 26608431.
- Ahmed R.M., Newcombe R.E., Piper A.J. et al. Sleep disorders and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med Rev* 2016;26:33–42. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.05.007. PMID: 26166297.
- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9. PMID: 11464847.
- Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessment of respiratory function. *BDNF ALS Study Group (phase III). J Neurol Sci* 1999;169(1–2):13–21. PMID: 10540002.
- Jenkinson C., Fitzpatrick R., Swash M., Levy G. *ALSAQ User Manual*. Hogan Print Partnership, Oxford, 2000. 112 p.
- Sim M., Reid D., Pallett J., Gordon E. The Hamilton rating scale. An assessment bases on a dothiepin ("rothiaden") versus imipramine ("Tofranil") clinical trial. *Int Pharmacopsychiatry* 1975;10(3):142–8. PMID:1099046.
- Lo Coco D., La Bella V. Fatigue, sleep, and nocturnal complaints in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2012;19(5):760–3. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03637.x. PMID: 22233269.
- Голеньков А.В., Полуэктов М.Г. Особенности и нарушения сна в пожилом и старческом возрасте. *Клиническая геронтология* 2012;(7–8):8–13. [Golenkov A.V., Poluektov M.G. Features and disorders of sleep in elderly and senile patients. *Klinicheskaya gerontologiya* = *Clinical Gerontology* 2012;(7–8):8–13. (In Russ.)].
- Голеньков А.В. Нарушения сна и психическая патология. В кн.: *Сомнология и медицина сна: национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина*. Под ред. М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум, 2016. С. 508–523. [Golenkov A.V. Sleep disorders and psychiatric pathology. In book: *Somnology and medicine of sleep: National guidelines in the memory of A.M. Veyn and Ya.I. Levin*. Ed. M.G. Poluektov. Moscow: Medforum, 2016. Pp. 508–523. (In Russ.)].

Статья поступила: 30.10.2016. **Принята в печать:** 13.09.2017.

Article received: 30.10.2016. **Accepted for publication:** 13.09.2017.