

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

- Нодель М.Р., Шевцова К.В.** Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии. 56
- Ельчанинова Е.Ю., Смагина И.В.** Педиатрический рассеянный склероз 64

ИССЛЕДОВАНИЯ
И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Хасанова Д.Р., Данилова Т.В., Латыпова З.К.** Скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта у больных с эпилептическими приступами на фоне хронической ишемии головного мозга. 72
- Прокопенко С.В., Анай-оол Т.С., Безденежных А.Ф.** Оценка когнитивных нарушений у двуязычных пациентов, перенесших ишемический инсульт. 78
- Григорьева В.Н., Семенова Т.Н., Григорьева К.А.** «Таламическая деменция» при билатеральном инсульте зрительных бугров: динамика когнитивных расстройств. 86

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- Чечет Е.А., Парфенов В.А.** Вестибулярная мигрень у пациента с хронической головной болью напряжения, лекарственно-индуцированной головной болью и тревожным расстройством 97

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Кузьмина С.В.** Острая деменция вследствие билатерального инфаркта зрительных бугров. Клиническое наблюдение 105

ПОЗДРАВЛЕНИЕ

REVIEWS

- Nodel' M.R., Shevtsova K.V.** Hypersonia in Parkinson's disease: diagnosis, pathophysiology and management strategies
- El'chaninova E.Yu., Smagina I.V.** Pediatric multiple sclerosis

CASE REPORTS
AND RESEARCHES

- Khasanova D.R., Danilova T.V., Latypova Z.K.** The rate of passive transmembrane countertransport in patients with epileptic seizures due to chronic brain ischemia
- Prokopenko S.V., Anai-ool T.S., Bezdenzhnykh A.F.** Assessment of Cognitive Impairments in Bilingual Patients after Ischemic Stroke
- Grigoryeva V.N., Semenova T.N., Grigoryeva K.A.** Thalamic Dementia In Bilateral Thalamic Stroke: course of Cognitive Disorders

A CASE REPORT

- Chechet E.A., Parfenov V.A.** Vestibular migraine in a patient with chronic tension headache, medication overuse headache and anxiety disorders

BRIEF NOTICES

- Kuz'mina S.V.** Acute dementia due to bilateral thalamic infarcts. A case report

ОБЗОРЫ

© НОДЕЛЬ М.Р., ШЕВЦОВА К.В., 2017
УДК 616.836.12-02:616.858]-07-085

Нодель М.Р., Шевцова К.В.

ГИПЕРСОМНИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА: ДИАГНОСТИКА, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Москва, Россия

Гиперсомния – одно из клинически значимых, но недостаточно изученных с позиции патофизиологии и подходов к лечению двигательных нарушений болезни Паркинсона (БП). Гиперсомнический синдром неоднороден клинически и проявляется повышенной дневной сонливостью в течение дня и/или неожиданными короткими засыпаниями во время повседневной активности. В среднем дневная сонливость встречается примерно у 50% больных БП, значительно ниже частота непреднамеренных засыпаний у 10–15%. Субъективная оценка гиперсомнии осуществляется с помощью шкалы сонливости Эворта, для объективной диагностики используют полисомнографическое исследование (ПСГ) – множественный тест латенции сна. Патофизиология гиперсомнии при БП многофакторна и ее механизмы продолжают уточняться. В проявлении гиперсомнии неоднозначную роль играют сопутствующие нарушения ночного сна (инсомнии, парасомнии, апноэ во сне) и проводимая пациенту дофаминергическая терапия, уточнение значимости которых необходимо для понимания причин и поиска подходов к коррекции гиперсомнии при БП. Представляет интерес сочетание гиперсомнии с другими нервно-психическими нарушениями, такими как депрессия, тревога, когнитивные нарушения. Повышенная сонливость в течение дня, непредвиденные засыпания – ведущие факторы ухудшения качества жизни пациентов, в том числе ее социальных аспектов, на развернутых и поздних стадиях заболевания. Подходы к коррекции гиперсомнии в настоящее время требуют дальнейшего уточнения с позиций доказательной медицины. Учитывая ее многофакторность, необходим анализ ведущих причин в каждом клиническом случае: нарушений ночного сна и соблюдения правил его гигиены; оценка связи гиперсомнии с изменением дофаминергической терапии (повышением дозы препаратов леводопы, назначением АДР), тяжестью сопутствующих когнитивных и эмоциональных нарушений. На данный момент спорным остается вопрос об эффективности психостимулирующих препаратов. Коррекция циркадианной дисфункции рассматривается в качестве дополнительных методов лечения нарушений цикла сон–бодрствования при БП.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; гиперсомния; приступы сна; патофизиология; лечение.

Для цитирования: Нодель М.Р., Шевцова К.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона: диагностика, патофизиология, подходы к терапии. *Неврологический журнал* 2017; 22 (2): 56–63 (Russian). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-56-63>.

Для корреспонденции: Нодель Марина Романовна – д-р мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и нейрохирургии, ст. науч. сотр. Научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: nodell_m@yahoo.com; 119021 Москва, ул. Россолимо, 11.

Nodel' M.R., Shevtsova K.V.

HYPERSONMIA IN PARKINSON'S DISEASE: DIAGNOSIS, PATHOPHYSIOLOGY AND MANAGEMENT STRATEGIES

I.M. Sechenov First Moscow Medical State University of Ministry of health of Russia, the department of nervous diseases and neurosurgery, Moscow, Russia

Hypersomnia is one of the significant but unstudied in respect of pathophysiology and treatment strategies non-movement disorder of Parkinson's disease (PD). Hypersomnia is clinically non-homogenous and manifests as excessive daytime somnolence and/or unintended sleep episodes during day. On average excessive daytime somnolence occurs in 50% of PD patients and unintended sleep episodes appear in 10–15% of patients. Subjective assessment of hypersomnia was performed with the Epworth sleepiness scale (ESS), objective assessment of hypersomnia was performed with polysomnography – multiple sleep latency test (MSLT). Pathophysiology of hypersomnia is multivariable and its mechanisms are still being précised. Hypersomnia is attended by night sleep disorders (insomnia, parasomnia and sleep apnoe). Dophaminergic therapy plays an unclear role in hypersomnia. The update of night sleep disorders and dophaminergic therapy will help in understanding the causes and treatment opportunities of hypersomnia. Combination of hypersomnia with other neuropsychiatric disorders such as depression, anxiety and cognitive disorders is of great interest. Excessive daytime somnolence and sudden unintended sleep episodes are the main factors of quality of life decrease including social aspects in advanced stages of the disease. The management strategies of hypersomnia need to be précised from the perspective of evidence-based medicine. Taking into account its multivariability it's necessary to analyze several leading causes in every case: assessment of dependence of night sleep disorders on hygiene rules adherence or dependence of hypersomnia on dophaminergic therapy (DOPA dose increase or DRA prescribing) and influence of cognitive and affective disorders. Nowadays the efficacy of psychostimulants is disputed. Correction of circadian dysfunction is considered as an additional method of treatment of sleep-wake cycle impairment in PD.

Keywords: Parkinson's Disease, excessive daytime somnolence, unintended sleep episodes, pathophysiology, treatment

For citation: Nodel' M.R., Shevtsova K.V. Hypersomnia in Parkinson's disease: diagnosis, pathophysiology and management strategies. *Neurologicheskii zhurnal (The Neurological Journal) 2017; 22 (2): 56–63 (Russian)*. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2017-22-2-56-63>.

For correspondence: Nodel' Marina Romanovna – PhD, MD, the associate professor of the department of nervous diseases and neurosurgery, Senior researcher of 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, Rossolimo 11, bui 1, Moscow

Shevtsova K.V. – resident of the department of nervous diseases and neurosurgery of I.M. Sechenov first Moscow state medical university, e-mail: shevtsova.kseniya@yandex.ru; 119021 Rossolimo 11, bui 1, Moscow

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 26.02.17

Accepted 03.04.17

Гиперсомния – одно из клинически значимых, но недостаточно изученных с позиции патофизиологии и подходов к лечению двигательных нарушений болезни Паркинсона (БП). Она проявляется субъективным ощущением сонливости в течение дня (повышенная сонливость) и/или внезапными короткими засыпаниями во время повседневной активности. Повышенная сонливость обычно возникает или усиливается в ситуациях, не требующих повышенной психической и двигательной активности (после приема пищи, во время отдыха, поездках в транспорте). Непреднамеренные засыпания могут происходить без предшествующей сонливости или на фоне ее кратковременного проявления. Они нередко нарушают бодрствование в ситуациях, требующих поддержки активного внимания – чтения, во время приема пищи, беседы, вождения автомобиля [1].

Повышенная дневная сонливость встречается у 15–75% (в среднем около 50% больных), а частота непреднамеренных засыпаний составляет в среднем 10–15% [2–6]. По данным нашей работы, гиперсомния выявлена у 44% больных, из них повышенная дневная сонливость без непредвиденных засыпаний отмечалась у 15, непредвиденные засыпания без ощущения сонливости в течение дня – у 14%, а в остальных случаях наблюдалось сочетание описанных форм сонливости [7].

Встречаемость гиперсомнии у пациентов с БП превышает в 1,5 раза частоту данного расстройства в возрастной популяции [6, 8]. Частота гиперсомнии у пациентов с БП возрастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания [8, 9]. Наряду с этим повышенная сонливость может быть одним из первых симптомов БП, предшествующих двигательным расстройствам [10] или возникающим на ранних стадиях болезни до начала дофаминергической терапии [11].

Клиническая значимость гиперсомнии нередко недооценивается. У пациентов с гиперсомнией определена большая степень нарушений повседневной активности [12]. Повышенная сонливость в течение дня является одним из ведущих факторов ухудшения качества жизни пациентов на развернутых и поздних стадиях заболевания [13]. В нашей работе показана связь гиперсомнии с ухудшением социальных аспектов качества жизни (ослаблением социальных контактов, коммуникативных возможностей) [14]. Гиперсомния представляет собой потенциальную опасность для жизни в ситуациях, требующих по-

вышенного внимания. В частности, показано, что у большинства пациентов с постоянной выраженной дневной сонливостью отмечаются эпизоды засыпаний во время вождения автомобиля [15]. Отмечена ассоциация гиперсомнии с более быстрым присоединением постуральной неустойчивости и падений [16], прогрессированием когнитивных расстройств [17], появлением галлюцинаций [18].

Значимость гиперсомнии для прогнозирования ряда особенностей течения БП и ухудшения качества жизни служит обоснованием необходимости диагностики этого проявления у всех пациентов с БП с целью дальнейшей ее коррекции. Гиперсомния может быть оценена с помощью субъективных и объективных методов. Для субъективной оценки сонливости при БП Международной Ассоциацией изучения двигательных нарушений предложена шкала сонливости Эпворта (ШСЭ, Epworth Sleepiness Scale). Она состоит из 8 вопросов с оценкой сонливости при различных видах повседневной активности. Разброс значений может достигать от 0 до 24 баллов. Суммарный балл 0–10 отражает нормальные значения, 11–15 – избыточную дневную сонливость, 16–24 – выраженную дневную сонливость [19].

Субъективная диагностика гиперсомнии при БП в клинической практике может быть затруднена из-за психологических факторов (тревожности, депрессии, сопутствующей утомляемости) [20], а также из-за нарушения восприятия (агнозии) пациентами дневных засыпаний. Так, у 38% обследованных больных с БП и повышенной сонливостью, по данным полисомнографического исследования (ПСГ), отмечалось по крайней мере одно нераспознанное дневное засыпание [21]. Объективизировать гиперсомнию можно с помощью ПСГ – повторного теста латенции сна (МТЛС, Multiple Sleep Latency Test). МТЛС рассматривается как золотой стандарт объективной оценки сонливости [22], проводится после ночной ПСГ и состоит из 4–5 20-минутных ПСГ-исследований, повторяемых через 2 ч. У 29–40% больных с БП и дневной сонливостью отмечается нарколептически-подобный фенотип с быстрым засыпанием (латентность менее 5 мин) и перемещением фазы быстрых движений глаз (БДГ) в начало сна [23, 24]. Непредвиденные засыпания, по данным полисомнографии, могут характеризоваться также включениями в период бодрствования коротких (длительностью 15–120 с) засыпаний, представленных 1–2 фазами сна без БДГ [25].

Вопрос о клинико-патофизиологической гетерогенности гиперсомнического синдрома ассоциирован с оценкой связи между непредвиденными засыпаниями и повышенной дневной сонливостью в течение дня. Поддержкой неслучайного сочетания непредвиденных засыпаний и постоянной сонливости являются, в частности, результаты исследования М.А. Brodsky и соавт., где у пациентов с приступами засыпания средняя балльная оценка сонливости по ШСЭ составляла 11,6 против 8,4 у больных без неожиданных засыпаний [6]. В исследовании К. Suzuki и соавт. у 75% пациентов с постоянной сонливостью, оцененной в 10 баллов и более по ШСЭ, отмечались эпизоды засыпаний во время вождения автомобиля [15]. В нашем исследовании у пациентов с эпизодами засыпаний также выявляли более высокую среднюю оценку по ШСЭ – 8,9 балла против 6 баллов у больных без засыпаний. Учитывая полученные результаты о возможности возникновения непредвиденных засыпаний (примерно у 50% пациентов) и без выраженной сонливости в течение дня (на фоне значений ШСЭ 3–7 баллов), мы предположили, что в ряде случаев засыпания могут быть и качественно отличной формой гиперсомнии [7].

Патофизиология гиперсомнии у пациентов с БП продолжает уточняться, при этом накапливается все больше доказательств ее многофакторности. В качестве первичного фактора рассматривается нейродегенеративный процесс и структурно-нейрохимические нарушения в системе дофаминергических и недофаминергических функциональных систем, участвующих в регуляции сна и бодрствования. Основными вторичными факторами возникновения или усиления имеющейся гиперсомнии считаются нарушения ночного сна, воздействие дофаминергической терапии [26]. Дополнительными факторами, усиливающими или проявляющими гиперсомнию, могут служить ортостатическая гипотензия [27], прием препаратов с седативным действием.

Полагают, что ведущим патофизиологическим механизмом развития гиперсомнии при БП является дисфункция восходящей активирующей системы вследствие нейродегенерации норадренергических нейронов голубого пятна ствола мозга, ацетилхолинергических нейронов педункуло-понтинного ядра и латеродорсальной покрывки моста, дофаминергических нейронов вентральной покрывки среднего мозга, стволово-диэнцефально-корковых проекций [28]. Таким образом, в патофизиологию гиперсомнии при БП вовлечены множественные нейромедиаторные системы. Вероятно, в возникновении гиперсомнии весьма значима роль дегенерации мезокортиколимбических дофаминергических нейронов, функционально независимых от нигростриарной дофаминовой системы [29, 30].

Представления о патофизиологии гиперсомнии при БП были расширены с подтверждением гипотезы о дисфункции при БП системы медиатора орексина, поддерживающего бодрствование, что объединяет механизмы сонливости при БП и нарколепсии. У больных с БП была выявлена дегенерация нейро-

нов задне-латерального гипоталамуса, синтезирующих орексин. Получены свидетельства соответствия большей степени нейродегенерации орексин-синтезирующих нейронов большей стадии БП [31, 32]. Таким образом, нарушение орексиновой системы может обуславливать внезапные нарколептически-подобные засыпания пациентов в течение дня [12].

Однако результаты исследования уровня орексина в цереброспинальной жидкости при гиперсомнии у пациентов с БП противоречивы [33–35]. Противоречивость данных о связи между лабораторными показателями орексиновой дисфункции и выраженностью гиперсомнии, возможно, объясняется исследованием пациентов на разных стадиях БП. Так, было уточнено, что гибель орексиновых клеток может составлять 23% на ранних стадиях, достигая 62% на поздних стадиях заболевания [32]. С этим согласуется наблюдение М. Weinecke и соавт., где на примере проспективного наблюдения 2 пациентов с БП и гиперсомнией показано развитие снижения уровня орексина в ликворе с прогрессированием заболевания [12]. Требуют дальнейшего уточнения механизмы циркадианных нарушений в формировании гиперсомнии при БП [36]. Как известно, циркадианные нарушения приводят к снижению качества ночного сна, дневной активности и когнитивной деятельности [37–40]. Циркадианные ритмы физиологических и поведенческих циклов в течение суток контролируются эндогенными биологическими часами, центральным пейсмейкером которых служит супрахиазматическое ядро (СХЯ), которое находится в переднем гипоталамусе [41, 42]. Одним из значимых характеристик эндогенного циркадианного ритма является ритм секреции мелатонина, секретируемого эпифизом [43, 44].

О значимой роли мелатонинергической дисфункции в нарушениях регуляции ночного сна при БП свидетельствуют данные о наличии связи между снижением секреции мелатонина и изменениями архитектуры сна (сокращением длительности медленноволнового сна и фазы сна с БДГ) у пациентов с данным заболеванием [45]. Специфичность изменений секреции мелатонина для БП подтверждают недавно полученные данные о связи между уровнем концентрации мелатонина в плазме, степенью атрофии гипоталамуса и тяжестью заболевания [46]. Подтверждением связи гиперсомнии с циркадианными нарушениями стали результаты недавнего исследования А. Videnovic и соавт., где было выявлено снижение амплитуды секреции мелатонина у пациентов с БП и гиперсомнией в сравнении с пациентами без дневной сонливости [47].

Важным вопросом для понимания причин и поиска подходов к коррекции гиперсомнии при БП является анализ связи повышенной дневной сонливости с сопутствующими нарушениями ночного сна и проводимой пациенту дофаминергической терапией. Значимость этих вторичных факторов продолжает обсуждаться в связи с вариабельностью данных. Роль нарушений сна (инсомнии, парасомнии, апноэ во сне) в проявлении гиперсомнии неоднозначна [14,

48]. В отличие от популяционных данных, прямой связи между выраженностью гиперсомнии и степенью нарушений ночного сна при БП не прослеживается [23]. Так, в ряде исследований связь между гиперсомнией (оцененной по ШСЭ, латенцией засыпания по МТЛС) и клинической субъективной оценкой качества ночного сна, а также оценкой его эффективности, структуры данными ПСГ не подтверждена [12, 23, 24]. Обнаружена также возможность положительной ассоциации большей выраженности дневной сонливости с увеличением продолжительности и повышением эффективности предшествующего ночного сна [14, 49, 50].

С другой стороны, в нашем клиническом исследовании выявлена связь между частотой непредвиденных засыпаний и нарушениями ночного сна (оценкой его качества, нарушениями засыпания) по самооценке пациентов по шкале оценки сна при БП (PDSS) [7]. Наши результаты согласуются с результатами исследования D. Tavoга и соавт, где также выявлена связь между эпизодами засыпаний и нарушениями ночного сна по PDSS. Анализ нарушений сна показал, что у пациентов с непредвиденными засыпаниями отмечалось больше ночных пробуждений, связанных с ощущением дискомфорта на фоне ночной гипокинезии, тремором и храпом [51]. Таким образом, можно сделать вывод о гетерогенности гиперсомнии с позиций диссомнических расстройств разной значимости в патофизиологии ее проявлений.

Представляет интерес связь гиперсомнии с отдельными формами нарушения ночного сна – вариантом парасомнии – синдромом нарушения поведения во время фазы сна с быстрым движением глаз (СНП–СБДГ), ночными апноэ. Приводятся единичные сообщения как о наличии повышенной сонливости у пациентов с СНП–СБДГ [52, 53], так и об ее отсутствии [54, 55]. В исследовании T. Roth и соавт. подтвердилось, что латентное время засыпания у пациентов с СНП–СБДГ было значительно короче в сравнении с пациентами без СНП–СБДГ [56]. Согласно результатам недавней работы A. Ylikoski и соавт. [57], прослежена достоверная связь между нарколептически-подобными симптомами БП и СНП–СБДГ. Так, из 39% больных с БП и СНП–СБДГ более чем у половины отмечалось сочетание с клиническими симптомами, схожими с нарколепсией. У больных без СНП–СБДГ эти проявления встречались почти в 2,5 раза реже (в 9,3% случаев). Нарколептически-подобные симптомы у пациентов с БП с приступообразными засыпаниями, помимо собственно засыпаний, были представлены катаплексией (в 43%), значительно реже галлюцинациями (гипнагогическими, гипнопомпическими, ночными). Возможность возникновения катаплексии ранее не рассматривалась в качестве вероятных причин падений у больных с БП. Риск возникновения внезапных падений наряду с имеющейся потенциальной опасностью неожиданных засыпаний обосновывает важность оценки гиперсомнии, ее сочетания с СНП–СБДГ у больных с БП для проведения терапии и других предупреждающих мероприятий [7].

По данным нашей работы, также обнаружена связь между с СНП–СБДГ и развитием гиперсомнии, преимущественно непредвиденными засыпаниями. У пациентов с СНП–СБДГ отмечались более частые непредвиденные засыпания и прогрессирование дневной сонливости в отличие от пациентов без этой парасомнии [58].

Однако в ряде других исследований пациентов с гиперсомнией эпизоды засыпаний с началом сна с БДГ при МТЛС не были обнаружены [35, 49, 59, 60]. Неоднородность имеющихся в литературе данных может отчасти объясняться клинико-патофизиологической гетерогенностью не только гиперсомнического синдрома в целом, но и непредвиденных засыпаний. Об этом, в частности, свидетельствует обсуждаемая ранее неоднородность данных МСЛТ – наличия у пациентов с непредвиденными засыпаниями как нарколептически-подобного варианта с началом дневного сна с СБДГ, так и коротких засыпаний, представленных начальными медленными стадиями сна [32, 61].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – одна из частых причин гиперсомнии в общей популяции [62]. В последние годы возрос интерес к исследованию данной проблемы у пациентов с БП. Однако результаты этих работ остаются противоречивыми. В ряде клинических исследований подтверждено влияние СОАС легкой и среднетяжелой степени на проявления дневной сонливости [23, 35, 59, 63, 64]. Однако I. Arnulf и соавт. [23], как и некоторые другие исследователи [60, 65], не выявили корреляции между характеристиками гиперсомнии по МТЛС и тяжестью СОАС. Сравнение пациентов с нарколептически-подобными эпизодами дневного сна или их отсутствием также не выявило различий со стороны выраженности дыхательных нарушений во сне. Одним из возможных объяснений выявленных противоречий является второстепенная роль апноэ во сне в проявлении гиперсомнии у пациентов с БП. Допускается, что двигательные феномены, такие как ригидность, диафрагмальные дискинезии, вегетативные расстройства с нарушением механизмов контроля дыхания, могут привести к снижению дыхательной функции мышц и провокации апноэ во сне.

Для понимания патофизиологии гиперсомнии и подходов к ее коррекции важна оценка ее связи с дофаминергической терапией. Установлено, что повышенная сонливость может появляться или усиливаться на фоне приема всех дофаминергических препаратов. По мнению ряда исследователей, наибольший риск развития гиперсомнии связан с приемом агонистов дофаминовых рецепторов (АДР) [49, 66]. Прием АДР рассматривается в качестве одной из основных причин непредвиденных засыпаний, повышает вероятность их появления в 2–3 раза [49, 67, 68]. В то же время в ряде других исследований связи терапии АДР и вероятностью развития гиперсомнии не прослежено [65, 69]. Несмотря на то, что в среднем в сравнении с препаратами леводопы с приемом АДР связывается больший риск проявле-

ния как повышенной сонливости, так и эпизодов засыпаний [5, 67], в результате ряда исследований все больше подчеркивается роль суммарной дозы дофаминергических препаратов в развитии гиперсомнии [24, 25, 35, 70]. Существуют различные мнения относительно влияния дозы дофаминергических препаратов на гиперсомнию. В частности, меньшая доза приводит к возникновению медленноволнового и REM-сна через D2 ауторецепторы, что приводит к нарушению бодрствования, а именно проявлениям гиперсомнии. С другой стороны, более высокие дозы имеют обратный эффект, возможно, благодаря дифференцированной активации D1-рецепторов [71].

В ряде исследований связь гиперсомнии с дофаминергической терапией не обнаружена, что свидетельствует в пользу ведущей роли первичных патофизиологических факторов, обусловленных нейродегенеративным процессом [14, 21]. В частности, контраргументом ведущей роли АДР в развитии гиперсомнии служат данные, свидетельствующие о том, что частота гиперсомнии так же высока у пациентов, никогда не принимавших препараты этой группы, как и у тех, кто принимал их длительное время (более 8 лет) [72].

Представляют интерес экспериментальные данные, уточняющие механизмы потенциального гиперсомнического эффекта дофаминергических препаратов. Так, получены результаты, свидетельствующие о зависимости гиперсомнического эффекта дофаминергических препаратов от их дозы и избирательности воздействия на дофаминовые рецепторы. Показано, что воздействие малых доз подавляет бодрствование и увеличивает представленность медленно- и быстроволнового сна через стимуляцию пресинаптических D2 ауторецепторов, а более высокие дозы оказывают обратный, активирующий эффект, возможно, благодаря дифференцированной активации D1-рецепторов [71].

C. Alberto и соавт. было показано, что D1-агонисты и малые дозы дофамина в гипоталамусе приводят к увеличению активации орексиновых нейронов, в то время как высокая концентрация дофамина и D2-агонистов оказывают обратный гипногенный эффект [73]. Таким образом, D2-агонисты или высокие дозы леводопы могут приводить к выраженному седативному эффекту у пациентов с частичной недостаточностью орексина [72].

H. Katsuki и соавт. было обнаружено, что ропинрол и другие неэрголоиновые агонисты дофаминовых D2-рецепторов вызывают селективную потерю орексиновых нейронов в гипоталамусе крыс. Механизм этого действия связывают с опосредованным через D2-рецепторы пресинаптическим подавлением глутаматергических возбуждающих импульсов к орексиновым нейронам [74].

Ранее гиперсомнический эффект связывался с активацией D3-подтипа D2-дофаминергических рецепторов [75]. В исследовании G. Pagano и соавт. отмечено, что появление чрезмерной дневной сонливости, в отличие от инсомнии, было связано

с сокращением дофаминовых D3-рецепторов в гипоталамусе. Вероятно, селективная фармакологическая коррекция дисфункции дофаминергической D3-системы может быть использована для предотвращения гиперсомнии у пациентов с БП [76].

С позиций уточнения патофизиологии гиперсомнии при БП представляет интерес вопрос о сочетании гиперсомнии с другими нервно-психическими нарушениями. Ранее была прослежена связь гиперсомнии и деменции у пациентов с БП [8, 9]. По данным И.В. Литвиненко, риск развития деменции у пациентов с БП возрастает в 6 раз при наличии гиперсомнии [77]. По нашим данным обследования больных с додементными когнитивными нарушениями, у пациентов с гиперсомнией выявлена большая степень нарушения функции внимания. Отмечалась корреляция между показателем постоянной сонливости по ШСЭ и оценкой скорости психических процессов – простой реакции выбора [7]. Эти данные согласуются с результатами S. Naismith и соавт. [78]. Связь постоянной сонливости со снижением активности психических процессов отражает дисфункцию восходящих активирующих проекций; в то же время частота неожиданных засыпаний коррелирует с показателями, характеризующими временные параметры способности поддерживать эффективную стратегию мышления, переключение внимания, т. е. оценками управляющих функций, осуществляемыми префронтальными дорсолатеральными отделами мозга [7].

Связь тревоги и депрессии с гиперсомнией изучена недостаточно. По данным единичных исследований эмоциональных расстройств у пациентов с гиперсомнией при БП, обнаружена как ассоциация гиперсомнии с депрессией, тревогой [24, 25], так и обратная корреляция повышенной сонливости и депрессии [79]. Коморбидность гиперсомнии и депрессии может быть обусловлена общими патофизиологическими механизмами – дисфункцией норадренергических активирующих стволово-кортикальных проекций, мезокортикальных дофаминергических систем. Не исключена также и субъективная переоценка сонливости на фоне имеющихся депрессивных расстройств.

По данным нашей работы, большая тяжесть личностной тревоги отличала больных с «изолированными» засыпаниями от пациентов с сочетанием постоянной сонливости и эпизодических непредвиденных засыпаний [7]. Выявлена отрицательная корреляционная связь между ситуационной тревогой и эпизодами засыпания. Отрицательная связь между гиперсомнией и тревогой может объясняться активирующим воздействием тревоги.

Подходы к коррекции гиперсомнии в настоящее время требуют дальнейшего уточнения с позиций доказательной медицины. Учитывая ее многофакторность, необходим анализ возможных причин: нарушений ночного сна и соблюдения правил его гигиены; связи гиперсомнии с изменением дофаминергической терапии (повышением дозы препаратов леводопы, назначением АДР); оценка тяжести со-

путствующих когнитивных и эмоциональных нарушений [7].

В случае выявления нарушений ночного сна у пациента с гиперсомнией в первую очередь следует проанализировать адекватность коррекции ночной гипокинезии. Ее основными проявлениями являются затруднения при поворотах в постели. Для коррекции ночной гипокинезии может быть повышена доза стандартного препарата, содержащего леводопу, либо назначены препараты, усиливающие дофаминергический эффект леводопы (комбинированный препарат, содержащий леводопу и энтакапон; ингибитор МАО-В) [80]. Необходимо обсудить целесообразность соблюдения правил гигиены сна: создание хороших условий для сна (сон в темной, тихой, хорошо проветриваемой комнате), избегание неприятных размышлений, попыток мысленного решения бытовых или профессиональных вопросов в постели. При пробуждении ночью и отсутствии сонливости дается совет встать и заняться спокойной деятельностью, а затем лечь при появлении сонливости. Рекомендуется утренний подъем с постели в одно и то же время, а отход ко сну лишь при наличии сонливости; отказаться от активирующей деятельности (просмотра телепередач, занятий спортом) перед сном.

Связь гиперсомнии с приемом АДР доказана, если это состояние появляется на фоне назначения препарата из данной группы – этапе подбора дозы, в первые недели поддерживающей терапии. Другим вариантом проявления влияния АДР на состояние бодрствования является возникновение или усиление сонливости на «пике» действия дозы – через 40–90 мин после приема препарата. Возникновение гиперсомнии в случае стабильной схемы дофаминергической терапии, без убедительной связи ее выраженности с режимом приема АДР, может свидетельствовать о большей значимости других патофизиологических механизмов. Тем не менее, даже в отсутствие доказательной связи гиперсомнии с терапией АДР, с учетом данных о потенциальном усугублении дисфункции орексиновой системы, целесообразно препарат из этой группы по возможности постепенно отменить (или сократить дозу) с соответствующей тяжести двигательных расстройств коррекцией схемы дозы леводопы.

Спорным остается вопрос об эффективности при гиперсомнии у пациентов с БП препаратов с психостимулирующим действием, в частности модафинила [81]. Расширены представления о механизме психостимулирующего эффекта кофеина. Повышение уровня аденозина во время бодрствования способствует засыпанию, а следовательно, эффект кофеина в виде уменьшения сонливости может осуществляться посредством блокады аденозиновых рецепторов. Помимо этого, установлено, что кофеин повышает чувствительность циркадианной системы к свету, тем самым способствует поддержанию бодрствования. [82] В исследовании эффективности кофеина у пациентов с БП и гиперсомнией наблюдалось умеренное уменьшение ее тяжести,

оцененное по ШСЭ. Таким образом, антигиперсомнический потенциал кофеина нуждается в дальнейшем изучении [83]. Требуют оценки подходы к коррекции циркадианной дисфункции – применение препаратов, содержащих мелатонин [84–86], фототерапия, усиление физической активности, которые могут быть рассмотрены в качестве дополнительных методов лечения нарушений цикла сон–бодрствование при БП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА \ (пп. 1–6, 8–10, 12–16, 18–27, 29–35, 37–57, 59–76, 78–83 см. REFERENCES)

7. Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В. Гиперсомния при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2014; 19 (6): 9–16.
11. Амосова А.Н., Смоленцева И.Г., Гусейнова П.М., Маслюк О.А., Гаврилова Е.Л. Нарушения сна на ранней стадии болезни Паркинсона у пациентов, не принимающих противопаркинсонические препараты. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116 (6): 77–81.
17. Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2011; 111 (9): 37–42.
28. Ковальзон В.М., Завалко И.М., Дорохов В.Б. Болезнь Паркинсона, дофаминергическая система мозга и регуляция сна. В кн.: Угрюмов М.В., ред. *Нейродегенеративные заболевания: от генома до целостного организма*. Том 1. М.: Научный мир; 2014: 136–61.
36. Украинцева Ю.В., Ковальзон В.М. Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Часть 1. Роль дофамина в циркадианной дисфункции. *Физиология человека*. 2016; 42 (4): 110–9.
58. Нодель М.Р., Яхно Н.Н., Украинцева Ю.В. Синдром нарушения поведения в фазе сна с быстрыми движениями глаз при болезни Паркинсона. *Неврологический журнал*. 2015; 20 (6): 28–34.
77. Литвиненко И.В. Некогнитивные предикторы деменции при болезни Паркинсона. В кн.: Иллариошкин С.Н., Левин О.С., ред. *Болезнь Паркинсона и расстройства движений*. М.; 2014: 86–9.
84. Нодель М.Р. Современные возможности терапии нарушений сна у пациентов с болезнью Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2013; (2): 30–4.
85. Нодель М.Р. Гиперсомния и циркадные нарушения при болезни Паркинсона. *Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика*. 2016; (4): 45–50.
86. Украинцева Ю.В., Ковальзон В.М. Циркадианная регуляция и ее расстройства у пациентов с болезнью Паркинсона. Ч. 2. Экспериментальные модели, альфа-синуклеин и мелатонин. *Физиология человека*. 2016; 42 (5): 108–20.

REFERENCES

1. Frucht S., Rogers J.D., Greene P.E., Gordon M.F., Fahn S. Falling asleep at the wheel: motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology*. 1999; 52 (9): 1908–10.
2. De Cock V.C., Vidailhet M., Arnulf I. Sleep disturbances in patients with parkinsonism. *Nat. Clin. Pract. Neurol*. 2008; 4 (5): 254–66.
3. Hobson D.E., Lang A.E., Martin W.R., Razmy A., Rivest J., Fleming J. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep

- in parkinson's disease: a survey by the Canadian movement disorders Groupe. *JAMA*. 2002; 287 (4): 455–63.
4. Homann C.N., Wenzel K., Suppan K., Ivancic G., Crevenna R., Ott E. Sleep attacks – facts and fiction: a critical review. *Adv. Neurol.* 2003; 91: 335–41.
 5. Paus S., Brecht H.M., Köster J., Seeger G., Klockgether T., Wülner U. Sleep attacks, daytime sleepiness and dopamine agonists in parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2003; 18 (6): 659–67.
 6. Brodsky M.A., Godbold J., Roth T., Olanow C.W. Sleepiness in parkinson's disease: a controlled study. *Mov. Disord.* 2003; 18 (6): 668–72.
 7. Nodel M.R., Yakhno N.N., Ukraintseva U.V. Hypersomnia in Parkinson's disease. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014; 19 (6): 9–16. (in Russian)
 8. Tandberg E., Larsen J.P., Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in parkinson's disease: a community-based study. *Mov. Disord.* 1999; 14 (6): 922–7.
 9. Gjerstad M., Aarsland D., Larsen J.P. Development of daytime somnolence over time in parkinson's disease. *Neurology*. 2002; 58 (10): 1544–6.
 10. Abbott R., Ross G., White I., Tanner C.M., Masaki K.H., Nelson J.S. et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of parkinson's disease. *Neurology*. 2005; 65 (9): 1442–6.
 11. Amosova N.A., Smolentseva I.G., Guseynova P.M., Maslyuk O.A., Gavrilov E.L. Sleep disorders in the early stage of Parkinson's disease in untreated patients. *Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016; 116 (6): 77–81. (in Russian)
 12. Wienecke M., Werth E., Poryazova R., Baumann-Vogel H., Bassetti C.L., Weller M. et al. Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? *Sleep Res.* 2012; 21 (6): 710–7.
 13. Gallagher D.A., Lees A.J., Schrag 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.
 14. Rye D.B. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2006; 6 (2): 169–76.
 15. Suzuki K., Miyamoto T., Miyamoto M., Okuma Y., Hattori N., Kamei S. et al. Excessive daytime sleepiness and sleep episodes in Japanese patients with parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2008; 271 (1–2): 47–52.
 16. Spindler M., Gooneratne N.S., Siderowf A., Duda J.E., Cantor C., Dahodwala N. Daytime sleepiness is associated with falls in Parkinson's disease. *Park. Dis.* 2013; 3 (3): 387–91.
 17. Litvinenko I.V., Krasakov I.V., Tikhomirova O.V. Sleep disorders in patients with dementia in Parkinson's disease. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 111 (9): 37–42. (in Russian)
 18. Gjerstad M., Wentzel-Larsen T., Aarsland D., Larsen J.P. Insomnia in Parkinson's Disease: frequency and progression over time. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007; 78 (5): 476–9.
 19. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14 (6): 540–5.
 20. Hogl B., Arnulf I., Comella C., Ferreira J., Iranzo A., Tilley B. et al. Scales to assess sleep impairment in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov. Disord.* 2010; 25 (16): 2704–16.
 21. Merino-Andrew M., Arnulf I., Konofal E., Derenne J.P., Agid Y. Unawareness of naps in parkinson's disease and in disorders with excessive daytime sleepiness. *Neurology*. 2003; 60 (9): 1553–4.
 22. Littner M. R., Kushida C., Wise M., Davila D.G., Morgenthaler T., Lee-Chiong T. et al. Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*. 2005; 28 (1): 113–21.
 23. Arnulf I., Konofal E., Merino-Andrew M., Houeto J.L., Mesnage V., Welter M.I. et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology*. 2002; 58 (7): 1019–24.
 24. Baumann C., Ferini-Strambi L., Waldvogel D., Werth E., Bassetti C.L. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness—a narcolepsy-like disorder? *J. Neurol.* 2005; 252 (2): 139–45.
 25. Moller J.C., Unger M., Stiasny-Kolster K., Kausner Y., Penzel T., Oertel W.H. et al. Continuous sleep EEG monitoring in PD patients with and without sleep attacks. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15: 238–41.
 26. Ataide M., Franco C.M., Lins O.G. Daytime sleepiness and Parkinson's disease: the contribution of the multiple sleep latency test. *Sleep Disord.* 2014; 2014: 767 181.
 27. Velseboer D.C., de Haan R.J., Wieling W., Goldstein D.S., de Bie R.M. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2011; 17 (10): 724–9.
 28. Koval'zon V.M., Zavalko I.M., Dorokhov V.B. Parkinson's disease, cerebral dopaminergic system and sleep regulation. In: Ugrymov M.V., ed. *Neurodegenerative Disorders from Genome to the Entire Organism. Vol. 1 [Neyrodegenerativnye zabolovaniya: ot genoma do tselostnogo organizma. Tom 1]*. Moscow: Nauchnyy Mir; 2015: 136–61. (in Russian)
 29. De Keyser J., Ebinger G., Vauquelin G. Evidence for a widespread dopaminergic innervation of the human cerebral neocortex. *Neurosci. Lett.* 1989; 104 (3): 281–5.
 30. Trotti L.M., Rye D.B. Neurobiology of sleep: the role of dopamine in Parkinson's disease. In: Chaudhuri K.R., Tolosa E., Schapira A., Poewe W., eds. *Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease*. Oxford: Oxford University Press; 2009: 165–76.
 31. Rye D.B. Two faces of Eve: dopamine modulations of wakefulness and sleep. *Neurology*. 2004; 63 (8, Suppl. 3): S2–7.
 32. Thannickal T.C., Lai Y.Y., Seigel J.M. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease. *Brain*. 2007; 130 (Pt. 6): 1586–95.
 33. Druout X., Moutereau S., Nguyen J.P., Lefaucheur J.P., Créange A., Remy P. et al. Low levels of ventricular CSF orxin/gipocretine in advanced PD. *Neurology*. 2003; 61 (4): 540–3.
 34. Frauscher B., Poewe W. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease. In: Chaudhuri K.R., Tolosa E., Schapira A., Poewe W., eds. *Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease*. Oxford: Oxford University Press; 2009: 205–13.
 35. Poryazova R., Benninger D., Waldvogel D., Bassetti C.L. Excessive daytime sleepiness in parkinson's disease: characteristics and determinants. *Eur. Neurol.* 2010; 63 (3): 129–35.
 36. Ukraintseva Yu.V., Koval'zon V.M. Circadian regulation and their disturbances in patients with Parkinson Disease. Part 1. The dopamine role in circadian dysfunction. *Fiziologiya cheloveka*. 2016; 42 (4): 110–9. (in Russian)
 37. Van den Heuvel C.J., Lushington K. Chronobiology and insomnia: pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Expert Rev. Neurother.* 2002; 2 (2): 249–60.
 38. Silva E.J., Wang W., Ronda J.M., Wyatt J.K., Duffy J.F. Circadian and wake-dependent influences on subjective sleepiness, cognitive throughput, and reaction time performance in older and young adults. *Sleep*. 2010; 33 (4): 481–90.
 39. Buysse D.J., Monk T.H., Carrier J., Begley A. Circadian patterns of sleep, sleepiness, and performance in older and younger adults. *Sleep*. 2005; 28 (11): 1365–76.
 40. Waterhouse J. Circadian rhythms and cognition. *Prog. Brain Res.* 2010; 185: 131–53.
 41. Ralph M.R., Foster R.G., Davis F.C., Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*. 1990; 247 (4945): 975–8.
 42. Weaver D.R. The suprachiasmatic nucleus: a 25-year retrospective. *J. Biol. Rhythms*. 1998; 13 (2): 100–12.
 43. Lewy A.J. Melatonin as a marker and phase-resetter of circadian rhythms in humans. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1999; 460: 425–34.
 44. Selmaoui B., Touitou Y. Reproducibility of the circadian rhythms of serum cortisol and melatonin in healthy subjects: a study of three different 24-h cycles over six weeks. *Life Sci.* 2003; 73 (26): 3339–49.
 45. Breen D.P., Vuono R., Nawarathna U., Fisher K., Shneerson J.M., Reddy A.B. et al. Sleep and circadian rhythm regulation in early Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014; 71 (5): 589–95.
 46. Breen D.P., Nombela C., Vuono R., Jones P.S., Fisher K., Burn

- D.J. et al. Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2016; 31 (7): 1062–6.
47. Videnovic A., Noble C., Reid K.J., Peng J., Turek F.W., Marconi A. et al. Circadian melatonin rhythm and excessive daytime sleepiness in Parkinson disease. *JAMA Neurol.* 2014; 71 (4): 463–9.
 48. Peralta C.M., Frauscher B., Seppi K., Wolf E., Wenning G.K., Högl B. et al. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2009; 24 (14): 2076–80.
 49. Razmy A., Lang A.E., Shapiro C.M. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists. *Arch. Neurol.* 2004; 61 (1): 97–102.
 50. Shpirer I., Miniovitz A., Klein C. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease: a polysomnography study. *Mov. Disord.* 2006; 21 (9): 1432–8.
 51. Tavora D.G., de Bruin V.M., Lopes Gama R., Lopes E.M., Jorge I.F., de Bruin P.F. The nature of excessive sleepiness and sudden sleep onset in Parkinson's disease. *Sleep Sci.* 2014; 7 (1): 13–8.
 52. Mahale R., Yadav R., Pal P.K. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in young- and older-onset Parkinson disease: a questionnaire-based study. *Sleep Med.* 2014; 15 (6): 642–6.
 53. Ford A.H., Duncan G.W., Firbank M.J., Yarnall A.J., Khoo T.K., Burn D.J. et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson disease: magnetic resonance imaging study. *Mov. Disord.* 2013; 28 (6): 832–6.
 54. Iranzo A., Tolosa E. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. In: Chaudhuri K.R., Tolosa E., Schapira A., Poewe W., eds. *Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease*. Oxford: Oxford University Press; 2009: 205–13.
 55. Neikrug A.B., Maglione J.E., Liu L., Natarajan L., Avanzino J.A., Corey-Bloom J. et al. Effects of sleep disorders on the non-motor symptoms of Parkinson disease. *J. Clin. Sleep Med.* 2013; 9 (11): 1119–29.
 56. Roth T., Rye D.B., Borchert L.D., Bartlett C., Bliwise D.L., Cantor C. et al. Assessment of sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease patients taking dopamine agonists. *Sleep Med.* 2003; 4 (4): 275–80.
 57. Ylikoski A., Martikainen K., Sarkanen T., Partinen M. Parkinson's disease and narcolepsy-like symptoms. *Sleep Med.* 2015; 16 (4): 540–4.
 58. Nodel' M.R., Yakhno N.N., Ukraintseva Yu.V. Rapid eye movement sleep behavioral disorder in Parkinson's disease. *Neurologicheskii zhurnal.* 2015; 20 (6): 28–34. (in Russian)
 59. Stevens S., Comella C.L., Stepanski E.J. Daytime sleepiness and alertness in patients with Parkinson disease. *Sleep.* 2004; 27 (5): 967–72.
 60. Bušková J., Klempř J., Majerová V., Picmausová J., Sonka K., Jech R. et al. Sleep disturbances in untreated Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2011; 258 (12): 2254–9.
 61. Rothman S.M., Mattson M.P. Sleep disturbances in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular Med.* 2012; 14 (3): 194–204.
 62. Partinen M. Epidemiology of sleep disorders. *Handb. Clin. Neurol.* 2011; 98: 275–314.
 63. Chung S., Bohnen N.I., Albin R.L., Frey K.A., Muller M.L., Chervin R.D. Insomnia and sleepiness in Parkinson disease: associations with symptoms and comorbidities. *J. Clin. Sleep Med.* 2013; 9 (11): 1131–7.
 64. Monaca C., Duhamel A., Jacquesson M.J., Ozsancak C., Destée A., Guieu J.D. et al. Vigilance troubles in Parkinson's disease: a subjective and objective polysomnographic study. *Sleep Med.* 2006; 7 (5): 448–53.
 65. Yong M.H., Fook-Chong S., Pavanni R., Lim L.L., Tan E.K. Case control polysomnographic studies of sleep disorders in Parkinson's disease. *PLoS ONE.* 2011; 6 (7): e22 511.
 66. Körner Y., Meindorfner C., Möller J.C., Stiasny-Kolster K., Haja D., Cassel W. et al. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 19 (11): 1298–305.
 67. Ondo W.G., Dat. Vuong K., Khan H., Atassi F., Kwak C., Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001; 57 (8): 1392–6.
 68. Gjerstad M.D., Alves G., Wentzel-Larsen T., Aarsland D., Larsen J.P. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology.* 2006; 67 (5): 853–8.
 69. Compta Y., Santamaria J., Rattietal L., Tolosa E., Iranzo A., Muñoz E. et al. Cerebrospinalhypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia. *Brain.* 2009; 132 (12): 3308–17.
 70. Kaynak D., Kiziltan G., Kaynak H., Benbir G., Uysal O. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment. *Eur. J. Neurol.* 2005; 12 (3): 199–207.
 71. Chaudhuri K.R., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (5): 464–74.
 72. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9 (3): 185–200.
 73. Alberto C.O., Trask R.B., Quinlan M.E., Hirasawa M. Bidirectional dopaminergic modulation of excitatory synaptic transmission in orexin neurons. *J. Neurosci.* 2006; 26 (39): 10 043–50.
 74. Katsuki H., Michinaga S. Anti-Parkinson drugs and orexin neurons. *Vitam. Horm.* 2012; 89: 279–90.
 75. Monti J.M., Monti D. The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med. Rev.* 2007; 11 (2): 113–33.
 76. Pagano G., Molloy S., Bain P.G., Rabiner E.A., Chaudhuri K.R., Brooks D.J. et al. Sleep problems and hypothalamic dopamine D3 receptor availability in Parkinson diseases. *Neurology.* 2016; 87 (23): 2451–6.
 77. Litvinenko I.V. Non predictors of dementia in Parkinson's disease. In: Illarioshkin S.N., Levin O.S., eds. *Parkinson's Disease and Disorders of Movement [Bolezni' Parkinsona i rasstroystva dvizheniy]*. Moscow; 2014: 86–9. (in Russian)
 78. Naismith S.I., Hons B.A., Terpening Z., Lewis S.J. Neuropsychological functioning in parkinson's disease: differential relationships with self-reported sleep-wake disturbances. *Mov. Disord.* 2011; 26 (8): 1537–41.
 79. Ataide M., Franco C., Lins O.G. Daytime sleepiness in parkinson's disease: perception, influence of drugs, and mood disorder. *Sleep Disord.* 2014; 2014: 939 713.
 80. Ferreira J. J., Katzenschlager R., Bloem B.R., Bonuccelli U., Burn D., Deuschl G. et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES reviewon therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013; 20 (1): 5–15.
 81. Högl B., Saletu M., Brandauer E., Glatzl S., Frauscher B., Seppi K. et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial. *Sleep.* 2002; 25 (8): 905–9.
 82. Van Diepen H.C., Lucassen E.A., Yassenkov R., Groenen I., Ijzerman A.P., Meijer J.H. et al. Caffeine increases light responsiveness of the mouse circadian pacemaker. *Eur. J. Neurosci.* 2014; 40 (10): 3504–1.
 83. Rodrigues T. M., Castro Caldas A., Ferreira J.J. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2016; 27: 25–34.
 84. Nodel' M.R. Current possibilities of therapy for sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurologiya. Neyropsikhiatriya. Psikhosomatika.* 2013; (2): 30–4. (in Russian)
 85. Nodel' M.R. Hypersomnia and circadian disturbances in Parkinson's disease. *Neurologiya. Neyropsikhiatriya. Psikhosomatika.* 2016; (4): 45–50. (in Russian)
 86. Ukraintseva Yu.V., Koval'zon V.M. Circadian regulation and their disturbances in patients with Parkinson Disease. Part 2. Experimental models, alpha-synucleine and melatonine. *Fiziologiya cheloveka.* 2016; 42 (5): 108–20. (in Russian)