

Синдром Кляйне–Левина на фоне приема рекреационных препаратов

Е. И. Семёнова, Ю. В. Токарева, Ю. А. Белова, А. С. Котов, Ю. В. Елисеев

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского»; Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2

Контакты: Алексей Сергеевич Котов alex-013@yandex.ru

Синдром Кляйне–Левина (СКЛ) характеризуется приступами сна, продолжающимися в течение нескольких часов или дней, с императивным началом и трудностью пробуждения. Синдром относится к редким и малоизученным заболеваниям не только в нашей стране, но и во всем мире. Впервые был описан в 1786 г. Критерии диагностики СКЛ включают: 1) жалобы на чрезмерную сонливость; 2) эпизоды сонливости длительностью не менее 18 ч в день; 3) эпизоды гиперсомнии не реже 1–2 раз в год, продолжительностью от 3 дней до 3 нед; 4) заболевание встречается преимущественно у мужчин, с началом, как правило, в подростковом возрасте; 5) характерные изменения при полисомнографическом исследовании; 6) отсутствие связи гиперсомнии с другими медицинскими или психическими расстройствами, такими как эпилепсия или депрессия; 7) симптом не связан с другими расстройствами сна, такими как нарколепсия, апноэ во сне или ночные миоклонии. Этиология синдрома остается неизвестной. Заболевание может встречаться в сочетании с травмой, нарушением обмена веществ, другими заболеваниями. Вероятной этиологией считают вирусный или постинфекционный аутоиммунный энцефалит с преимущественным поражением гипоталамуса. В настоящее время специфического лечения СКЛ не разработано.

Авторы рассматривают историю описания синдрома, предполагаемую этиологию, патогенез и клинические проявления, включая результаты дополнительных методов исследования. Представлено собственное описание клинического случая СКЛ с проявлениями гиперсомнии, гиперфагии и психопатическими нарушениями, развившегося после черепно-мозговой травмы на фоне приема амфетамина и каннабиноидов.

Ключевые слова: синдром Кляйне–Левина, гиперсомния, гиперфагия, этиология, патогенез, клинические проявления, диагноз, лечение, амфетамин, каннабиноиды

DOI: 10.17650/2073-8803-2015-10-3-43-47

KLEINE–LEVIN SYNDROME AFTER USE OF RECREATIONAL DRUGS

E. I. Semenova, Yu. V. Tokareva, Yu. A. Belova, A. S. Kotov, Yu. V. Eliseev

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkin St., Moscow, 129110, Russia

Kleine–Levin syndrome (KLS) is characterized by sleep attacks lasting several hours or days with imperative onset and awakening difficulty. The syndrome belongs to rare and little studied diseases not only in our country, but also throughout the world. It was first described in 1786. The diagnostic criteria for KLS include: 1) complaints of excessive somnolence; 2) sleepiness episodes lasting at least 18 hours daily; 3) at least 1–2 annual hypersomnia episodes lasting 3 days to 3 weeks; 4) predominance generally in adolescent males; 5) characteristic changes at polysomnographic study; 6) no relationship of hypersomnia to other somatic or mental disorders, such as epilepsy or depression; 7) no association with other sleep disorders, such as narcolepsy, sleep apnea, or nocturnal myoclonus. The etiology of the syndrome remains unknown. The disease may occur in the presence of trauma, metabolic disturbances, and other diseases. The likely etiology is considered to be viral or postinfection autoimmune encephalitis involving chiefly the hypothalamus. No specific treatment for KLS has been developed at present.

The authors consider the historical description of the syndrome, its presumed etiology, pathogenesis, and clinical manifestations, including the results of additional studies. They describe their observed clinical case of KLS that manifested itself as hypersomnia, hyperphagia, and psychopathic disorders and developed when using amphetamine and cannabinoids for the treatment of traumatic brain injury.

Key words: Kleine–Levin syndrome, hypersomnia, hyperphagia, etiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment, amphetamine, cannabinoids

Введение

Синдром Кляйне–Левина (СКЛ; другие названия: синдром периодической спячки, синдром периодической гиперсомнии, синдром спящей красавицы) характеризуется приступами сна, продолжающимися часами или днями, с императивным началом и трудностью пробуждения. Синдром относится к редким

и малоизученным заболеваниям не только в нашей стране, но и во всем мире [7].

Впервые синдром был описан в 1786 г. французским врачом Эдме Пьером Шаво де Бошеном. Вилли Кляйне описал серию из 9 случаев рекуррентной гиперсомнии в 1925 г. В 1936 г. Макс Левин добавил еще 5 случаев, сфокусировавшись на сочетании гипер-

сомнии и нарушений пищевого поведения [6]. Название «синдром Кляйне–Левина» впервые предложил британский невролог М. Critchley в 1942 г. [7].

Заболевание встречается на всех континентах и имеет преимущественно спорадический характер. В последнее время количество описаний случаев заболевания СКЛ увеличилось, что может быть связано с улучшением диагностики [3].

Критерии диагностики СКЛ включают следующие пункты [5]:

1) пациент жалуется на чрезмерную сонливость;
2) эпизоды сонливости продолжаются по крайней мере 18 ч в день;

3) эпизоды гиперсомнии повторяются по крайней мере 1 или 2 раза в год, продолжительностью от 3 дней до 3 нед;

4) заболевание встречается преимущественно у мужчин, с началом, как правило, в подростковом возрасте;

5) 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 мин (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 ч после утреннего пробуждения. Определяются 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 мин является патологической и условно соответствует гиперсомнии средней тяжести (латенция ко сну 5–10 мин) и тяжелой гиперсомнии (латенция ко сну менее 5 мин));

6) гиперсомния не связана с другими медицинскими или психическими расстройствами, такими как эпилепсия или депрессия;

7) симптом не связан с другими расстройствами сна, такими как нарколепсия, апноэ во сне или ночные миоклонии.

Минимальные критерии: 2 + 3 или 1 + 4 + 5 + 7.

Расстройства во время эпизодов включают по меньшей мере один из следующих критериев:

- гиперфагию;

- гиперсексуальность;
- расторможенность поведения, раздражительность, агрессивность, дезориентацию, спутанность сознания, галлюцинации;

- отсутствие недержания мочи и наличие вербальных ответов на сильный раздражитель.

Если расстройство представляет собой исключительно повторяющиеся эпизоды гиперсомнии, то оно рассматривается как рецидивирующая моносимптоматическая сонливость. Если расстройство связано с гиперфагией или гиперсексуальностью, состояние расценивается как рецидивирующая гиперсомния типа СКЛ [5].

Этиология синдрома остается неизвестной. Заболевание может встречаться в сочетании с опухолями головного мозга, травмами черепа и нарушениями обмена веществ. Очевидна связь с нейроэндокринными нарушениями. Вероятными причинами считают наличие у пациентов вирусного или постинфекционного аутоиммунного энцефалита с преимущественным поражением гипоталамуса. В пользу аутоиммунной теории свидетельствует идентификация лейкоцитарного антигена (Human Leucocyte Antigens, HLA) HLA-DQB*0602 как возможно ассоциированного с заболеванием. Большое значение также предается изучению роли некоторых нейропептидов (орексина, нейропептида Y, лептинов) в патогенезе заболевания. Последние исследования связывают развитие СКЛ с апоптозом орексиновых (гипокретинных) нейронов, что снижает способность к пробуждению и сокращает фазу REM-сна [4]. Орексины (гипокретины) – это группа нейропептидов, синтезирующихся нейронами латерального гипоталамуса, аксоны которых достигают практически всех участков мозга. Основной их функцией является поддержание состояния бодрствования. Эндогенный недостаток орексина приводит к нарколепсии. Орексинпродуцирующие нейроны регулируют активность нейронов, продуцирующих моноамины по типу реципрокной связи. Моноамины возбуждают таламус и кору больших полушарий, поддерживая состояние бодрствования. В состоянии сна происходит постоянное ингибирование орексиновых нейронов вентролатеральным ядром преоптической области (ventrolateral preoptic nucleus).

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, 8]. При помощи полиграфической записи обнаруживаются нарушения циклической организации сна – преждевременное

включение фазы быстрого сна. У ряда больных регистрируются нормальные проявления сна [7].

При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии во время приступа возможно определение значительной гипоперфузии в гипоталамусе, таламусе и области базальных ганглиев [9].

На сегодняшний день специфического лечения СКЛ не разработано. В многочисленных случаях заболевания, описанных в литературе, применялись различные препараты. Стимуляторы, в том числе метилфенидат, модафинил, D-амфетамин, эфедрин, метамфетамин, амфетамин и др., применялись для лечения сонливости, однако в целом не улучшали когнитивный и эмоциональный статус пациентов. В нормализации поведения больных и предупреждении возникновения эпизодов заболевания хорошо проявили себя препараты лития. В некоторых случаях эффективным было применение карбамазепина. Малоперспективными оказались попытки использования антидепрессантов, нейролептиков и транквилизаторов (описаны случаи применения флумазенила, хлорпромазина, галоперидола, тиоридазина, клозапина и др.) [7, 10].

СКЛ имеет доброкачественное клиническое течение со спонтанным исчезновением симптомов. С возрастом приступы исчезают, однако имеются наблюдения болезни длительностью 18 лет [9].

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).

Клиническое наблюдение

Пациент Г., 19 лет, находился на стационарном лечении в неврологическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в апреле 2015 г. При поступлении предъявлял жалобы на ежедневные головные боли пульсирующего характера средней и высокой степени интенсивности, продолжительностью до нескольких часов; чередующиеся приступы сонливости и бессонницы, длительностью до нескольких суток; эпизодически повышенный аппетит; забывчивость, раздражительность, плаксивость, снижение слуха.

Из анамнеза известно, что 28 октября 2008 г. получил черепно-мозговую травму (ЧМТ) в результате падения с высоты 2,5 метра, сопровождавшуюся потерей сознания, кровотечением из левого слухового прохода и носа, ретроградной амнезией. Обстоятельства травмы неизвестны. Был госпитализирован в нейрохирургическое отделение. На рентгеновской компьютерной томографии головного мозга был выявлен линейный пе-

релом левой теменной и височной кости с переходом на пирамиду левой височной кости и область суставной ямки. Проводилось консервативное лечение. После выписки из стационара отмечалось снижение внимания, памяти на текущие события, нарушение слуха на левое ухо, речи в виде стертой дизартрии. Через некоторое время появились эпизоды (частоту уточнить затруднялся, «всего несколько») падений с потерей сознания длительностью до 1 мин, без прикуса языка, урикации и судорожных подергиваний, возникающие, со слов пациента, только при резкой перемене положения тела. При ЭЭГ-исследовании были выявлены неспецифические изменения. Проходил ежегодные курсы стационарного лечения в неврологическом отделении по месту жительства, наблюдался в психоневрологическом диспансере по поводу поведенческих нарушений. В течение последних 6 мес стали отмечаться эпизоды сонливости и бессонницы длительностью до 2 сут. Со слов родителей, при попытке разбудить наблюдались повышенная раздражительность, негативизм. В момент пароксизмов гиперсомнии 1 раз в сутки мог самостоятельно посетить туалет и употреблял большое количество еды: «опустошал холодильник, ел все подряд, мог в холодном виде съесть кастрюлю супа». Всего было около 5 пароксизмов за полгода. В межприступный период отмечались трудности в общении с близкими людьми: агрессивность, нетерпимость, скрытность. Неоднократно без предупреждения уходил из дома на несколько суток, на вопросы о своем местонахождении и действиях в этот период времени отвечать отказывался, однако утверждал, что все помнит и осознает, что с ним происходило. Не отрицал употребление крепких спиртных напитков.

В неврологическом статусе на момент осмотра: в сознании, сонлив. Менингеальных симптомов нет. Очагового неврологического дефицита не выявлено. Внимание рассеянно, мышление замедленно, нарушена кратковременная память. Эмоционально лабилен. Дизартрия.

Проведенные рутинные лабораторные исследования патологии не выявили.

При видео-ЭЭГ-мониторировании во сне и при бодрствовании эпилептиформной активности не выявлено. Фазы сна распределены правильно. Учитывая, что не было достаточного количества эпизодов 3-й фазы сна, целесообразно проведение ночного сомнологического обследования.

Рентгеновская компьютерная томография головного мозга с ангиографией: данных за объемный процесс и очаговое поражение головного мозга не получено.

Консультация эпилептолога: на момент осмотра диагноз эпилепсии неубедителен.

Консультация психиатра: органическое поражение центральной нервной системы. Цереброастенический синдром.

Учитывая особенности поведения пациента, было принято решение о проведении судебно-химического ис-

следования крови и мочи на наличие наркотических и лекарственных веществ. При исследовании в крови обнаружены пентоксифиллин, парацетамол. В моче и крови обнаружен амфетамин. В моче обнаружены 11-нор-9-карбокситетрагидроканнабинол (основной метаболит тетрагидроканнабинола), триметоприм.

С учетом данных анамнеза и полученных результатов лабораторных и инструментальных методов исследования установлен диагноз: последствия открытой ЧМТ от 28.10.2008, ушиб головного мозга, линейный перелом левой височной кости с переходом на теменную кость и основание черепа. Посттравматическая энцефалопатия. СКЛ на фоне приема рекреационных препаратов.

Обсуждение

Рекреационное использование (англ. recreation – отдых, восстановление сил) какого-либо химического вещества, физического объекта или действия – это использование данного вещества, объекта или действия, которое не связано с медицинскими показаниями и дает использующему его индивиду специфический вид отдыха, удовольствия или развлечения, повышает настроение или вызывает новые, необычные ощущения.

Из химических веществ в рекреационных целях чаще всего используют алкоголь, наркотические и наркотикоподобные вещества, психостимуляторы, психоделики и галлюциногены, реже седативные, снотворные и транквилизирующие препараты. Известны случаи употребления в рекреационных целях совершенно необычных веществ, например больших доз аспирина, вызывающих своеобразное «салициловое опьянение», или некоторых нейролептиков (кто-то находит «интересным» даже ощущение акатизии от галоперидола), противосудорожных средств, антидепрессантов, атропина, хинина.

Амфетамин, или 1-фенил-2-аминопропан, – синтетическое производное фенилалкиламина, стимулятор центральной нервной системы, фармакологический аналог гормонов адреналина и норадреналина. Синонимы и сленговые названия: «белка», «бибох», «порох», «порошок», «спид», «спиды», «скорость», «фен», «фрекс», «шмага».

Непосредственно действие амфетамина проявляется в значительном душевном подъеме, выраженном стремлении к деятельности, бодрости, придании ясности ума и легкости движений, снижении аппетита, веса и уменьшении потребности во сне. По окончании действия препарата за этими поведенческими реакциями почти всегда следуют пониженный эмоциональный фон, иногда доходящие до депрессии и утомления головные боли. В целом для всех стимуляторов подобного рода характерен эффект накопления усталости, при прекращении приема проявляются подавленные

препаратами потребности в еде и во сне, различные нарушения психики, риск развития так называемого амфетаминового психоза: паранойя, бредовые идеи и галлюцинации. В эмоциональном и физическом плане человек подвергается истощению.

Тетрагидроканнабинол – один из основных каннабиноидов. Наркотик, приготовленный из стеблей и листьев конопли с небольшим добавлением цветков – марихуана (португ. *magüango*, сленговые названия – «травка», «сено»).

Гашиш (анаша, банг, хуррус и др.; сленговые названия – «план», «дурь», «грязь») – смолистое вещество, собранное из цветущих верхушек травы каннабиса.

Содержание тетрагидроканнабинола в марихуане колеблется от 0,5 до 15 %, в гашише – от 2 до 10 %.

Психоактивное действие каннабиноидов обусловлено тем, что на них реагируют каннабиноидные рецепторы нервных клеток: CB1 и CB2. CB1 расположены в гиппокампе, коре головного мозга, подкорковых ядрах, стриатуме, мозжечке и спинном мозге, их наибольшая концентрация наблюдается в участках мозга, ответственных за координацию движений, обучение и память, активация этих рецепторов способствует торможению вызванной избытком дофамина гиперактивности. Рецепторы CB2 обнаруживаются в селезенке, поджелудочной железе, яичниках и в других железистых тканях, они хорошо связывают экзогенные каннабиноиды.

Каннабиноиды вызывают ощущение замедления времени, повышенную чувствительность к звукам, обостренное внимание к окружающим деталям, приступы панического страха, тревоги или веселья, головокружение, галлюцинации, повышенный аппетит. Длительность легкого опьянения зависит от дозы поступивших в организм каннабиноидов и продолжается от 30 мин до нескольких часов. По выходе из интоксикации возникает резкое чувство голода, которое, по-видимому, связано с гипогликемией, развивающейся во время гашишной интоксикации [1, 2]. В дальнейшем отмечаются усталость, повышенная сонливость, головная боль, обмороки. Согласно МКБ-10 вызываемые марихуаной нарушения относятся к разделу F12 «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением каннабиноидов».

В описанном нами случае психические нарушения возникли в первый год после полученной ЧМТ. Нарушения сна и пищевого поведения у данного пациента присоединились через несколько лет после перенесенной ЧМТ на фоне употребления рекреационных веществ, длительность использования которых неизвестна.

Отдаленные последствия ЧМТ с дополнительными воздействиями психогенного или экзогенно-токсиче-

ского характера приводят к стойкому изменению личности. В описанной ситуации требуется совместное наблюдение пациента психиатром, наркологом и не-

врологом. Кроме того, необходимо активное содействие и самого пациента, который, к сожалению, не считает собственное состояние требующим лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Личко А.Е., Битенский В.С. Подростковая наркология: руководство для врачей. М.: Медицина, 1991. С. 302. [Lichko A.E., Bitenskiy V.S. Adolescent narcology: manual for physicians. Moscow: Meditsina, 1991. P. 302. (In Russ.)].
2. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология. М.: Медицина, 2008. С. 640. [Pyatnitskaya I.N. General and private narcology. Moscow: Meditsina, 2008. P. 640. (In Russ.)].
3. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р. Болезни нервной системы: руководство для врачей. В 2 т. Т. 2. 2-е изд. М.: Медицина, 2001. С. 402. [Yakhno N.N., Stuhlman D.R. Diseases of the nervous system: manual for physicians. In 2 vol. Vol. 2. 2nd ed. Moscow: Meditsina, 2001. P. 402. (In Russ.)].
4. Afshar K., Engelfried K., Sharma O.P. Sarcoidosis: a rare cause of Kleyne–Levin syndrome. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2008;25(1):60–3.
5. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
6. Arnulf I., Lin L., Gadoth N. et al. Kleine–Levin syndrome: a systematic study of 108 patients. *Ann Neurol* 2008;63(4):482–93.
7. Arnulf I., Zeitzer M., File J., Farber N. Kleine–Levin Syndrome Foundation. Boston: MA, USA and Federation des Pathologies du Sommeil, 2005.
8. Gadoth N. Kleine–Levin syndrome: a review of a transient adolescent neuropsychiatry disorder. *Prim Psychiat* 2004;11(4):25–7.
9. Hong S.B., Joo E.Y., Tae W.S. Episodic diencephalic hypoperfusion in Kleine–Levin syndrome. *Sleep* 2006;29(8): 1091–3.
10. Muratory F., Bertini N., Masi G. Efficacy of lithium treatment in Kleine–Levin syndrome. *Eur Psychiat* 2002;17(4):232–3.