

УДК 616.8–009.836.12-07-02

Клинический случай

## К ВОПРОСУ ОБ ЭТИОЛОГИИ, КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ И ДИАГНОСТИКЕ СИНДРОМА КЛЕЙНЕ–ЛЕВИНА

**О. В. Ульянова** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, доцент кафедры психиатрии и неврологии института дополнительного профессионального образования, кандидат медицинских наук; **В. А. Куташов** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, заведующий кафедрой психиатрии и неврологии института дополнительного профессионального образования, профессор, доктор медицинских наук.

## REVISITING OF ETIOLOGY, CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSIS OF THE KLEINE–LEVIN SYNDROME

**O. V. Ulyanova** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Department of Psychiatry and Neurology Institute of Additional Professional Education, Assistant Professor of Psychiatry and Neurology, Candidate of Medical Sciences; **V. A. Kutashov** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko, Department of Psychiatry and Neurology Institute of Additional Professional Education, Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

**Ульянова О. В., Куташов В. А.** К вопросу об этиологии, клинической картине и диагностике синдрома Клейне — Левина. Саратовский научно-медицинский журнал 2017; 13 (1): 181–187.

**Цель:** обратить внимание специалистов на синдром Клейне — Левина (СКЛ), редкое, малоизученное заболевание не только в России, но и во всем мире. Проанализировано наблюдение пациентки М. 23 лет с синдромом Клейне — Левина. СКЛ относится к группе рекуррентных гиперсомний и характеризуется долгими приступами сна, продолжающимися в среднем 10–14 суток, с императивным началом и трудностью пробуждения. Во время приступов сна наблюдается необычное поведение пациентов: гиперфагия; гиперсексуальность у лиц мужского пола; раздражительность, двигательное беспокойство, нарушение психической деятельности; агрессия; ощущение нереальности всего происходящего; спутанность сознания, галлюцинаторные эпизоды и депрессии у лиц женского пола. Во время бодрствования отмечается дисфория, эмоциональное оупление, снижение памяти. Синдром развивается в 4 раза чаще у мужчин, чем у женщин, в возрасте 12–25 лет. Этиологические факторы: опухоли головного мозга, ЧМТ, нарушения обмена веществ, острые инфекционные заболевания с лихорадкой. Часто развитию синдрома предшествует гипертермия и гипоталамо-гипофизарная дисфункция. В статье обсуждены вопросы этиологии, диагностики и возможные сочетания клинических проявлений при СКЛ.

**Ключевые слова:** гиперфагия, гиперсексуальное поведение, диагностика, повторяющиеся гиперсомнии, синдром Клейне — Левина, этиология.

**Ulyanova O. V., Kutashov V. A.** Revisiting of etiology, clinical picture and diagnosis of the Kleine–Levin syndrome. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (1): 181–187.

**Objective:** to draw the attention to the Kleine — Levin syndrome (SKL), a rare, poorly understood disease, not only in Russia but throughout the world. We analyzed the case of the 23-year old patient M, with the Kleine — Levin syndrome. SKL belongs to the group of recurrent hypersomnia and is characterized by long bouts of sleep lasting an average of 10–14 days, beginning with the imperative and difficulty awakening. During bouts of sleep observed unusual behavior of patients: hyperphagia; hypersexuality in males; irritability, restlessness, impaired mental activity; aggression; feeling of unreality of it all; confusion, hallucinatory episodes and depression in females. During wakefulness, marked dysphoria, emotional stupefaction, loss of memory. The syndrome develops in 4 times more often in men than in women, aged 12–25 years. Etiological factors: brain tumor, head trauma, metabolic disorders, acute infectious diseases with fever. Often the development of the syndrome is preceded by hyperemia and hypothalamic-pituitary dysfunction. The article discussed the etiology, diagnosis, and possible combinations of clinical manifestations in SKL.

**Key words:** hyperphagia, hypersexual behavior, diagnosis, recurrent hypersomnia, syndrome of Klein — Levin, etiology.

Способность поддерживать адекватный уровень бодрствования — важная функция, необходимая для нормальной жизнедеятельности человека, самореализации его личности и достижения успеха в социальном обществе [1, 2]. По данным разных авторов, у наших предков был несколько другой режим сна-бодрствования, значительно отличающийся от режима, который мы устроили себе в XXI веке [1]. Природа заложила в нас совершенно иные биологические ритмы, контролируемые геномом человека: ложиться с заходом солнца и вставать с первыми лучами солнца [1]. Во времена, когда электричество еще не было изобретено, а на большое количество свечей не у всех хватало материальных средств, темнота не давала заниматься привычными «светлыми делами». К сожалению, с внедрением в жизнь научно-технического прогресса человек сам решил распорядиться своим временем и не всегда соблюдает основные принципы охраны собственного здоровья и гигиены сна. Нарушение данной функции и воз-

никновение патологической сонливости значительно снижает качество жизни и работоспособность, а следовательно, приводит к дезадаптации человеческого организма [1–8]. Патологическая сонливость, или гиперсомния, — состояние, которое характеризуется неспособностью поддерживать достаточный уровень бодрствования в течение дня, сопровождается возникновением эпизодов неудержимой потребности во сне, приводящих к непреднамеренным (императивным) засыпаниям [1, 2, 6–8]. Расстройства сна являются одной из важных проблем клинической психологии и медицины. Гиперсомния влияет на психическое состояние человека, его интеллект, мышление, эмоционально-волевую сферу, а через психику воздействует на соматическое состояние, вызывая снижение работоспособности и адаптационных резервов, тяжелые заболевания.

В основе классификации нарушений сна и бодрствования, основанной на клинической симптоматологии, лежат четыре основные группы синдромов: 1) нарушение засыпания и продолжительности сна (диссомнии или инсомнии); 2) чрезмерная длительность сна (гиперсомнии); 3) нарушения нормального цикла «сон-бодрствование»; 4) различные наруше-

Ответственный автор — Ульянова Ольга Владимировна  
Тел.: 89103463226  
E-mail: alatau08@mail.ru

ния, связанные как с засыпанием, так и с пробуждением (Международная ассоциация центров по изучению сна, 1979) [2, 6, 8].

В настоящее время в классификации нарушений сна (ICSD-2, 2005) выделяют большую группу гиперсомний центрального генеза: несколько вариантов нарколепсии (с катаlepsией, без катаlepsии, обусловленную заболеванием и неопределенную); идиопатическую гиперсомнию (с продолжительным сном и без продолжительного сна); рекуррентную гиперсомнию [2, 6–9]. В свою очередь, рекуррентная (периодическая) гиперсомния подразделяется на синдром Клейне — Левина и ассоциированную с менструацией гиперсомнию [2, 6, 9].

Синдром Клейне — Левина (СКЛ; синдром Критчли; другие названия: синдром периодической спячки, синдром периодической гиперсомнии, синдром гиперсомнии-булемии, синдром спящей красавицы) характеризуется приступами сна, продолжающимися часами или сутками, с императивным началом и трудностью пробуждения; характеризуется рецидивирующими эпизодами тяжелой сонливости, ассоциированной с когнитивными, психиатрическими и поведенческими расстройствами [2–10]. Хотя синдром Клейне — Левина часто называют еще синдромом спящей красавицы [2, 4–10], на самом деле данным заболеванием страдают в 4 раза чаще мужчины, нежели женщины: длительный сон и невероятный аппетит, раздражительность, повышенная агрессивность и гиперсексуальность делают из мужчины уж точно не эlegantного «сказочного спящего принца» [7]. Синдром относится к редким и малоизученным заболеваниям не только в РФ, но и во всем мире [2–10].

Впервые СКЛ описан французским врачом Эдме Пьером Шаво де Бошеном (Briegre de Boismont) в 1786 г., наблюдавшим мальчика с рецидивирующими эпизодами сна на десять дней, после которых он снова возвращался к нормальной жизни, громко пел, играл, а также «с жадностью ел» [6–10]. Примечательно, что этот случай произошел за несколько десятилетий до эпидемии 1916–1927 гг. летаргического энцефалита [8, 9, 10]. Немецкий психиатр Вилли Клейне (1879–1961) в 1925 г. проанализировал и сообщил во Франкфурте-на-Майне 9 случаев приступов периодической спячки (рекуррентной гиперсомнии) в сочетании с эндокринными и психопатологическими расстройствами [4] под названием «периодическая инсомния». В 1936 г. американский психиатр и невролог российского происхождения Макс Левин (1901–1974) наблюдал 10 больных, у которых «периодические спячки» (гиперсомнии) сочетались с нарушением пищевого поведения (булемией), и предложил выделить этот синдром как самостоятельную нозологическую форму [5]. Лишь в 1942 г. данный синдром был подробно описан в работах британского невролога Макдональда Критчли. М. Critchley и Н. Hoffman предложили эпоним данного состояния: «синдром Клейне — Левина» [6–8]. М. Critchley рассмотрел 19 ранее опубликованных случаев, добавил 11 собственных наблюдений (в частности, молодых морских пехотинцев Британского Королевского флота, где М. Critchley служил во время Второй мировой войны) и дал название данному заболеванию как «синдром Кляйне — Левина».

Примечательно, что заболевание возникает в среднем в возрасте 12–25 лет, но может регистрироваться как у детей младшего возраста, так и у взрослых более старшего возраста [2, 6–10]. СКЛ чаще

возникает у мальчиков. Обязательным симптомом этого довольно редкого синдрома являются приступы сонливости продолжительностью от 2 дней до 4–6 недель [6, 8, 10] и более (до 80 дней) [2], с частотой каждые 3–6 месяцев, но не реже одного приступа в год [2, 4–10]. Данные состояния часто сопровождаются нарушением пищевого поведения (гиперфагия), нарушением влечений (гиперсексуальность у мужского пола и депрессия у женщин), нарушениями в поведении (агрессивность, когнитивные нарушения (КН), амнезия на события во время приступа), патологией восприятия (явления деперсонализации, зрительные и слуховые галлюцинации), параноидным или паранойальным бредом [2, 7, 8].

Индийский исследователь Ramdurg Santos (2010) констатирует, что больные при СКЛ употребляют объем пищи в 3–7 раз больше обычного. При этом половина пациентов имеют подавленное или депрессивное настроение, особенно во время приступов спячки [8]. Около 15% пациентов сообщали о суицидальных мыслях, а два пациента реально пытались покончить с собой [8]. Некоторые пациенты незамедлительно паникуют, когда их оставляют в одиночестве. Раздражительность присутствует почти у всех больных, особенно «когда они находятся в спячке, а их будят» [8]. В очень редких случаях у пациентов наблюдается крайне агрессивное поведение. Все перечисленные нарушения являются преходящими и совершенно отсутствуют в периоды между приступами. Некоторые пациенты во время эпизодов спячки навязчиво и неуменно поют, раскачиваются всем телом, причмокивают и шевелят губами, гримасничают. Некоторые же больные могут испытывать визуальные или слуховые галлюцинации [2, 7, 8].

В острой фазе заболевания больные не способны ухаживать за собой, ходить в школу, учебные заведения, на работу. В момент пробуждения отмечается некоторое замешательство, дезориентация, вялость, апатия, фото- и фонофобия, затруднения при фокусировке взгляда на лица и предметы окружающего мира [2, 6–10].

А. Шмидт в 1990 г. выделил совершенно определенные и четкие диагностические критерии СКЛ: преобладание заболевания среди лиц мужского пола; начало в подростковом возрасте; периодическая гиперсомния; гипер/мега/полифагия; сопутствующие поведенческие и психологические изменения, доброкачественное клиническое течение со спонтанным, произвольным исчезновением клинических симптомов («как будто и не было болезни»); отсутствие других неврологических или психиатрических заболеваний [2, 6–10]. В 1990 г. диагностические критерии СКЛ были изменены и в Международной классификации расстройств сна, где он был определен как синдром, состоящий из повторяющихся эпизодов излишней сонливости продолжительностью в несколько дней, которые могут или не могут быть связаны с гиперфагией и ненормальным сексуальным поведением (МКРС, 1990) [2, 6–10].

**Заболеваемость СКЛ в России и мире.** Проявления СКЛ регистрируются в 0,4% случаев. Распространенность синдрома, по имеющимся отечественным и зарубежным публикациям, расценивается как 1 случай (большая часть литературных источников) или 5 случаев (гораздо меньшая часть ссылок) на 1 млн населения [2, 6–10]. Однако можно предположить более высокую частоту СКЛ за счет не диагностированных или трудно выявляемых случаев, а именно 2–5 случаев на 1 млн населения [2]. Учи-

тывая, что в настоящее время население Земли составляет 7,3 млрд человек, число страдающих данным недугом должно составлять 7300 пациентов (из расчета 1 человек на 1 млн жителей нашей планеты), а в России 147 человек на 147 млн населения. По данным других авторов, всего в мире этим редким заболеванием страдают около 1000 человек. В зарубежной литературе Arnulf I, et al. (2008) описали 108 пациентов с СКЛ [10], а Billiard, et al. (2011) 293 из 339 пациентов с рекуррентной гиперсомнией [9]. В отечественной литературе подробно описаны лишь единичные наблюдения СКЛ [6, 7].

**Пол и возраст.** Описана более высокая распространенность заболевания в Израиле, а также среди американских и европейских евреев. Чаще встречается среди мальчиков и мужчин (68–87%), в среднем у 78% мужского населения в возрасте дебюта  $15,7 \pm 7,0$  года [6, 8, 10]. По данным различных авторов, соотношение развития СКЛ у лиц различного пола следующее: мужчины/женщины — 4,08 (реже, по данным литературы, 2:1), т.е. априори мужчины страдают данным заболеванием чаще женщин в 4 раза. Наиболее характерно дебютирование в подростковом возрасте (81%), в 15 лет, однако описаны случаи с дебютом как в 4, так и в 82 года [2, 6–10]. Определенное значение в развитии данного синдрома имеет наследственная предрасположенность. Так, в мировой практике встречаются семейные случаи данного заболевания [8–10].

**Этиологические факторы,** вызывающие развитие СКЛ, неизвестны и малоизучены. Поиски провоцирующих факторов с проведением многоцентрового исследования генетического типирования больных с СКЛ оказались безуспешными [6–10]. Известно, что синдром может встречаться в сочетании с опухолью головного мозга, перенесенной черепно-мозговой травмой (ЧМТ), нарушениями основного обмена веществ, при различных нейроэндокринных нарушениях или повышении температуры неизвестного генеза. Часто развитию синдрома предшествует остро возникающее воспаление (энцефалит или другое инфекционное заболевание). Так, вполне вероятными причинами СКЛ может являться наличие у пациентов в анамнезе вирусного или постинфекционного аутоиммунного энцефалита с преимущественным поражением гипоталамуса. Описана положительная корреляция 30 случаев развития СКЛ с предшествующей перенесенной респираторной и вирусной инфекцией. Провоцирующими факторами могут являться стрессы и лихорадка, гипертермия [2, 6–10]. Возможна определенная роль гипоталамической дисфункции [2, 6–8]. По-видимому, главным образом гипертермия вызывает функциональные изменения в ретикулярной формации и лимбической системе мозга. Большинство ученых вообще считают основной причиной заболевания нарушение функции гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса. Так, проведенные исследования SPECT последних лет продемонстрировали снижение перфузии таламуса во время активного эпизода гиперсомнии при данном синдроме, которое регрессировало при нормализации состояния [3].

Среди 108 пациентов с СКЛ обнаружены осложненные роды в 25% случаев (длительные роды, гипоксия, преждевременные или замедленные роды), задержка развития плода в 15% случаев [2, 6, 8, 10].

Среди 108/100% обследованных пациентов в анамнезе заболевания авторы выделили следующие патологические состояния и синдромы: у 89% паци-

ентов менингеальные и вегетативные симптомы; головная боль у 48%; повышение температуры тела у 68%; приливы у 24%; тошнота у 18%; депрессия у 53%; фобия у 59%; бред у 35%; раздражительность и тревожность у 47% больных; расторможенность, гиперсексуальность у 53%; галлюцинации у 27%; ассоциация с гиперфагией описана в 66%. Важно отметить, что у 6% пациентов отмечалось снижение сексуальности, а снижение либидо у 46% лиц [6, 8, 10]. В другом крупном исследовании с участием 339 больных выделены следующие 4 основные клинические формы рекуррентной гиперсомнии: СКЛ (239 случаев), СКЛ без переживания (54), ассоциированная с менструацией гиперсомния (18), рекуррентная гиперсомния с коморбидом (28) [2, 6, 9]. Имеются публикации о наличии других атипичных симптомов при СКЛ: в трех случаях бессонница, в 11 анорексия, а все остальные симптомы были типичны для классического течения СКЛ [6]. Ассоциированная с менструацией рекуррентная гиперсомния возникает только во время менструаций [2, 6, 8–10]. Во всем мире описано лишь 18 таких случаев [2, 6, 9]. Данный вид гиперсомнии часто наблюдается с развитием менархе, может провоцироваться приемом алкоголя или респираторной инфекцией [6, 9], до трети случаев сочетается с депрессией [6, 9]. Переживание отмечается в 65% случаев, сексуальная расторможенность в 29% [6, 9]. Эпизоды гиперсомнии обычно длятся 3–15 дней (в среднем 1 неделю) с частотой до 3 раз в год. В некоторых случаях описано уменьшение эпизодов гиперсомний при приеме эстроген-содержащих контрацептивных таблеток [6, 9].

Первый эпизод СКЛ чаще происходит осенью (31,1%) или зимой (31,1%), достигая своего максимума в декабре (14,8%) [8]. Около 90% пациентов связывают заболевание со специфическими инфекциями (72%), а 25% с простудой и лихорадкой, злоупотреблением алкоголя (23%), депривацией сна (22%), повышенными стрессовыми факторами (20%), чрезмерной физической нагрузкой (19%), дальними и долгими путешествиями (10%), травмой головы (9%) и даже приемом марихуаны (6%) [8].

Таким образом, четкого единого и комплексного представления об этиологических факторах развития СКЛ до настоящего времени нет.

**Патогенез СКЛ.** Большое значение также уделяется изучению роли нейропептидов (орексина, нейропептида Y, лептина) в патогенезе настоящего заболевания. Исследования последних лет отечественных и зарубежных авторов подтверждают связь развития СКЛ с апоптозом орексиновых (гипокретинных) нейронов, что, в свою очередь, снижает способность к пробуждению пациентов с СКЛ и сокращает фазу REM-сна [2]. Орексины (гипокретины) — это группа нейропептидов, синтезируемых нейронами латерального гипоталамуса, аксоны которых достигают практически всех участков мозга. Основной их функцией является поддержание состояния бодрствования человека. Эндогенный недостаток орексина приводит к нарколепсии. Орексинпродуцирующие нейроны регулируют активность нейронов, продуцирующих моноамины по типу реципрокной связи. Моноамины в свою очередь способствуют возбуждению таламуса и коры больших полушарий, поддерживая тем самым состояние бодрствования. В состоянии же сна происходит постоянное ингибирование орексиновых нейронов вентролатеральным ядром преоптической области (ventrolateral preoptic nucleus) [2].

**Дополнительные инструментальные методы обследования.** Большинство пациентов с СКЛ имеют незначительные изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) в виде неспецифического диффузного замедления фоновой активности до 7–8 Гц, реже регистрируются низкочастотные высокоамплитудные волны (дельта или тета) билатерально в височных или височно-теменных участках. Иногда отмечаются изолированные разряды спайков, произвольные фотопароксизмальные реакции и острые волны [7]. При помощи полиграфической записи обнаруживаются нарушения организации и последовательности цикла «сон — преждевременное включение фазы быстрого сна» [7]. У ряда больных регистрируются нормальные циклы проявления сна [7]. Выполнение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии во время приступа дает возможность определить значительную гипоперфузию в гипоталамусе, таламусе и области базальных ганглиев [7].

**Особенности клинического течения.** СКЛ имеет доброкачественное клиническое течение со спонтанным исчезновением симптомов. Так, у большинства пациентов в зрелом возрасте возникает спонтанная ремиссия. С возрастом приступы исчезают, однако имеются наблюдения болезни длительностью 18 лет [7].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) не включает СКЛ в разряд поведенческих синдромов, связанных с физиологическими расстройствами и физическими факторами (F50-59). Этот синдром рассматривается как заболевание органического происхождения и классифицируется в главе VI «Болезни нервной системы» (G47.8) [7].

Примечателен тот факт, что заболевание встречается на всех континентах и имеет преимущественно спорадический характер. В последние годы количество описаний случаев СКЛ увеличилось, что, скорее всего, связано с улучшением диагностики данной неврологической патологии в настоящее время [2, 6–10].

Графологически алгоритмическую структуру постановки диагноза СКЛ следует проводить следующим образом.

**Выявление основных жалоб и данных анамнеза.** Прежде всего пациент жалуется на чрезмерную сонливость. При этом эпизоды сонливости продолжаются не менее 16–18 часов в день; эпизоды гиперсомнии повторяются 1, 2 или 3 раза в год, продолжительностью от 3 дней до 3 недель. Заболевание встречается преимущественно у мужчин, с началом, как правило, в подростковом возрасте.

Полисомнографический мониторинг во время эпизода демонстрирует следующие нарушения: высокую эффективность сна; снижение продолжительности 3-й и 4-й фаз сна; снижение задержки фазы сна (основной период сна запаздывает по отношению к желаемому времени, что приводит к сложностям с засыпанием или пробуждением в желаемое время) и периода REM-латентности; множественный тест латенции ко сну (multiple sleep latency test, MSLT) со средним временем ожидания сна менее чем 10 минут (MSLT оценивает биологическую потребность во сне, т.е. то количество сна, которое необходимо организму на данный момент. Это серия из 4–5 коротких попыток уснуть в дневное время, разделенных между собой 2-часовым интервалом с началом через 2 часа после утреннего пробуждения) [2, 7, 8].

Определяется средняя латенция ко сну (усредненное время каждой попытки уснуть от начала до наступления сна), а также отсутствие или наличие периода начала REM-сна (от начала любой стадии сна до начала REM-сна). Средняя латенция ко сну менее 10 минут является патологической и соответствует гиперсомнии средней тяжести (латенция ко сну 5–10 минут) и тяжелой гиперсомнии (латенция ко сну менее 5 минут)) [2, 7, 9, 10].

Гиперсомния не связана с другими медицинскими или психическими расстройствами (эпилепсия или депрессия). Симптом не связан с другими расстройствами сна (нарколепсия, апноэ во сне или ночные миоклонии) [2, 6, 7].

Расстройства во время приступов СКЛ включают по меньшей мере один из следующих критериев: *повторяющиеся гиперсомнии; гиперфагия; гиперсексуальность*; расторможенность поведения, раздражительность, агрессивность, дезориентация, спутанность сознания, галлюцинации; отсутствие недержания мочи и наличие вербальных ответов на сильный раздражитель [2, 3–10].

Если расстройство представляет собой исключительно повторяющиеся эпизоды гиперсомнии, то оно рассматривается как рецидивирующая моносимптоматическая сонливость. Если же расстройство связано с гиперфагией или гиперсексуальностью, состояние расценивается как рецидивирующая гиперсомния типа СКЛ [2, 6, 7, 9, 10].

**Дифференциальная диагностика** СКЛ проводится с такими часто встречающимися неврологическими заболеваниями, как мигрень, эпилепсия, депрессия, идиопатический рецидивирующий ступор, а также рядом психических расстройств (биполярное расстройство, психоз, психиатрическая гиперсомния, нарколепсия, пиквикский синдром, шизофрения), а также: злоупотребление или случайный прием ряда веществ (лекарственные средства: бензодиазепины, спирт, алкоголь; психоактивные вещества (ПАВ) или наркотические средства) [4–6, 8–10].

**Описание клинического случая.** Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н. Н. Бурденко. До включения в исследование у пациентки получено письменное информированное согласие.

Пациентка М. (23 года) обратилась к неврологу с жалобами на приступы непрекращающейся сонливости в течение 10–14 суток. Считает себя больной в течение 7 лет (с 16 лет), когда впервые появились пароксизмы повышенной сонливости. Дебют настоящего заболевания больная связывает с началом половой жизни.

Наследственный анамнез отягощен: у тети по линии матери наблюдались подобные пароксизмы сонливости с 14 лет, а в 21 год наступила спонтанная ремиссия.

В 16 лет на уроке в школе после резкого поворота головы возникло нарушение восприятия своего «я» и окружающей действительности по типу деперсонализации и дереализации. Появилось угнетенное, подавленное настроение, безразличие к окружающим, ощущение, что «что-то не так». Дома у девочки развился приступ непреодолимой сонливости. Больная описывала свое состояние при подобных приступах сна следующим образом: «Немеют руки, теряется ощущение реальности; все вижу

как в тумане, нечетко, только лишь силуэты окружающих людей и крупные предметы, слышу разговор как в отдалении, сильнейшая усталость и безразличие ко всему окружающему (хочется только лежать) ...»; «Хочется есть, преимущественно только сладкое (конфеты, варенье, мед, торты, мороженое, сгущенное молоко, шоколад, халва, вафли, сладкое мучное)»; «Хочется спать, ни к чему нет интереса, все раздражает, даже негромкий разговор, шум, музыка». Наблюдалась фонофобия. Характерно, что приступы всегда начинались утром или в дневные часы (до 17 часов вечера).

Исключительно все периоды повышенной сонливости протекали однообразно и одинаково. За два-три дня до засыпания пациентка чувствовала общую слабость, упадок сил, головокружение, тяжесть в голове, становилась малообщительной и крайне замкнутой. При попытке разбудить пациентка вела себя агрессивно (двигательное беспокойство, быстро раздражалась, дралась, кусалась, иногда кричала, плакала).

На протяжении всего периода заболевания и наблюдения за пациенткой количество приступов в год прогрессивно уменьшалось. Так, в первый год заболевания приступы наблюдались с частотой 1 раз в 3 недели; на втором году заболевания 1 раз в 3 месяца; на третий и четвертый год 1 раз в 6 месяцев; в последующие три года заболевания 1 раз в 12 месяцев. При этом продолжительность приступов сна сохранялась до 10–14 дней периода полной сна.

Именно в эти периоды заболевания пациентка М. находилась в домашних условиях, в собственной теплой постели, ее невозможно было разбудить, да, собственно говоря, ухаживающие за пациенткой близкие родственники и не пытались это предпринять в течение всех семи лет болезни. Во время сна родственниками отмечалась естественная окраска кожных покровов, спокойное дыхание, нормальный пульс.

Больная периодически просыпалась только для отправления физиологических надобностей (недержание мочи и кала не наблюдалось) или для приема пищи (ухаживающие за пациенткой родственники отмечали чрезмерное повышение аппетита). Со слов родственников, пациентка «ела все, что видела и находила по дороге на кухню, без разбора», без учета вкусовой совместимости продуктов (например, варенье, конфеты и мед могла употребить с целой кастрюлей холодного борща). Удовлетворив чувство голода, снова отправлялась спать с блаженной улыбкой и со странными словами: «Животное съело всё». Никаких других видов активной деятельности не совершала, активной социальной и половой жизнью не интересовалась. В моменты просыпаний для приема пищи отвечала на вопросы односложно и не всегда впадал.

После завершения эпизода гиперсомнии отмечала, что периодически «слышала и видела все происходящее вокруг», но расспрашивала родных и близких о том, были ли эти события реальными. В большинстве же случаев воспоминания больной были ложными: не помнила о реальных фактах жизни или сильно путала их.

Таким образом, часть событий в период приступов, как правило, пациентка амнезирует; уточняет у окружающих, что она делала во время сна. Никаких иных поведенческих или эмоциональных нарушений не выявлялось. Из приступа «выходила» в течение нескольких дней и полностью восстанавли-

валась, «как будто ничего и не было». В межприступном периоде пациентка чувствовала себя абсолютно здоровой.

Сама пациентка боится возникновения данных состояний, потому что во время приступов развивается «неуемное чувство тоски».

Самостоятельное использование в лечении транквилизаторов (атаракс) и антидепрессантов (флуоксетин, паксил) в межприступный период не сопровождалось положительной динамикой и какого-либо значимого эффекта не давало.

Пациентка обратилась к неврологу на четвертом году заболевания, когда частота приступов «впадения в спячку» составляла 1 раз в 6 месяцев. В последующие три года заболевания и по настоящее время неоднократно проводились лабораторные и инструментальные исследования пациентки. Иммунологические показатели (С-РБ, АСЛО, РФ, ЦИК) были в норме.

**Объективное исследование.** Больная нормостенического телосложения, отмечается гармоничное соотношение частей тела. В соматическом статусе патологии не выявлено.

**В неврологическом статусе:** в сознании, речь сохранена. ЧМН: обоняние не нарушено. Зрачки D=S, фотореакции D=S, живые. Движение глазных яблок в полном объеме. Горизонтальный мелко-размашистый нистагм в крайних отведениях. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены. Двигательная сфера: активные движения сохранены во всех конечностях, мышечная сила 5 баллов во всех конечностях, мышечный тонус умеренный во всех конечностях, патологические стопные знаки не вызываются. Глубокие рефлексy D=S, живые. Чувствительных нарушений не выявлено. В позе Ромберга устойчива. Координационные пробы выполняет удовлетворительно. Оценка психического статуса (осмотрена психиатром в межприступный период): психической патологии не выявлено.

При обследовании на *MPT головного мозга* патологических изменений не выявлено. При проведении *видео-ЭЭГ-мониторинга* дневного сна в иктальный и интериктальный периоды отмечается сглаженность зональных различий, снижение реакции активации при открывании глаз. Фазы и циклы дневного сна сохранены. Регистрируется появление заостренных волн альфа-диапазона в височных отведениях. Эпилептиформная активность не зарегистрирована.

По данным полисомнографии (проводилось также в межприступном периоде) обнаружены легкие нарушения структурности и цикличности процесса сна.

Как указывалось, в данном клиническом наблюдении классической триады СКЛ не отмечалось, у пациентки диагностированы повторяющиеся эпизоды *гиперсомнии* в сочетании с повышением аппетита (*гиперфагией*), но исключительно *без признаков гиперсексуальности*; с легкой оглушенностью, с элементами дереализации, синдромом антероградной амнезии.

Гиперсомния в клинической картине «пароксизмальных состояний, связанных с другими заболеваниями», в данном клиническом случае отвергнута ввиду отсутствия у пациентки мигрени, эпилепсии и других симптомов и патологий.

Данный клинический случай редкого СКЛ имеет свои особенности, а именно: несмотря на эпизоды сонливости, пациентка смогла адаптироваться к со-

циальной среде, что дало ей возможность устроиться на работу, т.е. не потерять собственную социальную значимость. Немаловажным фактором при этом оказалось бережное человеческое отношение родных и близких к состоянию больной.

Наличие клинических особенностей течения данного синдрома позволяет предположить неоднородность данного редкого заболевания, что требует активного поиска и выявления пациентов, дальнейшего исследования и проведения четкой дифференциальной диагностики.

Согласно современной рубрикации СКЛ в новой классификации ICSD-2 (2005), он введен в группу рекуррентной гиперсомнии, к которой относятся, кроме СКЛ, и ассоциированную с менструацией рекуррентную гиперсомнию. Термин «рекуррентная гиперсомния» (ICSD-2, 2005) включает следующие признаки: пациент испытывает периодические эпизоды повышенной сонливости продолжительностью от 2 дней до 4 недель; эпизоды повторяются, как минимум, один раз в год; пациент имеет нормальную активность, когнитивные функции и поведение между атаками; гиперсомния не объясняется другими причинами нарушения сна [6, 8–10].

Для диагностики СКЛ в дополнение к критериям рекуррентной гиперсомнии пациент должен иметь, как минимум, одно из следующих состояний в период гиперсомнии: когнитивные нарушения, нарушения поведения, гиперфагию или гиперсексуальность [1, 6, 8, 9].

Когнитивные нарушения могут проявляться в виде дереализации, спутанности сознания, галлюцинацией. Дерееализация в данном случае характеризуется неправильным восприятием окружающего, с ощущением, что все происходит во сне. Больные могут травмировать себя в этот период и не почувствовать этого, также могут спрашивать у окружающих, живые они или мертвые [6].

Для нарушений поведения во время эпизода гиперсомнии наиболее характерны раздражительность, агрессия или необычное поведение [6].

Сексуальная расторможенность чаще встречается среди мужчин и проявляется в виде мастурбации, прикосновения к половым органам в присутствии родителей, медицинского персонала. А вот у женщин чаще констатируется склонность к депрессии. Распространенность дополнительных к гиперсомнии симптомов различна [6, 7].

**Лечение СКЛ** представляет проблему и в XXI веке. К сожалению, специфического, этиологически и патогенетически направленного эффективного лечения пациентов с СКЛ до настоящего времени не разработано [2, 6–10]. По данным литературы, различные авторы применяют разные препараты, порой даже диаметрально противоположно направленные по своему фармакологическому действию. Стимуляторы, в том числе метилфенидат, модафинил, D-амфетамин, эфедрин, метамфетамин, амфетамин, используются для лечения сонливости, однако в целом они не улучшают когнитивный и эмоциональный статус пациентов [2, 7–10].

Ограниченное число больных демонстрируют позитивный ответ при приеме вальпроевой кислоты, амантадина, ламотриджина, препаратов лития [6]. Модафинил обладает хорошим эффектом в отношении уменьшения продолжительности гиперсомнии, но не влияет на ее повторяемость [6–8, 10].

В нормализации поведения пациентов с СКЛ и предупреждении возникновения последующих эпизо-

дов заболевания хорошо проявили себя препараты лития. В некоторых случаях эффективным являлось применение карбамазепина. Примечательно, что малоперспективными оказались попытки использовать антидепрессанты, нейролептики и транквилизаторы в ходе медикаментозного лечения (описаны случаи применения флумазенила, хлорпромазина, галоперидола, тиоридазина, клозапина и др.) [2, 7–10].

В настоящее время лечение гиперсомний центрального генеза (нарколепсия, идиопатическая гиперсомния, синдром Клейне — Левина) сосредоточено на уменьшении выраженности симптомов и повышении качества жизни больных. Терапия же нарколепсии включает три основных направления: уменьшение выраженности дневной сонливости, предупреждение катаплексии и улучшение ночного сна [2, 8].

Таким образом, гиперсомнии — это группа заболеваний, которые объединяет основной симптом — чрезмерная дневная сонливость, обусловленная не нарушением ночного сна или циркадианных ритмов, а гормональным дисбалансом.

Продолжительность периода гиперсомнии при СКЛ составляет в среднем 10–14 дней. До недавнего времени считалось, что СКЛ обязательно должен включать триаду симптомов: гиперсомния, гиперсексуальность и гиперфагия [2, 6–10]. Во встреченном же нами клиническом случае подобной классической триады не отмечалось, а были диагностированы повторяющиеся эпизоды гиперсомнии в сочетании с гиперфагией. Буквально в последние годы показано, что, хотя сонливость, неутолимый голод и гиперсексуальность первоначально и были предложены в качестве основных симптомов СКЛ, в настоящее время они сочетаются все вместе только лишь в 45% случаев [6, 8, 10]. Отечественными и зарубежными неврологами разработаны современные модифицированные диагностические критерии СКЛ, которые и позволили нам интерпретировать состояние пациентки М. 23 лет как проявление синдрома Клейне — Левина. Приступы длительного сна с перерывом на «поедание всего съедобного на своем пути» (сумасшедший, неудержимый аппетит) в комбинации с определенными психологическими особенностями составляют основную группу признаков данного клинического заболевания у лиц женского пола.

Радикальное излечение СКЛ является задачей необозримого будущего при точной установке этиологического начала на генетическом уровне. В будущем необходимо проводить двойные слепые плацебо-контролируемые клинические испытания лекарств, как во время эпизода сонливости, так и в межприступный период. Требуется исследовать влияние иммунодепрессантов (так как СКЛ может быть обусловлен аутоиммунным механизмом развития заболевания), а также противовирусных препаратов (часто СКЛ дебютирует после перенесенной вирусной инфекции) в едином комплексе [8]. Пока же периоды «эпизодов со спячкой» необходимо просто пережить, поскольку заболевание заканчивается спонтанным выздоровлением и социальной адаптацией пациентов.

**Авторский вклад:** написание статьи — О. В. Ульянова, В. А. Куташов, утверждение рукописи для публикации — В. А. Куташов.

#### References (Литература)

- Wayne AM, Hecht K. The Human Sleep: Physiology and Pathology. Moscow: Medicine, 1989; 270 p. Russian (Вейн А. М.,

Хехт К. Сон человека: физиология и патология. М.: Медицина, 1989; 270 с.).

2. Strygin KN. Modern rubrificate hypersomnia, their diagnosis and treatment. *Effective pharmacotherapy* 2015; (53): 64–70. Russian (Стрыгин К.Н. Современная рубрикация гиперсомний, их диагностика и лечение. Эффективная фармакотерапия 2015; (53): 64–70).

3. Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, Liu FY. SPECT findings in the Kleine — Levin syndrome. *Sleep* 2005; 28: 955–960.

4. Kleine W. Periodische Schlafsucht. *Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie* 1925; 57: 285–320.

5. Levin M. Periodic somnolence and morbid hunger: a new syndrome. *Brain* 1936; 59: 494–504.

6. Mendelevich EG, Fazliametova AG, Bogdanov EI The syndrome of Klein — Levine: clinical observation and modern diagnostic criteria. *Neurological Bulletin* 2013; XLV (4): 62–66. Russian (Менделевич Е.Г., Фазлиахметова А.Г., Богданов Э.И. Синдром Клейне — Левина: клиническое наблюдение и современные критерии диагностики. *Неврологический вестник* 2013; XLV (4): 62–66).

7. Semenova EI, et al. Syndrome Kleine — Levin while taking recreational drugs. *Russian journal of pediatric neurology* 2015; 10 (3): 43–47. Russian (Семёнова Е.И. и др. Синдром Клейне — Левина на фоне приема рекреационных препаратов. *Русский журнал детской неврологии* 2015; 10 (3): 43–47).

8. Ramdurg Santosh Kleine — Levin Syndrome: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2010; 13 (4): 241–246.

9. Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, Besset A. Recurrent hypersomnia: A review of 339 cases. *Sleep Medicine Reviews* 2011; 15: 247–257.

10. Arnulf I, Lin L, Gadot N, et al. Kleine — Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008; 63 (4): 482–493.

УДК 616.12–005.7+616.831–005.1-08-039.71–037):613.6.027

Оригинальная статья

### КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОГНОЗ, ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

**О. Н. Хаханова** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, институт дополнительного профессионального образования, кафедра неврологии и психиатрии, аспирант; БУЗ ВО «Воронежская городская клиническая больница скорой медицинской помощи №1», врач-невролог; **А. П. Скороходов** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, институт дополнительного профессионального образования, профессор кафедры психиатрии и неврологии, доктор медицинских наук; **В. А. Куташов** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, институт дополнительного профессионального образования, заведующий кафедрой психиатрии и неврологии, профессор, доктор медицинских наук; **О. В. Ульянова** — ФГБОУ ВО «Воронежский ГМУ им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, институт дополнительного профессионального образования, доцент кафедры психиатрии и неврологии, кандидат медицинских наук.

### CARDIOEMBOLIC STROKE: RISK FACTORS, FORECAST, SECONDARY PREVENTION

**O. N. Khakhanova** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Institute of Additional Professional Education, Department of Psychiatry and Neurology, Postgraduate student, Voronezh Emergency City Hospital №1, Neurologist; **A. P. Skorokhodov** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Institute of Additional Professional Education, Department of Psychiatry and Neurology, Doctor of Medical Sciences; **V. A. Kutashov** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Institute of Additional Professional Education, Department of Psychiatry and Neurology, Doctor of Medical Sciences, **O. V. Ulyanova** — Voronezh State Medical University n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Health of Russia, Institute of Additional Professional Education, Department of Psychiatry and Neurology, Assistant Professor, Candidate of Medical Sciences.

Дата поступления — 22.02.2017 г.

Дата принятия в печать — 28.02.2017 г.

**Хаханова О. Н., Скороходов А. П., Куташов В. А., Ульянова О. В.** Кардиоэмболический инсульт: факторы риска, прогноз, вторичная профилактика. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (1): 187–192.

**Цель:** оценить эффективность варфарина и новых прямых антикоагулянтов (ксарелто и прадаксы) во вторичной профилактике возникновения повторного кардиоэмболического инсульта (КЭИ). **Материал и методы.** Критерии включения больных в исследование: перенесенный КЭИ, подтвержденный наличием патологии сердца; прием непрямого антикоагулянта (варфарина) или прямых ингибиторов фактора Ха (ксарелто, прадаксы) с целью профилактики повторного КЭИ. Критерии исключения из исследования: пациенты с другими подтипами ишемического инсульта, геморрагическим инсультом; больные, принимающие аспирин; умершие больные с КЭИ. Выраженность неврологического дефицита оценивалась по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкин и Бартел. **Результаты.** К концу второго года наблюдения после перенесенного КЭИ количество больных с полным восстановлением самообслуживания увеличилось на 3% и на столько же уменьшилось количество больных с умеренной и выраженной зависимостью от посторонней помощи в повседневной жизни. Эффективнее и быстрее неврологические функции восстанавливались в группе пациентов, принимающих варфарин, хуже — в группе больных, принимающих прадаксу. Однако повторные ОНМК в течение первого года после перенесенных КЭИ несколько чаще возникали в группе больных, принимающих прадаксу, и, как правило, заканчивались летальным исходом. **Заключение.** Смена препарата в группе больных, принимающих ксарелто и варфарин, на другие антикоагулянты не приводила к возникновению повторного инсульта.

**Ключевые слова:** варфарин, кардиоэмболический инсульт, ксарелто, прямые и непрямые антикоагулянты, прадакса.

**Khakhanova ON, Skorokhodov AP, Kutashov VA, Ulyanova OV.** Cardioembolic stroke: risk factors, forecast, secondary prevention. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (1): 187–192.

**The goal of the study is to evaluate the effectiveness of warfarin and the new direct anticoagulants (xarelto and pradaxa) in the secondary prevention of re-occurrence of cardioembolic stroke (CES). Material and methods.** Inclusion criteria of patients in the study: migrated CES, confirmed the presence of a pathology of heart; reception of indirect anticoagulant (warfarin) or direct inhibitors of factor Xa (xarelto, pradaxa) to prevent re-CES. Exclusion criteria from the study: patients with other subtypes of ischemic stroke (IS), hemorrhagic stroke (HS), patients receiving aspirin, diseased patients with CES. The severity of neurological deficit was assessed according to the NIHSS, Rivermead,