Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №7, с. 169–174
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071169

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 7, pp. 169–174
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071169

Синдром Клейне—Левина

© М.Ю. МАКСИМОВА[1], Я.А. КОТЛЯР[1], С.С. ПОТАНИН[2]

[1]ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме

Синдром Клейне—Левина (СКЛ) проявляется приступами периодической сонливости с повышенным чувством голода и психопатологическими расстройствами (психомоторное возбуждение, галлюцинации, гиперсексуальность). Длительность приступа составляет от нескольких дней до нескольких недель. Насильственное пробуждение может спровоцировать выраженное агрессивное поведение. Заболевание дебютирует без видимой причины преимущественно в пубертатном возрасте и поражает почти исключительно лиц мужского пола. Недостаточная информированность врачей о заболевании приводит к неверной постановке диагноза, чаще психопатологического расстройства. В статье изложены современные данные о причинах, особенностях клинической картины, принципах диагностики СКЛ и приведено описание юноши в возрасте 18 лет, у которого заболевание дебютировало в возрасте 16 лет.

Ключевые слова: *синдром Клейне—Левина.*

Информация об авторах:
Максимова М.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-7682-6672
Котляр Я.А. — https://orcid.org/0000-0002-6756-5511
Потанин С.С. — https://orcid.org/0000-0002-9180-1940
Автор, ответственный за переписку: Максимова М.Ю. — e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Как цитировать:
Максимова М.Ю., Котляр Я.А., Потанин С.С. Синдром Клейне—Левина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):169–174. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071169

Kleine—Levin syndrome

© M.Y. MAKSIMOVA[1], Y.A. KOTLYAR[1], S.S. POTANIN[2]

[1]Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
[2]Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Abstract

Kleine—Levin syndrome (KLS) is manifested by periodic hypersomnolence with an increased appetite and psychopathological symptoms (psychomotor agitation, hallucinations, hypersexuality). The duration of the attack ranges from several days to several weeks. A forced awakening can provoke severe aggressive behavior. The disease occurs for an unknown reason, mainly in adolescence and mostly affects males. Lack of awareness among doctors about the disease leads to an incorrect diagnosis, often of a psychopathological disorder. This article presents modern data on the causes, clinical symptoms, diagnostic methods of KLS and provides a case of a 18 year-old man, whose disease manifested at the age of 16 years.

Keywords: *Klein—Levin syndrome.*

Information about the authors:
Maksimova M.Y. — https://orcid. org/0000-0002-7682-6672
Kotlyar Y.A. — https://orcid.org/0000-0002-6756-5511
Potanin S.S. — https://orcid.org/0000-0002-9180-1940
Corresponding author: Maksimova M.Y. — e-mail: ncnmaximova@mail.ru

To cite this article:
Maksimova MY, Kotlyar YA, Potanin SS. Kleine—Levin syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2024;124(7):169–174. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071169

Синдром Клейне—Левина (СКЛ) — редкое заболевание, исходя из данных о его распространенности (1—5 случаев на 1 млн населения) [1]. СКЛ у большинства пациентов развивается в подростковом возрасте. Мужчины составляют 70—90% пациентов [1]. СКЛ встречается гораздо чаще среди евреев-ашкенази, живущих в Израиле и США, и реже у жителей Азии [2]. Классический синдром проявляется приступами непреодолимой сонливости, которые могут сопровождаться потреблением большого количества пищи и аберрантным поведением в форме повышенной сексуальности. Однако симптомы могут отличаться при каждом приступе. Согласно критериям Международной классификации нарушений сна (3-е издание, пересмотренное в 2014) [3], для постановки диагноза СКЛ необходимо наличие повторяющихся эпизодов повышенной сонливости продолжительностью от нескольких дней до 4 нед, происходящих не реже 1 раза в год, которые могут сопровождаться компульсивным и быстрым потреблением большого количества пищи с лечения (гиперфагия) и/или гиперсексуальностью. Помимо указанных критериев, у пациентов могут наблюдаться дереализация, апатия, галлюцинации, бред, тревога, антероградная амнезия, головная боль, светобоязнь, болезненная гиперакузия [4, 5]. Вегетативные признаки встречаются гораздо реже и включают резкое повышение или снижение артериального давления (АД), брадикардию или тахикардию и атактическое дыхание [6]. Недавно был представлен случай СКЛ, когда у пациента во время приступа наблюдались ортостатическая гипотензия, высокая вариабельность АД, арефлексия зрачков, задержка мочи, эректильная дисфункция [7]. По некоторым данным, признаки вегетативной дисфункции отмечаются у 10—25% пациентов [8].

При обострении СКЛ симптомы развиваются быстро и обычно достигают пика в течение 24 ч. Приступы обычно длятся от 1 до 3—4 нед [9]. Пациенты могут жаловаться на бессонницу ближе к концу эпизода, а когда симптомы исчезают, испытывают состояние облегчения и даже эйфории [1]. Длительность приступов с развитием апатии и нарушением когнитивных функций варьирует от 7 дней до более 1 мес (у $^1/_3$ пациентов) [10, 11]. Частота и продолжительность обострений СКЛ непредсказуемы [11].

В серии случаев из 108 пациентов с СКЛ у 25% отмечались затяжные роды, гипоксия, преждевременные роды, а у 15% — задержки развития [10]. Пациенты с СКЛ также чаще имели генетические заболевания, такие как синдром Клайнфельтера, болезнь Виллебранда, поликистоз почек, умственная отсталость в сочетании с семейным анамнезом атрофии зрительных нервов и мозжечковой атаксии или аутизм и задержка психического развития [10, 12].

Подтвержденные триггеры (провоцирующие факторы) заболевания включают острые респираторные вирусные инфекции с резким повышением температуры тела, употребление алкоголя, недостаток и лишение сна, травму головы, повышенную физическую нагрузку, стресс, употребление каннабиса [9, 10, 13—15]. Также наблюдаются сезонные колебания СКЛ: первые эпизоды обычно возникают осенью или зимой [9, 10]. Получены данные, что вакцинация против брюшного тифа, туберкулеза, вируса папилломы человека, гриппа H1N1 и столбняка может предшествовать развитию СКЛ [10, 16, 17]. Сообщалось о том, что применение вакцины против SARS-CoV-2 связано с рецидивом СКЛ у некоторых пациентов [18, 19].

Клиническое наблюдение

На амбулаторный прием обратились родители 18-летнего пациента, предъявляя жалобы на чрезмерную и непреодолимую сонливость, неадекватность поведения их сына, дезориентацию его во времени и пространстве, наличие галлюцинаций, гиперсексуальность. Родители подозревали пациента в приеме запрещенных веществ, поэтому обратились за консультацией. Пациент объяснял свое состояние тем, что выпил банку мелатонина. На момент осмотра симптомы беспокоили в течение 10 дней, начиная с возвращения пациента после длительного перелета в самолете. Пациент спит от 20 ч до 4 ч утра, затем просыпается, принимает пищу и далее спит до 10—12 ч утра, днем также отмечается повышенная сонливость. Этической дистанции с родителями не соблюдает, сексуально расторможен. Родители отмечают наличие эпизодов «отключения», когда молодой человек замирает и будто не слышит их. Были случаи неадекватного поведения, когда пациент рассказывал окружающим, что его отец погиб и он получил сообщение на телефон о том, что ему полагается большая денежная компенсация (отец жив). Пациент — профессиональный спортсмен, находился на спортивных сборах, незадолго до возвращения отмечалось повышение температуры до 38,8 °С, принимал парацетамол. Сопутствующих заболеваний не имеет, проходил курс высокими дозами препаратом тестостерона по назначению спортивного врача. Ранее подобный эпизод гиперсонливости и спутанного сознания был отмечен в 16 лет, который самостоятельно разрешился в течение нескольких дней, не обследовался. Наследственность по психическим заболеваниям не отягощена. Родился в срок от нормально протекавшей беременности и родов. Раннее развитие без особенностей, в соответствии с возрастом. Проблем с адаптацией в коллективах не испытывал. С 5 лет профессионально занимается спортом, учится в колледже.

При осмотре: пациент заторможен, сонлив, раздражен из-за подозрений в приеме запрещенных веществ, факт данных действий отрицает. Во время приема трогает молоточек врача, стучит им по своему лбу, тычет иглой из молоточка по волосистой части головы. Попросил разрешения заглянуть во все шкафы и ящики в кабинете, настоятельно требовал дать ему что-нибудь сладкое. Заглянув в один из ящиков, сказал, что видит там шоколадный батончик и что съест его позже (ящик был пуст). Предлагал врачу и другим сотрудникам женского пола совершить действия сексуального характера. В неврологическом статусе — без патологии. МРТ головного мозга с контрастным усилением выявило объемное образование в области гипофиза величиной 5×12×8 мм. Общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи — без особенностей. Выявлено повышение уровня пролактина до 42,4 нг/мл. После консультации психиатра пациент с диагнозом «острое бредовое расстройство» был госпитализирован в стационар, где получал лечение: галоперидол 0,5% 1,0 в/м 2 р/д, хлорпромазин 2,5% 2,0 в/м, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,1% 1,0 в/м, тригексифенидил 2 мг 3 р/д, вальпроевая кислота 300 мг 2 р/д, арипипразол 30 мг. Через 8 дней от начала госпитализации отмечен значительный регресс симптомов, однако на фоне получаемого лечения все еще отмечалась некоторая заторможенность. Клинический диагноз при выписке: «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами

шизофрении. Галлюцинаторно-бредовый синдром. Становление медикаментозной ремиссии».

В связи с подозрением невролога о наличии у пациента СКЛ он был направлен для получения второго мнения на психиатрическую консультацию. В психическом статусе на момент осмотра, спустя 3 мес после последнего эпизода обострения СКЛ, признаков психической патологии выявлено не было. Пациент четко отвечал на вопросы, эмоциональные реакции были адекватны теме беседы, нарушений мышления при беседе не выявлялось. При обсуждении событий, предшествовавших госпитализации, пациент демонстрировал полную критику, с указанием того, что значительную часть известных из объективных данных психопатологических симптомов не помнит. При ретроспективном анализе психопатологической картины на основании воспоминаний пациента, медицинской документации, опроса матери, опроса невролога, проводившего осмотр перед госпитализацией пациента в стационар, обращала на себя внимание атипичность симптомов: выраженная сонливость пациента, постоянная смена тем бредовых идей и галлюцинаций, тяга к сладкому, сексуальная расторможенность. При расстройствах шизофренического спектра данные симптомы являются нетипичными. В подавляющем большинстве случаев наблюдается возбуждение пациентов с нарушениями сна, относительная стабильность бредовых и галлюцинаторных переживаний, тогда как тяга к сладкому и сексуальная расторможенность совершенно не характерны для подобных состояний. В то же время в описаниях случаев обострения СКЛ, напротив, все эти симптомы описываются как типичные и часто встречающиеся. Таким образом, согласно имеющимся данным и основываясь на клиническом осмотре пациента, установленный диагноз «острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении» представляется не соответствующим критериям данного состояния и имевшие место квазипсихотические симптомы развивались у пациента в рамках СКЛ. Рецидив подобных симптомов произошел у пациента спустя 9 мес на фоне подъема температуры тела до 39,2 °С. Так как родственники были предупреждены о характере течения заболевания, за медицинской помощью не обращались. Симптомы самостоятельно регрессировали через 3 нед без какого-либо лечения.

Обсуждение

Причина развития СКЛ до конца не ясна [9, 20]. Большинство симптомов СКЛ (дереализация, апатия, торможение) свидетельствует о преходящих изменениях первичной ассоциативной коры. При функциональных исследованиях головного мозга во время эпизодов обострения СКЛ выявляют области гипометаболизма в таламусе, гипоталамусе, медиальной височной доле и лобной доле. В 50% случаев эти нарушения сохраняются и в бессимптомные периоды заболевания [21, 22]. Воксельный анализ структур головного мозга с использованием ОФЭКТ показал, что у 41 пациента в бессимптомные периоды СКЛ наблюдались области гипоперфузии в гипоталамусе, таламусе (в основном в дорсальных отделах), хвостатом ядре и корковых ассоциативных областях, включая переднюю часть поясной извилины, орбитофронтальную кору и кору правой височной доли, распространяющиеся до островка [21]. В периоды обострений СКЛ выявлялись дополнительные области гипоперфузии в теменно-височных областях. Дереализация в периоды обострений СКЛ тесно коррелировала с гипоперфузией в теменно-височных областях. Эпилептический генез СКЛ был исключен на основании электроэнцефалографии (ЭЭГ) и отсутствия эффективности применения противоэпилептических препаратов. Интерес к нейротрансмиттерам, которые, как известно, участвуют в регуляции сна и бодрствования, привел к исследованиям метаболизма серотонина и дофамина при СКЛ, но убедительных результатов получено не было [23].

Низкие уровни орексина в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при нарколепсии с катаплексией связывают с потерей орексин-содержащих нейронов гипоталамуса [7]. Наиболее часто при СКЛ содержание орексина находится в переделах нормы [4]. Однако в отдельных исследованиях выявлено уменьшение уровня орексина в период обострения СКЛ. У 44 китайских пациентов с СКЛ уровень орексина в ЦСЖ во время рецидива был на 31% ниже нормальных значений [6].

Несмотря на то что конкретные гены в развитии СКЛ не установлены, большое количество случаев СКЛ среди евреев-ашкенази, а также наличие семейных случаев заболевания, включая монозиготных близнецов, повышает вероятность роли наследственной отягощенности [4, 9, 10, 20]. Тот факт, что у родственников первой линии вероятность развития заболевания в 800—4000 раз выше, является дополнительным доказательством влияния наследственной предрасположенности на развитие СКЛ [4]. Однако большинство зарегистрированных случаев СКЛ по-прежнему является спорадическими, а семейные случаи составляют лишь около 8% [10, 24]. На сегодняшний день существует 19 мультиплексных семей с СКЛ, включающих от 2 до 6 пациентов и 4 пары монозиготных близнецов [25, 26]. Принимая во внимание, что СКЛ может развиваться из-за нарушений метаболизма серотонина и дофамина, были исследованы полиморфизмы триптофангидроксилазы и катехол-О-метилтрансферазы, но эту связь не удалось подтвердить [9, 20, 27]. Связь с вариантами гена *TRANK1* была выявлена в ходе исследования полногеномной ассоциации «случай-контроль» (GWAS) у 673 пациентов с СКЛ [12]. Ранее влияние локуса гена *TRANK1* было обнаружено при биполярном расстройстве и шизофрении, а также при нарушении циркадной регуляции [28]. Исследование СКЛ-GWAS также показало, что варианты гена *TRANK1* могут предрасполагать к развитию психических и неврологических нарушений в зрелом возрасте после родовой травмы у новорожденных [12]. Кроме того, в семье из Саудовской Аравии и европейской когорте пациентов с СКЛ было обнаружено несколько вариантов гена *LMOD3* [29, 30]. Однако приведенное выше исследование GWAS не выявило ассоциации между полиморфизмом *LMOD3* и СКЛ [12].

Иммуноопосредованная концепция СКЛ была предложена после большого количества сообщений об инфекционных симптомах, предшествующих началу заболевания [9, 27], при этом уровни цитокинов в сыворотке крови у этих пациентов остаются нормальными [31]. Ранее было высказано предположение о тесной связи между иммунной системой и механизмами регуляции сна, в том числе между нарколепсией и человеческими лейкоцитарными

антигенами (HLA) [32]. Позднее предложена аналогичная связь между СКЛ и HLA. Некоторые авторы сообщали о связи подтипа DQB1*02 с развитием СКЛ [24, 25], однако это не было доказано в более крупных исследованиях [9, 10, 13, 26].

У некоторых пациентов с гипоталамической дисфункцией, вызванной новообразованием, отмечались симптомы, сходные с СКЛ [9, 27]. Учитывая наличие когнитивных и поведенческих нарушений, которые наблюдаются у пациентов с СКЛ, предполагается участие в патологическом процессе височных и лобных долей [33]. Вовлечение таламуса, гипоталамуса, височных и лобных долей предполагает возможность мультифокальной энцефалопатии [4], однако эта концепция требует дополнительных исследований для подтверждения.

Менструальная рецидивирующая гиперсомния (МРГ) — очень редкий тип рецидивирующей гиперсомнии [8, 34]. Однако ICSD-3 считает МРГ вариантом СКЛ [36]. По сравнению с типичным СКЛ, эпизоды МРГ, как правило, короче и в меньшей степени влияют на когнитивные функции, а также могут поддаваться терапии эстрогенсодержащими контрацептивами [34].

Поскольку заболевание встречается редко, а симптомы его неспецифичны, пациентов с подозрением на СКЛ следует обследовать на исключение других возможных причин гиперсомнии. Обследование пациентов с СКЛ должно включать сбор анамнеза у пациентов и членов их семей. Кроме того, особое внимание следует уделять колебаниям когнитивных функций и поведения пациентов. У пациентов с СКЛ соматическое обследование обычно не обнаруживает существенных изменений [15].

Лабораторные исследования проводят в зависимости от симптомов и предполагаемых причин заболевания. У пациентов с СКЛ отсутствуют какие-либо специфические изменения в крови, моче и ЦСЖ. Несмотря на возможный аутоиммунный механизм развития СКЛ, исследования маркеров воспаления в крови и ЦСЖ давали негативный или неоднозначный результат [9, 20, 35].

Недавнее исследование идентифицировало протеомные биомаркеры в ЦСЖ и крови у пациентов с СКЛ [36]. Обнаружено увеличение уровней интерлейкина-34 и интерлейкина-27, трансформирующего фактора роста бета, инсулиноподобного фактора роста 1 и остеонектина, а также снижение содержания белка DKK4 и фактора Виллебранда. Выявлены изменения микроглии и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, активация киназ семейства Src и белков, участвующих в клеточном росте, подвижности и активации [36—38]. Различия в протеомном составе ЦСЖ и крови наблюдались во время обострения и в асимптомном периоде СКЛ [39].

Данные, касающиеся полисомнографии (ПСГ) у пациентов с СКЛ, ограничены из-за редкости заболевания, плохой комплаентности пациентов и отсутствия последующего наблюдения [37, 38]. Существуют технические трудности с получением данных ПСГ в начале и на пике эпизода гиперсонливости [39]. Несмотря на то что исследования, в которых выполнялась ПСГ во время обострения, показали разные результаты, структура сна была не нарушена [37, 38]. На результаты ПСГ, возможно, влияют время исследования сна по отношению к эпизоду гиперсомнии, течение заболевания и период наблюдения. Общее время сна чаще всего увеличивается (от 9 до 12 ч) [37, 38]. Исследования, проведенные на более поздних стадиях заболевания, показали, что пациенты проводят от 3 до 9 ч в день в состоянии абстиненции с закрытыми глазами и с паттерном бодрствования на ЭЭГ [40]. Исследование, в котором оценивали сон с помощью ПСГ во время эпизода гиперсомнии, продемонстрировало небольшое уменьшение продолжительности фазы медленноволнового сна в первой половине эпизода СКЛ и фазы быстрого сна во второй половине [41]. Между приступами гиперсомнии ПСГ у пациентов с СКЛ без каких-либо изменений [37, 38]. Из-за ограниченного количества исследований с полной записью ПСГ-данных имеется мало информации о распространенности различных диссомний. Имеется всего несколько сообщений о наличии нарушений дыхания во сне у пациентов с СКЛ [41—43].

Рутинная ЭЭГ, полученная во время эпизодов обострения СКЛ, показывает общее или очаговое замедление фона в 70% случаев и часто демонстрирует пароксизмальные вспышки бисинхронных, генерализованных волн с частотой 5—7 Гц и длительностью 0,5—2 с [4].

МРТ у пациентов с СКЛ обычно не выявляет какой-либо патологии [9, 15, 20, 22]. Изменения в виде атрофии коры полушарий мозга и мозжечка считаются случайными находками при СКЛ [9, 20, 44]. Результаты функциональной МРТ различаются в период как обострения, так и в бессимптомный [45]. Обнаружены области гипоперфузии и гиперперфузии в областях гипоталамуса и таламуса. Также наблюдались изменения церебральной перфузии в лобной, теменной, затылочной долях и префронтальной коре [45]. Гипоперфузия в области таламуса ассоциирована с гиперсомнией во время обострений. Более того, изменения мозгового кровотока, отражающие функциональную активность мозга, были связаны также с развитием апатии, гиперсексуальности и деперсонализации [45]. В бессимптомный период наблюдалась гиперактивность таламуса и гипоталамуса [45]. B. Dudoignon и соавт. [46] показали, что у 70% пациентов с СКЛ в бессимптомный период наблюдался гипометаболизм в области гиппокампа и задней ассоциативной коры мозга, а у 50% — выявлен гиперметаболизм в префронтальной и дорсолатеральной коре.

На данный момент не существует какого-либо доказанного и эффективного лечения СКЛ. Сообщалось, что литий может уменьшать продолжительность эпизодов обострений и увеличивать интервал между ними [27, 47]. При поддержании уровня лития в крови от 0,8 до 1,2 ммоль/л эпизоды обострений СКЛ прекратились у 35% пациентов и были менее частыми или менее тяжелыми у 45% [48]. Кокрейновский обзор 2016 г. показал, что нет доказательств того, что лекарственная терапия может остановить обострение СКЛ [27]. Во время эпизодов обострений СКЛ психостимуляторы могут повышать бдительность, но не влияют на апатию, дереализацию и спутанность сознания [10, 15]. Таким образом, лечение при СКЛ носит поддерживающий характер и включает повышение осведомленности пациентов о характере и течении заболевания.

Для большинства пациентов решающее значение имеют снижение уровня стресса и соблюдение правил гигиены сна [4]. Во время эпизодов обострения пациенту рекомендуется спать дома в знакомой обстановке под присмотром семьи. Такой подход снижает уровень тревоги, связанной с новой обстановкой и количество ситуаций с непонятным для окружающих поведением. Между эпизодами обостре-

ния пациенты должны соблюдать режим сна и бодрствования, избегать употребления алкоголя и контактов с инфекционными больными. Поскольку у пациентов с СКЛ могут быть снижено внимание, эпизодическая память и скорость обработки информации и в периоды ремиссии, потенциально полезны снижение нагрузки в школе, частые перерывы во время домашних заданий и дополнительное время для сдачи экзаменов. Доказательств эффективности других терапевтических методов, таких как фототерапия, применение мелатонина и витаминных добавок, не получено [10, 15].

Эпизоды гиперсомнии имеют тенденцию становиться менее частыми и исчезать с возрастом. Однако у 28% пациентов наблюдаются длительные эпизоды (>30 дней), а около 15% — не имеют признаков выздоровления после более 20 лет жизни с СКЛ [49]. Полученные данные свидетельствуют о повышенном риске аффективных расстройств у пациентов с СКЛ [12, 50]. У каждого 5-го пациента с СКЛ развиваются психические нарушения [50].

Заключение

СКЛ — заболевание на стыке неврологии и психиатрии. Несмотря на редкую встречаемость СКЛ, в последние годы предпринимаются попытки исследователей приблизиться к пониманию его этиологии, используя современные методы диагностики. Скорее всего, причина развития СКЛ является многофакторной — сочетание генетической предрасположенности и аутоиммунных нарушений. Эмпирическое назначение различных лекарственных препаратов пока не увенчалось успехом. Недостаточная информированность врачей о заболевании приводит к неверной постановке диагноза, чаще психопатологического расстройства.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБНУ НЦН.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miglis MG, Guilleminault C. Kleine-Levin syndrome: a review. *Nat Sci Sleep.* 2014;6:19-26. https://doi.org/10.2147/NSS.S44750
2. Gadoth N, Oksenberg A. Kleine-Levin syndrome; An update and mini-review. *Brain Dev.* 2017;39(8):665-671. https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.04.003
3. American Academy of Sleep Medicine. *International classification of sleep disorders.* 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
4. Arnulf I, Rico TJ, Mignot E. Diagnosis, disease course, and management of patients with Kleine-Levin syndrome. *Lancet Neurol.* 2012;11(10):918-928. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70187-4
5. Hegarty A, Merriam AE. Autonomic events in Kleine-Levin syndrome. *Am J Psychiatry.* 1990;147(7):951-952. https://doi.org/10.1176/ajp.147.7.951
6. Wang JY, Han F, Dong SX, et al. Cerebrospinal Fluid Orexin A Levels and Autonomic Function in Kleine-Levin Syndrome. *Sleep.* 2016;39(4):855-860. https://doi.org/10.5665/sleep.5642
7. Fiamingo G, Esposto R, Dal Fabbro B, et al. Kleine-Levin syndrome: report of a case with marked dysautonomic features. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(9):2313-2316. https://doi.org/10.5664/jcsm.9988
8. Billiard M, Jaussent I, Dauvilliers Y, et al. Recurrent hypersomnia: a review of 339 cases. *Sleep Med Rev.* 2011;15(4):247-257. https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.08.001
9. Al Shareef SM, Smith RM, BaHammam AS. Kleine-Levin syndrome: clues to aetiology. *Sleep Breath.* 2018;22(3):613-623. https://doi.org/10.1007/s11325-017-1617-z
10. Arnulf I, Lin L, Gadoth N, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol.* 2008;63(4):482-493. https://doi.org/10.1002/ana.21333
11. Lavault S, Golmard JL, Groos E, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol.* 2015;77(3):529-540. https://doi.org/10.1002/ana.24350
12. Ambati A, Hillary R, Leu-Semenescu S, et al. Kleine-Levin syndrome is associated with birth difficulties and genetic variants in the TRANK1 gene loci. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2021;118(12):e2005753118. https://doi.org/10.1073/pnas.2005753118
13. Huang YS, Guilleminault C, Lin KL, et al. Relationship between Kleine-Levin syndrome and upper respiratory infection in Taiwan. *Sleep.* 2012;35(1):123-129. https://doi.org/10.5665/sleep.1600
14. Billiard M, Podesta C. Recurrent hypersomnia following traumatic brain injury. *Sleep Med.* 2013;14(5):462-465. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.01.009
15. Arnulf I, Zeitzer JM, File J, et al. Kleine-Levin syndrome: a systematic review of 186 cases in the literature. *Brain.* 2005;128(Pt 12):2763-2776. https://doi.org/10.1093/brain/awh620
16. Smolík P, Roth B. Kleine-Levin syndrome ethiopathogenesis and treatment. *Acta Univ Carol Med Monogr.* 1988;128:5-94.
17. Lavault S, Golmard JL, Groos E, et al. Kleine-Levin syndrome in 120 patients: differential diagnosis and long episodes. *Ann Neurol.* 2015;77(3):529-540. https://doi.org/10.1002/ana.24350
18. Marčić M, Marčić L, Marčić B. SARS-CoV-2 Infection Causes Relapse of Kleine—Levin Syndrome: Case Report and Review of Literature. *Neurol Int.* 2021;13(3):328-334. https://doi.org/10.3390/neurolint13030033
19. Nasrullah A, Javed A, Ashraf O, et al. Possible role of COVID-19 in the relapse of Klein-Levin Syndrome. *Respir Med Case Rep.* 2021;33:101445. https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101445
20. Al Suwayri SM, BaHammam AS. The «Known Unknowns» of Kleine-Levin Syndrome: A Review and Future Prospects. *Sleep Med Clin.* 2017;12(3):345-358. https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2017.03.012
21. Kas A, Lavault S, Habert MO, Arnulf I. Feeling unreal: a functional imaging study in patients with Kleine-Levin *syndrome. Brain.* 2014;137(Pt 7):2077-2087. https://doi.org/10.1093/brain/awu112
22. Huang YS, Guilleminault C, Kao PF, et al. SPECT findings in the Kleine-Levin syndrome. *Sleep.* 2005;28(8):955-960. https://doi.org/10.1093/sleep/28.8.955
23. Chesson AL Jr, Levine SN, Kong LS, et al. Neuroendocrine evaluation in Kleine-Levin syndrome: evidence of reduced dopaminergic tone during periods of *hypersomnolence. Sleep.* 1991;14(3):226-232.
24. Dauvilliers Y, Mayer G, Lecendreux M, et al. Kleine-Levin syndrome: an autoimmune hypothesis based on clinical and genetic analyses. *Neurology.* 2002;59(11):1739-1745. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000036605.89977.d0
25. BaHammam AS, GadElRab MO, Owais SM, et al. Clinical characteristics and HLA typing of a family with Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med.* 2008;9(5):575-578. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.06.015
26. Nguyen QT, Groos E, Leclair-Visonneau L, et al. Familial Kleine-Levin Syndrome: A Specific Entity? *Sleep.* 2016;39(8):1535-1542. https://doi.org/10.5665/sleep.6014
27. de Oliveira MM, Conti C, Prado GF. Pharmacological treatment for Kleine-Levin syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD006685. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006685.pub4

28. Li W, Cai X, Li HJ, et al. Independent replications and integrative analyses confirm TRANK1 as a susceptibility gene for bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2021;46(6):1103-1112. https://doi.org/10.1038/s41386-020-00788-4
29. Al Shareef SM, Basit S, Li S, et al. Kleine-Levin syndrome is associated with LMOD3 variants. *J Sleep Res.* 2019;28(3):e12718. https://doi.org/10.1111/jsr.12718
30. Wenz E, Tafti M, Bassetti CLA. LMOD3 gene variant in familial periodic hypersomnolence. *Sleep Med.* 2022;91:105-108. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.02.019
31. Kornum BR, Rico T, Lin L, et al. Serum cytokine levels in Kleine-Levin syndrome. *Sleep Med.* 2015;16(8):961-965. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.02.540
32. Latorre D, Sallusto F, Bassetti CLA, et al. Narcolepsy: a model interaction between immune system, nervous system, and sleep-wake regulation. *Semin Immunopathol.* 2022;44(5):611-623. https://doi.org/10.1007/s00281-022-00933-9
33. Pearce JM. Kleine-Levin syndrome: history and brief review. *Eur Neurol.* 2008;60(4):212-214. https://doi.org/10.1159/000148694
34. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387-1394. https://doi.org/10.1378/chest.14-0970
35. Dauvilliers Y, Baumann CR, Carlander B, et al. CSF hypocretin-1 levels in narcolepsy, Kleine-Levin syndrome, and other hypersomnias and neurological conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(12):1667-1673. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.12.1667
36. Hédou J, Cederberg KL, Ambati A, et al. Proteomic biomarkers of Kleine-Levin syndrome. *Sleep.* 2022;45(9):zsac097. https://doi.org/10.1093/sleep/zsac097
37. Торопина Г.Г., Яхно Н.Н. Синдром Клейне—Левина. Современные данные и описание трех случаев. *Неврологический журнал.* 2016;21(4):202-212.
Toropina GG, Yakhno NN. Klein-Levin syndrome. Up-to-date data and description of three case reports. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal).* 2016;21(4):202-212. (In Russ.).
38. Al Shareef SM, Almeneessier AS, Hammad O, et al. The sleep architecture of Saudi Arabian patients with Kleine-Levin syndrome. *Saudi Med J.* 2018;39(1):38-44. https://doi.org/10.15537/smj.2018.1.21045
39. Luo YW, Yu H, Yuan LH, et al. A Polysomnography Study of Kleine-Levin Syndrome in a Single Center. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(13):1565-1568. https://doi.org/10.4103/0366-6999.184476
40. Trotti LM, Arnulf I. Idiopathic Hypersomnia and Other Hypersomnia Syndromes. *Neurotherapeutics.* 2021;18(1):20-31. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00919-1
41. Huang YS, Lin YH, Guilleminault C. Polysomnography in Kleine-Levin syndrome. *Neurology.* 2008;70(10):795-801. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000304133.00875.2b
42. de Araújo Lima TF, da Silva Behrens NS, Lopes E, et al. Kleine-Levin Syndrome: A case report. *Sleep Sci.* 2014;7(2):122-125. https://doi.org/10.1016/j.slsci.2014.09.001
43. Gadoth N. Breathing abnormalities during sleep in Kleine-Levin Syndrome: fact or coincidence? *Curr Opin Pulm Med.* 2018;24(4):403-405. https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000488
44. Shi YT, Tang BS, Jiang H. Kleine-Levin syndrome with brain atrophy. *J Clin Neurosci.* 2013;20(7):1027-1028. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2012.07.019
45. Ortiz JF, Argudo JM, Yépez M, et al. Neuroimaging in the Rare Sleep Disorder of Kleine-Levin Syndrome: A Systematic Review. *Clocks Sleep.* 2022;4(2):287-299. https://doi.org/10.3390/clockssleep4020025
46. Dudoignon B, Tainturier LE, Dodet P, et al. Functional brain imaging using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computerized tomography in 138 patients with Kleine-Levin syndrome: an early marker? *Brain Commun.* 2021;3(2):fcab130. https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab130
47. Maski K, Trotti LM, Kotagal S, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(9):1881-1893. https://doi.org/10.5664/jcsm.9328
48. Leu-Semenescu S, Le Corvec T, Groos E, et al. Lithium therapy in Kleine-Levin syndrome: An open-label, controlled study in 130 patients. *Neurology.* 2015;85(19):1655-1662. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002104
49. Arnulf I, Groos E, Dodet P. Kleine-Levin syndrome: A neuropsychiatric disorder. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174(4):216-227. https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.005
50. Groos E, Chaumereuil C, Flamand M, et al. Emerging psychiatric disorders in Kleine-Levin syndrome. *J Sleep Res.* 2018;27(5):e12690. https://doi.org/10.1111/jsr.12690

Поступила 18.02.2024
Received 18.02.2024
Принята к печати 20.02.2024
Accepted 20.02.2024