

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И. М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Куц Александр Сергеевич

Клиническая и нейрофизиологическая характеристика нарколепсии

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук, доцент
Полуэктов Михаил Гурьевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Изучение нарколепсии в России.....	10
1.2. Определение и эпидемиология.....	12
1.3. Клиническая картина.....	13
1.3.1. Избыточная дневная сонливость.....	13
1.3.2. Катаплексия.....	13
1.3.3. Сонный паралич и галлюцинации.....	14
1.3.4. Нарушение ночного сна.....	14
1.3.5. Другие симптомы нарколепсии.....	15
1.3.6. Особенности у детей.....	15
1.4. Этиология и патогенез.....	16
1.5. Диагностические критерии и методы.....	17
1.6. Подходы к лечению.....	19
1.7. Актуальность проблемы нарколепсии в настоящее время.....	20
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	21
2.1. Описание плана исследования.....	21
2.1.1. Предварительный (I) этап – валидация Швейцарской шкалы нарколепсии.....	21
2.1.2. Основной (II) этап.....	23
2.1.3. Схема исследования.....	24
2.2. Методы обследования.....	25
2.2.1. Сбор демографических и клинико-anamnestических данных.....	25
2.2.2. Опросники.....	25
2.2.3. Полисомнографическое исследование.....	26
2.2.4. Множественный тест латенции сна.....	27
2.2.5. Стратегии преодоления.....	27
2.3. Методы статистической обработки.....	28
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
3.1. Процесс валидации Швейцарской шкалы нарколепсии.....	30
3.2. Характеристики группы взрослых пациентов.....	32
3.2.1. Демографическая и клиническая характеристика.....	32
3.2.2. Описание клинического случая.....	39
3.2.3. Нейрофизиологические характеристики сна и бодрствования.....	44
3.2.4. Оценка различий между мужчинами и женщинами.....	46

3.3. Характеристики пациентов детского возраста.....	50
3.3.1. Демографическая и клиническая характеристика.....	50
3.3.2. Нейрофизиологические характеристики.....	56
3.4. Анализ факторов несвоевременной диагностики нарколепсии.....	60
3.5. Сравнение с европейской популяцией больных нарколепсией.....	62
3.6. Анализ используемых стратегий преодоления.....	64
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	77
ВЫВОДЫ.....	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	80
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	81
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	94
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Швейцарская шкала нарколепсии.....	94
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Эпвортская шкала сонливости.....	95
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Улланлиннская шкала нарколепсии.....	96
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Стэнфордская шкала нарколепсии.....	97
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Эпвортская шкала сонливости, адаптированная для детей и подростков...	101
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Питтсбургский опросник качества сна.....	102
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Протокол опроса по стратегиям преодоления.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нарколепсию принято считать редко встречающейся патологией, в то время как она является самой частой органической причиной хронической сонливости и встречается, по данным европейских исследований, у 1 из 4000 человек [1]. Несмотря на относительную частоту, среднее время между клиническим дебютом заболевания и постановкой диагноза в Европе составляет примерно 15 лет [2]. Диагностика нарколепсии затруднена, во-первых, в связи с отсутствием во многих центрах возможности проведения нейрофизиологического и/или лабораторного исследований, отвечающих диагностическим критериям, во-вторых, из-за сложности дифференциации главных симптомов заболевания: а) избыточной дневной сонливости (ИДС) с проявлениями обструктивного апноэ сна или психогенной астении; и б) катаплексических приступов с синкопальными, пароксизмальными и даже психиатрическими состояниями. В этой связи, существует потребность в уточнении клинического и нейрофизиологического портрета пациентов с этим заболеванием в России в соответствии с современными возможностями диагностики и лечения.

Степень разработанности темы исследования

В отечественных условиях исследований нарколепсии на материале больших выборок не проводилось в течение длительного времени [3,4]. Большая группа пациентов (50 случаев), в том числе наследственные случаи, а также особенности катаплексического приступа, описаны в работах Р.А. Ткачева [5,6]. В исследовании А. М. Вейна представлено самое большое по количеству пациентов клинико-эпидемиологическое описание нарколепсии (110 человек) [3]. В научной работе Н. Н. Яхно проведено первое клинико-нейрофизиологическое описание заболевания (25 пациентов) [4]. Наиболее полное описание заболевания в мире представлено Европейской сетью нарколепсии (ЕСН) (1099 человек) [2].

Несмотря на большой объем накопленных данных, многие вопросы на текущий момент остаются нерешенными. Особенности течения детской нарколепсии по-прежнему вызывает сложности в связи с недостаточным объемом данных на эту тему. Диагностика и лечение заболевания, как в России, так и в других странах является сложной и нерешенной проблемой, поэтому поиск простых и доступных методов верификации вероятности нарколепсии и подходов к ведению пациентов представляется актуальным.

Цель и задачи исследования

Целью исследования является оптимизация методов выявления и способов лечения нарколепсии в российской популяции.

Для достижения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Провести оценку чувствительности и специфичности русскоязычного варианта Швейцарской шкалы нарколепсии для выявления больных нарколепсией I типа.
2. Охарактеризовать демографические характеристики пациентов, особенности возникновения, течения и клинической картины нарколепсии в российской популяции.
3. Провести оценку нейрофизиологических проявлений нарколепсии в бодрствовании и во сне.
4. Определить особенности нарколепсии у детей.
5. Оценить отличия российской популяции больных нарколепсией от европейской.
6. Определить эффективность нелекарственных стратегий преодоления дневной сонливости и катаплексии при нарколепсии.

Научная новизна

На материале самой большой в отечественной практике серии пациентов дана характеристика основных клинических и нейрофизиологических проявлений нарколепсии. Показано, что ядром клинической картины заболевания является дневная сонливость, которая проявляется ежедневно, периодически усиливаясь вплоть до непроизвольных засыпаний. Другим характерным симптомом являются приступы катаплексии, не сопровождающиеся потерей сознания или нарушением функции тазовых органов. Выявлены изменения полисомнографии в виде укорочения времени засыпания и латенции быстрого сна, увеличения общего времени сна и двигательной активности во сне.

Впервые проведена клиническая и нейрофизиологическая оценка проявлений нарколепсии у детей в российской популяции. Показано, что приступы катаплексии у них случаются чаще, нарушения ночного сна выражены в большей степени, реже наблюдается сонный паралич и гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации, ниже «освежающий» эффект дневных засыпаний.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты способствуют углублению понимания социодемографических особенностей нарколепсии и его влияния на качество жизни пациентов. Показано, что проявлением, которое определяет скорость постановки диагноза, являются приступы катаплексии, в наибольшей степени выраженные в детском возрасте. Наличие нарколепсии у взрослых приводит к ограничению работоспособности, сопровождается набором избыточной массы тела и развитием ожирения.

Русскоязычный вариант Швейцарской шкалы нарколепсии [7], валидированный в данном исследовании [8], оказался эффективным инструментом отбора пациентов с подозрением на наличие нарколепсии I типа.

Выделены наиболее эффективные нелекарственные способы коррекции проявлений нарколепсии, включающие методы поведенческой коррекции и меры социальной поддержки.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов. На I (предварительном) этапе осуществлялась валидация русскоязычного варианта Швейцарской шкалы нарколепсии (ШШН). Эта и другая часть работы проводились амбулаторно на базе отделения медицины сна Университетской клинической больницы №3 Сеченовского университета. Объектом исследования на I этапе являлись 53 пациента с нарколепсией I типа (основная группа) в возрасте $35,6 \pm 11,8$ лет и 102 пациента с синдромом обструктивного апноэ сна и хронической инсомнией (контрольная группа) в возрасте $44,6 \pm 10,5$ лет. Для определения относительной специфичности и чувствительности ШШН также использовались Эпвортская шкала сонливости (ЭШС) [9] и Улланлиннская шкала нарколепсии (УШН) [10].

Объектом исследования на II (основном) этапе являлись 137 пациентов с диагнозом нарколепсии I и II типов в возрасте $38,1 \pm 14,1$ лет ($n=105$). Проводилась беседа для уточнения клинической картины, анамнеза заболевания и общего анамнеза. Далее осуществлялись оценка сомнологического статуса и уточнение характеристик сонливости, особенностей катаплексии и качества сна с заполнением опросников. Проводился анализ наиболее часто используемых и эффективных, с точки зрения пациента, стратегий преодоления симптомов нарколепсии. Определение нейрофизиологического профиля сна и бодрствования производилось посредством полисомнографического исследования (ПСГ) с последующим множественным тестом латенции сна (МТЛС).

Личный вклад автора

Непосредственно автору принадлежит ключевая роль в разработке дизайна исследования, выполнении разработанного протокола, постановке цели и задач, обоснования выводов и практических рекомендаций. Автором самостоятельно проведен осмотр, клиническая беседа, оценка сомнологического статуса пациентов, шкал, оценка данных полисомнографических исследований и множественного теста латенции сна, и определение соответствия критериям включения, невключения и исключения. Автором проведены статистическая и аналитическая обработка данных. Подготовлены статьи с последующей публикацией в рецензируемых научных изданиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Ключевыми симптомами нарколепсии являются избыточная дневная сонливость и приступы катаплексии. Особенности сонливости является ежедневный характер и наличие эпизодов непроизвольных засыпаний с временным «освежающим» эффектом. Приступы катаплексии кратковременные, возникают на фоне сильных эмоциональных переживаний, имеют генерализованный характер и не сопровождаются потерей сознания или нарушением функций тазовых органов.

2. Клинические и нейрофизиологические проявления нарколепсии отличаются в зависимости от возраста. У детей отмечается более частые приступы катаплексии, меньшее количество симптомов заболевания, относительно раннее наступление стадии быстрого сна в ночное время.

3. Поведенческая терапия в форме дневных запланированных засыпаний является наиболее эффективным средством контроля сонливости и катаплексии при нарколепсии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Представленная диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология, а также области исследования, согласно пункту 12 паспорта научной специальности «Нервные болезни» (Неврология нарушений сна и бодрствования).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется достаточным количеством наблюдений, адекватной выборке пациентов с учетом разработанных критериев включения, четкой постановкой цели и задач, использованием в работе современных электрофизиологических методов исследования, а также статистической обработке результатов с использованием пакета профессиональных программ анализа. Исследование в рамках диссертационной работы «Клиническая и нейрофизиологическая характеристика нарколепсии» одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), выписка из протокола №12-19 от 04.09.2019 г.

Работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры нервных болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) 12.11.2025 г. Протокол №9.

Материалы диссертации были представлены в форме устных докладов на 10-ом Европейском дне нарколепсии («10th European Narcolepsy Day», 18-19 мая 2019 года, Берн, Швейцария) и Ежегодной научной конференции Китайского общества по исследованию сна 2019 («2019 Chinese Sleep Research Society Annual Academic Conference», 25-27 октября 2019 года, Цзинань, Китай); и в печатных материалах сборников тезисов на XIII Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии» (29-30 ноября 2022 года, Москва) и XIV Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сомнологии» (15-16 ноября 2024 года, Москва).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 5 работ, в том числе 1 статья в издании, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 2 иные публикации по результатам исследования.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 104 страницах текста, состоит из введения, 4 глав – обзора литературы, материалов и методов исследования, полученных результатов, обсуждения

результатов; заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложений. Список литературы содержит 176 источника литературы: 21 отечественных и 155 иностранных. В работу вошли 31 таблица, 14 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Изучение нарколепсии в России

В России первое клиническое описание нарколепсии появилось в 1895 г. в казанском журнале «Врач» и было выполнено П.А. Лоциловым [11]. Он продемонстрировал 4 случая нарколепсии, половина из которых возникли у пациентов с истерией, а другая половина – изолированно от каких-либо других неврологических расстройств. В то время про нарколепсию было известно по описанию Ж.-Б.-Э. Желино (1880) [12] и К. Вестфаля (1877) [13], которые представляли это заболевание либо как «особый вид невроза», либо как форму эпилепсии, либо как остаточное (вторичное) проявление какого-то инфекционного процесса без разделения на два типа и обязательного наличия катаплексии (в случае I типа). Схожая логика рассуждения присутствует в описаниях нарколепсии (без катаплексии) отечественных врачей Ф.А. Рыбакова в 1896 г. [14], С.Я. Зельцера в 1901 г. [15] и Н.Е. Кушева в 1903 г. [14]. Нарколепсию с катаплексией на фоне летаргического энцефалита впервые в России описал в 1925 г. профессор Б.Н. Маньковский. Он также отметил низкий мышечный тонус и отсутствие сухожильных рефлексов при приступах катаплексии, а также подозревал, что локализация поражения при заболевании должна быть рядом с третьим желудочком (промежуточный мозг) [16]. Большую группу пациентов с нарколепсией (50 человек), в том числе наследственно-семейные формы, была описана Р.А. Ткачевым. Ему принадлежит подробное описание особенностей проявлений и развития, частоты и триггеров катаплексии у пациентов с этим заболеванием, вплоть до «катаплектического статуса», т.е. когда приступы возникают один за другим [5,6].

Новый подход к проблеме нарколепсии связан с формированием концепции гипоталамического синдрома. Ее появление было инициировано работами Вальтера Гесса по изучению функций промежуточного мозга [17]. Продолжая развитие идей Гесса в неврологии, российские ученые сконцентрировались на так называемых неспецифических нарушениях неврологических функций. Одним из ведущих коллективов СССР, работавших в этом направлении, были ученые Лаборатории по изучению нервных и гуморальных регуляций академика Н.И. Гращенкова. В связи с новой концепцией развития патологического процесса при нарколепсии важно вспомнить его последователя академика А.М. Вейна, который внес существенный вклад в изучение нарколепсии в России. Александру Моисеевичу принадлежит самая большая опубликованная серия наблюдений пациентов с нарколепсией (110 человек) в России, а также детальное демографическое и клиническое описание заболевания. Для представления клинической картины нарколепсии I типа А.М. Вейн в 1964 г. адаптировал в России понятие «нарколептической пентады» - симптомокомплекс основных проявлений

нарколепсии, состоящий из избыточной дневной сонливости, катаплексии, сонного паралича, галлюцинаций пробуждения и засыпания и нарушения ночного сна [3].

В связи с появлением в Советском Союзе электроэнцефалографических комплексов и принятием международным сообществом в 1968 г. «Стандартизированной терминологии и руководства по расшифровке стадий сна» А. Рехтшаффена и Э. Кейлса [18], исследования больных нарколепсией в нашей стране перешли с клинического на нейрофизиологический уровень. Еще в 1967 году профессором Л.П. Латашом проведено исследование с использованием электроэнцефалограммы на серии из 38 пациентов с нарколепсией и выявлена большая представленность быстрого сна, который часто возникал в начале засыпания [19]. Важным проявлением заболевания в виде расстройства регуляции быстрого сна и активирующей система головного мозга отмечался в исследовании М.Л. Райт и других [20]. Первое исследование нарколепсии с использованием полисомнографии было выполнено в 1970 году профессором Н.Н. Яхно на серии 25 пациентов. Обнаружив сходство структуры ночного и дневного сна у пациентов с нарколепсией, автор пришел к выводу, что избыточная дневная сонливость в данном случае не может быть объяснена компенсацией потери ночного сна, а сама по себе является признаком заболевания. Он предположил, что клинические и нейрофизиологические проявления нарколепсии указывают не только на дефицит системы активации/пробуждения, но и на нарушение соотношения между медленной и быстрой стадиями сна [4], что было также продемонстрировано иностранными учеными [21]. В работе М.С. Муртазаева в 1982 г. было предложено в качестве дифференциальной диагностики полисимптомной и моносимптомной нарколепсии использовать показатели полиграфического исследования дневных засыпаний и ночного сна больных. Также М.С. Муртазаев на 10 пациентах впервые в мире применил для лечения нарколепсии оксибутират натрия и получил положительный результат в виде улучшения ночного сна и, у некоторых пациентов, уменьшение выраженности катаплексии и избыточной дневной сонливости [22].

Последняя диссертационная работа по исследованию нарколепсии на серии пациентов была выполнена в 1991 году психиатром А.Н. Новицкой. В ходе работы полисимптомная нарколепсия была отнесена к кругу заболеваний, сопровождающихся формированием психоорганического синдрома. Для лечения больных использовались трициклические антидепрессанты имипрамин и дезипрамин, а также цефедрин, ингибиторы моноаминоксидазы, неспецифические стимуляторы растительного происхождения с положительной динамикой в виде уменьшения приступов дневных засыпаний и катаплексии [23–25].

1.2. Определение и эпидемиология

Нарколепсия — редкое заболевание головного мозга, возникающее в результате избирательной гибели нейронов латерального гипоталамуса с формированием функциональной недостаточности орексиновой системы. Согласно Международной классификации нарушений сна-3 (МКРС-3) выделяют два типа нарколепсии: нарколепсия I типа (нарколепсия с катаплексией), которая считается «классическим» проявлением заболевания; и нарколепсия II типа (нарколепсия без катаплексии), которая хуже изучена и является диагнозом исключения. В настоящее время широко обсуждается концепция представления нарколепсии II типа либо как начального этапа нарколепсии I типа (прогрессирующее течение) с еще не развившейся катаплексией [26], либо как недиагностированного другого состояния [27], требующего дополнительного обследования [28]. Тем не менее, невыраженный дефицит орексина может проявляться в виде симптомов нарколепсии II типа [29].

Распространенность нарколепсии в Европе и США оценивается от 200 до 500 случаев на 1000000 человек, однако в различных регионах мира она может значительно отличаться [1,30,31]. Например, в Японии наблюдаются самые высокие показатели — 1 случай на 600 человек [32], в то время как в Израиле — только 1 на 500000 [33]. Данных о распространенности заболевания в России нет. Нарколепсия может дебютировать как в детском и подростковом возрасте, так и в более позднем периоде жизни. Чаще всего первые симптомы заболевания появляются в возрасте от 11 до 17 лет. Второй возрастной пик заболеваемости приходится на возраст около 35 лет [34]. Однако такое распределение заболеваемости не было обнаружено в эпидемиологическом исследовании в Южной Корее [35]. Заболевание может быть острым, когда симптоматика нарастает в течение нескольких дней, часто после провоцирующего события (например, вакцинация или грипп) [36–40]; хроническим, когда развитие симптомов происходит медленно; или прогрессирующим – проявления заболевания развиваются спустя годы или даже десятилетия после начала [41].

Особенности дебюта и клиническая картина заболевания в разных странах может отличаться. Например, средний возраст постановки диагноза во Франции составляет $33,1 \pm 16,8$ лет, в то время как в Испании – $43,9 \pm 17,6$ лет или средний возраст начала катаплексии в Италии $23,0 \pm 12,1$ лет, а в Германии $32,9 \pm 11,3$ лет. Среднее время скорости постановки диагноза внутри Европы отличается почти в два раза: Франция – $11,9 \pm 13,7$ лет и Испания – $21,1 \pm 14,7$ лет [2].

1.3. Клиническая картина

В российском медицинском сообществе традиционно принято выделять характерный симптомокомплекс нарколепсии - «нарколептическую пентаду»: избыточная дневная сонливость, катаплексия, сонный паралич и галлюцинации, нарушение ночного сна.

1.3.1. Избыточная дневная сонливость

Главным симптомом по степени нарушения качества жизни и обязательным по критериям постановки диагноза симптомом для нарколепсии обоих типов является избыточная дневная сонливость. Она описывается как ежедневная сложность или невозможность для пациентов оставаться в дневное время в состоянии бодрствования или субъективное ощущение «невыспанности» в течение дня с нарушенной способностью фокусировки внимания [28]. ИДС возникает уже в утренние часы и часто проявляется спонтанными императивными засыпаниями, которым пациенты не могут сопротивляться («атаки сна»). По данным популяционного исследования [2] в Европейской популяции такие «атаки» встречаются у 80% пациентов, чаще всего в период монотонной деятельности, но могут возникать и при активной деятельности (например, во время вождения автомобиля, разговора, письма, приема пищи); обычно длятся не более 20 минут и приносят ощущение «выспанности» [42]. Это ощущение может длиться около 2 часов, но затем пациенты все равно чувствуют сонливость, особенно при отсутствии активности [43]. На фоне ИДС иногда возможно развитие эпизодов автоматического поведения, характеризующихся бессмысленной активностью во время бодрствования (например, нелогичные слова или фразы, помещение различных предметов в необычные места или передвижение без цели назначения, в том числе за рулем), которую пациенты амнезируют [44,45], несмотря на сохранность памяти при нейропсихологическом тестировании [46].

1.3.2. Катаплексия

Катаплексия является специфическим симптомом нарколепсии I типа (нарколепсия с катаплексией). Она характеризуется кратковременной (2-10 секунд), обычно парциальной, иногда генерализованной, двусторонней потерей мышечного тонуса без потери сознания, провоцируемой внезапным эмоциональным триггером [47,48]. Двигательные проявления характеризуются вываливанием языка, опусканием нижней челюсти, слабостью мимических мышц, нарушением речи, слабостью в конечностях [49], но не задействует дыхательные мышцы [43]. Сухожильные рефлексы во время приступа обычно отсутствуют [50]. Падения при

катаплексии описываются у трети пациентов, однако к травматизации это приводит не часто [47]. Частота приступов варьирует от 10 в сутки до 1 в год [51]. Провоцирующим эмоциональным триггером чаще всего является веселье и смех, примерно 50% пациентов могут войти в катаплектический приступ после щекотания, в то время как гнев, страх, смущение, боль и скорбь реже вызывают катаплексию [47,48]. Связь катаплексии с внезапностью наступления эмоций объясняет частое появление приступов при занятиях спортом, сексом и играми [47]. Сознание, движение глазных яблок и дыхание при приступе сохраняются [28,43]. Катаплексия может появляться в сочетании с другими симптомами нарколепсии, особенно при продолжительном приступе [47].

1.3.3. Сонный паралич и галлюцинации

В 50-60% случаев эти симптомы встречаются у пациентов одновременно [2]. Галлюцинации могут возникать при засыпании – гипнагогические галлюцинации, и в течение ночи/при пробуждении – гипнопомпические галлюцинации. Обычно они бывают визуальными, но могут быть также обонятельными, вкусовыми и вестибуло-моторными [52]. Часто в структуре эпизода отмечается ощущение присутствия незнакомого человека в спальне или нападение животного, которые могут приводить даже к обращению за помощью [53], но в отличие от психических расстройств и бредового поведения такие галлюцинации редко бывают слуховыми или приводят к устойчивым заблуждениям [43]. Сонный паралич описывается как невозможность говорить или двигаться и обычно возникает в момент пробуждения. Галлюцинации и паралич обычно длятся не более 1-2 минут. Эти приступы встречаются у 20% людей в общей популяции вне рамок нарколептической пентады [43].

1.3.4. Нарушение ночного сна

При нарколепсии часто наблюдается фрагментация ночного сна – частые пробуждения в течение ночного сна [54], тем не менее, пациенты быстро засыпают в его начале [55]. Иногда, особенно в начале заболевания или у детей, пациенты демонстрируют продолжительный ночной сон, феномен инерции сна или «сонное опьянение» [56]. Нарушение моторного контроля во время сна у пациентов с нарколепсией нередко проявляется в виде синдрома периодических движения конечностей (у 25-50%), нарушением поведения в стадии быстрого сна (у 25-70%). Также при нарколепсии чаще, чем в общей популяции встречаются синдром беспокойных ног, нарушения дыхания во сне, снохождение и синдром ночной еды [57–60]. Сновидения при этом заболевании часто яркие, вычурные, с выраженным эмоциональным компонентом [53].

1.3.5. Другие симптомы нарколепсии

У 20-30% пациентов с нарколепсией диагностируется депрессия и тревога [61–64]. Высокая частота психиатрических расстройств при нарколепсии, по-видимому, связана с психосоциальной дезадаптацией на фоне нарушения или фактически невозможности функционирования в течение дня и сравнима с частотой при эпилепсии [65]. У пациентов с нарколепсией часто наблюдается снижение качества жизни, частые автомобильные катастрофы и травмы [62,66–68]. При нарколепсией часто могут наблюдаться нарушения лобных функций (исполнительные функции), сложности в поддержании внимания и принятии решения, что часто объясняют избыточной дневной сонливостью [69–71]. Метаболические нарушения при нарколепсии проявляются в виде высокой распространенности сахарного диабета на фоне более высокого, чем в популяции значения индекса массы тела (ИМТ) (10-20%) [72–74].

1.3.6. Особенности у детей

Формально нарколепсия у детей и взрослых проявляется одними и теми же симптомами, однако у детей проявления этого заболевания могут меняться под влиянием возрастных и поведенческих особенностей [75–77]. В детском возрасте нарколепсия часто проявляется изолированной дневной сонливостью [78,79]. Причем у детей часто наблюдаются более длительные периоды сна из-за относительной его сохранности при наличии еще и выраженной дневной сонливости [80]. У детей с ИДС может меняться поведение в виде появления повышенной раздражительности, агрессивности, неусидчивости и гиперактивности [77,81,82], а также снижаться успеваемость в школе и активность в классные и внеклассные часы [83,84]. Приступы катаплексии у детей встречаются до 80% случаев [81,85,86] и характеризуются сочетанием падения мышечного тонуса, особенно на лице (мышечная атония в лице, проз, открывание рта, выпадение языка – «лицо катаплектика»); и дискинетико-дистоническими движениями (подергивания мышц лица и всего тела, гримасничанье) [87–89] и могут уменьшаться или исчезать со временем [80]. В педиатрической группе галлюцинации встречаются у 39-62,5% пациентов [85,90]. Описываются как галлюцинации не связанные с эмоциональным контекстом, так и очень живые, устрашающие [91,92]. Сонный паралич встречается в 25-74% случаев [81,90] и может быть сложен в верификации, поскольку физиологический паралич сна иногда встречается у молодых людей без заболевания [93]. Несмотря на относительную легкость засыпания при ночном сне, он все равно характеризуется фрагментарностью, а также ассоциацией со страшными яркими сновидениями, ночными

страхами, снохождением, сноговорением, расстройством поведения в стадии быстрого сна [58,80]. У некоторых детей на фоне избыточной массы тела наблюдается раннее половое созревание [94].

1.4. Этиология и патогенез

В настоящее время принята аутоиммуно-генетическая этиологическая концепция нарколепсии, которая постулирует о том, что причиной заболевания является дегенерация и гибель генетически предрасположенных орексиновых нейронов латерального гипоталамуса в следствии аутоиммунной реакции [40,95]. В серии исследований на аутопсии при симптоматической нарколепсии выявляют избирательную гибель примерно 90% орексиновых нейронов [29,96]. В 2018 году в зоне поражения при нарколепсии I и II типов были найдены специфические CD8+ и CD4+ Т-лимфоциты, что также подтверждает аутоиммунный генез заболевания [97,98].

Орексин – специфический нейромедиатор, открытый в 1998 году двумя независимыми группами ученых, которые предложили назвать его орексин и гипокретин, соответственно [99,100]. Оба термина одинаково часто используются в литературе. В нашем исследовании мы будем использовать термин «орексин». В 2000 году была выявлена взаимосвязь между дефицитом орексина и нарколепсией I типа [101]. Гибель орексиновых нейронов приводит к орексиновой недостаточности в центральной нервной системе, то есть к нехватке орексина в головном мозге и снижению или отсутствию его в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). В осуществлении функции сон-бодрствование орексин является одним из регуляторных нейромедиаторов, который, с одной стороны, усиливает выработку других нейроактивных пептидов (ацетилхолин, глутамат, ГАМК, мозговые амины) и поддерживает активирующую систему головного мозга («активатор активаторов»), а, с другой, тормозит несвоевременное наступление стадии быстрого сна (мышечная атония, сновидения) за счет активации норадренергических нейронов синего пятна («подбуживание»). Таким образом, при нарколепсии возникновение дневной сонливости связывают с недостаточной стимуляцией систем бодрствования, а катаплексию, сонный паралич и галлюцинации пробуждения и засыпания - с нерегулируемым «пароксизмом» быстрого сна в бодрствовании или при входе/выходе из сна. Кроме того, так как одной из функций орексина является «закрепление» или «консолидация» головного мозга в состоянии бодрствования, медленного или быстрого сна, а также плавном переходе между ними, при отсутствии достаточной орексиновой стимуляции увеличивается лабильность этого механизма и переходы между этими состояниями становятся значительно чаще и внезапнее, что при ночном сне у пациентов с нарколепсией проявляется в виде

фрагментации и снижении его качества, частых пробуждениях, многочисленных ярких сновидениях и других расстройствах связанных с быстрым сном [95,101–107].

Генетическая предрасположенность основывается на выявлении у пациентов варианта HLA-DQB1 *06:02 системы гистосовместимости HLA [32,108]. Ген HLA-DQB1*06:02 служит специфическим маркером для всех этнических групп и обнаруживается у 95% пациентов с нарколепсией I типа. У пациентов с нарколепсией II типа только в 40% случаев выявляется ген DQB1*06:02. В целом этот ген встречается в 5-38% среди всей популяции [109,110]. У детей и жителей Восточной Азии установлена связь заболевания с генами DQB1*06:02 и DQB1*03:01 системы тканевой совместимости человека [111].

Появлению симптомов нарколепсии часто предшествует стрептококковая инфекция верхних дыхательных путей [112–114]. Также исследователи установили, что после вакцинации против сезонного и пандемического гриппа частота случаев нарколепсии возрастала в 3,9-9 раз [40,115,116]. Возможной причиной такого увеличения заболеваемости может быть молекулярная мимикрия орексиновых нейронов и белка гемагглютинина вируса гриппа [117]. На важность внешних факторов в развитии этого заболевания указывает конкордантность монозиготных близнецов при нарколепсии - 25% [86]. У родственников первой степени родства данное заболевание обнаруживается в 1-2% случаев. Таким образом, риск возникновения нарколепсии для близких родственников оказывается в 10-40 раз выше по сравнению с общей популяцией [43].

1.5. Диагностические критерии и методы

Согласно исследованию Европейской сети нарколепсии, проведенному на материале 1099 пациентов, среднее время между началом заболевания и постановкой диагноза составляет около 15 лет [2]. Диагностика нарколепсии у детей часто затруднена в виду клинических особенностей ИДС в этом возрасте, которая часто проявляется как гиперактивность и капризность [118]. Далее приводятся критерии диагноза нарколепсии различного типа согласно МКРС-3 [119].

Диагностические критерии нарколепсии I типа:

- A. Жалобы на дневную сонливость или императивные засыпания в течение более 3-х месяцев;
- B. Присутствует один или оба из следующих критериев:
 - 1. Наличие приступов катаплексии. При МТЛС средняя латенция сна ≤ 8 мин и определяются два или более эпизодов раннего начала быстрого сна (SOREM_p). При этом эпизод SOREM_p, зафиксированный во время предшествующей ночной ПСГ, может заменять один из эпизодов SOREM_p на МТЛС;

2. Уровень орексина в спинномозговой жидкости, измеренный с помощью иммунореактивных методов, составляет ≤ 110 пг/мл или $< 1/3$ средних значений здоровых в популяции.

Диагностические критерии нарколепсии II типа:

A. Жалобы на дневную сонливость или императивные засыпания в течение более 3-х месяцев;

B. При МТЛС средняя латенция сна ≤ 8 мин и определяются два или более эпизодов раннего начала быстрого сна. При этом эпизод SOREMP, зафиксированный во время предшествующей ночной полисомнографии, может заменять один из эпизодов SOREMP на МТЛС;

C. Нет приступов катаплексии;

D. Уровень орексина в спинномозговой жидкости, измеренный с помощью иммунореактивных методов, ≤ 110 пг/мл или $< 1/3$ средних значений здоровых в популяции;

E. Дневную сонливость и/или результаты МТЛС нельзя объяснить такими причинами, как недостаточное время сна, обструктивное апноэ сна, синдром задержки фазы сна или прием (прекращение приема) лекарств [119].

При сравнении нарколепсии I и II типов у пациентов с нарколепсией без катаплексии наблюдается менее выраженная ИДС и более редкая частота сонного паралича и галлюцинаций [120].

Для оценки степени дневной сонливости используют Эпвортскую шкалу сонливости (ЭШС). Средний балл в этой шкале у пациентов с нарколепсией обычно составляет 18 баллов, что является высоким значением [2], однако данная шкала имеет ограниченную чувствительность и специфичность при скрининге пациентов с этим заболеванием. Улланлиннская шкала нарколепсии (УШС) демонстрирует высокую чувствительность, но относительно низкую специфичность при диагностике заболевания. Другой скрининговый инструмент - Швейцарская шкала нарколепсии (ШШН), которая имеет высокую специфичность и чувствительность по данным международных исследований и может являться надежным инструментом быстрой диагностики заболевания [7]. В рамках диссертационной работы была выполнена валидация русскоязычного варианта этой шкалы, что отражено далее в тексте [8].

Определение содержания орексина в ЦСЖ проводится методом радиоиммунного анализа. В настоящее время в России эта методика недоступна. Поэтому ключевым симптомом, на который опирается врач, подозревая у пациента наличие нарколепсии I типа, является приступ катаплексии.

Важным методом диагностики, особенно в условиях отсутствия возможности исследования уровня орексина, является МТЛС. У пациентов с нарколепсией обычно

наблюдается укороченная латенция сна (≤ 8 минут) и эпизоды SOREMP [121]. Особенностью МТЛС у пациентов с нарколепсией II типа по отношению к I типу является более удлиненные латенция быстрого сна и стадии медленного сна [121]. В отечественной и международной литературе мы можем встретить разные термины, обозначающие стадию быстрого сна: фаза быстрого сна, фаза сна с быстрым движением глаз, парадоксальный сон, REM-сон и т.д. Так как общепринятый термин отсутствует, в настоящей работе мы будем использовать термин стадия быстрого сна или быстрый сон.

При ПСГ в 50% случаев у пациентов с нарколепсией I типа обнаруживаются эпизоды SOERMP [122]. Кроме того, наблюдаются частые пробуждения после начала сна, увеличение представленности I стадии, недостаточную представленность стадий медленного сна [54,123].

1.6. Подходы к лечению

Заболевание неизлечимо и предполагает пожизненную терапию. Лечение нарколепсии включает нефармакологический и фармакологический подходы [124,125].

Нефармакологический подход содержит такие поведенческие стратегии, как поддержание строго режима ночного сна, введение в план дня запланированных засыпаний [126], регулярную физическую активность, контроль массы тела и уровня потребления кофеинсодержащих веществ, ограничение углеводов, избегание ситуаций, способных вызвать приступ катаплексии. Также эффективным является участие в группах поддержки и психотерапия [124,127,128]. Очень важным инструментом контроля симптомов, особенно галлюцинаций, паралича и частично катаплексии является информирование пациента о проявлениях заболевания. Нелекарственный подход должен использоваться в начале заболевания до применения лекарственных препаратов или вместе с ним для уменьшения дозы препарата; в детском возрасте и в случае беременности.

Назначение лекарственных препаратов зависит от тяжести симптоматики и является, по сути, симптоматическим лечением. Оксibuтират натрия эффективен как при ИДС, так и при катаплексии [129–131], также, как и питолизан [132]. Модафинил активно применяется для купирования ИДС [133,133,134]. Гораздо реже при ИДС используется армодафинил [135], метилфенидат [136], метамфетамин [137] и селегилин [138]. В России «золотой» стандарт лекарственной терапии дневной сонливости при нарколепсии не доступен из-за отсутствия регистрации соответствующих лекарственных средств [139]. В качестве препаратов для профилактики приступов катаплексии при нарколепсии применяются антидепрессанты: венлафаксин, флуоксетин и кломипрамин [134,140,141]. Оксibuтират натрия и венлафаксин также имеют некоторую эффективность при лечении галлюцинаций и сонного паралича [140,142]. Для улучшения ночного сна возможно применение бензодиазепинов и других

гипнотиков (зопиклон, золпидем), однако титрация дозировки в данном случае крайне важна для минимизации влияния этих препаратов на дневную сонливость [44]. Исследований, направленных на терапию отдельно пациентов с нарколепсией II типа, найдено не было. Авторы сходятся во мнении, что подходы к лечению заболевания должны быть схожи с терапией нарколепсии I типа, за исключением антикатаплектических препаратов [124].

1.7. Актуальность проблемы нарколепсии в настоящее время

В настоящее время в мире накоплено много информации по этиологии, патогенезу, диагностике и клинической картине заболевания, но, несмотря на это, промежуток времени с клинического дебюта заболевания и до постановки диагноза остается большим и составляет десятки лет. В то же время исследований на больших группах пациентов с нарколепсией в России не проводилось с 60-ых годов XX века, а с использованием новых методов исследования (МТЛС) и валидированных опросников в России пока не осуществлялось. Статистические данные по заболеваемости нарколепсией в России также отсутствуют. Кроме того, несмотря на тщательно описанную отечественными авторами клиническую картину нарколепсии, представляется важным проанализировать это заболевание с точки зрения современных представлений и методов классификации. Помимо этого, мы считаем важным провести анализ особенностей российской когорты пациентов по сравнению с мировыми наблюдениями пациентов с учетом имеющихся данных о различиях течения и проявления заболевания в разных странах.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Описание плана исследования

2.1.1. Предварительный (I) этап – валидация Швейцарской шкалы нарколепсии

Швейцарская шкала нарколепсии (с английского – Swiss Narcolepsy Scale) представляет собой короткий опросник, который оценивает вероятность наличия у пациента нарколепсии I типа [7,8]. Шкала состоит из 5 вопросов, касающихся частоты сонливости и приступов катаплексии, а также сложности засыпания. Опросник заполняется врачом. Пациенты, отвечая на вопросы, указывают частоту появления того или иного симптома (никогда, редко, иногда, часто, почти всегда). Сумма баллов менее 0, то есть отрицательное значение, соответствует высокой вероятности наличия нарколепсии I типа; 0 баллов и более снижает вероятность наличия нарколепсии, но не исключает её (смотри Приложение А). Для валидации ШШН и определения её эффективности автором использованы другие валидированные опросники: Эпвортская шкала сонливости и Улланлиннская шкала нарколепсии. Эпвортская шкала сонливости (с английского – Epworth Sleepiness Scale) используется для оценки степени дневной сонливости у пациента [9,143]. Опросник заполняется пациентом самостоятельно. Тестируемому предлагается оценить уровень сонливости в различных ситуациях: сидя, при чтении книги, при езде в транспорте, при ожидании в публичном месте, за рулем. Для оценки используется 3-балльная шкала, где 0 — не усну никогда, 1 — небольшой шанс уснуть, 2 — умеренный, 3 — усну обязательно. Интерпретация результатов тестирования происходит после суммиции баллов, где значение 0-10 соответствует нормальному уровню бодрости, 11-24 – повышенной сонливости (смотри Приложение Б). Улланлиннская шкала нарколепсии (с английского - Ullanlinna Narcolepsy Scale) используется для оценки выраженности дневной сонливости и наличия симптомов катаплексии [10,144]. Она включает в себя 11 вопросов, касающихся частоты катаплексии, дневных засыпаний, ненамеренных «атак» сна и скорости засыпания. Каждый вопрос градируется от 0 до 4 баллов, а диагностически значимым критерием нарколепсии является в сумме 14 баллов и выше. Опросник заполняется врачом-исследователем (смотри Приложение В).

Перед началом этого этапа работы нами было получено согласие на использование ШШН по электронной почте от одного из разработчиков шкалы, заведующего отделом неврологии в Университете города Берн (Швейцария), профессора Клаудио Бассетти. Затем ШШН была переведена сертифицированным переводчиком с английского языка на русский и оценена тремя независимыми врачами-неврологами для выявления точности формулировок. Окончательный вариант русскоязычной версии шкалы был переведен независимым переводчиком на английский

язык, затем было проведено сравнение для выявления соответствия между двумя вариантами шкалы на языке оригинала. После этого было проведено предварительное исследование на небольшой группе пациентов (n=10) с нарколепсией I типа для выявления возможных концептуальных несоответствий и семантических сложностей в понимании вопросов и вариантов ответа ШШН [8]. Таким образом, удалось сформировать наиболее соответствующий оригинальной версии вариант русскоязычного перевода ШШН.

Затем, в период 2019-2021 гг., на базе отделения медицины сна Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 проходил набор пациентов для участия в валидации русскоязычного варианта Швейцарской шкалы нарколепсии. С этой целью были набраны две группы пациентов: основная, куда вошли 53 пациента с нарколепсией I типа; и контрольная, которая включала 102 пациента с нарушением сна, сопровождающимся повышенной сонливостью в течение дня (31 пациент с хронической инсомнией и 71 пациент с СОАС). Всем пациентам в доступной форме были разъяснены условия и возможные риски участия в исследовании, и получено добровольное информированное согласие. Процедура проходила в соответствии с протоколом, утвержденным локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (№18-21 от 26.10.2021).

На стадии включения в I этап с пациентами обеих групп проводилось клиническое обследование, собирались демографические данные, оценивался сомнологический статус и проводилось нейрофизиологическое обследование в случае отсутствия данных о нем в медицинской документации. В этом случае для пациентов основной группы для верификации диагноза согласно МКРС-3 и исключения других причин гиперсомнии проводились ПСГ с последующим МТЛС. Данные сомнологических исследований пациентов контрольной группы использовались только для подтверждения диагноза обструктивного апноэ сна. Затем все пациенты заполняли ШШН, УШН и ЭШС. Шкалы заполнялись самими пациентами или исследователем в бумажной или электронной форме.

Критериями включения на I этапе являлись: 1) наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании; 2) возраст 18-90 лет; 3) установленный диагноз нарколепсии I типа (для основной группы), другого расстройства сна (в соответствии с критериями МКРС-3 от 2014 года) [119]; 4) свободное владение русским языком.

Критерием невключения на I этапе являлся отказ пациента от заполнения опросников.

Критерием исключения на I этапе являлся отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.1.2. Основной (II) этап

В 2019 году была создана Российская группа по изучению нарколепсии (официальный сайт <http://rnane-ru.1gb.ru>). Из 78 сомнологических центров, расположенных в 27 городах России, было направлено письмо-приглашение об участии в совместном исследовании. Представители 11 центров медицины сна из Москвы, Самары, Санкт-Петербурга, Челябинска, Казани, Хабаровска и Новосибирска согласились вступить в исследовательскую группу и обеспечили связь с наблюдавшимися ими пациентами, страдающими нарколепсией. Таким образом, нам удалось связаться со 137 больными из разных регионов Российской Федерации. Все пациенты или их законные представители (в случае несовершеннолетия) подписали форму добровольного информированного согласия, утвержденную протоколом локального этического комитета Сеченовского Университета (№12-19 от 04.09.2019). Набор пациентов осуществлялся до 2022 года. Часть из этих пациентов также участвовала в предыдущем этапе исследования. В этом случае информированное добровольное согласие подписывалось дважды, на каждом этапе диссертационной работы.

На II этапе исследования сбор данных осуществлялся в очном и дистанционном форматах. При очном пациенты приезжали в отделение медицины сна Клиники нервных болезней имени А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3, где проводилось клиническое обследование, заполнялись опросники, уточнялись особенности используемых пациентом стратегий преодоления. При наличии результатов инструментального исследования (ПСГ и МТЛС), подтверждающего диагноз нарколепсии и соответствующего рекомендованному стандарту (расшифровка ПСГ согласно критериям Американской академии медицины сна 2007 года, а МТЛС – 2005 года), эти данные включались в протокол исследования. Если эти условия не соблюдались, то проводилось ночное ПСГ с последующим МТЛС в условиях отделения медицины сна.

При дистанционном сборе материала врач-исследователь по телефону или электронной почте связывался с пациентом и собирал клинические данные, заполнял опросники, уточнял особенности стратегий преодоления. Результаты инструментального исследования высылались по электронной почте. В некоторых случаях получить полный набор данных от пациента не удавалось. В связи с этим в дальнейшем в результатах исследования будут представлены данные с указанием числа пациентов, у которых они были получены.

Критерии включения пациентов в исследование на II этапе:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании;
2. Возраст от 6 до 80 лет;

3. Диагноз нарколепсии I и II типа согласно критериям МКРС-3 от 2014 года [119].

Критерии невключения в исследование на II этапе:

1. Наличие неврологического заболевания и/или болезней внутренних органов или крови, сопровождающихся повышенной дневной сонливостью;

2. Наличие психических нарушений, затрудняющих самооценку и заполнение опросников;

3. Беременность, грудное вскармливание.

Критерии исключения пациентов из исследования на II этапе:

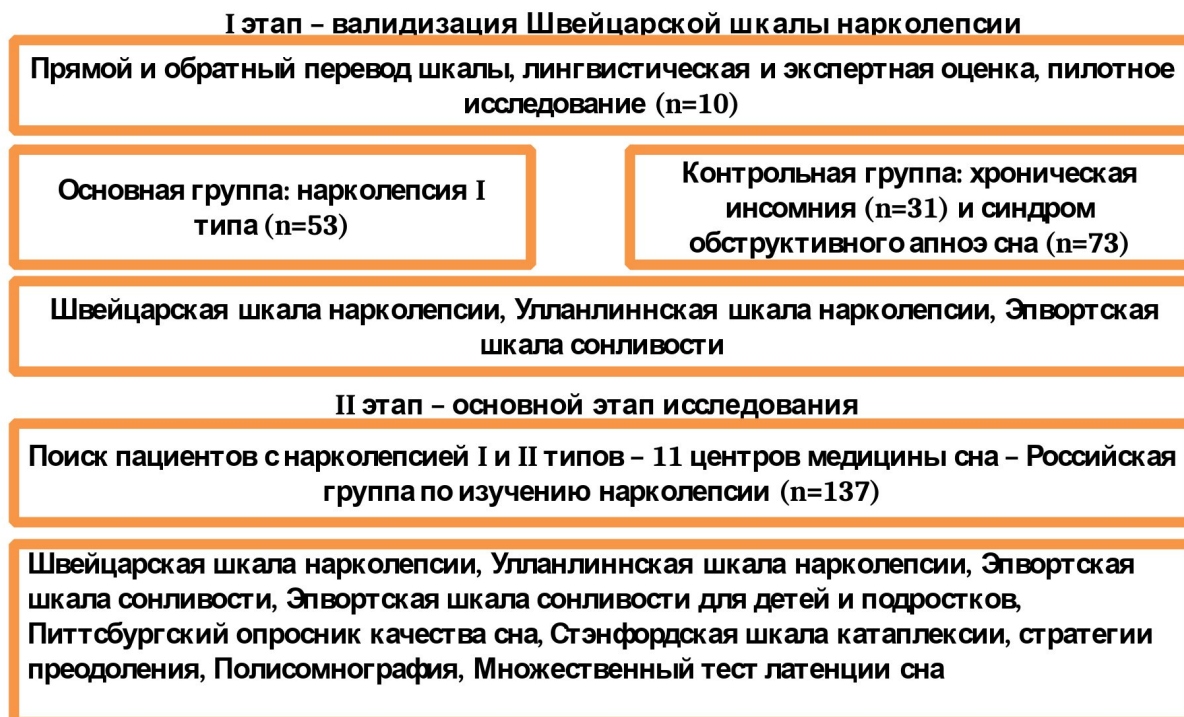
1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;

2. Возникновение серьезного заболевания или значительное ухудшение заболевания, не связанного с нарколепсией;

3. Беременность.

После получения данных и статистической обработки результатов мы сравнили их данные с базой данных пациентов с нарколепсией, предоставленной Европейской сетью нарколепсии для выявления особенностей этого заболевания в российской популяции.

2.1.3. Схема исследования



Примечание: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна; n – количество наблюдений

Рисунок 1 – Блок-схема этапов диссертационной работы

2.2. Методы обследования

2.2.1. Сбор демографических и клинико-anamнестических данных

В рамках сбора демографических данных у пациента уточнялись возраст, пол, характер трудовой деятельности, вес и рост. Проводилась оценка анамнеза заболевания, включавшая дату начала заболевания и дату постановки диагноза, возможные провоцирующие факторы, включая перенесенные острые респираторные заболевания, вакцинацию. Кроме того, анализировалась динамика заболевания, появление и степень проявления симптомов заболевания, наличие и влияние коморбидных состояний, включая другие расстройства сна; а также применяемых лекарственных препаратов и стратегий, которые пациенты самостоятельно использовали для уменьшения проявления симптомов заболевания (стратегии преодоления). Сомнологический статус оценивался согласно Клиническим рекомендациям Российского общества сомнологов [145]. Особое внимание при сборе клинических данных уделялось признакам, характерным для нарколепсии, которые приводятся далее.

I. Избыточная дневная сонливость и «атаки сна». Оценивалась субъективно пациентом. Также уточнялась дата появления избыточной дневной сонливости. Наличие у пациентов приступов «атак сна», а также их частота, длительность и ощущения после пробуждения после приступа.

II. Катаплексия. Оценивалось наличие или отсутствие приступов катаплексии. При их наличии выяснялась дата появления приступов, частота приступов, эмоциональные триггеры.

III и IV. Сонный паралич и галлюцинации. Оценивалось наличие или отсутствие симптомов у пациентов.

V. Нарушение ночного сна. Оценивалось количество ночного сна в рабочие и выходные дни. Указывалось субъективно оцениваемая скорость засыпания с указанием приблизительного времени в минутах. Уточнялось наличие других нарушений сна (инсомния, синдром обструктивного апноэ сна и т.д.).

2.2.2. Опросники

На II этапе исследования использовались ЭШС [9,143], валидированный русскоязычный вариант ШШН [7,8] и УШН [10,144] описанные в пункте 2.1.1.

Стэнфордская шкала катаплексии – опросник, разработанный на основании секции 5 Регистра Стэнфордского центра нарколепсии (с английского - Stanford Center for Narcolepsy Sleep Inventory) [146], состоящий из 51 вопроса, касающегося частоты и выраженности катаплексии,

особенностей течения приступов, связи с провоцирующими факторами, а также эффективности лекарственных препаратов для лечения катаплексии. Опросник заполняется непосредственно пациентом, статистически обрабатывается и затем анализируется исследователем в связи с другими характеристиками нарколепсии у пациента (смотри Приложение Г).

Для оценки избыточной дневной сонливости у детей и подростков использовался русскоязычный вариант Эпвортской шкалы сонливости, адаптированной для детей и подростков (с английского – Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents) [147]. Шкала заполнялась пациентом самостоятельно. Пациент отвечает на вопросы об уровне своей сонливости в различных ситуациях: сидя, при чтении книги, езде в транспорте, ожидании в публичном месте, в школе, во время игры. Для оценки использовалась 3-балльная шкала: 0 — не усну никогда, 1 — небольшой шанс уснуть, 2 — умеренный, 3 — усну обязательно. Интерпретация результатов тестирования происходит после сложения баллов. Значение 0-10 баллов соответствует нормальному уровню бодрости, 11-24 – повышенной сонливости (смотри Приложение Д).

Для субъективной оценки качества сна в течение последнего месяца у пациентов использовался Питтсбургский опросник качества сна (с английского - Pittsburgh Sleep Quality Index), версия от 9.12.2005 [148]. Он состоит из 19 пунктов и помогает измерить несколько различных аспектов сна. Оценки по компонентам включают субъективное качество сна, латенцию сна (т.е. сколько времени требуется чтобы заснуть), продолжительность сна, нарушения сна, использование снотворных препаратов и нарушение дневной деятельности. Каждый элемент оценивается по шкале от 0 до 3 баллов. Общий балл шкалы рассчитывается путем суммирования баллов по семи компонентам, в результате чего получается общий балл в диапазоне от 0 до 21, где более низкие баллы означают более здоровое качество сна (смотри Приложение Е).

2.2.3. Полисомнографическое исследование

Исследование проводилось для исключения других расстройств сна, которые могут влиять на ИДС, а также выявления характерных особенностей сна пациентов с нарколепсией в зависимости от пола, возраста, веса, диагностической задержки, а также клинической картины, особенно наличия/отсутствия катаплексии. ПСГ проводилось во время ночного сна в условиях палаты стационара в течение одной ночи. Исследование проводилось на электроэнцефалографе Нейрон-Спектр-4ВП с регистрацией 6-ти канальной электроэнцефалограммы в монополярных отведениях Fp_1A_2 , Fp_2A_1 , C_3A_2 , C_4A_1 , O_1A_2 , O_2A_1 , 2-х каналов электроокулограммы, 1-го канала электромиограммы (ЭМГ) подбородочных мышц, 2-х каналов ЭМГ передних большеберцовых мышц с двух сторон, ЭКГ, показателей дыхания во сне с записью ороназального потока воздуха,

дыхательных движений грудной и брюшной стенок, шума дыхания, уровня насыщения крови кислородом (сатурации), положения тела в постели с параллельным видеомониторингом. Расшифровка данных проводилась согласно критериям Американской академии медицины сна 2007 г. [149]. По результатам анализа строился временной график сна – гипнограмма (пример смотри в разделе 3.2.2).

2.2.4. Множественный тест латенции сна

Является объективным методом оценки дневной сонливости. Тест проводится после ночного полисомнографического исследования через 2 часа после пробуждения. Психостимулянты и препараты, которые могут повлиять на стадию быстрого сна рекомендуется отменить за 2 недели до предполагаемого исследования. За ночь до начала исследования пациент должен спать не менее 6 часов. При проведении теста пациент находится в затемненной и звукоизолированной комнате с датчиками, позволяющими оценивать функциональное состояние. Расшифровка данных проводилась в соответствии со стандартом Американской академии медицины сна 2005 года [150,151]. Каждые 2 часа свет в комнате выключается, и пациент пытается засыпать в течение 20 минут. Если заснуть удастся раньше – то тест продолжается еще в течение 15 минут сна или прерывается при достижении стадии быстрого сна. Следующее укладывание происходит через 2 часа после начала предыдущего. Количество таких укладываний обычно составляет 5. МТЛС дает объективное подтверждение наличия дневной сонливости и позволяет выявить феномен раннего (в течение ≤ 15 минут) начала быстрого сна (SOREMp), который является главным нейрофизиологическим маркером нарколепсии. При оценке данных учитывается среднее время засыпания и раннее начало стадии быстрого сна в течение 20 минут после засыпания. Типичными изменениями при МТЛС у пациентов с нарколепсией являются укорочение средней латенции сна ≤ 8 минут и наличие 2 и более эпизодов SOREMp. Чувствительность и специфичность МТЛС при нарколепсии I типа составляет 70-80%, а при в случае II типа – 100% [121]. По результатам исследования формируется график проведения теста и сводная таблица, отражающая количество укладываний, наличие раннего начала быстрого сна и среднее время засыпания (пример смотри в пункте 3.2.2).

2.2.5. Стратегии преодоления

Для оценки возможности использования поведенческих стратегий для преодоления симптомов нарколепсии (ИДС и катаплексии) мы узнавали у пациентов их опыт применения часто предлагаемых стратегий поведения: строгое соблюдение режима сна и бодрствования,

техники мышечного расслабления перед сном, запланированные дневные засыпания, диета, психотерапия, официальный индивидуальный режим на работе или учебе и поддержка родственников [28,127,128]. Сбор информации производил врач-исследователь при очном визите или по телефону. Пациенту объяснялась та или иная стратегия, после чего он должен был ответить на 2 вопроса: использовал ли он эту стратегию и если да, то как оценивает ее по 10-бальной шкале. Диапазон баллов варьирует от 0 – неэффективная, и до 10 – очень эффективная (смотри Приложение Ж).

2.3. Методы статистической обработки

Дескриптивный анализ проводился для следующих переменных: пол, вес, рост, ИМТ, наличие клинических симптомов и особенностей их проявления, возраст появления симптомов, возраст постановки диагноза, симптомы при постановке диагноза, результаты опросников, использование стратегий преодоления, характеристики PSG и МТЛС. Для представления непрерывных переменных при нормальном распределении параметра использовались средние значения и стандартное отклонение, при аномальном распределении данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха. Влияние пола и возраста на демографические (возраст начала симптомов, ИМТ) и клинические показатели (PSG, МТЛС, избыточная сонливость, частота катаплексии) анализировали с помощью U-критерия Манна-Уитни/критерия χ^2 Пирсона. Множественные (более 2) сравнения дискретных переменных проводились с помощью критерия Пирсона χ^2 по методике, описанной S. Glantz [152]. Сравнение данных европейских и российских пациентов с нарколепсией проводилось с использованием χ^2 Пирсона и t-критерия Стьюдента, когда это уместно. Поскольку не все переменные были доступны у всех респондентов, количество пациентов для каждой переменной было разным. Статистическую значимость для всех тестов принимали как $p < 0,05$.

Для оценки специфичности производился расчет отношения числа людей, классифицируемых по ШШН как не имеющих нарколепсии, к сумме здоровых людей и людей с нарколепсией с ложноотрицательными результатами. Показатель рассчитывался в процентах: (число больных, классифицируемых, как не имеющие нарколепсии/здоровые + больные нарколепсией с ложноотрицательным результатом) \times 100%. Оценка чувствительности рассчитывается как отношение числа больных, классифицируемых по шкале как больные, к сумме больных и здоровых с ложноположительными результатами. Показатель также выражен в процентах. Статистический анализ результатов исследования: для сравнения между двумя группами средние показатели ШШН оценивались посредством t-критерия Стьюдента при уровне достоверности 0.05, мощности 0.95. Данные также обрабатывались с помощью одностороннего

дисперсионного анализа (ANOVA). После оценки чувствительности и специфичности строилась ROC-кривая (с английского – receiver operating characteristic) и рассчитывался AUC с 95% доверительным интервалом для средних значений.

Соответствие средних значений параметров ПСГ исследуемой выборки сопоставлялось с общепринятыми референсными интервалами. С этой целью было построено 95% доверительных интервалов (ДИ) для средних значений каждого параметра. Границы доверительных интервалов вычислялись по формуле (1), где CI – значение границы ДИ, M – среднее значение параметра в исследуемой выборке, se – стандартная ошибка среднего, вычисляемая как sd/\sqrt{n} , где sd – стандартное отклонение оценки параметра в выборке, n – количество наблюдений в выборке.

$$CI = M \pm 1,96 * se \quad (1)$$

Полученные доверительные интервалы сопоставлялись с референсными интервалами, при отсутствии их пересечения делался вывод о том, что популяционное среднее находится или не находится в пределах нормальных значений. При перекрытии двух интервалов сделать вывод о принадлежности популяционного среднего заданным нормам невозможно.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Процесс валидации Швейцарской шкалы нарколепсии

В рамках настоящего исследования была проведена валидация русскоязычной версии Швейцарской шкалы нарколепсии, для которой на момент написания диссертации существовали немецкоязычный и англоязычный варианты. Производилась сравнение возможности использования этой шкалы для оценки вероятности наличия нарколепсии с другими распространенными опросниками (УШН, ЭШС).

Выборка пациентов с диагнозом нарколепсии для данной части исследования составила 53 человека (средний возраст $35,6 \pm 11,8$ лет, 25 мужчин, 28 женщин), которые составили основную группу. В контрольную группу было включено 102 пациента с нарушениями сна, сопровождающимися повышенной дневной сонливостью – хронической инсомнией ($N = 31$) и СОАС ($N = 71$). Средний возраст пациентов контрольной группы составил $44,6 \pm 10,5$ лет, группа состояла из 78 мужчин и 24 женщин. Статистические различия между группами по этим показателям были недостоверными ($p > 0,05$), т.е. группы оказались сравнимыми. Показатели опросников в группах исследования и результаты сравнительного анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Отличия значений опросников в зависимости от наличия нарколепсии

Шкала	Группа нарколепсии, N = 53	Контрольная группа, N = 102	t	Значение p
Швейцарская шкала нарколепсии, балл	$-33,6 \pm 5,1$	$29,8 \pm 16,7$	-14,57	<0,001
Улланлиннская шкала нарколепсии, балл	$32,8 \pm 9,9$	$8,4 \pm 4,8$	20,69	<0,001
Эпвортская шкала дневной сонливости, балл	$17,8 \pm 4,3$	$8,7 \pm 5,7$	9,78	<0,001

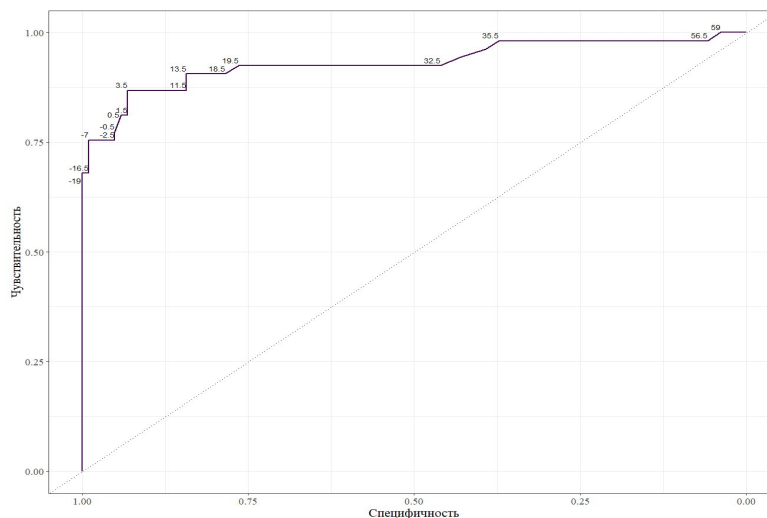
Примечание: Данные представлены в формате M (sd), где M и sd – среднее значение и стандартное отклонение, t – значение t-статистики, N – количество наблюдений, p - уровень достоверности различий

Значение суммарного балла по всем трем использовавшимся шкалам достоверно отличалось в основной и контрольной группах. Для каждой из шкал было вычислено количество истинно положительных, истинно отрицательных, ложноположительных и ложноотрицательных значений по отношению к возможности наличия нарколепсии. Эти величины представлены в виде матриц сопряженности в таблице 2.

Таблица 2 – Результаты количественной оценки возможностей применения опросников для диагностики нарколепсии

	Группа нарколепсии	Контрольная группа	Сумма
Швейцарская шкала нарколепсии			
Положительный результат (<0 баллов)	45 (ИП)	5 (ЛП)	50
Отрицательный результат (>0 баллов)	8 (ЛО)	97 (ИО)	105
Сумма	53	102	155
Улланлиннская шкала нарколепсии			
Положительный результат (≥ 14 баллов)	51 (ИП)	17 (ЛП)	68
Отрицательный результат (<14 баллов)	2 (ЛО)	85 (ИО)	87
Сумма	53	102	155
Эпвортская шкала сонливости			
Положительный результат (≥ 14 баллов)	50 (ИП)	50 (ЛП)	100
Отрицательный результат (<14 баллов)	3 (ЛО)	62 (ИО)	65
Сумма	53	102	155
Примечание: ИП – истинно положительный результат, ЛП – ложноположительный результат, ЛО – ложноотрицательный результат, ИО – истинно отрицательный результат			

Согласно данным анализа чувствительность и специфичность Швейцарской шкалы нарколепсии составили 84,9% и 95,1%, Улланлиннской шкалы нарколепсии - 96,2% и 83,3%, Эпвортской шкалы дневной сонливости - 94,3% и 60,8%. Результаты Швейцарской шкалы нарколепсии и Эпвортской шкалы дневной сонливости имели слабую, но статистически значимую отрицательную корреляционную связь ($r = -0,32$, $p < 0,001$), результаты Швейцарской и Улланлиннской шкалы нарколепсии – сильную статистически значимую отрицательную корреляционную связь ($r = -0,53$, $p < 0,001$).



Примечание: По оси x – доля ложных положительных классификаций (специфичность); по оси y – чувствительность, измеряемая в долях от 1. Числовые значения на кривой являются вариантами точек отсечения, представленными в долях от максимального балла по опроснику.

Рисунок 2 – ROC-кривая для оценки диагностических возможностей Швейцарской шкалы нарколепсии

Стандартная процедура вычисления оптимального порогового значения на основании индекса Йодена не производилась ввиду наличия общепринятой величины порога, равной нулю, для которой были вычислены показатели чувствительности и специфичности русскоязычной версии Швейцарской шкалы нарколепсии. Проведенный ROC-анализ демонстрирует высокое качество Швейцарской шкалы в качестве классификатора ($AUC = 0.93$ при 95% ДИ средних значений 0,88-0,98). ROC-кривая (рисунок 2) отражает соотношение показателей чувствительности и специфичности. Чем ближе кривая к верхнему левому углу графика, тем выше точность шкалы в различении положительных и отрицательных случаев.

Рисунок демонстрирует, что при использовании шкалы для классификации вероятность правильного выявления настоящих положительных случаев (чувствительность) и исключения ложных положительных случаев (специфичность) находится на высоком уровне (при выборе порогового значения в 0 баллов около 85% и 95%, соответственно). Таким образом, русскоязычная версия ШШН с более высокой точностью, чем другие доступные шкалы, позволяет выявлять пациентов с избыточной дневной сонливостью, относящейся именно к нарколепсии, а не к другой форме нарушений сна (т.е. обладает более высокой специфичностью).

3.2. Характеристики группы взрослых пациентов

3.2.1. Демографическая и клиническая характеристика

На втором этапе исследования проводился анализ клинических данных 137 больных (76 пациентов мужского пола, 55,5%), из них 108 (78,8%) взрослых и 29 (21,2%) детей. Демографические данные пациентов приведены в таблице 3.

Таблица 3 – Демографическая характеристика исследуемой выборки, взрослые пациенты

Параметр	N	M (sd) для количественных переменных, n (%) для категориальных переменных	Размах значений*
Возраст на момент включения в исследование, лет	105	38,1 (14,1)	18-78
Пол	105	56 мужчин (53,3%)	-
Вес, кг	87	84,9 (20,4)	43 - 150
Рост, см	86	172,4 (9,8)	164 - 195
Индекс массы тела, кг/м ²	86	28,5 (6,5)	16,6 - 50,8
Характер занятости	86	Школьник – 4 (4,7%) Студент – 9 (10,5%) Работающий – 47 (54,7%) Безработный – 19 (22,1%) Пенсионер – 7 (8,1%)	-

Продолжение таблицы 3

Примечание: N – количество наблюдений, M (sd) – среднее значение и стандартное отклонение, n (%) – частота встречаемости и доля в группе; * - размах значений представлен в формате (min - max), min, max – минимальное и максимальное значение в выборке

Выборка представлена людьми всех возрастных групп и сбалансирована по полу. Более половины испытуемых (66,2%) имели индекс массы тела (ИМТ), превышающий 25 кг/м², в том числе ожирение (ИМТ >30 кг/м²) у 31,4% больных. Распространенность ожирения среди взрослых больных нарколепсией достоверно выше, чем аналогичный показатель в общей популяции, равный 21,6% ($\chi^2 = 4,3$, $p = 0,037$). В структуре трудовой занятости обращает на себя внимание высокая доля безработных (22%). Этот показатель выше, чем в общей популяции. По данным Федеральной службы государственной статистики [153] уровень безработицы на 2023 составил 3,1%. Различия между уровнем безработицы среди больных нарколепсией и популяционным являются статистически значимыми ($\chi^2 = 98,7$, $p < 0,001$). При этом факт отсутствия работы был статистически значимо связан с выраженностью ИДС ($t = 3,1$, $p = 0,003$), но не с частотой приступов катаплексии ($\chi^2 = 2,4$, $p = 0,5$).

Далее проводился анализ клинических характеристик пациентов по данным анамнеза и клинического обследования в указанной выборке. Показатели, характеризующие течение заболевания в целом, дневную сонливость, катаплексию и другие проявления заболевания представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Клинико-анамнестическая характеристика исследуемой выборки, взрослые пациенты

Параметр	N	M (sd) для количественных переменных, n (%) для категориальных переменных	Размах значений (min - max)
Характеристика заболевания в целом			
Возраст дебюта заболевания, лет	91	26,8 (13,9)	7 - 74
Длительность заболевания, лет	90	11,4 (9,2)	1 - 47
Задержка постановки диагноза, лет	49	6,8 (7)	0-32
Характеристика ИДС и динамики появления симптомов			
Возраст появления избыточной дневной сонливости, лет	81	26,4 (14)	0 - 73
Возраст появления катаплексии, лет	72	28,1 (13,8)	0 - 73
Первый симптом	72	ИДС – 19 (26,4%) Катаплексия – 5 (6,9%) Одновременно – 48 (66,7%)	-
Длительность периода, разделяющего ИДС и катаплексию, лет	72	2 (4,3)	0 - 20
Наличие дневных засыпаний	91	87 (95,6%)	-
Продолжительность дневных засыпаний, мин	83	31,4 (30,5)	0,3 - 155

Продолжение таблицы 4

Восстанавливающий эффект дневных засыпаний	89	67 (75,3%)	-
Характеристика катаплексии			
Наличие катаплексии	105	95 (90,5%)	-
Частота приступов катаплексии:	76		-
- Более 1 приступа в год, но менее 1 в месяц		4 (5,3%)	
- Более 1 приступа в месяц, но менее 1 в неделю		2 (2,6%)	
- Более 1 приступа в неделю, но не каждый день		26 (34,2%)	
- Каждый день		44 (57,9%)	
Эмоциональные триггеры	82	71 (86,6%)	-
Позитивные эмоциональные триггеры	79	63 (79,7%)	-
Негативные эмоциональные триггеры	79	54 (68,3%)	-
Возраст на момент первого эпизода мышечной слабости	12	21,8 (10,3)	7 - 38
Наличие возрастного пика наиболее выраженной мышечной слабости, при утвердительном ответе указывается возраст пика	12	Да – 3 (25%): 16, 20 и 36 лет Нет – 9 (75%)	-
Давность последнего эпизода мышечной слабости:	12		-
- В течение последних суток		7 (58,3%)	
- В течение последней недели		2 (16,7%)	
- В течение последнего месяца		2 (16,7%)	
- В течение последнего года		1 (8,3%)	
Травма или другое серьезное последствие в результате эпизода мышечной слабости, n (%)	12	Да – 3 (25%) Нет – 9 (75%)	-
Приступы мышечной слабости в присутствии других людей, n (%)	12	Да – 12 (100%)	-
Характеристика других проявлений			
Наличие всех симптомов «нарколептической пентады»	91	37 (38,4%)	-
Нарушение ночного сна	89	62 (69,7%)	-
Наличие сопутствующих нарушений сна	76	22 (28,9%)	-
Наличие сонного паралича	91	56 (61,6%)	-
Наличие гипнагогических/гипнопомпических галлюцинаций	91	71 (78%)	-
Наличие других сопутствующих заболеваний	74	37 (50%)	-
Длительность ночного сна в будни, ч	90	7,7 (1,8)	1 - 12
Длительность ночного сна в выходные дни, ч	88	8,6 (2,1)	2 - 15
Оценка субъективного времени засыпания	84	Часы – 2 (2,3%) Минуты – 54 (64,2%) Секунды – 28 (33,3%)	-
Общее время сна в течение суток, ч	83	11,6 (6,5)	4 - 20

Продолжение таблицы 4

Прием стимулирующих препаратов	85	19 (22,3%)	-
Прием препаратов от катаплексии	79	18 (22,7%)	-
Примечание: N – количество наблюдений, M (sd) – среднее значение и стандартное отклонение, min, max – минимальное и максимальное значение в выборке, ИДС – избыточная дневная сонливость			

Подавляющее число больных в обследованной когорте (90,5%) имело диагноз нарколепсии I типа, то есть в клинической картине заболевания присутствовала катаплексия. Пациенты характеризовались дебютом заболевания в основном в юношеском и молодом взрослом возрасте, чаще с одновременным развитием катаплексии и избыточной дневной сонливости. В случае начала заболевания, представленного только одним из симптомов (ИДС или катаплексия) в 75% случаев второй симптом присоединился через год и ранее. Длительность заболевания на момент включения в исследование у большинства пациентов не превышала 15 лет. Более половины больных (57,9%) ежедневно страдали от приступов катаплексии, около трети (34,2%) имели как минимум еженедельные, но не ежедневные приступы. У четверти (25%) пациентов приступы приводили к травмам. Таким образом, исследуемая выборка была представлена пациентами с достаточно выраженными проявлениями заболевания, оказывающими существенное влияние на их дневное функционирование.

Значительная часть пациентов имела гипнагогические или гипнопомпические галлюцинации (78%) и эмоциональные триггеры катаплексии (86,6%) – положительные несколько чаще, чем отрицательные. Длительность ночного сна в выходные была достоверно выше, чем в будни ($t = 6,18$, $p < 0,001$). Подавляющее большинство пациентов (95,6%) также имело дневные засыпания длительностью, как правило, менее одного часа, при этом дневной сон чаще обладал восстанавливающим эффектом (75%). Общее время сна в течение суток составляло в среднем 10,6 (2,5) часов.

Оценка отдельных особенностей приступов катаплексии осуществлялась по данным Стэнфордской шкалы нарколепсии, которую удалось заполнить 12 пациентам (6 мужчин (50%), средний возраст $31,8 \pm 9,9$ лет). Сведения о триггерах катаплексии, оцениваемых в рамках 1-го вопроса шкалы, резюмированы в таблице 5 и рисунке 3.

Таблица 5 – Триггеры катаплексии (согласно 1-му вопросу Стэнфордской шкалы нарколепсии) у взрослых пациентов

Триггер	Наличие ответа в виде мышечной слабости, n (%)
Злость	10 (83,3%)
Эмоциональное возбуждение	10 (83,3%)
Сильное эмоциональное воздействие	10 (83,3%)
Смех	9 (75%)

Продолжение таблицы 5

Рассказывание шутки или восприятие шутки	8 (66,7%)
Необходимость дать быстрый короткий вербальный ответ в шуточной ситуации	8 (66,7%)
Стресс	7 (58,3%)
Испуг	7 (58,3%)
Мысль об эмоциональном событии	6 (50%)
Эмоционально-веселые игры	6 (50%)
Удивление	5 (41,7%)
Мысль о радостном моменте	5 (41,7%)
Приподнятое настроение	5 (41,7%)
Напряжение	4 (33,3%)
Наказывание детей	3 (25%)
После физических (атлетических) упражнений	3 (25%)
Смущение	2 (16,7%)
Романтические мысли и романтическая ситуация	2 (16,7%)
Половой акт	1 (8,3%)
Физические (атлетические) упражнения	1 (8,3%)
Примечание: n (%) – частота встречаемости и доля в группе	

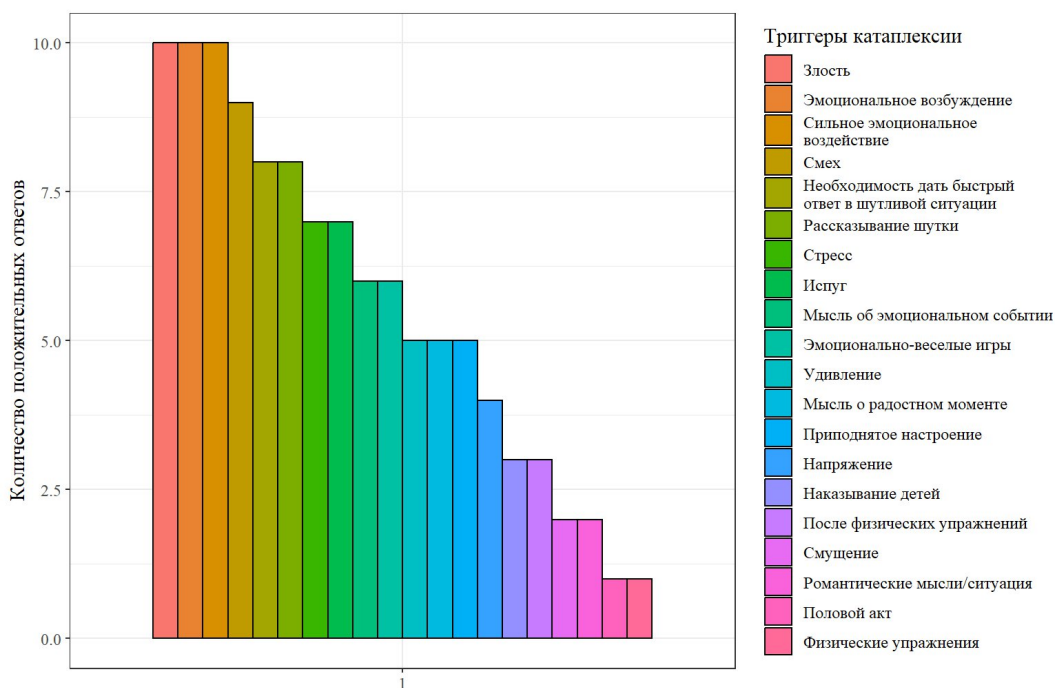


Рисунок 3 – Триггеры катаплексии (согласно 1-му вопросу Стэнфордской шкалы нарколепсии) у взрослых пациентов

Большинство опрошенных отмечало, что мышечная слабость наиболее часто провоцировалась смехом, злостью, эмоциональным возбуждением, другим сильным эмоциональным воздействием. Триггеры, связанные с физической нагрузкой и имеющие малую аффективную составляющую, редко указывались в качестве провокаторов приступа. Характеристики самих приступов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристики приступов катаплексии

Характеристика	Распределение ответов
Характеристика катаплексии в отдельных частях тела	
Отвисание или падение нижней челюсти в рамках приступа катаплексии, n (%)	Да – 11 (91,7%) Нет – 1 (8,3%)
Смазанность речи в рамках приступа катаплексии, n (%)	Да – 12 (100%)
Падение головы и/или плеч в рамках приступа катаплексии, n (%)	Да – 10 (83,3%) Нет – 2 (16,7%)
Падение предметов из рук или слабость в руках в рамках приступа катаплексии, n (%)	Да – 12 (100%)
Латерализация мышечной слабости в кистях и руках, n (%)	Всегда возникает с двух сторон – 2 (16,7%) Может возникать как с двух сторон, так и с одной стороны – 6 (50%) Всегда возникает с одной стороны – 4 (33,3%)
Латерализация мышечной слабости в ногах и/или коленях, n (%)	Всегда возникает с двух сторон – 9 (75%) Всегда возникает с одной стороны – 0 (0%) Может возникать как с двух сторон, так и с одной стороны – 3 (25%)
Вовлечение органов чувств в приступ катаплексии	
Способность слышать в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Всегда – 12 (100%)
Способность видеть в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Всегда – 8 (66,7%) Редко – 2 (16,7%) Никогда – 2 (16,7%)
Размытое зрение в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Всегда – 6 (50%) Иногда – 2 (16,7%) Редко – 3 (25%) Никогда – 1 (8,3%)
Сопутствующие проявления в виде изменения сознания и утраты контроля над тазовыми функциями	
Наличие сновидений в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Иногда – 2 (16,7%) Никогда – 8 (66,7%) Не дали ответа – 2 (16,7%)
Засыпание в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Иногда – 1 (8,3%) Редко – 2 (16,7%) Никогда – 7 (58,3%) Не дали ответа – 2 (16,7%)
Упускание мочи в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Редко – 1 (8,3%) Никогда – 11 (91,7%)
Дефекация в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Никогда – 12 (100%)
Утрата сознания в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Редко – 1 (8,3%) Никогда – 10 (83,3%) Не дали ответа – 1 (8,3%)
Общая характеристика приступа	
Падение на пол (землю) с неспособностью двигаться в рамках приступа катаплексии, n (%)	Да – 9 (75%) Нет – 3 (25%)

Продолжение таблицы 6

Длительность эпизода мышечной слабости, n (%)	5-30 секунд – 9 (75%) 30 секунд-2 минуты – 2 (16,7%) 2 минуты- 10 минут – 1 (8,3%)
Частота приступов мышечной слабости, n (%)	1 и более раз в день – 8 (66,7%) Несколько раз в неделю – 1 (8,3%) 1 раз в неделю – 1 (8,3%) 1 раз в месяц – 2 (16,7%)
Наличие возможности сесть или держаться за что-либо, чтобы прервать падение, в течение эпизода мышечной слабости, n (%)	Всегда – 5 (41,7%) Редко – 6 (50%) Никогда – 1 (8,3%)
Примечание: n (%) – частота встречаемости и доля в группе	

У большинства опрошенных эпизоды мышечной слабости всегда возникали с 2-х сторон и проявлялись такими симптомами, как отвисание или падение нижней челюсти, внезапное падение головы и/или плеч, слабость в руках, смазанность речи. Типичными эмоциональными триггерами выступали злость или смех, реже – эмоциональное возбуждение, физические упражнения и время после них, сильное эмоциональное воздействие, наказание детей, мысль о радостном моменте, необходимость дать быстрый вербальный ответ в шутливой ситуации, приподнятое настроение или стресс. Наличие в анамнезе падения на пол (землю) с последующей невозможностью двигаться в течение какой-либо из указанных ситуаций имелось у 9 человек (75%). Эпизоды мышечной слабости чаще всего длились менее 30 секунд (83,3%) и возникали с частотой 1 и более раз в день (66,7%). У всех опрошенных во время приступов всегда сохранялась способность слышать, у 66,7% – способность видеть. Упускание мочи и дефекация крайне редко сопровождали приступы катаплексии. У подавляющего большинства опрошенных (91,7%) имелась возможность сесть или держаться за что-либо, чтобы предотвратить падение.

Интегральная оценка состояний сна и бодрствования пациентов с использованием общепринятых шкал представлена в таблице 7 и на рисунке 4.

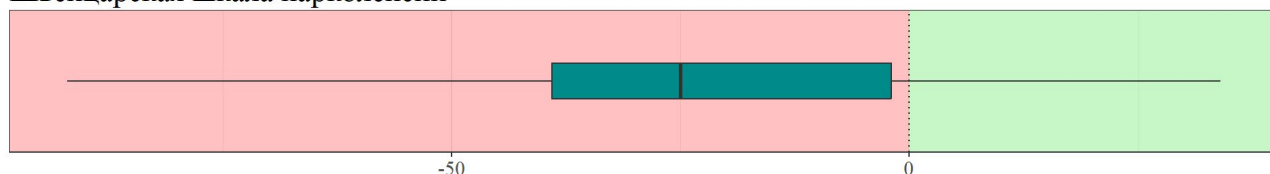
Таблица 7 – Интегральная оценка показателей сна и бодрствования по данным опросников

Результат шкалы (опросника)	N	M (sd)	Размах значений (min - max)
Эпвортская шкала сонливости, балл	66	18,3 (3,9)	8 - 24
Количество лиц (%) со значением >10	64 (97%)		
Швейцарская шкала нарколепсии, балл	41	-23,4 (33,1)	-92 - 34
Количество лиц (%) со значением <0	32 (78%)		
Питтсбургский индекс качества сна, балл	13	8,5 (3,2)	6 - 11
Количество лиц (%) со значением >5	12 (2,3%)		
Примечание: N – количество наблюдений, M (sd) – среднее значение и стандартное отклонение, min, max – минимальное и максимальное значение в выборке			

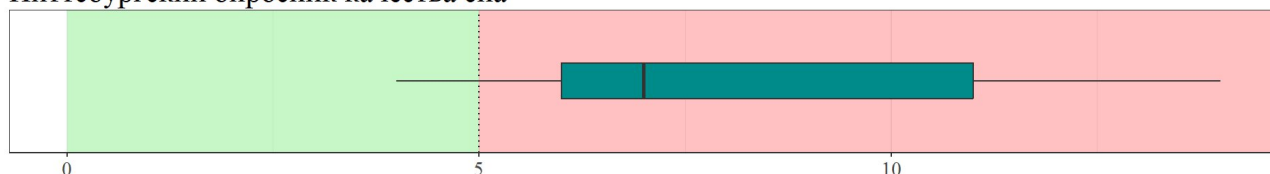
Эпвортская шкала сонливости



Швейцарская шкала нарколепсии



Питтсбургский опросник качества сна



Примечание: Цветовая маркировка разделяет нормальные (зеленый цвет) и патологические (красный цвет) диапазоны значений шкал. Левая и правая границы боксплота представляют первый и третий квартили (Q1 и Q3) соответственно, центральная линия боксплота – медиану (Q2)

Рисунок 4 – Результаты тестирования взрослых больных по шкалам

Почти все испытуемые, за исключением 2 человек (пациенты мужского пола, 37 и 19 лет), имели повышенную дневную сонливость согласно Эпвортской шкале (результат более 10 баллов). У большинства исследуемых значение Швейцарской шкалы нарколепсии было меньше 0, за исключением 9 человек (4 мужчины, 5 женщин). Таким образом, патологические значения по этой шкале имелись у 78% исследуемых. Патологические значения Питтсбургского индекса качества сна (более 5 баллов) имелось у 92,3% исследуемых, что отражает наличие субъективных нарушений ночного сна в целом у подавляющего большинства включенных в исследование.

3.2.2. Описание клинического случая

В качестве иллюстрации типичной клинической картины заболевания мы приводим описание у пациентки А., 37 лет, случая нарколепсии с катаплексией, представленного на конференции кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины 19 марта 2019 года.

Жалобы на постоянную, ежедневную дневную сонливость, периодические засыпания (по 3-8 раз/сутки, продолжительностью от нескольких минут до часа), приступы внезапной локальной мышечной слабости в виде отвисания нижней челюсти, закатывания глаз, подгибание коленей, провоцируемые в большей степени злостью, реже смехом, часто заканчивающиеся

сном; нарушение ночного сна в виде ощущения поверхностного сна, говорения во сне, множественных и ярких сновидений; необычные образы, возникающие при засыпании и пробуждении (кто-то находится в комнате, прикасается к волосам пациентки); приступы невозможности двигаться, возникающие при пробуждении из сна; снижение настроения, постоянное ощущение усталости.

Анамнез жизни: роды – кесарево сечение, причину не знает. Раннее развитие и созревание без особенностей. Образование – высшее (организация отдыха и туризма). Свободно владеет несколькими языками. Работает организатором мероприятий, фрилансер. Не замужем. Живет одна. Вредные привычки: курит с 24 лет (до пачки в день).

Перенесенные заболевания: травм, детских инфекций не отмечалось. Частичная менискэктомия с двух сторон. Тонзилэктомия в детстве. Гинекологический анамнез: 1 беременность и 1 аборт. Лихорадки неясного генеза, укусы насекомых или животных отрицает. Приступы потери сознания отрицает.

Течение заболевания: семь лет назад стала отмечать появление сонливости в дневное время, при пробуждении, «отвисание» нижней челюсти утром, после вставания с постели. Через 6 месяцев дневная сонливость усилилась, появились эпизоды галлюцинаций и сонного паралича утром после пробуждения из сна. Через полгода отметила резкое усиление всех симптомов: дневная сонливость стала усиливаться до внезапных засыпаний (до 15-20 раз в сутки), даже во время активной деятельности, например, приема пищи. Тогда случился первый развернутый приступ катаплексии: во время эмоционального разговора с братом и сестрой не смогла удержаться на ногах, упала, какое-то время стояла на коленях, при этом была в сознании. Во время приступа голова «дергалась», поскольку она опускалась, а пациентка стремилась вернуть ее в исходное положение. Этот приступ продолжался около 1 минуты, после чего ей помогли подняться и сесть на стул и затем пациентка уснула. Упускания мочи и кала, прикуса языка во время приступа отмечено не было.

После этого приступа несколько раз обращалась на консультации к неврологам и психиатрам, проводилось дообследование с выполнением ЭЭГ, в том числе с нагрузочными пробами, МРТ головного мозга, определялся гормональный статус. Патологии нервной системы и эндокринной сферы выявлено не было. В связи с наличием психотравмирующего фона (сложности в отношениях с родственниками) в итоге был установлен диагноз депрессивного расстройства, однако назначенные антидепрессанты пациентка не принимала. В течение последующего года пациентка стала меньше двигаться, больше времени проводить в постели, при этом отмечала некоторое уменьшение выраженности дневной сонливости и частоты приступов засыпаний. Приступы катаплексии также стали более редкими (5-10 раз/сутки). По поводу депрессивного состояния получала лечение неизвестным гомеопатическим препаратом

по 1 горошине каждые 2 месяца 3 раза, при этом отмечала некоторое улучшение эмоционального состояния без влияния на приступы сонливости и мышечной слабости. Четыре года назад начала заниматься с психотерапевтом. На фоне лечения отмечает, что приступы мышечной слабости стали в меньшей степени провоцироваться эмоциональными ситуациями.

Соматический статус: пациентка гиперстенического телосложения. Рост 168 см, вес 82 кг, ИМТ 29,1 кг/м². Кожные покровы нормальной окраски. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца нормальной звучности, ритмичны. АД – 130/80 мм рт. ст., ЧСС 70 ударов в мин. Язык влажный. Живот мягкий, безболезненный, перкуторные границы печени не изменены.

Неврологический статус – без патологии.

Клиническая картина: главным симптомом является ежедневная, монотонная, периодически усиливающаяся дневная сонливость вплоть до «атак сна». Приступы дневных засыпаний случаются ежедневно с частотой 3-8 раз в день, обычно вне дома (в домашних условиях не возникают), с продолжительностью сна после приступа от 10-ти минут до 2-х часов. При наличии возможности в дневное время спит 3 раза по 1 часу – ложится в 12:00, 16:00, 20:00. После такого сна чувствует себя более «свежей», уровень сонливости значительно уменьшается. Такое состояние сохраняется примерно в течение 1,5 часов. Приступы локальной мышечной слабости, возникающие при сильных эмоциях (злость и смех) в виде закатывания глаз, опускания нижней челюсти, запрокидывания головы, подгибания коленей, которые не распространяются на руки, провоцируются недосыпанием, иногда оканчиваются сном. Предотвратить этот приступ никак не может. Продолжительность эпизода составляет 3-7 секунд. Наиболее тяжелый приступ продолжительностью 10-15 секунд возник при ссоре с родственниками и описан выше. Галлюцинации, возникающие при засыпании и при пробуждении, характеризующиеся ощущением присутствия кого-то в помещении или прикосновения. Приступы мышечной слабости при засыпании и при пробуждении в любое время суток, которые возникают с частотой до 3 раз в день и длящиеся около 1 минуты. Нарушения ночного сна в виде частых пробуждений (около 5 раз за ночь), ощущения поверхностного сна с яркими насыщенными сновидениями, говорения во сне.

Сомнологический статус: ложится в постель в 00:00. Утром встает в 8-9:00. Обычно засыпает почти сразу. Ночью просыпается 5 раз. Обычное время сна ночью составляет 8-9 часов. Днем спит в сумме 3 часа в рабочие дни и 6 часов в выходные.

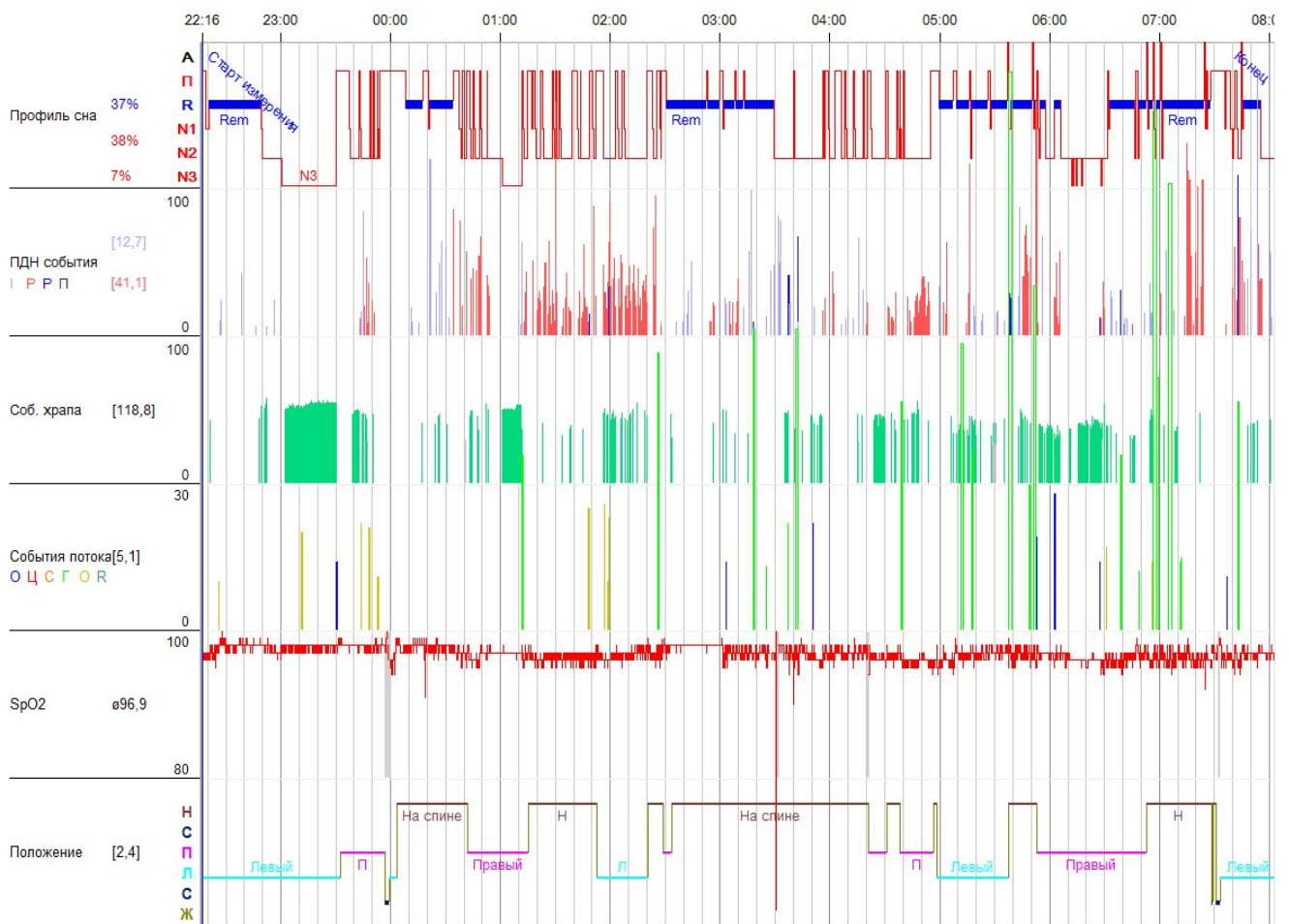
Анкетирование: Эпвортская шкала дневной сонливости – 22 балла (норма до 10 баллов включительно). Анкета скрининга апноэ во сне – 3 балла (норма менее 4 баллов). Швейцарская шкала нарколепсии – 36 баллов (подозрительно на наличие нарколепсии I типа значения 0 и меньше).

Лабораторные методы – без патологии.

Инструментальные методы: ЭКГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга – без патологии. Ночной мониторинг ЭЭГ: в период активного бодрствования (в 20:45) пациенткой отмечено состояние в виде «застывания», «отключения», сопровождающиеся слабостью. На ЭЭГ не было зарегистрировано патологической активности.

Консультация психиатра - дистимия, коморбидная нарколепсия.

Полисомнографическое исследование: гипнограмма Пациентки А., полученная в ходе полисомнографического исследования, представлена на рисунке 5.



Примечания: А – артефакты, П – пробуждение, R – стадия быстрого сна, N1, N2, N3 – 1, 2 и 3 стадии медленного сна, ПДН – периодические движения ног, SpO2 – сатурация крови кислородом

Рисунок 5 – Гипнограмма Пациентки А.

Заключение по результатам полисомнографического исследования: удлинено время засыпания 2,1 мин. (норма – менее 30 мин.). Снижена латенция стадии быстрого сна (2 мин. при норме 80-120 мин). Общее время сна находится в пределах нормативных значений (8 ч. 04 мин. при норме – не менее 7 часов). Снижена представленность глубокого медленного сна (8,9% при норме до 15%). Увеличена представленность стадии быстрого сна (44,6% при норме до 25%). Увеличено число пробуждений (56) и время бодрствования (1 ч. 38 мин. при норме до 30 мин.) в период сна. На ЭЭГ во время сна патологическая активность не зарегистрирована. Показатели

дыхания во сне – в пределах нормативных значений (индекс дыхательных расстройств 3,6 эпизод/час при норме до 5 эпизод/час). Периодическая двигательная активность нижних конечностей во сне повышена (индекс периодических движений конечностей 30,8 при норме до 15 эпизод/час). Во время стадии быстрого сна отмечались множественные эпизоды повышения мышечного тонуса, вокализации.

Указанные изменения свидетельствуют о значительном нарушении структуры ночного сна в форме увеличения числа пробуждений и снижения представленности глубокого сна, увеличения двигательной активности во сне и наличии признаков, характерных для нарколепсии (ранее начало быстрого сна).

Множественный тест латенции сна: исследование проводилось на следующий день после полисомнографического исследования и включало 5 укладываний пациентки для сна на 20 мин или до момента засыпания с последующим возникновением быстрого сна с интервалами в 2 ч. от начала предыдущего укладывания (рисунок 6).



Примечания: А – артефакты, П – пробуждение, R – стадия быстрого сна, N1, N2, N3 – 1, 2 и 3 стадии медленного сна
Рисунок 6 – График множественного теста латенции сна Пациентки А. с изображением временных промежутков засыпания и пробуждения

Таблица 8 – Количественные показатели МТЛС пациентки А

Укладывания	Время засыпания, мин	Наличие эпизодов SOREMP
1	0,00	Да
2	2,50	Да
3	0,00	Да
4	0,50	Да
5	1,50	Да
Среднее	0,90	

Сокращения: МТЛС – множественный тест латенции сна; SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна

Заключение по результатам МТЛС (таблица 8): среднее время засыпания составило 0,9 мин (норма – более 8 минут), что свидетельствует о наличии истинной гиперсомнии. При проведении МТЛС зарегистрировано 5 эпизодов раннего (менее 15 минут) начала сна со стадии быстрого сна из 5 возможных, что характерно для нарколепсии.

На основании жалоб и анамнеза пациентки, клинического обследования и результатов ПСГ и МСЛТ пациентке был поставлен диагноз нарколепсии I типа (с катаплексией).

С целью предотвращения приступов катаплексии был назначен венлафаксин 75 мг с приемом в дозе 37,5 мг 2 раза в день утром и вечером. Для контроля избыточной дневной сонливости и предотвращения приступов непроизвольных засыпаний даны рекомендации по поведенческой терапии нарколепсии, которые включали: 1) обеспечение достаточного (не менее 7 ч. времени ночного сна); 2) регулярные эпизоды сна днем в периоды наиболее выраженной сонливости (запланированные засыпания – 2 раза по 30-60 минут); 3) поддержание высокого уровня двигательной активности в периоды нарастания сонливости; 4) ограничение потребления легкоусвояемой углеводистой пищи.

На повторной консультации через 1 месяц лечения больная рассказала, что на фоне выполнения рекомендаций ее сон улучшился (стал более глубоким, уменьшилось число пробуждений, снизилась яркость сновидений); частота приступов катаплексий снизилась с 5-10 до 2-3 раз в сутки; дневная сонливость уменьшилась субъективно на 20%, «атаки сна» стали возникать реже – с 3-8 до 2-4 р/сутки. Частота приступов мышечной слабости (паралич сна) и галлюцинации при пробуждении не изменились. Отмечает улучшение настроения, повышение эффективности деятельности.

Пациентке было рекомендовано продолжить выполнять рекомендации врача с повторными посещениями 1 раз в месяц. При затруднении выполнения функциональных обязанностей на рабочем месте обратиться для установления степени ограничения трудоспособности.

3.2.3. Нейрофизиологические характеристики сна и бодрствования

Ночная полисомнография была проведена 71 испытуемому (44 мужчины, 62%), в связи с особенностями анализа полный набор параметров полисомнографического исследования оказался доступным только для 28 человек (16 мужчин, 57,1%). Средний возраст пациентов с результатами ПСГ составил $37,5 \pm 14,5$ лет. МТЛС был проведен 56 пациентам, средний возраст составил $37,7 \pm 14,5$ лет (33 мужчин, 58,9%). Полученные по результатам ПСГ и МТЛС характеристики сна и их сравнение с популяционными нормами представлены в таблицах 9 и 10 соответственно. Популяционные нормативные данные для ПСГ получены из мета-анализа 5273 пациентов старше 18 лет из 30 стран, проведенного М. Voulos и соавторами [154]. Нормы для МТЛС получены из диагностических критериев нарколепсии [119].

Таблица 9 – Основные характеристики ночного сна по данным полисомнографического исследования

Параметр	N	M (sd) для количественных переменных, n (%) для категориальных переменных	Размах значений (min - max)	Значение в популяции	t (p)
Общее время сна, мин	27	466,7 (70,5)	307 - 597	394,6 (388,4 – 400,8)	5,3 ($<0,001^*$)
Эффективность сна, %	23	82,4 (15)	42,1 - 99,3	85,7 (84,8 – 86,6)	-1,1 (0,3)
Латенция сна, мин	22	9,3 (11,2)	0 - 75	15,4 (14,2 – 16,7)	-4 ($<0,001^*$)
Бодрствование после начала сна, мин	23	62,8 (38,6)	1,3 - 147	48,2 (43,8 – 52,6)	1,8 (0,082)
Продолжительность 1 стадии, мин	27	46,8 (69,9)	1 – 347	-	-
Продолжительность 1 стадии, % от общего времени сна	27	11,1 (19,6)	0,2 – 99	7,9 (7,3 – 8,5)	0,86 (0,4)
Продолжительность 2 стадии, мин	27	228,1 (76,3)	2 - 417	-	-
Продолжительность 2 стадии, % от общего времени сна	27	46 (15)	1 – 71,4	51,4 (50,2 – 52,6)	-1,9 (0,07)
Продолжительность 3 стадии, мин	27	84,9 (48,4)	0 - 181	-	-
Продолжительность 3 стадии, % от общего времени сна	27	17,2 (10,2)	0 - 42	20,4 (19 – 21,8)	-1,7 (0,1)
Латенция стадии быстрого сна, мин	21	44,2 (56,5)	0 - 186	97,4 (93,9 – 100,8)	-3,6 (0,003*)
Наличие эпизодов SOREMP	31	22 (71%)	-	-	-
Продолжительность стадии быстрого сна, мин	27	104,4 (62)	0 – 222,1	-	-
Продолжительность стадии быстрого сна, %	28	21,1 (11,5)	0 – 44,6	19 (18,5 – 19,6)	0,95 (0,35)
Индекс периодических движений конечностей во сне, эпизод/час	20	12,6 (16)	0 – 49,6	2,5 (2,1 – 2,9)	2,8 (0,011*)
Количество пробуждений	26	31,6 (28,7)	1 - 149	-	-
Индекс апноэ, эпизод/час	25	1,1 (1,5)	0 - 6,6	-	-

Продолжение таблицы 9

Индекс апноэ-гипопноэ, эпизод/час	26	4,3 (6,4)	0 - 30,3	2,9 (2,6 – 3,1)	1,1 (0,29)
Минимальная сатурация, %	22	88,5 (7,2)	68 - 96	89,2 (88,5 – 89,9)	-0,5 (0,65)
Средняя сатурация, %	27	95,6 (2,3)	90 - 99	95 (94,7 – 95,3)	1,3 (0,21)
Индекс десатураций, эпизод/час	23	5 (7,4)	0 – 26,6	-	-

Примечания: N – количество наблюдений, M (sd) – среднее значение и стандартное отклонение, min-max – минимальное и максимальное значение в выборке, t (p) – значение t-статистики одновыборочного t-теста и соответствующего ей p-value для сравнения выборочных оценок с параметрами общей популяции, * - различия показателей статистически значимы (p<0,05)
Сокращения: SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна

Таблица 10 – Основные характеристики сна по данным МТЛС

Параметр	N	Значение в группе обследованных	95% ДИ для среднего	Размах значений (min - max)	Норма	p
Латенция сна (средняя в 4-5 сериях МТЛС), мин	52	4,7 (3)	3,9 – 5,5	0,5 – 12,2	≥ 8	<0,05
Средняя доля серий МТЛС, содержащих SOREMP	54	64,7 (24,4)	58,2 – 71,2	20 - 100	≤20%	<0,05

Примечание: Данные представлены в формате M (sd), где M и sd – среднее значение и стандартное отклонение, min, max – минимальное и максимальное значение в выборке, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, p – значение p для вероятности принадлежности выборочного среднего референсному интервалу
Сокращения: МТЛС – множественный тест латенции сна, SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна

По данным полисомнографии пациенты с нарколепсией имеют увеличенное время сна, сниженные латенции сна и стадии быстрого сна, частые эпизоды SOREMP и повышенный индекс периодических движений конечностей (ИПДК) по сравнению с людьми из общей популяции. Различий по другим показателям обнаружено не было. За исключением этих особенностей пациенты в настоящем исследовании характеризовались нормальной структурой сна и отсутствием нарушений дыхания во сне.

По данным МТЛС пациенты с нарколепсией имеют достоверно отличающиеся от нормальных значений показатели латенции сна и высокую долю засыпаний, содержащих эпизоды SOREMP.

3.2.4. Оценка различий между мужчинами и женщинами

Сравнительный анализ особенностей заболевания у мужчин и женщин проводился только во взрослой выборке ввиду малой численности пациентов детского возраста (18 мальчиков, 11 девочек). Описательные методы статистики, значения использованных критериев и

соответствующие им значения p приведены в таблице 11 для демографических и клинико-анамнестических характеристик, в таблице 12 – для параметров полисомнографического исследования и множественного теста латенции ко сну.

Таблица 11 – Оценка демографических и клинико-анамнестических характеристик больных нарколепсией в зависимости от пола

Параметр	Мужчины, N = 56	Женщины, N = 49	t/χ^2	p
Возраст на момент включения в исследование, лет	35,9 (13,4)	40,5 (14,6)	-1,65	0,102
Характер трудовой занятости, n (%) ответивших	Школьник – 4 (8,5%) Студент – 7 (15%) Работающий – 26 (55%) Безработный – 8 (17%) Пенсионер – 2 (4,3%)	Студент – 2 (5,1%) Работающий – 21 (54%) Безработный – 11 (28%) Пенсионер – 5 (13%)	8,4	0,078
Индекс массы тела, кг/м ²	28,7 (6,1)	28,2 (7)	0,35	0,73
Возраст дебюта заболевания	25,9 (13,3)	27,8 (14,8)	-0,63	0,531
Длительность заболевания, лет	10,1 (8,0)	13,1 (10,3)	-1,51	0,135
Возраст появления избыточной дневной сонливости, лет	24,4 (13,3)	28,8 (14,6)	-1,37	0,2
Возраст появления катаплексии, лет	25,4 (12,9)	31,2 (14,4)	-1,79	0,079
Задержка диагностики, лет	6,0 (4,9)	7,6 (8,6)	-0,8	0,4
Первый симптом, n (%) ответивших	ИДС – 9 (23,1%) Катаплексия – 4 (10%) Одновременно – 26 (66,7%)	ИДС – 10 (30,3%) Катаплексия – 1 (3%) Одновременно – 22 (66,7%)	1,7	0,42
Наличие катаплексии, n (%) ответивших	50 (89,3%)	45 (91,8%)	0,01 2	0,91
Частота приступов катаплексии, n (%) ответивших			0,29	0,59
- Более 1 приступа в год, но менее 1 в месяц	1 (2,5%)	3 (8,3%)		
- Более 1 приступа в месяц, но менее 1 в неделю	1 (2,5%)	1 (2,8%)		
- Более 1 приступа в неделю, но не каждый день	14 (35%)	12 (33%)		
- Каждый день	24 (60%)	20 (56%)		
Длительность периода, разделяющего ИДС и катаплексию, лет	1,4 (2,8)	2,6 (5,6)	-1,14	0,26

Продолжение таблицы 11

Наличие сонного паралича, n (%)	30 (61,2%)	26 (61,9%)	0	>0,999
Наличие гипнагогических/ гипнопомпических галлюцинаций, n (%) ответивших	31 (75,5%)	34 (80,9%)	0,14	0,71
Наличие всех симптомов «нарколептической пентады», n (%)	21 (42,9%)	14 (33,3%)	0,51	0,47
Эмоциональные триггеры, n (%) ответивших	36 (81,8%)	35 (92,1%)	1,1	0,3
Позитивные эмоциональные триггеры, n (%) ответивших	32 (74,4%)	31 (86,1%)	1	0,31
Негативные эмоциональные триггеры, n (%) ответивших	28 (65,1%)	26 (72,2%)	0,19	0,66
Нарушение ночного сна, n (%) ответивших	33 (68,8)	29 (70,7)	0	>0,99
Наличие сопутствующих нарушений сна, n (%) ответивших	15 (36,6%)	7 (20%)	1,8	0,18
Наличие других сопутствующих заболеваний, n (%) ответивших	19 (46,3%)	18 (56,3%)	0,37	0,55
Длительность ночного сна в будни, ч	7,9 (1,4)	7,5 (2,2)	1,06	0,294
Длительность ночного сна в выходные дни, ч	8,8 (1,8)	8,3 (2,4)	1,11	0,272
Оценка субъективного времени засыпания, n (%) ответивших	Часы – 0 (0%) Минуты – 32 (71,1%) Секунды – 13 (28,8%)	Часы – 2 (5,1%) Минуты – 22 (56,4%) Секунды – 15 (38,4%)	3,6	0,17
Наличие дневных засыпаний, n (%) ответивших	47 (95,9%)	40 (95,2%)	1	>0,99
Продолжительность дневных засыпаний, мин	31,9 (30,5)	30,8 (30,8)	0,17	0,869
Продолжительность дневных засыпаний, n (%) ответивших	34 (70,8%)	33 (80,5%)	0,65	0,42
Общее время сна в течение суток, ч	10,7 (2,5)	10,5 (2,4)	0,43	0,671

Продолжение таблицы 11

Прием стимулирующих препаратов, n (%) ответивших	9 (20%)	10 (25%)	0,08	0,77
Прием препаратов от катаплексии, n (%) ответивших	11 (25%)	7 (20%)	0,07	0,79
Примечания: Данные представлены в формате M (sd), где M и sd – среднее значение и стандартное отклонение, n (%) – частота встречаемости и доля в группе, N – количество наблюдений, t/χ^2 – показатели распределения (t-тест или хи-квадрат) в зависимости от типа переменной, p – уровень достоверности различий Сокращения: ИДС – избыточная дневная сонливость				

Таблица 12 – Оценка различий между мужчинами и женщинами параметров полисомнографического исследования и множественного теста латенции ко сну пациентов взрослого возраста

Параметр	Мужчины, N = 44	Женщины, N = 27	p
Общее время сна, мин	485,5 [431,6; 506,5]	474,5 [429,5; 495,5]	0,5
Наличие эпизодов SOREMP, n (%)	15 (71,4)	7 (70%)	>0,99
Индекс апноэ, эпизод/час	0,5 [0,3; 1,5]	0,7 [0,5; 1]	0,7
ИАГ, эпизод/час	1,6 [0,6; 5,8]	1,2 [0,7; 5,5]	>0,9
Латенция сна, мин	7,3 [2,4; 14,9]	5 [3; 14]	0,91
Латенция стадии быстрого сна, мин	97 [18; 190]	6 [1,6; 93,8]	0,2
Эффективность сна, %	86,5 [77,7; 95,8]	82,6 [79,7; 85,7]	0,6
Количество пробуждений	23 [18; 33,5]	27 [15; 45]	>0,9
Бодрствование после начала сна, мин	55,5 [27; 68,5]	64,8 [49; 95,4]	0,4
ИПДК, движений/час	4,4 [0,9; 8,5]	11,5 [0; 30,8]	0,3
Продолжительность стадии быстрого сна, мин	90 [63; 153,5]	99,3 [77,8; 121,9]	0,7
Продолжительность стадии быстрого сна, % от общего времени сна	20 [12,3; 25,6]	19,2 [17,6; 26,1]	0,6
Продолжительность 1 стадии, мин	34,3 [12,8; 54,5]	19,3 [13,3; 29,1]	0,5
Продолжительность 1 стадии, % от общего времени сна	7,4 [2,3; 12,1]	4,4 [2,8; 6]	0,7
Продолжительность 2 стадии, мин	239,5 [198,7; 260,8]	231,5 [187,5; 263,3]	0,8
Продолжительность 2 стадии, % от общего времени сна	42,1 [39,8; 53,4]	50,2 [43,4; 56,9]	0,3
Продолжительность 3 стадии, мин	89 [55,3; 132,3]	77 [42,8; 97,5]	0,3
Продолжительность 3 стадии, % от общего времени сна	16,9 [10,7; 26,6]	16 [9,6; 22,3]	0,5
Минимальная сатурация, %	91 [84; 93]	92 [87; 94]	0,2
Средняя сатурация за ночь, %	97 [93,9; 97,3]	95,3 [94,5; 97]	0,5
Индекс десатураций, эпизод/час	1,8 [0,2; 6,2]	3,2 [0,2; 5,1]	>0,9
Латенция сна (средняя в 5 сериях), мин	5 [1,7; 6,6]	5 [3,4; 7]	0,4
Средняя доля серий, содержащих эпизоды SOREMP	60 [50; 80]	55 [47,5; 85]	0,76
Примечание: Данные представлены в формате Me [Q1; Q3], где Me, Q1 и Q3 – медиана и межквартильный размах, n (%) – частота встречаемости и доля в группе, N – количество наблюдений, p – уровень достоверности различий Сокращения: SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна, ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ, ИПДК – индекс периодических движений конечностей			

В связи с отсутствием нормального распределения признаков в группах при статистической обработке и представления данных использовались методы непараметрической статистики. Пациенты мужского и женского пола не различались между собой как по клинικο-демографическим признакам, так и по результатам инструментального исследования сна.

3.3. Характеристики пациентов детского возраста

3.3.1. Демографическая и клиническая характеристика

Данные детей с нарколепсией, включенных в исследование, приведены в таблице 13. Всего под наблюдением находилось 29 человек преимущественно школьного возраста.

Таблица 13 – Демографическая характеристика исследуемой выборки пациентов детского возраста

Параметр	N	M (sd) для количественных переменных, n (%) для категориальных переменных	Размах значений (min - max)
Возраст на момент включения в исследование, лет	29	13,2 (3,6)	6 - 17
Пол	29	18 мальчиков (62,1%)	-
Вес, кг	23	62 (24,7)	23,5 - 113
Рост, см	24	155,8 (19,9)	112 - 178
Индекс массы тела, кг/м ²	24	24,4 (5,6)	17,2 - 40,5
Характер занятости	13	Дошкольник – 2 (15,4%) Школьник – 9 (69,2%) Студент – 2 (15,4%)	-

Примечание: N – количество наблюдений, M (sd) – среднее значение и стандартное отклонение, min, max – минимальное и максимальное значение в выборке

Клинико-anamнестические данные выборки больных с нарколепсией детского возраста в сравнении с такими же показателями взрослых приведены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 – Сравнение особенностей пациентов с нарколепсией детского и взрослого возраста

Параметр	Дети, N = 29	Взрослые, N = 108	t/ χ^2	p
Возраст на момент включения в исследование, лет	13,2 (3,6)	38,1 (14,1)	16,23	<0,001
Характер занятости, n (%) ответивших	Дошкольник – 2 (15,4%) Школьник – 9 (69,2%) Студент – 2 (15,4%)	Школьник – 4 (4,7%) Студент – 9 (10,5%) Работающий – 47 (54,7%) Безработный – 19 (22,1%) Пенсионер – 7 (8,1%)	60,4	<0,001

Продолжение таблицы 14

Индекс массы тела, кг/м ²	24,4 (5,6)	28,5 (6,5)	3	0,005
Примечание: Данные представлены в формате М (sd), где М и sd – среднее значение и стандартное отклонение, n (%) – частота встречаемости и доля в группе, N – количество наблюдений, t/ χ^2 – показатели распределения (t-тест или хи-квадрат) в зависимости от типа переменной, p – уровень достоверности различий				

Выявленные достоверные различия анализируемых популяций по таким показателям, как возраст на момент включения в исследование и структура трудовой занятости обусловлены способом разделения на группы. Также возрастными особенностями, по-видимому, объясняется обнаруженная у детей склонность к меньшему значению массы тела и меньшей доле лиц с избыточной массой тела и ожирением. В детской части выборки ожирение имелось у 13,8% пациентов, что достоверно не превышает аналогичный популяционный показатель, равный 8% [155] ($\chi^2 = 1,3$, $p = 0,25$).

Таблица 15 – Сравнение особенностей клинической картины нарколепсии у пациентов детского и взрослого возраста

Параметр	Дети, N = 29	Взрослые, N = 108	t/ χ^2	p
Возраст дебюта заболевания	9,2 (3,3)	26,8 (13,9)	10,56	<0,001*
Длительность заболевания, лет	2,5 (1,8)	11,4 (9,2)	8,31	<0,001*
Возраст появления избыточной дневной сонливости, лет	8,4 (3)	26,4 (14)	10,06	<0,001*
Возраст появления катаплексии, лет	8,7 (3,1)	28,1 (13,8)	10,41	<0,001*
Задержка диагностики, лет	3,3 (3,3)	6,8 (7)	2,41	0,022*
Первый симптом, n (%) ответивших	ИДС – 2 (16,7%) Катаплексия – 0 (0%) Одновременно – 10 (83,3%)	ИДС – 19 (26,4%) Катаплексия – 5 (6,9%) Одновременно – 48 (66,7%)	1,63	0,44
Наличие катаплексии, n (%) ответивших	45 (91,8%)	95 (90,5%)	0,01	0,91
Частота приступов катаплексии, n (%) ответивших: - Более 1 приступа в год, но менее 1 в месяц - Более 1 приступа в месяц, но менее 1 в неделю - Более 1 приступа в неделю, но не каждый день - Каждый день	0 (0%) 0 (0%) 3 (11,5%) 23 (88,5%)	4 (5,3%) 2 (2,6%) 26 (34,2%) 44 (57,9%)	8,22	0,004*
Длительность периода, разделяющего ИДС и катаплексию, лет	0,3 (0,6)	1,9 (4,3)	3,2	0,002*

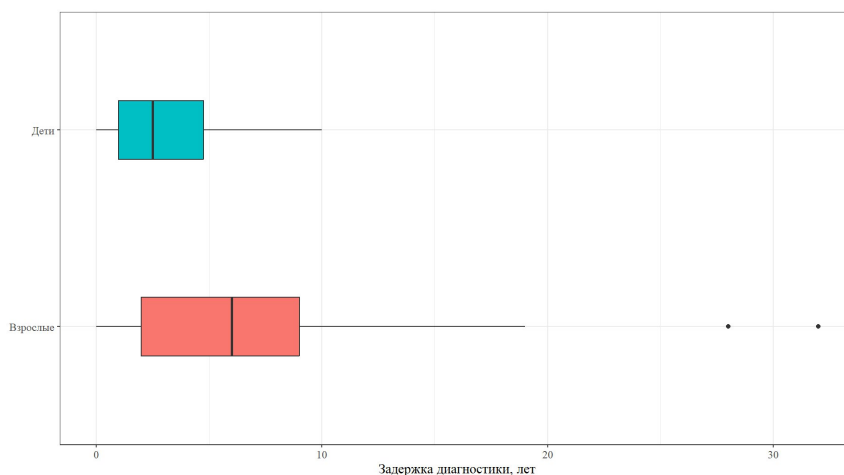
Продолжение таблицы 15

Наличие сонного паралича, n (%)	7 (25%)	56 (61,6%)	10,1	0,002*
Наличие гипнагогических/ гипнопомпических галлюцинаций, n (%) ответивших	14 (48,3%)	71 (78%)	8,03	0,005*
Наличие всех симптомов «нарколептической пентады», n (%) ответивших	2 (8%)	35 (38,5%)	7,03	0,008*
Эмоциональные триггеры, n (%) ответивших	26 (92,9%)	71 (86,6%)	0,3	0,58
Позитивные эмоциональные триггеры, n (%) ответивших	25 (92,6%)	63 (79,7%)	1,53	0,22
Негативные эмоциональные триггеры, n (%) ответивших	16 (59,3%)	54 (68,3%)	0,39	0,53
Нарушение ночного сна, n (%) ответивших	13 (86,7%)	62 (69,7%)	1,1	0,29
Наличие сопутствующих нарушений сна, n (%) ответивших	4 (33,3%)	22 (28,9%)	0	>0,99
Наличие других сопутствующих заболеваний, n (%) ответивших	6 (46,2%)	37 (50%)	0	>0,99
Длительность ночного сна в будни, ч	8,4 (2,4)	7,7 (1,8)	-1,15	0,266
Длительность ночного сна в выходные дни, ч	9,5 (1,3)	8,6 (2,1)	-2,22	0,035*
Оценка субъективного времени засыпания, n (%) ответивших	Часы – 1 (8,3%) Минуты – 5 (41,6%) Секунды – 6 (50%)	Часы – 2 (2,4%) Минуты – 54 (64,2%) Секунды – 28 (33,3%)	2,89	0,24
Наличие дневных засыпаний, n (%) ответивших	87 (82,4%)	87 (95,6%)	2,25	0,13
Продолжительность дневных засыпаний, мин	50,6 (23,3)	31,4 (30,5)	-2,56	0,02*
Эффективность дневных засыпаний, n (%) ответивших	6 (40%)	67 (75,3%)	6,04	0,014*
Общее время сна в течение суток, ч	11 (2,5)	11,6 (6,5)	0,65	0,516
Прием стимулирующих препаратов, n (%) ответивших	7 (53,8%)	19 (22,3%)	4,2	0,039*
Прием препаратов от катаплексии, n (%) ответивших	2 (18,2%)	18 (22,7%)	0	>0,99
Примечание: Данные представлены в формате М (sd), где М и sd – среднее значение и стандартное отклонение, n (%) – частота встречаемости и доля в группе, N – количество наблюдений, t/ χ^2 – показатели распределения (t-тест или хи-квадрат) в зависимости от типа переменной, p – уровень достоверности различий, * - значимые межгрупповые различия				

Так же, как и у взрослых, подавляющее число больных детей (96,6%) имело диагноз нарколепсии I типа. Дебют заболевания приходился в основном на младший и средний школьный возраст и чаще всего характеризовался одновременным развитием катаплексии и избыточной дневной сонливости, при этом приступы катаплексии в подавляющем большинстве случаев (88,5%) были ежедневными и случались с частотой минимум один раз в неделю. Практически все пациенты отмечали наличие эмоциональных триггеров катаплексии, чаще позитивной модальности. Сопутствующие нарушения сна, сонный паралич встречались нечасто в данной подвыборке больных (33,3% и 25%, соответственно), также у детей гораздо реже встречались все симптомы «нарколептической пентады» одновременно.

Длительность ночного сна в выходные достоверно превышала длительность ночного сна в будни ($p = 0,033$). Большинство пациентов (82,4%) имело дневные засыпания общей продолжительностью в среднем около одного часа, при этом лишь 40% отмечало восстанавливающий эффект дневного сна. Общее время сна за сутки составило в среднем 11 (2,5) часов.

У пациентов взрослого возраста в клинической картине чаще присутствовали такие проявления как сонный паралич, гипнагогические или гипнопомпические галлюцинации. Дневные засыпания были меньше по продолжительности, однако их эффективность была выше. У пациентов детского возраста проходило меньше времени до постановки окончательного диагноза (3,3 (3,3) года против 6,8 (7) лет у взрослых) (смотри также рисунок 7), частота приступов катаплексии была более высокой. Период, разделяющий появление избыточной дневной сонливости и катаплексии при возникновении заболевания в детском возрасте приближается к нулю, т.е. ИДС и катаплексия возникали почти одновременно, в отличие от пациентов, заболевание которых дебютировало в зрелом возрасте. Другие различия в клинической картине заболевания дополнительно проиллюстрированы рисунком 8.



Примечание: (дети – верхний бокс-плот, взрослые – нижний бокс-плот; уровень достоверности различий $p=0,022$)
Рисунок 7 – Длительность задержки постановки диагноза в зависимости от возраста пациентов

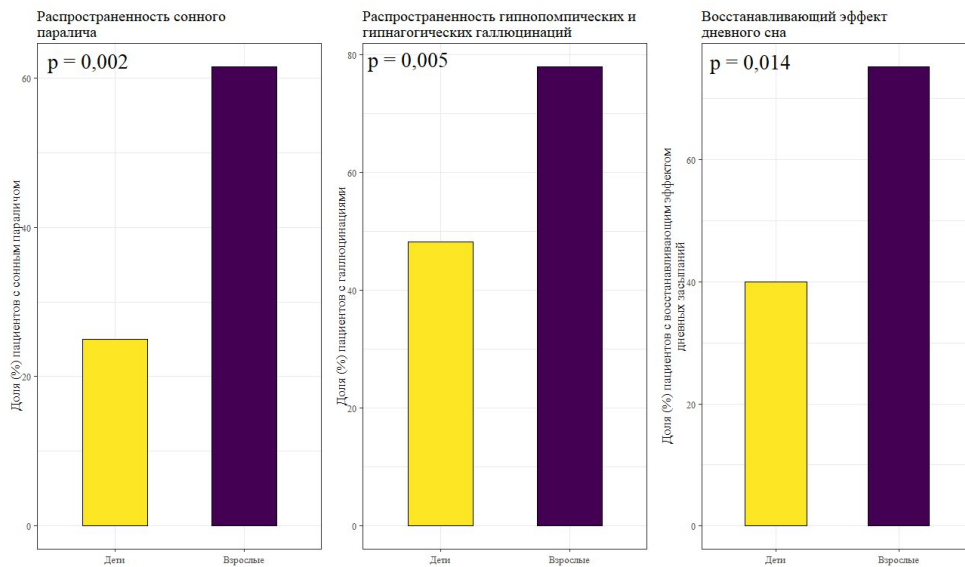


Рисунок 8 – Частота встречаемости сонного паралича, гипнагогических/гипнопомпических галлюцинаций и восстанавливающего эффекта дневного сна в разных возрастных группах (p - уровень достоверности различий)

Ряд находок, отражающих отличия особенностей дебюта у взрослых и детей, требует уточнения. Так как у всех пациентов в детской группе манифестация заболевания произошла до 18 лет, а у взрослых она могла случиться в любом возрасте, различия между этими группами могут быть связаны не с текущим возрастом, а с возрастом дебюта. По этой причине вся исследуемая выборка, для которой известен возраст начала заболевания, была разделена на пациентов с дебютом до 18 лет ($n = 48$) и пациентов с дебютом нарколепсии в возрасте 18 лет и старше ($n = 60$). Такое разделение на группы, в отличие от разделения по текущему возрасту, позволяет исследовать вопрос особенностей дебюта и раннего течения заболевания при его манифесте в детском и взрослом возрасте. Для групп, сформированных по признаку возраста начала заболевания, был выполнен повторный сравнительный анализ, включивший вышеперечисленные параметры. Результаты этого анализа приведены в таблице 16.

Таблица 16 – Оценка различий клиническо-anamnestических характеристик пациентов с дебютом нарколепсии в детском и взрослом возрасте

Параметр	Пациенты с возрастом дебюта заболевания <18 лет, N = 48	Пациенты с возрастом дебюта заболевания ≥ 18 лет, N = 60	t/χ^2	p
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 (6,6)	28,6 (6,2)	1,5	0,14
Первый симптом, n (%) ответивших	ИДС – 12 (35,3%) Катаплексия – 1 (2,9%) Одновременно – 21 (61,8%)	ИДС – 9 (18%) Катаплексия – 4 (8%) Одновременно – 37 (74%)	3,7	0,15
Длительность периода, разделяющего ИДС и катаплексию, лет	2,2 (4)	1,4 (4,1)	-0,95	0,34

Продолжение таблицы 16

Задержка диагностики, лет	7,1 (7,3)	4,2 (6,3)	-1,4	0,17
Примечание: Данные представлены в формате М (sd), где М и sd – среднее значение и стандартное отклонение, n (%) – частота встречаемости и доля в группе, N – количество наблюдений, t/χ^2 – показатели распределения (t-тест или хи-квадрат) в зависимости от типа переменной, p – уровень достоверности различий Сокращения: ИДС – избыточная дневная сонливость				

Таким образом, не выявлено зависимости структуры дебюта, длительности периода, разделяющего появление ИДС и катаплексии, а также длительности задержки диагностики от возраста дебюта нарколепсии. В силу этого нельзя утверждать, что заболевание по-разному манифестирует у детей и взрослых и что они имеют различную клиническую картину течения заболевания на ранних этапах.

Выявленные различия в индексе массы тела у взрослых и детей требуют более детального анализа. Согласно сравнительному анализу, приведенному в Таблице 15, ИМТ не зависит от возраста манифестации заболевания. В то же время, повышение массы тела может быть связано с продолжительностью заболевания: чем дольше пациент страдает нарколепсией и имеет ассоциированные с ней метаболические нарушения, тем более выраженными клиническими проявлениями этих нарушений он обладает. В силу того, что пациенты взрослого возраста имеют в среднем большую продолжительность заболевания, у них может наблюдаться большая величина ИМТ. В такой ситуации длительность заболевания может выступать конфаундером, опосредующим эту связь. Для оценки связи длительности заболевания с величиной массы тела был проведен корреляционный анализ, по результатам которого была получена слабая, но достоверная ($r = 0,35$, $p < 0,001$) положительная корреляционная связь (рисунок 9).

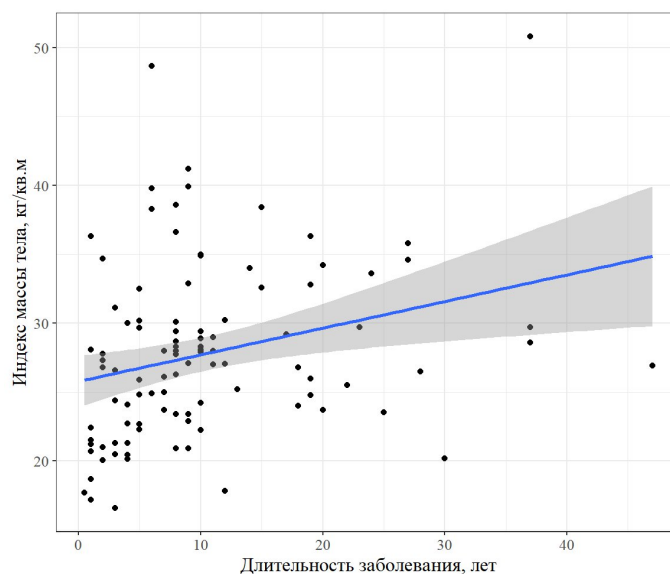


Рисунок 9 – Связь индекса массы тела и длительности заболевания

Таким образом, возрастные различия у пациентов с нарколепсией складываются из более быстрой постановки диагноза у детей и из различий в клинической картине: взрослые пациенты чаще страдают от сонного паралича, гипнагогических и гипнопомпических галлюцинаций и имеют более эффективный в отношении симптоматики заболевания дневной сон. Клиническая картина дебюта и раннего течения заболевания не зависит от возраста манифестации нарколепсии. При этом большая длительность заболевания ассоциирована с большей величиной индекса массы тела, в силу чего в популяции взрослых пациентов, болеющих в среднем более продолжительный период времени, наблюдается большая величина этого показателя.

3.3.2. Нейрофизиологические характеристики

Ночная полисомнография была проведена 25 испытуемым (18 мальчиков, 72%). Средний возраст детей составил $13,2 \pm 3,5$ лет ($12,3 \pm 3,6$ лет у мальчиков, $15,7 \pm 1,5$ лет у девочек). МТЛС был проведен 29 пациентам (18 мальчикам, 62,1%). Средний возраст - $13,2 \pm 3,6$ лет ($12,3 \pm 3,6$ лет у мальчиков и $14,7 \pm 3,2$ лет у девочек). Характеристики сна детей с нарколепсией по данным ПСГ и МТЛС представлены в таблице 17 и 18, соответственно. Популяционные показатели взяты из работы L. Novelli и соавторов [156], в которую были включены дети возраста от 9 до 18 лет, в связи с чем анализируемая в настоящем разделе часть выборки была сформирована по этому возрастному критерию.

Таблица 17 – Основные характеристики ночного сна детей с нарколепсией по данным полисомнографического исследования

Параметр	N	M (sd) для количественных переменных, n (%) для категориальных переменных	Размах значений (min - max)	Значение популяции	t (p)
Общее время сна, мин	19	472,3 (55,9)	356 - 574	516,6 (55,4)	-3,5 (0,003*)
Эффективность сна, %	7	85,2 (11,1)	64,5 - 97,2	90,9 (7,8)	-1,4 (0,23)
Латенция сна, мин	6	5,1 (6,5)	0 – 27,5	28,1 (26,6)	-17,7 (<0,001*)
Бодрствование после начала сна, мин	19	70,1 (47,1)	16 – 194,1	12,5 (21,9)	5,3 (<0,001*)

Продолжение таблицы 17

Продолжительность 1 стадии, мин	19	23,1 (16,9)	5,5 – 82	50 (20,4)	-6,9 (<0,001*)
Продолжительность 1 стадии, % от общего времени сна	19	4,9 (3,3)	1 – 14,6	9,6 (3,4)	-6,2 (<0,001*)
Продолжительность 2 стадии, мин	19	223,4 (50,5)	131,5 - 318	235,6 (33,5)	-1 (0,33)
Продолжительность 2 стадии, % от общего времени сна	19	46,4 (8,8)	36,6 – 63,4	45,6 (4,5)	0,7 (0,49)
Продолжительность 3 стадии, мин	19	97,8 (22,8)	48 - 137	120,6 (25,7)	-4,2 (<0,001*)
Продолжительность 3 стадии, % от общего времени сна	19	20,5 (5,1)	9,7 – 29,8	23,5 (4,9)	-3 (0,008*)
Латенция стадии быстрого сна, мин	7	56,9 (79,7)	0 – 204,8	111,5 (43,8)	-1,8 (0,12)
Наличие эпизодов SOREMP	4	0 (0%)	-	-	-
Длительность стадии быстрого сна, мин	19	127,9 (42)	44 – 218	110,3 (25,7)	1,8 (0,088)
Длительность стадии быстрого сна, % от общего времени сна	19	26,5 (7,9)	9,6 – 38,1	21,3 (4,1)	2,8 (0,013*)
Индекс периодический движений конечностей, движений/час	19	17,2 (12,7)	0 – 33,6	-	-
Количество пробуждений	18	34,1 (22,1)	2 - 85	-	-
Индекс апноэ, эпизод/час	19	1,2 (1,5)	0 - 6	-	-
Индекс апноэ-гипопноэ, эпизод/час	19	2 (2)	0 - 7	-	-
Минимальная сатурация, %	6	88,8 (5,8)	78 - 94	-	-
Средняя сатурация за ночь, %	19	96,6 (1,5)	93 - 98	-	-
Индекс десатураций, эпизод/час	7	3,4 (2,4)	0,8 – 7,4	-	-

Примечание: N – количество наблюдений, M (sd) – среднее значение и стандартное отклонение, min-max – минимальное и максимальное значение в выборке, t (p) – значение t-статистики одновыборочного t-теста и соответствующего ей p-value для сравнения выборочных оценок с параметрами общей популяции, p – уровень достоверности различий, * - значимые межгрупповые различия
Сокращения: SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна

Таблица 18 – Основные характеристики сна детей с нарколепсией по данным МТЛС

Параметр	N	Значение в группе обследованных	95% ДИ для среднего	Размах значений (min - max)	Норма	p
Латенция сна (средняя в 4-5 сериях МТЛС), мин	24	5,8 (6,5)	3,6 – 7,9	0,4 – 26	≥8	<0,05
Средняя доля серий МТЛС, содержащих эпизоды SOREMP	26	83,3 (25,2)	73,6 - 93	20 - 100	≤20%	<0,05

Примечание: Данные представлены в формате M (sd), где M и sd – среднее значение и стандартное отклонение, N – количество наблюдений, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, min-max – минимальное и максимальное значение в выборке, p – значение p для вероятности принадлежности выборочного среднего референсному интервалу
Сокращения: МТЛС – множественный тест латенции сна, SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна

Как следует из сопоставления результатов инструментального исследования с популяционными данными для здоровых лиц 9-18 лет, пациенты с нарколепсией детского возраста характеризуются меньшей продолжительностью и сниженной латенцией сна, увеличенным временем бодрствования после начала сна, а также измененной макроструктурой сна. Последнее заключается в измененном соотношении различных его стадий с увеличением представленности быстрого сна и уменьшением доли 1-й и 3-й стадий.

Сравнение показателей сна детей и взрослых с нарколепсией приведено в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 – Сравнение показателей ночного сна по данным полисомнографии у больных нарколепсией детского и взрослого возраста

Параметр	Дети, N = 20	Взрослые, N = 28	p
Общее время сна, мин	484 [444,2; 499]	476,5 [430,8; 505,5]	0,73
Эффективность сна, %	87,8 [80,9; 92,7]	83,1 [79,7; 91,1]	0,74
Латенция сна, мин	2 [1,1; 7,1]	6,5 [2,4; 14,5]	0,015*
Бодрствование после начала сна, мин	63 [39; 81]	61 [37; 84,8]	0,77
Продолжительность 1 стадии, мин	20 [13; 25,5]	22 [12,8; 44,2]	0,45
Продолжительность 1 стадии, % от общего времени сна	4 [2,8; 5,3]	4,4 [2,3; 8,9]	0,57
Продолжительность 2 стадии, мин	213 [187; 269]	238 [193,5; 260,8]	0,65
Продолжительность 2 стадии, % от общего времени сна	453,5 [39; 54,4]	45 [40,7; 55,8]	0,72
Продолжительность 3 стадии, мин	102 [89,3; 110]	87,3 [48,4; 115,3]	0,2
Продолжительность 3 стадии, % от общего времени сна	19,8 [16,7; 24,3]	16,9 [9,6; 22,9]	0,16
Латенция стадии быстрого сна, мин	7,5 [4,2; 89,2]	9 [2,2; 85,5]	0,49
Наличие эпизодов SOREMP, n (%)	0 [0%]	22 [71%]	0,026*
Длительность стадии быстрого сна, мин	135 [93,5; 151,1]	91 [65,5; 128]	0,11
Длительность стадии быстрого сна, % от общего времени сна	27,5 [19,8; 32,2]	19,5 [15,5; 26,1]	0,07
ИПДК, движений/час	18,6 [4,5; 29,1]	6,5 [0; 16,1]	0,18

Продолжение таблицы 19

Количество пробуждений	25,5 [21; 46]	23,5 [15,5; 40]	0,46
Индекс апноэ, эпизод/час	0,5 [0,3; 1,2]	0,6 [0,3; 1,1]	0,54
ИАГ, эпизод/час	1,2 [0,8; 2,5]	1,4 [0,6; 5,8]	0,61
Минимальная сатурация, %	91 [88; 91,8]	91,5 [87; 93]	0,8
Средняя сатурация за ночь, %	97 [96; 98]	96,3 [94,2; 97]	0,12
Индекс десатураций, эпизод/час	3,3 [1,4; 4,7]	2,3 [0,1; 5,7]	0,62
Примечание: Данные представлены в формате Me [Q1; Q3], где Me, Q1 и Q3 – медиана и межквартильный размах, n (%) – частота встречаемости и доля в группе, N – число пациентов, p – уровень достоверности различий, * - значимые межгрупповые различия Сокращения: SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна, ИПДК – индекс периодических движений конечностей, ИАГ - индекс апноэ/гипопноэ сна			

Таблица 20 – Сравнение показателей дневного сна по данным МТЛС у больных нарколепсией детского и взрослого возраста

Параметр	Дети, N = 20	Взрослые, N = 28	p
Латенция сна (средняя в 5 сериях), мин	3,6 [1,9; 6,6]	5 [2; 7]	0,4
Средняя доля серий, содержащих эпизоды SOREMP	100 [60; 100]	60 [50; 80]	0,76
Примечание: Данные представлены в формате Me [Q1; Q3], где Me, Q1 и Q3 – медиана и межквартильный размах, p – уровень достоверности различий, N – количество наблюдений Сокращения: МТЛС – множественный тест латенции сна, SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна			

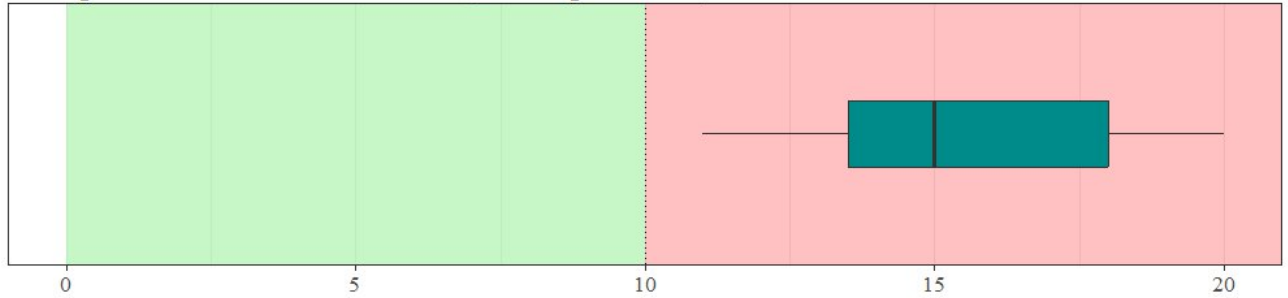
Выраженных различий полисомнографической картины между пациентами взрослого и детского возраста обнаружено не было. У больных нарколепсией взрослого возраста достоверно чаще встречаются эпизоды SOREMP и наблюдается несколько большая латенция сна по сравнению с детьми.

Оценка клинических проявлений детей с нарколепсией была проведена по следующим интегральным шкалам: Эпвортская шкала сонливости, адаптированная для детей и подростков и Улланлиннская шкала нарколепсии. Данные приведены в таблице 21 и проиллюстрированы рисунком 10.

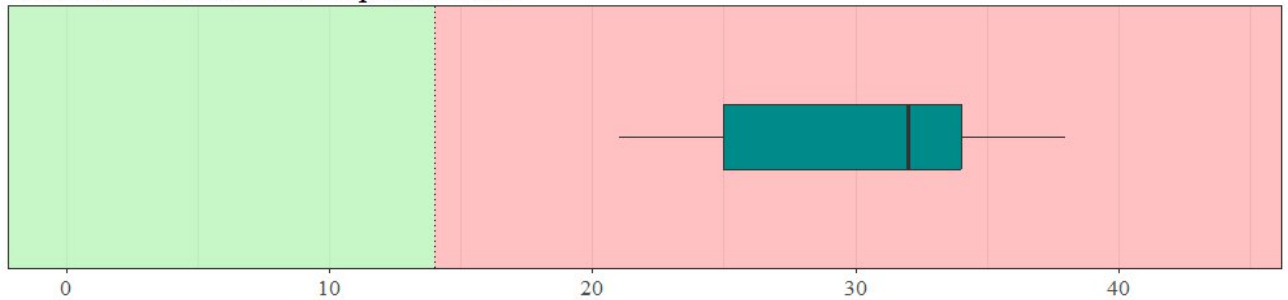
Таблица 21 – Интегральная оценка показателей сна и бодрствования детей с нарколепсией по данным опросников

Результат шкалы (опросника)	N	M (sd)	Me [Q1; Q3]	Размах значений (min - max)
Эпвортская шкала сонливости, адаптированная для детей, балл	11	15,6 (3,2)	15 [13,5; 18]	11 - 20
Улланлиннская шкала нарколепсии, балл	15	30 (5,9)	32 [25; 34]	21 - 38
Примечание: N – количество наблюдений, M (sd) – среднее значение и стандартное отклонение, Me [Q1; Q3] – медиана и межквартильный размах, min-max – минимальное и максимальное значение в выборке				

Эпвортская шкала сонливости (адаптированная)



Улланлинская шкала нарколепсии



Примечание: Цветовая маркировка разделяет нормальные (зеленый цвет) и патологические (красный цвет) диапазоны значений шкал. Левая и правая границы боксплота представляют первый и третий квартили (Q1 и Q3) соответственно, центральная линия боксплота – медиану (Q2)

Рисунок 10 – Результаты тестирования пациентов детского возраста по шкалам

Все дети в исследуемой выборке характеризовались патологическими значениями Эпвортской и Улланлиннской шкал, что служит дополнительным подтверждением валидности этих опросников для выявления гиперсомнии в детской популяции.

3.4. Анализ факторов несвоевременной диагностики нарколепсии

Диагностика заболевания практически у всех пациентов была несвоевременной и занимала в среднем 6,8 (7) лет (Me [Q1; Q3]: 6 [2; 9] лет, размах 0 - 32), что отражает низкую осведомленность врачебного сообщества о нарколепсии. В качестве возможных предикторов поздней диагностики анализировались, опираясь на исследование G. Luca и соавторов [2], возраст начала заболевания, индекс массы тела, частота приступов катаплексии, а также пол и клиническая картина в дебюте заболевания.

Распределение возраста начала заболевания, индекса массы тела исследуемых, времени до постановки диагноза отличалось от нормального ($p < 0,0001$, $p = 0,0009$ и $p < 0,0001$ соответственно). По этой причине была построена модель линейной регрессии с трансформированными показателями, где зависимой переменной выступал логарифм времени до постановки диагноза, зависимыми – логарифм индекса массы тела и логарифм возраста начала заболевания (log-трансформация). Полученная регрессионная модель не была статистически

значимой ($F = 2,31$, $p = 0,111$). Модели простой линейной регрессии, построенные отдельно для возраста начала заболевания ($F = 0,94$, $p = 0,337$) и для индекса массы тела ($F = 3,24$, $p = 0,08$), также не являлись статистически значимыми.

Также не различалось время до постановки верного диагноза у мужчин и женщин ($t = -1,16$, $p = 0,254$) и у пациентов с разными вариантами дебюта заболевания ($F = 0,024$, $p = 0,976$). При этом данный показатель различался в зависимости от частоты приступов катаплексии ($F = 7,05$, $p = 0,003$) и был значимо ниже при ежедневных приступах (таблица 22, рисунок 11).

Таблица 22 – Время до постановки диагноза при разной частоте приступов катаплексии

Частота приступов катаплексии	Время до постановки диагноза, лет	Значение p для попарных сравнений (с поправкой Тьюки)
Более 1 раза в год, но менее 1 раза в месяц	9 [5,5; 20,5]	«Более 1 раза в неделю, но не ежедневно» - 0,41 «Ежедневно» - 0,013*
Более 1 раза в месяц, но менее 1 раза в неделю	н/п	н/п
Более 1 раза в неделю, но не ежедневно	7 [5,5; 9,5]	«Более 1 раза в год, но менее 1 раза в месяц» - 0,041* «Ежедневно» - 0,026*
Ежедневно	2 [0; 5]	«Более 1 раза в год, но менее 1 раза в месяц» - 0,013* «Более 1 раза в неделю, но не ежедневно» - 0,025*

Примечание: Данные представлены в формате Ме [Q1; Q3], где Ме, Q1 и Q3 – медиана и межквартильный размах, н/п – не применимо (2 наблюдения), p – уровень достоверности различий, * - значимые межгрупповые различия

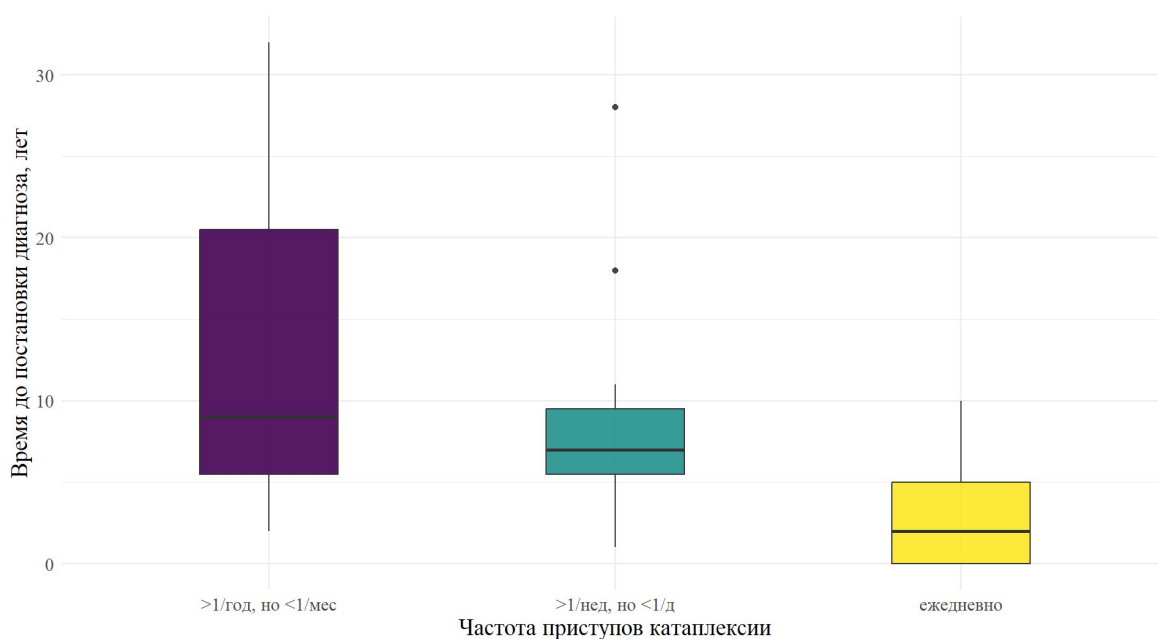


Рисунок 11 – Время до постановки диагноза при различной частоте катаплексий

Основываясь на полученных данных, нельзя утверждать, что время до постановки диагноза зависит от возраста начала заболевания, индекса массы тела пациента, клинического варианта дебюта заболевания и от пола. Пациентам с более тяжелым течением нарколепсии, характеризующимся ежедневными приступами катаплексии, достоверно раньше выставляется верный диагноз, однако даже для этой группы больных медианное время диагностической задержки составляет 2 года. Таким образом, имеет место неудовлетворительная диагностика нарколепсии даже при отчетливой клинической картине нарколепсии с катаплексией.

3.5. Сравнение с европейской популяцией больных нарколепсией

Данные о клинических и инструментальных характеристиках нарколепсии I типа пациентов, проживающих в Европейском регионе, были предоставлены ЕСН и включали в себя информацию о пациентах из Франции (n = 339), Нидерландов (n = 219), Германии (n = 185), Испании (n = 157), Италии (n = 68), Швейцарии (n = 52), Дании (n = 41), Польши (n = 30) и Словакии (n = 8) [2]. Объем выборки в общей сложности составил 1099 пациентов, что позволило предполагать максимально возможный охват больных нарколепсией в данном регионе и рассматривать полученные оценки как популяционные. Возраст пациентов варьировал от 4 до 87 лет, в связи с чем сравнение проводилось с выборкой больных нарколепсией I типа (126) настоящего исследования, включающей все возрастные группы (95 взрослых, 28 детей; 70 мужчин, 56 женщин). Описательные статистики и сравнительный анализ представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Сравнение клинических характеристик российских пациентов с нарколепсией с пациентами европейской популяции

Параметр	Россия (N = 126)	Европа (N = 1099)	t/ χ^2	p
ИМТ, кг/м ²	27,8 (6,5)	27,3 (5,6)	0,85	0,39
Возраст начала ИДС	24,4 (14,6)	22,7 (11,8)	1,1	0,27
Возраст начала катаплексии	25,4 (14,5)	25,9 (12,8)	-0,28	0,78
Диагностическая задержка, лет	6,1 (6,7)	14,6 (14,3)	-9,3	<0,001*
Общий балл ЭШС	18,4 (3,6)	17,4 (3,9)	1,88	0,064
Первый симптом, n (%)	Катаплексия – 5 (5,9%)	Катаплексия – 47 (7,4%)	2,1	0,14
	Катаплексия и ИДС – 58 (68,2%)	Катаплексия и ИДС – 310 (48,8%)	10,5	0,001*
	ИДС – 22 (25,9%)	ИДС – 278 (43,8%)	9,2	0,002*
Частые или очень частые приступы катаплексии, n (%)	98 (77,8)	519 (62,6)	10,4	0,001*
Галлюцинации, n (%)	82 (65,1)	233 (63,1)	0,08	0,78

Продолжение таблицы 23

Сонный паралич, n (%)	60 (47,6)	135 (52,6)	0,69	0,41
Примечание: Данные представлены в формате M (sd), где M и sd – среднее значение и стандартное отклонение, N – количество наблюдений, n (%) – частота встречаемости и доля в группе, t/χ^2 – показатели распределения (t-тест или хи-квадрат) в зависимости от типа переменной, p – уровень достоверности различий, * - значимые межгрупповые различия Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, ИДС – избыточная дневная сонливость, ЭШС – Эпвортская шкала сонливости				

Для российской популяции больных нарколепсией по сравнению с европейской характерно достоверно меньшее время задержки постановки диагноза заболевания, более редкий дебют с избыточной дневной сонливости, более частый – с одновременного возникновения ИДС и катаплексии, а также более частые приступы катаплексии. В остальном клинко-демографические характеристики европейской и российской выборок не различались. Данные о различиях по инструментальным параметрам приведены в таблице 24.

Таблица 24 – Сравнение показателей полисомнографии и МТЛС у больных нарколепсией из российской и европейской когорт

Параметр	Россия (N = 126)	Европа (N = 1099)	t/χ^2	p
Латенция сна (ПСГ), мин	8,07 (10,01)	10,33 (23,8)	-2	0,043*
Средняя латенция сна в МТЛС, мин	5,06 (4,3)	3,92 (3,03)	2,38	0,02*
Количество эпизодов SOREMP в МТЛС, (%)	69,2 (26,6)	65,9 (27,2)	1,15	0,25
Количество эпизодов SOREMP (%), n (%)				
0-19	0 (0%)	34 (4%)	2,54	0,11
20-49	14 (16,7%)	169 (20,5%)	0,47	0,49
50-79	36 (42,8%)	265 (32,1%)	3,53	0,06
80-100	34 (40,5%)	358 (43,4%)	0,15	0,69
Примечание: Данные представлены в формате M (sd), где M и sd – среднее значение и стандартное отклонение, N – количество наблюдений, n (%) – частота встречаемости и доля в группе, t/χ^2 – показатели распределения (t-тест или хи-квадрат) в зависимости от типа переменной, p – уровень достоверности различий Сокращения: МТЛС – множественный тест латенции сна, ПСГ – полисомнография, SOREMP – sleep onset rapid eye movement periods – периоды с ранним началом стадии быстрого сна				

У российских пациентов с нарколепсией оказалось ниже значение латенции сна в полисомнографическом исследовании, но при этом выше в среднем в сессиях МТЛС.

В целом российские и европейские популяция больных нарколепсией оказались сопоставимыми по основным клинко-инструментальным параметрам. Различия затрагивают структуру дебюта, время диагностической задержки и величину латенции сна.

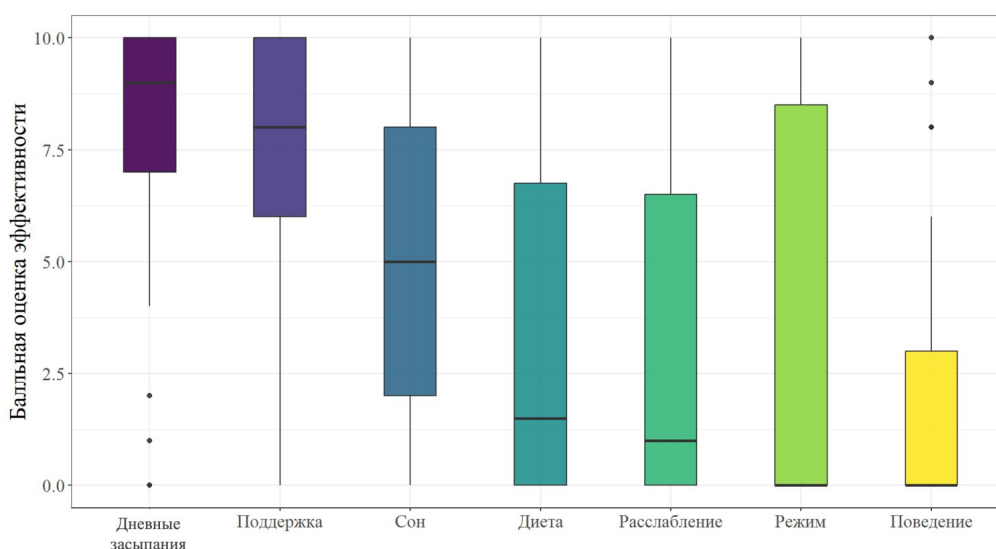
3.6. Анализ используемых стратегий преодоления

Использование различных способов противодействия проявлениям нарколепсии (приступам усиления сонливости и катаплексии) оценивалось у 55 испытуемых (30 мужчин, 54,5%). Результаты приведены в таблице 25, проиллюстрированы рисунком 12.

Таблица 25 – Использование стратегий преодоления симптомов нарколепсии

Стратегия	Частота использования в выборке, n (%)	Эффективность по 10-балльной шкале, Me [Q1; Q3]
Стратегия №1 (сон). Исключить депривацию ночного сна. Четкий регулярный режим сна и бодрствования	47 (85,5)	5 [2; 8]
Стратегия №2 (расслабление). Техники мышечного расслабления перед ночным сном	37 (67,3)	1 [0; 6,5]
Стратегия №3 (пересып). Запланированные засыпания днем	50 (90,9)	9 [7,3; 10]
Стратегия №4 (диета). Пищевые ограничения	36 (65,5)	1,5 [0; 6,8]
Стратегия №5 (поведение). Работа с психологом / психотерапевтом	33 (60)	0 [0; 3]
Стратегия №6 (режим). Подтверждение необходимости установления индивидуального режима работы или учебы	34 (61,8)	0,5 [0; 8,8]
Стратегия №7 (поддержка). Поддержка со стороны семьи в установлении индивидуального режима сна и бодрствования	44 (80)	8,5 [6; 10]

Примечание: Данные представлены в формате Me [Q1; Q3], где Me, Q1 и Q3 – медиана и межквартильный размах, n (%) – частота встречаемости и доля в группе



Примечание: Нижняя и верхняя границы боксплота представляют первый и третий квартили (Q1 и Q3) соответственно, центральная линия боксплота – медиану (Q2)

Рисунок 12 – Эффективность различных стратегий преодоления симптомов нарколепсии с ранжированием по значению медианы признака

Самыми эффективными стратегиями были исключение депривации ночного сна, запланированные засыпания днем и поддержка со стороны семьи в установлении индивидуального режима сна и бодрствования.

Эффективность этих стратегий статистически значимо различалась ($p=0,007$). Результаты попарного сравнения эффективности каждой стратегии с поправкой на множественные сравнения приведены в таблице 26.

Таблица 26 – Попарное сравнение эффективности стратегий преодоления симптомов нарколепсии

№ стратегии	1 (сон)	2	3	4	5	6
2 (расслабление)	0,43	-	-	-	-	-
3 (пересып)	<0,001*	<0,001*	-	-	-	-
4 (диета)	0,82	0,43	0,004*	-	-	-
5 (поведение)	0,52	0,94	0,002*	0,43	-	-
6 (режим)	0,52	0,12	0,07	0,43	0,07	-
7 (поддержка)	0,002*	0,004*	0,73	0,012*	0,004*	0,042*

Примечание: В ячейках приведен скорректированный уровень значимости p для соответствующей пары сравнений, * - значимые межгрупповые различия

Исходя из полученных данных, стратегия запланированных засыпаний днем оказалась эффективнее 1-й, 2-й, 4-й и 5-й стратегий. Стратегия поддержки со стороны семьи в установлении индивидуального режима сна и бодрствования значимо эффективнее всех остальных, за исключением стратегии запланированных засыпаний, с которой она сопоставима.

Данные результаты свидетельствуют, что частота использования пациентами стратегий преодоления симптомов нарколепсии не всегда отражает их субъективной эффективности. В частности, стратегии строго соблюдения режима сна и бодрствования и применение техник мышечной релаксации перед сном при частом использовании обладали незначительным эффектом в отношении симптомов заболевания. При этом большинство стратегий имели значительную вариабельность эффективности, что отражает выраженность индивидуальных различий в отношении оценки успеха той или иной практики.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании представлено подробное клинико-демографическое и нейрофизиологическое описание большой выборки (137 человек) из российской популяции пациентов с нарколепсией во всех возрастных группах, что является его основным результатом и составляет научную новизну. Предыдущее исследование крупной популяционной выборки больных нарколепсией (110 человек) было проведено А.М. Вейном в Советском Союзе в 1964 году [3]. С этого времени представления о природе нарколепсии значительно изменились: были уточнены критерии диагноза этого заболевания, появились возможности более полной объективной регистрации состояния сна и бодрствования. Поэтому настоящее исследование, основанное на новом методологическом и понятийном уровне, представляет самостоятельную ценность.

Исследование в целом подтвердило данные о клинической и электрофизиологической картине нарколепсии, полученные в наблюдениях, проводившихся в других странах. Представленность ключевых симптомов, особенности полиграфической картины ночного сна и дневных засыпаний, отличия клинической картины у мужчин и женщин, лиц разного возраста, времени дебюта во многом повторяют данные этих исследований, отличаясь лишь в некоторых деталях. Далее мы рассмотрим эти общие для всех больных нарколепсией и отличающиеся в российской популяции признаки.

При планировании нашего исследования мы столкнулись с проблемой отсутствия валидированных русскоязычных опросников для отбора больных с большой вероятностью наличия нарколепсии для дальнейшего углубленного обследования. В связи с этим первой задачей стал перевод на русский язык и валидация какого-либо из распространенных опросников. Для этого была выбрана Швейцарская шкала нарколепсии, поскольку на текущий момент она обладает наиболее высокими показателями чувствительности и специфичности из ряда сравнимых инструментов. Оригинальная англоязычная версия шкалы имеет показатели чувствительности и специфичности 89% и 88%, соответственно [7].

Валидация русскоязычной версии этого опросника проводилась по установленным правилам с привлечением сертифицированных медицинских переводчиков, далее проводилась оценка понимания пациентами вопросов и пилотное тестирование. Полученная таким образом локализованная ШШН обладает чувствительностью 84,9% и специфичностью 95,1%, что сравнимо с показателями англоязычной и немецкоязычной версий и превышает показатели специфичности непрофильных, т.е. направленных только на оценку выраженности дневной сонливости, шкал, к которым относятся УШН (чувствительность 96,2%, специфичность 83,3%) и ЭШС (чувствительность 94,3%, специфичность 60,8%).

На втором этапе работы проводился анализ клинических и нейрофизиологических данных 137 больных нарколепсией, выявленных благодаря сотрудничеству в рамках Российской группы по изучению нарколепсии. Выполнявшийся в рамках оценки социоэкономических последствий заболевания анализ демографических данных позволил обнаружить склонность к развитию ожирения у пациентов с нарколепсией и достоверно более высокие показатели распространенности этого состояния у взрослых по сравнению с общей популяцией, что соответствует данным зарубежных исследований о коморбидных метаболических нарушениях у этих больных. В настоящем исследовании распространенность ожирения (ИМТ >30 кг/м²) у взрослых больных нарколепсией составила 31,4%, у детей – 13,8%. Другими исследователями получены сходные данные – 32% [157]. По оценкам Росстата [155], среди взрослого населения ожирение имеет 24,5 млн (21,6 %) человек, среди детей школьного возраста ожирение — у 8 %. Коморбидность ожирения и нарколепсии подтверждается обнаруженной нами связью длительности заболевания с величиной индекса массы тела. В «детской» части выборки отмечается меньшее значение ИМТ и меньшая доля лиц с избыточной массой тела и ожирением, что может объясняться именно меньшей длительностью заболевания. Сила этой корреляционной связи ($r_{ho} = 0,35$) оценивается как умеренная, что свидетельствует о большом значении других факторов в реализации предрасположенности пациентов с нарколепсией к увеличению массы тела, роль которых в настоящей работе не оценивалась.

Оценка демографических характеристик пациентов с нарколепсией выявила косвенные свидетельства влияния заболевания на качество жизни и социальное функционирование. Было обнаружено, что уровень безработицы среди пациентов с нарколепсией выше, чем в общей популяции (22% против 3,1%). Это может быть связано с трудностями, которые больные испытывают при выполнении повседневных задач, что снижает их работоспособность и ограничивает возможности трудоустройства. Избыточная дневная сонливость и приступы катаплексии традиционно рассматриваются как ключевые факторы инвалидизации пациентов с нарколепсией, причем ведущая роль отводится именно ИДС. Результаты, полученные в настоящей работе, показывают, что нарушение социального функционирования у больных с нарколепсией в виде отсутствия трудовой занятости определяются выраженностью дневной сонливости, но не частотой приступов катаплексии, что согласуется с текущими представлениями о влиянии на качество жизни отдельных симптомов заболевания. Подобные выводы были сделаны в ряде зарубежных исследований, обобщенных в мета-анализе, проведенном R. Tadrous и соавторов [158]: среди больных нарколепсией по сравнению с общей популяцией отмечались более высокий уровень безработицы и более частая необходимость в смене условий труда, характера или графика работы, причем главными причинами для

изменений были дневная сонливость и низкая профессиональная продуктивность, связанная с дневной сонливостью.

При анализе анамнестических данных было показано, что в основном (в 40,7% случаев) дебют заболевания приходился на вторую декаду (возраст 10-20 лет) жизни. Это вступает в незначительное противоречие с данными, полученными А.М. Вейном [3], согласно которым в большинстве случаев заболевание начиналось на третьей декаде жизни, реже – на второй и четвертой. Вместе с тем, результаты крупных зарубежных исследований свидетельствуют о существовании двух пиков заболеваемости – в подростковом возрасте (около 15 лет) и в середине третьей декады жизни (около 25-30 лет) [28,32,34,159], что связывают с, по-видимому, генетической предрасположенностью [57]. В настоящей работе средний возраст начала заболевания составил у детей 9,2(3,3) лет, у взрослых – 26,8 (13,9) лет. Таким образом, в действительности противоречия не наблюдается, и различные показатели среднего возраста заболеваемости, по-видимому, объясняются наличием бимодального распределения возраста дебюта нарколепсии. У 6 пациентов проявления заболевания возникли в возрасте старше 50 лет, что составляет около 4,5% выборки. Подобные клинические примеры позднего дебюта описаны в ряде работ в виде отдельных случаев [160,161], либо в виде серии [162].

У большинства (66,7%) пациентов дебют заболевания характеризовался одновременным появлением симптомов избыточной дневной сонливости и катаплексии. В случае появления заболевания с одного из ключевых симптомов присоединение второго происходило достаточно быстро – в среднем, в течение 2-х лет. Эти выводы согласуются с данными крупных исследований, согласно которым возникновение катаплексии и ИДС разделено как правило небольшим промежутком времени, длительность которого ограничена 3-5 годами [31,163,164].

Наиболее ярким, замечаемым окружающими симптомом нарколепсии являются приступы катаплексии. Приступы имели место у 90,5% обследованных пациентов, их наличие определяло разделение нарколепсии на типы I и II. По данным популяционных исследований проведенных в других странах [28,165], доля пациентов с нарколепсией I типа составляет по разным оценкам от 60% до 90%. Таким образом, полученное в нашем исследовании соотношение соответствует верхней границе распространенности нарколепсии I типа по данным зарубежных исследований, что может быть объяснено ограниченными возможностями диагностики нарколепсии II типа в России. По частоте встречаемости феномена катаплексии детская и взрослая, мужская и женская популяции не отличаются, подобных различий также не обнаружено в наиболее крупных обзорах зарубежных авторов, посвященных клиническим проявлениям нарколепсии [28,166].

Типичный приступ катаплексии проявляется ощущением общей мышечной слабости, которая в наибольшей степени проявляется в нижних конечностях. Пациенты рассказывают, что у них «слабеют ноги», «подгибаются колени». При этом приступ не развивается моментально,

больные успевают изменить положение, сгруппироваться, чтобы не получить травму. Большинство пациентов (75%) в нашем исследовании имело приступы, сопровождающиеся генерализованным ощущением мышечной слабости. В меньшем числе случаев они имели только парциальные приступы, вовлекающие отдельные мышечные группы. Чаще всего это слабость рук («все валится из рук»), мышц рта (неразборчивость речи, «отвисание» челюсти), лицевой мускулатуры («плывет лицо»). По данным А.М. Вейна [3], генерализованные приступы наблюдаются примерно у 40% пациентов. Согласно зарубежным работам, частота генерализованных приступов составляет по разным оценкам от 43% до 70% [140,167]. Таким образом, исследованная нами выборка представлена преимущественно тяжелыми формами нарколепсии с приступами катаплексии, вовлекающими мускулатуру всех частей тела.

Анализ клинической картины заболевания и степени адаптированности к нему показал превалирование таких триггеров катаплексии, как смех, злость, эмоциональное возбуждение, сильное эмоциональное воздействие, то есть аффективных провокаторов, которые обладают чертой внезапного возникновения. Каждый из этих триггеров имелся более чем у 70%. В зарубежных работах показано, что эмоции с положительным знаком чаще всего указываются в качестве возможных провокаторов приступов (до 91,6%) по сравнению с нейтральными (до 58,3%) или отрицательно оценивающимися ситуациями (до 69,5%) [28,47,48]. По данным А.М. Вейна, смех являлся провокатором приступов катаплексии у всех пациентов, имеющих катаплексию, и в ряде случаев выступал единственным фактором [3].

Результаты исследований с применением функциональной магнитно-резонансной томографии позволяют предполагать, что такая тесная связь приступов с переживанием именно положительных эмоций обусловлена особенностями реорганизации нейрональных сетей, связанных с обработкой вознаграждений [168]. У пациентов с нарколепсией была снижена активность в областях, которые обычно отвечают за ожидание и получение вознаграждений (дофаминергические нейроны вентральной части среднего мозга и вентральный стриатум), и наблюдалась повышенная активность в областях, связанных с обработкой эмоций (амигдала и дорсальный стриатум). Выраженность изменений коррелировала с продолжительностью заболевания, что указывает на возможное переключение нейронных цепей для управления аффективными реакциями на эмоциональные стимулы, компенсирующее недостаток влияния вентральных средних областей мозга. Эти изменения могут способствовать проявлению катаплексии в ответ на положительные эмоции, так как компенсаторные нейронные цепи, активируемые при дефиците орексина, могут способствовать аномальной реакции на эмоциональные стимулы.

Типичный эпизод мышечной слабости носит двусторонний характер и продолжается менее 30 секунд (83% обследованных), таким образом, односторонние и длительные приступы должны настораживать в отношении других возможных причин развития этих состояний.

Важной для дифференциальной диагностики особенностью приступа является сохранность сознания. Только один пациент при описании приступов упомянул, что не помнил о том, что происходило во время эпизода. Также крайне редко (только у 1 пациента) во время приступа имели место эпизоды непроизвольного мочеиспускания. У четверти пациентов в редких случаях во время приступа происходили засыпания. По данным А.М. Вейна [3], мускулатура сфинктеров не вовлечена в генерализованный приступ нарколепсии и эпизоды с упусканием мочи необходимо дифференцировать с другими пароксизмальными состояниями. В зарубежных работах в настоящее время превалирует суждение о том, что утрата контроля над тазовыми функциями крайне редка, однако возможна в рамках приступа катаплексии [28,166,169].

Обычно приступы катаплексии возникают часто (по нашим данным каждый день у 57% пациентов) и существенно влияют на их деятельность, ограничивая возможности общения, проявления сильных эмоций и возможности находиться в потенциально опасных условиях (управление автомобилем, плавание в воде). Другим отягощающим состояние пациентов фактором, ассоциированным с приступами катаплексии, является возможность травматизации и даже гибели [170,171]. В настоящем исследовании 25% пациентов упоминали хотя бы один эпизод травматизации во время приступа. Несмотря на неудобство, которое пациенты испытывали из-за приступов катаплексии, только 22% из них принимали препараты с антикатаплектическим действием (антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина). Они объясняли это тем, что необходимость постоянного приема препаратов также затрудняет их жизненный уклад, в то время как они понимают, что в определенной степени могут регулировать частоту приступов, сдерживая эмоции или избегая потенциально стрессовых ситуаций.

Другим кардинальным симптомом нарколепсии является избыточная дневная сонливость, особенностью которой является ее постоянный характер. Она присутствует ежедневно, в течение всего времени суток, периодически усиливаясь, вплоть до императивной, приводящей к непроизвольным засыпаниям. Согласно данным Эпвортской шкалы сонливости, 97% пациентов испытывают это состояние в повседневной жизни. Также почти все пациенты (95,6%) отмечают непроизвольные дневные засыпания. Эти данные соответствуют более ранним наблюдениям А.М. Вейна и Н.Н. Яхно в российской популяции [3,4]. По данным зарубежных исследователей, непроизвольные дневные засыпания имеются у 80% пациентов [42]. Особенностью этих засыпаний является сравнительно короткая продолжительность (30 минут в среднем).

Большинство (75%) пациентов отмечает их положительный, освежающий эффект. В зарубежной литературе отмечена связь длительности дневных засыпаний и их эффекта: освежающего действие дневных засыпаний можно достичь, если их длительность не превышает 30 минут [172]. Этим объясняется такая находка исследования, как меньшая продолжительность дневного сна в детской популяции: только 40% детей отмечали освежающий эффект дневного сна, при этом типичная продолжительность засыпаний в этой части выборки составляла более 50 минут.

Паралич сна, или катаплексия пробуждения – это состояние, возникающее при пробуждении из сна, реже перед засыпанием, характеризующееся невозможностью совершать произвольные движения. При этом больной находится в полном сознании, адекватно оценивает происходящие вокруг события, но не может шевелиться, иногда даже открыть глаза. Катаплексии пробуждения длятся от нескольких секунд до нескольких минут и могут быть мучительными для больного. Частота встречаемости сонного паралича в исследуемой нами выборке составила 61,6%. По данным отечественных работ А.М. Вейна и Н.Н. Яхно, эта величина составляет от 11% [3] до 24% [4], более современные российские исследователи считают, что этот показатель может составлять до 80% [173]. Частота встречаемости сонного паралича, показанная зарубежными авторами [2], совпадает с полученными нами цифрами и составляет 50-60%.

Гипнагогические галлюцинации, которые возникают при засыпании, и гипнопомпические, происходящие при пробуждении, как правило, имеют комплексный характер, часто вовлекают визуальную, слуховую и тактильную сферы. Эти галлюцинации могут быть яркими и фантастическими по своей природе, считается, что они отражают сновидческую активность, возникающую несвоевременно. Впервые возникшие галлюцинации часто вызывают страх у пациента, однако со временем больные привыкают к этим состояниям и способны четко отличать их от реальности, сохраняя критическое отношение к ним. В нашем исследовании доля гипнопомпических/гипнагогических галлюцинаций в клинической картине составляла 78%, что больше значений, полученных Н.Н. Яхно (52%) [4] и А.М. Вейном (30%) [3]. В более современных работах этот показатель оценивается в 60-80% [2,48,173], что соответствует полученным нами цифрам.

Нарушение ночного сна при нарколепсии является значимым элементом клинической картины заболевания. Хотя пациенты обычно не испытывают трудностей с засыпанием, им часто сложно поддерживать непрерывный сон в течение ночи. Основные жалобы включают частые ночные пробуждения, трудности с повторным засыпанием и неудовлетворительное качество сна. Кроме того, несмотря на частые засыпания, пациенты с нарколепсией в действительности не проводят большее суммарное количество времени во сне по сравнению с общей популяцией из-за выраженной фрагментации [54]. В настоящей работе жалобы на нарушение ночного сна имелись у 69,7% пациентов. В работе А.М. Вейна ночной сон был нарушен у 56,4% [3], в работе

Н.Н. Яхно – у 52% больных [4]. Современные зарубежные популяционные исследования показывают, что у 70% пациентов с нарколепсией встречаются те или иные нарушения ночного сна, чаще всего в виде периодических движений конечностей во сне, частые ночные пробуждения, нарушения поведения в быстром сне, сомнамбулизм [28].

Таким образом, симптомы «нарколептической пентады» проявляются с достаточно широкой вариабельностью, и полученные нами результаты соответствуют верхним пределам этих диапазонов, сформированных на основе современных данных, с использованием методологии и диагностических критериев, аналогичных тем, что применялись в нашем исследовании. Следует отметить, что современные критерии диагностики, позволяют более точно выявлять и дифференцировать случаи нарколепсии, что, в свою очередь, минимизирует возможность попадания в выборку пациентов с другими гиперсомниями. Это способствует повышению валидности полученных данных и их применимости в клинической практике. Труды А.М. Вейна и Н.Н. Яхно заложили основы для дальнейших исследований, однако современная методология позволяет исключить диагностические ошибки, которые могли возникать в прошлом из-за недостатка технических средств, что, несомненно, открывает новые горизонты в понимании заболевания.

Существуют особенности клинической картины заболевания в различных возрастных группах. Так, у взрослых пациентов имеется более полиморфная симптоматика, включающая, как правило, более 2-х элементов «нарколептической пентады», а также менее длительные, но более эффективные дневные засыпания. Все симптомы «пентады» одновременно наблюдались у 38,4% взрослых пациентов и только у 2% детей, что вероятно связано с более длительным анамнезом заболевания в выборке взрослых пациентов, в то время как у детей, болеющих относительно короткое время, некоторые симптомы еще не присоединились к клинической картине заболевания [93]. По этой причине у пациента с более длительным анамнезом нарколепсии выше шанс иметь все симптомы «нарколептической пентады». У детей реже встречаются галлюцинации, связанные со сном, и катаплексия пробуждения, что позволяет назвать клиническую картину более «стертой».

Представляющей интерес находкой является более высокая частота приступов катаплексии у детей, которая, в свою очередь, обуславливает более быструю постановку диагноза у этой группы больных. В качестве возможных объяснений такой закономерности можно рассмотреть особенности нейрональных процессов в детском возрасте. Так, орексинергические нейроны иннервируют сразу несколько нейрональных структур, которые тормозят глутаматергические нейроны сублатеродорсального ядра покрышки моста, иннервирующие, в свою очередь, тормозной аппарат мотонейронов спинного мозга. Тем самым предотвращается развитие мышечной гипо- и атонии во время бодрствования. В то же время,

нейроны сублатеродорсального ядра, локализующиеся в покрышке моста, могут быть активированы холинергическими влияниями, в обход указанной тормозящей их активность системы [95]. С учетом высоких темпов когнитивного развития в детском возрасте и роли холинергической системы в поддержании внимания и обучения, можно предположить, что у больных нарколепсией детей, помимо дефицита орекисна, имеется дополнительный способствующий атонии фактор в виде высокой активности холинергической системы, что объясняет большую подверженность к потере мышечного тонуса и клинически выражается в большей частоте приступов катаплексии. Другим объяснением может являться резкое нарушение привычного поведения ребенка в виде появления ИДС, которая вызывает беспокойство родителей и заставляет их искать причину и обращаться к врачу, особенно при присоединении приступов мышечной слабости на фоне эмоциональных провокаторов. В других исследованиях были получены сходные данные о высокой частоте катаплексии среди пациентов детского возраста [2,34,80,174].

При сравнении течения заболевания на ранних этапах у детей и взрослых было выявлено, что у пациентов детского возраста период, разделяющий появление избыточной дневной сонливости и катаплексии, оказывается достоверно меньшим, чем у взрослых, и часто равен нулю, что говорит о преимущественно одновременном развитии ИДС и катаплексии. Однако, исследование связи формы дебюта (начало заболевания с ИДС, с катаплексии или одновременного их появления) с возрастом дебюта (до или после 18 лет), а также времени между появлением ИДС и катаплексии в зависимости от возраста дебюта, не выявило значимых закономерностей. Это говорит о том, что подверженности определенному типу дебюта в зависимости от того, манифестировало заболевание в детском или взрослом возрасте, нет. Наблюдаемые различия у детей и взрослых, по всей видимости, могут быть объяснены скорее не истинными различиями, а систематической ошибкой воспроизведения, поскольку время, прошедшее с момента дебюта заболевания, у взрослых пациентов, как правило, достаточно велико, и они склонны искажать информацию, связанную с течением заболевания на ранних этапах, в частности, забывать точное время появления симптомов, их очередность, преувеличивать время, разделяющее их появление. Кроме того, анамнез заболевания у многих пациентов детского возраста собран с привлечением их родителей, что также увеличивает вероятность искажения, поскольку симптомы заболевания становятся заметны для окружающих по достижении достаточной клинической выраженности.

Анализ полисомнографической картины у взрослых пациентов выявил такие изменения структуры сна, как увеличенное общее время сна, сниженные показатели латенции ко сну и латенции стадии быстрого сна, а также повышенный ИПДК, что согласуется с данными как зарубежных исследователей [54,122,123], так и отечественных [4]. Однако имеется расхождение

в отношении увеличенного времени бодрствования после начала сна, которое достоверно зафиксировано как в зарубежных исследованиях, так и в работе Н.Н. Яхно [4]. В нашем исследовании этот показатель достоверно не отличался от популяционных значений, однако, наблюдалась тенденция к его увеличению. Общее количество быстрого сна и его доля в структуре ночного сна у пациентов с нарколепсией не превышала диапазон допустимых значений, что также было обнаружено как зарубежными исследователями [54,122,123], так и отечественными [4].

У пациентов детского возраста наблюдались отклонения в полисомнографической картине, которые включали сниженную продолжительность общего времени сна, сниженную латенцию сна, увеличенное время бодрствования после начала сна и измененную макроархитектуру сна (увеличение доли стадии быстрого сна, и, соответственно, уменьшение доли стадий медленного сна). Таким образом, у пациентов детей отмечалась иная структура сна по данным инструментального исследования по сравнению с взрослыми, что может объясняться незрелостью нервной системы у детей и, как следствие, другой реакцией на дефицит орексина [175]. Кроме того, описанная высокая коморбидность нарколепсии и синдрома дефицита внимания и гиперактивности [176] позволяет объяснять часть нарушений сна возможным дополнительным влиянием этого расстройства.

Основным фактором, влияющим на длительность постановки диагноза, согласно полученным результатам, является частота приступов катаплексии: чем выше этот показатель, тем меньше задержка диагностики. Это может быть объяснено тем, что катаплексия – характерный и, в отличие от избыточной дневной сонливости, высокоспецифичный симптом нарколепсии, поэтому при наличии частых, особенно ежедневных приступов катаплексии, вероятность диагностического поиска в направлении нарколепсии существенно возрастает. Однако даже при ежедневных приступах катаплексии среднее время диагностики составляет около 2-х лет, что представляется достаточно большим сроком и позволяет говорить о том, что диагностика нарколепсии даже при развернутой картине заболевания вызывает существенные затруднения. В отличие от данных, полученных G. Lusa и соавторов [2], нами не было выявлено влияния возраста начала заболевания, клинического варианта дебюта и индекса массы тела на длительность постановки диагноза. В то же время было выявлено, что время диагностики значимо меньше у пациентов детского возраста, что может быть опосредовано более высокой частотой приступов катаплексии у этой категории больных. С другой стороны, нельзя исключить, что с течением времени выросла информированность и настороженность врачей в отношении нарколепсии, поэтому у детей, у которых давность заболевания меньше и которые были диагностированы относительно недавно, наблюдается меньшее время постановки диагноза.

При анализе различий между мужчинами и женщинами нами не было обнаружено разницы ни по клинико-анамнестическим, ни по нейрофизиологическим параметрам. Европейской сетью нарколепсии [2] различия были обнаружены для таких показателей, как возраст появления ИДС, длительность диагностической задержки и индекс массы тела; эти различия характеризовались небольшой величиной, составляя около двух лет для возраста развития ИДС и диагностической задержки и около 1 кг/м² для ИМТ. Для выявления таких малых различий, с учетом достаточно большой вариабельности данных признаков, требуется гораздо больший объем выборки, чем тот, что был использован в настоящей работе. Так или иначе, клиническое и практическое значение этих различий не представляется существенным для принятия решений и формулирования прогноза заболевания в зависимости от пола пациента.

В исследуемой нами выборке из 137 пациентов, 126 пациентов имело нарколепсию I типа, характеризующуюся наличием катаплексии, в то время как 11 пациентов были диагностированы как имеющие нарколепсию II типа, то есть нарколепсию без катаплексии. Доля пациентов с нарколепсией II типа в нашей выборке составляет примерно 8%, что соответствует распространенности данного типа заболевания, отмеченной в других исследованиях, где его частота колеблется в диапазоне 5-10%. Несмотря на относительно небольшое количество пациентов с нарколепсией II типа в нашей выборке, их присутствие отражает типичное соотношение форм заболевания, наблюдаемое в генеральной совокупности больных. Это позволяет экстраполировать результаты нашего исследования на всю популяцию пациентов с нарколепсией в России. Таким образом, несмотря на ограниченное представительство нарколепсии II типа, полученные данные имеют значимость для понимания патологического спектра заболевания в целом и предоставляют ценную информацию, применимую к более широкой группе пациентов с нарколепсией. Важно отметить, что нарколепсия I и II типа нередко рассматриваются как проявления одного и того же патологического процесса с разной степенью клинической выраженности [28]. В современных исследованиях нарколепсия II типа часто рассматривается как начальная стадия нарколепсии I типа, при которой катаплексия еще не развилась. Этот подход обусловлен тем, что оба типа заболевания имеют общие патофизиологические механизмы.

В отношении характеристик выборки в целом можно говорить о сопоставимости полученных в настоящем исследовании клинико-инструментальных параметров для пациентов с нарколепсией I типа и аналогичных данных европейской базы нарколепсии [2]. Различия затрагивают структуру дебюта, частоту приступов катаплексии, диагностическую задержку и величину латентности ко сну. Длительность постановки диагноза у пациентов из России была ниже, чем в европейской популяции больных (6,2 года против 14,6 лет). Одним из возможных объяснений может быть лучшая маршрутизация пациентов в России, позволяющая быстрее

направлять пациентов к узким специалистам, что сокращает время диагностики, а также более тяжелое течение заболевания, выражающееся в большей частоте приступов катаплексии, что также может влиять на скорость постановки диагноза.

В нашем исследовании наиболее часто пациенты прибегали к таким способам преодоления ИДС и катаплексии, как контроль качества ночного сна (исключение депривации), запланированные засыпания днем, поиск поддержки со стороны семьи в установлении индивидуального режима сна и бодрствования, с наибольшей эффективностью двух последних подходов. Примечательно то, что большинство стратегий имело значительную вариабельность эффективности в выборке. Это говорит о выраженных индивидуальных различиях в отношении качественной оценки эффекта того или иного способа уменьшения дневной сонливости. Также это подчеркивает трудность формулирования обобщенных рекомендаций в отношении способов преодоления симптомов для всей популяции пациентов с нарколепсией и важность индивидуального подхода в поиске приоритетных поведенческих стратегий. Исследования нефармакологических подходов в отношении преодоления симптомов нарколепсии соответствуют полученным нами данным об эффективности указанных методик и выделяют среди наиболее действенных запланированный дневной сон и организацию жизни и труда с учетом реалистичных ожиданий в отношении своих возможностей [128].

Исследование обладает рядом сильных сторон, которые вносят значительный вклад в обогащение научного понимания нарколепсии и могут способствовать улучшению клинической практики. Одним из достоинств исследования является наличие выборки больных детского возраста. Исследование особенностей заболевания у детей, включая клинические и инструментальные аспекты, предоставляет ценную информацию, необходимую для ранней диагностики и формирования специфических рекомендаций для педиатрической практики. Кроме того, исследование характеризуется большим объемом нейрофизиологических данных, что позволило провести глубокий анализ нейрофизиологических характеристик пациентов с нарколепсией.

Еще одной сильной стороной исследования является анализ стратегий преодоления заболевания. Исследование поведенческих и психологических подходов, которые применяют пациенты для управления симптомами нарколепсии, позволяет разработать практические рекомендации, которые могут быть включены в программы комплексного лечения. Понимание эффективных стратегий преодоления также способствует улучшению психологической поддержки пациентов и их семей, что, в свою очередь, может положительно сказаться на долгосрочных результатах лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования проведена комплексная оценка клинических и нейрофизиологических особенностей нарколепсии на большой группе пациентов с использованием современных методов диагностики.

В рамках работы осуществлялась валидация русскоязычного варианта Швейцарской шкалы нарколепсии, которая показала ее высокую специфичность и чувствительность, что позволяет использовать ее в качестве инструмента скрининговой диагностики этого заболевания непосредственно на приеме врача. Простота и удобство шкалы позволяют использовать ее в клинической практике и научной деятельности. Заполнение ШШН позволяет быстро и с высокой вероятностью заподозрить у пациента нарколепсию I типа и, соответственно, раньше начать специфическую диагностику и лечение.

Проанализированы демографические и клиничко-анамнестические особенности заболевания в разных возрастных и половых группах с определением корреляций, влияющих на течение и диагностику нарколепсии. Не было выявлено различий между мужчинами и женщинами в дебюте, течении, клинической или нейрофизиологической характеристике заболевания. Однако обнаружены особенности клинической картины нарколепсии в разных возрастных группах, что может быть обусловлено особенностями функционирования механизмов сна в детском и взрослом возрасте, давностью заболевания и социальными факторами. Эти отличия оказывают влияние на скорость постановки диагноза нарколепсии, который у детей устанавливается быстрее, чем у взрослых. В российской популяции пациентов выявлено два пика возраста начала заболевания – в 9 и 26 лет.

Важно отметить подтвержденную в нашем исследовании социальную значимость нарколепсии, которая проявляется в виде высокой безработицы и увеличения частоты ожирения по сравнению с общей популяцией.

В диссертационной работе выявлены наиболее эффективные поведенческие стратегии преодоления симптомов заболевания, что является важным вкладом в лечение этих пациентов, поскольку лекарственные препараты для устранения дневной сонливости в нашей стране не зарегистрированы.

ВЫВОДЫ

1. Русскоязычный вариант Швейцарской шкалы нарколепсии обладает высокой чувствительностью (84,9%) и специфичностью (95,1%) для выявления нарколепсии I типа.

2. Сонливость при нарколепсии имеет ежедневный характер (в 100 % случаев), с возникновением эпизодов непроизвольных засыпаний (в 95,6% случаев), обладающих освежающим эффектом (в 75,3% случаев).

3. Приступы катаплексии при нарколепсии возникают на фоне сильных эмоциональных переживаний (в 86,6% случаев), продолжаются менее 30 секунд (в 75% случаев), носят генерализованный характер (в 75% случаев) и не сопровождаются потерей сознания (в 83% случаев) или нарушением тазовых функций (в 91,7%).

4. Особенности проявлений нарколепсии у детей является большая частота приступов катаплексии, меньшее количество симптомов заболевания и большая продолжительность дневного сна при непроизвольных засыпаниях.

5. Нейрофизиологические проявления нарколепсии у взрослых характеризуются укорочением времени засыпания и латенции быстрого сна, увеличением периодической двигательной активности во время ночного сна и сокращением времени засыпания и увеличением числа эпизодов раннего начала быстрого сна при засыпании в дневное время. Латенция ночного сна у детей короче, чем у взрослых пациентов.

6. Отличиями российской популяции больных нарколепсией от европейской являются меньшее время постановки диагноза, начало заболевания с одновременного проявления сонливости и катаплексии, и более короткая латенция ночного сна.

7. Наиболее эффективными нелекарственными методами преодоления дневной сонливости и катаплексии при нарколепсии являются запланированные засыпания днем и обеспечение индивидуального режима сна и бодрствования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления пациентов с подозрением на наличие нарколепсии I типа должна использоваться русскоязычная версия Швейцарской шкалы нарколепсии.
2. При выявлении нарколепсии у детей следует учитывать клинические особенности этого заболевания: более частые приступы катаплексии и возможность отсутствия типичного сочетания клинических признаков.
3. Из нелекарственных методов коррекции катаплексии и сонливости при нарколепсии в первую очередь следует использовать запланированные засыпания и организацию индивидуального режима сна и бодрствования при поддержке близких.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ЕСН – Европейская сеть нарколепсии

ИАГ – индекс апноэ/гипопноэ сна

ИДС – избыточная дневная сонливость

ИМТ – индекс массы тела

ИПДК – индекс периодических движений конечностей

МКРС-3 – Международная классификация расстройств сна 3-го пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография

МТЛС – множественный тест латенции сна

ПСГ – полисомнография

СОАС – синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна

УШН - Улланлиннская шкала нарколепсии

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШШН – Швейцарская шкала нарколепсии

ЭКГ – электрокардиография

ЭМГ – электромиография

ЭШС –Эпвортская шкала сонливости

ЭЭГ – электроэнцефалография

AUC – area under the curve, площадь под кривой

EU-NN – European Narcolepsy Network, Европейская сеть нарколепсии

HLA - human leukocyte antigens, система тканевой совместимости человека

rho - rank correlation, коэффициент ранговой корреляции Спирмена

SOREMp- sleep on set rapid eye movement periods, периоды с ранним началом стадии быстрого сна

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The epidemiology of narcolepsy / W. T. Longstreth, T. D. Koepsell, T. G. Ton [et al.] // *Sleep*. – 2007. – Vol. 30. – №. 1. – P. 13-26.
2. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study / G. Luca, J. Haba-Rubio, Y. Dauvilliers [et al.] // *Journal of sleep research*. – 2013. – Vol. 22. – №. 5. – P. 482-495.
3. Вейн, А. М. Гиперсомнический синдром (Классификация, клиника, этиология, патогенез и лечение): дис. ... док. мед. наук / Вейн Александр Моисеевич; I-й Моск. мед. ин-т им. И. М. Сеченова. – Москва : [б. и.], 1964. – 564 с.
4. Яхно, Н. Н. Нарушение бодрствования и сна при нарколепсии и пиквикском синдроме: дис. ... канд. мед. наук: / Яхно Николай Николаевич; АМН СССР. Ин-т неврологии. – Москва : [б. и.], 1970. – 206 с.
5. Ткачев, Р. А. Наследственная форма нарколепсии / Р. А. Ткачев // *Современная невропатология*. – 1933. – №. 11. – С. 60–67.
6. Ткачев, Р. А. Катаплексия. В сборнике научных работ, посвященных 70-летию профессора Е. К. Сеппа / Р. А. Ткачев. – Москва : Изд-во и тип. Медгиза-Образцовая тип.-е изд., 1948. – 185–202 с.
7. Swiss Narcolepsy Scale: A simple screening tool for hypocretin-deficient narcolepsy with cataplexy / C. Sturzenegger, C. R. Baumann, G. J. Lammers [et al.] // *Clinical and Translational Neuroscience*. – 2018. – Vol. 2. – №. 2. – P. 2514183X18794175.
8. Валидация русскоязычной версии швейцарской шкалы нарколепсии в качестве инструмента для скрининга больных нарколепсией 1-го типа / А. О. Головатюк, А.С. Куц, А. Ю. Мельников [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2024. – Т. 16. – №. 4. – С. 35–40.
9. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. W. Johns // *sleep*. – 1991. – Vol.14. – №. 6. – P. 540-545.
10. Sarkanen, T. Ullanlinna Narcolepsy Scale in diagnosis of narcolepsy / T. Sarkanen, A. Alakuijala, M. Partinen // *Sleep*. – 2019. – Vol. 42. – №. 3. – P. zsy238.
11. Лоцилов П. А. К казуистике нарколепсии / П. А. Лоцилов // *Врач*. – 1895. – Т. 24. – С. 673–674.
12. Gélineau, J. B. E. De la narcolepsie / J. B. E. Gélineau // *Gaz. Hop.* – 1880. – №. 53–54. – P. 626–637.
13. Westphal, C. Eigtumliche mit Einschlafenverbundene Anfälle / C. Westphal // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* – 1877. – Vol.7. – P. 631-635.
14. Кушев, Н. Е. Случай нарколепсии / Н. Е. Кушев // Т-во тип. А.И. Мамонтова. – 1903. – С. 6–23.
15. Зельцер, С. Я. К казуистике внезапной непреодолимой сонливости(нарколепсия) / С. Я. Зельцер // *Врач*. – 1901. – С. 293–295.

16. Маньковский, Б. Н. К патогенезу нарколепсии. Случай эпидемического энцефалита с приступами катаплексии / Б. Н. Маньковский // Современная психоневрология. –1925. – № 2. – С. 66–75.
17. Hess, W. The Central Control of the Activity of Internal Organs. Nobel lecture. // The Nobel prize : официальный сайт. 1949. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1949/hess/lecture/>. Дата публикации:12.1949
18. Rechtschaffen, A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects /A. Rechtschaffen, A. Kales. – Washington, D.C. : Public Health Service, U.S. Government Printing Office, 1968. – 58 p.
19. Латаш, Л. П. Роль гипоталамуса и некоторых функционально с ним связанных образований головного мозга человека в организации приспособительной активности: автореферат дис. ... док. мед. наук: 5.3.6 / Латаш Лев Павлович; АН СССР. Ин-т высш. нервной деятельности и нейрофизиологии. – Москва : [б. и.],1967. — 46 с.
20. Райт, М. Л. «Медленный» и «быстрый» сон в структуре нарколептического приступа / М. Л. Райт, Л. П. Латаш, А. М. Вейн // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1970. – Т. 8. – №. 70. – С. 1221–1228.
21. Saper, C. B. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness / C. B. Saper, T. C. Chou, T. E. Scammell //Trends in neurosciences. – 2001. – Vol. 24. – №. 12. – P. 726-731.
22. Муртазаев, М. С. Клинико-физиологический анализ и вопросы терапии нарколепсии и идиопатической гиперсомнии: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 /Муртазаев Марк Семенович; I-й Моск. мед. ин-т им. И. М. Сеченова. – Москва :[б. и.], 1982. – 221 с.
23. Новицкая, А. К. Психопатологические особенности больных с гиперсомническим синдромом: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / Новицкая Анна Константиновна; Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова. – Москва : [б. и.], 1991. –154 с.
24. Куц, А. С. Исследование нарколепсии в России. Исторический очерк / А. С. Куц, М. Г. Полуэктов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.– 2018. – Т. 118. – №. 4-2. – С. 129-138.
25. Kuts, A. The evolution of the narcolepsy concept in Russia: A historical view /A. Kuts, M. Poluektov, C. L. A. Bassetti // Journal of the History of the Neurosciences. – 2021. – Vol. 30. – №. 2. – P. 113-127.
26. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy / O. Andlauer, H. Moore, S.-C. Hong [et al.] //Sleep. – 2012. – Vol. 35. – №. 9. – P. 1247-1255.
27. Challenges in diagnosing narcolepsy without cataplexy: a consensus statement / C. R. Baumann, E. Mignot, G. J. Lammers [et al.] // Sleep. – 2014. – Vol. 37. – №. 6. – P. 1035-1042.

28. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment / C. L. A. Bassetti, A. Adamantidis, D. Burdakov [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2019. – Vol.15. – №. 9. – P. 519-539.
29. Thannickal, T. C. Localized loss of hypocretin(orexin) cells in narcolepsy without cataplexy / T. C. Thannickal, R. Nienhuis, J. M. Siegel // *Sleep*. – 2009. – Vol. 32. – №. 8. – P. 993-998.
30. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the European general population / M. Ohayon, R. G. Priest, J. Zully [et al.] // *Neurology*. – 2002. – Vol. 58. – №. 12. – P. 1826-1833.
31. The epidemiology of narcolepsy in Olmsted County, Minnesota: a population-based study / M. H. Silber, L. E. Krahn, E. J. Olson [et al.] // *Sleep*. – 2002. – Vol. 25. – №. 2. – P. 197-202.
32. Narcolepsy and HLA in the Japanese / T. Juji, K. Matsuki, K. Tokunaga [et al.] // *Annals of the New York Academy of Sciences*. –1988. – Vol. 540. – P. 106-114.
33. Narcolepsy-cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype. A study at the serological and genomic level / A. Wilner, L. Steinman, P. Lavie, [et al.] // *Human immunology*. – 1988. – Vol.21. – №. 1. – P. 15-22.
34. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec / Y. Dauvilliers, J. Montplaisir, N. Molinari [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – №. 11. – P. 2029-2033.
35. National estimates of narcolepsy in Korea / H.R. Park, P. Song, S.-Y. Lee [et al.] // *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*. – 2023. – Vol. 19. – №. 1. – P. 83.
36. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China / F. Han, L. Lin, S. C. Warby [et al.] // *Annals of neurology*. – 2011. – Vol. 70. – №. 3. – P. 410-417.
37. Decreased incidence of childhood narcolepsy 2years after the 2009 H1N1 winter flu pandemic / F. Han, L. Lin, E. Mignot [et al.] // *Annals of neurology*. – 2012. – Vol. 73. – №. 4. – P. 560.
38. AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland / H. Nohynek, J. Jokinen, M. Partinen [et al.] // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7. – №.3. – P. e33536.
39. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland / M. Partinen, O. Saarenpää-Heikkilä, I. Ilveskoski [et al.] // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7. – №. 3. – P. e33723.
40. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination / M. Partinen, B. R. Kornum, G. Plazzi [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2014. – Vol. 13. – №. 6. – P. 600-613.
41. Primary progressive narcolepsy type 1: the other side of the coin / F. Pizza, S. Vandi, R. Liguori [et al.] // *Neurology*. –2014. – Vol. 83. – №. 23. – P. 2189-2190.
42. The European narcolepsy network (EU-NN) database/ R. Khatami, G. Luca, C. R. Baumann [et al.] // *Journal of sleep research*. –2016. – Vol. 25. – №. 3. – P. 356-364.

43. Scammell, T. E. Narcolepsy / T. E. Scammell // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 373. – №. 27. – P. 2654-2662.
44. Dauvilliers, Y. Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy / Y. Dauvilliers, M. Billiard, J. Montplaisir // *Clinical Neurophysiology*. – 2003. – Vol. 114. – №. 11. – P. 2000-2017.
45. Guilleminault, C. A syndrome of hypersomnia with automatic behavior / C. Guilleminault, R. Phillips, W. C. Dement // *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. – 1975. – Vol. 38. – №. 4. – P. 403-413.
46. Aguirre, M. Does memory impairment exist in narcolepsy-cataplexy? / M. Aguirre, R. Broughton, D. Stuss // *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. – 1985. – Vol. 7. – №. 1. – P. 14-24.
47. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency / S. Overeem, S. J. van Nues, W. L. van der Zande [et al.] // *Sleepmedicine*. – 2011. – Vol. 12. – №. 1. – P. 12-18.
48. Sturzenegger, C. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal / C. Sturzenegger, C. L. Bassetti // *Journal of sleep research*. – 2004. – Vol. 13. – №. 4. – P. 395-406.
49. The distinguishing motor features of cataplexy: a study from video-recorded attacks / F. Pizza, E. Antelmi, S. Vandi [et al.] // *Sleep*. – 2018. – Vol. 41. – №. 5. – P. 1-9.
50. Persistence of deep-tendon reflexes during partial cataplexy / L. Barateau, F. Pizza, R. Lopez [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2018. – Vol. 45. – P. 80-82.
51. Attarian, H. P. Presumed REM sleep behavior disorder arising from cataplexy and wakeful dreaming / H. P. Attarian, C. H. Schenck, M. W. Mahowald // *Sleep Medicine*. – 2000. – Vol. 1. – №. 2. – P. 131-133.
52. Psychotic symptoms in narcolepsy: phenomenology and a comparison with schizophrenia / H. A. D. Fortuyn, G. A. Lappenschaar, F.J. Nienhuis [et al.] // *General hospital psychiatry*. – 2009. – Vol. 31. – №. 2. – P. 146-154.
53. Delusional confusion of dreaming and reality in narcolepsy / E. Wamsley, C. E. H. M. Donjacour, T. E. Scammell [et al.] // *Sleep*. – 2014. – Vol. 37. – №. 2. – P. 419-422.
54. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy / T. Roth, Y. Dauvilliers, E. Mignot, [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 9. – №. 9. – P. 955-965.
55. Twenty-four-hour recording in REM-narcoleptics with special reference to nocturnal sleep disruption / J. Montplaisir, M. Billiard, S. Takahashi [et al.] // *Biological psychiatry*. – 1978. – Vol. 13. – №. 1. – P. 73-89.
56. Mullington, J. Daytime sleep inertia in narcolepsy-cataplexy / J. Mullington, R. Broughton // *Sleep*. – 1994. – Vol. 17. – №. 1. – P. 69-76.
57. Mayer, G. Motor dyscontrol in sleep of narcoleptic patients (a lifelong development?) / G. Mayer, K. Meier-Ewert // *Journal of sleep research*. – 1993. – Vol. 2. – №. 3. – P. 143-148.

58. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy / S. Nevsimalova, I. Prihodova, D. Kemlink [et al.] // *Sleep medicine*. – 2007. – Vol. 8. – №. 7-8. – P. 784-786.
59. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in narcolepsy with cataplexy: a systematic analysis of 35 consecutive patients / F. Pizza, S. Tartarotti, R. Poryazova [et al.] // *European neurology*. – 2013. – Vol. 70. – №. 1-2. – P. 22-26.
60. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients / G. Plazzi, R. Ferri, E. Antelmi [et al.] // *Sleep*. – 2010. – Vol. 33. – №. 5. – P. 689-694.
61. Life effects of narcolepsy in 180 patients from North America, Asia and Europe compared to matched controls / R. Broughton, Q. Ghanem, Y. Hishikawa [et al.] // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 1981. – Vol. 8. – №. 4. – P. 299-304
62. Ohayon, M. M. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population/ M. M. Ohayon // *Sleep medicine*. – 2013. – Vol. 14. – №. 6. – P. 488-492.
63. Roth, B. Narcolepsy, hypersomnia and depression/ B. Roth, S. Nevsimalova // *Ceskoslovenska Neurologie a Neurochirurgie*. – 1975. – Vol. 38. – №. 5. – P. 307-313.
64. High rates of psychiatric comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study of 9,312 patients in the United States / C. M. Ruoff, N. L. Reaven, S. E. Funk [et al.] // *The Journal of clinical psychiatry*. – 2017. – Vol. 78. – №. 2. – P. 19696.
65. Broughton, R. J. Comparison of the psychosocial effects of epilepsy and narcolepsy/cataplexy: a controlled study / R. J. Broughton, A. Guberman, J. Roberts // *Epilepsia*. – 1984. – Vol. 25. – №. 4. – P. 423-433.
66. A systematic review of cognitive function and psychosocial well-being in school-age children with narcolepsy / J. E. Blackwell, H. A. Alammar, A. R. Weighall [et al.] // *Sleep medicine reviews*. – 2017. – Vol. 34. – P. 82-93.
67. Increased mortality in narcolepsy / M. M. Ohayon, J. Black, C. Lai, [et al.] // *Sleep*. – 2014. – Vol. 37. – №. 3. – P. 439-444.
68. Car crashes and central disorders of hypersomnolence: a French study / F. Pizza, I. Jausent, R. Lopez [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – №. 6. – P. e0129386.
69. Executive control of attention in narcolepsy / S. Bayard, M. Croisier Langenier, De Cock V. Cohen [et al.] // *PloS one*. – 2012. – Vol. 7. – №. 4. – P. e33525.
70. Naumann, A. Cognitive deficits in narcolepsy / A. Naumann, C. Bellebaum, I. Daum // *Journal of sleep research*. – 2006. – Vol. 15. – №. 3. – P. 329-338.
71. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy / L. Zamarian, B. Högl, M. Delazer [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 16. – №. 1. – P. 45-51.

72. Glucose and fat metabolism in narcolepsy and the effect of sodium oxybate: a hyperinsulinemic-euglycemic clamp study / C. E. H.M. Donjacour, N. A. Aziz, S. Overeem [et al.] // *Sleep*. – 2014. – Vol. 37. – №.4. – P. 795-801.
73. Roberts, H. J. The syndrome of narcolepsy and diabetogenic (functional) hyperinsulinism. Observations on 190 patients, with emphasis upon its relationship to obesity, diabetes mellitus and cerebral dysrhythmias / H. J. Roberts // *The Journal of the Florida Medical Association. Florida Medical Association*. – 1963. – Vol. 50. – P. 355-366.
74. Increased body-mass index in patients with narcolepsy / A. Schuld, J. Hebebrand, F. Geller [et al.] // *The Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – №. 9211. – P. 1274-1275.
75. Куц, А. С. Возрастные аспекты проявлений нарколепсии в российской популяции / А. С. Куц, М. Г. Полуэктов // *Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия*. – 2024. – Т. 20. – №. 33. – С. 50–53.
76. How age influences the expression of narcolepsy/ M. M. Ohayon, L. Ferini-Strambi, G. Plazzi [et al.] // *Journal of psychosomatic research*. – 2005. – Vol. 59. – №. 6. – P. 399-405.
77. Wise, M. S. Narcolepsy in children / M. S. Wise, J. Lynch // *Seminars in Pediatric Neurology*. – WB Saunders, 2001. – Vol. 8. – №. 4. – P. 198-206.
78. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children / A. Aran, M. Einen, L. Lin [et al.] // *Sleep*. – 2010. – Vol. 33. – №. 11. – P. 1457-1464.
79. Peterson, P. C. Pediatric narcolepsy / P. C. Peterson, A. M. Husain // *Brain and Development*. – 2008. – Vol. 30. – №. 10. – P. 609-623.
80. Narcolepsy during childhood: an update / F. L. Rocca, F. Pizza, E. Ricci [et al.] // *Neuropediatrics*. – 2015. – Vol. 46. – №.03. – P. 181-198.
81. Guilleminault, C. Narcolepsy in prepubertal children / C. Guilleminault, R. Pelayo // *Annals of neurology*. – 1998. – Vol.43. – №. 1. – P. 135-142.
82. Wise, M. S. Childhood narcolepsy / M. S. Wise // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50. – №. 2. suppl_1. – P. S37-42.
83. Broughton, W. A. Psychosocial impact of narcolepsy / W. A. Broughton, R. J. Broughton // *Sleep*. – 1994. – Vol. 17. – №.suppl_8. – P. S45-S49.
84. Psychosocial and intellectual functioning in childhood narcolepsy / L. Dorris, S. M. Zuberi, N. Scott [et al.] // *Developmental neurorehabilitation*. – 2008. – Vol. 11. – №. 3. – P. 187-194.
85. Narcolepsy in children / M. J. Challamel, M. E. Mazzola, S. Nevsimalova [et al.] // *Sleep*. – 1994. – №. 8. – Suppl. (17). – P. S17-20.
86. Yoss, R. E. Narcolepsy in children / R. E. Yoss, D. D. Daly // *Pediatrics*. – 1960. – Vol. 25. – №. 6. – P. 1025-1033.

87. Childhood narcolepsy with partial facial cataplexy: a diagnostic dilemma / K. Dhondt, H. Verhelst, D. Pevernagie [et al.] // *Sleep medicine*. – 2009. – Vol. 10. – №. 7. – P. 797-798.
88. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy / G. Plazzi, F. Pizza, V. Palaia [et al.] // *Brain*. – 2011. – Vol. 134. – №. 12. – P. 3480-3492.
89. Cataplexy features in childhood narcolepsy / L. Serra, P. Montagna, E. Mignot [et al.] // *Movement disorders*. – 2008. – Vol.23. – №. 6. – P. 858-865.
90. Narcolepsy in a pediatric population / D. Young, F. Zorick, R. Wittig[et al.] // *American Journal of Diseases of Children*. – 1988. – Vol. 142. – №.2. – P. 210-213.
91. From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents / R. Jardri, A. A.Bartels-Velthuis, M. Debbané [et al.] // *Schizophrenia bulletin*. – 2014. – Vol.40. – №. Suppl_4. – P. S221-S232.
92. Nevsimalova, S. The diagnosis and treatment of pediatric narcolepsy / S. Nevsimalova // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2014. – Vol. 14. – №. 8. – P. 469.
93. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy / F. Pizza, C. Franceschini, H. Peltola [et al.] // *Brain*. – 2013. – Vol. 136. – №. 12. – P. 3787-3795.
94. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy / F. Poli, F. Pizza, E. Mignot [et al.] // *Sleep*. – 2013. – Vol. 36. – №. 2. – P. 175-181.
95. Burgess, C. R. Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy / C. R. Burgess, T. E. Scammell // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32. – №. 36. – P. 12305-12311.
96. Absence of ubiquitinated inclusions in hypocretin neurons of patients with narcolepsy / M. Honda, T. Arai, M. Fukazawa[et al.] // *Neurology*. – 2009. – Vol. 73. – №. 7. – P. 511-517.
97. T-cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons / D. Latorre, U. Kallweit, E. Armentani [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 562. – №. 7725. – P. 63-68.
98. CD8+ T cells from patients with narcolepsy and healthy controls recognize hypocretin neuron-specific antigens / N. W. Pedersen., A. Holm, N. P. Kristensen [et al.] // *Nature communications*. – 2019.– Vol. 10. – №. 1. – P. 837.
99. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity / L. De Lecea, T. S. Kilduff, C. Peyron [et al.]// *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1998. – Vol. 95. – №. 1.– P. 322-327.
100. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior / T. Sakurai, A. Amemiya, M. Ishii [et al.] // *Cell*. – 1998. –Vol. 92. – №. 4. – P. 573-585.
101. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy / S. Nishino, B. Ripley, S. Overeem [et al.] // *The Lancet*. – 2000.– Vol. 355. – №. 9197. – P. 39-40.

102. Excessive daytime sleepiness and the pathophysiology of narcolepsy-cataplexy: a laboratory perspective / R. Broughton, V. Valley, M. Aguirre [et al.] // *Sleep*. – 1986. – Vol. 9. – №. 1. –P. 205-215.
103. Concomitant loss of dynorphin, NARP, and orexin in narcolepsy / A. Crocker, R. A. España, M. Papadopoulou [et al.] // *Neurology*. – 2005. – Vol. 65. – №. 8. – P. 1184-1188.
104. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains /C. Peyron, J. Faraco, W. Rogers [et al.] // *Nature medicine*. – 2000. – Vol. 6.– №. 9. – P. 991-997.
105. Sleep state switching / C. B. Saper, P. M. Fuller, N. P. Pedersen [et al.] // *Neuron*. – 2010. – Vol. 68. – №. 6. – P.1023-1042.
106. Saper, C. B. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms / C. B. Saper, T. E. Scammell, J. Lu // *Nature*. – 2005. –Vol. 437. – №. 7063. – P. 1257-1263.
107. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy / T. C. Thannickal, R. Y. Moore, R. Nienhuis [et al.] // *Neuron*. –2000. – Vol. 27. – №. 3. – P. 469-474.
108. Медведева, А. В. Аутоиммунные механизмы и новые возможности лечения нарколепсии / А. В. Медведева, А. О. Головатюк, М. Г. Полуэктов // *Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – №. 4-2. – С.56-62.
109. Complex HLA-DR and-DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups / E. Mignot, L. Lin, W. Rogers[et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2001. – Vol. 68. – №. 3.– P. 686-699.
110. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe / M. Tafti, H. Hor, Y. Dauvilliers [et al.] // *Sleep*. – 2014. – Vol. 37. – №. 1. – P. 19-25.
111. Cao, M. Advances in narcolepsy / M. Cao // *Medical Clinics*. – 2010. – Vol. 94. – №. 3. – P. 541-555.
112. Kornum, B. R. Narcolepsy with hypocretin/orexin deficiency, infections and autoimmunity of the brain / B. R. Kornum, J. Faraco, E. Mignot // *Current opinion in neurobiology*. – 2011. – Vol. 21. – №. 6. – P.897-903.
113. Narcolepsy-cataplexy: is streptococcal infection a trigger? / N. Natarajan, S. V. Jain, H. Chaudhry [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2013. – Vol. 9. – №. 3. – P. 269-270.
114. Narcolepsy associated with Pandemrix vaccine /T. Sarkanen, A. Alakuijala, I. Julkunen [et al.] // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2018. – Vol. 18. – P. 1-10.
115. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France / Y. Dauvilliers, I. Arnulf, M. Lecendreux [et al.] // *Brain*. – 2013. – Vol. 136. – №. 8. – P. 2486-2496.

116. Retrospective multicenter matched case–control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations(including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany / D. Oberle, J. Pavel, G. Mayer [et al.] // *Sleep medicine*. – 2017. – Vol. 34. – P.71-83.
117. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy / G. Luo, A. Ambati, L. Lin [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2018. – Vol. 115. – №. 52. – P.E12323-E12332.
118. Thorpy, M. J. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact / M. J. Thorpy, A. C. Krieger // *Sleep medicine*. –2014. – Vol. 15. – №. 5. – P. 502-507.
119. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders / M. J. Sateia // *Chest*. – 2014. – Vol. 146. – №. 5. – P.1387-1394.
120. Hypocretin (orexin) deficiency predicts severe objective excessive daytime sleepiness in narcolepsy with cataplexy / C. R. Baumann, R. Khatami, E. Werth [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery& Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – №. 3. – P. 402-404.
121. Exploring the clinical features of narcolepsy type 1 versus narcolepsy type 2 from European Narcolepsy Network database with machine learning / Z. Zhang, G. Mayer, Y. Dauvilliers [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8. – №. 1. – P. 10628.
122. Spectral electroencephalography profile of rapid eye movement sleep at sleep onset in narcolepsy type 1 / F. Pizza, R. Ferri, S. Vandi [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2017. – Vol. 24. – №. 2. –P. 334-340.
123. Nocturnal sleep dynamics identify narcolepsy type 1 / F. Pizza, S. Vandi, M. Ilti [et al.] // *Sleep*. – 2015. – Vol. 38. –№. 8. – P. 1277-1284.
124. Barateau, L. Management of narcolepsy / L. Barateau, R. Lopez, Y. Dauvilliers // *Current treatment options in neurology*. –2016. – Vol. 18. – P. 1-13.
125. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children / C. L. A. Bassetti, U. Kallweit, L. Vignatelli [et al.]// *European journal of neurology*. – 2021. – Vol. 28. – №. 9. – C. 2815-2830.
126. Rogers, A. E. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy / A. E. Rogers, M. S. Aldrich, X. Lin // *Sleep*. – 2001. – Vol. 24. – №. 4. – P. 385-391.
127. Physical activity and sleep/wake behavior, anthropometric, and metabolic profile in pediatric narcolepsy type 1 / M. Filardi, F. Pizza, E. Antelmi [et al.] // *Frontiers in neurology*. – 2018. –Vol. 9. – P. 707.
128. Garma, L. Non-pharmacological approaches to the treatment of narcolepsy / L. Garma, F. Marchand // *Sleep*. – 1994. – Vol. 8. –№. Suppl_17. – P. S97-102.

129. Sodium oxybate (GHB) for treatment of cataplexy/ L. A. Borgen, H. N. Cook, C. S. Hornfeldt [et al.] // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2002. – Vol. 22. – №. 6. – P.798-799.
130. Narcolepsy and effectiveness of gamma-hydroxybutyrate (GHB): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / R. Boscolo-Berto, G. Viel, S. Montagnese [et al.] // *Sleep medicine reviews*. – 2012. – Vol. 16. – №. 5. – P. 431-443.
131. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy / U. S. Xyrem Multicenter Study Group [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2004. – Vol. 5. – №. 2. –P. 119-123.
132. Pitolisant versus placebo or modafinil inpatients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial / Y. Dauvilliers, C. Bassetti, G. J. Lammers [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2013. – Vol. 12. –№. 11. – P. 1068-1075.
133. Modafinil: a double-blind multicentric study /M. Billiard, A. Besset, J. Montplaisir [et al.] // *Sleep*. – 1994. – Vol. 17. –№. suppl_8. – P. S107-S112.
134. Kallweit, U. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy / U. Kallweit, C. L. Bassetti // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2017. – Vol. 18. – №. 8. – P. 809-817.
135. Armodafinil and modafinil have substantially different pharmacokinetic profiles despite having the same terminal half-lives: analysis of data from three randomized, single-dose, pharmacokinetic studies /M. Darwish, M. Kirby, E. T. Hellriegel [et al.] // *Clinical drug investigation*.– 2009. – Vol. 29. – P. 613-623.
136. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects / B. E. Leonard, D. McCartan, J. White [et al.] // *Human Psychopharmacology*. – 2004. –Vol. 3. – №. 19. – P. 151–180.
137. Mitler, M. M. Treatment of narcolepsy with methamphetamine / M. M. Mitler, R. Hajdukovic, M. K. Erman // *Sleep*. – 1993. –Vol. 16. – №. 4. – P. 306-317.
138. Mayer, G. Selegeline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study / G. Mayer, K. Ewert Meier, K. Hephata // *Clinical neuropharmacology*. – 1995. – Vol. 18. – №. 4. – P.306-319.
139. Clinical and neurophysiological characteristics of 89 patients with narcolepsy and cataplexy from the Russian Narcolepsy Network / A. Kuts, M. Poluektov, A. Zakharov [et al.] // *Journal of clinical sleep medicine*. – 2023. – Vol. 19. – №.2. – P. 355-359.
140. Cataplexy—clinical aspects, pathophysiology and management strategy / Y. Dauvilliers, J. M. Siegel, R. Lopez [et al.] // *Nature Reviews Neurology*. – 2014. – Vol. 10. – №. 7. – P. 386-395.
141. Frey, J. Fluoxetine suppresses human cataplexy: a pilot study / J. Frey, C. Darbonne // *Neurology*. – 1994. – T. 44. – №. 4. – C. 707-707.

142. Thorpy, M. J. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy / M. J. Thorpy, Y. Dauvilliers // *Sleep medicine*. – 2015. – Vol. 16. – №. 1. – P. 9-18.
143. Doneh, B. Epworth sleepiness scale / B. Doneh // *Occupational medicine*. – 2015. – Vol. 65. – №. 6. – P. 508-508.
144. The Ullanlinna Narcolepsy Scale: validation of a measure of symptoms in the narcoleptic syndrome / C. Hublin, J. Kaprio, M. Partinen [et al.] // *Journal of sleep research*. – 1994. – Vol. 3. – №. 1. – P.52-59.
145. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых / М. Г. Полуэктов, Р. В. Бузунов, В. М. Авербух [и др.] // *Неврология и ревматология*. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. – 2016. – Т. 2. – С. 41-51.
146. Validation of a cataplexy questionnaire in 983 sleep-disorders patients / S. Anic-Labat, C. Guilleminault, H. C. Kraemer [et al.] // *Sleep*. – 1999. – Vol. 22. – №. 1. – P. 77-87.
147. Johns, M. The assessment of sleepiness in children and adolescents / M. Johns // *Sleep Biol Rhythms*. – 2015. – Vol. 13. –№. Suppl 1. – P. 97.
148. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk [et al.] // *Psychiatry research*. – 1989. – Vol. 28. – №.2. – P. 193-213.
149. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications / C. Iber, S. Ancoli-Israel, A. Chesson [et al.]. – Westchester, Illinois : American Academy of Sleep Medicine, 2007. – 59 p.
150. The clinical use of the MSLT and MWT / D. Arand, M. Bonnet, T. Hurwitz [et al.] // *Sleep*. – 2005. – Vol. 28. – №. 1. – P.123-144.
151. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test / M. R. Littner, C. Kushida, M. Wise [et al.] // *Sleep*. – 2005. – Vol. 28. – №. 1. – P.113-121.
152. Glantz, S. A. Primer of biostatistics (4th ed.)/ Glantz Stanton A. – New York : McGraw-Hill, Health Professions Division, 1997. – 473 с.
153. Социально-экономическое положение России 2023 // Федеральная служба государственной статистики : офиц. сайт. URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Doklad_2023.htm. Дата публикации: 01.2024
154. Normal polysomnography parameters in healthy adults: a systematic review and meta-analysis / M. I. Boulos, T. Jairam, T. Kendzerska [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2019. – Vol. 7. – №.6. – P. 533-543.
155. *Здравоохранение в России. 2023 : стат.сб.* / Росстат. – Москва, 2023. – 179 с.

156. Novelli, L. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen and Kales: effects on sleep scoring parameters of children and adolescents / L. Novelli, R. Ferri, O. Bruni // *Journal of sleep research*. – 2010. – Vol. 19. – №. 1p2. – P. 238-247.
157. Dahmen, N. Increased prevalence of obesity in narcoleptic patients and relatives / N. Dahmen, J. Bierbrauer, M. Kasten // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. – 2001. – Vol. 251. – P. 85-89.
158. Health-related quality of life in narcolepsy: A systematic review and meta-analysis / R. Tadrous, D. O'Rourke, D. Mockler [et al.] // *Journal of sleep research*. – 2021. – Vol. 30. – №. 6. – P. e13383.
159. Guilleminault, C. Controversies in the diagnosis of narcolepsy / C. Guilleminault, E. Mignot, M. Partinen // *Sleep*. – 1994. – Vol. 17. – №. Suppl_8. – P. S1-S6.
160. Rare case of late-onset narcolepsy type 1 / P. Kovalská, S. Dostálová, H. Machová [et al.] // *Case Reports in Neurology*. – 2021. – Vol. 12. – №. 3. – P. 428-432.
161. A rare presentation of narcolepsy with cataplexy after vaccines in a genetically susceptible elderly woman: a case report / R.K. Verma, V. Prasad, S. Rath [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – №. 6.
162. Chakravorty, S. S. Narcolepsy in the older adult: epidemiology, diagnosis and management / S. S. Chakravorty, D. B. Rye // *Drugs & aging*. – 2003. – Vol. 20. – P. 361-376.
163. Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups / M. L. Okun, L. Lin, Z. Pelin [et al.] // *Sleep*. – 2002. – Vol. 25. – №. 1. – P. 27-35.
164. Scammell, T. E. The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy / T. E. Scammell // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2003. – Vol. 53. – №. 2. – P. 154-166.
165. Frequencies and associations of narcolepsy-related symptoms: a cross-sectional study / L. J. Kim, F. M. Coelho, C. Hirotsu [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2015. – Vol. 11. – №. 12. – P. 1377-1384.
166. Narcolepsy / L. Barateau, F. Pizza, G. Plazzi [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2022. – Vol. 31. – №. 4. – P. e13631.
167. The clinical characteristics of cataplectic attack in narcolepsy type 1 / B. Huang, T. Xu, Z. Wang [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 77. – P. 261-269.
168. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy / A. Ponz, R. Khatami, R. Poryazova [et al.] // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2010. – Vol. 67. – №. 2. – P. 190-200.
169. Narcolepsy-cataplexy and loss of sphincter control / A. N. Vgontzas, S. E. Sollenberger, A. Kales [et al.] // *Postgraduate medical journal*. – 1996. – Vol. 72. – №. 850. – P. 493-494.

170. Risk of burn injury in patients with narcolepsy: a nationwide population-based cohort study / E.-T. Chang, C.-L. Lin, S.-F. Chen [et al.] // *Journal of Burn Care & Research*. – 2020. – Vol. 41. – №. 3. –P. 663-667.
171. Narcolepsy and risk of traumatic injury: a population-based matched cohort study / Y. Zheng, T. Fukasawa, S. Masuda [et al.] // *Journal of clinical sleep medicine*. – 2024. – Vol. 20. – №. 10. – P.1657-1662.
172. Narcolepsy treatment: pharmacological and behavioral strategies in adults and children / C. Franceschini, F. Pizza, E. Antelmi [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2020. – Vol. 24. – P. 615-627.
173. Полуэктов, М. Г. Сомнология и медицина сна : избранные лекции / М. Г. Полуэктов, Я. И. Левин. – Москва : Медфорум-е изд., 2013. – 432 с. – ISBN:978-5-91891-256-0
174. Presentation of narcolepsy after 40 / D. B. Rye, B. Dihenia, J. D. Weissman [et al.] // *Neurology*. – 1998. – Vol. 50. – №. 2. –P. 459-465.
175. Pubertal changes in daytime sleepiness / M. A. Carskadon, K. Harvey, P. Duke [et al.] // *Sleep*. – 1980. – Vol. 2. – №. 4. – P.453-460.
176. ADHD in narcolepsy: a closer look at prevalence and ties / J. Ren, X. Zhao, C. Su [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2024. – Vol. 156. – P. 105471.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Швейцарская шкала нарколепсии

Ответьте на заданные вопросы используя 5-бальную шкалу, где 1 – никогда, 2 – редко, 3 – иногда, 4 – часто и 5 – почти всегда:

1. Как часто у Вас случаются проблемы с засыпанием? (невозможность заснуть)
2. Как часто Вы чувствуете себя разбитым или невыспавшимся по утрам? (ощущение разбитости по утрам)
3. Как часто Вы спите в течение дня? (дневной сон)
4. Как часто у Вас возникали слабость/подгибание коленей на фоне сильных эмоций (смех, счастье, злость)? (потеря устойчивости в коленях во время катаплексии)
5. Как часто у Вас отвисала нижняя челюсть на фоне сильных эмоций (смех, счастье, злость)? (отвисание нижней челюсти во время катаплексии)

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Эпвортская шкала сонливости

Таблица Б.1 – Эпвортская шкала сонливости

Ф. И. О.: _____ Сегодняшняя дата: _____ Ваш возраст (лет): _____ Ваш пол (мужской — М, женский — Ж): _____	
Какова вероятность того, что Вас потянет вздремнуть или Вы уснете в нижеуказанных ситуациях (в отличие от чувства просто усталости)? Этот вопрос относится к Вашему обычному образу жизни в последнее время. Даже если в последнее время Вы не делали что-либо из перечисленного, подумайте, как эти действия могли бы на Вас повлиять.	
Используйте следующую шкалу при выборе наиболее подходящего ответа (числа) для каждой ситуации: 0 = никогда бы не было сонливости; 1 = небольшая вероятность сонливости; 2 = умеренная вероятность сонливости; 3 = высокая вероятность сонливости. Важно, чтобы Вы ответили на каждый вопрос как можно точнее.	
Ситуации	Вероятность сонливости (от 0 до 3)
Вы сидите и читаете	
Вы смотрите телевизор	
Вы просто сидите в общественном месте (например, в театре или на встрече)	
Вы едете в машине как пассажир в течение часа без перерыва	
Вы ложитесь отдохнуть днем, когда позволяют обстоятельства	
Вы сидите и разговариваете с кем-либо	
Вы спокойно сидите после обеда, не употребляя алкоголя	
Вы едете в машине и останавливаетесь в пробке на несколько минут	

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Улланлиннская шкала нарколепсии

Таблица В.1 – Улланлиннская шкала нарколепсии

У Вас когда-нибудь возникали внезапно один из следующих симптомов, когда Вы испытывали чувство страха, злости, радости или в волнительной ситуации?					
1. Подкашивание колен	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
2. Свисание челюсти	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
3. Слабость мышц шеи	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
4. Полная потеря тонуса мышц	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
Вы часто непреднамеренно засыпаете днём?					
1. Во время привычных занятий	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
2. Во время чтения	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
3. В путешествии	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
4. Во время монотонной работы	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
5. Во время еды	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
6. В других ситуациях	Никогда	1-5 раз за всю жизнь	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день / почти каждый день
Насколько быстро вы засыпаете после того, как ложитесь спать?					
-	>40 минут	31-40 минут	21-30 минут	10-20 минут	<10 минут
Вы часто спите в дневное время?					
-	Никогда	Мне бы хотелось, но нет возможности	2 и менее раз в неделю	3-5 раз в неделю	Каждый день / почти каждый день

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Стэнфордская шкала нарколепсии

Таблица Г.1 – Стэнфордская шкала нарколепсии

1-21. Испытываете ли вы в настоящий момент или испытывали ли вы когда-либо эпизоды мышечной слабости в ногах и/или подгибание коленей в следующей ситуации	
При смехе?	ДА/НЕТ
При злости?	ДА/НЕТ
При эмоциональном возбуждении?	ДА/НЕТ
При удивлении?	ДА/НЕТ
При мысли о радостном моменте?	ДА/НЕТ
При мысли об эмоциональном событии?	ДА/НЕТ
Когда вам нужно дать быстрый короткий вербальный ответ в шуточной ситуации?	ДА/НЕТ
При смущении?	ДА/НЕТ
Когда вы наказываете детей?	ДА/НЕТ
При половом акте?	ДА/НЕТ
При физических (атлетических) упражнениях?	ДА/НЕТ
После физических (атлетических) упражнений?	ДА/НЕТ
Когда вы в приподнятом настроении?	ДА/НЕТ
Когда вы испытываете стресс?	ДА/НЕТ
Когда вы испуганы?	ДА/НЕТ
Когда вы напряжены?	ДА/НЕТ
Когда вы играете в эмоционально-веселые игры?	ДА/НЕТ
При романтических мыслях и в романтической ситуации?	ДА/НЕТ
Когда вы рассказываете или вам кто-то рассказывает шутку?	ДА/НЕТ
При сильном эмоциональном воздействии?	ДА/НЕТ
При других причинных (если имеются у пациента)?	ДА/НЕТ
22. Укажите ниже два номера наиболее распространенных ситуаций указанных выше, которые сопровождаются эпизодами мышечной слабости в ногах и/или подгибанием коленей.	
Используйте такой же формат ответа на вопросы 24, 25, 26, 28, 29.	
23. Какое утверждение лучше всего описывает эти эпизоды мышечной слабости в ногах и/или коленях?	<input type="checkbox"/> всегда возникают с двух сторон <input type="checkbox"/> всегда возникают с одной стороны <input type="checkbox"/> могут возникать как с двух, так и, с одной стороны
24. Испытывали ли вы когда-либо отвисание или падение нижней челюсти в течение какой-либо из указанных ситуаций (1-21)? Если ответ ДА, то укажите ниже два номера наиболее распространенных ситуаций, указанных выше (1-21), которые сопровождаются отвисанием или падением нижней челюсти.	ДА/НЕТ
25. Испытывали ли вы когда-либо внезапное падение головы и/или плеч в течение какой-либо из указанных ситуаций (1-21)? Если ответ ДА, то укажите ниже два номера наиболее распространенных ситуаций указанных выше (1-21), которые сопровождаются падением головы и/или плеч.	ДА/НЕТ

Продолжение таблицы Г.1

<p>26. Вы когда-либо внезапно роняли предметы из ваших рук(кистей) или чувствовали слабость в руках в течение какой-либо из указанных ситуаций (1-21)?</p> <p>Если ответ ДА, то укажите ниже два номера наиболее распространенных ситуаций указанных выше (1-21), которые сопровождаются этим.</p>	ДА/НЕТ
<p>27. Какое утверждение лучше всего описывает эти эпизоды мышечной слабости в кистях и руках?</p>	<p>_____ всегда возникают с двух сторон</p> <p>_____ могут возникать как с двух, так и с одной стороны</p> <p>_____ всегда возникают с одной стороны</p>
<p>28. Становилась ли ваша речь смазанной в течение какой-либо из указанных ситуаций (1-21)?</p> <p>Если ответ ДА, то укажите ниже два номера наиболее распространенных ситуаций указанных выше (1-21), которые сопровождаются смазанной речью.</p>	ДА/НЕТ
<p>29. Случалось ли когда-либо, что вы падали на пол(землю) и были не в состоянии двигаться(парализованы) в течение какой-либо из указанных ситуаций (1-21)?</p> <p>Если ответ ДА, то укажите ниже два номера наиболее распространенных ситуаций указанных выше (1-21), которые сопровождаются этим.</p>	ДА/НЕТ
<p>Если вы ответили НЕТ на все указанные вопросы, то на следующие вопросы можете не отвечать.</p>	
<p>30. Если вы ответили ДА на любой из вышеуказанных вопросов, то укажите ниже 3 ситуации (1-21) которые наиболее вероятно вызовут эпизод мышечной слабости и приведите пример такой ситуации в каждом случае.</p> <p>А. _____ (наиболее вероятная ситуация). Пример ситуации _____</p> <p>В. _____ (вторая наиболее вероятная). Пример ситуации _____</p> <p>С. _____ (третья наиболее вероятная). Пример ситуации _____</p>	
<p>31. Как долго обычно длиться мышечная слабость или парез?</p>	<p>_____ 5-30 секунд</p> <p>_____ 30 секунд-2 минуты</p> <p>_____ 2 минуты- 10 минут</p> <p>_____ более 10 минут</p>
<p>32. Как часто у вас бывает эти приступы мышечной слабости?</p>	<p>_____ 1 и более раз в день</p> <p>_____ несколько раз в неделю</p> <p>_____ 1 раз в неделю</p> <p>_____ 1 раз в месяц</p> <p>_____ 1 раз в год или меньше</p>
<p>На вопросы 33-41 укажите ответ, наиболее подходящий к возникающим у вас эпизодам мышечной слабости.</p>	
<p>33. Можете ли вы слышать в течение эпизода мышечной слабости?</p>	<p>_____ всегда</p> <p>_____ иногда</p> <p>_____ редко</p> <p>_____ никогда</p> <p>_____ не уверен(-а)</p>

Продолжение таблицы Г.1

34. Можете ли вы видеть в течение эпизода мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> всегда <input type="checkbox"/> иногда <input type="checkbox"/> редко <input type="checkbox"/> никогда <input type="checkbox"/> не уверен(-а)
35. Бывает ли у вас размытое зрение в течение эпизода мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> всегда <input type="checkbox"/> иногда <input type="checkbox"/> редко <input type="checkbox"/> никогда <input type="checkbox"/> не уверен(-а)
36. Бывают ли у вас сновидения в течение эпизода мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> всегда <input type="checkbox"/> иногда <input type="checkbox"/> редко <input type="checkbox"/> никогда <input type="checkbox"/> не уверен(-а)
37. Засыпаете ли вы в течение эпизода мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> всегда <input type="checkbox"/> иногда <input type="checkbox"/> редко <input type="checkbox"/> никогда <input type="checkbox"/> не уверен(-а)
38. Бывает ли, что вы отпускаете мочу в течение эпизода мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> всегда <input type="checkbox"/> иногда <input type="checkbox"/> редко <input type="checkbox"/> никогда <input type="checkbox"/> не уверен(-а)
39. Бывает ли дефекация в течение эпизода мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> всегда <input type="checkbox"/> иногда <input type="checkbox"/> редко <input type="checkbox"/> никогда <input type="checkbox"/> не уверен(-а)
40. Теряете ли вы сознание в течение эпизода мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> всегда <input type="checkbox"/> иногда <input type="checkbox"/> редко <input type="checkbox"/> никогда <input type="checkbox"/> не уверен(-а)
41. Бывает ли у вас возможность сесть или держаться за что-либо чтобы прервать падение в течение эпизода мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> всегда <input type="checkbox"/> иногда <input type="checkbox"/> редко <input type="checkbox"/> никогда <input type="checkbox"/> не уверен(-а)
42. Сколько вам было лет, когда вы впервые испытали указанные эпизод мышечной слабости?	
43. Можете ли вы утверждать, что мышечная слабость была более выражена и часта в определенном возрасте/возраст пика? Если ответ НЕТ, перейдите к вопросу 45.	ДА/НЕТ
44. Если ответ на предыдущий вопрос ДА, то укажите возраст (пика)?	

Продолжение таблицы Г.1

45. Как давно был ваш последний эпизод мышечной слабости?	<input type="checkbox"/> в течение последних суток <input type="checkbox"/> в течение последней недели <input type="checkbox"/> в течение последнего месяца <input type="checkbox"/> в течение последнего года <input type="checkbox"/> боле года назад
46. Если вы больше не испытываете подобных эпизодов мышечной слабости, то укажите возраст, в котором они прекратились?	
47. Если вы больше не испытываете подобных эпизодов мышечной слабости, то укажите почему они прошли по вашему мнению?	
48. У вас когда-нибудь была травма или другое серьезное последствие в результате эпизода мышечной слабости? Если ответ ДА, то опишите.	ДА/НЕТ
49. Случались ли этим приступы мышечной слабости в присутствии других людей. Если ответ ДА, то отметьте свидетеля приступа: <input type="checkbox"/> член семьи <input type="checkbox"/> знакомый <input type="checkbox"/> незнакомец <input type="checkbox"/> друг <input type="checkbox"/> терапевт	ДА/НЕТ
50. Внизу расположен список лекарств, которые применяются для лечения эпизодов мышечной слабости и других нарушений сна. Укажите эффект на эпизоды мышечной слабости напротив препаратов, которые вы принимали. В пустом месте укажите лекарства, которые не указаны, но которые вы принимали для лечения эпизодов мышечной слабости и опишите их эффект. Укажите препараты, которые вы использовали для лечения других медицинских проблем, но которые повлияли на эпизоды мышечной слабости и укажите как.	Амфетамины Метамфетамины (Дезоксин) Метилфенидат (Рилатин) Пемолин (Цилерт) Кломипрамин (Анафринил) Протриптилин (Вивактил) Имипрамин (Тофранил) Дезипрамин (Дезирел) Флуоксетин (Прозак)
51. Если какой-то из указанных выше препаратов оказал положительный эффект и вы позже прекратили прием этого препарата, укажите внизу каждый такой отмененный препарат и причину отмены.	

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Эпвортская шкала сонливости, адаптированная для детей и подростков

Таблица Д.1 – Эпвортская шкала сонливости, адаптированная для детей и подростков

Иногда ты можешь почувствовать себя уставшим, и тебе может захотеться спать днём.	
Если такое случается с тобой, выбери наиболее подходящий ответ и укажи соответствующий балл для следующих ситуаций: 0 = никогда не хочется спать; 1 = иногда хочется спать; 2 = часто хочется спать; 3 = всегда хочется спать.	
Ситуация	Балл
1. Когда ты спокойно сидишь и читаешь, рисуешь или пишешь	
2. Когда ты смотришь телевизор	
3. Когда ты играешь в видео- или компьютерную игру	
4. Когда ты играешь на улице с друзьями	
5. Когда ты едешь в машине или поезде дольше 1 часа	
6. В классе с утра	
7. В классе после школьного завтрака	
8. На перемене в школе	
9. По воскресеньям, если ты приляжешь отдохнуть	
10. Утром, когда ты проснулся	
Суммарный балл =	

ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Питтсбургский опросник качества сна

ПИТТСБУРГСКИЙ ОПРОСНИК НА ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНДЕКСА КАЧЕСТВА СНА (PSQI)

Имя _____ Фамилия _____

Дата _____ Дата рождения _____

Инструкции:

Следующие вопросы касаются Вашего сна в течение прошедшего МЕСЯЦА. Ваши ответы должны отражать наиболее подходящую ситуацию для большинства дней и ночей за прошедший месяц. Пожалуйста, ответьте на все вопросы.

1. В какое время Вы обычно ложились спать в течение последнего месяца?
ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ОТХОДА КО СНУ _____
2. Сколько времени (минут) Вам обычно требовалось, чтобы заснуть (в течение последнего месяца)?
КОЛИЧЕСТВО МИНУТ _____
3. В какое время Вы обычно просыпались в течение последнего месяца?
ОБЫЧНОЕ ВРЕМЯ ПОДЪЕМА _____
4. Сколько часов в среднем Вы спали за ночь в течение последнего месяца? (количество часов может отличаться от количества времени, проведенного в постели).
КОЛИЧЕСТВО ЧАСОВ СНА ЗА НОЧЬ _____

Для каждого из оставшихся вопросов выберите один наиболее подходящий ответ. Пожалуйста, ответьте на *все* вопросы.

5. В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы...

(а) не могли уснуть в течение 30 минут

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(б) просыпались в середине ночи или под утро

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(в) были вынуждены вставать, чтобы воспользоваться ванной комнатой

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(г) не могли свободно дышать

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(д) кашляли или громко храпели

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(е) чувствовали, что холодно

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(ж) чувствовали, что жарко

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(з) видели плохие сны

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(и) испытывали боль

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(к) Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите _____

Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины?

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

Рисунок Е.1 – Первая страница Питтсбургского опросника качества сна

6. Как бы Вы охарактеризовали качество Вашего сна за последний месяц?

Очень хорошее	<input type="checkbox"/>
Достаточно хорошее	<input type="checkbox"/>
Скорее плохое	<input type="checkbox"/>
Очень плохое	<input type="checkbox"/>

7. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть?

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

8. Как часто за прошедший месяц Вам было сложно оставаться бодрствующим во время вождения автомобиля, после приема пищи или в процессе социальной деятельности?

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

9. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела?

Совсем не сложно	<input type="checkbox"/>
Лишь чуть-чуть сложно	<input type="checkbox"/>
Несколько сложно	<input type="checkbox"/>
Очень сложно	<input type="checkbox"/>

10. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате?

Нет, проживаю один(на) в комнате	<input type="checkbox"/>
Партнер /сосед живут в другой комнате	<input type="checkbox"/>
Партнер /сосед в той же комнате, в другой постели	<input type="checkbox"/>
Делим одну постель (с партнером)	<input type="checkbox"/>

11. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были...**(а) Громкий храп.**

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(б) Длительные задержки дыхания во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(в) Подергивания ногами во время сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(г) Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна.

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

(д) Другие проявления беспокойства во время Вашего сна: пожалуйста, опишите

Ни разу в течение последнего месяца <input type="checkbox"/>	Менее, чем один раз в неделю <input type="checkbox"/>	Один или два раза в неделю <input type="checkbox"/>	Три или более раз в неделю <input type="checkbox"/>
--	---	---	---

Рисунок Е.2 – Вторая страница Питтсбургского опросника качества сна

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Протокол опроса по стратегиям преодоления

Таблица Ж.1 – Протокол опроса по стратегиям преодоления

Оцените стратегии преодоления из перечисленных по 10-бальной шкале в зависимости от их эффективности.	
Стратегия №1 Исключить депривацию ночного сна. Четкий регулярный режим сна и бодрствования	Балл _____
Стратегия №2 Техники мышечного расслабления перед ночным сном	Балл _____
Стратегия №3 Практикуете ли вы запланированные засыпания днем? Если да, то сколько раз и по сколько минут?	Балл _____
Стратегия №4 Стараетесь ли вы ограничивать прием каких-либо продуктов? Если да, какие именно? (исключить алкоголь, сладкое, анксиолитики, гистаминергические, пролонгированные снотворные)	Балл _____
Стратегия №5 Работаете ли вы с психологом или психотерапевтом? Если да, как повлияло на ваши симптомы? Какие методики?	Балл _____
Стратегия №6 Получаете ли вы подтверждение необходимости установления индивидуального режима работы или учебы (инвалидность, справка уменьшение объема работы, справка на учебу с облегчением режима) и т.д.	Балл _____
Стратегия №7 Получаете ли вы поддержку со стороны семьи в установлении индивидуального режима сна и бодрствования	Балл _____