



Возрастные аспекты проявлений нарколепсии в российской популяции

А.С. Куц, М.Г. Полуэктов, к.м.н., доц.

Адрес для переписки: Александр Сергеевич Куц, dralexanderkuts@gmail.com

Для цитирования: Куц А.С., Полуэктов М.Г. Возрастные аспекты проявлений нарколепсии в российской популяции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (33): 50–53.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-33-50-53

Нарколепсия – редкое заболевание, встречается как у детей, так и у взрослых и обычно начинается в раннем возрасте. Нередко проходит много лет, прежде чем устанавливается адекватный диагноз. Задержка с постановкой диагноза может быть связана с изменчивостью симптомов в детском возрасте, недостаточным ознакомлением с симптомами заболевания или соответствующим методом диагностики. Представлены результаты ретроспективного исследования пациентов с нарколепсией разного возраста, которые позволят расширить понимание клинических особенностей заболевания у взрослых и детей и возможностей выявления нарколепсии в России.

Ключевые слова: сон, нарколепсия, катаплексия, возраст, взрослые, дети, задержка диагностики

Введение

Нарколепсия – хроническое нейродегенеративное заболевание, обусловленное нарушением регуляции цикла «сон – бодрствование» на фоне орексиновой недостаточности в головном мозге [1]. Обязательным симптомом заболевания является избыточная дневная сонливость (ИДС). Не менее важный, специфичный для данного заболевания, но не всегда регистрируемый другой симптом, – катаплексия [2]. Нарколепсию подразделяют на два типа в зависимости от наличия или отсутствия катаплексии: тип I (с катаплексией) и тип II (без катаплексии) [3]. Катаплексия выражается в приступах внезапной мышечной слабости вплоть до генерализованной потери мышечного тонуса, которые могут провоцироваться эмоциями. К другим важным проявлениям нарколепсии, которые вместе с ИДС и катаплексией образуют нарколептическую пентаду [4], относят гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации, сонный паралич и нарушение ночного сна.

Помимо клинической картины для постановки диагноза выполняются тесты: полисомнография (ПСГ), множественный тест латенции сна (МТЛС) или

определение уровня ликвора в цереброспинальной жидкости [5, 6]. Поскольку последний в России не проводится, нейрофизиологические методы считаются ключевыми для верификации диагноза.

Целью настоящего исследования было выявление потенциальных клинических паттернов или подсказок для врача при работе с разными возрастными группами пациентов с жалобами на повышенную сонливость при первичном приеме. Ретроспективно были проанализированы демографические, клинические и нейрофизиологические особенности взрослых и детей с нарколепсией на основании базы данных Российской группы по изучению нарколепсии (сайт сообщества <http://rnape-ru.lgb.ru>). Большинство пациентов, как взрослых, так и детей, страдали нарколепсией типа I. В группу взрослых вошло 108 пациентов, в группу детей – 29.

Для описания непрерывных переменных с нормальным распределением использовались средние значения и стандартное отклонение. При другом типе распределения применялись значения медианы с межквартильным размахом. Непрерывные переменные с нормальным распределением сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, с распределением,



отличающимся от нормального, – U-критерия Манна – Уитни, дискретных переменных – критерия Краскела – Уоллиса/Пирсона χ^2 в соответствии с методикой, описанной S. Glantz [7]. О достаточном уровне достоверности различий говорили при $p < 0,05$.

Клинико-anamнестические отличия

В когорте взрослых представленность мужчин (53,3%) и женщин (46,7%) была сопоставимой. Средний возраст больных составил 38,1 (14,1) года. Средний индекс массы тела (ИМТ) – 28,5 (6,5) кг/м². У 90,5% взрослых пациентов была диагностирована нарколепсия типа I. Пациенты характеризовались преимущественно началом заболевания в подростковом и молодом возрасте, часто с одновременным появлением катаплексии и ИДС. В 75% случаев вначале возникал только один симптом (ИДС или катаплексии), второй присоединялся в течение года или ранее. В большинстве случаев длительность заболевания на момент начала исследования составляла менее 15 лет. Более половины (57,9%) пациентов страдали ежедневными приступами катаплексии, а около трети (34,2 %) имели приступы не реже одного раза в неделю вплоть до ежедневных. У 78% пациентов имели место гипнагогические или гипнопомпические галлюцинации, у 86,6% – эмоциональные триггеры катаплексии, причем положительных провокаторов было больше, чем отрицательных. Продолжительность ночного сна в выходные дни превышала таковую в будни. 95,6% пациентов засыпали днем, спали обычно не более часа, причем дневной

сон в 78% случаев оказывал восстанавливающее действие. Общая продолжительность ночного сна в среднем составила 10,6 (2,5) часа.

В когорте пациентов детского возраста насчитывалось 62,1% мальчиков и 37,9% девочек, средний возраст – 13,2 (3,6) года, средний ИМТ – 24,4 (5,6) кг/м². Как и у взрослых, у подавляющего большинства (96,6%) педиатрических пациентов диагностирована нарколепсия типа I. Начало заболевания приходилось в основном на младшие и средние классы. Катаплексия и ИДС чаще возникали одновременно, при этом большинство (88,5%) приступов катаплексии случались ежедневно или не реже одного раза в неделю. Почти все пациенты признавали наличие эмоциональных триггеров катаплексии, многие из которых были положительными. У детей галлюцинации и сонный паралич присутствовали относительно редко – 48,3 и 25% соответственно, а все симптомы пентады нарколепсии встречались реже, чем у взрослых. 82,4% пациентов засыпали днем, продолжительность их сна составляла в среднем один час, причем лишь 40% отмечали восстанавливающий эффект сна. Общая продолжительность ночного сна в среднем составила 11 (2,5) часов. Можно сделать вывод, что у взрослых пациентов присутствует больше клинических симптомов нарколепсии (сонный паралич, гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации) и, несмотря на меньшее количество дневных засыпаний, их эффективность оказывается более высокой.

Особенности клинической картины нарколепсии у пациентов детского и взрослого возраста представлены в табл. 1.

Таблица 1. 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, М (sd)	9,2 (3,3)	26,8 (13,9)	10,56	< 0,001
Длительность заболевания, лет, М (sd)	2,5 (1,8)	11,4 (9,2)	8,31	< 0,001
Возраст появления избыточной дневной сонливости, лет, М (sd)	8,4 (3)	26,4 (14)	10,06	< 0,001
Возраст появления катаплексии, лет, М (sd)	8,7 (3,1)	28,1 (13,8)	10,41	< 0,001
Задержка диагностики, лет, М (sd)	3,3 (3,3)	6,8 (7)	2,41	0,022
Частота приступов катаплексии, абс. (%):			8,22	0,004
■ более 1 приступа в год, но менее 1 в месяц	0 (0)	4 (5,3)		
■ более 1 приступа в месяц, но менее 1 в неделю	0 (0)	2 (2,6)		
■ более 1 приступа в неделю, но не каждый день	3 (11,5)	26 (34,2)		
■ каждый день	23 (88,5)	44 (57,9)		
Длительность периода, разделяющего ИДС и катаплексию, лет, М (sd)	0,3 (0,6)	1,9 (4,3)	3,2	0,002
Наличие сонного паралича, абс. (%)	7 (25)	56 (61,6)	10,1	0,002
Наличие гипнагогических/гипнопомпических галлюцинаций, абс. (%)	14 (48,3)	71 (78)	8,03	0,005
Наличие всех симптомов нарколептической пентады, абс. (%)	2 (8%)	35 (38,5%)	7,03	0,008
Длительность ночного сна в выходные дни, ч, М (sd)	9,5 (1,3)	8,6 (2,1)	-2,22	0,035
Продолжительность дневных засыпаний, мин, М (sd)	50,6 (23,3)	31,4 (30,5)	-2,56	0,02
Эффективность дневных засыпаний, абс. (%)	6 (40)	67 (75,3)	6,04	0,014

Примечание. М (sd) – среднее значение и стандартное отклонение. t/ χ^2 – показатели распределения (t-тест или χ^2) в зависимости от типа переменной.

**Отличия нейрофизиологических показателей**

В группе взрослых данные ночной ПСГ были доступны только для 71 пациента (44 (62%) мужчины), а результаты МТЛС – для 56 взрослых (33 (58,9%) мужчин). В педиатрической популяции ночная ПСГ выполнена 25 пациентам (18 (72%) мальчиков), МТЛС – 29 (18 (62,1%) мальчиков). Данные ПСГ взрослых и детей представлены в табл. 2.

У взрослых пациентов наблюдалась более высокая частота случаев SOREMP, чем у детей. В то же время у детей отмечался более короткий период засыпания. При сравнении результатов МТЛС у взрослых и детей достоверных различий выявлено не было.

Проблемы диагностики

Диагностика нарколепсии практически у всех пациентов была несвоевременной и занимала в среднем 6,8 (7) года (Me [Q1; Q3], 6 [2; 9] лет, размах 0–32), что отражает низкую осведомленность врачебного сообщества об этом заболевании. Тем не менее наши данные значительно ниже аналогичных результатов, полученных в других подобных исследованиях (около 15 лет) [8, 9]. У педиатрических пациентов период до постановки окончательного диагноза был меньше, чем у взрослых, – 3,3 (3,3) и 6,8 (7) года соответственно. Частота приступов катаплексии была более высокой, что подтверждено и другими исследователями [10]. Период, разделяющий появление ИДС и катаплексии при возникновении заболевания, в детском возрасте приближался к нулю, то есть ИДС и катаплексия возникали почти одновременно, в отличие от пациентов, у которых заболевание начиналось в зрелом возрасте. У взрослых заболевание обычно дебютировало с ИДС, эпизоды катаплексии присоединялись более чем через год.

Обсуждение

Некоторые из обнаруженных нами отличий могут быть обусловлены особенностями выборки. Сказанное касается таких переменных, как возраст дебюта

заболевания, его длительность, возраст проявления ИДС и катаплексии, которые в детской популяции оказались ниже, чем во взрослой. Объяснение достаточно простое: педиатрические пациенты еще не прожили достаточно долго, чтобы состязаться по этим показателям со взрослыми. Однако необходимо отметить, что результаты нашего исследования, касающиеся возраста дебюта заболевания, коррелируют с международными данными, указывающими на два пика заболеваемости – в 10–15 и 25–35 лет [2, 11].

Отличия по таким характеристикам, как частота приступов катаплексии и длительность периодов, разделяющих ИДС и катаплексию, также можно объяснить социологическими (особенности поведения, связь с занятостью, наличие внешнего контроля), а не медицинскими факторами. Родители быстрее обращали внимание на необычное поведение детей, когда изменялся их привычный режим дня из-за сонливости. Особую настороженность вызывали внезапные приступы мышечной слабости. Соответственно родители быстрее обращались к врачам для постановки диагноза. Повышенная частота катаплексии в детской популяции отмечалась и в других исследованиях [9, 12].

Возрастными особенностями ночного сна и трудовой занятостью обусловлены также различия в продолжительности ночного и дневного сна у взрослых и детей с нарколепсией, даже если не принимать во внимание факторы, относящиеся к самому заболеванию. Высокие продолжительность и эффективность дневных засыпаний у взрослых могут свидетельствовать о воздействии социальных условий: взрослые в большей степени, чем дети, чувствуют восстанавливающий эффект дневного сна. Взрослые нуждаются в этом эффекте для продолжения деятельности, но из-за дневной занятости не могут позволить себе спать долго. Похожие данные получены S. Kotagal (1996) и M.J. Challamel и соавт. (1994) в исследованиях с относительно большими выборками пациентов [13, 14].

Тем не менее с точки зрения патофизиологии данного заболевания некоторые клинические отличия (сонный паралич, галлюцинации, повышенная эффективность засыпаний) могут объясняться и его большей продолжительностью у взрослых, что позволяет «развернуться» всем основным проявлениям вплоть до типичной картины нарколептической пентады [15]. И наоборот: резкое снижение выработки орексина и отсутствие компенсации со стороны других активирующих мозговых систем в дебюте заболевания приводят к более тяжелым проявлениям недостаточности контроля ФБС в виде частых катаплексий, а также более тяжелой гиперсомнии (длительность «атак сна» и их низкий восстанавливающий эффект), которые чаще присутствуют у детей в связи с объективно меньшей длительностью заболевания, чем у взрослых [10].

Определенную роль в длительном персистировании симптомов заболевания с замедлением постановки диагноза у взрослых играет применение

Таблица 2. Сравнение показателей ночного сна у пациентов с нарколепсией детского и взрослого возраста по данным полисомнографии, Me [Q1, Q3]

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
Латентность 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
Представленность стадии I, %	4 [2,8; 5,3]	4,4 [2,3; 8,9]	0,57
Представленность стадии II, %	453,5 [39; 54,4]	45 [40,7; 55,8]	0,72
Длительность стадии III, %	19,8 [16,7; 24,3]	16,9 [9,6; 22,9]	0,16
Латентность ФБС, мин	7,5 [4,2; 89,2]	9 [2,2; 85,5]	0,49
Наличие SOREMP, абс. (%)	0 (0)	22 (71)	0,026
Представленность ФБС, %	27,5 [19,8; 32,2]	19,5 [15,5; 26,1]	0,07
ИАГ, эпизод в 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

Примечание. ФБС – фаза быстрого сна. ИАГ – индекс апноэ-гипопноэ. SOREMP – Sleep Onset Rapid Eye Movement periods – периоды с ранним началом ФБС.



ими стратегий преодоления (копинг-стратегий) дневной сонливости и приступов катаплексии. Они прибегают к восстанавливающему короткому дневному сну для уменьшения ИДС и начинают использовать стратегии подавления/контроля эмоций для предотвращения приступов катаплексии. Списывая это на перегрузку нервной системы, они долгое время не обращаются к врачу. Похожие различия в скорости постановки диагноза у взрослых и детей наблюдались в исследовании Европейской нарколептической сети [9]. Возрастные особенности ПСГ и МТЛС при нарколепсии в целом требуют более тщательного изучения [9]. При сравнении двух групп мы не обнаружили достоверных различий данных МТЛС, которые

были ранее продемонстрированы в других исследованиях [16]. Сокращение латентности ночного сна, по данным ПСГ, у детей в отсутствие SOREMP может быть обусловлено более высокой активностью гомеостатического драйва сна, зависящего от возраста, а не от самого заболевания [17]. Клиническая картина нарколепсии у взрослых характеризуется большей полиморфностью симптоматики, в то время как у детей она представлена более тяжелыми приступами катаплексии. Нейрофизиологические различия минимальны и, вероятно, отражают возрастные изменения механизмов регуляции сна. Взрослые эффективнее используют стратегии преодоления проявлений данного заболевания. *

Литература

1. Nishino S. Clinical and neurobiological aspects of narcolepsy. *Sleep Med.* 2007; 8 (4): 373–399.
2. Bassetti C.L.A., Adamantidis A., Burdakov D., et al. Narcolepsy – clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Neurol.* 2019; 15 (9): 519–539.
3. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
4. Вейн А.М. Гиперсомнический синдром. М.: Медицина, 1966.
5. Mignot E., Lammers G.J., Ripley B., et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. *Arch. Neurol.* 2002; 59 (10): 1553–1562.
6. Ruoff C., Rye D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality. *Curr. Med. Res. Opin.* 2016; 32 (10): 1611–1622.
7. Glantz S.A. *Primer of biostatistics*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division, 1997.
8. Morrish E., King M., Smith I., Shneerson J. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy. *Sleep Med.* 2004; 5 (1): 37–41.
9. Luca G., Haba-Rubio J., Dauvilliers Y., et al. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study. *J. Sleep Res.* 2013; 22 (5): 482–495.
10. Rocca F.L., Pizza F., Ricci E., Plazzi G. Narcolepsy during childhood: an update. *Neuropediatrics.* 2015; 46 (3): 181–198.
11. Dauvilliers Y., Montplaisir J., Molinari N., et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology.* 2001; 57 (11): 2029–2033.
12. Rye D.B., Dihenia B., Weissman J.D., et al. Presentation of narcolepsy after 40. *Neurology.* 1998; 50 (2): 459–465.
13. Kotagal S. Narcolepsy in children. *Semin. Pediatr. Neurol.* 1996; 3 (1): 36–43.
14. Challamel M.J., Mazzola M.E., Nevsimalova S., et al. Narcolepsy in children. *Sleep.* 1994; 17 (8 Suppl): 17–20.
15. Pizza F., Franceschini C., Peltola H., et al. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain.* 2013; 136 (Pt 12): 3787–3795.
16. Young D. Narcolepsy in a pediatric population. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1988; 142 (2): 210–213.
17. Carskadon M.A., Harvey K., Duke P., et al. Pubertal changes in daytime sleepiness. *Sleep.* 1980; 2 (4): 453–460.

Age-Related Aspects of Manifestations of Narcolepsy in the Russian Population

A.S. Kuts, M.G. Poluektov, PhD, Assoc. Prof.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Aleksandr S. Kuts, dralexanderkuts@gmail.com

Narcolepsy is a rare disease affecting both children and adults and starting usually at early age. The diagnostic delay is often many years and may be caused by variability of symptoms in childhood and low awareness of the disease or approved diagnostic methods. This article demonstrates the results of a retrospective study of narcolepsy patients in different ages presented in order to improve understanding of the narcolepsy clinical features in adults and children and clarify diagnosis of narcolepsy in Russia.

Keywords: *sleep, narcolepsy, cataplexy, age, adults, children, delayed diagnosis*