Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 1, с. 96-102
https://doi.org/10.17116/jnevro202012001196

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 1, pp. 96-102
https://doi.org/10.17116/jnevro202012001196

Дневная сонливость и когнитивные расстройства в пожилом возрасте

© Г.В. КОВРОВ, А.В. МЕДВЕДЕВА, А.В. АРОНСОН, Ю.В. БЕРЛЕВА, И.С. ЕСЮНИНА, В.С. КУЛИКОВА, М.А. МАРШАНСКАЯ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

В обзоре представлена современная информация о значении дневной сонливости в развитии когнитивных расстройств у лиц пожилого возраста. Показано, что качественная диагностика дневной сонливости на современном этапе предполагает использование разных подходов к ее оценке, включая клинические, анкетные и инструментальные методики. Установлена сопряженность дневной сонливости с деменцией разной этиологии. Предполагают, что связь дневной сонливости и деменции определяется общими нейрохимическими механизмами их развития. В большинстве работ отмечено, что дневная сонливость у пожилых людей увеличивает риск развития деменции. Считают, что будущие исследования дневной сонливости должны быть направлены на поиск клинических и параклинических ее маркеров, на основе которых может быть определен прогноз вероятности развития деменции.

Ключевые слова: *старение, дневная сонливость, когнитивное снижение, деменция.*

Информация об авторах:
Ковров Г.В. — https://orcid.org/0000-0002-3564-6798; e-mail: kgv2006@yandex.ru
Медведева А.В. — https://orcid.org/0000-0002-3564-6798; e-mail: anastasia_medved@mail.ru
Аронсон А.В. — https://orcid.org/0000-0002-9561-1036; e-mail: arsavik@mail.ru
Берлева Ю.В. — https://orcid.org/0000-0003-3316-3626; e-mail: 97-temari@mail.ru
Есюнина И.С. — https://orcid.org/0000-0002-8811-0233; e-mail: ireno4ka2297@yandex.ru
Куликова В.С. — https://orcid.org/0000-0002-8894-3825; e-mail: valeria.kulikova97@gmail.com
Маршанская М.А. — https://orcid.org/0000-0001-5692-5879 e-mail: mariamarshh@mail.ru

Как цитировать:
Ковров Г.В., Медведева А.В., Аронсон А.В., Берлева Ю.В., Есюнина И.С., Куликова В.С., Маршанская М.А. Дневная сонливость и когнитивные расстройства в пожилом возрасте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):96-102. https://doi.org/10.17116/jnevro202012001196

Daytime sleepiness and cognitive disorders in elderly patients

© G.V. KOVROV, A.V. MEDVEDEVA, A.V. ARONSON, YU.V. BERLEVA, I.S. ESYUNINA, V.S. KULIKOVA, M.A. MARSHANSKAYA

Sechenov First Moscow State Medical Univesity, Moscow, Russia

Abstract

Data on the contribution of daytime sleepiness to cognitive impairment in elderly patients are presented. Currently, diagnostic methods of daytime sleepiness, which include diaries, neurological, clinical and instrumental tools, are used. It has been shown that daytime sleepiness correlates with different types of dementia that suggests the involvement of common neurochemical mechanisms. Multiple studies report that daytime sleepiness increases the risk of dementia in elderly people. Future research of daytime sleepiness could be focused on its clinical and paraclinical presentations to facilitate the prognosis of dementia.

Keywords: *aging, daytime sleepiness, cognitive impairment, dementia.*

Information about the authors:
Kovrov G.V. — https://orcid.org/0000-0002-3564-6798; e-mail: kgv2006@yandex.ru
Medvedeva A.V. — https://orcid.org/0000-0002-3564-6798; e-mail: anastasia_medved@mail.ru
Aronson A.V. — https://orcid.org/0000-0002-9561-1036; e-mail: arsavik@mail.ru
Berleva Yu.V. — https://orcid.org/0000-0003-3316-3626; e-mail: 97-temari@mail.ru
Esyunina I.S. — https://orcid.org/0000-0002-8811-0233; e-mail: ireno4ka2297@yandex.ru
Kulikova V.S. — https://orcid.org/0000-0002-8894-3825; e-mail: valeria.kulikova97@gmail.com
Marshanskaya M.A. — https://orcid.org/0000-0001-5692-5879; e-mail: mariamarshh@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Медведева Анастасия Владимировна — e-mail: anastasia_medved@mail.ru

Corresponding author: Medvedeva A.V. — e-mail: anastasia_medved@mail.ru

To cite this article:
Kovrov GV, Medvedeva AV, Aronson AV, Berleva YuV, Esyunina IS, Kulikova VS, Marshanskaya MA. Daytime sleepiness and cognitive disorders in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):96-102. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202012001196

Дневная сонливость (ДС) характеризуется снижением уровня бодрствования и уменьшением психической и физической активности. Клинические проявления ДС разнообразны: это могут быть ощущение желания спать разной степени выраженности и приступы внезапных дневных засыпаний, ДС, нарушая психологическую и социальную адаптацию пациентов, снижает качество их жизни.

В литературе имеются данные о том, что распространенность ДС в общей популяции может достигать 19% [1]. Единственное российское исследование распространенности ДС [2], в котором были обследованы 6584 респондентов по шкале Эпворт (Epwort Sleepiness Scale — ESS), ДС (>10 баллов) была отмечена в 40,9% случаев.

Диагностика ДС в клинической практике, как правило, проводится путем опроса, при котором обычно учитывают преимущественно желание спать и наличие эпизодов дневного сна, тогда как другие ее компоненты, связанные со снижением физической и психической активности, особенностями ее осознания и изменчивости в течение дня, не учитываются. Все это затрудняет четкое выделение ДС, особенно при наличии у больных апатии или депрессии [3].

При выявлении ДС и оценке степени ее выраженности используют анкетные и нейрофизиологические методы [4].

Наиболее распространенными анкетами для оценки субъективной ДС являются: упомянутая выше ESS, Стэнфордская шкала сонливости (Stanford Sleepiness Scale — SSS) и Каролинская шкала сонливости (Karolinska Sleepiness Scale — KSS). Недостатком этих шкал является то, что они не учитывают все проявления ДС и направлены на оценку выраженности отдельных симптомов. В частности, в шкале ESS предлагается оценка исключительно субъективного ощущения вероятности засыпания, а шкалы SSS и KSS направлены в основном на оценку выраженности ощущения сонливости и активности на момент заполнения анкет. При этом такие клинические проявления ДС, как снижение уровня внимания, изменение мотивационных аспектов поведения, динамичность изменения ДС в течение суток и многие другие характеристики, в указанных анкетах не учитываются.

В связи с этим представляют интерес некоторые другие шкалы. К примеру, Медицинская шкала оценки сна (Medical Outcomes Study Sleep Scale — MOS) [5], которая включает всего 3 вопроса, отражающих способность оставаться в бодрствующем состоянии, наличие дневных засыпаний и собственно ощущение ДС. Корреляция показателей этой шкалы с ESS оказалась небольшой (0,49), а клиническая информативность достаточна высокой [6]. Интересной с клинической точки зрения могла бы стать недавно созданная новая шкала оценки повседневной ДС. Однако эта шкала пока была апробирована только на здоровых молодых людях.

Для объективизации ДС используют также полисомнографический подход — множественный тест латентности сна и тест поддержания бодрствования, которые являются единственными методами ее инструментального подтверждения. С их помощью определяется скорость засыпания и возможность противостоять появлению сна [1].

При изучении биологических основ ДС было установлено, что ее развитие тесно связано с функцией целого ряда нейротрансмиттерных систем мозга. Наиболее изучены в этом отношении системы, активность которых определяется орексином (гипокретин), норадреналином, ацетилхолином, гистамином, дофамином и серотонином. В состоянии бодрствования цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) содержит медиаторы, которые оказывают главным образом активирующий (деполяризующий) эффект на постсинаптическую мембрану — глутамат, ацетилхолин, мозговые амины (гистамин, норадреналин, серотонин, дофамин) и пептид — орексин/гипокретин. Снижение выработки этих нейромедиаторов соответственно приводит к развитию сонливости и наступлению сна. Важно заметить, что снижение концентрации этих нейромедиаторов в дневное время ассоциировано также с развитием нейродегенеративных процессов и аффективных расстройств. Кроме того, было установлено, что низкая концентрация орексина отмечается при нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, ожирении, болезни Альцгеймера (БА) и болезни Паркинсона (БП) [7]. В связи с этим привлекают внимание данные, свидетельствующие о том, что орексин стимулирует выработку и отложение β-амилоида у трансгенных мышей [11] и содержание орексина повышено у пациентов на додементной стадии БА [8].

Что касается других нейромедиаторов, то была отмечена связь между снижением содержания серотонина в дорсальных ядрах шва варолиева моста и норадреналина в голубом пятне и приступами засыпания [9]. Снижение уровня бодрствования наблюдается также при низком уровне гистамина, а его увеличение в межклеточной жидкости способствует уменьшению ДС, в частности при нарколепсии и БП. Исследования гистаминового рецептора H3R показали его роль в механизме терапии БА и БП [10]

Значительную роль в рассматриваемой области исследований занимает изучение роли ацетилхолина. Известно, что ацетилхолин является нейромедиатором, ассоциированным как с когнитивным дефицитом, так и с ДС. Существует предположение, что ДС на ранних этапах деменции с тельцами Леви (ДТЛ) связана с выраженными изменениями функции холинергической системы, в частности с истощением нейронов базальных ядер Мейнерта [11], т.е. речь идет об определенной потере холинергической целостности этих ядер [12]. При обследовании у всех пациентов была выявлена деменция, у 80% из них она носила умеренный характер в сочетании с двумя клиническими проявлениями ДТЛ и более, такими как паркинсонизм, зрительные галлюцинации, флюктуации, нарушения поведения в стадию сна с быстрыми движениями глаз. Уменьшение числа нейронов в ядре Мейнерта имелось у всех пациентов с ДТЛ. ДС наблюдали у 58% пациентов из группы с ДТЛ, и в этих случаях концентрация нейронов в ядрах Мейнерта была

значительно снижена в сравнении с таковой у пациентов с ДТЛ, но без ДС. Регрессионный анализ показал, что ДС была более сильным предиктором потери нейронов в базальном ядре Мейнерта, чем зрительные галлюцинации, флюктуации или тяжесть деменции. Таким образом, ДС может служить ранним диагностическим маркером ДТЛ и использоваться в практике.

Также установлено, что в развитии ДС принимает участие и мелатонин. Известно, что его секреция является достаточно надежным биохимическим сигналом наступления ночи и используется мозгом для организации циркадианных ритмов. Уменьшение его выработки тесно связано с нарушениями ночного сна и появлением ДС [13], а также с возрастом его продукция резко сокращается после 55 лет. Снижение уровня мелатонина может быть предрасполагающим фактором в развитии БА, и определяющим в прогрессировании этого заболевания. Предполагается, что его роль в развитии нейродегенеративных расстройств определяется способностью ингибировать синтез белка-предшественника β-амилоида (βAPP) [14] и тау-осфорилирующую киназу [15].

Наличие общей нейромедиаторной основы развития ДС и нейродегенеративных заболеваний дает основание предполагать, что ДС в этом случае может быть одним из клинических проявлений начинающегося заболевания.

Специального рассмотрения требуют также результаты исследований по изучению роли β-амилоида в развитии когнитивного дефицита, деменции, нарушениий сна, включая ДС. В этом отношении привлекает к себе внимание исследование [16], в котором при обследовании 1500 людей среднего возраста (40—65 лет) попытались установить корреляции между указанными явлениями и отложением β-амилоида в мозге на основании данных позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Качество сна и ДС оценивали с помощью шкал ESS и MOS. У лиц со сном низкого качества и наличием ДС по этой шкале отмечено большее скопление β-амилоида в угловой извилине, лобной, медиальной орбитальной коре, поясной извилине и предклинье. В другом исследовании [17], направленном на выявление связи между отложением β-амилоида и нарушением качества сна во второй половине жизни, были получены сходные результаты. В исследовании участвовали 98 когнитивно здоровых человек в возрасте 62,4±5,7 года. Отложение β-амилоида в мозге оценивали с применением ПЭТ. ДС определяли с помощью ESS и MOS. Было выявлено скопление β-амилоида в участках головного мозга, поражение которых характерно для БА: угловая извилина, фронтальная медиальная орбитальная кора, поясная извилина и предклинье. Наличие β-амилоида не было связано с продолжительностью сна, симптомами нарушения дыхания во сне, проблемами с засыпанием или ДС. Однако наблюдали связь между отложением β-амилоида и жалобами на низкое качество сна, ДС, дремоту, которую выявляли при помощи медицинской шкалы оценки сна. Некоторые различия в показателях использованных шкал сна авторы объясняют тем, что шкала Эпворт включает в себя вопросы о вероятности засыпания пациентов среди дня, в то время как медицинская шкала оценки сна содержит вопросы о желании заснуть и фактах засыпания [17].

Еще в одном исследовании качество сна оценивали при помощи MOS. Исследовали 101 здорового человека в возрасте 62,9±6,2 года, из них 65,3% были женщины, в том числе с отягощенным анамнезом по БА (73%). Изучена связь между маркерами β-амилоида в ЦСЖ и качеством сна. Кроме того, участники были классифицированы как имеющие или не имеющие аллели APOEe4. При анализе ЦСЖ рассматривали биомаркеры метаболизма β-амилоида (β-амилоид 42 [Ab42]), тау-патологии (фосфорилированный протеин [p-tau] 181), нейрональной/аксональной дегенерации (тотальный тау [t-tau], легкие белки нейрофиламентов [NFL]), нейровоспаления и активации астроглии (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 [MCP-1], хитиназа-3-подобный белок-1 [YKL40]), а также маркеры дисфункции/дегенерации (нейрогранин). Результаты исследования показали, что ухудшение качества сна и сонливость в дневное время коррелировали с отложением β-амилоида, что проявляется низкими значениями Ab42/Ab40 и более высокими t-tau/Ab42, p-tau/Ab42, MCP-1/Ab42 и YKL-40/Ab42. Возраст 62,4±5,7 года и наличие аллели APOEe4 не были связаны с сонливостью или ухудшением субъективного качества сна. Снижение Ab42 в ЦСЖ коррелировало с сонливостью, выявляемой MOS, но не по шкале ESS [18].

К кругу исследований ДС при нейродегенеративной патологии относятся и работы по изучению БП. Из их числа заслуживает упоминания большое исследование ДС у пациентов с нелеченой БП без деменции [19]. В него были включены 423 пациента с БП и 196 здоровых (контроль). Средние значения шкалы ESS у пациентов с БП составили 5,8, а в контрольной группе — 5,6 (15,6% пациентов с БП и 12% обследованных из контрольной группы имели как минимум 10 баллов по этой шкале). При этом в основной группе не было найдено различий в показателях в отношении демографических характеристик, возрасте больных к периоду дебюта заболевания, его продолжительности, подтипе БП, когнитивном статусе, использовании седативных средств между пациентами с ДС и без таковой. Группа пациентов с ДС при исследовании с помощью шкалы оценки БП (MDS-UPDRS) имела более высокие баллы по результатам исследования депрессии и вегетативной дисфункции. Кроме того, наличие ДС при БП коррелировало со снижением в ЦСЖ Ab42 (p=0,05).

К перечисленным выше исследованиям примыкает и работа, которая была направлена на изучение механизмов связи отложений Ab42 с функционированием лимфатической системы мозга — глимфатической системы (ГС), обеспечивающей клиренс интерстициальной жидкости в ЦСЖ. Предположение о существовании этой системы возникло в 2012 г., а в 2015 г. было обнаружено сопровождение менингеальных лимфатических сосудов по ходу венозных синусов [20]. Предполагается, что нарушения в работе ГС и лимфатической системы мозга в целом могут иметь важное значение в развитии нейродегенерации [21]. Считают, что механизм вовлечения ГС в нейродегенерацию определяется не только нарушением выведения Ab42 и альфа-синуклеина, но и ее участием в распределении в мозге глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов [22]. Важно отметить, что выраженная активность этой системы наблюдается во время дельта-сна и практически отсутствует во время бодрствования. Заметим, что при нейродегенеративных заболеваниях представленность дельта-сна уменьшается и возникает дневная сонливость. Можно предположить, что уменьшение активности ГС может быть фактором, связанным с появлением ДС. Однако на сегодняшний день исследований, касаю-

щихся изучения непосредственной связи между функцией ГС и развитием ДС, в литературе мы пока не обнаружили.

К исследованиям ДС в рассматриваемом нами аспекте имеют прямое отношение и работы, касающиеся связи сна с состоянием когнитивных функций. Известно, что полноценный сон имеет решающее значение для поддержания когнитивных функций на оптимальном уровне. В одном из исследований [23] на примере обследования здоровых 1459 женщин и 3972 мужчин в возрасте от 45 до 69 лет было показано, что существует ассоциация между увеличением сна более 8 ч и более низкими показателями состояния когнитивных функций. В том же исследовании была найдена связь между уменьшением сна менее 7 ч и ухудшением процессов мышления, обеднением словарного запаса, снижением показателей по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). Авторами было отмечено, что степень когнитивного снижения была равнозначна увеличению возраста испытуемых на 4—7 лет как у спящих мало, так и у спящих долго. В другой работе [24] было констатировано, что средняя продолжительность сна, качество сна и использование гипнотических средств связаны с состоянием когнитивных функций в старшем возрасте. Лица с продолжительностью сна более 8 ч в сутки и менее 7 ч в сутки, а также те, кто отмечает плохое качество сна или принимает снотворные препараты более 60 дней в году, имели более низкие показатели когнитивных функций. В одном из исследований [25] была установлена зависимость между большей продолжительностью сна и более низкими показателями состояния когнитивной функции у взрослых среднего возраста. Было отмечено, что продолжительность сна 9 ч и более была статистически значимо связана как со снижением когнитивных функций в целом, так и с нарушениями памяти и изменениями скорости мышления, по сравнению с теми, продолжительность сна у которых составляла 7 или 8 ч.

В Японии было проведено проспективное когортное исследование [26] по изучению влияния длительности сна на развитие деменции и смертности у пожилых людей старше 60 лет без деменции. Было выявлено, что показатели заболеваемости деменцией и смертность, учитывая все факторы риска, значительно выше у субъектов с ежедневной продолжительностью сна менее 5 ч или же с продолжительностью 10 ч и более, чем у пациентов с ежедневной продолжительностью сна от 5 до 6,9 ч. Отмеченные авторами особенности имели место как при БА, так и при сосудистой деменции. В этой работе было также установлено, что у пациентов, которые использовали снотворные средства вне зависимости от изначальной продолжительности ночного сна, был более высокий риск развития слабоумия — в 1,66 раза выше, чем у тех, кто снотворные не принимал.

Особый интерес представляют исследования, в которых отдельно изучали влияние дневного и ночного сна. В одном из таких исследований [27] на протяжении 3 лет обследовали 3286 человек. Было зарегистрировано 140 случаев деменции. Полученные результаты показали, что риск развития деменции был наиболее высок в группе людей с продолжительностью сна 8 ч и более. В другом сходном по дизайну исследовании [28] были обследованы 214 взрослых в возрасте 75 лет и старше, не имеющих признаков деменции как до включения в исследование, так и в течение первых 3 лет. У 40% обследуемых отмечено сокращение продолжительности сна до включения в исследование. Между 6-м и 9-м годом исследования у 28,5% была диагностирована деменция, из которых у 22,0% — БА. Нарушения сна были связаны с 75% повышением риска возникновения деменции, с поправкой на возраст, пол и образование. Еще в одном исследовании [29] оценивали связь между инсомнией, ДС и частотой возникновения деменции у пожилых мужчин. Исследование проведено дважды с интервалом в 3 года у 2346 когнитивно здоровых мужчин в возрасте от 71 года до 93 лет. Было установлено, что при наличии ДС вероятность выявления деменции через 3 года увеличивается в 2 раза, тогда как инсомния не оказывала в этом отношении заметного влияния. Авторы предполагают, что ДС может являться ранним индикатором снижения когнитивных функций и начала деменции.

Известно, что субъективная оценка качества сна пациентами может не соответствовать объективным проявлениям инсомнии; обычно больные склонны недооценивать свое состояние в этом отношении [30, 31]. Было показано [32], что у пациентов с деменцией наиболее распространенным нарушением сна является инсомния (84,7%), ДС составляет только 30,6%. В исследовании Hypno Laus [33], целью которого было установить связь между структурой сна и когнитивными нарушениями в общей популяции, были обследованы 580 человек в возрасте старше 65 лет, которым была проведена полная оценка сна при помощи полисомнографии и анкет, а также комплексное нейропсихологическое тестирование. У 291 участника с когнитивными нарушениями по сравнению с 289 пациентами без когнитивных нарушений были выявлены изменения в фазах сна и более низкая эффективность сна (соотношение времени ночного сна и времени проведенного в постели), более частые случаи пробуждений ночью и более высокие показатели ДС.

В другом долговременном популяционном исследовании была подтверждена роль продолжительности сна в развитии деменции [34] и показано, что длительность ночного сна 6,5 ч и менее при наличии ДС была связана с повышенным риском развития когнитивного снижения в ближайшие 10 лет. Авторы считают, что наличие ДС может быть клиническим предиктором будущего когнитивного снижения у пожилых людей. Важная роль ДС в развитии когнитивных нарушений была подтверждена в исследовании, в котором методом телефонного опроса обследовали 1026 человек в возрасте 60 лет и старше, проживающих в Париже. Из них 13,6% участников сообщили о ДС. По сравнению с участниками без ДС, те, кто имел ДС, были подвержены повышенному риску когнитивных нарушений по всем параметрам когнитивных шкал (опросник самооценки памяти Mc Nair и Kahn). Авторы предполагают, что сообщение пожилого пациента о наличии ДС может свидетельствовать о существовании когнитивного снижения [34, 35].

В рамках исследования NOMAS (США) [36] был проведен анализ результатов нейропсихологического тестирования 711 человек, предъявляющих жалобы на различные нарушения сна. Средний возраст участников составил 63±8 лет. Через 6±2 года было проведено повторное тестирование 687 участников. В перекрестном анализе с учетом демографии и оценки сосудистого риска было показано, что наличие храпа, ДС и высокой продолжительности суточного сна ухудшает когнитивные показатели и снижает работоспособность.

Известна связь развития когнитивного дефицита с нарушениями дыхания во сне, в частности с обструктивным

апноэ сна (ОАС), и тем не менее в ряде работ последнего времени [37—40] было продолжено изучение ассоциации между этими явлениям. Так, по мнению авторов одного из исследований, были получены данные об умеренной связи между ОАС и легкой формой деменции. В другой работе [37] авторы пытались определить предполагаемую связь между нарушениями (апноэ сна) как возможной причины ДС и когнитивным снижением. В проспективное исследование сна и когнитивных функций включили 298 женщин без деменции (средний возраст 82,3 года), которым была проведена ночная полисомнография. Расстройство дыхания во сне диагностировали при индексе апноэ—гипопноэ, составляющем 15 событий расстройств дыхания за 1 ч сна или более. Применение многофакторного логистического регрессионного анализа использовали для определения независимой связи нарушения дыхания во сне с риском нарушения когнитивных функций, с учетом возраста, расы, индекса массы тела, уровня образования, фактора курения, диабета, гипертонии, использования лекарственных средств (антидепрессанты, бензодиазепины или небензодиазепиновые анксиолитики) и исходных когнитивных показателей. Установили, что по сравнению с 193 женщинами без нарушений дыхания во сне, у 105 женщин с нарушенным дыханием во сне было более вероятно умеренное когнитивное расстройство или деменция (31,1 и 44,8% соответственно). Фрагментация сна и его продолжительность не имели связи с риском когнитивных нарушений [38]. В некоторых работах, касающихся ОАС [39, 40], было установлено, что ДС может способствовать нейрокогнитивным нарушениям у пациентов с ОАС. Обнаружено [39], что ДС тесно связана с депривацией сна и его фрагментацией, которые приводят к нарушению внимания и памяти. В этой же работе было показано, что среди пациентов с ОАС и ДС имеется высокий процент нарушения когнитивных функций амнестического типа. Однако ДС, по мнению авторов исследования, характерная для больных ОАС, вероятно, не является независимым маркером развития когнитивных нарушений у этой категории больных. При изучении ДС у пациентов с ОАС и умеренными когнитивными расстройствами (УКР) было обнаружено, что в группе пациентов с ОАС, жалующихся на ДС, в сравнении с пациентами без ДС УКР менее распространены [40].

В ряде работ обращено внимание на то, что значение ДС для развития отдельных клинических вариантов когнитивных нарушений может быть разным. Это касается как клинических типов УКР, так и этиологии деменции. Так, в одном из исследований [41] у 139 пациентов с УКР и деменцией при БА проводили нейропсихологическое исследование, а также изучали нарушения сна с использованием Питтсбургского индекса качества сна. ДС оценивали по ESS. Группа контроля включала 80 здоровых пожилых людей. Было выявлено, что пациенты с УКР испытывали более выраженную ДС, чем пациенты с деменцией при БА. Также было показано, что у 54% пациентов с нарушенным сном была выявлена неамнестическая форма УКР, а у 73% пациентов с нормальным сном — амнестическая форма УКР. Т.е. для пациентов с УКР и нарушенным сном характерен неамнестический когнитивный профиль, а для пациентов с УКР и нормальным сном — амнестический. В другом исследовании [42] наблюдали пациентов с разными формами деменции — с БА, ДТЛ и здоровых пожилых. У пациентов с ДТЛ установлены более частые дневные засыпания по сравнению с БА. При этом у них чаще встречались симптомы нарушения поведения в стадии сна с быстрыми движениями глаз (в 70% случаев) по сравнению с пациентами с БА и контрольной группой ($p<0,001$). Авторы считают, что более тяжелая ДС у больных с ДТЛ может быть обусловлена синдромом нарушения поведения в стадии сна с быстрыми движениями глаз, кроме того, они могут потенцировать друг друга. В другом исследовании по изучению ДС с использованием ночной полисомнографии и множественного теста латенции сна (МТЛС) обследовали 61 больного с ДТЛ и 26 с БА. Время засыпания было значительно короче у пациентов с ДТЛ, (6,4±5 мин при ДТЛ и 11±5 мин при БА). В группе с ДТЛ 81% пациентов засыпали в течение 10 мин, в то время как в группе с БА в течение этого интервала засыпали 39% ($p<0,01$). В течение 5 мин засыпали 56% пациентов с ДТЛ и 17% с БА ($p<0,01$). ДС была ассоциирована с более тяжелым течением БА, однако связи между значениями МТЛС и тяжестью деменции, качеством ночного сна, зрительными галлюцинациями, паркинсонизмом, нарушениями поведения в стадии сна с быстрыми движениями глаз, флюктуациями при ДТЛ найдено не было. Авторы предположили, что ДС является уникальной особенностью ДТЛ, которая не зависит от фрагментации ночного сна и клинических проявлений ДТЛ. Напомним, что ДС достаточно характерна и для БП [21], хотя на ранних стадиях развития этого заболевания, до начала лечения соответствующие показатели ДС могут не отличаются от таковых у здоровых. Некоторые авторы [43] считают, что наличие ДС является маркером прогрессирующего нейродегенеративного процесса при ДТЛ, что касается БП, то здесь при оценке ДС нужно учитывать, что ее показатели коррелируют не с тяжестью течения болезни, а с эмоциональным фоном и наблюдающимися у больных вегетативными нарушениями.

ДС изучали также при деменции, развивающейся в связи с хронической ишемией мозга [44]. Исследовали 1985 мужчин в возрасте 55—69 лет. Результаты показали, что 32% имели ДС, из них у 17% опрошенных не было выявлено нарушений сна. В ходе исследования стало известно, что пациенты, которые жаловались на инсомнию, синдром беспокойных ног или ОАС, имеют более низкие оценки интеллекта (AH4-I)), в специальном тесте по чтению среди взрослых (NART), и им требуется более длительное время для принятия решения (CRT), чем больным без таких нарушений сна. Через 10 лет после того, как был заполнен базовый опросник по сну, были протестированы 1225 человек (75% выживших), которые также были обследованы клинически. У 7,6% были установлены явные признаки хронической ишемии мозга и деменции, в то время как у 14,3% наблюдали преддементные УКР. У 44 пациентов с деменцией и 39 с УКР эти расстройства (в общей сложности 6,8%) были оценены как проявление сосудистой патологии. Авторы высказали мнение, что при прогнозировании развития сосудистой деменции наиболее значимым предиктором является наличие ДС.

Представленные в настоящем обзоре данные свидетельствуют о том, что диагностика ДС на современном этапе предполагает использование разных подходов к ее оценке, в том числе как клинических, так и инструментальных методов, которые должны дополнять друг друга и использоваться комплексно.

Проведенные исследования ДС при деменции разной этиологии показывают их тесную связь, которая, предположительно, определяется общими нейрохимическими механизмами развития нейродегенеративного процесса и сонливости.

Таким образом, в большинстве опубликованных работ установлено, что ДС является независимым от нарушений качества сна и его длительности явлением, которое может рассматриваться как фактор развития когнитивного дефицита на додементных стадиях течения нейродегенеративных расстройств.

Будущие исследования ДС должны быть направлены на поиск клинических и параклинических показателей ДС, которые могли бы быть использованы как предикторы развития деменции и ее прогрессирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pahwa P, Karunanayake CP, Hagel L, Gjevre JA, Rennie D, Lawson J, Dosman JA. Prevalence of high Epworth Sleepiness Scale scores in a rural population. *Canadian Respiratory Journal*. 2012;19(2):10-14. https://doi.org/10.1155/2012/287309
2. Ковров Г.В. *Краткое руководство по клинической сомнологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
Kovrov GV. *Brief Guidelines of clinical somnology*. M.: MEDpress-inform; 2018. (In Russ.).
3. Калинкин А.Л. Распространенность избыточной дневной сонливости в Российской Федерации. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;8(4):43-48.
Kalinkin AL Incidence of excessive daytime sleepiness in Russian Federation. *Nervno-Mishechnie Bolesni*. 2018;8(4):43-48. (In Russ.).
https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-4-43-48
4. Omori Y, Kanbayashi T, Imanishi A, Tsutsui K, Sagawa Y, Kikuchi YS, Takeshima M, Yoshizawa K, Uemura S, Shimizu T. Orexin/hypocretin levels in the cerebrospinal fluid and characteristics of patients with myotonic dystrophy type 1 with excessive daytime sleepiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:451-457.
https://doi.org/10.2147/NDT.S158651
5. Hays RD, Stewart AL, Ware JE. *Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach*. Durham, NC: Duke University Press; 1992.
https://doi.org/10.7249/CB361
6. Viala-Danten M, Martin S, Guillemin I, Hays RD. Evaluation of the reliability and validity of the Medical Outcomes Study sleep scale in patients with painful diabetic peripheral neuropathy during an international clinical trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:113.
https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-113
7. Ковальзон В.М. Роль орексинергической системы мозга в регуляции бодрствования и сна. Эффективная фармакотерапия. *Неврология (Спецвыпуск «Сон и его расстройства»)*. 2016;4.
Kovalson VM. The role of orexin system in regulation of cyclewakefulnessand sleep. Effectivnaya farmakoterapia. *Nevrologia. (Spec vipusk «Son i ego rasstroistva»*. 2016;4. (In Russ.).
8. XieL, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, O'Donnell J, Christensen DJ, Nicholson C, Iliff1 JJ, Takano T, Deane R, Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342:373-377.
https://doi.org/10.1126/science.1241224
9. Liguori C, Nuccetelli M, Izzia F, Sancesario G, Romigi A, Martorana A, Amoroso C, Bernardini S, Marciani MG, Mercuri NB, Placidi F. Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2016;40:120-126.
https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.007
10. Ковальзон В.М., Долгих В.В. Регуляция цикла бодрствование—сон. *Неврологический журнал*. 2016;21(6):316-322.
Koval'zon VM, Dolgih VV, Regulation of sleep—wakefulness cycle. *Nevrologicheskij zhurnal*. 2016;21(6):316-322. (In Russ.).
http://doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-6-316-322
11. Nieto-Alamilla G, Márquez-Gómez R, García-Gálvez A-N, Morales-Figueroa G-E, Arias-Montaño J-A. The Histamine H3 Receptor: Structure, Pharmacology, and Function. *Molecular Pharmacology*. 2016;90(5):649-673.
https://doi.org/10.1124/mol.116.104752
12. Keage HA, Banks S, Yang KL, Morgan K, Brayne C, Matthews FE. What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? *Sleep Med*. 2012;13:886-892.
https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.02.003
13. Kasanuki K, Ferman TJ, Murray ME, Heckman MG, Pedraza O, Al-Shaikha FSH, Mishima T, Diehl NN, van Gerpen JA, Uitti RJ, Wszolek ZK, Graff-Radford NR, Dickson DW. Daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies is associated with neuronal depletion of the nucleus basalis of Meynert. Parkinsonism *Relat Disord*. 2018;50:99-103.
https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.003
14. Claustrata B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie*. 2015;61(2-3):77-84.
https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2015.03.002
15. Shukla M, Govitrapong P, Boontem P, Reiter RJ, Satayavivad J. mechanisms of melatonin in alleviating Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(7):1010-1031.
https://doi.org/10.2174/1570159X15666170313123454
16. Peng CX, Hu J, Liu D, Hong XP, Wu YY, Zhu LQ, Wang JZ. Disease-modified glycogen synthase kinase-3β intervention by melatonin arrests the pathology and memory deficits in an Alzheimer's animal model. *Neurobiology of Aging*. 2013;34(6):1555-1563.
https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.12.010
17. Carvalho DZ, St Louis EK, Knopman DS, Boeve BF. Lowe Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal β-amyloid accumulation in elderly persons without dementia. *JAMA Neurology*. 2018;75(6):672-680.
https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0049
18. Bendlin BB, Racine AM, Okonkwo OC, Christian BT, Koscik RL, Sager MA, Asthana S, Johnson SC, Benca RM, Sprecher KE. Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults. *Neurobiology of Aging*. 2015;36:2568-2576.
https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004
19. Bendlin BB, Racine AM, Okonkwo OC, Christian BT, Koscik RL, Sager MA, Asthana S, Johnson SC, Benca RM, Sprecher KE. Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults. *Neurobiology of Aging*. 2015;36:2568-2576.
https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004
20. Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2014;19(6):9-16.
Nodel MR, Yahno NN, Ukrainceva Yu.V Hypersomnia in Parkinson disease. *Nevrologicheskiy Journal*. 2014;19(6):9-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.18821/1560-9545-2014-19-6-9-16
21. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ. Structural and functional features of central nervous system lymphatics. *Nature*. 2015;523(7560):337-341.
https://doi.org/10.1038/nature14432
22. Ramanan VK, Risacher SL, Nho K, Kim S, Shen L, McDonald BC, Yoder KK, Hutchins GD, West JD, Tallman EF, Gao S, Foroud TM, Farlow MR, De Jager PL, Bennett DA, Aisen PS, Petersen RC, Jack CRJr, Toga AW, Green RC, Jagust WJ, Weiner Michael W, Saykin AJ. GWAS of longitudinal amyloid accumulation on 18F-florbetapir PET in Alzheimer's disease implicates microglial activation gene IL1RAP. *Brain*. 2015;138(Pt 10):3076-3088.
https://doi.org/10.1093/brain/awv231
23. Николенко В.Н., Оганесян М.В., Яхно Н.Н., Орлов Е.А., Порубаева Э.Э., Попова Е.Ю. Глимфатическая система головного мозга: функциональная анатомия и клинические перспективы. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2018;10(4):94-100.
Nikolenko VN, Oganesyan MV, Yahno NN, Orlov EA, Porubaeva EE, Popova EYu. Glimphatic system of the brain: functional anatomy and clinical perspectives. *Nevrologia, Neuropsychiatria, Psychosomatica*. 2018;10(4):94-100. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-4-94-100

24. Ferrie JE, Shipley MJ, Akbaraly TN, Marmot MG, Kivimäki M, Singh-Manoux A. Change in sleep duration and cognitive function: Findings from the Whitehall II Study. *Sleep.* 2011;34:565-573. https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.565
25. Virta JJ, Heikkila K, Perola M, Koskenvuo M, Räihä I, Rinne JO, Kaprio J. Midlife sleep characteristics associated with late life cognitive function. *Sleep.* 2013;36:1533-1541. https://doi.org/10.5665/sleep.3052
26. van Oostrom SH, Nooyens ACJ, van Boxtel MPJ. Verschuren Long sleep duration is associated with lower cognitive function among middle-age adults — the Doetinchem Cohort Study. *Sleep Med.* 2018;41:78-85. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.07.029
27. Ohara T, Honda T, Hata J. Association between daily sleep duration and risk of dementia and mortality in a Japanese community. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2018;66(10):1911-1918. https://doi.org/10.1111/jgs.15446
28. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Vega S, Louis ED. Total daily sleep duration and the risk of dementia: A prospective population-based study. *Eur J Neurol.* 2009;16:990-997. https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02618.x
29. Hahn EA, Wang HX, Andel R, Fratiglioni L. A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2014;22:1262-1271. https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.04.015
30. Foley D, Monjan A, Masaki K, Ross W, Havlik R, White L, Launer L. Daytime sleepiness is associated with 3-year incident dementia and cognitive decline in older Japanese-American men. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:1628-1632. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.t01-1-49271.x
31. Cagnin A, Fragiacomo F, Camporese G, Turco M, Bussè C, Ermani M, Montagnese S. Sleep-wake profile in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and normal aging. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2017;55:1529-1536. https://doi.org/10.3233/JAD-160385
32. Merlino G, Piani A. Sleep Med. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study. *Sleep Medicine.* 2010;11(4):372-377. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.07.018
33. Haba-Rubio J, Marti-Soler H, Tobback N, Andries D, Marques-Vidal P, Waeber G, Vollenweider P, von Gunten A, Preisig M, Castelao E, Tafti M, Heinzer R, Popp J. Sleep characteristics and cognitive impairment in the general population. *The Hypno Laus study.* 2017;88(5):463-469. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003557
34. Keage HA, Banks S, Yang KL, Morgan K, Brayne C, Matthews EF. What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? *Sleep Med.* 2012;13:886-892. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.02.003
35. Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Archives of Internal Medicine.* 2002;162(2):201-208. https://doi.org/10.1001/archinte.162.2.201
36. Ramos AR, Gardener H, Rundek T, Elkind MSV, Boden-Albala B, Dong C, Cheung YK, Stern Y, Sacco RL, Wrightet CB. Sleep disturbances and cognitive decline in the Northern Manhattan Study. *Neurology.* 2016;87:1511-1516. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003168
37. Gronewold J, Haensel R, Kleinschnitz C, Frohnhofen H, Hermann DM. Sleep-disordered breathing in hospitalized geriatric patients with mild dementia and Its association with cognition, emotion and mobility. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(5):863. https://doi.org/10.3390/ijerph16050863
38. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Stone KL. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011;306(6):613-619. https://doi.org/10.1001/jama.2011.1115
39. Zhou J, Camacho M, Tang X, Kushida CA. A review of neurocognitive function and obstructive sleep apnea with or without daytime sleepiness. *Sleep Med.* 2016;23:99-108. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.02.008
40. Gagnon K, Gosselin N. Detection of mild cognitive impairment in middle-aged and older adults with obstructive sleep apnoea: does excessive daytime sleepiness play a role? *European Respiratory Journal.* 2019;53:1802113. https://doi.org/10.1183/13993003.02113-2018
41. Rozzini L, Conti M, Riva M, Ceraso A, Caratozzolo S, Zanetti M, Padovani A. Non-amnestic mild cognitive impairment and sleep complaints: a bidirectional relationship? *Aging Clinical and Experimental Research.* 2018;30(6):661-668. https://doi.org/10.1007/s40520-017-0814-8
42. Ferman TJ, Smith GE, Dickson DW, Graff Radford NR, Chi Lin S, Wszolek ZK, Van Gerpen JA, Uitti R, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Silber MH, Boeve BF. Abnormal daytime sleepiness in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease using the Multiple Sleep Latency Test. *Alzheimer's Research and Therapy.* 2014;6(9):76. https://doi.org/10.1186/s13195-014-0076-z
43. Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, Chahine LM, Lasch S, Oertel WH, Mayer G, Högl B, Postuma R, Videnovic A, Amara AW, Marek K. Correlates of excessive daytime sleepiness in de novo Parkinson's disease: A case control study. *Movement Disorders.* 2015;30(10):1371-1381. https://doi.org/10.1002/mds.26248
44. Elwood PC, Bayer AJ, Fish M, Pickering J, Mitchell C, Gallacher JEJ. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia. *Journal of Epidemiology & Community Health.* 2011;65:820-824. https://doi.org/10.1136/jech.2009.100503

Поступила 19.07.19
Received 19.07.19
Принята к печати 14.08.19
Accepted 14.08.19