

ИНСОМНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Нодель М.Р.¹, Яхно Н.Н.¹, Украинцева Ю.В.², Дорохов В.В.²

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Научно-исследовательский отдел неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; ²Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

Влияние нарушений сна на качество жизни больных с болезнью Паркинсона (БП) нередко недооценивается. Значимая роль в патофизиологии нарушений сна при БП отводится нейродегенеративному процессу в системах мозга, регулирующих цикл сон-бодрствование, а также двигательным, эмоциональным, сенсорным, урологическим расстройствам.

Цель исследования: оценка частоты встречаемости инсомнии, ее связи с двигательными, нервно-психическими нарушениями, вклад в ухудшение качества жизни пациентов на разных стадиях заболевания у пациентов с БП.

Пациенты и методы. Обследованы 188 (95 женщины и 93 мужчины) пациентов с диагнозом БП без деменции. Средний возраст – 62,36±0,6 года, стадия БП – 2,46±0,7, длительность БП – 5,9±3,9 года. Применялись оценка стадии по Hoenl-Yahr, УШОБП (разделы «Бытовые виды деятельности», «Двигательные функции»); опросник депрессии Бека, тревоги Spielbergera, шкалы оценки сна (ШСБП), сонливости Эпуорта, утомляемости (ШУБП-16), когнитивных функций (ШОБП-Ког), теста Струпа (Stroop test), апатии Лилли (ЛАШ); апатии S.E. Starkstein САШ (AS), опросник качества жизни при БП (БПКЖ-39). Статистическая обработка: пакет программ Statistica 8.0.: t-критерий Стьюдента, критерий Хи-квадрат, корреляционные матрицы Пирсона.

Результаты. Нарушения засыпания отмечались у 34% пациентов, интрасомнические расстройства (пробуждения с фрагментацией сна) – у 86%, ранние утренние пробуждения – у 48% больных. Большая частота нарушений засыпаний, ночных пробуждений, неприятных сновидений отмечались у женщин. Отмечена тенденция к прогрессированию проявлений инсомнии по мере нарастания тяжести и увеличения длительности БП. Выявлена зависимость тяжести инсомнии от стадии БП, на фоне которой инсомния проявилась впервые. Уточнена связь интра- и постсомнических расстройств. Показана многофакторность нарушений сна с уточнением значимости тяжести двигательных, эмоциональных, сенсорных и урологических расстройств при различных проявлениях инсомнии. Уточнено воздействие проявлений инсомнии на параметры качества жизни пациентов с БП на разных стадиях БП.

Заключение. Нарушения сна встречаются у большинства пациентов с БП, ухудшая качество жизни пациентов. Учитывая гетерогенность нарушений сна при БП, требуется дифференцированный подход к терапии с учетом характера диссомнических расстройств и ведущих патофизиологических факторов.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, инсомния, качество жизни.

INSOMNIA IN PARKINSON'S DISEASE AND ITS IMPACT ON QUALITY OF LIFE

Nodel M.R.¹, Yakhno N.N.¹, Ukraintseva Yu.V.², Dorokhov V.V.²

¹Neurological and neurosurgery department, scientific and research neurological department of scientific and research center of I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, Moscow;

²Institute of higher nervous activity and neurophysiology of Russian Academy of Sciences, Moscow

OBJECTIVES: The impact of sleep disorders on quality of life of patients with Parkinson's disease (PD) is underestimated. The significant role in the pathophysiology of sleep disorders belongs to the neurodegeneration of brain systems that regulate sleep-wake cycle and motor, affective, sensor and urine disorders.

PURPOSE OF STUDY: to assess the prevalence of insomnia, its connection with motor, neuropsychological disturbances and its impact on quality of life in different stages of Parkinson's disease (PD).

PATIENTS AND METHODS: One hundred and eighty eight (188) patients (95 females and 93 males) with Parkinson's disease without dementia were examined. The mean age was 62, 36±0,6 years, stage of Parkinson's disease was 2,46±0,7 according Hoenl and Yahr scale, PD duration consisted 5,9±3,9 years. We used the following tests and scales for assessment of motor and neuropsychiatric functions: Hoenl and Yahr scale, UPDRS (part "Motor Examination" and "Activities of Daily Living"), Beck's depression Inventory, the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory, sleep scales, the Epworth sleepiness scale, fatigue scale (FSPD-16), cognitive functions scale in PD Stroop test, the Lille apathy rating scale, SE Starkstein apathy scale, quality of life questionnaire in PD (QoLPD-39). Statistical analysis was performed using software package Statistica 8.0 with estimation of Student's t-test, chi-square criteria and Pearson's correlation matrix.

RESULTS: Sleep onset insomnia was detected in 34% of patients, middle insomnia (awakening and sleep fragmentation) was revealed in 86% of patients and early awakening was seen in 48% of patients. Women more frequently had sleep onset disorders, nocturnal awakenings, and unpleasant dreams. We revealed correlation between frequency of sleep disorders and severity and duration of PD and correlation between insomnia severity and disease stage when insomnia appeared. We precised the relationship between middle insomnia and postsomnia disorders. Multimodal sleep disorders correlate with severity of motor, affective, sensor and urine disturbances. Sleep disorders were shown to impact on quality of life in different stages of disease.

CONCLUSIONS: affecting quality of life sleep disorders are seen in most patients with PD. The heterogeneity of sleep disorders and pathophysiological aspects require differential approach to the management of insomnia in patients with PD.

Key words: Parkinson's disease, insomnia, quality of life.

Среди широкого спектра двигательных проявлений болезни Паркинсона (БП) немаловажное значение имеют нарушения сна и бодрствования. Значимость этих расстройств обусловлена высокой частотой встречаемости, клиническим разнообразием нарушений, влиянием на качество жизни и повседневную активность пациентов [1–3, 5, 6]. Наряду с этим связь имеющихся нарушений сна и бодрствования с БП, ухудшением качества жизни больных в клинической практике нередко недооценивается [4]. Недостаточная изученность факторов риска, патофизиологических механизмов нарушений, а также степени их негативного воздействия на качество жизни на разных стадиях заболевания снижает эффективность лечения.

Согласно результатам ряда исследований, частота расстройств сна и бодрствования при БП в 1,5–3,5 раза выше, чем в аналогичной возрастной популяции или при ряде других хронических заболеваний [7–9]. По другим данным, встречаемость нарушений сна у пациентов с БП сопоставима с популяционными показателями [10].

Спектр нарушений сна и бодрствования при БП включает инсомнию, парасомнии и гиперсомнию. Патофизиология нарушений сна и бодрствования при БП многофакторна, ее механизмы продолжают исследоваться. Значимая роль отводится так называемым первичным факторам, к которым относят нейродегенеративный процесс, приводящий к дисфункции структур мозга, участвующих в регуляции сна и бодрствования.

В модуляцию цикла сон-бодрствование вовлечены множественные нейромедиаторные системы. Ключевыми структурами, поддерживающими протекание сна, являются ГАМК-ергические нейроны вентролатеральных преоптических ядер переднего гипоталамуса, которые ингибируются во время бодрствования активностью гистаминергических нейронов туберомамиллярных ядер заднего гипоталамуса [10, 11]. К компонентам восходящей активирующей системы относят серотонинергические нейроны дорзального ядра шва и норадренергические нейроны

голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергические нейроны педункулопонтинного ядра и латеродорзального ядра покрышки ствола мозга, а также дофаминергические нейроны черной субстанции и покрышки мозга [12]. Полагают, что нарушения сна и бодрствования при БП обусловлены, в частности, дисфункцией нейромедиаторных систем вследствие дегенерации ядер ствола мозга и структурно-функциональными нарушениями в системе нисходящих связей нейронов гипоталамуса (синтезирующих нейрорегуляторный гормон гипокретин) с дофаминергическими нейронами вентральной покрышки, а также восходящих стволово-таламо-кортикальных проекций [12, 13].

Помимо первичных нейродегенеративных факторов, развитию инсомнии способствуют двигательные (гипокинезия, ригидность, тремор, крампи/дистония), сенсорные (боли/парестезии), эмоциональные (депрессия, тревога) нарушения, никтурия [14–16]. Изменения структуры сна также могут быть связаны с нарушениями дыхания во сне (апноэ), синдромом «беспокойных ног» (СБН) и периодическими движениями конечностей, а также синдромом нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз. Частота этих расстройств при БП несколько превышает встречаемость этих расстройств в общей популяции [1].

Наиболее значимое влияние на повседневную активность пациентов оказывает инсомния. Инсомния при БП представлена пресомническими расстройствами – нарушениями засыпания, интрасомническими нарушениями – частыми ночными пробуждениями (фрагментарностью сна) и ранними утренними пробуждениями. При этом значительно снижается общая продолжительность и эффективность сна (отношение времени сна ко времени нахождения в постели) [7, 8, 16]. Постсомнические расстройства проявляются утренней сонливостью, недостаточной удовлетворенностью качеством ночного сна.

В качестве факторов риска инсомнии у пациентов с БП обсуждаются женский пол, тяжесть БП (длительность заболевания, стадия, тяжесть двигательных нарушений по Унифицированной шкале оценки болезни Паркинсона (УШОБП), ночная гипокинезия, депрессия, никтурия, яркие сновидения [10, 14, 17].

Среди аспектов нарушений сна и бодрствования при БП, требующих уточнения, – клинические особенности инсомнии, их влияние на качество жизни пациентов на разных стадиях заболевания.

Целью исследования являлся анализ частоты встречаемости инсомнии, ее связи с основными анамнестическими данными, актуальными двигательными, нервно-психическими нарушениями, вклада в ухудшение качества жизни пациентов на разных стадиях заболевания у пациентов с БП.

Пациенты и методы исследования

В исследование были включены 188 (95 женщин и 93 мужчины) пациентов с диагнозом БП без деменции. Средний возраст составил $62,36 \pm 0,6$ года, средние показатели тяжести заболевания: стадия – $2,46 \pm 0,7$, длительность – $5,9 \pm 3,9$ года.

Сведения об авторах:

Нодель Марина Романовна (Nodel Marina Romanovna) – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней и нейрохирургии, ст. научн. сотр. научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: nodell_m@yahoo.com; 119021 Москва, ул. Россолимо, 11.

Яхно Николай Николаевич (Yakhno Nikolay Nikolaevich) – д-р мед. наук, акад. РАН, рук. научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ, проф. каф. нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: yahno@mma.ru; 119021 Москва, ул. Россолимо, 11

Украинцева Юлия Владимировна (Ukrainitseva Uliya Vladimirovna) – канд. биол. наук, ст.н.с. лаб. нейробиологии сна и бодрствования Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; e-mail: ukrainitseva@ya.ru; 117485 Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

Дорохов Владимир Борисович (Dorohov Vladimir Borisovich) – д-р биол. наук, зав. лаб. нейробиологии сна и бодрствования Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; e-mail: vbdorohov@mail.ru; 117485 Москва, ул. Бутлерова, д. 5А

Таблица 1.

Сравнение тяжести нарушений сна у мужчин и женщин

Нарушения сна	Мужчины	Женщины	Достоверность различий, <i>p</i>
Частота нарушений засыпаний	1,9787	2,4490	<0,05
ШСБП 2 Нарушения засыпаний	6,7763	5,6250	<0,05
ШСБП 3 Ночные пробуждения	5,2400	4,2875	<0,05
ШСБП 6 Неприятные сновидения	8,0133	6,3951	<0,001
ШСБП Среднее значение суммарного балла (сумм.ср.)	6,8067	6,0901	<0,01

Для оценки двигательных нарушений применялись шкала оценки стадии БП, УШОБП, шкалы оценки флуктуаций и дискинезий. Нервно-психические нарушения (НПН) оценивались с помощью шкалы оценки сна при БП (ШСБП) – Parkinson Disease Sleep Scale (PDSS) [18], сонливости Эпуорта (Epworth Sleep Scale-ESS) [19], разработанного нами опросника оценки тяжести нарушений сна [16]. Оценку других нервно-психических расстройств проводили с применением опросника депрессии Бека [20], тревоги Спилберга [21], шкалы утомляемости при БП (ШУБП-16) – Parkinson Fatigue Scale (PFS-16) [22], шкалы оценки когнитивных функций при БП (ШОБП-Kor) – Scales for Outcomes of Parkinsons disease-Cognition (SCOPA-Cog) [23], оценки управляющих когнитивных функций (теста Струпа-Stroop test) [24]; шкалы апатии Starkstein (ША) – Apathy Scale (AS) [25]. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника качества жизни при БП (БПКЖ-39) – Parkinsons Disease Quality Life (PDQ-39) [26].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 8.0. Оценку значимости межгрупповых различий осуществляли с помощью *t*-критерия Стьюдента и критерия Хи-квадрат. Оценку взаимосвязей между показателями проводили с помощью корреляционных матриц Пирсона.

Результаты

Низкая самооценка качества сна отмечена у 38% больных (по 1-му подпункту ШСБП <5 баллов). Пресомнические нарушения в виде нарушений засыпания (от 3 и более раз в неделю) имелись у 34% пациентов. Фрагментация сна по самооценке пациентов отмечена в 86% наблюдений. Из них у 55% пациентов отмечалось от 1 до 2 пробуждений, а 31% больных – более 2 пробуждений за ночь. Ранние пробуждения (раньше 5 ч утра) с частотой от 3 раз в неделю и более наблюдались у 48%. Большая частота нарушений засыпаний, ночных пробуждений, неприятных сновидений, а также худшая интегративная оценка нарушений сна и ночных симптомов отмечались у женщин (табл. 1).

Сравнение интегративной оценки нарушений сна

Таблица 2.

Сравнение пациентов с наличием и отсутствием нарушений засыпания

	Без НЗ	С НЗ	t-value	Достоверность отличий
Частота нарушений засыпания (опросник сна)	1,5079	3,5758	-19,1214	P <0,001
Частота ночных пробуждений (опросник сна)	1,9683	2,5152	-3,9935	P <0,001
ШСБП 1 Качество сна	6,0095	4,1154	4,8915	P <0,001
ШСБП 2 Нарушения засыпания	7,3905	3,7059	8,7212	P <0,001
ШСБП 3 Ночные пробуждения	5,3365	3,5490	3,6911	P <0,001
ШСБП 4 Ночные парестезии	6,4286	5,4423	1,8631	P <0,1
ШСБП 5 акатизия	6,1731	4,0980	3,8468	P <0,001
ШСБП 6 неприятные сновидения	7,7404	6,0385	3,4151	P <0,001
ШСБП 8 никтурия	4,9712	3,2885	3,0235	P <0,05
ШСБП 14 утренняя сонливость	6,2952	5,0000	2,3746	P <0,05
ШСБП сумм.среди.	6,8236	5,5911	4,3090	P <0,001
Ночная гипокинезия	1,9167	2,7000	-2,7933	P <0,05
Утренняя гипокинезия	1,6667	2,2000	-2,2163	P <0,05
Внимание тест Струпа_1	14,8043	16,8788	-2,1874	P <0,05
Депрессия	15,2738	19,0930	-2,4989	P <0,05

Примечание. Без НЗ – без нарушений засыпания, с НЗ – с нарушениями засыпания.

и ночных симптомов (определяемой по суммарному баллу ШСБП) у пациентов на разных стадиях БП показало тенденцию к нарастанию ночных расстройств по мере увеличения тяжести болезни, однако различия не достигли степени статистической значимости. Нарастание нарушений сна по мере увеличения тяжести БП подтверждено наличием слабой отрицательной, но статистически достоверной корреляционной связи между суммарным баллом ШСБП и стадией БП ($n=-0,22$, $p<0,05$). С увеличением стадии БП отмечалось учащение ночных пробуждений, связанных с парестезиями ($6,4\pm 0,12$ на 1-й против $3,7\pm 1,24$ на 4-й стадии); ночных эпизодов недержания мочи ($7,8\pm 2,12$ на 1-й против $5,3\pm 1,21$ на 4-й стадии) (различия статистически значимы, $p<0,05$). Выявлена статистически значимая ($p<0,05$) слабая корреляционная связь между ШСБП сумм. ($n=-0,20$), самооценкой качества сна ($n=-0,18$, ночными пробуждениями (фрагментацией сна) ($n=-0,26$) и длительностью заболевания).

Пациенты с субъективными нарушениями засыпания статистически значимо отличались от больных без пресомнических жалоб большей частотой

ночных пробуждений (оценка по опроснику сна и ШСБПЗ), более низкими самооценкой качества сна (ШСБП1) и интегративной оценкой сна и ночных симптомов (ШСБП сумм.), большей выраженностью акатизии – дискомфорта, приводящего к необходимости многократно менять положение в постели, неприятных сновидений, никтурии, утренней сонливости (ШСБП); большей тяжестью ночной и утренней гипокинезии (шкала флюктуаций); депрессии, нарушений управляющих когнитивных функций (тест Струпа1) (табл. 2).

Пациенты с фрагментацией сна отличались тенденцией (не достигшей, однако, степени статистической значимости) к большей тяжести стадии БП; большей тяжестью нарушений засыпания и частотой ранних пробуждений, более низкой самооценкой качества сна и интегративной оценкой сна и ночных симптомов; большей выраженностью акатизии, никтурии; утренней сонливости; наличием непредсказуемых дневных флюктуаций; нарушениями качества жизни (раздел «Телесный дискомфорт» БПКЖ-39); тенденцией к большей тяжести депрессии и ситуационной тревоги (табл. 3).

Пациенты с ранними пробуждениями статистически значимо отличались большей тяжестью нарушений засыпания, частотой ночных пробуждений, более низкой самооценкой качества сна и интегративной оценкой сна и ночных симптомов; тяжестью никтурии, дневной сонливости, апатии, депрессии, личностной тревоги; нарушением памяти; нарушением качества жизни (по суммарной оценке, разделам «Когнитивные функции», «Телесный дискомфорт» БПКЖ-39) (табл. 4).

Для уточнения особенностей инсомнии в зависимости от сроков ее возникновения на разных стадиях БП пациенты были разделены на подгруппы: с началом инсомнии до начала двигательных симптомов БП (1-я группа – 14%), подгруппу с инсомнией, появившейся в первые 2 года начала двигательных симптомов (2-я группа – 32% больных); подгруппу с инсомнией, возникшей после 2 лет с начала двигательных нарушений БП (3-я группа – 54% больных). Больные с началом инсомнии на додвигательной стадии БП статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от пациентов других групп более низкой самооценкой качества сна, большими тяжестью нарушений засыпания, частотой ночных пробуждений; степенью нарушений управляющих когнитивных функций (тест Струпа), худшей самооценкой когнитивных функций по БПКЖ-39. Больные с началом инсомнии спустя 2 года после начала БП отличались от пациентов с дебютом в первые 2 года заболевания большей тяжестью суммарной оценки сна и ночных симптомов, наличием неожиданных дневных засыпаний ($p < 0,05$). Пациенты с началом инсомнии на додвигательной стадии и в первые годы двигательных симптомов БП отличались от других пациентов с инсомнией более поздним возрастом начала БП ($p < 0,05$).

Обнаружена статистически значимая корреляционная связь ($p < 0,05$) между нарушениями сна

Таблица 3.

Сравнения пациентов с наличием и отсутствием ночных пробуждений (фрагментации сна)

	Без НП	С НП	t-value	Достоверность отличий
Возраст, годы	61,8308	64,1667	-1,0627	н/д
Длительность БП, годы	4,9385	6,1000	-1,4149	н/д
Возраст дебюта БП, годы	56,8923	58,0667	-0,5182	н/д
Стадия	2,3790	2,6207	-1,8007	$P < 0,1$
Повседневная активность (УШОБП)	12,6557	14,0345	-1,1703	н/д
Двигательные функции (УШОБП)	34,9836	37,8966	-1,2696	н/д
Частота нарушений засыпаний (опросник сна)	1,9538	2,8333	-3,8614	$P < 0,001$
Частота ранних пробуждений (опросник сна)	2,3385	3,2000	-3,8548	$P < 0,001$
ШСБП 1	6,2903	4,2414	4,0057	$P < 0,001$
Качество сна				
ШСБП 2 Нарушения засыпания	6,4918	5,0345	2,0960	$P < 0,05$
ШСБП 3 Ночные пробуждения	5,3365	2,7586	4,5968	$P < 0,001$
ШСБП 4 Ночные парестезии	6,1290	4,9655	1,6775	$P < 0,1$
ШСБП 5 акатизия	6,0164	4,3214	2,2481	$P < 0,05$
ШСБП 8 никтурия	4,7419	3,0000	2,3335	$P < 0,05$
ШСБП 14 утренняя сонливость	6,3226	4,2857	2,8562	$P < 0,05$
ШСБП сумм. средн.	6,6350	5,5093	2,8187	$P < 0,05$
Флюктуации непредсказуемые	0,0000	0,4286	-2,9623	$P < 0,05$
Качество жизни телесный дискомфорт	7,4348	9,2222	-2,4868	$P < 0,05$
Депрессия	15,3793	18,9231	-1,8439	$P < 0,1$
Тревога (ситуационная)	32,4500	37,8889	-1,9454	$P < 0,1$

Примечание. Без НП – без ночных пробуждений, с НП – с ночными пробуждениями.

по ШСБП сумм.ср. и другими НПН: когнитивными функциями-суммарной оценкой ШОБП-Ког $r = 0,20$, утомляемостью ($r = -0,35$), личностной тревогой ($r = -0,33$), депрессией ($r = -0,29$). При уточнении связей нарушений сна с другими НПН на разных стадиях БП получена статистически значимая корреляционная связь ШСБП сумм.ср с ШОБП-Ког ($r = 0,45$) на 2-й стадии БП, утомляемостью ($r = -0,36$) и тревогой ($r = -0,52$) на 3-й стадии; утомляемостью на 4-й стадии ($r = -0,68$).

Таблица 4.

Сравнение пациентов с наличием или отсутствием ранних пробуждений

	Без РП	С РП	t-value	Досто- верность отличий
Длительность БП, годы	4,68000	6,00000	-1,7558	P <0,1
Частота нарушений засыпаний	1,94000	2,52174	-2,6528	P <0,05
Частота ночных пробуждений	1,88000	2,45652	-4,5166	P <0,001
Сонливость_Э	5,51515	7,54545	-1,9203	P <0,1
ШСБП 1	6,31915	4,95556	2,7680	P <0,05
Качество сна				
ШСБП 3 Ночные пробуждения	5,76596	3,51111	3,9575	P <0,001
ШСБП 8 никтурия	5,06383	3,33333	2,5160	P <0,05
ШСБП сумм.ср.	6,85000	5,75935	3,0135	P <0,05
Память I	10,55556	9,31250	2,0097	P <0,05
ШОБП-Ког				
Апатия	11,17647	15,08333	-2,2971	P <0,05
Качество жизни				
БПКЖ сумм.оценка	82,25714	96,54839	-2,5939	P <0,05
Когнитивные функции БПКЖ	6,55882	9,25806	-4,6766	P <0,001
Телесный дискомфорт БПКЖ	7,20588	8,74194	-2,4028	P <0,05
Депрессия	13,36364	19,63415	-3,7660	P <0,001
Тревога (личностная)	47,72414	53,86667	-2,3685	P <0,05

Примечание. Без РП – без ранних пробуждений, с РП – с ранними пробуждениями.

Показана статистически значимая корреляционная связь между интегративными оценками нарушений сна и качества жизни, а также с большинством оценок различных аспектов качества жизни (табл. 5).

При более детальной оценке корреляционных связей суммарного показателя нарушений сна с показателями качества жизни на разных стадиях БП была получена статистически значимая связь с суммарной оценкой на 1–3-й стадиях БП; с оценками «Когнитивных функций», «Эмоционального благо-

получия» и «Стигмы» (восприятие картины болезни в социальном аспекте) на 1-й стадии; «Мобильности» и «Телесного дискомфорта» на 2-й и 3-й стадиях, с оценкой «Коммуникативных возможностей» – на 4-й стадии.

Обсуждение

Вопрос о патофизиологической значимости морфофункциональных изменений, двигательных и недвигательных проявлений БП и нарушений сна тесно связан с данными сравнительного анализа встречаемости инсомнии у пациентов и в возрастной популяции. Согласно эпидемиологическому исследованию, из 9000 здоровых пожилых людей старше 65 лет 42% сообщали о нарушениях инициации и поддержания сна [27]. Частота инсомнии при БП по данным литературы варьирует от 40 до 98% [7–9]. В ряде исследований приводятся показатели встречаемости инсомнии при БП, сопоставимые с популяционными данными. Так, в работе А. Rongve и соавт. частота инсомнии у пациентов с БП и начальной деменцией составила 47% [28]. В исследовании М. Gjerstad и соавт., включавшем 231 пациента с БП, инсомния засыпания была отмечена у 23–30%, и ночные пробуждения у 23–43% больных [10]. Наше исследование уточняет частоту проявлений инсомнии разной степени тяжести при БП. Показано, что встречаемость выраженных пре- и интрасомнических нарушений в виде частых нарушений засыпания (более 3 дней в неделю), ночных пробуждений (более 2 за ночь) сопоставима с популяционными данными и результатами, полученными М. Gjerstad и соавт. Однако с учетом всего спектра инсомнических нарушений, в том числе единичных (не более двух), но регулярно отмечаемых ночных пробуждений, частота нарушений сна у пациентов составляет 86%.

Настоящее исследование подтверждает точку зрения ряда других исследователей о фрагментации сна, как наиболее частом проявлении инсомнии у пациентов с БП [7, 29]. Наши данные о встречаемости ночных пробуждений близки к результатам, полученным S.A. Factor и соавт. (88,5% пациентов с БП в сравнении с 74% в возрастной группе контроля) [7]. Данные о частоте нарушений засыпания и ранних пробуждений при БП малочисленны, а представления об их связи с заболеванием являются дискуссионными. Диапазон мнений исследователей

Таблица 5.

Оценка влияния нарушений сна и ночных симптомов на качество жизни пациентов на разных стадиях заболевания

	БПКЖ – сумм. балл	БПКЖ – мобильность	БПКЖ – социал. контакты	БПКЖ – эмоц. благоп.	БПКЖ – стигмы	БПКЖ – когн. функции	БПКЖ – коммуникативные возможности	БПКЖ – телесный дискомфорт
ШСБП 1-я стадия	r=-0,62**	r=-0,30	r=0,19	r=-0,75**	r=-0,64**	r=-0,73**	r=-0,44	r=-0,55*
ШСБП 2-я стадия	r=-0,42**	r=-0,42**	r=-0,13	r=-0,25	r=-0,30*	r=-0,28	r=-0,21	r=-0,38**
ШСБП 3-я стадия	r=-0,46**	r=-0,44**	r=-0,09	r=-0,32*	r=-0,29*	r=-0,22	r=-0,29*	r=-0,53**
ШСБП 4-я стадия	r=-0,56*	r=-0,39	r=0,08*	r=-0,54*	r=-0,38	r=-0,52	r=-0,72**	r=-0,59*
ШСБП все стадии	r=-0,42**	r=-0,43**	r=-0,18*	r=-0,34**	r=-0,27**	r=-0,36**	r=-0,30**	r=-0,48**

Примечание. ** – достоверность корреляционной связи $p < 0,05$, * – $p < 0,1$.

колеблется от отрицания отличий этих нарушений у пациентов с БП от возрастной популяции [7, 29] до признания их связи с заболеванием [8].

По нашим данным, у большинства пациентов с БП отмечалось сочетание пре-, интра- и постсомнических нарушений, что, вероятно, указывает как на общие патофизиологические механизмы этих нарушений, так и на их причинно-следственные связи (например, в отношении возникновения утренней сонливости при низком качестве ночного сна). Результаты исследования показали связь проявлений инсомнии – нарушений засыпаний, ночных пробуждений, неприятных сновидений, а также интегративной оценки сна и ночных нарушений – с женским полом больных. В отличие от результатов работы van Hilten о большей тяжести у женщин «инсомнии поддержания сна» [29], по нашим данным, для женщин с БП характерна также большая тяжесть пресомнических расстройств. Принимая во внимание большую встречаемость инсомнии у женщин в общей популяции [30], вопрос о специфичности межполовых различий в проявлении инсомнии при БП и их патофизиологической основе нуждается в дальнейшем уточнении.

По нашим данным, отмечается лишь слабая зависимость проявлений инсомнии от длительности и стадии БП. Нарастание нарушений сна по мере увеличения тяжести и длительности БП подтверждено наличием слабой корреляционной связи между ШСБП сумм. и стадией, длительностью БП, а также самооценкой качества сна, фрагментацией сна и длительностью БП. Выявлена тенденция к усилению фрагментации сна с увеличением стадии, ранних пробуждений – с увеличением длительности заболевания, не достигшая, однако, степени статистической значимости.

Эти данные близки к результатам ряда исследователей, свидетельствующих об отсутствии или слабой ассоциации нарушений сна со стадией и длительностью БП [10, 31]. Согласно работе M. Gjerstad и соавт., при наблюдении пациентов в течение 8 лет общая частота инсомнии не менялась, хотя отмечались межиндивидуальные изменения степени ее выраженности [10].

В нашем исследовании впервые было показано, что степень тяжести инсомнии зависит от стадии БП, когда нарушения сна проявились впервые. Так, более низкая самооценка качества сна, большая тяжесть нарушений засыпания и частота ночных пробуждений на момент обследования отмечались у пациентов с началом инсомнии до начала двигательных нарушений при БП. Ранняя инсомния может быть обусловлена причинами, не связанными с БП, либо являться одним из первых симптомов БП на додвигательной стадии заболевания. Принимая во внимание возможность нейродегенерации ядер ствола – серотонинергических нейронов дорсального ядра шва, норадренергических нейронов голубоватого пятна, холинергических нейронов педункулопонтинного ядра и латеродорсального ядра покрышки ствола мозга до поражения черной субстанции, согласно

популярной концепции распространения патологического процесса H. Braak и соавт. [32], инсомнию можно рассматривать как додвигательный симптом БП. Нарушениями функциональной активности мультимедиаторной восходящей активирующей системы можно обосновать также большую степень управляющих когнитивных нарушений у пациентов с ранней инсомнией.

В исследовании было показано, что наименьшая тяжесть нарушений сна отмечается в случае возникновения инсомнии в первые годы начала двигательных симптомов БП. Данную закономерность можно объяснить значимым вкладом в этот вариант инсомнии эмоциональных нарушений (в ответ на первые проявления заболевания, установление диагноза) и меньшей ролью необратимых структурно-функциональных нарушений в системе контроля сна и бодрствования.

Пациенты с относительно поздним началом инсомнии отличались более ранним возрастом начала БП (средний возраст 54,52 года), что подтверждает значимую роль возрастного фактора в развитии инсомнии.

Отмечено, что для пациентов с нарушениями засыпания и фрагментацией сна более характерна утренняя сонливость, в то время как при наличии ранних утренних пробуждений отмечена избыточная дневная сонливость.

В нашей работе была показана многофакторность нарушений сна у пациентов с БП и уточнена значимость отдельных факторов при различных проявлениях инсомнии. Так, отмечена большая тяжесть ночной и утренней гипокинезии у пациентов с нарушениями засыпания, нередказуемых двигательных флюктуаций – у больных с фрагментацией сна. Пациенты с нарушениями засыпания и фрагментацией сна отличались большей тяжестью акатизии, возможно в ряде случаев речь могла идти о синдроме «беспокойных ног» или их сочетаниях. Акатизия является одним из малоизученных симптомов развернутых стадий БП, появление которого связывают с дисфункцией мезокортикального дофаминергического пути.

Для всех проявлений инсомнии отмечена высокая значимость никтурии. Никтурия отмечается у 62% пациентов с БП лишь с незначительным преобладанием симптома у пациентов-мужчин [33]. Однако наряду с гиперреактивностью мочевого пузыря вследствие дегенерации дофаминергических нейронов стволового центра мочеиспускания в качестве дополнительного фактора проявления никтурии рассматриваются также и собственно нарушения сна в виде снижения порога пробуждения. Таким образом, диагностика никтурии при инсомнии не всегда позволяет определить характер и степень взаимовлияния этих расстройств.

У пациентов с нарушениями засыпания и фрагментацией сна отмечалась тенденция к большей частоте возникновения ночных парестезий. Негативные сенсорные феномены при БП гетерогенны и могут вызываться скелетно-мышечными нарушениями,

дистоническими мышечными спазмами или крампи, а также микротравматизацией мышц, связочного аппарата, суставных капсул на фоне двигательных нарушений БП. Наряду с этим клинико-экспериментальные работы позволяют предполагать, что в реализации большинства болевых синдромов при БП участвуют и центральные механизмы, обусловленные участием базальных ганглиев и дофамина в процессах антиноцицепции и модуляции сенсорных стимулов [34].

В настоящей работе уточнена связь инсомнии с другими НПН при БП. Отмечена позитивная корреляционная связь между интегративной оценкой нарушений сна и ночных симптомов с суммарной оценкой когнитивных функций.

Выявлена позитивная корреляционная связь нарушений сна и ночных симптомов с депрессией, тревогой, утомляемостью. Подтверждена значимость депрессии и тревоги как для ранних пробуждений, так и для нарушений засыпаний. У пациентов с фрагментацией сна отмечалась лишь тенденция к большей тяжести эмоциональных нарушений, не достигшая степени статистической значимости. Несмотря на то что классическим признаком депрессии являются ранние пробуждения, наше исследование свидетельствует о значимой роли депрессии и при нарушениях засыпания. Наряду с этим нельзя исключить, что сосуществование депрессии, тревоги и инсомнии при БП может быть обусловлено эмоциональной реакцией на факт болезни, общими нейротрансмиссионными нарушениями, лежащими в основе этих НПН, либо усугублением эмоциональных расстройств на фоне хронической инсомнии.

При уточнении связей нарушений сна с другими НПН на разных стадиях БП показана более тесная связь нарушений сна с суммарной оценкой когнитивных нарушений на 2-й стадии БП, тревогой на 3-й стадии, утомляемостью на 3-й и 4-й стадиях заболевания. Наличие корреляционной связи между утомляемостью и ночными пробуждениями, неприятными сновидениями и рядом других ночных симптомов мы отмечали ранее [35]. В данном исследовании обнаружено нарастание связи утомляемости с инсомнией по мере прогрессирования БП. В литературе обсуждается связь утомляемости и повышенной сонливости, однако в настоящей и предыдущей работах мы не получили подтверждения статистически значимой корреляции этих нарушений [35]. Выявленные нами особенности связей НПН на отдельных стадиях БП, вероятно, указывают на патофизиологическую неоднородность этих расстройств у пациентов на разных этапах развития патологического процесса в связи с различной степенью дисфункции тех или иных нейромедиаторных систем.

Важным аспектом представленной работы является уточнение воздействия проявлений инсомнии на параметры качества жизни пациентов с БП с учетом стадии заболевания. Следует отметить, что в работах, посвященных оценке влияния различных симптомов БП на качество жизни пациентов, роль

инсомнии варьирует от статуса одного из ведущих факторов ее ухудшения [36, 37] до низкой степени значимости [38, 39]. Противоречивость данных, возможно, обусловлена разнородностью популяции обследованных пациентов, отсутствием учета стадии БП и воздействия на отдельные параметры качества жизни.

В результате нашей работы было уточнено, что пациенты с фрагментацией сна и ранними утренними пробуждениями отличаются худшими самооценками физического состояния, оцененного по разделу «Телесный дискомфорт», а больные с ранними утренними пробуждениями – суммарной оценкой качества жизни и самооценкой «Когнитивных функций». Показано преимущественное влияние инсомнии и ночных нарушений на самооценку качества жизни на 1–3-й стадиях БП.

Значимое негативное влияние нарушений сна на показатели качества жизни пациентов с БП является основанием для разработки адекватных методов их коррекции. Согласно результатам нашей работы, особого внимания требуют пациенты с началом инсомнии до появления двигательных симптомов БП в силу вероятного более тяжелого ее течения.

Ранее [40–42] представлены результаты собственных исследований эффективности при инсомнии коррекции дофаминергической терапии (агонистом дофаминовых рецепторов прамипексолом, ингибитором МАО-В разагилином, комбинацией леводопы/карбидопы/энтакапона), позволяющей уменьшить тяжесть ночных двигательных и недвигательных симптомов БП. Эффективность дофаминергической терапии в отношении нарушений сна при БП обусловлена в первую очередь уменьшением тяжести двигательных, сенсорных, эмоциональных нарушений [40–42]. В то же время уменьшение тяжести инсомнии на фоне усиления терапии может служить подтверждением роли дофаминергической дисфункции в патофизиологии нарушений сна.

При доминировании у пациентов с БП эмоциональных нарушений могут применяться антидепрессанты – ингибиторы обратного захвата серотонина с седативным эффектом, при сочетании инсомнии со зрительными галлюцинациями, психотическим возбуждением – атипичные нейролептики. Комплексность терапии должна обеспечиваться, помимо фармакотерапии, соблюдением правил гигиены сна.

Таким образом, нарушения сна у пациентов с БП гетерогенны: частично обусловлены возрастным фактором, двигательными и недвигательными (эмоциональными, сенсорными, нейроурологическими) расстройствами. В ряде случаев нельзя исключить ятрогенного воздействия. Исходя из многофакторности инсомнии при БП, эффективная терапия пациентов с нарушениями сна должна быть индивидуализирована с учетом характера двигательных нарушений и диссомнических симптомов.

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда (проект № 13-36-01041a1).

ЛИТЕРАТУРА

1. Comella C. Sleep disorders in Parkinsons disease: an overview. *Mov. Disord.* 2007; 22 (Suppl. 17): 367-73.
2. Нодель М.Р., Яхно Н.Н. Нервно-психические нарушения болезни Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.* 2009; 2: 3–8.
3. Нодель М.Р. Нарушения сна при болезни Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.* 2011; 1: 51-6.
4. Shulman L.M., Taback R.L., Rabinstein A.A., Weiner W.J. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2002; 8(3): 193-7.
5. Голубев В.Л., Яхно Н.Н. Ночной сон при паркинсонизме. В кн.: Сон и его нарушения. М.; 1972: 138-41.
6. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М.: МЕДпресс; 1999.
7. Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Wiener W.J. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov. Disorders.* 1990; 5: 280-5.
8. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1998; 13(6): 895-9.
9. Oerlemans W.G., De Weerd A.W. The prevalence of sleep disorders in excessive daytime sleepiness and sleep benefit in patients with Parkinson's disease. A self-repotred, community – based survey. *Sleep Med.* 2002; 3: 147-9.
10. Gjerstad M., Wentzel-Larsen T., Aarsland D. et.al. Insomnia in Parkinsons disease: frequency and progression over time. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 476-9.
11. Ковальзон В.М., Завалко И.М. Нейрохимия цикла бодрствование–сон и болезнь Паркинсона. *Нейрохимия.* 2013; 3: 193–206.
12. Saper C.B., Lu J., Chou T.C. et.al. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends. Neurosci.* 2005; 28: 152-7.
13. Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinsons disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 464-74.
14. Kumar S., Bhatia M., Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17: 775-81.
15. Кулуа Т. Ночные симптомы болезни Паркинсона. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. М.; 2008: 100-3.
16. Нодель М.Р., Русакова И.М., Яхно Н.Н. Клиническая оценка нарушений сна и бодрствования при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2010; 2: 19–25.
17. Porter B., Macfarlane R., Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in a community based population of patients with Parkinsons disease. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 50-4.
18. Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A. et.al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2002; 73(6): 629-35.
19. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991; 14: 540-5.
20. Beck A., Streer R., Brown G. et.al. *Depression Inventory – II.* San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
21. Ханнин Ю.А. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. Л.; 1976.
22. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et.al. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2005; 11: 49–55.
23. Marinus J., Visser M., Verwey N.A. et.al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology.* 2003; 61: 1222-8.
24. Van der Elst W., Van Boxtel M.P., Van Breukelen G.J. et.al. The Stroop color word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. *Assessment.* 2006; 13(1): 62–79.
25. Marin R., Biedrzycki R., Firinciogullari S. Reability and validity of the apathy evolution scale. *Psychiatry Res.* 1991; 38: 143-62.
26. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J. Neurol.* 1998; 245 (Suppl. 1): 10-4.
27. Foley D.J., Monjan A.A., Brown S.L. et.al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep.* 1995;18: 425-32.
28. Rongve A., Boeve B.F., Aarsland D. Frequency and correlates of caregiver reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *Am. J. Geriatr. Soc.* 2010; 58: 480-6.
29. Van Hilten J.J., Wegman M., Velde E.A. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinsons disease. *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1993; 5: 235-44.
30. Kessler R.C., Berglund P.A., Coulouvrat C. Insomnia, comorbidity, and risk of injury among insured Americans: results from the America Insomnia Survey. *Sleep.* 2012; 35(6): 825-34.
31. Nausieda P.A., Glantz R., Weber S. Psychiatric complications of levodopa therapy of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 1984; 40: 271-7.
32. Wolters E.Ch., Braak H. Parkinson's disease: premotor clinicopathological correlations. *Neural Transm.* 2006; Suppl. 70: 309-19.
33. Martinez-Martin P., Shapira A.H., Stocchi F. et.al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in a international setting. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1623-9.
34. Ha A.D., Jankovic J. et.al. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2012; 27(4): 485-91.
35. Нодель М.Р. Утомляемость при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009; 9: 23-6.
36. Gallanger D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord.* 2010; 25(15): 2493-500.
37. Li H., Zhang M., Chen L. et.al. Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinsons disease. *Mov. Disord.* 2010; 25(25): 2740-6.
38. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et.al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2008; 14: 37–42.
39. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et.al. The Priamo Study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinsons disease. *Mov. Disord.* 2009; 24(11): 1641-9.
40. Яхно Н.Н., Нодель М.Р., Федорова Н.В. и др. Эффективность и переносимость препарата Сталево при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал.* 2007; 6: 48–52.
41. Нодель М.Р. Влияние терапии агонистом дофаминовых рецепторов миртапексом (прамипексолом) на нарушения сна при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2010; 3: 42-7.
42. Нодель М.Р. Нервно-психические нарушения при болезни Паркинсона и их коррекция ингибитором МАО-В разагилином. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика.* 2011; 3: 24-8.

REFERENCES

1. Comella C. Sleep disorders in Parkinsons disease: an overview. *Mov. Disord.* 2007; 22 (Suppl. 17): 367-73.
2. Nodel' M.R., Yakhno N.N. Neuropsychiatric symptoms in Parkinsons disease. *Nevrologiya. Neyropsikhiatriya. Psikhosomatika.* 2009; 2: 3–8. (in Russian)
3. Nodel' M.R. Sleep disorders in Parkinsons disease. *Nevrologiya. Neyropsikhiatriya. Psikhosomatika.* 2011; 1: 51-6. (in Russian)
4. Shulman L.M., Taback R.L., Rabinstein A.A., Weiner W.J. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2002; 8(3): 193-7.

5. Golubev V.L., Yakhno N.N. Night sleep in parkinsonism. In: Sleep and their Disturbances. Moscow; 1972: 138-41. (in Russian)
6. Golubev V.L., Levin Ya.I., Vein A.M. Parkinson's Disease and Syndrome of Parkinsonism. Moscow: Medpress.; 1999. (in Russian)
7. Factor S.A., McAlarney T., Sanchez-Ramos J.R., Wiener W.J. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Mov. Disorders*. 1990; 5: 280-5.
8. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 1998; 13(6): 895-9.
9. Oerlemans W.G., De Weerd A.W. The prevalence of sleep disorders in excessive daytime sleepiness and sleep benefit in patients with Parkinson's disease. A self-reported, community – based survey. *Sleep Med*. 2002; 3: 147-9.
10. Gjerstad M., Wentzel-Larsen T., Aarsland D. et.al. Insomnia in Parkinsons disease: frequency and progression over time. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007; 78: 476-9.
11. Koval'zon V.M., Zavalko I.M. Neurochemistry in sleep-wake cycle in Parkinsons disease. *Neyrokhimiya*. 2013; 3: 193–206. (in Russian)
12. Saper C.B., Lu J., Chou T.C. et.al. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends. Neurosci*. 2005; 28: 152-7.
13. Chaudhuri K.R., Schapira A.H.V. Non-motor symptoms of Parkinsons disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 464-74.
14. Kumar S., Bhatia M., Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2002; 17: 775-81.
15. Kulua T. Night symptoms in Parkinson's disease. In: Rukovodstvo dla vrachey po materialam 1 Natsional'nogo kongressa. Moscow; 2008: 100–3. (in Russian)
16. Nodel' M.R., Rusakova I.M., Yakhno N.N. Clinic assessment of sleep and wakefulness disturbances in Parkinson's disease. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2010; 2: 19–25. (in Russian)
17. Porter B., Macfarlane R., Walker R. The frequency and nature of sleep disorders in a community based population of patients with Parkinsons disease. *Eur. J. Neurol*. 2008; 15: 50-4.
18. Chaudhuri K.R., Pal S., DiMarco A. et.al. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2002; 73(6): 629-35.
19. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14: 540-5.
20. Beck A., Streer R., Brown G. et.al. Depression Inventory – II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
21. Spielberger C.D., Gorsuch R.L., Lushene R. et.al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1983.
22. Brown R.G., Dittner A., Findley L. et.al. The Parkinson fatigue scale. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2005; 11: 49–55.
23. Marinus J., Visser M., Verwey N.A. et.al. Assessment of cognition in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003; 61: 1222-8.
24. Van der Elst W., Van Boxtel M.P., Van Breukelen G.J. et.al. The Stroop color-word test: influence of age, sex, and education; and normative data for a large sample across the adult age range. Assessment. 2006; 13(1): 62–79.
25. Marin R., Biedrzycki R., Firinciogullari S. Reability and validity of the apathy evolution scale. *Psychiatry Res*. 1991; 38: 143-62.
26. Peto V., Jenkinson C., Fitzpatrick R. PDQ-39: A review of the development, validation and application of a Parkinson's disease quality of life questionnaire and its associated measures. *J. Neurol.* 1998; 245 (Suppl. 1): 10-4.
27. Foley D.J., Monjan A.A., Brown S.L. et.al. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18: 425-32.
28. Rongve A., Boeve B.F., Aarsland D. Frequency and correlates of caregiver reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. *Am. J. Geriatr. Soc*. 2010; 58: 480-6.
29. Van Hilten J.J., Weggman M., Velde E.A. Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinsons disease. *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect*. 1993; 5: 235-44.
30. Kessler R.C., Berglund P.A., Coulouvrat C. Insomnia, comorbidity, and risk of injury among insured Americans: results from the America Insomnia Survey. *Sleep*. 2012; 35(6): 825-34.
31. Nausieda P.A., Glantz R., Weber S. Psychiatric complications of levodopa therapy of Parkinson's disease. *Adv. Neurol*. 1984; 40: 271-7.
32. Wolters E.Ch., Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *Neural Transm*. 2006; Suppl. 70: 309-19.
33. Martinez-Martin P., Shapira A.H., Stocchi F. et.al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in a international setting. *Mov. Disord*. 2007; 22: 1623-9.
34. Ha A.D., Jankovic J. et.al. Pain in Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 2012; 27(4): 485-91.
35. Nodel' M.R. Fatigue in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2009; 9: 23-6. (in Russian)
36. Gallanger D.A., Lees A.J., Shrag A. What are the most important nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease and are we missing them? *Mov. Disord*. 2010; 25(15): 2493-500.
37. Li H., Zhang M., Chen L. et.al. Nonmotor symptoms are independently associated with impaired health-related quality of life in Chinese patients with Parkinsons disease. *Mov. Disord*. 2010; 25(25): 2740-6.
38. McKinlay A., Grace R.C., Dalrymple-Alford J.C. et.al. A profile of neuropsychiatric problems and their relationship to quality of life for Parkinsons disease. *Parkinsonism Relat. Disord*. 2008; 14: 37–42.
39. Barone P., Antonini A., Colosimo C. et.al. The Priamo Study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinsons disease. *Mov. Disord*. 2009; 24(11): 1641-9.
40. Yakhno N.N., Nodel' M.R., Fedorova N.V. et al. The efficacy and safety of Stalevo in Parkinsons disease. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2007; 6: 48–52. (in Russian)
41. Nodel' M.R. The treatment of sleep disorders in Parkinsons disease by the dopamine agonist pramipexole. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2010; 3: 42-7. (in Russian)
42. Nodel' M.R. Neuropsychiatric symptoms in Parkinsons disease and their treatment by the inhibitor MAO-B rasagiline. *Nevrologiya. Neyropsikhiatriya. Psikhosomatika*. 2011; 3: 24-8. (in Russian)